

**MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

**Kiemelkedő morbiditású és mortalitású szülészeti-nőgyógyászati kórképek és beavatkozások vizsgálata a gyógyulási eredmények javítására és a megelőzés újabb eszközeinek feltárására**



**Dr. Póka Róbert**

**DEBRECENI EGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI INTÉZET  
2020**

**TARTALOMJEGYZÉK**

1. BEVEZETÉS, NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÁTTEKINTÉS .....	4
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	8
3. KIEMELKEDŐ MORBIDITÁSÚ ÉS MORTALITÁSÚ SZÜLÉSZETI-NŐGYÓGYÁSZATI KÓRKÉPEK ÉS BEAVATKOZÁSOK.....	10
3.1. VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT TROMBÓZISHAJLAM.....	10
3.1.1. Betegek és módszerek.....	10
3.1.2. Eredmények.....	14
3.1.3. Megbeszélés.....	27
3.2. SZÜLÉSZETI VÉRZÉSEK.....	30
3.2.1. Betegek és módszerek.....	30
3.2.2. Eredmények.....	30
3.2.3. Megbeszélés.....	33
3.3. SZÜLÉSBEFEJEZŐ MŰTÉTEK.....	35
3.3.1. Betegek és módszerek.....	35
3.3.2. Eredmények.....	36
3.3.3. Megbeszélés.....	42
3.4. MÉHEN BELÜLI ELHALÁS.....	44
3.4.1. Betegek és módszerek.....	44
3.4.2. Eredmények.....	44
3.4.3. Megbeszélés.....	47
3.5. OXIDATÍV STRESSZ VIZSGÁLATA PREECLAMPSIÁBAN.....	48
3.5.1. Betegek és módszerek.....	48
3.5.2. Eredmények.....	49
3.5.3. Megbeszélés.....	50
3.6. IN VITRO VIZSGÁLATOK NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOKBAN.....	52
3.6.1. Betegek és módszerek.....	52
3.6.2. Eredmények.....	53
3.6.3. Megbeszélés.....	60

3.7. TECHNOLÓGIÁVÁLTÁS A NŐGYÓGYÁSZATI MŰTÉTI ELLÁTÁSBAN.....	72
3.7.1. Betegek és módszerek.....	72
3.7.2. Eredmények.....	73
3.7.3. Megbeszélés.....	99
4. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK .....	121
5. KÖZLEMÉNYEIM.....	123
Eredményeim közvetlenül megalapozó közleményeim	123
A disszertációhoz kapcsolódó közleményeim.....	135
Egyéb közleményeim.....	149
6. SZCIENTOMETRIA .....	159
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	163
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	164

## 1. BEVEZETÉS, NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÁTTEKINTÉS

A nemzetközi standardok szerint készített halállokai statisztikák nem tartalmazzák elkülönítetten a thromboembolia és vérzés okozta halálozásokat. Globális felmérések szerint a fejlett világban az előbbi, a fejlődő országokban pedig az utóbbi vezet az anyai halálozás okainak gyakorisági listáját.

### 1. Táblázat

Generatív korú nők leggyakoribb nem nemi szervi halállokainak előfordulása Magyarországon

<b>Év</b>	<b>Ischaemiás szívbetegség (I20-I25) 14-44 éves nők körében</b>	<b>Agyi infarktus- agyembolia-trombózis (I63-I66) 14-44 éves nők körében</b>	<b>Máshova nem osztályozható tünet-jel-lelet (R00-R99) 14-44 éves nők körében</b>	<b>Vér-vérképző szervek-immunrendszer (D50-D89) 14-44 éves nők körében</b>
<b>1995</b>	1021	75	24	7
<b>1996</b>	866	77	5	14
<b>1997</b>	801	63	13	12
<b>1998</b>	828	70	12	21
<b>1999</b>	777	64	12	22
<b>2000</b>	650	64	5	15
<b>2001</b>	565	44	15	9
<b>2002</b>	497	54	18	16
<b>2003</b>	463	49	5	14
<b>2004</b>	498	43	16	8
<b>2005</b>	482	31	20	19
<b>2006</b>	366	36	8	17
<b>2007</b>	375	41	8	11
<b>2008</b>	327	35	7	15

<b>2009</b>	326	35	14	14
<b>2010</b>	340	22	19	15
<b>2011</b>	288	25	20	11
<b>2012</b>	282	23	12	14
<b>2013</b>	255	29	7	10
<b>2014</b>	238	23	10	12
<b>2015</b>	213	15	10	16
<b>2016</b>	196	21	13	9
<b>2017</b>	202	25	18	14

A mindennapi szülészeti gyakorlatban kiemelkedő fontosságú kórképek a vetélés, a méhen belüli elhalás, a preeclampsia, a thromboembolia és a masszív szülészeti vérzés. Mindhárom kórkép szoros kapcsolatban áll a véralvadási rendszer prokoaguláns és antikoaguláns tényezőivel, valamint azok öröklött és szerzett rendellenességeivel. A véralvadási rendszer veleszületett és szerzett rendellenességei a nőgyógyászati gyakorlatban is jelentős szereppel bírnak. A hormonális fogamzásgátlás legsúlyosabb szövődménye a thromboembolia. A menstruációs zavarok és az uterinális eredetű meddőség is gyakran a lokális véralvadási rendszer működési zavarára vezethető vissza (1. Táblázat).

A nemzetközi és a KSH egészségügyi statisztikáiban a thromboemboliás halálozások specifikusan nem jelennek meg, de az ischaemiás szívbetegségek, agyi embolia, máshova nem osztályozható halálokok és vérképzőszervi rendellenességek kategóriáinak generatív korú nőkre történő szűkítésével becsülhető a véralvadási rendszer rendellenességeinek szerepe a populációs szintű halálozásban. A preeclampsia szintén kiemelkedő szereppel bír az anyai és a perinatális mortalitásban. A fejlett világban epidémiaszerűen emelkedik a császármetszések gyakorisága és ma már ez a kedvezőtlen trend az anyai mortalitás és morbiditás egyik meghatározó tényezőjévé vált. Bár a várandósságban vagy gyermekágyban bekövetkező halálesetek száma alacsony, a szülészeti tevékenység minőségének megítélésében kiemelkedő fontossággal bír.

A KSH tájékoztatási adatbázisának legfrissebb adatai szerint évente közel másfél ezer nő hal meg petefészekrákban, méhtrákból vagy méhnyakrákban (1). A kismencedei nemi szervek

rosszindulatú daganatainak halálozását lényegesen meghaladja az emlőrák évi 2100 esetet érintő halálozása (2. Táblázat).

2.Táblázat. Női nemi szervi halálokok előfordulása Magyarországon

Év	Petefészekrák (C56)	Méhnyakrák (C53)	Méhtestrák (C54)	Várandósság- gyermekágy (O00-O99)	Emlőrák (C50)
1995	649	546	372	17	2239
1996	606	541	343	12	2339
1997	589	543	367	21	2323
1998	586	484	418	6	2356
1999	637	500	386	4	2356
2000	652	481	381	10	2316
2001	617	539	364	5	2304
2002	612	513	347	8	2234
2003	679	465	366	7	2309
2004	666	493	334	4	2285
2005	612	416	219	5	2085
2006	610	420	243	8	2059
2007	660	424	227	8	2045
2008	687	418	234	17	2108
2009	687	396	230	18	2169
2010	675	379	239	14	2011
2011	700	414	292	9	2138
2012	700	426	287	9	2096
2013	739	405	275	13	2167

<b>2014</b>	729	420	326	6	2107
<b>2015</b>	727	476	264	5	2220
<b>2016</b>	696	396	317	11	2223
<b>2017</b>	744	377	315	14	2123

A nőorvoslás korszpecifikus területei révén a nők születésüktől halálukig rendszeresen találkoznak gyakorló szülész-nőgyógyással, ezért e szakmának kiemelkedő jelentősége lehet az emlőrák megelőzésében és korai felismerésében.

A doktori mű felöleli a kandidátusi fokozat megszerzése óta végzett tudományos munkám jelentős részét. Tudományos érdeklődésem konzekvensen a mortalitás és morbiditás szempontjából legfontosabb szülészeti és nőgyógyászati kórképek és a technológiaváltás területeire összpontosult. A szüléset-nőgyógyászat az orvostudomány tipikusan multidiszciplináris területe. A mindennapi nőorvoslásban kiemelt fontosságú a társszakmákkal való együttműködés. A legnagyobb kihívást jelentő szülészeti-nőgyógyászati betegségek megkövetelik a gyakorló nőorvos lehető legmélyebb jártasságát a molekuláris biológiában, mikrobiológiában, hemosztazeológiában, intenzív betegellátásban, népegészségügyben, pszichológiában, szociológiában, klinikai onkológiában, sugárterápiában, daganatsebészetben és a transzlációs kutatásban.

Egy vezető klinikus számára kiemelt felelősséget jelent tudományterülete minél szélesebb körű művelése, valamint a következő generáció kinevelése és tudományos érdeklődése csíráinak elvetése. Elődeimhez hasonlóan én is tiszteletben tartottam diákjaim és klinikus tanítványaim érdeklődését és vállaltam ambícióik lehető legszélesebb körű támogatását. Az egyéni és közös tudományos érdeklődés, valamint a társadalom igényeit szem előtt tartva, a doktori mű minden részterülete egyformán fontos tudományos munkát mutat be. A fejezetek sorrendjét didaktikai szempontok határozták meg, így az érdemi tudományos tevékenység szempontjából nem hordoznak fontossági sorrendet.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A disszertáció első fejezetében összefoglalt vizsgálatok célja

- a thrombosis-hajlam szerzett és öröklött formáinak populációs szintű előfordulásának meghatározására, valamint a szülészeti és nőgyógyászati prevencióban, a diagnosztikában és a terápiában való alkalmazás lehetőségeinek feltárására.

A második fejezetben részletezett vizsgálatok célja

- a fibrinogén-szint várandósság alatti változásának populációs szintű elemzése és súlyos szülészeti vérzésekkel való összefüggésének tisztázása, valamint a prevencióba, diagnosztikába és terápiás gyakorlatba való bevezetésének alátámasztása.

A disszertációm harmadik fejezetében kitűzött céljaim

- a császármetszések kapcsán végzett magzatvíz bakteriológiai vizsgálatok diagnosztikai szerepének értékelése;
- a szilikongumi haranggal végzett vacuum extractiók hazai bevezetése és értékelése;
- az emelkedő császármetszés-frekvencia okainak feltárása és a csökkentés lehetőségeinek elemzése.

A negyedik fejezetben célul tűztem ki

- a méhen belüli magzat-elhalások szülészeti, gazdasági és társadalmi okainak populációs szintű elemzését.

Az ötödik fejezetben részletezett in-vitro vizsgálataim célkitűzése

- a vérplazma és vér myelogén alakos elemei által kifejtett oxidatív hatás preeclampsziában játszott szerepének in vitro elemzése.

A hatodik fejezet célkitűzése a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok egyes kóroki és kórjóslati tényezőinek, valamint a műtéti kezelés optimalizálásának vizsgálata volt:

- a vér myelogén alakos elemei által kifejtett oxidatív hatás nőgyógyászati rosszindulatú daganatokban játszott szerepének elemzése;
- biomarker vizsgálatok (poli-ADP-ribóz-polimeráz (PARP) expresszió, BRCA-státusz, miRNS polimorfizmus, tumorszuppresszor gének metilációs szintje petefészekrákban) prognosztikai szerepének feltárása petefészekrákban;
- méhnyakrák-sejtek in vitro citosztatikum-érzékenységének javítása önemulzifikációs vivőanyag-rendszerrel;



A hetedik fejezet célkitűzése a nőgyógyászati technológiafejlesztésében elért eredményeim elemzése volt:

- méhnyak rákmegelőző állapotainak műtéti kezelése;
- a preoperatív brachyterápia szerepének vizsgálata a méhtestrák kezelésében;
- az endoszkópos és nyitott hysterectomia hysterectomiák összehasonlító vizsgálata;
- a méhtestrák nyílt és endoszkópos műtéti kezelése eredményességének összehasonlítása;
- a nyílt és az endoszkópos radikális műtéttel kezelt korai méhnyakrák túlélési eredményeinek összehasonlítása;
- a fertilitás-megtartó onkológiai kezelés; és
- az őrszem-nyirokcsomó diagnosztika szerepének vizsgálata korai méhnyakrákban.

A disszertációmban részletezett valamennyi vizsgálatnak közös célja a szülészet-nőgyógyászat és a nőgyógyászati onkológia ellátási körébe tartozó legmagasabb mortalitású kórképek morbiditásának csökkentése volt.

### **3. KIEMELKEDŐ MORBIDITÁSÚ ÉS MORTALITÁSÚ SZÜLÉSZETI-NŐGYÓGYÁSZATI KÓRKÉPEK ÉS BEAVATKOZÁSOK**

#### **3.1. VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT THROMBOSIS-HAJLAM**

##### **3.1.1. Betegek és módszerek**

###### *APC-rezisztencia*

Az aktivált protein C (APC)-rezisztencia fenotípus vizsgálatát kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel végeztük. A funkcionális tesztben PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel mértük a betegek aktivált parciális thromboplastin idejét (APTI) aktivált protein-C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és APC hozzáadása nélkül, majd az eredményeket ráta formájában adtuk meg (APC jelenlétében mért APTI / APTI). Nagy esetszámú mintából meghatároztuk az APC-ráta átlagértékét és standard deviációját. Az átlagtól 1xSD-vel kisebb érték alatti eseteket tekintettük pozitívnak (APC-rezisztens), a többit pedig negatívnak (APC-szenzitív).

###### *FV Leiden és FII 20210A kimutatása PCR-rel*

Genomiális DNS-t izoláltunk a perifériás fehérvérsejtekből QIAamp Blood Kit (QIAGEN, Hilden, Németország) felhasználásával. A faktor V Leiden (FVL) és prothrombin 20210A variáns kimutatását az izolált DNS target-szakaszainak PCR amplifikációját követően a HindIII illetve MnlI restriktív enzimmel történő emésztés termékeinek gél-elektroforézisével végeztünk. Vérmintát vettünk 147 egészséges roma személytől Kelet-Magyarország három településén. Ugyanazon a három településen élő 407 etnikailag magyar személy képezte a kontroll csoportot.

###### *Foszfolipidellenes antitestek*

###### *IgG, IgA és IgM típusú $\beta_2$ -glycoprotein I ellenes antitest-szintek mérése*

A béta2-glycoprotein I-ellenes antitestek mennyiségét ELISA módszerrel határoztuk meg. Antigénként tisztított humán béta2-glycoprotein I-et (Chrystal Chem.Inc., USA) használtunk 10 mg/ml koncentrációban 96-lyukú polystyren lemezekben (Cellstar No 655 180, Greiner Labortechnik, Németország). Az antigénhez kötött ellenanyagok mennyiségét torma-peroxidázzal jelzett antihumán-IgG, IgA és IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Dánia) mutattuk ki O-phenylendiamin-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szubsztrát felhasználásával. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgA és IgM típusú ellenanyagok mennyiségét pedig

U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok normál szérum szintjének felső határa sorrendben 14,6 SGU/ml, 43,0 U/ml és 34,0 U/ml volt.

#### *IgG, IgA és IgM típusú kardiolipin-ellenes antitestek mérése*

A kardiolipin ellenes antitestek mennyiségi meghatározását ELISA módszerrel végeztük. Antigénként marha kardiolipint (Sigma Immunochemicals Inc., Mo, USA) alkalmaztunk. Blokkoló oldatként 10% borjúsavót tartalmazó foszfátpuffert használtunk. Mintáinkat 1:100 hígításban mértük le. Az antigénhez kötött ellenanyagokat tormaperoxidázzal jelölt anti-humán-IgG, IgA és IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Dánia), O-phenylendiamin-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> szubsztrát felhasználásával mértük. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgA és IgM típusú ellenanyagok mennyiségét pedig U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok normál szérum szintjének felső határa sorrendben 22,0 SGU/ml, 8,0 U/ml és 16,0 U/ml volt.

#### *Kérdőíves felmérés*

Ötszázkilencven fogamzásgátlót szedett nőnél vizsgáltuk a családi anamnézis és a faktor V genetikai vizsgálat hatékonyságát a tablettaszedés alatt kialakuló thrombosis előrejelzésében.

#### *Keresztmetszeti tanulmány*

Az orális fogamzásgátlók szedésével kapcsolatos relatív thrombosis-kockázatának becsléséhez összehasonlítottuk a MVT előfordulását a pozitív és negatív eredményű csoportban. Megvizsgáltuk az APC-rezisztens és szenzitív esetek relatív thrombosis-kockázatát a teljes anyagban, valamint a fogamzásgátlót korábban, illetve jelenleg szedők között. Meghatároztuk a mélyvénás thrombosis vonatkozásában pozitív családi anamnézisű esetek relatív thrombosis kockázatát a negatív családi anamnézisűekhez viszonyítva.

Keresztmetszeti tanulmányban vizsgáltuk 13 Leiden-mutáció hordozó nő APC-vel szembeni érzékenységét a fogamzásgátló szedésének tartama (<3 hónap vs. >3 hónap) függvényében. A vérvétel és az APC-ráta meghatározása standard körülmények között történt. Fogamzásgátlót szedő FVL hordozók körében végzett prospektív vizsgálat során elemeztük az APC-ráta változását a gyógyszereszedés során. A gyógyszereszedés előtt mért APC ráta szedés alatti változását t-próbával vizsgáltuk. Variancia-analízissel és lineáris regresszióval elemeztük a ráta változásának és a fogamzásgátló szedés tartamának összefüggését.

A szerzett thrombophilia leggyakoribb oka a foszfolipid-ellenes antitestek emelkedett titere. Keresztmetszeti tanulmányt végeztünk fiatal nők körében a foszfolipid-ellenes antitestek előfordulásának és az orális fogamzásgátlás kapcsolatának vizsgálatára. Az IgG, IgA és IgM típusú anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I és antikardiolipin ellenanyagok szérumszintjét validált ELISA módszerrel mértük meg.

### *Szűrés*

A reproduktív egészség legmarkánsabb mutatója a termékenység. A reproduktív diszfunkciót a meddőségi panaszok előfordulásával, valamint a spontán vetélések gyakoriságával értékeltük. Összehasonlítottuk az APC-rezisztencia vizsgálattal pozitív és negatív eredményű esetekben a reproduktív diszfunkció két paraméterének relatív kockázatát. A szűrési anyag 1049 esetében áll rendelkezésünkre adat az előzményben szereplő várandósságokról, 1045 esetben pedig arról, hogy volt-e meddőségi panasz. Sterilitás alatt azt értettük, hogy egy éves védekezés nélküli házaset mellett nem jött létre várandósság függetlenül attól, hogy a probléma a későbbiekben megoldódott vagy sem. Vizsgálati populációnk 972 esetében áll rendelkezésünkre adat arról, hogy az illetőnek volt-e mélyvénás thrombosis, illetve 971 esetben a családra vonatkozó thromboemboliás anamnézist is felvettük. Ötszázhetven esetünk az APC-ráta meghatározása idején kombinált orális fogamzásgátlót szedett, 338 esetünk korábban szedett valamilyen fogamzásgátlót, és 133-an soha nem szedtek ilyen készítményt. Mindhárom csoportban meghatároztuk az APC-rezisztensek szenzitívekhez viszonyított relatív thrombosis-kockázatát.

### *Thrombosis elszervedett esetek felkutatása*

Kétéves belgyógyászati anyagban 76 generatív korú mélyvénás thrombosis (MVT) miatt hospitalizált nőbeteg azonosítottunk. Kérdőíves felmérésünkben ötvenen (65,8%) vállalták a részvételt. Az 50-ből 34-nél végeztünk FV genetikai vizsgálatot. Elemeztük a thrombosis, a gestációs események, a fogamzásgátlás, az FV genotípus és az esetleges társuló thrombophiliás tényezők kapcsolatát.

### *FVL-hordozók eset-kontroll vizsgálata*

Párosított eset-kontroll tanulmányunkban szűrővizsgálattal kiemelt 286 FVL hordozó nő reproduktív egészségi mutatóit hasonlítottuk össze a kontrollokéval. A kontrollok random

szelekciója során szűrési anyagunkból 286 olyan FV vad típusú nőt választottunk ki, akinek születési dátuma és a szűrővizsgálat éve a párosított esetéhez viszonyítva 1 éves szórással azonos volt. További beválogatási kritériumként alkalmaztuk a fogamzásgátló szedésére vonatkozó azonos státuszt.

Eset-kontroll vizsgálatban hasonlítottuk össze fogamzásgátlót szedők és nem szedők anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titerét és az emelkedett titer gyakoriságát factor V Leiden hordozó és vad genotípusú nőkben. 313 nem terhes, rokoni kapcsolatban nem álló nőnél határoztuk meg a factor V genotípust és az IgG típusú anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I ellenanyag titerét. Hatvanhat nő hordozta a Leiden mutációt, 247 pedig vad genotípusú volt. Közülük 137 szedett kombinált fogamzásgátlót a szűrés idején.

Eset-kontroll kohort tanulmányt végeztünk a thrombosis profilaxis szerepének vizsgálatára 145 FVL-hordozó nő 301 várandóssága, illetve gyermekágyas időszaka során. Struktúrált interjú során és kórlapi adatok segítségével rögzítettük adatainkat a várandósságok és a szülés lefolyásáról, a szövődményekről és a során alkalmazott thrombosis-profilaxisról. Logisztikai regressziós modellben vizsgáltuk a várandósságban, illetve gyermekágyban kialakuló mélyvénás thrombosis előfordulását befolyásoló tényezőket.

#### *APC-rezisztencia prospektív vizsgálata*

A fogamzásgátlással kapcsolatos tanácsadás keretében végzett APC-rezisztencia szűréssel kiemelt nőknél prospektív adatgyűjtést végeztünk. Részletes szóbeli és írásos tájékoztatást adunk a rendellenesség biológiai hátteréről és egészségügyi vonatkozásairól, különös tekintettel a fokozott kockázattal járó körülményekről (pl. hormonális fogamzásgátlás, várandósság, immobilizáció, elhízás, műtét utáni állapot stb.), valamint a thromboemboliás eredetű kórképek megelőzésének lehetőségeiről. A prospektív adatgyűjtés kiterjedt az esetleges társuló hajlamosító tényezők felderítésére, a fogamzásgátlási gyakorlatra, a gesztációs eseményekre, az azokban alkalmazott profilaxisra és az általános egészségi állapotra.

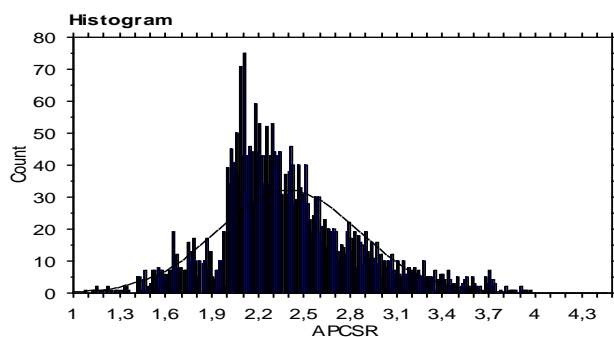
A veleszületett thrombosis-hajlam legsúlyosabb formája az antithrombin-III (AT-III) deficit. A DE ÁOK Hematológiai Tanszékével folytatott több évtizedes együttműködés során együtt gondozott esetek közül öt AT-III deficiens nő esetében sikerült várandósságot elérni. Az 5 eset 9 várandósságának részletes elemzésével vizsgáltuk a kórkép szülészeti aspektusait.

### 3.1.2. Eredmények

#### APC-rezisztencia

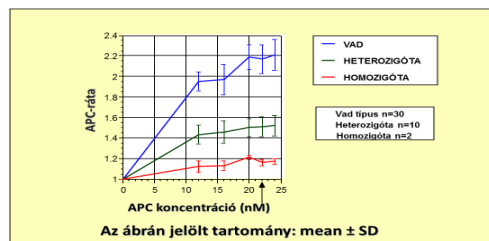
Háromezer-egyszáznegyven nőnél végeztük el az APC-rezisztencia fenotípusának meghatározását funkcionális vizsgálattal. Az APC ráta átlagértéke 2,368 volt (min.=1,07, max.=3,98, SD=0,438). A teljes vizsgálati anyagban 8,1 % volt az APC-rezisztensek gyakorisága (1. Ábra). Negyvenkettő kiválasztott esetben elvégzett DNS-szekvenálással validáltuk a funkcionális teszt érzékenységét a faktor V Leiden heterozigóta és homozigóta hordozóinak azonosításában (2. Ábra).

1. Ábra. APC-ráta gyakorisági diagramja



2. Ábra. APC-ráta FV genotípusonként

APC-ráta függése az APC koncentrációjától II. generációs APTI alapú tesztben



Populációs felméréseink a FVL és a prothrombin (FII) 20210A előfordulási gyakorisága thrombosisos családi anamnézisű populációban lényegesen magasabb, mint kontrolok között. thrombophiliás populációban 2,5-szer magasabb volt a heterozigóták gyakorisága, és meglepően gyakran fordult elő a mutáció homozigóta formája. A FII 20210A mutáció heterozigóta formájának prevalenciája (2,7%) szintén meghaladta az európai átlagot. A kétféle mutáció együttes jelenléte egészségesek között nem fordult elő, thrombophiliások között azonban 8 (3,7%) ilyen esetet találtunk. Ezek között hat beteg mindkét mutációra heterozigóta volt, egy páciens FVL homozigóta és heterozigóta FII 20210A hordozó volt, és egy betegben volt jelen FVL heterozigóta allél homozigóta FII 20210A variánsal.

3. Táblázat. FVL és prothrombin 20210A variáns előfordulása Magyar és roma etnikumban

	Magyar etnikum	Roma etnikum
	n=407	n=147
<b>Faktor V Leiden</b>		

Vad típus	367 (90,2%)	129 (87,8%)
Heterozigóta	40 (9,8%)	15 (10,2%)
Homozigóta	0	3 (2,0%)
Allélfrekvencia (95%CI)	4,9% (3,4-6,4%)	7,14% (4,2-10,1%)
<b>Prothrombin 20210</b>		
GG	396 (97,3%)	143 (97,3%)
GA	11 (2,7%)	4 (2,7%)
AA	0	0
Allélfrekvencia (95%CI)	1,4% (0,6-2,1%)	1,36% (0,04-2,7%)

Az eredmények a FVL magyarokhoz viszonyított magasabb frekvenciáját igazolták észak-magyarországi romák között. A magyar nemzetiségűek között észlelt gyakoriság is jóval meghaladja a kaukázusi átlagot. A FII 20210A mutáció prevalenciája hasonló volt a két csoportban (3. Táblázat). A magyar vizsgálati populációban nem találtunk homozigóta FV Leiden személyt, a romák között azonban 3 ilyen genotípusú egyén is volt. A kétféle mutáció együttes jelenléte egy személyben volt kimutatható (homozigóta faktor V Leiden heterozigóta FII variánssal kombinálva).

Vizsgálataink eredménye szerint az APC-rezisztencia vizsgálat lényegesen magasabb pozitív prediktív értékkel képes jelezni a hormonális fogamzásgátlás thromboemboliás szövődményét, mint a thromboemboliás családi vagy egyéni anamnézis

4.Táblázat. APC-rezisztencia vizsgálat és anamnézis hatékonysága MVT-kockázat szűrésében

Szűrő módszer	APC-rezisztencia		Családi anamnézis	
	Családi	Egyéni	Genotípus	Egyéni anamnézis
Szenzitivitás	0,24	0,2	0,35	0,40
Specifitás	0,88	0,86	0,82	0,79
Pozitív prediktív érték	0,65	0,03	0,24	0,04
Negatív prediktív érték	0,82	0,98	0,88	0,98

Hetvenkét Leiden heterozigóta hordozó nő részletes thrombophilia kivizsgálása során gyakran azonosítottunk társult thrombophiliás tényezőket (5. Táblázat).

5. Táblázat. Társult thrombophiliás tényezők előfordulása MVT-t elszenvedett FVL-hordozókban

---

FII var 20210A	heterozigóta 4, homozigóta 1 eset
AT-III deficit	1, emelkedett szint 17 eset
PC deficit	0 eset, emelkedett 19 eset
PS deficit	18 eset, emelkedett 0 eset

---

Hematológiai betegek szülészeti konziliárusaként a thrombosis hajlam legsúlyosabb eseteinek ellátásában vettem részt. Öt öröklött AT-III deficit es beteg kilenc várandósságának gondozása során egyedi kockázatbecsléssel adaptált faktorpótlás és antikoaguláns kezelés révén négy egészséges gyermek megszületését értük el. A 9 várandósságból 3-at már előzményi MVT-t követően sikerült elérni. Az antikoaguláns terápia ellenére két esetben alakult ki recidív MVT (a 8-ik, illetve 23-ik terhességi héten). Egyiküknél korai vetélés következett be, a másik várandósság érett élveszületéssel végződött. Egy korábban thrombosiszt még nem elszenvedett betegünkönél a 7-ik terhességi héten pulmonális embolia alakult ki, azonban terápiás antikoaguláció mellett sikerült a várandósságot a 32-ik hétig folytatni és a koraszülöttséget leszámítva egészséges újszülöttet világra hozni. A négy egészséges gyermeket eredményező várandósság mindegyikére jellemző, hogy az acecumarollal vagy kismólsúlyú heparinnal (LMWH-val) biztosított gyógyszeres terápia mellett antithrombin koncentrátum alkalmazására is sor került.

A kilenc várandósság részletes adatait a 6. Táblázat foglalja össze.



## 6. Táblázat. Antithrombin-III deficiens nők gesztációs eseményei és kezelésük

Table 1 Clinical data of patients

Patient	Age (years)	Parity	Family history of VTE	VTE before pregnancy	Risk	Treatment before pregnancy	Treatment during pregnancy	Treatment at delivery	Treatment after pregnancy	VTE during pregnancy	Pregnancy outcome	Maternal outcome	Neonatal outcome
1	21 [1]	1	negative	DVT (left iliofemoral), 2005	Not considered	Acenocoumarol	Enoxaparin 30 mg OD, from gw 4 to gw 8 enoxaparin 40 mg BID + ATC then acenocoumarol	-	Acenocoumarol	DVT at gw 7 (left iliofemoral, right iliac)	gw 8 miscarriage	Recovered	Fetal death (gw 8)
2	27 [2]			High	High	Acenocoumarol	Enoxaparin 50 mg BID + ATC 2500 IU OD then 1500 IU 3tw from gw 25 to ATC 2500 IU 3tw	LMMH was withheld 50 IU of ATC daily for two days	Acenocoumarol	No	gw 39 induced vaginal delivery	Healthy	Healthy (2640 g)
3	19 [1]	1	DVT	None	High	None	None	-	None	No	gw 19 miscarriage	Healthy	Fetal death (gw 19)
4	20 [2]			None	None	None	None	-	None	No	gw 20 miscarriage	Healthy	Fetal death (gw 20)
5	21 [3]			None	None	None	Enoxaparin 40 mg OD from gw 11 enoxaparin BID + ATC 1500 IU 2tw	-	Enoxaparin 40 mg BID for 4 weeks	No	gw 28 miscarriage	Healthy	Fetal death (gw 28)
6	22 [4]			None	None	None	Enoxaparin 60 mg BID from gw 7 to enoxaparin 50 mg from gw 12 BID + ATC 2500 IU 3tw	LMMH was withheld 50 IU of ATC daily for two days	Acenocoumarol	PE at gw 7	gw 32 preterm delivery, pri <del>nt</del> cases, etc.	Healthy	Healthy (1640 g)
7	26 [1]	1	DVT	None	Low	None	Enoxaparin 40 mg OD then BID, from gw 20 enoxaparin 60 mg BID + 1000 IU ATC 2tw; from gw 26 2000 IU 3tw	LMMH was withheld 50 IU of ATC daily for two days	Enoxaparin 60 mg BID for six weeks	No	gw 35 primary ces. sec.	Healthy	Healthy (4140 g)
8	32 [1]	1	DVT	DVT (left calf), 2006	High	None	From gw 23 enoxaparin 80 mg BID	LMMH was withheld 30 IU of ATC daily for two days	Warfarin	DVT (right femoral) at gw 23	gw 38 primary ces. sec.	Recovered	Healthy (2640 g)
9	21 [1]	0	DVT	DVT (bilat. iliofemoral), 2008	High	Acenocoumarol	From gw 6 enoxaparin 40 mg BID + 2500 IU ATC 3tw	LMMH was withheld 50 IU of ATC daily for two days	Acenocoumarol	No	gw 13 miscarriage	Healthy	Fetal death (gw 13)

2tw, two times weekly; 3tw, three times weekly; ATC, antithrombin concentrate; DVT, deep vein thrombosis; gw, gestational week; IU, international Unit; LMMH, low-molecular-weight heparin; mg, milligram; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

*Foszfolipidellenes antitestek*

Az átlagos foszfolipid-ellenes antitest-szint fogamzásgátlót szedők és nem szedő nők között jelentősen nem különbözött (7. Táblázat).

7. Táblázat. Foszfolipid-ellenes antitest-titerek fogamzásgátlót szedők és nem szedők között

<b>Antifoszfolipid antitest</b>	<b>Szedők (n=96)</b>	<b>Nem szedők (n=127)</b>	<b>p</b>
<b>Anti-β2-glycoprotein-I</b>			
IgG SGU/ml (SD)	6,2 (6,0)	5,2 (5,1)	0,17
IgA U/ml (SD)	8,9 (5,0)	10,7 (11,6)	0,17
IgM U/ml (SD)	8,1 (9,8)	8,3 (7,0)	0,88
<b>Anticardiolipin</b>			
IgG SGU/ml (SD)	6,3 (7,7)	6,8 (7,8)	0,63
IgA U/ml (SD)	2,2 (2,3)	2,0 (1,7)	0,47
IgM U/ml (SD)	5,5 (9,9)	4,2 (3,7)	0,18

Azonban, az emelkedett titerű foszfolipid-ellenes antitestek előfordulása lényegesen magasabb volt fogamzásgátlót szedő nők között (8. Táblázat).

8. Táblázat. Emelkedett foszfolipid-antitest titerű esetek gyakorisága fogamzásgátlót szedők és nem szedők között

<b>Emelkedett titerű antitest</b>	<b>Szedők (n=96)</b>	<b>Nem szedők (n=127)</b>	<b>OR (95%CI)</b>
<b>Anti-β2-glycoprotein-I</b>			
IgG	8	3	4,0 (1,1-15,3)
IgA	0	1	-
IgM	3	0	-
<b>Anticardiolipin</b>			
IgG	3	7	0,5 (0,1-2,2)
IgA	3	1	4,0 (0,4-39,9)
IgM	3	4	1,0 (0,2-4,5)
<b>Bármelyik antitest</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>2,3 (1,1-5,1)</b>

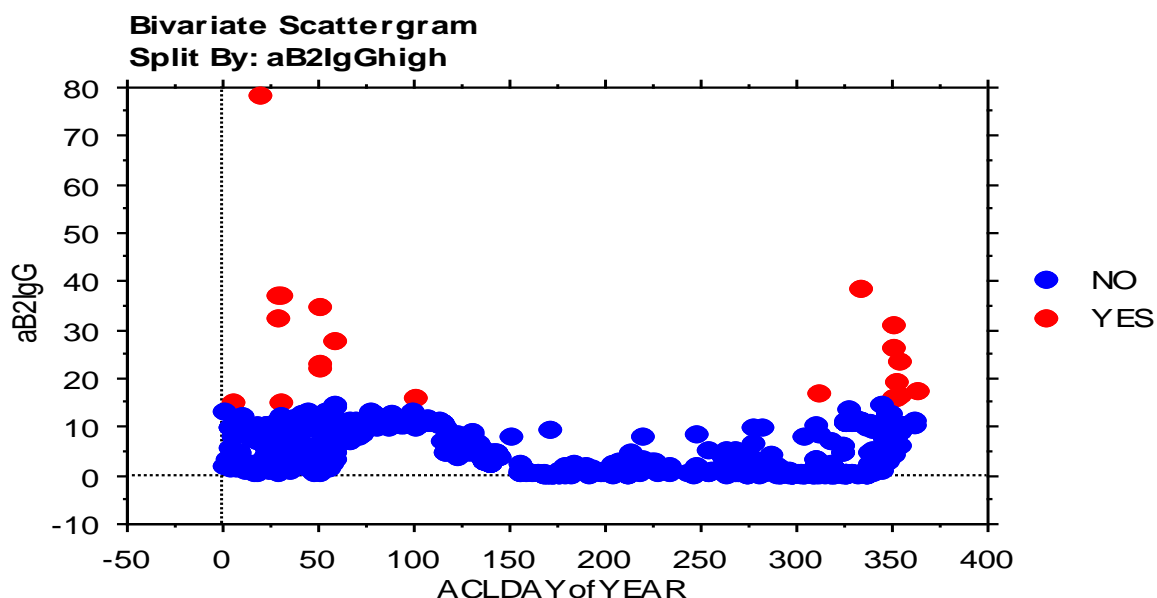
Az emelkedett anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titer előfordulása faktor V Leiden heterozigóták körében lényegesen gyakoribb orális kombinált fogamzásgátló (OAC) szedése esetén, mint a nem-szedők között (9. Táblázat).

9. Táblázat. Emelkedett anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titer előfordulása fogamzásgátlót szedő és nem szedő FVL hordozókban

<b>Anti-<math>\beta</math>2-glycoprotein I IgG titer</b>	<b>Nem-szedő</b>	<b>OAC-szedő</b>	<b>Összes</b>
Emelkedett	0	6	6
Normál	34	26	60
<b>Összes</b>	<b>34</b>	<b>32</b>	<b>66</b>

Chi<sup>2</sup> –próba p-értéke 0,0081

3. Ábra. Emelkedett anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titer előfordulása a naptári év egyes napjain



A szerzett thrombophilia leggyakoribb okát képező foszfolipid-ellenes antitestek előfordulásának vizsgálata során tett megfigyelésünk szerint ezek megjelenése jellegzetes évszaki eloszlást mutat. Emelkedett anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titerű eseteket leggyakrabban a téli hónapokban észleltünk (3. Ábra).

*Szűrés*

Ezer főt meghaladó populációs szintű vizsgálatban megerősítettük, hogy a spontán vetélés előfordulása APC-rezisztensek között lényegesen gyakrabban fordul elő, mint APC-szenzitívek között (OR=2,87; 95%CI 1,70-4,84) (10. Táblázat).

10. Táblázat. Vetélés előfordulása APC-szenzitív és -rezisztens populációban

	Nem volt spontán vetélés	Előfordult spontán vetélés	Összesen
APC-szenzitív	796	35	804
APC-rezisztens	214	27	245
Összesen	987	62	1049

Ugyanebben a vizsgálatban populációs szinten igazoltuk, hogy a meddőségi panasz előfordulása APC-rezisztensek között gyakoribb, mint az APC-szenzitívek között (OR=4,04; 95%CI 1,79-9,1) (11. Táblázat).

11. Táblázat. Meddőségi panasz előfordulása APC-szenzitív és -rezisztens populációban

	Nem volt steril periódus	Előfordult steril periódus	Összesen
APC-szenzitív	790	11	801
APC-rezisztens	231	13	244
Összesen	1021	24	1045

Szűrési anyagunkban az APC-rezisztensek között lényegesen nagyobb eséllyel fordult elő a családi anamnézisben thrombosis (OR=2,54; 95%CI 1,84-3,48) és a proband thrombosisa (OR=3,72; 95%CI 1,87-7,42). A fogamzásgátlót még soha nem szedettekre szűkített

vizsgálatban az APC-rezisztensek thrombosis-esélye nem volt magasabb, mint az APC-szenzitíveké (OR=0,944; 95%CI 0,08-10,70). Ezzel szemben a fogamzásgátlót korábban szedett alanyok között az APC-rezisztensek lényegesen magasabb eséllyel számoltak be korábban elszenvedett thrombosisról (OR=2,50; 95%CI 1,06-5,95).

### *Thrombophiliás alanyok eset-kontroll vizsgálata*

Eset-kontroll vizsgálatunkba 286 FVL heterozigóta hordozó és 286 FV vad típusú életkorra, előzményi összesített gesztációs korra és fogamzásgátló-szedés tartamára illesztett kontrollt vontunk be. Átlag életkoruk egyformán 24,6 év, fogamzásgátló szedésük tartama 20,3 hónap, előző terhességeik átlagos össztartama 21 hét volt. Az FVL heterozigóta hordozók között lényegesen gyakrabban fordult elő vetélés és meddőség, mint a vad típusúak között. A heterozigóta hordozók között 3,09—szor nagyobb eséllyel fordult elő a családban thrombosis és 5,45-ször nagyobb eséllyel fordult elő a proband thrombosisa, mint a vad típusúak között (12. Táblázat).

12. Táblázat. Vetélés és meddőség előfordulása FVL-hordozók és FV vad típusúak eset-kontroll vizsgálatában

Results I.				Results II.		
	Heterozygous	Wild	p	Odds ratios of adverse reproductive health measures among FVL carriers		
				OR	95%CI	
Spontaneous abortion	25/286	12/286	0,0256	Spontaneous abortion	2,19	1,18-4,44
Infertility	21/286	10/286	0,0412	Infertility	2,22	1,01-4,75
				Thrombosis in family	3,09	2,11-4,52
				Proband thrombosis	5,45	2,24-13,35

Százhuszonnyolc FVL heterozigóta hordozó gesztációs anamnézisében 8 esetben fordult elő legalább egy spontán vetélés és egy esetben késői méhen belüli elhalás. A 461 FV vad típusú kontroll között 26 fordult elő legalább egy spontán vetélés és 2 esetben fordult elő késői méhen belüli elhalás. A spontán vetélés és a méhen belüli elhalás esélye FVL hordozókban magasabb volt, mint FV vad típusú kontrollok között (OR<sub>vetélés</sub>=1,12; 95%CI 0,49-2,53;

$OR_{iu.elhalás}=1,81$ ; 95%CI 0,16-20,1), de ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A sikertelen várandósságok (vetélés és méhen belüli elhalás együttléve) tekintetében azonban a két csoport várandósságainak különbsége szignifikánsnak bizonyult (11/117 vs. 16/445;  $OR=2,5$ ; 95%CI 1,2-5,13).

Háromszázegy FVL heterozigóta hordozó periconceptionálisan elkezdett LMWH prophylaxissal és anélkül viselt várandósságait összehasonlítva az előzményi vetélések és a kombinált thrombophilia előfordulási gyakoriságában nem észleltünk különbséget (13. Táblázat). Ugyanakkor, az index várandósságban a vetélés rizikóját szignifikánsan emelő tényezőnek bizonyult a kombinált thrombophilia jelenléte, a periconceptionális elkezdett LMWH-prophylaxis pedig szignifikánsan csökkentette a vetélés kockázatát (14. Táblázat).

13. Táblázat. Előzményi vetélés, LMWH profilaxis, kombinált thrombophilia gyakorisága és vetélés FVL-hordozók index terhességében

	<b>LMWH prophylaxis (n)</b>	<b>LMWH prophylaxis nélkül (n)</b>	<b>p</b>
<b>Esetszám</b>	48	253	
<b>Előzményi vetélés</b>	9	35	0,781
<b>Kombinált thrombophilia</b>	10	33	0,157
<b>Vetélés</b>	2	38	0,042

14. Táblázat. Várandósság alatt kialakuló MVT-t befolyásoló tényezők FVL-hordozókban

	<b>p</b>	<b>OR</b>
<b>Thrombosis</b>	0,9968	4,948
<b>Előzményi thrombosis</b>	0,7286	0,781
<b>Életkor</b>	0,6786	1,013
<b>Várandósság éve</b>	0,4302	1,015
<b>LMWH-prophylaxis</b>	0,0356	0,172
<b>Kombinált thrombophilia</b>	0,0033	3,853

Külön tanulmányban vizsgáltuk a FVL hordozók várandósságaiban alkalmazott LMWH-prophylaxis hatását a szülészeti mutatókra. Eredményeink szerint LMWH-prophylaxis mellett gyakrabban következik be idő előtti burokrepedés és fájásgyengeség, és nagyobb az esélye,

hogy a várandósság nem vetéléssel, hanem szüléssel fejeződik be. A prophylaxisban részesült várandósságok között gyakoribb volt a császármetszés, de a koraszülés, a preeclampsia, a magzati retardatio, a lázas szövődmények és a vérzéses szövődmények tekintetében nem volt jelentős különbség a két csoport között (15. Táblázat).

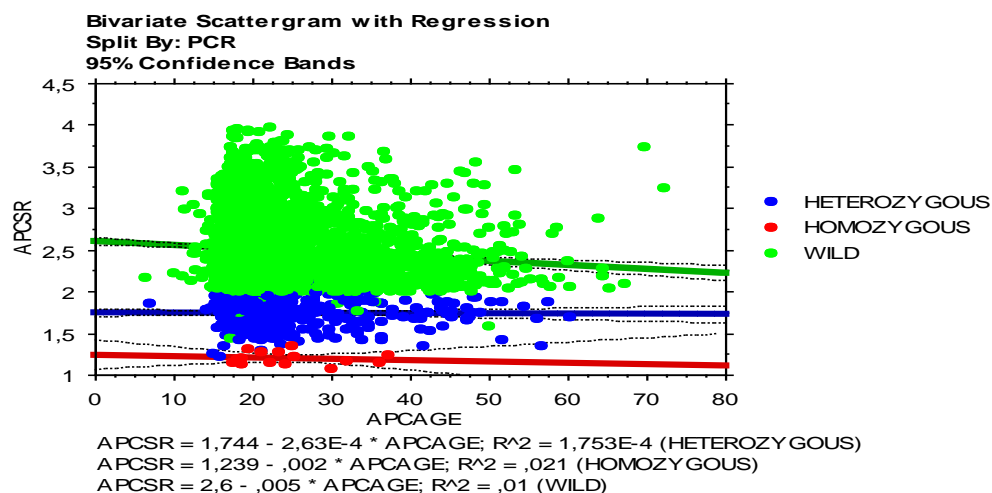
15. Táblázat. LMWH-profilaxisban részesült és a nélkül gondozott FVL-hordozók gesztációs eseményei és szülészeti kórképei

	<b>Prophylaxissal</b>	<b>Prophylaxis nélkül</b>	<b>p</b>
<b>Betegek száma</b>	39	124	-
<b>Várandósságok száma</b>	48	253	-
<b>Várandósságok átlagos tartama (hét)</b>	33,2	27,6	0,016
<b>Előzményi MVT</b>	21	15	0,001
<b>Előzményi korai veszteség</b>	9	35	0,781
<b>Kombinált thrombophilia</b>	10	33	0,157
<b>Átlagos BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,9	23,0	0,038
<b>Átlag életkor (év)</b>	27,7	24,7	0,001
<b>Korai vetélés</b>	2	38	0,042
<b>Késői magzati veszteség</b>	2	11	0,691
<b>Szülés</b>	39	161	0,018
<b>Koraszülés</b>	4	25	0,402
<b>Preeclampsia</b>	5	8	0,074
<b>Lepényi elégtelenség</b>	9	18	0,051
<b>Magzati retardatio</b>	3	6	0,284
<b>Idő előtti burokrepedés</b>	10	4	0,001
<b>Fájásgyengeség</b>	8	4	0,001
<b>Abruptio placentae</b>	2	2	0,120
<b>Császármetszés</b>	15	18	0,001
<b>Postpartum vérzés</b>	3	4	0,112
<b>Lázás szövődmény</b>	3	7	0,390
<b>Átlagos születési súly (g)</b>	3140	3150	0,982
<b>MVT az index várandósságban</b>	2	23	0,257

### APC-rezisztencia prospektív vizsgálata

Az APC-ráta jelentősen nem változott az életkor függvényében, fogamzásgátlót tartósan szedő FV vad-típusú nők között (4. Ábra), azonban a tablettá etinil-ösztradiol (EE) komponense mennyiségének növekedésével párhuzamosan csökkent (16. Táblázat).

#### 4. Ábra. APC-ráta az életkor függvényében FV genotípusonként



#### 16. Táblázat. APC-ráta a napi ösztrogén-dózis függvényében

##### Group Info for APCSR

##### Grouping Variable: CURRENT EE

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
0	566	2,322	,288	,536	,023
20EE	143	2,204	,201	,448	,037
30-40-30EE	199	2,192	,118	,344	,024
30EE	124	2,212	,176	,419	,038
35EE	157	2,093	,140	,374	,030
50EE	13	2,093	,085	,292	,081

Azonos ösztrogén-tartalmú, de eltérő gesztagént (150 µg desogestrel vs. 75 µg gestoden) tartalmazó fogamzásgátlókat tartósan szedő FV vad típusú nők APC-rátaiban nem találtunk szignifikáns különbséget sem a 20 µg EE-t, sem a 30 µg EE készítmény-párok összehasonlítása során (17. és 18. Táblázat).



17. Táblázat APC-ráta összehasonlítása 20 mcg etinil-ösztradiolt + 75 mg destodent és 20 mcg etinil-ösztradiolt + 150 mg desogestrelt tartalmazó fogamzásgátlót szedők között

Unpaired t-test for APCSR

Grouping Variable: CURRENT PROGEST

Hypothesized Difference = 0

Inclusion criteria: 20EE WILD from apc2ACL01.svd

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
150DESOGESTREL, 75GESTODEN	-,229	95	-1,433	,1552

Group Info for APCSR

Grouping Variable: CURRENT PROGEST

Inclusion criteria: 20EE WILD from apc2ACL01.svd

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
150DESOGESTREL	92	2,421	,119	,345	,036
75GESTODEN	5	2,650	,168	,410	,183

18. Táblázat APC-ráta összehasonlítása 30 mcg etinil-ösztradiolt + 75 mg destodent és 20 mcg etinil-ösztradiolt + 150 mg desogestrelt tartalmazó fogamzásgátlót szedők között

Unpaired t-test for APCSR

Grouping Variable: CURRENT PROGEST

Hypothesized Difference = 0

Inclusion criteria: 30EE WILD from apc2ACL01.svd

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
150DESOGESTREL, 75GESTODEN	,029	96	,334	,7395

Group Info for APCSR

Grouping Variable: CURRENT PROGEST

Inclusion criteria: 30EE WILD from apc2ACL01.svd

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
150DESOGESTREL	76	2,353	,147	,383	,044
75GESTODEN	22	2,324	,059	,243	,052

Sorozatméréseink során megállapítottuk, hogy a 35 µg EE-t és 250 µg norgestimatot tartalmazó fogamzásgátló tabletta szedésének első 3 hónapjában jelentősen csökken az APC-ráta, de hosszú távú szedés során ez normalizálódik (19. Táblázat). Ezzel szemben a szintén 35 µg EE tartalmú, de gesztagén komponensként 2 mg cypropteront tartalmazó kombinált fogamzásgátló szedésének első 3 hónapjában kialakuló APC-ráta csökkenés hosszú távú szedés során sem normalizálódik (20. Táblázat).

19. Táblázat. APC-ráta 35 mcg etinil-ösztadiol + 250mg norgesztimát tartalmú fogamzásgátlót <3 hónapja, > 3 hónapja szedők és fogamzásgátlót soha nem szedettek körében

**Unpaired t-test for APCSR**

**Grouping Variable: USER STATUS**

**Hypothesized Difference = 0**

**Inclusion criteria: NEVER+NORGESTIMATE from apc2ACL01.svd**

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
LONG, NEVER	-,202	397	-2,504	,0127
LONG, SHORT	,163	67	1,726	,0890
NEVER, SHORT	,365	368	2,937	,0035

**Group Info for APCSR**

**Grouping Variable: USER STATUS**

**Inclusion criteria: NEVER+NORGESTIMATE from apc2ACL01.svd**

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
LONG	49	2,163	,128	,357	,051
NEVER	350	2,365	,301	,549	,029
SHORT	20	2,001	,122	,349	,078

20. Táblázat. APC-ráta 35 mcg etinil-ösztadiol + 2mg ciproteron tartalmú fogamzásgátlót <3 hónapja, > 3 hónapja szedők és fogamzásgátlót soha nem szedettek körében

**Unpaired t-test for APCSR**

**Grouping Variable: USER STATUS**

**Hypothesized Difference = 0**

**Inclusion criteria: NEVER+CPT from apc2ACL01.svd**

	Mean Diff.	DF	t-Value	P-Value
LONG, NEVER	-,328	413	-4,594	<,0001
LONG, SHORT	-,094	72	-,672	,5037
NEVER, SHORT	,234	357	1,274	,2036

**Group Info for APCSR**

**Grouping Variable: USER STATUS**

**Inclusion criteria: NEVER+CPT from apc2ACL01.svd**

	Count	Mean	Variance	Std. Dev.	Std. Err
LONG	65	2,037	,163	,404	,050
NEVER	350	2,365	,301	,549	,029
SHORT	9	2,131	,089	,298	,099

### *Császármetszések vérvesztése APC-érzékeny és APC-rezisztens esetekben*

Háromszáznyolcvannégy császármetszésen átesett várandós esetében volt lehetőségünk a műtéti vérvesztés összehasonlítására ismert APC-érzékenységi lelet alapján. Eredményeink szerint az APC-rezisztens várandósok szülési vérvesztése lényegesen kevesebb volt, mint az APC-érzékenyeké (21. Táblázat).

21. Táblázat. Császármetszéssel szült APC-rezisztens és APC-érzékeny várandósok fontosabb perioperatív adatai

	<b>APC-rezisztens (n=43)</b>	<b>APC-érzékeny (n=341)</b>	<b>p</b>
<b>Lepényleválás (n)</b>	2	25	0,51
<b>Átlag életkor (év)</b>	29,8	29,3	0,51
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,7	29,1	0,51
<b>Előzményi gesztációk tartama (hét)</b>	37,6	37,8	0,61
<b>LMWH-prophylaxis (n)</b>	22	12	0,0001
<b>Preoperatív hemoglobín (g/L)</b>	121,0	121,9	0,69
<b>Postoperatív hemoglobín (g/L)</b>	117,2	104,2	0,01

### 3.1.3. Megbeszélés

Dahlback 1994-ben a familiáris thrombophilia egyik új típusaként írta le a véralvadási rendszer természetes protein C-vel szembeni csökkent válaszkészségét (2). Bertina ugyanabban az évben fedezte fel az V-ös véralvadási faktor génmutációját, valamint a Gln506 aminosavcsere következtében a mutáns fehérjét a természetes bontóenzim aktivált protein C lassabban képes inaktiválni (3,4). Rövid időn belül nyilvánvalóvá vált, hogy a felfedezés helyéről Leiden-mutációvá keresztelt örökletes rendellenesség (FVL) a venás thromboembolia egyik egyszerűen vizsgálható rizikófaktora (5-10). A felfedezés egy olyan korszakban született, amikor a kombinált orális hormonális fogamzásgátlók (OAC) piaca globális méretűvé vált és az egymással vetélkedő gyógyszergyártók újabb, harmadik generációs gesztagén komponens alkalmazásától várták a biztonságosság javulását (11). Az epidemiológiai vizsgálatok szerint azonban fogamzásgátló szedése FVL hordozókban tovább emelte a gyógyszeresedés eleve fennálló thrombosis-kockázatát (12). A thromboemboliás megbetegedések kiemelkedő

fontossága már az ezredforduló előtt a szülészeti-nőgyógyászati tevékenység számos területén nyilvánvalóvá. A thromboembolia az anyai halálozás vezető okává, a fogamzásgátlás, valamint az egyre népszerűbbé váló menopauzális hormonpótlás leggyakoribb súlyos szövődményévé vált. Felismerve az APC-rezisztencia vizsgálat életre szóló súlyát, már a rendellenesség felfedezését követő évben elkezdtük a vizsgálatok szisztematikus végzését. 1998-ban módszertani javaslatot is tettünk a fogamzásgátló szedését megelőzően végzendő szűrésre vonatkozóan (13). Eredményeink bizonyították, hogy a fogamzásgátlók első alkalommal történő felírása előtt szokásos egyéni és családi anamnézis hatékonysága a thrombosis-kockázat becslésében elmarad az APC-rezisztencia szűréshez képest (14). Számos külföldi vizsgálat igazolta, hogy ez a vizsgálat hasznos lehet súlyos, típusos szülészeti komplikációk (pl. abruptio placentae, preeclampsia, magzati retardatio) okának kivizsgálásában és a véralvadási rendellenesség e kórképek eredetében is szerepet játszhat (15,16). Eredményeink alapján e kórképek sora a vetéléssel és az infertilitással is bővült (17-20). Nagy esetszámú vizsgálatban igazoltuk, hogy a FV vad típusúak APC-vel szembeni érzékenysége is csökken átmenetileg fogamzásgátló szedés alatt és ennek mértéke egyenesen arányos az adott fogamzásgátló készítmény ösztrogén-komponensének dóziséval. Megfigyeléseink szerint a rendkívül változatos gesztagén-komponensű OAC-k között az átmeneti jellegű APC-érzékenység csökkenés a cipropterontartalmú készítmények alkalmazása során bizonyult tartósnak, míg a norgesztimát-tartalmú készítmény esetében 3 hónapon belül normalizálódott.

A thrombosis-hajlam legsúlyosabb veleszületett típusában, antithrombin-III deficitben szenvedő betegek esetében a szoros hematológiai és nőgyógyászati-szülészeti együttműködés lehetővé teszi a sikeres gyermekvállalást (21).

A foszfolipid-ellenes antitestek szerepét a habituális vetelésben és a szerzett thrombosis-hajlamban számos vizsgálat igazolta (22-24). Ezek az ismeretek, valamint a FVL és a vetélések kapcsolatát igazoló eredményeink vezettek bennünket arra, hogy APC-rezisztencia szűrővizsgálatainkat foszfolipid-ellenes antitestek kimutatásával bővítsük. Eredményeink igazolták, hogy  $\beta$ 2-glycoprotein I IgG-ellenes antitestek emelkedett titere gyakrabban fordul elő OAC-t szedő FVL hordozókban, főképp a légúti hurutok előfordulására jellemző téli hónapokban (25,26). Klinikai szempontból ebből az következtethető, hogy FVL hordozók felső légúti hurutja esetén érdemes szüneteltetni az OAC szedését. Az APC-rezisztencia gyakorisága Magyarországon lényegesen magasabb, mint az európai átlag.

Megállapítottuk, hogy a funkcionális teszt alkalmas a faktor V Leiden heterozigóta és homozigóta hordozóinak azonosítására. Roma populációban az FVL allélfrekvenciája csaknem kétszer magasabb, mint a magyar etnikumban.

A hormonális fogamzásgátló szedése előtt végzett APC-rezisztencia vizsgálat magasabb szenzitivitással jelzi a thromboemboliás szövődmény kockázatát, mint a családi anamnézis.

A FVL gyakran társul egyéb veleszületett vagy szerzett thrombophiliás tényezővel.

A szerzett thrombophilia leggyakoribb formája a foszfolipid-ellenes antitestek emelkedett szintje.

Kombinált fogamzásgátló szedés során megjelenő foszfolipid-ellenes antitestek között a anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titer emelkedése a leggyakoribb.

Az anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG titer emelkedése a téli hónapokban a leggyakoribb és leginkább a FVL hordozókban figyelhető meg.

APC-rezisztens nők között gyakoribb a vetélés és a meddőség előfordulása.

FVL hordozók között 3,09—szor nagyobb eséllyel fordult elő a családban thrombosis és 5,45-ször nagyobb eséllyel fordult elő a proband thrombosisa, mint a vad típusúak között.

FVL hordozókban a perikoncepcionálisan elkezdett LMWH-prophylaxis csökkenti a vetélés előfordulását.

FVL hordozók terhességben kialakuló thrombosisának legjelentősebb prognosztikai faktora a kombinált thrombophilia jelenléte.

Az APC-érzékenység az életkor előrehaladtával jelentősen nem változik.

Kombinált fogamzásgátló szedése során az APC-érzékenység az ösztrogén-komponens mennyiségének emelkedésével csökken.

A kombinált fogamzásgátlók szedésének első három hónapjában jelentősen csökken az APC-érzékenység.

A kombinált fogamzásgátlók hosszú távú szedése során a kezdetben csökkent APC-érzékenység gesztagénként norgestimatot tartalmazó készítmény esetén visszatér a kiindulási szintre, míg cypropterontartalmú készítmény esetében tartósan alacsonyabb marad a kiindulási szinthez képest.

APC-rezisztens nők szülési vérvesztése kisebb, mint az APC-érzékenyeké.

## 3.2. SZÜLÉSZETI VÉRZÉSEK

### 3.2.1. Betegek és módszerek

#### *Fibrinogén-szint meghatározás.*

Intézetünk terhesambulanciáján megfordult várandósok körében kértünk hemosztazeológiai vizsgálatot egy esetleges epidurális érzéstelenítés esetére. Számításainkban a szüléstől időben legtávolabb eső mérés eredményét vettük figyelembe. A perifériás vér mintavétele zárt rendszerű 1/10 térfogatú 0,129 M nátrium-citrátot tartalmazó Vacutainer (Beckton&Dickinson) csövekbe történt. Szobahőmérsékleten 2000 g-vel végzett 20 perces centrifugálással nyertünk thrombocytaszegény plazmát, amelyben Clauss-módszeren alapuló BCS2, illetve BSCXP2 hemosztázis automaták segítségével határoztuk meg a fibrinogén-szintet.

#### *Vérzéses szövődmények vizsgálata*

A 2003 és 2013 között klinikánkon előfordult súlyos szülészeti vérzések 656 esetének adatait a kórházi informatikai rendszerben tárolt és a kórlapokban rögzített adatok felhasználásával elemeztük a fibrinogén-szintekkel való összefüggést.

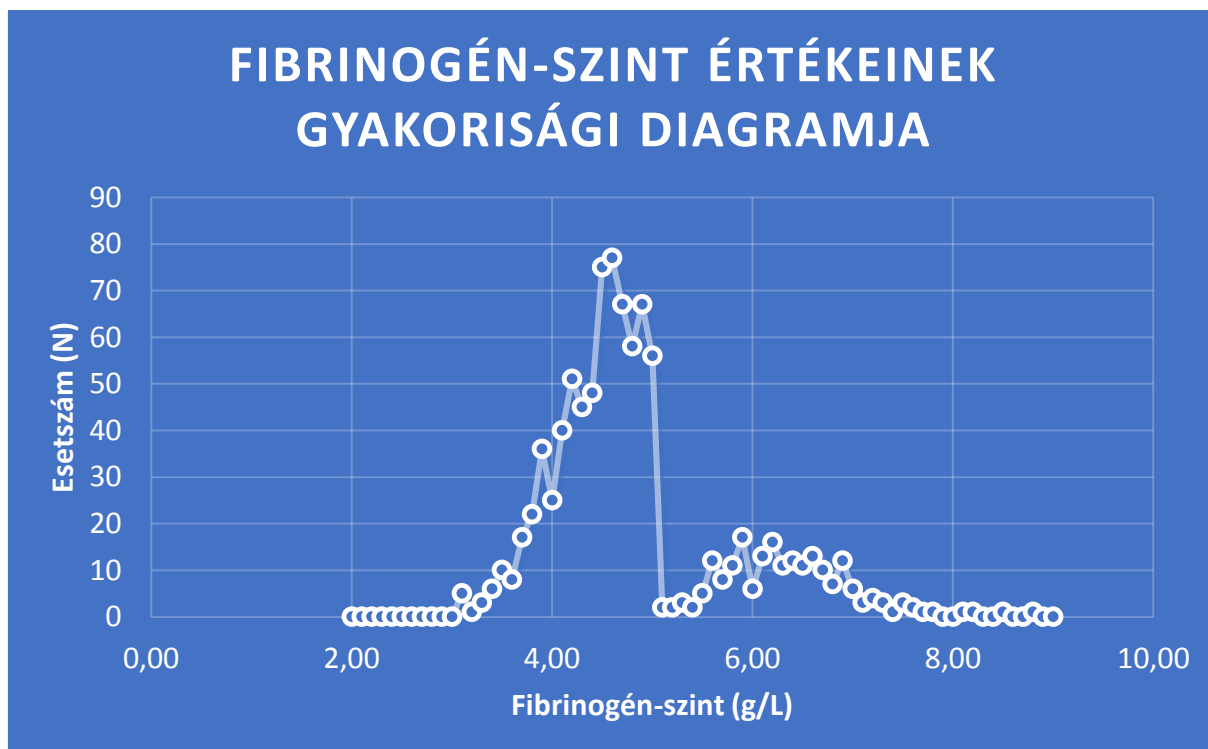
A veleszületett vérzékenység egy rendkívül ritka típusa az oculocután albinismussal társuló Hermansky-Pudlak szindróma, melynek oka a cytosol tárolási funkciójában és a sejtmembrán exocytosisban szerepet játszó AP3 fehérje recesszív génhibája. E ritka kórkép szülészeti vérzésekben alkalmazott kezelésének hatékonyságát vizsgáltuk egy eset szülései kapcsán.

### 3.2.2. Eredmények

#### *Fibrinogén-szint meghatározás.*

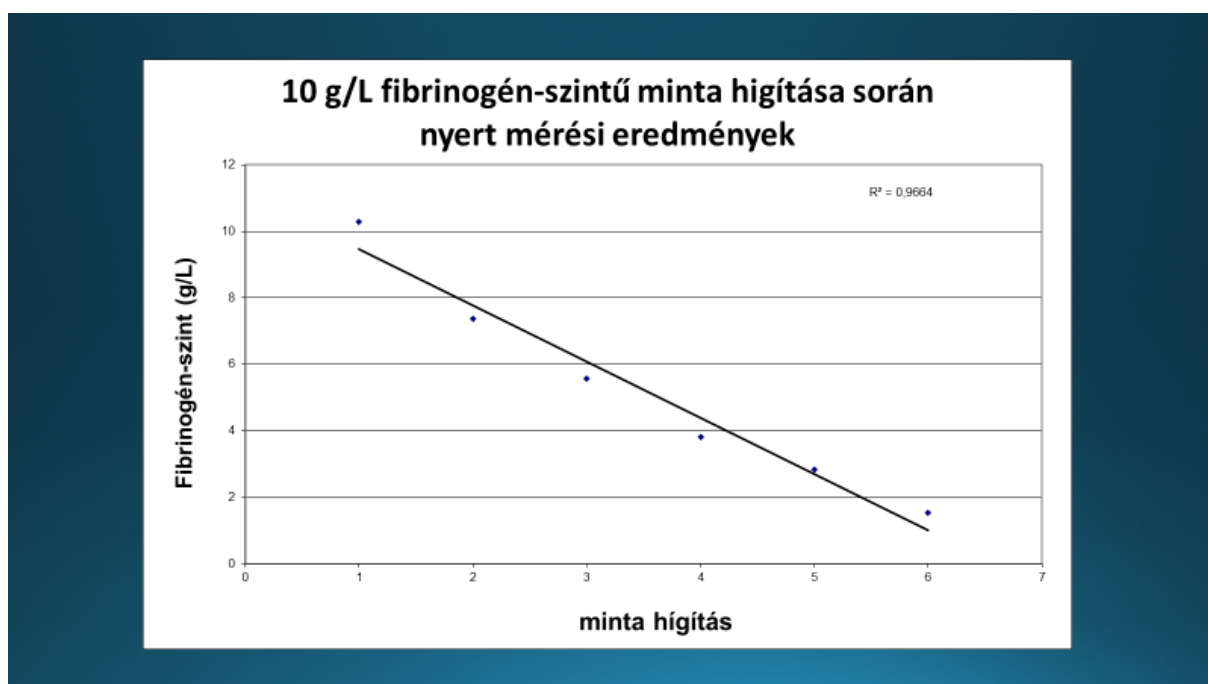
Intézetünk terhesambulanciáján megfordult, több, mint kétezer panaszmentes várandósok körében végzett felmérésünk szerint a fibrinogén-szint jellegzetes populációs eloszlást mutat. A teljes populáció átlagértéke 4,94 g/L volt (95% range 3,51-7,38 g/L, SD=1,00 g/L) (5. Ábra).

5. Ábra. Fibrinogén-szintek gyakorisági diagramja várandós populációban



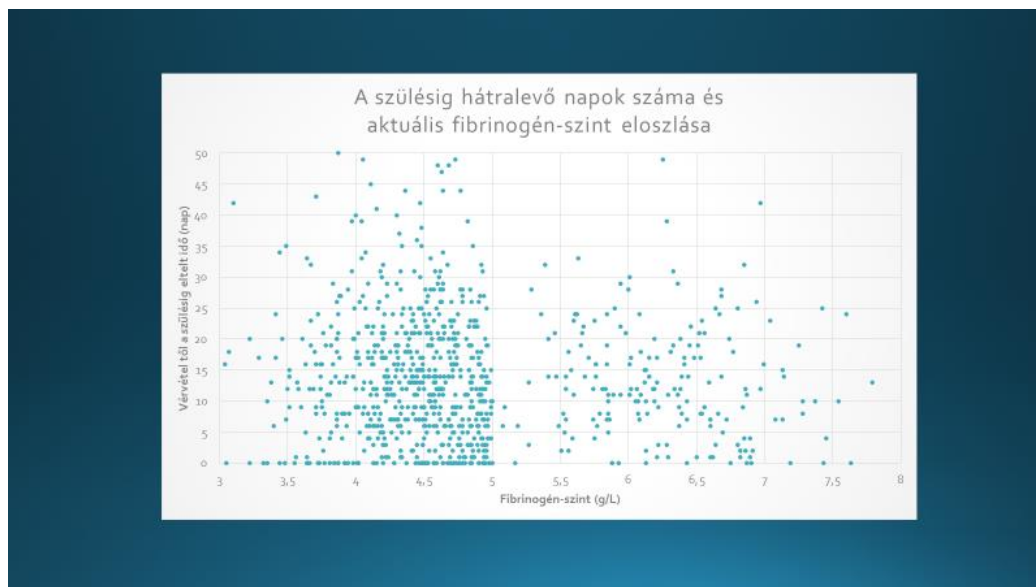
A populáció 25%-ában megfigyelt 5 g/L fölötti értékkel bíró esetek (átlag 6,35 g/L, range 5,11-8,48 g/L, SD=0,72 g/L) biológiai háttere mindmáig nem ismert. Higításos referencia-vizsgálatokkal kizártuk a mérési hiba lehetőségét (6. Ábra).

6. Ábra. Tíz g/L-es fibrinogén-szintű minta higítása során nyert mérési eredmények



A mérési eredmények jellegzetes eloszlása a mintavételkor mért terhességi kortól függetlenül megfigyelhető volt (7. Ábra).

7. Ábra. Fibrinogén-szint várandósságban mért eredményeinek dot-plot eloszlása a szülésig hátralevő idő függvényében



A lehetséges oki tényezők vizsgálata során a magasabb (>5 g/L) fibrinogén-szintű várandósok között magasabb volt a graviditás, a paritás és a preeclampsia későbbi kialakulása az index várandósságban (OR= 2,1 95%CI 1,45-3,05) (22. Táblázat).

22. Táblázat. 5 g/L-t elérő és <5 g/L alatti fibrinogén-szintű várandósok demográfiai adatai és a leggyakoribb szülészeti kórképek gyakorisága

Magas ( $\geq 5$ g/L) és alacsonyabb (<5g/L) fibrinogénszintek epidemiológiai elemzése			
	F1 $\geq$ 5 G/L	F1<5 G/L	STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS
ESETSZÁM	509	1563	
ÉLETKOR (ÁTLAG)	30,84 év	30,75 év	p=0,704
GRAVIDITÁS (ÁTLAG)	1,85	2,03	p=0,01
PARITÁS (ÁTLAG)	1,46	1,63	p=0,00002
SZÜLETÉSI SÚLY (ÁTLAG)	3365 g	3393 g	p=0,29
KORASZÜLÉS FREKVENCIA	23/509	65/1563	OR=1,09 (0,67-1,77)
CSÁSZÁRMETSZÉS	200/509	548/1563	OR=1,2 (0,97-1,47)
GESTATIÓS DIABETES	18/509	35/1563	OR=1,6 (0,9-2,9)
PREECLAMPSIA	50/509	77/1563	OR=2,1 (1,45-3,05)



### *Vérzéses szövődmények vizsgálata*

A 2003 és 2013 között klinikánkon előfordult súlyos szülészeti vérzések 656 esetének feldolgozása során megállapítottuk, hogy a vizsgált években (2010-2013) előfordult -általunk alacsonynak ítélt- F1-szintű esetek gyakorisága (sorrendben 5, 13, 11, 5) jól korrelált ( $r=0,98$ ) az adott években előfordult vérzéses szövődmények számával (sorrendben 37, 190, 150, 68). A vizsgált években peripartum vértranszfúziót igénylő esetek száma (sorrendben 15, 37, 62, 18) szintén szoros korrelációt mutatott ( $r=0,77$ ) az alacsony F1-szintű esetek előfordulási gyakoriságával.

A vérlemezkék defektív tárolási funkciójával járó Hermansky-Pudlak szindrómás esetünkben, a szülésnél profilaktikusan alkalmazott 1-desamino 8D-arginine (desmopressin, DDAVP) nem volt képes megelőzni a transzfúziót igénylő súlyos szülészeti vérzés kialakulását, azonban ugyanaz az eljárás a második szülés kapcsán hatékonynak bizonyult. Az irodalom tanúsága szerint esetünk elsőként bizonyította, hogy Hermansky-Pudlak szindrómában a DDAVP profilaxisra adott válasz mértéke egy alanyon belül is változó mértékű lehet.

### 3.2.3. Megbeszélés

Az anyai halálozás egyik meghatározó tényezője napjainkban is a masszív szülészeti vérzés (27-31). Oki tényezőként azonban nem a veleszületett vérzékenység rendkívül ritkán előforduló ismert típusai tehetők felelőssé, hiszen azok gondozása általában születésüktől fogva szoros kontroll mellett zajlik. A haemophiliás betegek jellemzően megfelelő faktorpótlás mellett viselik ki várandósságukat és a szüléskörüli ellátásuk során is kellő hematológiai profilaxis biztosítja a veszélyek megelőzését. A szülészeti gyakorlatban előforduló súlyos vérzések háttérében leggyakrabban abruptio placentae, placenta praevia és lepény beágyazódási rendellenesség (placenta accreta, increta, percreta) vagy súlyos preeclampsia kapcsán kialakuló véralvadási zavar áll. Irodalmi adatok szerint a fibrinogén szuboptimális szintje előre jelezheti a súlyos szülészeti vérzés kialakulását (32-35). Régóta ismert tankönyvi adat, hogy az I. véralvadási faktor, a fibrinogén szintje várandósságban emelkedik, de azt egyik szülészeti tankönyv sem említi, hogy mennyire. Réger és mtsai is végeztek erre vonatkozó hazai vizsgálatot viszonylag alacsony esetszámú kóros és normál terhességben (30,31). Több ezres esetszámú tünet és panaszmentes várandósságban meghatároztuk a fibrinogén-szint eloszlását. Ezáltal a mindennapi gyakorlat számára nyújtottunk referencia értékeket a várandósságban végzett fibrinogén meghatározásokhoz. Megfigyeléseink szerint a várandós

populáció fibrinogén-szintjének eloszlása bimodális képet mutat. A populáció 25%-ában 5g/L fölötti értékek fordulnak elő. Mindmáig tisztázatlan, így további vizsgálatokat igényel annak tisztázása, hogy ennek mi az oka. Jelenlegi ismereteink szerint feltételezhető, hogy fibrinogén molekula alegységeinek megváltozott szintézise, raktározása, összekapcsolódása és excretiója áll a háttérben (36-39). Epidemiológiai vizsgálatunkkal sikerült megállapítanunk, hogy az 5g/L fölötti fibrinogénszintű szubpopulációban lényegesen gyakoribb a preeclampsia előfordulása, a 3,5 g/L fibrinogén-szintű esetek között pedig gyakrabban lehet számítani masszív szülészeti vérzésre (40).

### 3.3. SZÜLÉSBEFEJEZŐ MŰTÉTEK

#### 3.3.1. Betegek és módszerek

##### *Magzatvíz bakteriológiai vizsgálatok*

Kétszázhatvanhat konzekutív császármetszés kapcsán végeztünk magzatvíz, illetve amnion felszíni váladék mintavételt bakteriológiai tenyésztés céljából. A mintákat transzport táptalajra oltottuk, majd differenciáló táptalajokra való átoltásig 37°C-os termosztátban tartottuk. A lázas szövödmények értékelésekor az első posztoperatív napon túl, két egymást követő napon mért 38°C-ot elérő eseteket vettük figyelembe.

##### *Vákuum-extractio vizsgálata*

Magyarországon elsőként alkalmaztam szilikongumiból készült harangot vacuum extractió során. A hazai bevezetés kétéves periódusa során 32 esetben fémharanggal és 21 esetben szilikongumi haranggal végzett vákuum-extractio hatékonyságát és biztonságosságát értékeltük anyai és magzati morbiditás szempontjából kórlapi adatok feldolgozásával.

##### *Emelkedő császármetszés-frekvencia okainak vizsgálata*

Az északkelet-magyarországi régió főorvosaival 2014 óta közösen végzett évenkénti audit adatainak felhasználásával közel negyvenezer császármetszés indikációit elemeztük. A debreceni női klinika 2006-2015 közötti szüléseinek egyenként 150 releváns adatra kiterjedő adatbázisát hoztuk létre, és elvégeztük minden egyes szülés Robson-féle osztályozását. Elemeztük a császármetszések gyakoriságát és morbiditását befolyásoló oki tényezőket. A NEAK által rendelkezésünkre bocsátott 2006 és 2015 közötti újszülött ellátási jelentésekből legyűjtött adatokkal elemeztük az emelkedő császármetszés-frekvencia hatását az országos neonatális morbiditás változásait.

##### *A császármetszés-frekvencia csökkentését célzó vizsgálatok*

Kétszázötvenhat együttműködő pár kérdőíves felmérésével vizsgáltuk a szüléssel kapcsolatos félelmek pszichológiai összetevőit. A 2006-2015 közötti 28 ezer esetet tartalmazó szülészeti adatbázisunkban elemeztük a nagy magzati súly és a magasabb császármetszés-rizikó közötti összefüggés hipotézisét. Nemzetközi prospektív randomizált tanulmány résztvevőjeként elemeztük a külső magzatfordítás szerepét a medencevégű fekvés miatti császármetszések csökkentésének lehetőségét.

### 3.3.2. Eredmények

#### *Császármetszések kapcsán végzett magzatvíz bakteriológiai vizsgálatok*

Kétszázhatvanhat császármetszés kapcsán vett magzatvíz bakteriológiai vizsgálat közül 112 (42,1%) esetben igazoltuk aerob vagy anaerob baktérium jelenlétét. Az aerob törzsek közül leggyakrabban *Staphylococcus epidermidis* (42 eset), *Staphylococcus aureus* (17 eset) és *Escherichia coli* (12 eset) volt kimutatható. Az anaerob tenyésztések leggyakrabban *Streptococcus genus* (12 eset), *Peptostreptococcus* (7 eset) és *Bacteroides genus* (2 eset) jelenlétét igazolták. Negyvenkettő esetben fordult elő lázas szövődmény (15,8%), s ezek közül 25 esetben volt pozitív a bakteriológiai tenyésztés, 17 esetben pedig negatív. A lázas esetek ex juvantibus antibiotikus terápiája 19 esetben sikeres volt, további 4 esetben volt szükség antibiotikum-váltásra. A 25 pozitív tenyésztési eredményű, antibiotikus kezelésben részesült eset közül 20-ban adott a további teendők eldöntését segítő információt az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat.

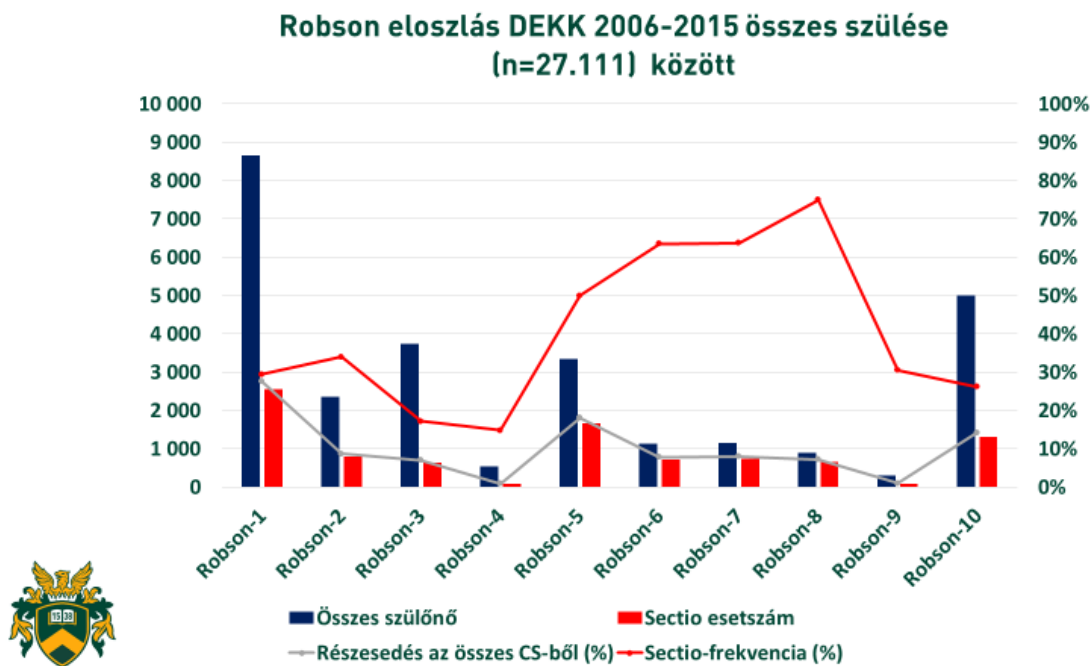
#### *Szilikon gumiharanggal végzett vacuum-extractiók*

A 32 fémharanggal végzett és a 21 szilikongumi-haranggal végzett vacuum extractiók indikációinak (elhúzódó kitolási szak, magzati disztressz, elektív expediatio szemészeti vagy belgyógyászati betegség miatt) megoszlásában nem volt jelentős különbség. A fémharanggal végzett műtétek anyai szövődményei között lényegesen gyakoribb volt a hüvelyfali ruptura (16/32 vs. 6/21) és gátruptura (2/32 vs 0/21) előfordulása, és a hospitalizáció átlagos tartama is hosszabb volt, mint a szilikongumi-haranggal végzett esetek között. A magzati szövődmények között a cephalhaematoma és a clavicula vagy plexus brachialis sérülés gyakorisága lényegesen nem különbözött (sorrendben 11/32 vs. 6/21 és 2/32 vs. 1/21), azonban a fototerápiát igénylő icterus gyakrabban fordult elő a fémharang alkalmazását követően, mint a szilikongumi-haranggal végzett műtétek után (7/32 vs. 3/21).

#### *Császármetszés-frekvencia auditja*

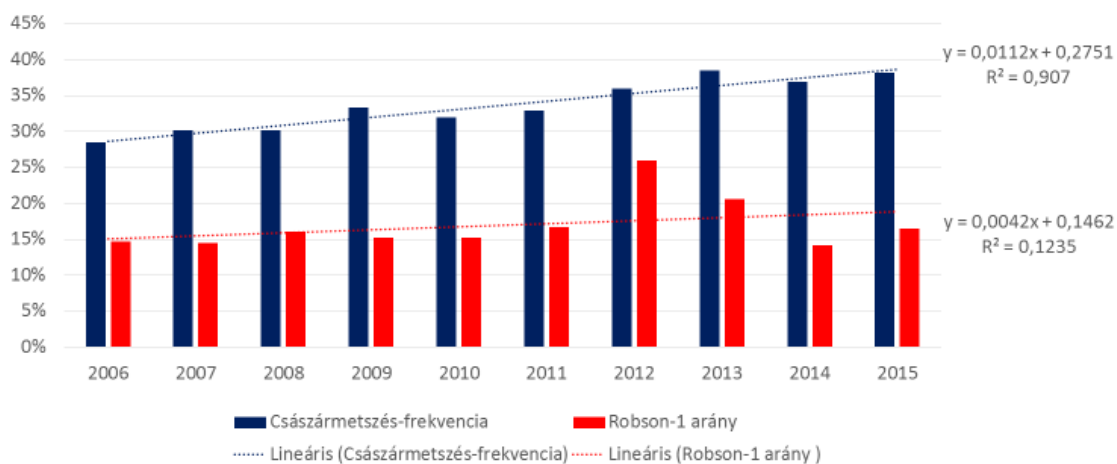
A debreceni szülészeti klinikán bevezettem a császármetszések Robson-féle osztályozását. Egy 10-éves periódus szülészeti adatbázisának elemzésével kimutattuk, hogy a császármetszés-frekvencia emelkedését első sorban a primiparákon végzett műtétek gyakoriságának emelkedése és az előzményi császármetszések miatt végzett műtétek okozzák.

8. Ábra. A Robson-klasszifikáció szerint csoportosított hüvelyi szülések és császármetszések abszolút és relatív gyakorisága a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán



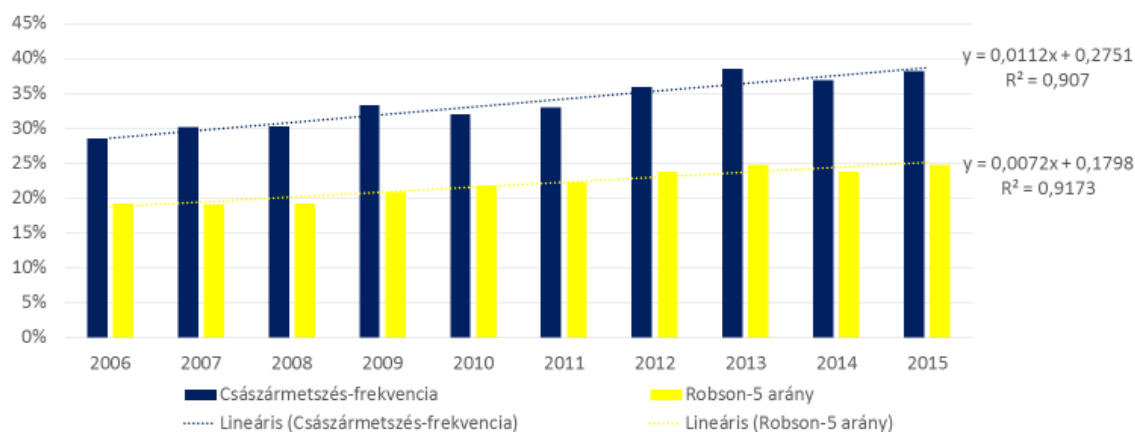
9. Ábra. A Robson-1 osztályú és az összes császármetszés relatív gyakorisága a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2006 és 2015 között

## Robson-1 arány és császármetszés-frekvencia alakulása 2006 és 2015 között



10. Ábra. A Robson-5 osztályú és az összes császármetszés relatív gyakorisága a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2006 és 2015 között

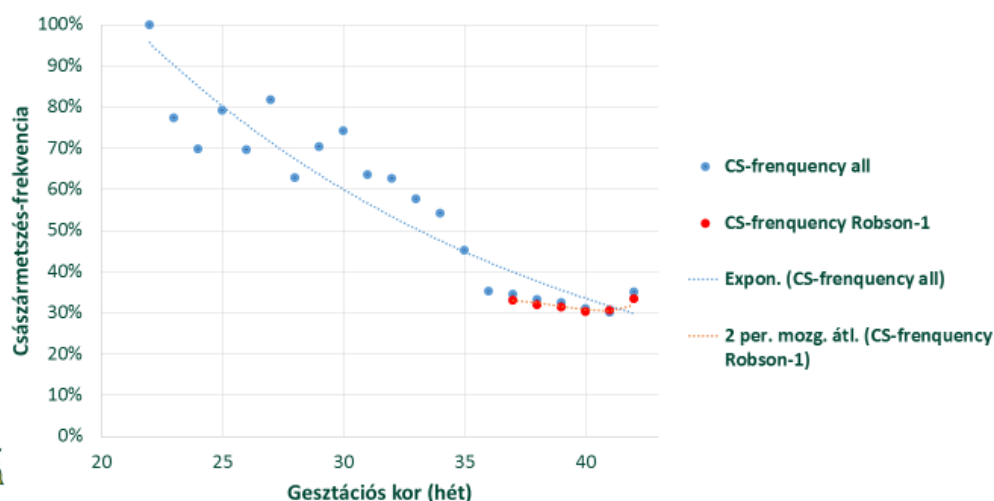
## Robson-5 arány és császármetszés-frekvencia alakulása 2006 és 2015 között



Kimutattam, hogy terminusban fejevű szinguláris magzattal spontán vajúdo először szülő nők között (Robson-1 csoport) a terhességi korra specifikus császármetszés-frekvencia ugyanolyan, mint a teljes szülészeti populációban (11. Ábra).

11. Ábra. Terhességi korra specifikus császármetszés-frekvencia Robson-1 szülónők körében és a teljes szülészeti populációban

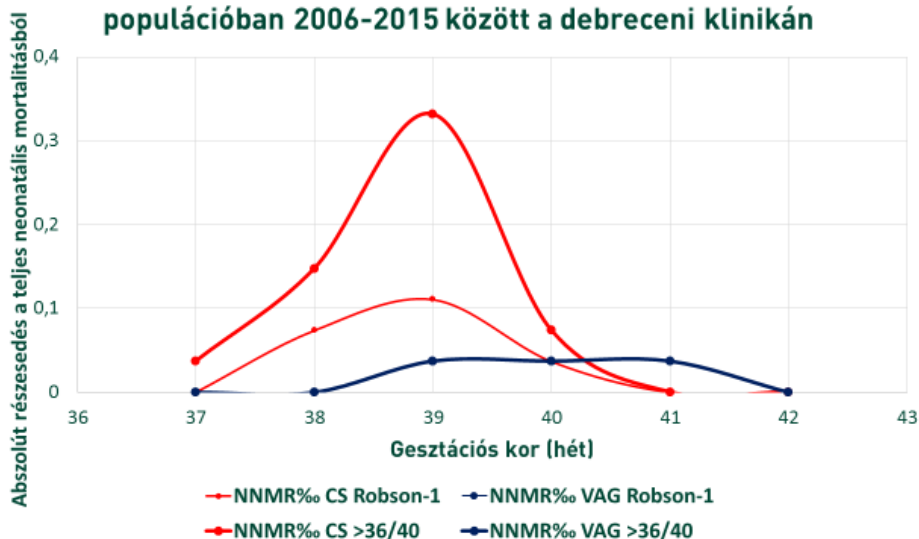
### Császármetszés-frekvencia a terhességi kor függvényében a teljes populációban (25211) és Robson-1 (9410) csoportban 2006 és 2015 között a debreceni klinikán



Kimutattam, hogy szoros ellenőrzés mellett, patológiamentes terminus túllépés miatt nem indokolt szülésindukciót kezdeményezni Robson-1 esetekben azzal a céllal, hogy a perinatális mortalitást megelőzzük, ugyanis ebben a csoportban gyakorlatilag nulla a perinatális mortalitás. A 10-éves periódus alatt előfordult egyetlen neonatális haláleset egy kitolási szakban, sűrű meconiumos magzatvízzel beszállított, gondozatlan várandós gyermeke volt, akit meconium-aspiratio okozta súlyos pneumonitis miatt veszítettünk el (12. Ábra).

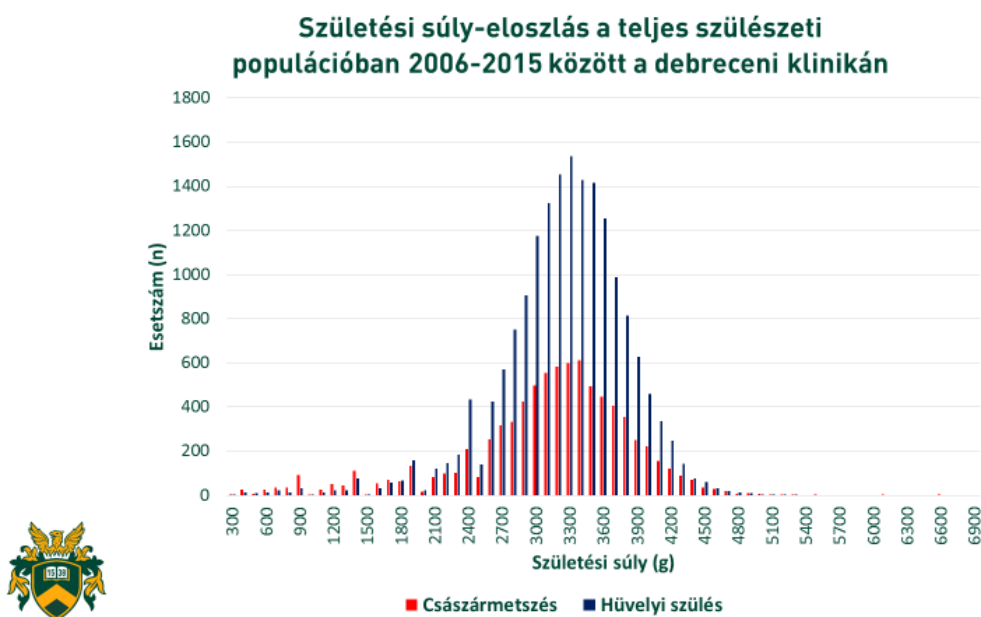
12. Ábra. A Robson-1 osztályú szülések abszolút részesedése a teljes neonatális mortalitásból

**Abszolút részesedés a teljes neonatális mortalitásból a terhességi kor függvényében terminusközelben a Robson-1 csoportban és a teljes szülészeti populációban 2006-2015 között a debreceni klinikán**

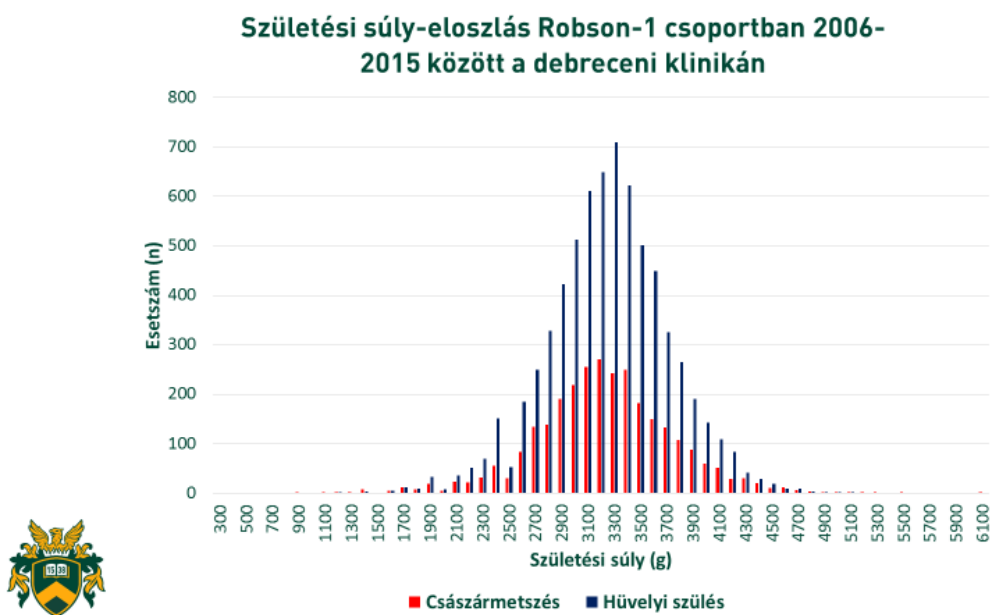


Az emelkedő császármetszés-frekvencia egyik okaként feltételezhető a magánygyakorlatban elszaporodott ultrahangos magzati súlybecslés és a nagy súlyúnak ítélt magzat miatt a természetes szülésbe vetett bizalom csökkenése. Csaknem 30 ezer szülés adatainak feldolgozásával nyert eredményeink szerint a természetes úton és a császármetszéssel született magzatok születési súly-eloszlása nem különbözött sem a teljes populációban (13. Ábra), sem pedig a Robson-1 csoportban (14. Ábra).

13. Ábra. Születési súly eloszlása a teljes szülészeti populációban



14. Ábra. Születési súly eloszlása Robson-1 osztályú szülések között

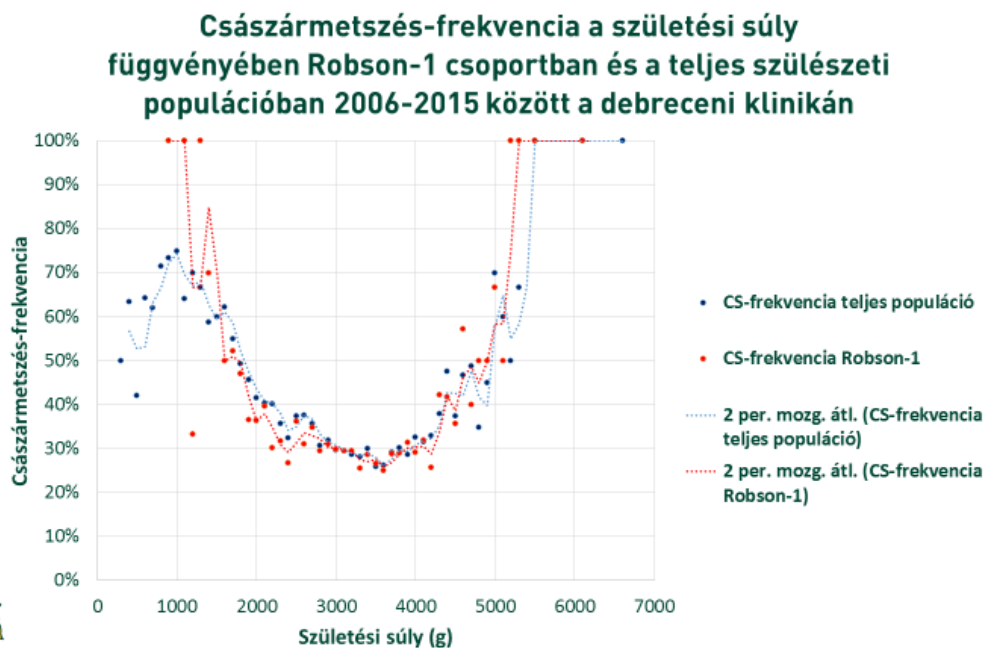


A Robson-1 csoport születési súly függvényében vizsgált császármetszés-frekvencia eloszlása nem különbözött a teljes szülészeti populációban mért eloszlástól (15. Ábra). Kimutattuk, hogy terminusban szinguláris fejbégű magzattal spontán vajúdo először szülő nők esetében még



5000 g-os magzat esetén sem nagyobb a császármetszés esélye, mint a teljes populáció hasonló méretű magzatot viselő várandósai között.

15. Ábra. Császármetszés-frekvencia a születési súly függvényében a teljes szülészeti populációban és Robson-1 osztályú szülések között



A 216 prospektív szülő pár körében végzett kérdőíves felméréssel igazoltuk, hogy a szülők és partnerük számára a műtétes szüléstől való félelem vezető helyet foglal el a szüléssel kapcsolatos aggodalmak között. A partner szülés alatti támogató jelenlétét a párkapcsolat erősítésében és a félelmek leküzdésében is meghatározó jelentőségűnek ítélték.

A klinikánkon egyre gyakoribb dűlával kísért szüléseket eset-kontroll vizsgálatban elemeztük. Kontrollként minden egyes dűlászüléshez kontrollként kiválasztottuk az összes olyan szülést, amelyek esetében a magzat fekvése, a paritás, az előzményi császármetszés előfordulása, az érettség, az indukció alkalmazása vagy hiánya, a gesztációs hét, burokrepesztés alkalmazása vagy hiánya és az oxytocinos fájáserősítés alkalmazása vagy hiánya azonos volt a konkrét dűlával kísért esettel. Az így összesített vizsgálati populációban a dűlával kísért szülések között 3/33, a dűla nélküli szüléseknél pedig 2533/9456 volt a császármetszés gyakorisága. A dűlával kísért szülésekben a császármetszés esélye lényegesen alacsonyabbnak bizonyult (OR=0,26 95%CI 0,08-0,89).

A medencevégű fekvésben elhelyezkedő magzatoknál a várandósság 37-ik hetén túl végzett külső magzatfordítás csökkenti a medencevégű fekvés terminusbeli előfordulását és a császármetszéses szülések gyakoriságát. Nemzetközi prospektív randomizált vizsgálat (ECV2) résztvevőiként megállapítottuk, hogy szemben 37-ik után végzett külső fordítással, a 36-ik gesztációs hét betöltése előtt végzett külső fordítás csökkenti a terminusbeli medencevégű fekvés gyakoriságát (314/765 [41,1%] vs. 377/768 [49,1%]; relatív rizikó [RR] 0.84, 95% CI 0,75-0,94) előfordulását, de a medencevégű fekvés miatt végzett császármetszések gyakoriságát jelentősen nem befolyásolja (398/765 [52,0%] vs. 430/768 [56,0%]; RR 0,93, 95% CI 0,85-1,02,  $p=0,12$ ).

### 3.3.3. Megbeszélés

A császármetszések 42,1%-ában a magzatvízminta mikrobiológiai vizsgálata aerob vagy anaerob baktérium jelenlét igazolja. Lázás szövődmények esetén a tenyésztési és antibiotikum-érzékenységi vizsgálat segíti a sikeres kezelést.

A szilikongumi-haranggal végzett vacuum extractiók anyai morbiditása alacsonyabb, mint a fémharanggal végzett vacuum extractióké. A fototerápiát igénylő icterus kivételével a magzati morbiditásban nincs jelentős különbség.

A császármetszések gyakoriságának világszerte tapasztalt emelkedése a szülészet aggasztó jelensége. A különböző ellátóhelyek eltérő beteganyaga és eltérő szakmai hozzáállása nehezíti az észszerű összehasonlító vizsgálatokat. 2001-ben a Dublin-i Michael Robson fejlesztett ki egy egyszerű osztályozást, ami öt paraméter (paritás, gesztációs kor, fekvés, szingularitás, előzményi császármetszés) alapján 10 csoportba sorolja a császármetszéseket (41). Az osztályozás alkalmazásának hasznosságát számos közlemény megerősítette (42-65). A császármetszések arányának növekedése helyi, regionális és országos viszonylatban Magyarországon is megfigyelhető (64). Hazai vonatkozásban 30 ezres esetszámú anyagon elsőként bizonyítottam, hogy a debreceni Női Klinika anyagában a császármetszések gyakoriságának emelkedése az terminusban, fejvégű magzattal spontán vajúdo, először szülő nők körében, valamint az előzményi császármetszés után szülő nők körében tapasztalható emelkedésnek köszönhető (66). Tíz évet felölelő anyagban igazoltuk, hogy az anyai morbiditás az előzményi császármetszéssel szülők, valamint az ikerszülések esetében a legmagasabb, a neonatális morbiditás és mortalitás pedig a Robson-10 csoportban a legmagasabb (67).

Elsőként igazoltuk, hogy fejtégű szinguláris magzattal spontán vajúdó, először szülő nők körében a 90 percentilis fölötti magzati súly önmagában nem jelent magasabb rizikót a szülés császármetszéssel történő befejezésére (68). Nagy esetszámú nemzetközi prospektív randomizált vizsgálat résztvevőiként hozzájárultunk annak bizonyításához, hogy medencevégű fekvés esetén a magzat külső fordítása abban az esetben képes csökkenteni a medencevégű fekvés miatt végzett császármetszések gyakoriságát, ha arra a 37-ik hete után kerül sor (69).

### 3.4. MÉHEN BELÜLI ELHALÁS

#### 3.4.1. Betegek és módszerek

##### *Méhen belüli elhalás epidemiológiája*

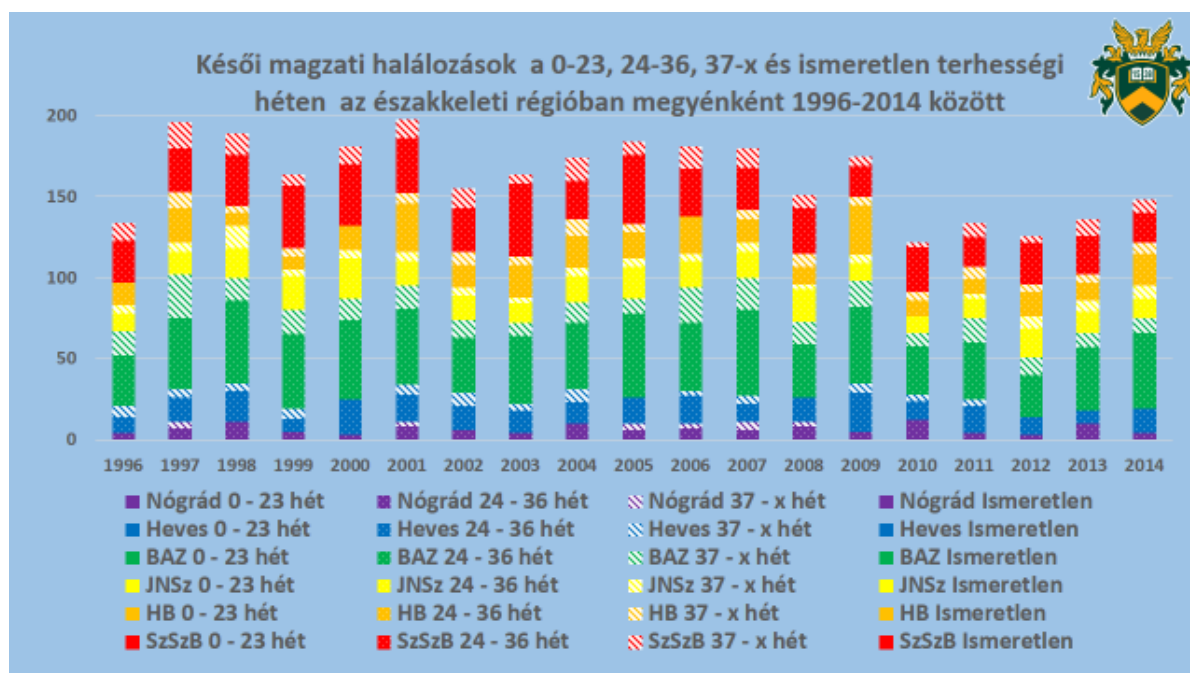
Az észak-alföldi és észak-magyarországi régió vezető védőnőivel munkacsoportot hoztam létre, melynek célja a lehető legnagyobb számú eset klinikai, pathológiai és a szülők környezetének adatainak összegyűjtése volt. A kampány eredményeként 722 esetről nyertünk szociális, gazdasági, életmód, iskolázottsági, valamint klinikai és pathológiai adatokat.

#### 3.4.2. Eredmények

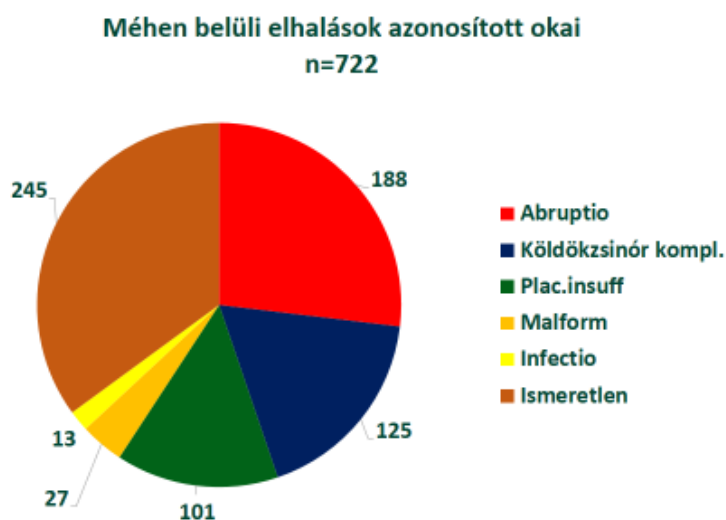
##### *Méhen belüli magzat-elhalások elemzése*

A magzatelhalások 3/8-a az ország északkeleti országrész hat megyéjében fordul elő. 1996 és 2014 között ezek száma és aránya lényegesen nem változott. A régió eseteinek csaknem 2/3-a Borsod-Abaúj-Zemplén és Szabolcs-Szatmár Bereg megyékben fordul elő és leginkább a 24-36-ik gestációs hét között következik be (16. Ábra). Hétszázhuszonkettő eset feldolgozás során a klinikopatológiailag azonosítható okok között leggyakoribb a lepényleválás, a köldökzsinór-komplikáció és a lepényi elégtelenség volt (17. Ábra).

16. Ábra. Késői magzati halálozások megyénkénti és terhességi koronkénti idősoros gyakorisága az északkelet-magyarországi régióban

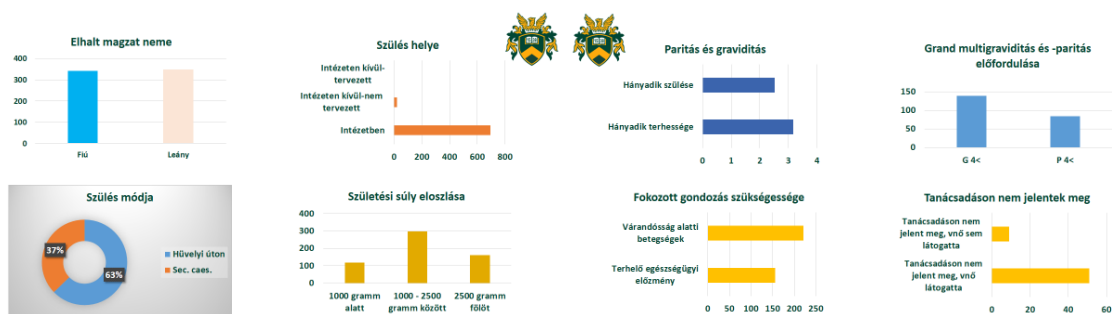


17. Ábra. Az északkelet-magyarországi régióban előfordult méhen belüli elhalások okai



A leány és fiú magzatok aránya egyenlő, a szülések többsége intézetben zajlott, 37%-uk császármetszéssel jött világra és az elhalt magzatok negyede 1000 g alatti, fele 1000-2500 g közötti, és negyede 2500 g-nál nagyobb súlyú volt. A szülőnők között több volt a multipara, mint az először szülő és igen magas volt a grand multiparák ( $P > 4$ ) aránya (18. Ábra a-f). A szülőnők több, mint fele várandósság alatti betegsége vagy előzményi betegsége miatt fokozott gondozást igénylő eset volt. Ennek ellenére jelentős hányaduk nem vette igénybe a várandósgondozás adta lehetőségeket (18. Ábra g,h).

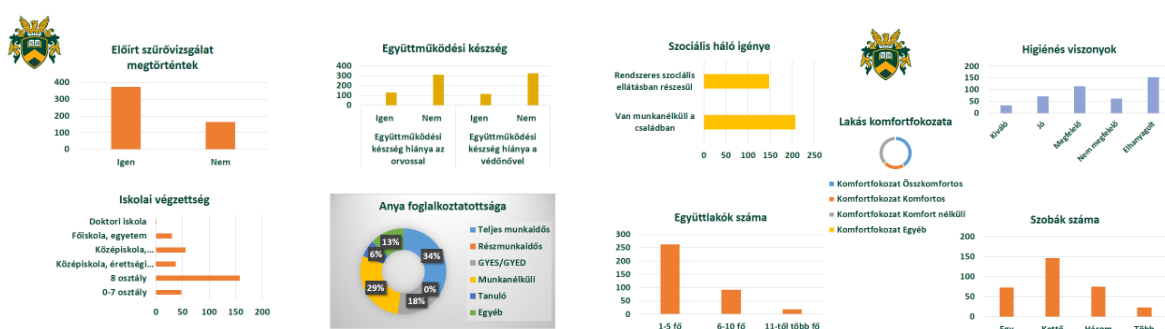
18. Ábra a,b,c,d,e,f,g,h. Méhen belüli elhalások demográfiai és gondozási háttere



Az esetek egyharmadában nem történtek meg a térítésmentes szűrővizsgálatok és az esetek ötödében a védőnővel, valamint az orvossal való együttműködés hiánya is megállapítható

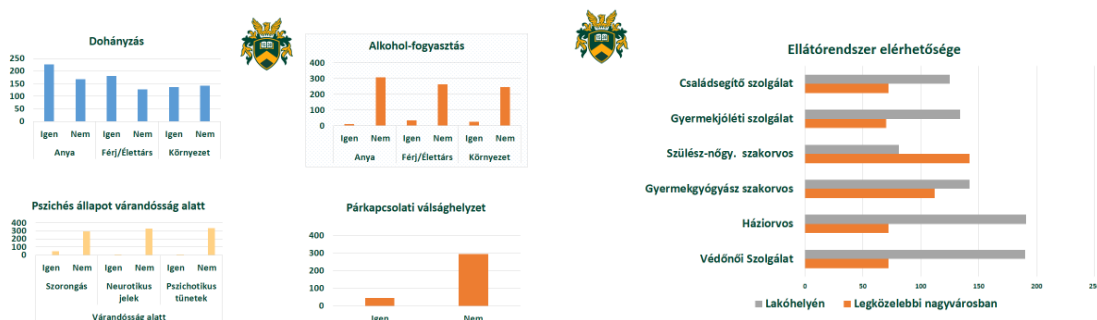
volt. A szülők 60%-a 8 általános vagy attól kevesebb iskolai végzettségű volt és csak egyharmaduk volt foglalkoztatott. Jelentős hányaduk rendszeres szociális ellátást igényelt és volt munkanélküli a családjukban. Többségükben az együttlakó családtagok száma 6-nál több volt és az esetek kevesebb, mint fele lakott összkomfortos lakásban. Az esetek felében az otthon nem megfelelő vagy elhanyagolt higiénés viszonyait lehetett megállapítani. A lakások több, mint fele egy vagy kétszobás volt (19. Ábra a-h).

### 19. Ábra a,b,c,d,e,f,g,h. Méhen belüli elhalások szociális háttere



Az esetek több, felében az anya és a férj vagy élettárs is dohányzott, az egy háztartásban élők között viszonylag ritka volt a fokozott alkoholfogyasztás. Az anya várandósság alatt pszichés terheltsége és a párkapcsolati válsághelyzet előfordulása alacsony volt. Szülész-nőgyógyász szakorvos az esetek többségében csak a legközelebbi nagyvárosban volt elérhető a várandós számára (20. Ábra a-e).

### 20. Ábra a,b,c,d,e. Méhen belüli elhalások környezeti háttere



### 3.4.3. Megbeszélés

A méhen belüli magzat elhalások a hazai és a nemzetközi statisztikákban is a perinatális halálozás többségi tényezőjévé váltak a korai neonatális halálozásokkal szemben (70-93). Az északkelet magyarországi régióban végzett szisztematikus felmérésünkben kimutattuk, hogy a klasszikus szülészeti kórképeken (lepényleválás, köldökzsinór komplikáció, méhen belüli retardatio) túl a várandós kedvezőtlen szociális helyzetével és az gondozórendszerrel való együttműködés hiányával társul a méhen belüli elhalás (94). Irodalmi adatok szerint a gondozó hálózattal való együttműködés és a szülészeti eredmények javításában is hatékony módszer az anyagi ösztönzés és a várandós otthonában gyakrabban végzett szülésznői/védőnői látogatások. A Mozgó Szakorvosi Szolgálat újraélesztése és vagy az ahhoz hasonló területi szülésznői közreműködés különösen előnyös lehet olyan településeken, ahol nincs folyamatosan működtetett, állandó várandósgondozó egység. Az anyagi ösztönzés Magyarországon részben megoldott, azonban további javításra adhat lehetőséget a várandósok számára biztosított magzatvédő vitamin-utalvány, az étel-utalvány vagy a tömegközlekedés várandósgondozóba történő utazáshoz ingyenes előzetes utalványozása. A jelenleg érvényben lévő szabályok szerint az utólagos útiköltség térítéssel járó adminisztratív teendők sok esetben azok igénybevétele ellen hatnak.

### 3.5. OXIDATÍV STRESSZ PREECLAMPSIÁBAN

#### 3.5.1. Betegek és módszerek

##### *Oxidatív stress vizsgálata preeclampszában*

A zárt rendszerű EDTA-tartalmú csövekbe levett vérmintákat Ficoll oldatra (1,0772 g/mL) rétegeztük és szobahőn 1 g-vel 40-60 percig centrifugálva távolítottuk el a vörösvértesteket. A fehérvérsejtben gazdag felülúszót Percoll sűrűségi grádiens oldatra rétegeztük (1,0948-1,0775 g/mL), majd 350 g-vel 20 percig centrifugáltuk 20°C-on. A két Percoll réteg közé ülepedő polimorfonukleáris sejteket kétszer mostuk Hank's oldattal (pH 7,4). Tripánkékek festék-kizárási próbával ellenőriztük a sejtek életképességét. A szuperoxid-anion termelést a ferricitokróm c abszorbanciájának szuperoxid dizmutázzal gátolható csökkenéseként mértük. A granulocytákat ( $3 \times 10^5$ ) Hank's oldatban inkubáltuk forbol-12.13-dibutyráttal (PDBu) vagy n-formil-metionil-leucil-fenilalaninnal (FMLP 15 percig 37°C-on. A minták végső térfogata 0,5 mL volt, a ferricitokróm c és a PDBu vagy FMLP koncentrációja 50  $\mu$ mol, illetve 100-100  $\mu$ mol volt. Az abszorbancia változását 550 nm-en mértük kettős sugarú Shimadzu UV-160A spektrofotométerrel (Shimadzu Scisakusho Ltd., Kyoto, Japán). Az oldatba kiválasztott szuperoxid-anion mennyiségét a redukált ferricitokróm c moláris extinkciós koefficiense ( $2,1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) alapján számítottuk ki. A módszer szenzitivitását flow-citometriás módszerrel ellenőriztük és jó korrelációt igazoltunk (30). A plazmakísérletekhez a vizsgálati alanyokból szeparált saját, illetve idegen, de vércsoport-azonos 1,5 mL vérplazmában inkubáltuk a sejteket 37°C-on 60 percig, majd Hank's oldattal mostuk a szuszpenziót. A specifikus immunmediált hatás vizsgálatára méréseinket hőkezeléssel nem inaktivált és inaktivált plazmamintákkal is elvégeztük. A fagocitózis index meghatározására fluorescein-izotiocyanáttal jelölt opszonizált zymosan (FITC-OZ) alkalmaztunk és a sejteken kívül maradó zymosan fluoreszcenciáját tripánkékekkel oltottuk ki. A zymosan partikulumok sejtenkénti átlagos számával fejeztük ki a fagocitózis indexet. A monocyták azonosítására anti-CD14 antitestet és Dylight 594 fluorescens festékkel konjugált IgG-t alkalmaztunk. A granulocyták és a monocyták sejtmag-festésére 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) fluorescens festést alkalmaztunk, s a kenetek értékelését Axioplan fluoreszcens mikroszkóppal (Zeiss Oberkochen, Germany) végeztük. Látóterenként 2x100 véletlenszerűen kiválasztott sejt fagocitózisát értékeltük.



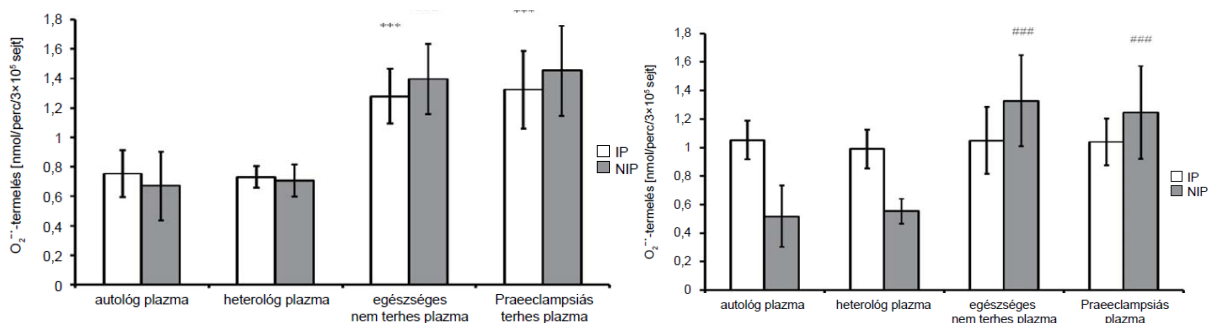
### 3.5.2. Eredmények

#### *A vérplazma és a vér myelogén alakos elemeinek oxidatív szerepe preeclampszában*

Harmincegy egészséges és 35 preeclampsziás várandós perifériás granulocytáin végzett vizsgálatunk eredményei szerint a preeclampsziás várandósok granulocytáinak átlagos szuperoxid anion termelése PDBu-stimulációt követően 1,43 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt, az egészséges várandósoké 0,8 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt, a nem-terhes vizsgálati alanyoké pedig 1,5 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt. FMLP-stimuláció alkalmazásával hasonló értékeket kaptunk (sorrendben 1,38 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt, 0,5 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt és 1,39 mol/perc/10<sup>6</sup> sejt). A nem-terhes kontrollok és a preeclampsziás csoport átlagértékei között nem volt statisztikai különbség, míg az egészséges várandósok értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind a nem-terhes kontrollokhoz, mind pedig a preeclampsziás csoport átlagértékeihez képest függetlenül a stimulációhoz alkalmazott szer típusától.

Az egészséges várandósságban észlelt csökkenést egészséges várandósok PDBu-val (21a. Ábra a) stimulált granulocytáin autológ és heterológ, inaktivált és nem-inaktivált plazmával is ki tudtuk váltani, viszont a nem-terhes kontrollokból és preeclampsziás várandósokból származó inaktivált és nem-inaktivált plazmával történő inkubáció is hatástalannak bizonyult. FMLP-stimuláció esetén (21b. Ábra) csak az autológ és heterológ plazmák nem-inaktivált formája bizonyult hatásosnak az egészséges várandósságban észlelt szuperoxid-anion termelés csökkenéséhez hasonló hatás elérésében.

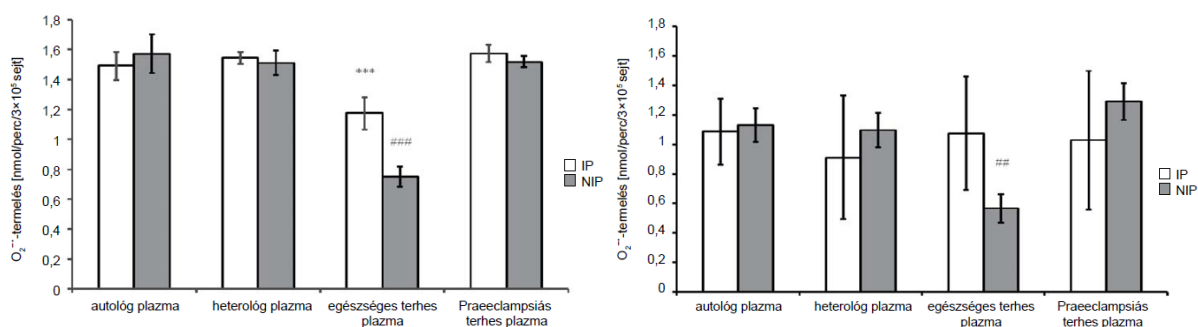
21. a,b Ábra. Autológ és heterológ plazma hatása egészséges várandósok granulocytáinak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-termelésére PDBu (a) és FMLP-stimuláció után (b)



Az egészséges várandósságban észlelt csökkenést PDBu-val stimulált (22a Ábra) preeclampsziás várandósok granulocytáin is ki tudtuk váltani egészséges várandósból származó plazmával

történő inkubálással, akár inaktívált, akár nem-inaktívált plazmát alkalmaztunk. FMPL-stimuláció esetén (22b. Ábra) csak az egészséges várandósokból származó nem-inaktívált plazmamintákkal tudtuk kiváltani az egészséges várandósságban észlelt szuperoxid-anion termelés csökkenését.

22.a,b Ábra. Autológ és heterológ plazma hatása egészséges várandósok granulocytáinak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-termelésére PDBu (a) és FMLP-stimuláció után (b)



Egészséges várandósok granulocytáinak fagocitózis indexe lényegesen alacsonyabbnak bizonyult, mint a nem-terhes kontrolloké ( $3,76 \pm 0,52$  vs.  $4,67 \pm 0,31$ ;  $p < 0,001$ ). A preeclampsias várandósokból szeparált granulocyták fagocitózis indexe még az egészséges várandósok granulocytáinak fagocitózis indexétől is alacsonyabb volt ( $2,73 \pm 0,43$  vs.  $p < 0,001$ ). A granulocytákon végzett vizsgálatokhoz hasonlóan, az egészséges várandósok monocytáinak fagocitózis indexe jelentősen alacsonyabb volt, mint a nem-terhes kontrolloké ( $3,33 \pm 0,64$  vs.  $3,96 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), és a preeclampsias várandósokból származó monocyták fagocitózis indexe szintén alacsonyabbnak bizonyult az egészséges várandósból származó kontrollokhoz képest ( $2,32 \pm 0,66$  vs.  $3,33 \pm 0,64$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.5.3. Megbeszélés

A preeclampsia világszerte a leggyakoribb terhességre specifikus kórkép, ami az anyai és a perinatális morbiditás és mortalitás egyik leggyakoribb oki tényezője (95). A kórkép multifaktoriális pathogenezisében egyre nagyobb figyelem fordul az immunrendszer szerepére (96-106). Az oxidatív stressz preeclampsiasban történő vizsgálatához tumor-modelleken kidolgozott eljárásokat alkalmaztunk (107-109). Egészséges és preeclampsias várandósok, valamint egészséges nem-terhes kontrollok perifériás vérből preparált granulocytáinak vizsgálatával elsőként igazoltuk, hogy várandósságban a reaktív oxigényökök

termelése csökken és preeclampszában elmarad ez a csökkenés (110-112). FMPL-stimuláció esetén csak az egészséges várandósokból származó nem-inaktivált plazmamintákkal tudtuk kiváltani az egészséges várandósságban észlelt szuperoxid-anion termelés csökkenését (113). Egészséges várandósok granulocytáinak és monocytáinak fagocitózis indexe lényegesen alacsonyabbnak bizonyult, mint a nem-terhes kontrolloké. A preeclampsziás várandósokból szeparált granulocyták fagocitózis indexe még az egészséges várandósok granulocytáinak és monocytáinak fagocitózis indexétől is alacsonyabb (114-116).

### 3.6. IN VITRO VIZSGÁLATOK NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATOKBAN

#### 3.6.1. Betegek és módszerek

##### *Oxidatív stress vizsgálata nőgyógyászati daganatokban*

A granulocyták szuperoxid-anion termelését nőgyógyászati tumoros betegek esetében a preeclampsia-vizsgálatok kapcsán leírt módszerrel végeztük (110-112).

##### *Biomarker vizsgálatok*

Leica Bond MAX Immunostainert (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) alkalmaztunk a PARP protein expresszió vizsgálatára. A reakcióhoz nyúl poliklonális anti-PARP antitestet (ab6079 330, Abcam, Cambridge, UK) használtunk. A festődés Intenzitását és eloszlását digitális fénymikroszkópos rendszerrel (Leica DM2500microscope, DFC 420 camera, Leica Application Suite V3 software; Leica) értékeltük négy fokozatú szemikvantitatív skálán (0–3+). A germinális BRCA vizsgálatokat bidirekcionális szekvenálással végeztük perifériás vérből izolált DNA-mintákon. Három allél-specifikus PCR, illetve két PCR+RFLP módszer segítségével mutattuk ki az öt leggyakoribb mutációt (BRCA-1 gén esetén 185delAg, 538insC, T300G, a BRCA-2 gén esetén 617delT és 9326insA) hiányát vagy jelenlétét. Mikro-RNS vizsgálatainkhoz 75 high-grade szerózus papilláris ováriumtumorban szenvedő betegtől és 75 egészséges kontrolltól 9 mL EDTA-s vér levétele után 200 mikroliter vérből DNS izolálást végeztünk szilika adszorpciós módszerrel a gyártó utasításai szerint (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche, Mannheim, Németország). A kvantitatív valósídejű PCR során egy mikroliter DNS-t, egy mikroliter LightSnip keveréket, 3,0 mM MgCl<sub>2</sub>-t és egy mikroliter LightCycler FastStart DNA Master Hybridization Probes keveréket (Roche, Penzdorf, Németország) mértünk be a PCR elegyhez 10 µl végtérfogatba. A LightSnip primereket a TibMolbiol (Berlin, Németország) tervezte meg és gyártotta le. A PCR során a 10 perces denaturációt követően 36 ciklusban történt a termékek meg sokszorozása 60 °C-os annealinggel. Az amplifikációt olvadási görbe analízis követte. Az miR-146a rs2910164 esetében a T- allél 54 °C-os, a C-allél 65 °C-os; a miR-196a-2 rs11614913 esetében a C-allél 54 °C-os, a T-allél 62 °C-os T<sub>m</sub>-mel mutatkozott a meghatározások során. Tumorszuppresszor gének metilációs fokának vizsgálatát petefészekrákos betegek tumorszövetein és plazmamintáin végeztük. DNS izolálásra DNeasy Blood and Tissue Kitet (Qiagen GmbH, Hilden, Németország) és QIAamp® DSP Virus Kitet (Qiagen GmbH, Hilden, Németország) használtunk. A koncentrációt Nanodrop™ 2000 (Thermo Fisher Inc, Wilmington, DE, USA) és QuBit (Thermo Fisher Inc, Wilmington, DE, USA)

kittel határoztuk meg. A biszulfít DNA konverziót Epiect Bisulfite Kittel végeztük (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA) és a konvertált DNS-t  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A biszulfít-konvertált DNS metilációs szintjét piroszekvenálással határoztuk meg (Pyromark Q96ID, Qiagen GmbH, Hilden, Németország).

#### *Citosztatikum-érzékenységi vizsgálat*

A citosztatikum-érzékenységi vizsgálatok során a klinikumban leggyakrabban alkalmazott Cisplatin, Bleomycin szulfát és Ifosfamide szerek hatását teszteltük (FLUKA Analytical Ltd., Seelze, Germany) méhnyakrákból származó HeLa sejtvonalon. A citosztatikumok emulzifikációjának hatását a sejtekbe jutására A citosztatikumok sejtekbe jutását labrasol, capryol 90, lauroglycol FCC és transcutool HP (Gattefossé, Lyon, Franciaország) és kolliphor RH 40 (BASF, Ludwigshafen, Németország) emulzifikáló szerek alkalmazásával befolyásoltuk. A citosztatikus hatást 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid (MTT) túlélési esszével mértük. Kísérleteinkben módosított Dulbecco's Eagle's tápoldatot (DMEM), Hank's oldatot (HBSS), foszfát puffert (PBS), tripszin-EDTA-t, hő-inaktivált borjúsérumot (FBS), l-glutamint, penicillint és streptomycint, valamint IL-1- $\beta$ -t és TNF- $\alpha$ -t alkalmaztunk (Sigma-Aldrich, Buchs, St Gallen, Svájc) alkalmaztunk.

#### 3.6.2. Eredmények

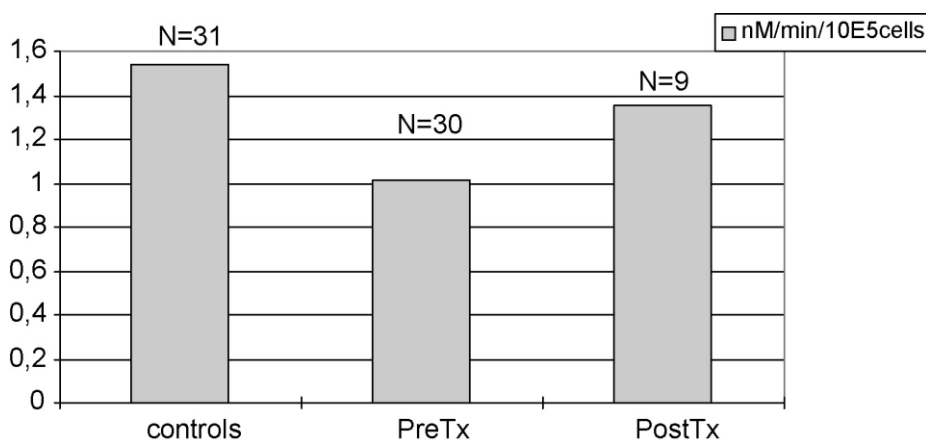
##### *Granulocyták szuperoxid-anion termelése nőgyógyászati rosszindulatú daganatokban*

A nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegek körében végzett vizsgálatainkban az előrehaladott stádiumú betegekből izolált granulocyták szuperoxid-anion termelése jelentősen alacsonyabbnak bizonyult, mint a korai stádiumú eseteké (23. Táblázat). Méhtestrákban a kezelések előtt mért alacsony értékek a kezelés befejezése után már lényegesen nem tértek el az egészséges kontrollok esetében mért szuperoxid-anion termeléstől (24. Táblázat).

23. Táblázat. Granulocyták átlagos szuperoxid-termelése nőgyógyászati rosszindulatú daganatok különböző stádiumaiban (nM/min/3·10<sup>5</sup> sejt)

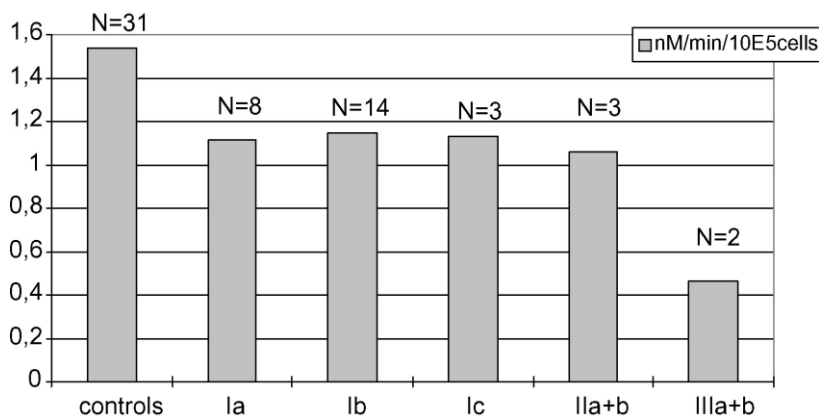
Stádium	Daganattípus (esetszám)			
	Vulva (3)	Ovarium (5)	Endometrium (20)	Cervix (23)
Std. 1	–	–	1.204 (16)	1.303 (7)
Std. 2	0.984 (2)	–	0.967 (4)	1.398 (5)
Std. 3	0.899 (1)	1.120 (2)	–	1.033 (9)
Std. 4	–	0.830 (3)	–	0.317 (2)

23. Ábra. Granulocyták átlagos szuperoxid termelése méhtestrákban kezelés előtt és után



Nőgyógyászati tumoros esetek granulocytáinak szuperoxid-anion termelése a komplex onkológiai kezelés előtt lényegesen alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrolloké. A kezelés befejezését követően izolált granulocyták szuperoxid-anion termelése javul. Endometriumcarcinómában, a kezeléseket előtt mért granulocytá szuperoxid termelés a stádium emelkedésével párhuzamos csökkenést mutat (24. Ábra).

24. Ábra. Granulocyták szádiumfüggő szuperoxide aniontermelése endometriumcarcinómában



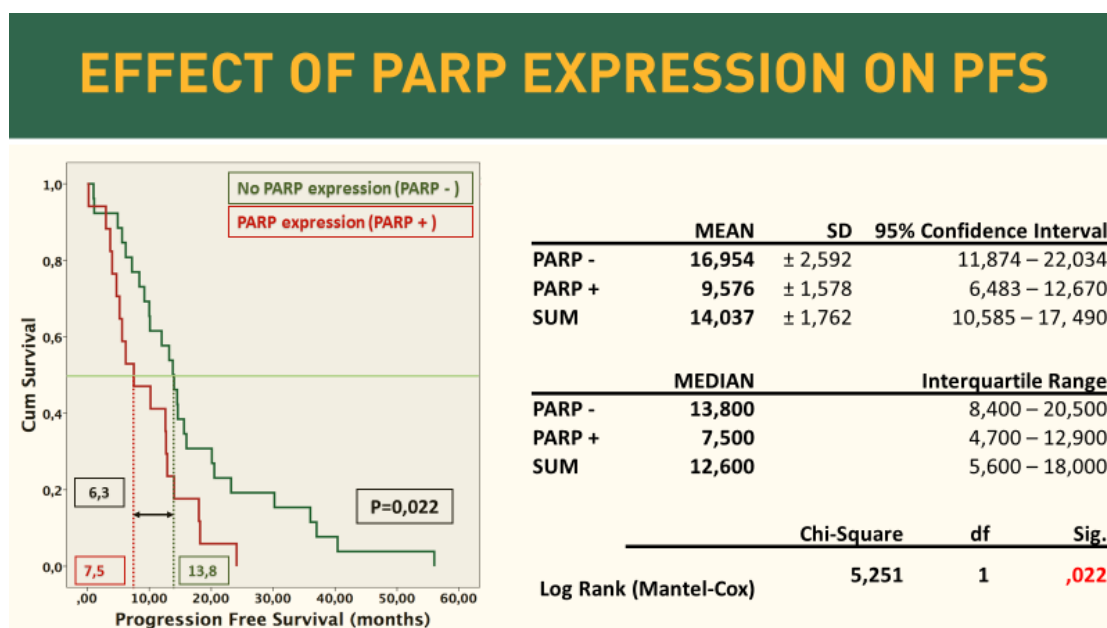
### BRCA-státusz

Hat petefészekrákos esetben vizsgáltuk a BrCA germinális mutáció és a PARP immunhisztokémia kapcsolatának elemzését. Kontrollként 12 BrCa vad típusú petefészekrákos eset PARP eredményeit vettük figyelembe. A PARP-pozitív tumorsejtek átlagos aránya BrCa-hordokók tumorszöveiteiben 38%, vad típusúak között pedig 49% volt ( $p=0,661$ ). A 6 BrCa-hordozó mintáiból 1, 1, 1 esetben mutattunk ki sorrendben 1+, 2+ vagy 3+ erősségű PARP-expressziót, míg a vad típusúak között sorrendben 4, 4 és 2 esetben volt sorrendben 1+, 2+ vagy 3+ erősségű PARP-expresszió ( $p=0,289$ ).

### PARP-expresszió vizsgálata petefészekrák prognosztikájában

Kemoterápia-naiv petefészekrák 43 esetében nem volt értékelhető szintű PARP expresszió, míg 26 esetben 1+-3+ expressziós szintet mutattunk ki. A PARP-negatív és -pozitív esetek demográfiai mutatói, stádium megoszlása, differenciáltsági foka és a sebészeti tumorredukció mértékében nem volt jelentős különbség. A PARP-negatív csoport átlagos progressziómentes túlélése a standard Taxol-Carboplatin kemoterápiát követően lényegesen hosszabb volt, mint a PARP-pozitívaké (16,9 hónap vs. 9,6 hónap). A medián progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a PARP-negatív csoportban, mint a PARP-pozitív csoportban (13,8 hónap vs. 7,5 hónap,  $p=0,022$ ).

25. Ábra. Progressziómentes túlélés összehasonlítása PARP-pozitív és PARP-negatív petefészekrákban



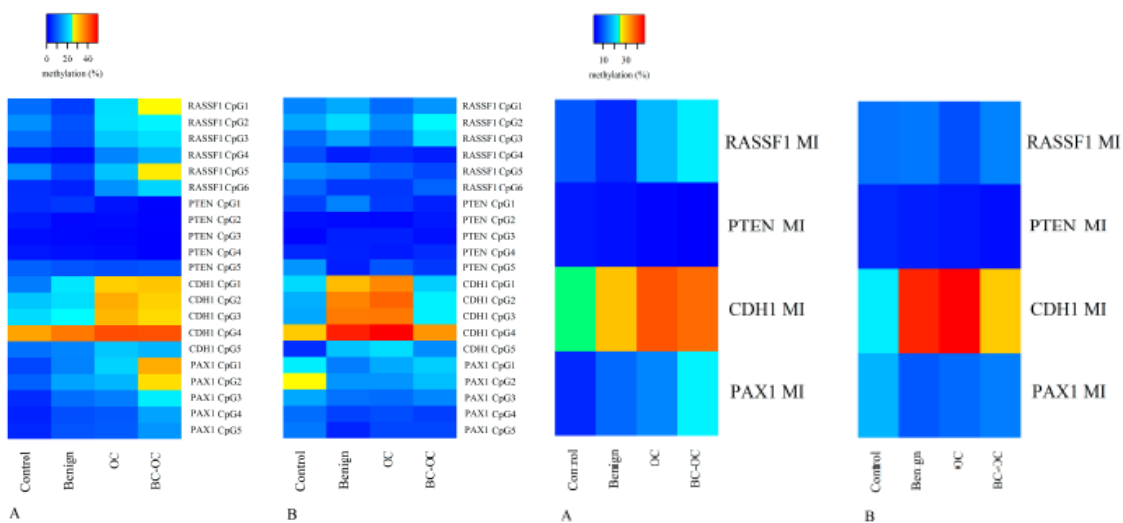
### *miRNS polimorfizmus vizsgálata petefészekrákban*

Szerózus papilláris high-grade ovariumcarcinoma 75 esetében a miR-146a rs2910164 polimorfizmusában a G allél 82%-ban fordult elő, az egészséges kontrollok között pedig 73%-ban ( $p=0,053$ ). A genotípusoknál a kontrollcsoportban a GG 53,3%-ban, a GC 38,7%-ban, a CC 8,0%-ban fordultak elő, míg betegeknél 65,3%; 33,3% és 1,3%-ban ( $p=0,0917$ ). A miR-196a-2 rs11614913 esetében a betegek csoportjában a C-allél 59,3%-ban, a kontrollcsoportban 67,3%-ban fordult elő ( $p=0,15$ ). A genotípusok a kontrollcsoportban a CC 37,3%, a CT 44,0%, a TT 18,7%-ban mutatkoztak, míg a betegeknél 46,7%; 41,3% és 12,0%-ban ( $p=0,3815$ ). A hálózatok elemzése során az találtuk, hogy az ATG9A, a LBR, a MBD4 és a RUFY2-gének a két miRNS közös célgénjei.

### *Tumorszuppresszor gének metilációs szintje*

A RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének regulator régióiban található 6 illetve 5-5 CpG helyek metilációs szintje (bal oldali ábra) és a vizsgált gének metilációs indexe (jobb oldali ábra) a szövet- (A) és a plazmaminták (B) esetében is a petefészekrákos betegekből izolált CDH1 génszekvenciáiban volt a legkifejezettebb (26. Ábra).

26. Ábra. Petefészek-szövetből (A) és vérplazmából (B) izolált RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének CpG regulator régióknkénti és összesített metilációs-szintje petefészekrákos, petefészek-és emlőrákos, jóindulatú petefészek elváltozású betegekből és egészséges kontrollokban

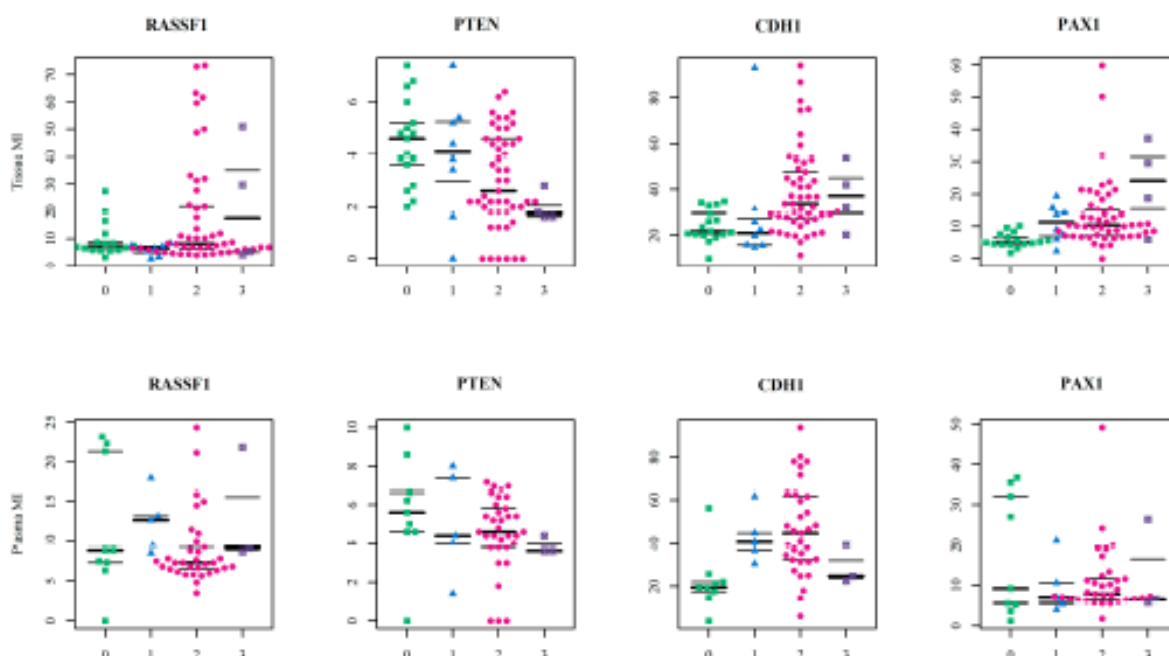


Az egészséges kontrollokhoz (zöld-0) képest a benignus elváltozás miatt kezelt betegekből származó mintákban (kék-1) a szöveti eredetű és a plasma eredetű DNS metilációs szintje nem



különbözött, kivéve a plazmából szeparált RASSF1 és CDH1 gén szekvenciákat. Az ovariumtumoros esetekből szeparált DNS metilációs szintje (rózsaszín-2) az ovariumtumoros plazmamintákból szeparált CDH1 szekvenciákban magasabb volt a kontrollokhoz képest. Az előzményi emlőrákot követően kialakult ovariumtumorból szeparált PAX1 DNS szekvenciák metilációs szintje magasabb volt, a PTEN DNS szekvenciák metilációs szintje pedig alacsonyabb volt, mint a kontrolloké (27. Ábra).

27. Ábra. Petefészek-szövetből (A) és vérplazmából (B) izolált RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének metilációs-szintje egészséges kontrollokban (0), jóindulatú petefészek elváltozású (1), petefészekrákos (2), valamint petefészek- és emlőrákos (3) betegekben



A szövetből szeparál PTEN szekvenciák metilációs szintjében jelentős különbséget mutattunk ki az I vs. II, valamint az I vs. IV stádiumú petefészekrákos esetek között (24. Táblázat). Az előrehaladott stádiumú esetekben lényegesen magasabb volt a PTEN metilációs indexe, mint az I-ik stádiumú eseteké.

24. Táblázat. Petefészek-szövetből izolált RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének stádiumfüggő metilációs-szintje

	Stage I (n = 9)			Stage II (n = 21)			Stage IV (n = 12)			p-Value
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	
MI_RASSF1	19.24	5.33	20.46	17.24	7.50	19.80	8.01	6.83	3.95	ns
MI_PTEN	2.09	2.00	1.37	3.47	3.60	1.49	3.63	3.60	1.37	a, b
MI_CDH1	32.89	29.00	16.81	39.98	30.50	20.72	48.38	44.25	17.76	ns
MI_PAX1	17.11	13.60	17.36	11.56	10.40	5.42	10.98	8.50	6.28	ns

A vizsgált tumorszuppresszor gének között, a szövetből szeparált szekvenciák PAX1 génjének metilációs szintje, a plazmaminták esetében pedig a CDH1 gén metilációs szintje bírt legmagasabb prediktív értékkel a petefészekrákos és az egészséges kontroll alanyok elkülönítésében (25. Táblázat).

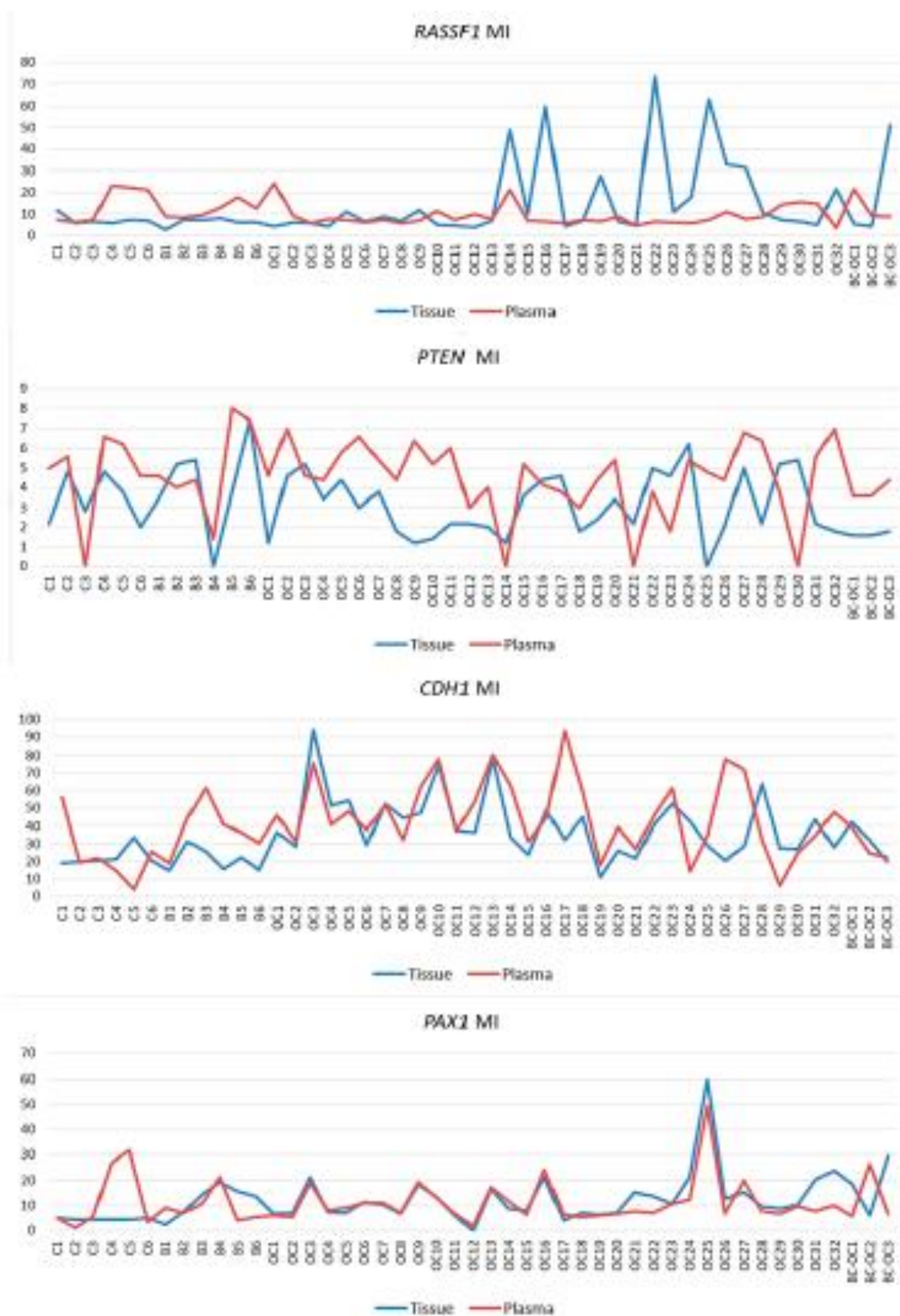
25. Táblázat. Párosított szövet és plazmamintákban mért metilációs szintjének prediktív értéke a petefészekrákos és az egészséges alanyok elkülönítésében

		AUC	95% CI	Overall Error Rate (%)	Important Variable
Tissue	Control vs. Benign	0.738	0.391–1.000	15.38	PAX1
	Control vs. OC	0.932	0.823–1.000	9.09	PAX1
	Benign vs. OC	0.499	0.195–0.802	12.5	CDH1
Plasma	Control vs. Benign	0.778	0.512–1.000	21.43	CDH1
	Control vs. OC	0.822	0.667–0.976	16.67	CDH1
	Benign vs. OC	0.630	0.309–0.951	13.16	PTEN

Note: OC—ovarian cancer, AUC—area under the curve, CI—confidence interval.

A párosított szövet- (kék) és plazmaminták (piros) metilációs szintjei jelentős párhuzamot mutattak a RASSF1 szekvenciák kivételével, ahol a szövetből izolált szekvenciák metilációs indexe lényegesen magasabbnak bizonyult a petefészekrákból származó nyolc minta esetében (28. Ábra).

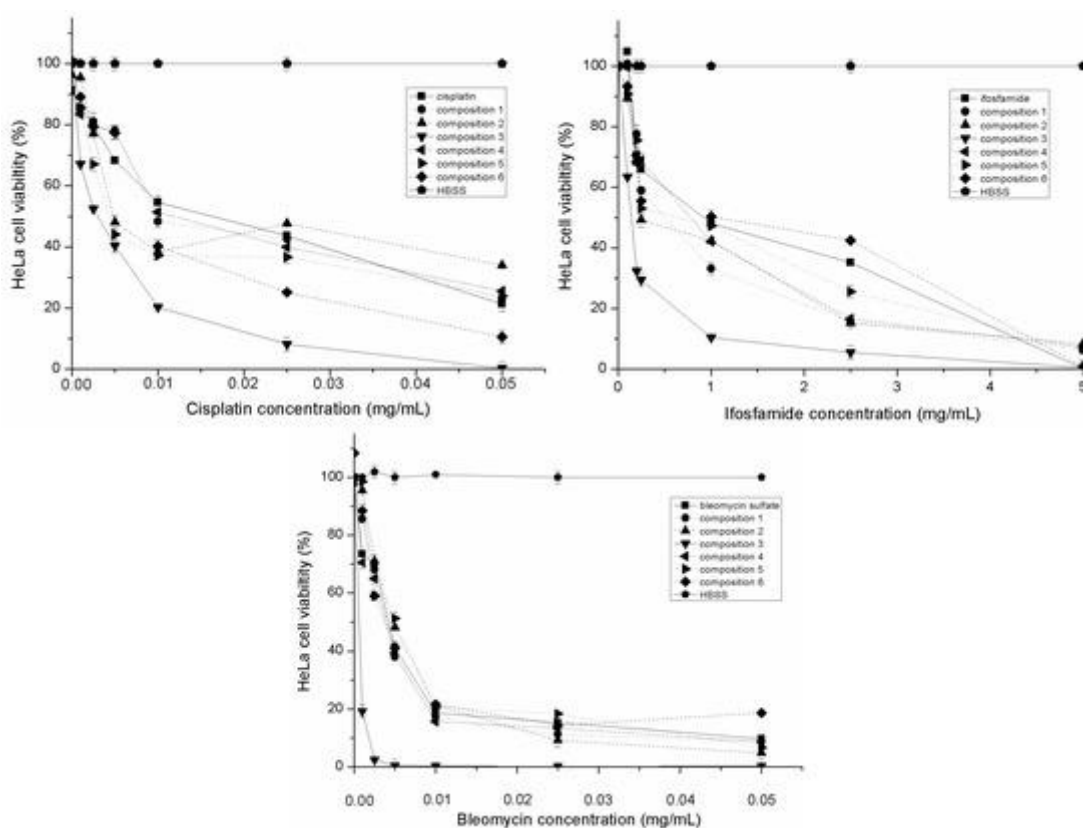
28. Ábra. RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének párosított szövet- (kék) és plazmamintákban (piros) mért metilációs szintje kontroll (C), petefészekrákos (OC), valamint petefészek- és emlőrákos (BC OC) esetekben



### *Méhnyakrák-sejtek citosztatikum-érzékenységének javítása mikroemulzifikációs gyógyszer-bevitellel*

A bleomycinnel, ifosfamiddal és cisplatinnal kezelt HeLa sejtenyészetek koncentrációfüggő túlélési kísérleteiben a mikroemulzifikációs gyógyszer bevitel céljából alkalmazott Isopropyl myristate, Capryol 90, Kolliphor RH 40, Cremophor RH40, Transcutol HP és Labrasol 1:1:2:6:2 arányú keveréke bizonyult a leghatékonyabbnak (29. Ábra).

29. Ábra. Cisplatinnal, Ifosfamiddal és Bleomycinnel kezelt a kezeltlen kontroll (HBSS) HeLa sejtek túlélése vivőanyag nélkül, különböző összetételű önemulgeáló rendszer jelenlétében



### 3.6.3. Megbeszélés

#### *Oxidatív stressz vizsgálata endometriumcarcinomában*

Az oxidatív stressz preeclampsziában történő vizsgálatához tumor-modelleken kidolgozott eljárásokat alkalmaztunk (107-109). In vitro vizsgálatainkkal human mintákon elsőként igazoltuk, hogy endometriumcarcinomás esetek granulocytáinak szuperoxid-anion termelése a komplex onkológiai kezelés előtt a klinikai stádium emelkedésével párhuzamosan

lényegesen alacsonyabb, mint az egészséges kontrolloké (118,119). A kezelés befejezését követően izolált granulocyták szuperoxid-anion termelése javul. Vizsgálati eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy a betegség felismerésekor e betegek antioxidáns ellátottsága nem megfelelő. E megállapítás dietetikai bizonyításával foglalkozó vizsgálataink részleteit a disszertáció későbbi fejezetében részletezem.

#### *Mir-146a és mir196a-1 polimorfizmus vizsgálata petefészekrákban*

A miR-146a rs2910164 polimorfizmusában a G allél előfordulása petefészekrákos betegek között magasabb, mint az egészséges kontrolloké. A miR-146a elsődleges transzkriptumát a Drosha ribonukleáz III egy 70 bázisból álló prekursor miRNS-sé alakítja, amelyet a citoplazma Dicer ribonukleáza alakítérett miRNS-sé (119). Az érett miRNS az RNS-indukálta „silencing complex”-be (RISC) épül be, ami a cél RNS-eket tökéletlen bázispár kötődés révén gátolja, illetve destabilizálja. A miR-146a cél RNS-ei között szerepelnek a tumor nekrozis faktor, interleukin-1 receptor-asszociált kináz-1, interleukin-1-béta, TNF-receptor-asszociált faktor 6 és a komplement faktor H. Sun és munkatársai már végeztek miR-146a expressziós vizsgálatokat petefészekrákban és megállapították, hogy a GG-genotípus a CC-genotípushoz képest 3,73-szor, a CG+GG genotípus a CC-genotípushoz képest 1,68-szor, a GG-genotípus a CG+CC-genotípushoz képest pedig 3,02-szor magasabb eséllyel fordul elő petefészekrákos esetekben, mint egészséges kontrollok között (120). Az eltérések mindhárom összehasonlításban szignifikánsnak bizonyultak. Jelen tanulmányunkban ugyanezek az összehasonlítások, sorrendben 7,35; 6,4 és 1,65-os esélyhányadost eredményeztek, de egyikük sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Tekintettel a jelentős esetszámokra feltételezhető, hogy a miR-146a polimorfizmus szerepe a petefészekrák kialakulásában nem kizárólagos. A petefészekrákot már 25 éve összefüggésbe hozták a 17-es kromoszóma hosszú karján lokalizálódó gének allélvesztésével (121). Talán nem meglepő, hogy a mir196a-1 szintén a 17-es kromoszóma homebox génklasztereiből származik (122). A miR-196a által befolyásolt gének felderítése során elsődleges célpontként a HMGA2-gént azonosították. Ennek fehérjéje egy nem hiszton fehérje (high mobility AT-hook 2), amelynek működése a DNS kettősszál töréseit okozó környezeti (sugárzás, kemoterápia egyes típusai) hatásokban permisszív szerepet játszik. Petefészekrákból származó sejtvonalakon már vizsgálták a miR-196a expresszióját (123). Eredményeik alapján a miR-196a-t tumor promoterként azonosították, amelynek target génje a downstream elhelyezkedésű HOXA10-gén. Fan és munkatársai

petefészekrákos betegek körében végzett vizsgálata szerint a miR-196a megnövekedett expressziója kedvezőtlen prognózist jelent (124). Song és munkatársai vizsgálatai szerint szemben a CG+TT genotípussal, a CC-genotípus 1,34-szer nagyobb eséllyel fordul elő petefészekrákos esetek között, mint egészséges kontrollok között (125). Saját anyagunkban az esélyhányados 1,5-nek bizonyult, de statisztikailag nem volt szignifikáns. A kínai szerzők eredményeit jelentősen befolyásolhatta az, hogy a betegek kevesebb, mint felének volt szerózus papilláris daganata, az esetek kevesebb harmadánál volt high-grade tumor és az európai és amerikai statisztikáktól eltérően többségben voltak a mucinózus és endometrioid tumorok. Tekintettel a merőben eltérő genetikai háttérű típusok gyakoriságára a kínai vizsgálati populáció nem tekinthető reprezentatívnak a klasszikus szerózus papilláris petefészekrák vonatkozásában. Hálózatelemzésünk során négy olyan gént találtunk, amelyekre a vizsgált két miRNS (miR-146a és a miR-196a) együttesen hat, ezek fontos szerepet játszanak a tumor kifejlődésében és a kemoterápiával szemben kialakuló rezisztencia kialakulásában. Dai és munkatársai bizonyították, hogy az ATG9a jelentősen felülexpresszált ováriumtumoros betegek csoportjában (126). Véleményük szerint a fehérjeszint fontos biomarker és összefüggést mutat a prognózissal, valamint a kemoterápiára való érzékenységgel is. Helleman és munkatársai a platinarezisztens petefészekrák molekuláris analízise során 9 gént találtak, amelyek kifejeződése a rezisztenciát jelezte, ezek között volt a LMB (127). A fehérje sejtmembrán protein, amely a lamint a kromatinhoz kapcsolja, de további vizsgálatokat tartottak szükségesnek a pontos mechanizmus megismerésére. Howard és munkatársai kolorektális és petefészekrák esetében a MED1/MBD4-gén csökkent expresszióját mutatták ki (128). Az MBD4 a DNS mismatch repair proteinnel (MMR) együttesen kapcsolódik a metilált DNS-hez. Az MBD4 fontos szerepet játszik a DNS-ben lévő mutációk ki-javításában. Shin és munkatársai mikroszatellita instabilitást vizsgálva az egyik gyakran mutációt szenvedett génnek találták a RUFY2-öt (129). Az olvadási görbe analíziseink során a miR-146a rs2910164 esetében a betegek csoportjában a G allél 82,00%-ban, a kontrollcsoportban 72,67%-ban fordult elő ( $p=0,053$ ). A genotípusoknál a kontrollcsoportban a GG 53,33,84%, a GC 38,6700%, a CC 8,00%-ban fordultak elő, míg betegeknél 65,33%; 33,33% és 1,33%-ban ( $p=0,0917$ ). A miR-196a-2 rs11614913 esetében a betegek csoportjában a C-allél 59,33%-ban, a kontrollcsoportban 67,33%-ban fordult elő ( $p=0,15$ ). A genotípusok a kontrollcsoportban a CC 37,33%, a CT 44,00%, a TT 18,67%-ban mutatkoztak, míg a betegeknél

46,67%; 41,33% és 12,00%-ban ( $p=0,3815$ ). A hálózatok elemzése során az találtuk, hogy az ATG9A, a LBR, a MBD4 és a RUFY2-gének a két miRNS közös célgénjei. Vizsgálataink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy high-grade szerózus papilláris petefészekrákban a miR-146a rs2910164 és a miR-196a-2 rs11614913 polimorfizmusai statisztikailag nem mutatnak jelentős eltérést az egészséges kontrollokhöz képest. Ni és Huang közelmúltban publikált vizsgálatai ugyanezre a következtetésre jutottak, azonban az általunk nem vizsgált miR-499 esetében jelentős eltérést találtak az rs3746444 polimorfizmusában (130). A petefészekrákos betegek között 12%-ban, míg az egészséges kontrollok között 6%-ban fordult elő a GG genotípus, s ez statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A viszonylag alacsony esetszám növelése mellett további vizsgálatokra van szükség annak tisztázására, hogy a talált eltérések milyen mértékben köthetők a petefészekrák iránti fogékonysághoz, illetve a tumorprogresszió során bekövetkező genetikai változásokhoz.

#### *BRCA mutáció és PARP expresszió kapcsolatának vizsgálata*

A petefészekrák kialakulásában szerepet játszhat az emberi szervezetben tumorszuppresszorként működő BRCA-1, és -2 gének specifikus örökölt mutációja. A BRCA-1 gén a 17-es kromoszóma hosszú karján található. A gén több mint 500 azonosított aminosavsorrend-változata közül 80% ún. frameshift mutáció. A BRCA-2 gén a 13-as kromoszóma hosszú karján található. A génnek eddig közel 300 eltérését fedezték fel, ám ezek nagy részének kóroki szerepe nem igazolódott. A két gén termékei segítenek kijavítani a sérült kettősszálú DNS-szakaszt, a sejt genetikai stabilitását biztosítják. Sérülésük az általuk termelt proteinek funkcióvesztéséhez, vagy hiányához is vezethet. Családi halmozódású petefészekrák leggyakrabban a highgrade serosus cystadeno-carcinoma típus esetében fordul elő (131).

A BRCA-1 gén mutációját hordozó nők 39%, míg a BRCA-2 gén mutációját hordozó nők esetében 11-17% az esély a petefészekrák kialakulására 70 éves korig. Együttesen a petefészek-daganatok körülbelül 15%-át okozzák, de a petefészekrákos esetek 5%-ában a gének mutációja csak a tumorszövet sejtjeiben van jelen (szomatikus BRCA-mutáció) (132).

A PARP (poli-ADP-ribóz-polimeráz) enzimszerepe a szimpla szálú DNS-sérülések kijavításában vesz részt. Az enzim a sérülést detektálva a DNS törvégeihez kötődik, és poli-ADP-ribóz láncot szintetizál, ami szignálként működve aktiválja a többi DNS-javító enzimet. Mivel daganatos sejtek túlélése – különösen a BRCA-gént tartalmazóké – nagy mértékben függnek a PARP-

rendszer javító funkciójától, a PARP-enzim gátlása fontos célpont lehet a daganatellenes kemoterápiában (133). A petefészekrák kezelése kapcsán az elmúlt években jelentős előrelépést hozott a PARP-inhibitorok (PARPi) alkalmazásának bevezetése highgrade szerózus petefészekrákos betegekben (134).

Ma már a Niraparib és az Olaparib is alkalmazási engedéllyel bír a BRCA-mutációt hordozó petefészekrák platina-érzékeny recidíváinak fenntartó kezelésében (135-138).

A BRCA-mutáció kimutatására alkalmas molekuláris biológiai diagnosztika költséges. A mutációt hordozók esetében feltételezhető a PARP-rendszer aktivitásának kompenzatorikus emelkedése. Mindezek alapján felvetődik a kérdés, hogy a PARP-aktivitás megnövekedett volna egy olcsó és egyszerű módszerrel pótolhatja-e a költséges DNS-vizsgálatot?

A PARP-enzimcsalád jelentős szerepet játszik az egyszálú DNS-törés javításában. A BRCA 1/2 fehérjék – mint tumorsuppresszor gének termékei – a DNS kettős szálú töréseinek javításában vesznek részt. Ha a PARP-rendszert PARPi-kezeléssel gátoljuk, akkor homológ DNS-reparáció nagyobb terhelésnek van kitéve, hiszen a szimpla szálú törések előbb-utóbb kettős szálú törésekké alakulnak. A BRCA-gének mutációjának jelenlétében ez a jelenség „kettős letalitást” eredményez. Ez a számos Nobel-díjat és Nature folyóirat 2010-es „az év felfedezése” címet kiérdemelt felfedezés úgy is értelmezhető, hogy a kettősszálú DNS-törés javítása örökletes defektusának érvényre jutásában a PARP-aktivitás lecsökkenése döntő szerepet játszik. Logikailag ez azt is jelenti, hogy a PARP-rendszer aktivitása kompenzálólág hat a hiányzó BRCA-aktivitás okozta DNS-reparációban. Ez a feltételezett kompenzáció nem volt megfigyelhető az általunk végzett PARP immunhisztokémiai vizsgálatok során.

PARPi típusú gyógyszerekkel növelhető a BRCA-mutációval rendelkező, petefészek-daganattal diagnosztizált betegek progressziómentes túlélése. Fong és munkatársai voltak az elsők, akik megerősítették ezt az összefüggést, demonstrálva ezt BRCA 1/2 mutációval asszociált mell-, petefészek-, és prosztatatarákos betegekben, akik olaparib terápiában részesültek. A kezelés 63%-os valószínűséggel klinikai hasznot hozott a résztvevő betegeknek. Ez a homológ rekombinációs diszfunkció (HRD) – mint funkcionális biomarker – széles körű felismeréséhez vezetett és utat nyitott egy még bonyolultabb, még drágább molekuláris biomarker vizsgálathoz, ami a HRD jelenlétét BRCA-negatív esetekben is ki tudja mutatni. Ebből származik BRCA-szerű viselkedés (BRCA-ness) kifejezés, ami fenotípusosan egyenértékű a BRCA-mutáció jelenlétével. Több folyamatot is azonosítottak, amelyek redukálják a BRCA 1/2 funkcióját, így eredményezve egy BRCA-szerű viselkedést. Ilyen a BRCA1 promóter metilációja,



a Fanconi F-gén metilációja vagy a Fanconi D2 hiánya/redukciója. A PTEN tumorszuppresszor gén funkcióvesztése is a BRCA-szerű viselkedést okozó változásnak bizonyul egyre több daganatféleségben (134).

Ledermann és munkatársai a highgrade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeknél vizsgálták az olaparib daganatellenes hatását, az öröklött BRCA 1/2 mutációk jelenlététől függetlenül. Randomizált, dupla vak, placebo-kontrollált, 2. fázis tanulmányban vizsgáltak olyan platina-szenzitív, rekurrens, highgrade szerózus petefészekrákkal diagnosztizált betegeket, akik legalább 2, vagy több platina-alapú kezelési protokollban részesültek. A randomizált vizsgálatban napi 2×400 mg dózisú olaparib kezelést (136 beteg) hasonlították össze placebóval (129 beteg). Bár a teljes túlélésben nem volt különbség, a progressziómentes túlélési idő (PFS) szignifikánsan hosszabb volt az olaparib alkalmazása esetében (medián PFS 8,4 hónap vs. 4,8 hónap) [5]. Oza AM és munkatársai az olaparib daganatellenes hatását vizsgálták platinaszzenzitív, rekurrens, highgrade szerózus petefészekrákos betegek esetében. Randomizált, nyílt, 2. fázis tanulmányban a betegek olaparib (200 mg 2× naponta 21 napig), paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) és carboplatin (AUC 4 mg/ml) kombinációs kezelést követően olaparib monoterápiában részesültek (400 mg 2× naponta) (első csoport, 66 fő), vagy csak paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) és carboplatin (AUC 6 mg/ml) kombinációs kemoterápiát kaptak (második csoport, 55 fő). Százhet beteg BRCA mutációs státusza volt ismert, amelyet retrospektíven vizsgáltak. A BRCA-mutációt hordozó 41 fő közül 20 fő került az első, 21 fő pedig a második csoportba. A progressziómentes túlélési időt (PFS) tekintve szignifikánsan hosszabb időszakot mértek az első csoportnál (medián PFS 12,2 hó vs. 9,6 hó). Ez a PFS növekedés különösen a BRCA mutációval rendelkező betegek esetében dominált (136).

A PARPi-készítmények alkalmazásakor tapasztalt mellékhatások önálló vagy kombinációs terápiában való alkalmazhatóságuknak még gátat szabhat. Shahneen és mtsai egy rokon vegyület, a niraparib hatékonyságát 1. fázis dóziseszkalációs tanulmányban. A farmakodinámiás vizsgálatok megerősítették, hogy 80 mg/nap felett megvalósult a PARP-rendszer gátlása, és az antitumor aktivitást 60 mg/nap felett már detektálni lehetett. A kezelések során maximálisan tolerálható dózisként 300 mg/nap niraparib alkalmazását állapították meg (137). Fontos megemlíteni, hogy kedvező eredményű 2. és 3. (NOVA) vizsgálati fázisú eredmények alapján az FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION) a közelmúltban jóváhagyta a niraparib alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknél rekurrens epitheliális petefészekrákot, petevezeték-, vagy primer peritoneális rákot diagnosztizáltak, és

a platinaalapú kemoterápiákra teljes vagy részleges választ adtak. A germline BRCA mutációval rendelkező betegek közül azoknál, akik niraparib kezelésben részesültek, a medián PFS értéke lényegesen hosszabb volt, mint a placebo csoporté (21 hó vs. 5,5 hó). A germline BRCA mutációval nem rendelkező betegek esetében medián PFS értéke szintén hosszabb volt a niraparib kezelésben részesülő betegek esetében (9,3 hó vs. 3,9 hó) (138).

A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán e szerek közül az olaparib az egyetlen, amelyet néhány rekurrens, highgrade petefészekrákkal diagnosztizált beteg esetében már alkalmaztunk, de csak többedik vonalbeli kezelésként. A ma már egyedi méltányosság alapján beszerezhető szer alkalmazásának gátat szab az alkalmazási előiratban feltételül szabott BRCA-mutáció jelenléte. Bár gyógyszeripari támogatással a DNS-vizsgálat elérhető, sok esetben az időbeli megkötés (platinabázisú kezelés befejezését követően 40 napon belül el kell kezdeni a kezelést) teszi nehezkessé a genetikai eredmény beszerzését.

Lényegében e nehézségek vezettek bennünket arra, hogy a genetikai vizsgálat PARP-expressziós vizsgálattal való ki-válthatóságát tegyük kutatás tárgyává. Irodalomkutatásunk eredménye, illetve tudomásunk szerint ezt a hipotézist mások még nem vizsgálták. A PARPi-kezelés bizonyítottan azokban az esetekben a leghatásosabb, amikor BRCA-mutáció van jelen. A farmakodinámiás vizsgálatok dózis-hatás korrelációt is igazoltak. Ezek alapján feltételeztük, hogy a gátlószer alkalmazása leginkább akkor lehet hatásos, ha az általa gátolt működés a normálhoz képest fokozott. Logikusnak tűnt tehát az a hipotézis, hogy BRCA-mutáció hordozókban intenzívebb lehet a PARP-rendszer működése, s annak gátlása kedvezőbb tumorválaszt eredményez, mint alacsonyabb PARP-aktivitással bíró BRCA-negatív tumorok esetében.

Eredményeinkből világosan látható, hogy a PARP-rendszer BRCA-mutációban feltételezett kompenzáló szerepe nem igazolható, hiszen a BRCA-heterozigóta csoportban nem mutatható ki szignifikánsan nagyobb PARP-pozitivitás, mint a BRCA-vad csoportban ( $p=0,661$ ). A szemikvantitatív expressziós értékek eloszlását tekintve sem sikerült jelentős különbséget kimutatni a két csoport között ( $p=0,289$ ). Ugyanakkor, megállapítható, hogy mindkét csoportban kimutatható fokozott PARP-expresszió. Ez részben mégis csak alátámaszthatja hipotézisünket és magyarázatot adhat arra a megfigyelésre, hogy a platinabázisú kemoterápiát követően alkalmazott fenntartó PARPi-kezelés BRCA-negatív betegekben is javítja a kiújult petefészekrák progressziómentes túlélését placebohoz képest. BRCA-mutációt hordozó petefészekrákos betegek tumorszövetében a PARP-expresszió jelentősen nem külön-

bőzik a BRCA-vad típusú betegekben kimutatható szinttől, mindkét betegcsoportban emelkedett PARP-aktivitás észlelhető. Eredményeink alapján a PARPi-kezelésre való alkalmasság előrejelzésére, illetve a BRCA genetikai vizsgálat funkcionális helyettesítésére a PARP immunhisztokémia nem alkalmas. További vizsgálatokat igényel annak tisztázása, hogy a PARP-expresszió mértéke milyen kapcsolatban áll a klinikai lefolyással.

#### *PARP immunhisztokémia prognosztikai értéke*

A petefészekrák mortalitása a legmagasabb a nőgyógyászati daganatok között és az összes rákféleség között a hetedik legmagasabb a mortalitása. 2012-es vizsgálatok szerint 239 ezer új eset fordul elő évente világszerte, ebből 65 ezer Európában (139,140). Az esetek három negyede előrehaladott stádiumban kerül felismerésre (141). A hámeredetű petefészekrák biológiai viselkedése és áttétképzése egyedi tulajdonságokkal bír (142). Legújabb ismereteink szerint maga a tumor a petevezeték fibriális hámjából alakul ki (STIC). Az esetek többségében a p53 immunhisztokémia pozitív eredményű (143). A konvencionális rákellenes terápiák a sejtmag DNS-ét illetve a kromoszómákat károsítják. Normális sejtek esetében a DNS-károsodás kijavításának idejére leáll a sejtciklus. A poly-adenosine diphosphate (ADP)-ribose polymerase (PARP) gátlás a petefészekrák kezelésének egyik legújabb kezelési módja. A PARP-rendszer a DNS hibajavításnak egy alternatív eszköze és szerepe alapvetően az egyszálú DNS-törések felismerése és jelölése PAR-láncokkal. A BRCA mutációk a petefészekrákban leggyakrabban előforduló genetikai rendellenességek. Az intakt BrCa fehérjék szerepe a kettősszálú DNS-törések kijavítása. A BrCa1 és BrCa2 gének mutációit hordozó tumorsejtek nem képesek hatékonyan kijavítani a DNS kettős töréseit. A mutációt hordozó egészséges sejtek BrCa funkciójának csökkenése genetikai instabilitá révén idézi elő a tumorképződés kockázatát. A homológ rekombinációs javító rendszer öröklött vagy szerzett hibája jelenlétében a PARP-rendszer gátlása lehetetlenné teszi a DNS-hibák javítását. A homológ rekombinációt számos más gén hibája is előidézheti (144). A PARP gén overexpressziója ezáltal a DNS-törések felszaporodott jelenlétét, valamint az erre adott válaszkészséget is jelezheti (145). Elméletileg, a magas PARP expresszió azt is jelezheti, hogy a sejt kevésbé érzékeny a DNS-töréseket okozó kemoterápiás szerekkel szemben.

Zhang et al. mutatta ki, hogy a BRCA2 gén tartalmaz három tandem oligonucleotid/oligosaccharide DNS kötőhelyet (OB-folds), melyeknek a dupla szálú DNS-törések javításánál van szerepük (145). Szintén kimutatták, hogy a BRCA2 OB-redői

“felismerik” a PAR molekulát és így segíti elő a BRCA2 enzim toborzását a DNS kettős törések helyszínére. Lényegében ezt a folyamatot képesek gátolni a PARP-inhibitorok. Bi és mtsai összehasonlították a BRCA-mutációt hordozó petefészekrákos és a környező ép szövetek DNS-ét (146). Biszulfid-módszerrel vizsgálva a PARP1 promóter régió CpG szigeteit azt találták, hogy a tumoros szövetekben a promóter szakasz metilációja lényegesen magasabb mint a környező szövetekben. Ugyanakkor, az E26 transzformáció-specifikus CpG helyeken a metiláció szintje épp ellenkező irányú eltérést mutatott (147). Marques 313 mintájában vizsgálta a PARP-expressziót. A normal szövetekhez képest 60%-os PARP1 expressziót mutattak ki és megfigyelték, hogy a kemoterápiát befejezett betegek szöveteiben lényegesen alacsonyabb volt a PARP1 expresszió, mint a kemoterápiát még nem kapott betegek szöveteiben (immunhisztokémia:  $p < 0,001$ ,  $n = 239$ ; western blot:  $p = 0,012$ ,  $n = 74$ ). Saját eredményeink megerősítik ezt a megfigyelést. Marques és mtsai anyagában a PARP1 expresszió korrelációt mutatott a daganatok platinaérzékenységgel. Szintén kimutatták, hogy a BRCA1-deficiens tumorok platina-érzékenyek ( $\chi^2$ -teszt,  $p < 0.001$ ). Ezek a megfigyelések megerősítik azt a feltételezést, mely szerint a platinaérzékeny BRCA1-deficiens tumorok jobban reagálnak PARPi kezelésre (147). Godoy és mtsai a PARP expresszió és a p53 expresszió összefüggéseit tanulmányozták petefészekrákban immunhisztokémiai microarray technikával (148). A PARP és p53 expresszió jelenlétét az esetek 61% és 54%-ában mutatták ki. A PARP-pozitív esetek nagyobb eséllyel voltak high-grade tumorok ( $P = 0,03$ ) és adtak teljes tumorválaszt az első vonalbeli kemoterápiára ( $P = 0,009$ ). A p53-pozitív tumorok nagyobb eséllyel voltak előrehaladott stádiumban, mint a p53-negatívak ( $P=0,004$ ). A két fehérje expressziója nem mutatott szignifikáns korrelációt. Bár Barnett és mtsai a petefészekrákos esetek 54%-ában találtak PARP expressziót, az nem mutatott összefüggést sem a stádiummal, sem a szövettani grade-del (149). A PARP-pozitív és PARP-negatív esetek teljes remissziós arányában sem találtak különbséget (70% vs 71%), azonban a teljes túlélés a PARP-pozitív csoportban lényegesen rosszabbnak bizonyult, mint PARP-negatív tumorok esetében (36 hónap vs 43 hónap,  $p=0,04$ , hazard ratio 0,71). Saját adataink szerint a PARP expresszió nem csak a platina-rezisztenciát, hanem a kedvezőtlenebb túlélést is képes előre jelezni. Wiggins meta-analízise szerint a PARP-inhibitorok jelentős szereppel bírnak a hámeredetű petefészekrák kezelésében (144). Progressziómentes túlélés (PFS) kiújult platinaérzékeny petefészekrákban javítható PARP-I alkalmazásával. Gan és mtsai tanulmányában 174 sporadikus HGSOE BRCA1, PARP1 és hasított PARP1 (C-PARP1) expresszióját vizsgálva az alacsony BRCA1 expressziójú betegek

között negatív korrelációt ( $p=0,04$ ) találtak a PARP1 expresszió és a túlélés között (150). Fong és mtsai 60 HGSOE beteg, köztük 22 BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozó beteg körében vizsgálták az olaparib hatékonyságát (151). Dózislimitáló toxicitásként napi  $2 \times 400$ mg dózisonál jelentkezett G3-as fokozatú thrombocytopenia, gyengeség és hangulatromlás. A mutációt hordozó betegek mellékhatás-profilja semmiben sem különbözött a vad típusúakétól. Finch és mtsai vizsgálatai bizonyították, hogy a daganatellenes hatás lényegesen jobk a BRCA-mutáció hordozóiban (152). Vizsgálataink eredménye alapján a kemoterápia elkezdése előtt végzett műtét során eltávolított tumorszövet PARP expressziója hasznos lehet a daganat csökkent platinaérzékenységének előrejelzésében és a PARP expresszió hiánya szignifikánsan jelzi előre a tumor platinaérzékenységét (153).

#### *RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének promóter-metilációjának vizsgálata petefészekrákban*

A *RASSF1* gén inaktiválódását számos rákféleség kialakulásában és progressziójában igazolták, és megállapítást ényében jön létre (154,155). A *RASSF1* által kódolt fehérje szerkezete hasonlít a RAS effektor fehérjékhez és funkciója tekintetében is hasonló, hiszen a Ras/PI3K/AKT, Ras/RAF/MEK/ERK és Hippo apoptózis útvonalak befolyásolója révén szabályozza a sejtciklust (156). Szintén szabályozza a Bax-mediált sejthalált, kölcsönhatásban van az XPA DNA-reparációs génnel és gátolja a cyclin D1 akkumulációját (157-159). Szintén gátolja az anafázis-promóter komplex (APC) aktivitását és a mitosis progresszióját a CDC20-szal való kölcsönhatást követően (160). A foszfatáz-tenzin-analóg *PTEN* egy többfunkciós tumorszuppresszor gén, ami kódolja a foszfatidilinozitol-3,4,5-triszfát 3-foszfatáz enzimet, ami a foszfoinozitol szubsztrátokat defoszforilálja és szintén egy fontos regulátora az inzulin szignalizációnak, a glükóz anyagcserének és a PI3K/AKT/mTOR jelátviteli útvonalnak (161). A *CDH1* gén kódolja, ami szabályozza a hámsejtek mobilitását és proliferációját. A gén kóros működését igazolták colorectalis, emlő és gyomortumorokban OC (162-165). A *PAX1* gén a transzkripciós factor géncsalád tagja, mely az embrionális szövetdifferenciálódást szabályozza (166). A rák kialakulásában játszott szerepe egyelőre nem tisztázott, de hyper- és hypometilációját is leírták már egyes ráktípusokban (167,168). A *PAX1* fehérje képes aktiválni egyes foszfatázokat (pl. DUS-1, 5 és 6), melyek az EGF/MAPK jelátvitelt gátolják. A fehérje kölcsönhatása *SET1B*-vel növeli a H3K4 hiszton metilációját és a DNS-demetilációját.

Saját vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a RASSF1, PTEN, CDH1 és PAX1 gének regulator régióiban található 6 illetve 5-5 CpG helyek metilációs szintje és a vizsgált gének metilációs indexe a szövet- és a plazmaminták esetében is a petefészekrákos betegekből izolált génszekvenciáiban a legkifejezettebb. Az előzményi emlőrákot követően kialakult ovariumtumorból szeparált PAX1 DNS szekvenciák metilációs szintje magasabb, a PTEN DNS szekvenciák metilációs szintje pedig alacsonyabb, mint a kontrolloké. Az előrehaladott stádiumú esetekben lényegesen magasabb a PTEN metilációs indexe, mint az I-ik stádiumú eseteké. A tumorszövetből szeparált szekvenciák PAX1 génjének metilációs szintje, a plazmaminták esetében pedig a CDH1 gén metilációs szintje bír a legmagasabb prediktív értékkel a petefészekrákos és az egészséges kontroll alanyok elkülönítésében.

#### *Citosztatikumérzékenység javításának in vitro vizsgálata méhnyakrákban*

A méhnyakrák világszerte a rákhalálozás jelentős tényezője. Bár a méhnyakszűrés és a HPV-vakcináció jelentősen lecsökkentette a betegség incidenciáját, az előrehaladott stádiumban felismert vagy kiújult áttétes esetek kezelésében továbbra is szükség van a kemoterápiás kezelés hatékonyságának javítására és a toxicitás csökkentésére (169). Kísérleteinkben HeLa sejteken vizsgáltuk a cisplatin, bleomycin szulfát és ifoszfamid citosztatikus hatását hat különböző összetételű önemulgeáló vivőanyag rendszer (SMEDDS) alkalmazásával. Mindhárom citosztatikum mono- és kombinált (BIP) kemoterápiában is hatásos méhnyakrákban (170). Bár e szereket parenterálisan alkalmazzák, a helyi kezelés létjogosultsága sem zárható ki (171). Az önemulgeáló vehikulum-rendszerek szurfaktáns tartalmuk révén javítják a hatóanyagok szövetekbe és sejtekbe való bejutását (172). A SMEDDS adalékok toxicitását korábban kiterjedten vizsgálták és elfogadhatónak találták (173). A szurfaktáns elemek és segédanyagaik javítják a biológiai hozzáférhetőséget (174,175). Kísérleteinkben bleomycin szulfát, cisplatin és ifoszfamid legmagasabb daganatgátló hatását az Isopropyl myristate, Capryol 90, Kolliphor RH40 Transcutol HP és Labrasol 1:1:2:6:2 arányú keverékét tartalmazó SMEDDS alkalmazásával értük el. Vizsgálatainkban a három kemoterápiás szer mindegyikét IC<sub>50</sub> koncentrációban alkalmazva jelentős additív hatást értünk el a SMEDDS nélküli kontrollhoz képest. A BIP kombináció klinikai hatásosságát randomizált kontrollált vizsgálatban igazolták (176). A klinikumban intramuszkulárisan alkalmazott bleomycin in vivo méhnyakrák xenograft kísérletekben orális nanostrukturált lipid partikulumok alkalmazásával hatásosnak és biztonságosnak bizonyult (178).

A méhnyakrák és a krónikus gyulladás kapcsolata jól ismert jelenség (179). A gyulladás nem csak a rák kialakulását, hanem annak növekedését és terjedését is elősegítheti (180). Kísérleteinkben IL-1- $\beta$  és TNF- $\alpha$  méréseket végeztünk humán méhnyakrák sejtvonalon (HeLa) és megállapítottuk, hogy azok jelenlétében a SMEDDS daganatgátló hatását a citokinek tompíthatják.

### 3.7. NŐGYÓGYÁSZATI MŰTÉTI TECHNOLÓGIAFEJLESZTÉS

#### 3.7.1. Betegek és módszerek

A klinikánkon 1996 és 2001 között különböző technológiával végzett méhszájműtétek klinikopatológiai elemzését kórlapi adatok feldolgozásával végeztük el. A 2000-ik évben a debreceni klinikán és az egész országban végzett conisatiók és diathermiás hurokkimetszések hatékonysági elemzését az OEP által rendelkezésünkre bocsátott adatok felhasználásával végeztük el. A FIGO Annual Report adatgyűjtése kapcsán klinikánkról szolgáltatott adatokból azonosítottuk az Ia stádiumú cervixfolyamat miatt kezelt 216 esetet és elemeztük a különböző terápiás műtéti beavatkozások eredményességét. A méhnyak rákmegelőző állapotainak kezelésére bevezetett diathermiás hurok-conisatio 98 estének klinikopatológiai adatait elemeztem. A cervikális dysplasia kezelési módszereinek elemzését egy év anyagában, 206 konzervatív műtét (conisatio és diathermiás hurokkimetszés) és 397 méheltávolítás debreceni esete, valamint ugyanabban az évben az országban elvégzett 8717 konzervatív műtét és 12374 méheltávolító műtét adatainak feldolgozásával végeztük el.

A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján közel tíz éves anyagában vizsgáltam a preoperatív brachyterápia szerepét a műtéttel kezelt méhtrák gyógyulási eredményeiben. A preoperatív brachyterápia után és anélkül operált esetekben vizsgáltam a differenciáltsági fok és a myometriuminvázio mélységének prognosztikai szerepét. E vizsgálatokban a túlélési görbék időfüggését a normálisan hátralevő évek hányadaként számítottam ki.

A laparoszkópos hysterectomia bevezetésével szerzett tapasztalatainkat az első 57 eset elemzésével értékeltük. A laparoszkópos radikális hysterectomia és a nyílt kiterjesztett műtét összehasonlítását 10, illetve 11 eset elemzésével végeztük el.

Méhnyakrák 25 esetében végeztem fertilitás-megtartó kiterjesztett műtétet (vaginalis és abdominalis radikális trachelectomia), s ennek hatékonyságát és biztonságosságát klinikopatológiai vizsgálatban elemeztem.

Nemzetközi vizsgálatok hazai résztvevőjeként vizsgáltam a nyílt és a minimálinvazív technikával korai méhnyakrák miatt végzett radikális méheltávolítások túlélését, valamint az őrszem-nyirokcsomó vizsgálatok jelentőségét.

#### Statisztikai módszerek

A folytonos változók átlagértékeinek összehasonlítását t-próbával végeztük és a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A kategórikus változók két csoportban mért értékeinek



gyakoriságát  $\chi^2$ -próbával hasonlítottuk össze. Az esélyhányadost, illetve a relatív kockázatot akkor tekintettük szignifikánsnak, ha mindkét 95 %-os konfidencia határ az egység azonos oldalán helyezkedett el, azaz mindkét határérték 1 alatt vagy 1 felett volt. Logisztikai regressziós modellben vizsgáltuk a kategórikus kimeneti változót befolyásoló tényezőket, míg folytonos kimeneti változók befolyásoló tényezőit variancia-analízissel elemeztük. Túlélés-vizsgálatainkban Cox-regressziót és Kaplan-Meier módszerét alkalmaztuk.

### 3.7.2. Eredmények

#### *A méhnyak rák megelőző állapotainak műtéti kezelése*

A méhnyak rák megelőző állapotainak szövettanilag kimetszésre szolgáló diathermiás hurokconisatiót 1995-ben vezettem be a debreceni Női Klinikán. 2001-ig 523 ilyen műtétet végeztünk és ugyanezen időszakban 696 conisatio történt klinikánkon. A hurokkimetszések 21%-ában, a conisatiók 48%-ában igazolt dysplasiát a szövettani vizsgálat (26. Táblázat). A CIS előfordulási gyakorisága conisatiók között 10,5%, a hurokkimetszések között 2,9% volt. Újabb kimetszésre a conisatiók között két esetben volt szükség, míg a hurokkimetszések között egy esetben sem (27. Táblázat). Ugyanebben az időszakban kezelt 2016 Ia stádiumú cervixcarcinomás eset között 140 elsődleges műtéti kezelés történt (28. Táblázat).

26. Táblázat. CIN fokozatok viszonyított előfordulása hurok- és kúpkimetszéssel eltávolított anyagokban

	<u>Hurokkimetszés (%)</u>	<u>Kúpkimetszés (%)</u>
CIN-1	6	4
CIN-2	3	11
CIN-3	3	10
CIS	2	15
CIN-x	7	8
<u>Összesen</u>	<u>21</u>	<u>48</u>

27. Táblázat. Visszamaradt CIN viszonyított gyakorisága nem épből kimetszett CIN miatt végzett második műtét anyagában

<u>Második műtét</u>	<u>Elsődleges műtét</u>	
	<u>Hurokkimetszés</u>	<u>Kúpkimetszés</u>
Hurokkimetszés	7/7	3/9
<u>Kúpkimetszés</u>	<u>1/1</u>	<u>4/11</u>

Harmincegy esetben conisatio, 89 esetben méheltávolítás történt. A conisatió átesett betegek közül 22-nél volt szükség második lépcsőben a méheltávolítás elvégzésére. Az elsődleges és másodlagos méheltávolítással kezelt betegek átlagos nyomonkövetési ideje nem különbözött (60 vs 59 hónap). A kiújulási arány magasabb volt a másodlagos hysterectomiával kezelt csoportban, de a különbség statisztikailag nem bizonyult jelentősnek (2/18 vs. 8/109, OR=1,625 95%CI 0,3-8,3).

A 2000-ik évben a debreceni klinikán és az egész országban végzett conisatiók és hurokkimetszések elemzése alapján a conisatiók között gyakoribb volt a súlyos dysplasia, mint a hurokkimetszések anyagaiban (OR<sub>országos</sub>=3,6 95%CI 2,9-4,5; OR<sub>Debrecen</sub>=5,9, 95%CI 1,3-26,3). Mindkét anyagban súlyos cervicalis dysplasia esetén lényegesen gyakrabban történik conisatio, mint hurokkimetszés. A súlyos cervicalis dysplasia kezelésére alkalmazott műtét kiválasztása Debrecenben az országos gyakorlatot követi. Adataink a két műtéti típus eltérő indikációjára utal.

Az 1991 és 2000 között megállapított CIS esetek kórlapi adatait áttekintve a 80 kúpkimetszésből 29-ben a metszésvonal kóros hámon haladt át. A hurokkimetszéssel kezelt 10 CIS esetéből 9-nél volt pozitív a kimetszési határ. Pozitív kimetszési határ esetén fiatal, még szülni akaró nőbetegeknél is felmerül a további műtét szükségessége. Kúpkimetszés anyagából kórismézett, nem az épből kimetszett CIS eseteink között 29-ből 20-nál történt további műtét, kilencnél ismételt kúpkimetszés, 11-nél pedig méheltávolítás. Kilenc hurokkimetszéses esetünk közül 8-nál végeztünk további műtétet. Hét esetben kúpkimetszés vagy ismételt hurokkimetszés, egy esetben pedig méheltávolítás történt. Az elsődleges kúpkimetszést követő újabb hagyományos műtét 9 esetéből 3-nak az anyagában volt visszamaradt CIN. Kúpkimetszés utáni méheltávolítás esetén 11-ből 4 esetben volt visszamaradt CIN. A nyolc hurokkimetszés utáni esetből 7-nél hagyományos méhnyakműtét történt, és mind a 7 esetben volt visszamaradt CIN. A hurokkimetszést követő méheltávolítás szövettani anyagában is volt CIN. Daganatmentes másodlagos műtéti anyag tehát csak olyan esetekben fordult elő, ahol az elsődleges műtét kúpkimetszés volt (27. Táblázat).

A FIGO Annual Reportok részét képező, 2103 esetet rögzítő adattárunkból 216 1A stádiumú méhnyakrákos beteget azonosítottam, akik közül 140-en elsődleges műtéti kezelésben részesültek. Ebből 89 esetben történt elsődleges műtétet követő sugárkezelés, 61 esetben

műtét előtti sugárkezelést követő műtét és szükség szerinti műtét utáni sugárkezelés, 51 esetben csak műtéti kezelés, 15 esetben pedig csak sugárkezelés. Egy 80 év fölötti nőbeteg esetében az általános állapot miatt onkológiai célú kezelést nem végeztünk. A 140 elsődleges műtéti kezelésben részesült beteg közül 131-nél kúpkimetszés, 109-nél pedig méheltávolítás történt. A további elemzés során a méheltávolítás kiterjesztettsége szerint nem bontottuk tovább ez utóbbi betegcsoportot. A 31 elsődleges kúpkimetszésen átesett nőbeteg közül 22-nél történt második lépésben méheltávolítás, 9-nél pedig nem történt további műtét. Huszonhét kúpkimetszéssel és 109 méheltávolítással kezelt betegnél állt rendelkezésre nyomonkövetési adat. Az elsődleges kúpkimetszéssel és méheltávolítással kezelt esetekben a betegség kiújulásának gyakoriságában nem volt jelentős különbség. Elsődleges kúpkimetszés után 22 betegnél végeztünk méheltávolítást. Kilenc betegnél nem történt további műtét. A 22 kúpkimetszéssel, majd méheltávolítással kezelt beteg közül 18-ról volt nyomonkövetési adatunk. Ezek között 59 hónapos átlagos követési idő alatt két esetben újult ki a betegség, míg a csak kúpkimetszéssel kezelt csoportban hasonló tartamú követés alatt egyben sem. A 28. Táblázatban az elsődleges és másodlagos méheltávolítással kezelt betegek gyógyulási eredményeit hasonlítottam össze.

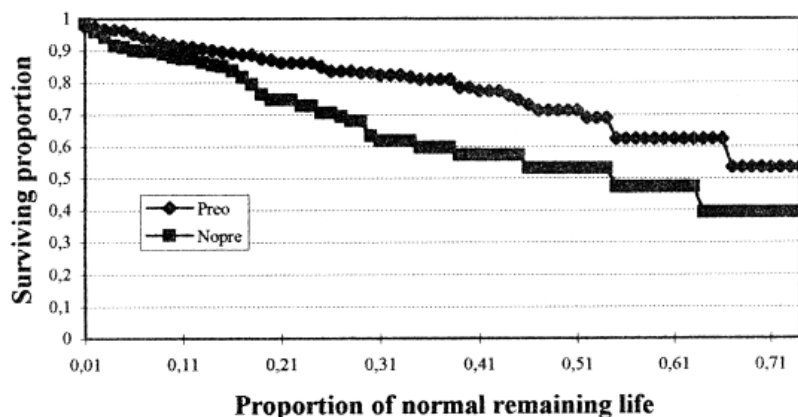
28. Táblázat. Elsődleges és másodlagos méheltávolítással kezelt 1A stádiumú méhnyakrákos esetek nyomon követése

	<u>Méheltávolítás</u>	
	<u>Elsődleges</u>	<u>Másodlagos</u>
Esetszám	109	18
Nyomon követési tartam (hónap)	0-280	3-157
átlag (hónap)	60	59
<u>Kiújult esetek</u>	<u>8</u>	<u>2</u>

*A preoperatív brachyterápia szerepe a méhtrák progressziómentes túlélésében*

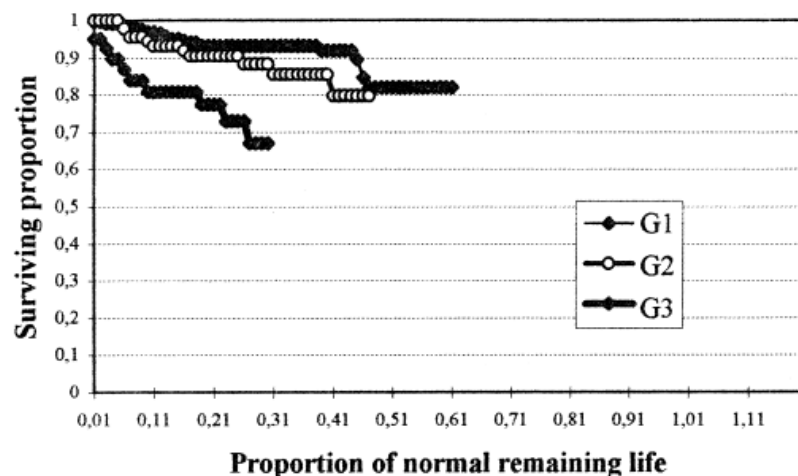
Korai endometriumcarcinoma miatt standard műtétre került nőbeteg közül 526-an részesültek preoperatív brachyterápiában, 291 esetben pedig preoperatív brachyterápia nélkül került sor a műtétre. A két csoport demográfiai adataiban nem volt jelentős különbség, azonban a patológiai prognosztikai tényezők közül a stádium-megoszlás és a myometrium-invázió mélysége lényegesen kedvezőtlenebb volt a preoperatív brachyterápiát követően operált csoportban. Bár a preoperatív brachyterápiás csoport progressziómentes túlélése összességében lényegesen kedvezőbb volt, mint a brachyterápia nélkül műtétre került csoporté (30. Ábra), azonban a prognosztikai tényezőkre (29. Táblázat) kontrollált összehasonlításban már nem volt különbség a két csoport progressziómentes túlélésében.

30. Ábra. Preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált méhtrákos betegek túlélése



A differenciáltsági fok bizonyult a túlélés legjelentősebb prognosztikai tényezőjének (31. Ábra).

31. Ábra. Operált méhtrákos betegek túlélése szövettani grade szerint

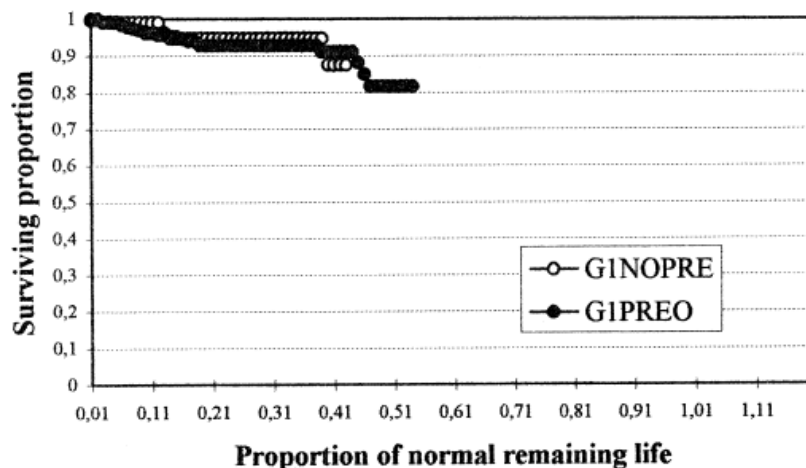


29. Táblázat. Kórjóslati tényezők megoszlása preoperatív brachytherápiával és a nélkül operált méhtrákos esetekben

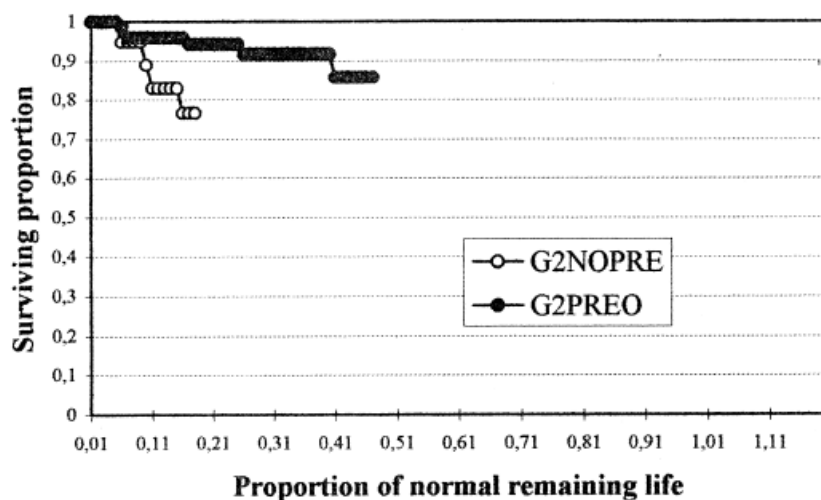
Prognostic features		Nopre (%)	Preo (%)
Histologic grade	G1	184 (63.7)	341 (65.0)
	G2	63 (21.8)	109 (20.8)
	G3	35 (12.1)	44 (8.4)
	Unknown	9 (2.4)	32 (5.8)
Myometrial invasion	M0	48 (16.6)	123 (23.4)
	M1	102 (35.3)	219 (41.7)
	M2	45 (15.6)	45 (8.6)
	M3	67 (23.2)	74 (14.1)
	Unknown	29 (9.3)	65 (12.2)
Histologic type	Adenocarcinoma	265 (91.7)	507 (96.6)
	Adenoacanthoma	9 (3.1)	7 (1.3)
	Adenosquamous carcinoma	7 (2.4)	1 (2.1)
	Serous papillary carcinoma	1 (0.3)	1 (0.2)
	Clear cell carcinoma	8 (2.2)	0
	Unknown	1 (0.3)	0
Stage	IA	49 (17.0)	138 (26.3)
	IB	101 (34.9)	21 (40.1)
	IC	49 (17.0)	66 (12.6)
	IIA	13 (4.5)	3 (0.6)
	IIB	14 (4.8)	12 (2.3)
	IIIA	29 (10.0)	21 (4.0)
	IIIB	1 (0.3)	0
	IIIC	1 (0.3)	0
	IVA	0	0
	IVB	1 (0.3)	1 (0.2)
	Unknown	33 (10.9)	74 (13.9)

A patológiai stádium torzító hatásának kiküszöbölésére további vizsgálatainkban csak az IA-IB-IC stádiumú (FIGO1988) eseteket elemeztük differenciáltsági fokokként. Eredményeink szerint a magasan (G1) és az alacsonyan differenciált (G3) folyamatokban nem volt különbség a preoperatív brachyterápia után és az anélkül operált betegek progressziómentes túlélése között (32. Ábra). A közepesen differenciált I. stádiumú endometriumcarcinoma túlélése jobb volt preoperatív brachyterápia alkalmazása esetén, mint anélkül.

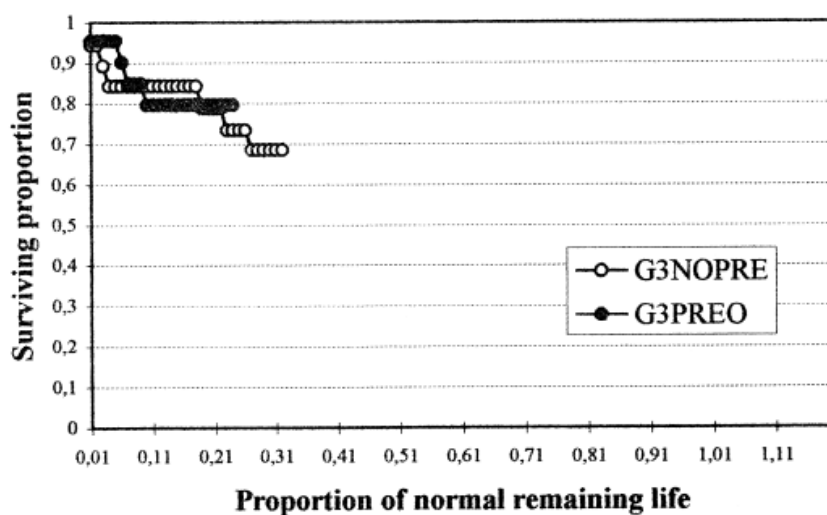
32. Ábra. Preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált G1 méhtrákos betegek túlélése



33. Ábra. Preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált G2 méhtestrákos betegek túlélése



34. Ábra. Preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált G3 méhtestrákos betegek túlélése



30. Táblázat. Myometriuminvázio mélységének megoszlása preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált méhtestrákos esetekben

Distribution of the depth of myometrial invasion in stage I G2 tumors

Myometrial invasion	Nopre (%)	Preo (%)
M0	1 (3.4)	15 (18.7)
M1	1 (37.9)	41 (51.3)
M2	10 (34.5)	8 (10.0)
M3	7 (24.1)	16 (20.0)

A preoperatív brachyterápia nélkül és a brachyterápia után operált csoportok között jelentős különbség volt a myometriuminvázio mélységének eloszlásában. G2-es tumorokban a közepes (M2, a méhfal középső harmadát érintő invázio) és a mély invázio (M3, a méhfal külső harmadát érintő invázio) előfordulása (58,6% vs. 30%), ami magyarázatként szolgálhat arra, hogy szemben a G1 és G3-as tumorokkal, a G2-es tumorok esetében rosszabb volt (31. Táblázat). Tovább bonyolítja az összehasonlítást az, hogy a G3-as I-ik stádiumú tumorok esetén lényegesen gyakoribb volt a közepes és mély myometriuminvázio előfordulása a preoperatív brachyterápia nélkül operált betegek között, mint a brachyterápia után operált esetek között (57,9% vs. 43,4%). Szintén magasabb volt az alacsony differenciáltsági fokú tumorok gyakorisága a preoperatív brachyterápiában részesült betegek között, mint az anélkül operált betegek között (52,6% vs. 30,4%) (32. Táblázat).

31. Táblázat. Myometriuminvázio mélységének megoszlása preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált pathológiai I stádiumú G3 méhtestrákos betegekben

*Distribution of the depth of myometrial invasion in stage I G3 tumors*

Myometrial invasion	Nopre (%)	Preo (%)
M0	2 (10.5)	4 (17.4)
M1	6 (31.6)	9 (39.1)
M2	1 (5.3)	3 (13.0)
M3	10 (52.6)	7 (30.4)

32. Táblázat Grade fokozatok gyakorisága preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált pathológiai I stádiumú mély myometriuminvázioát mutató méhtestrákos betegekben

*Frequency of different grades in stage I M3 cases*

Grade	Nopre (%)	Preo (%)
G1	16 (12.0)	23 (8.5)
G2	7 (24.1)	16 (20.0)
G3	10 (52.6)	7 (30.4)

Az előrehaladott (>IC) patológiai stádium legerősebb prediktorának az alacsony differenciáltsági fok bizonyult (33. Táblázat).

33. Táblázat. Előrehaladott stádium gyakorisága grade fokozatonként preoperatív brachytherápia után és a nélkül operált méhtestrákos betegekben

Frequency of advanced stage cases (>IC) in different grades

Grade	Nopre (%)	Preo (%)
G1	46/525	8.8
G2	44/172	25.6
G3	26/74	35.1

#### *Nyílt és laparoszópos hysterectomia összehasonlítása*

A klinikánkon 2014-ben vezetem be a laparoszópos hysterectomia alkalmazását. A nemzetközi irodalomban standardnak számító technikát úgy módosítottuk, hogy a vérveszteség minimalizálása érdekében már a műtét kezdeti lépéseként eredésénél obliteráltuk mindkét oldali arteria uterinát. Az első 57 esetének klinikai értékelése során a műtét átlagos időtartama 57 perc, az átlagos hemoglobinszint csökkenés 15,6 g/dL, az átlagos hospitalizációs tartam 2,31 nap volt. Intraoperatív szövődemény nem volt, a posztoperatív szakban egy esetben fordul elő ellátást igénylő vérzés a boltozati sebből és egy alkalommal antibiotikus kezelést igénylő csonkinfiltráció alakult ki, melyek további komplikáció nélkül gyógyultak.

A klinikánkon 2016-ban bevezetett laparoszópos radikális hysterectomia első 10 esetét az egyazon időszakban, azonos indikációval végzett 11 nyitott műtétek adataival összevetve értékeltük. Nem volt különbség két csoport betegeinek átlagos életkorában (46,7 vs. 51,8 év, NS), testtömegindexében (24,1 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,2 kg/m<sup>2</sup>, NS), a műtétek átlagos időtartamában (165 perc vs. 165 perc) és az átlagos hemoglobinszint csökkenésben (20,3 g/dL vs. 24,9 g/dL, NS). Transzfúziót igénylő anaemia csak a nyitott műtétes csoport két esetében fordult elő. A hospitalizáció átlagos tartama lényegesen rövidebb volt a laparoszópos csoportban (5,4 nap vs. 10,4 nap, p=0,001). Az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma a nyitott műtéti csoportban magasabb volt (16,4 vs. 26,1, p=0,05). A folyamat stadium-eloszlásában, a differenciáltsági fok eloszlásában, a szövettani típusok előfordulásában, valamint az intraoperatív és posztoperatív komplikációk előfordulásában nem volt statisztikailag kimutatható különbség a két csoport között.



*Nyílt és endoszkópos műtéttel kezelt méhtrák túlélési eredményeinek összehasonlítása*

A Debreceni Egyetem ÁOK Nőgyógyászati Onkológiai Tanszékén 2013-ban vezetem be a laparoszkópos méheltávolítás technikáját benignus indikációk mellett korai méhtrákban (34. Táblázat).

34. Táblázat. Endometriumcarcinoma nyílt és laparoszkópos staging műtéteinek száma 2013 és 2019 között

Év	Laparoszkópos	Nyílt	Összesen
2013	1	45	46
2014	1	57	58
2015	9	65	74
2016	21	57	78
2017	37	41	78
2018	36	52	88
2019*	15	28	43
<b>Összesen</b>	<b>120</b>	<b>345</b>	<b>465</b>

\* első félévi adat

Klinikánkon 2013 és 2019 között az endometrioid, serosus papillaris, kevert Müller-sejtes, adenosquamosus és egyéb szövettani típusok előfordulási aránya az endoszkópos és a nyílt műtéti csoportban lényegesen nem különbözött ( $p = 0,3356$ ) (35. Táblázat).

A G1, G2, G3 differenciáltsági fokú folyamatok előfordulási aránya az endoszkópos és a nyílt műtéti csoportban jelentősen különbözött ( $p = 0,0036$ ). A patológiai stádiumok (IA, IB, II, IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2) megoszlása az endoszkópos és a nyílt műtéti csoportban jelentősen különbözött ( $p = 0,0048$ ). Az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma magasabb volt a nyitott műtéttel operált csoportban (14,3 vs. 9,3,  $p < 0,0001$ ).

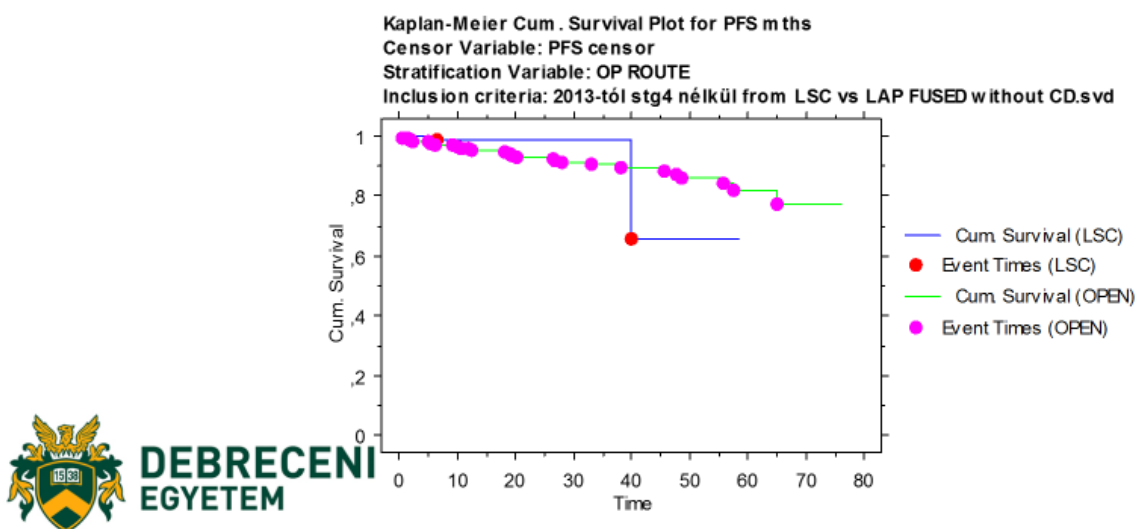
35. Táblázat. A klinikopathológiai tényezők megoszlása nyílt és laparoszkópos staging műtéten

Klinikopathológiai tényező	Nyílt	Laparoszkópos	p
Átlag életkor (év)	63,1	60,3	0,020
Szövettani típus			0,336
Endometrioid	296	113	
Serosus papillaris	19	5	
Kevert Müller-sejtes	11	0	
Adenosquamosus	7	2	
Endometrialis troma sarcoma	6	0	

Leiomyosarcoma	3	0	
Világossejtes	1	0	
Villoglandularis	1	0	
Leydig-sejtes	1	0	
Differenciáltsági fok			0,004
G1	97	42	
G2	172	68	
G3	76	10	
Pathológiai stádium (FIGO 2010)			0,0005
IA	144	71	
IB	63	13	
II	72	27	
IIIA	17	2	
IIIB	9	2	
IIIC1	22	5	
IIIC2	18	0	
ÉR, nyirokér-invázió	48/345	4/120	0,002
Nyirokcsonók átlagos száma	14,3	9,3	0,001
Pozitív nyirokcsonók átlagos száma	0,382	0,067	0,001
Átlagos követési idő (hónap)	25,4	13,7	0,001

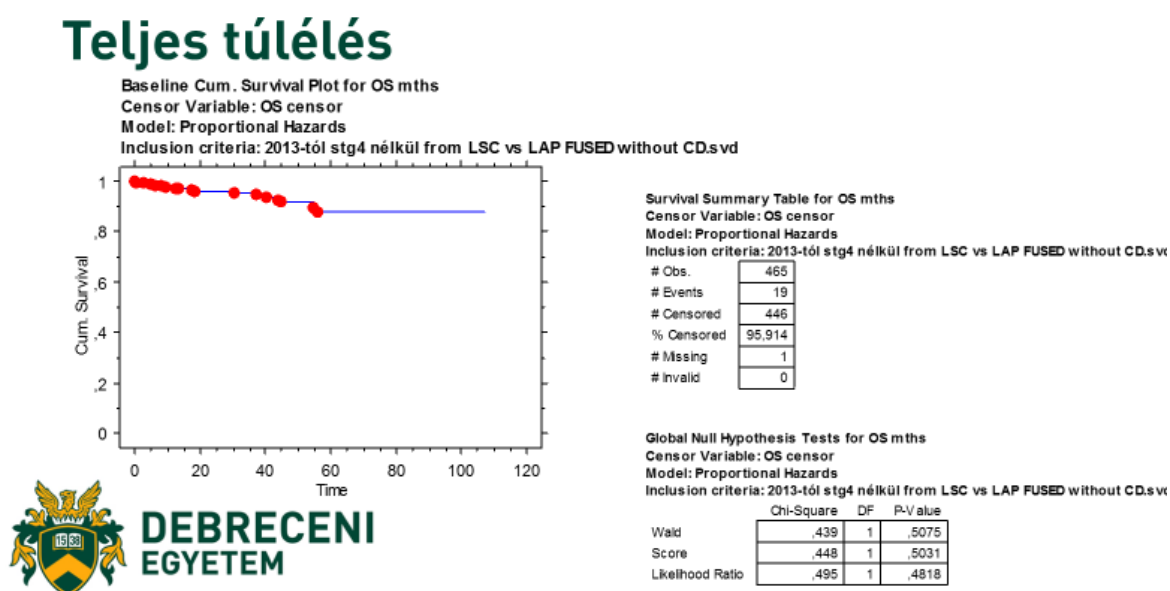
35. Ábra. Laparoszópos és nyílt műtéttel kezelt endometriumcarcinomás esetek progressziómentes túlélési görbéi

## Progressziómentes túlélés Kaplan-Meier



A progresszív betegség gyakorisága magasabb volt a nyitott műtéti csoportban, de a betegség-specifikus halálozások előfordulási gyakorisága jelentősen nem különbözött a két csoportban (recidíva 2/120 vs. 29/345,  $p = 0,01$ ; halálozás 2/120 vs. 17/345,  $p = 0,12$ ); a laparoszkópos esetek progressziómentes és teljes túlélése nem különbözött jelentősen a nyitott műtéttel operált esetekétől (progresszió laparoszkópos vs. nyílt műtét: HR = 0,36, 95% CI = 0,084–1,538; halálozás laparoszkópos vs. nyílt műtét: HR = 0,603, 95% CI = 0,135–2,693) (35. Ábra, 36. Ábra).

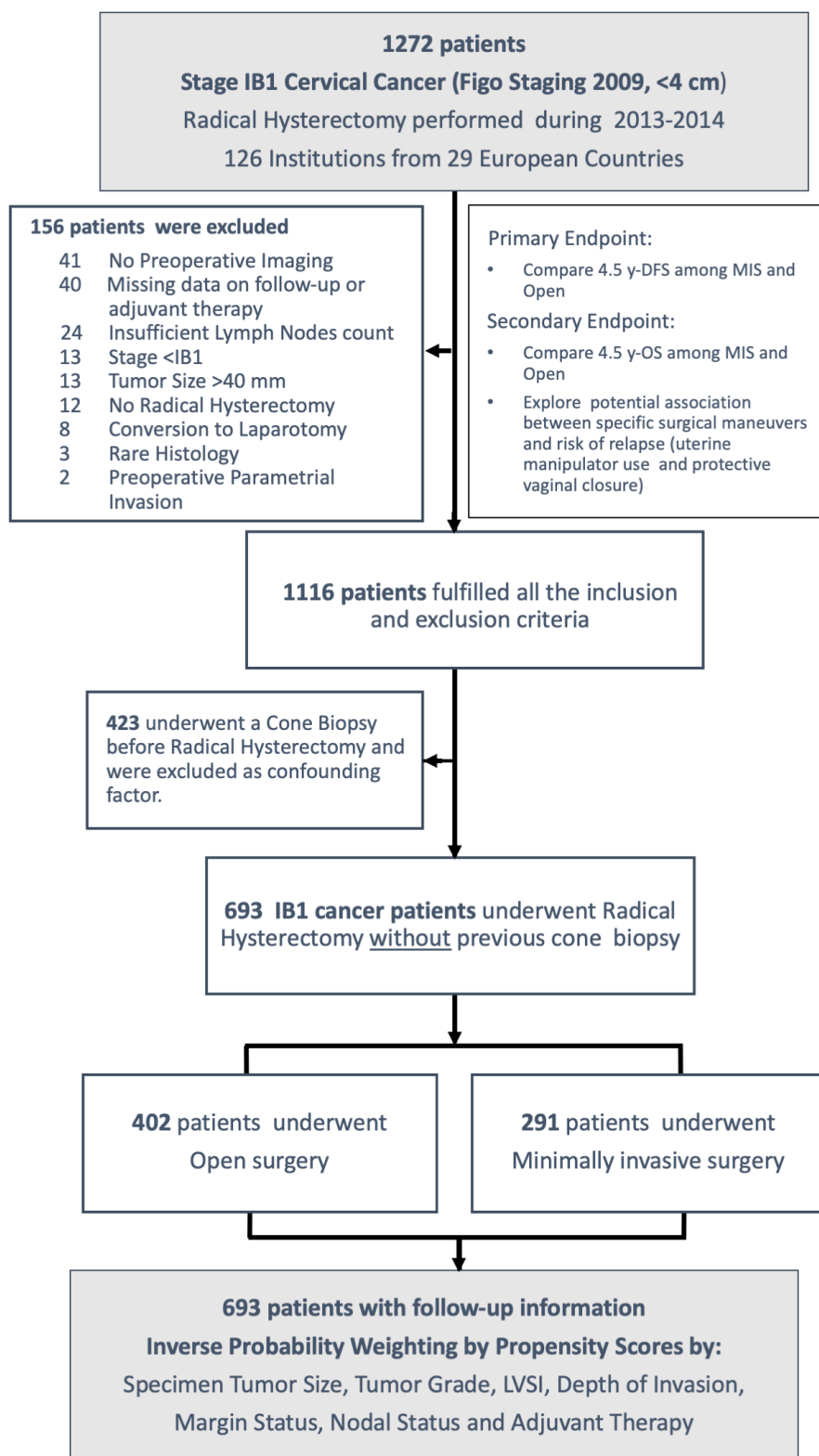
36. Ábra. Laparoszkópos és nyílt műtéttel kezelt endometriumcarcinomás esetek progressziómentes túlélési görbéi



*Nyílt és endoszkópos radikális műtéttel kezelt korai méhnyakrák túlélési eredményeinek összehasonlítása*

A SUCCOR vizsgálat keretében európai centrumokban 2013 január 1 és 2014 december 31 között IB1 (FIGO 2009) stádiumú méhnyakrák miatt nyílt vagy minimálisan invazív technikával végzett műtéteket követő gyógyulási eredményeket vizsgáltuk (37. Ábra). Az európszerte regisztrált 1272 páciens közül a megelőző conisatio torzító hatásának kiküszöbölésével, illetve a részletes beválogatási és kizárási kritériumok alkalmazását követően 693 beteg, köztük 26 hazai eset adatai kerültek feldolgozásra. A vizsgálatba bevont esetek demográfiai és a kórjóslati tényezők megoszlását a 36. Táblázat mutatja be.

37. Ábra. A SUCCOR vizsgálat CONSORT diagramja



A betegek átlag életkora 48,3 év (23-83 év), az átlagos testtömeg-indexe (BMI) 25,7 kg/m<sup>2</sup> (15-49 kg/m<sup>2</sup>) volt.

### 36. Táblázat. A SUCCOR vizsgálatba bevont esetek kórijóslati tényezőinek megoszlása a nyílt műtét és a minimálinvazív technikával operált csoportokban

**Table 1** Selected characteristics of patients that underwent radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma, by surgical approach, before and after inverse probability of treatment weighting

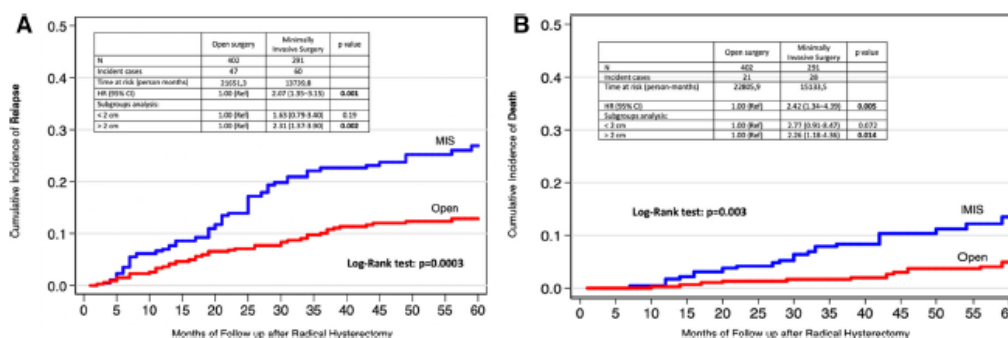
Baseline characteristics	Before inverse probability weighting			After inverse probability weighting		
	Open surgery (n=402)	Minimally inv. surgery (n=291)	P-value	Open surgery (n=402)	Minimally inv. surgery (n=291)	P-value
Age—yr	48.50 (10.60)	47.93 (11.51)	0.51	48.31 (10.75)	48.10 (11.26)	0.80
Body-mass index—kg/m <sub>2</sub>	25.98 (4.73)	25.49 (5.62)	0.27	25.92 (5.51)	25.92 (4.81)	0.48
Performance status ECOG (%)			0.15			0.29
PS 0	351 (87.31)	256 (87.97)		353 (87.81)	257 (88.31)	
PS1	41 (10.19)	20 (6.87)		37 (9.20)	20 (6.87)	
Not reported	10 (2.48)	15 (5.15)		12 (3.89)	14 (4.81)	
Preoperative clinical size (%)			<0.001			0.058
Not evaluable	8 (1.99)	11 (3.78)		8 (1.95)	12 (4.12)	
≤2 cm	152 (37.81)	151 (51.89)		153 (38.10)	150 (52.54)	
>2 cm	242 (60.20)	126 (43.29)		241 (59.95)	126 (43.29)	
Not reported		3 (1.03)			3 (1.03)	
Radical hysterectomy pathology report						
Largest diameter in path-report (mm)	24.07 (10.13)	22.57 (9.46)	0.05	23.66 (9.99)	23.15 (9.60)	0.501
Largest tumor diameter (%)			0.270			0.941
≤2 cm	160 (39.80)	128 (43.99)		168 (41.63)	120 (41.35)	
>2 cm	242 (60.20)	163 (56.01)		235 (58.37)	170 (58.65)	
Final histological grade (%)			0.266			0.983
Grade 1	59 (14.68)	42 (14.43)		59 (14.65)	43 (14.71)	
Grade 2	197 (49.0)	130 (44.67)		188 (46.66)	135 (46.54)	
Grade 3	115 (28.61)	101 (34.71)		127 (31.57)	91 (31.39)	
Not reported	31 (7.71)	18 (6.19)		29 (7.12)	21 (7.36)	
Lymphovascular space invasion (LVSI) (%)			0.061			0.990
No LVSI	187 (46.52)	165 (56.70)		204 (50.60)	147 (50.55)	
Presence of LVSI	162 (40.30)	105 (36.08)		156 (38.61)	111 (38.39)	
Not reported	53 (13.18)	21 (7.22)		43 (10.80)	32 (11.06)	
Depth of Invasion (%)			0.069			0.998
Superficial <1/3	77 (19.15)	65 (22.34)		81 (20.23)	59 (20.24)	
Intermediate >1/3 and <1/3	135 (33.58)	75 (25.77)		121 (30.11)	87 (29.86)	
Deep >2/3	131 (32.59)	68 (23.37)		116 (28.77)	85 (29.31)	
Not reported	59 (14.68)	83 (28.52)		84 (20.89)	59 (20.59)	
Margins status (%)			0.151			0.954
Negative	357 (88.81)	268 (92.10)		364 (90.13)	262 (90.13)	
Positive or close <2 mm	45 (11.19)	23 (7.90)		39 (9.74)	29 (9.87)	
Lymph node status (%)			0.106			0.916
Negative	336 (83.58)	256 (87.97)		345 (85.74)	248 (85.45)	
Positive	66 (16.42)	35 (12.03)		57 (14.26)	43 (14.55)	
FIGO staging 2018 (%)			0.015			0.129
IB1	118 (29.35)	116 (39.86)		126 (31.18)	107 (36.71)	
IB2	207 (51.49)	129 (44.33)		210 (52.13)	129 (44.28)	
II-III<4 cm	77 (19.15)	46 (15.81)		67 (16.69)	55 (19.01)	

Post-adjuvant therapy (%)			0.002		0.776
None	166 (41.29)	154 (52.92)		191 (47.31)	140 (48.40)
Yes	236 (58.71)	137 (47.08)		212 (52.69)	150 (51.60)

Counts in the weighted cohort may not sum to expected totals owing to rounding. Percentages may not total 100 because of rounding, and disagreements between numbers and percentages in the weighted cohort are the result of rounding of noninteger number values. Distributions of categorical variables were compared using the chi-square test in the unweighted cohort and weighted logistic-regression models in the weighted cohort. Quantitative variables were compared using the student *t*-test in the unweighted cohort and weighted linear-regression models in the weighted cohort.

A minimálisan invazív technika alkalmazásával operált betegeknél kétszer gyakrabban fordult elő daganat kiújulás, mint a nyílt műtéttel kezelt betegek között (HR=2,07; 95%CI 1,35-3,15;  $p=0,005$ ). Hasonlóan, a minimálisan invazív technika alkalmazásával operált betegeknél 2,42-szor magasabb volt a halálozás esélye, mint a nyílt műtéttel kezelt betegek között (HR=2,45; 95%CI 1,30-4,60;  $p=0,005$ ) (38. Ábra).

38. Ábra. Daganatkiújulás (A) és halálozás (B) kumulatív incidenciája nyílt és minimálinvazív műtéttel operált korai méhnyakrákban

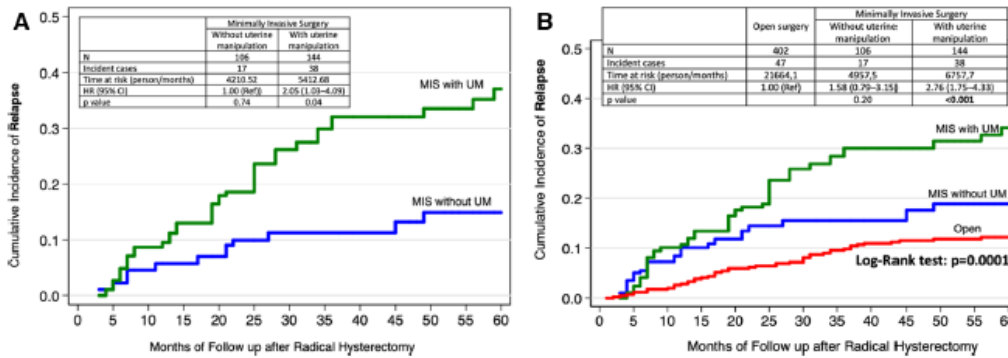


**Figure 2** (A) Hazard ratios and 95% confidence intervals for the risk of relapse by type of surgical approach. Adjusted cohort using inverse probability weighting by propensity scores. (B) Hazard ratios and 95% confidence intervals for the overall survival by type of surgical approach. Adjusted using inverse probability weighting by propensity scores.

A minimálisan invazív technikával, uterus-mozgató alkalmazásával operált betegek között 2,76-szor nagyobb eséllyel alakult ki daganat kiújulás (HR=2,76; 95%CI 1,75-4,33;  $p<0,001$ ), mint a nyílt műtétes csoportban (39. Ábra).



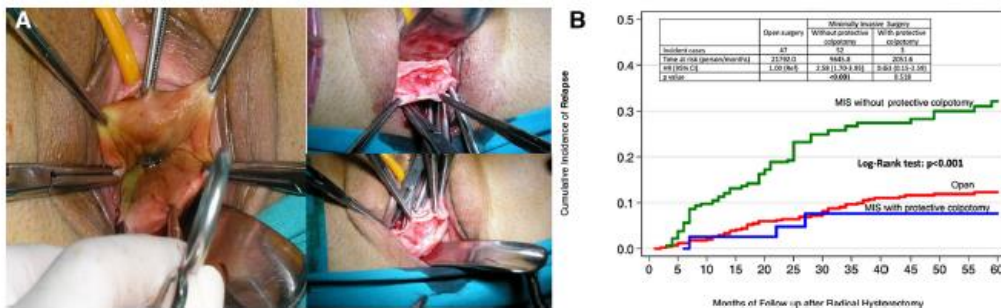
39. Ábra. Daganatkiújulás (A) és halálozás (B) kumulatív incidenciája uterusmozgató alkalmazásával vagy anélkül végzett minimálinvazív műtéttel operált korai méhnyakrákban



**Figure 3** (A) Hazard ratios and 95% confidence intervals for the risk of relapse by type of intervention in patients that underwent minimally invasive surgery (use of uterine manipulator vs not used). Adjusted using inverse probability weighting by propensity scores. (B) Hazard ratios and 95% confidence intervals for the risk of relapse by type of intervention in patients that underwent minimally invasive surgery (use of uterine manipulator vs no use) compared with patients with open radical hysterectomy Adjusted using inverse probability weighting by propensity scores.

Azok a minimálisan invazív technikával operált betegeknél, akiknél a beavatkozás kezdetén a hüvelyboltozatot protektív célból műtétilag lezárták (40. A Ábra), ugyanolyan alacsony volt a kiújulási arány, mint a nyílt műtéten átesett betegek között (HR=0,63; 95%CI 0,15-2,59; p=0,52) (39.A Ábra). Továbbá, az uterus-manipulátor alkalmazása nélkül, minimálinvazív eljárással operált betegek betegségmentes túlélése statisztikailag nem különbözött a nyílt technikával operált esetekétől (HR=1,58; 95%CI 0,79-3,15; p=0,20) (40.B Ábra).

40. Ábra. Hüvelyboltozat preoperatív lezárásával (A) és anélkül végzett minimálinvazív és nyílt műtétek után kialakuló relapszus kumulatív incidenciája (B)



**Figure 4** (A) Protective maneuver for the closure of the vagina over the tumor at the time of colpotomy, either at the beginning or at the end of the laparoscopic procedure to avoid the spillage of the cervical tumor. Courtesy of Dr. Aureli Torne and Dr. Jaume Pahisa. Clinic Hospital Barcelona Spain. (B) Hazard ratios and 95% confidence intervals for the risk of relapse by type of intervention in patients that underwent minimally invasive surgery (protective vaginal closure vs no protective vaginal closure) compared with patients with open radical hysterectomy adjusted using inverse probability weighting by propensity scores.

A minimálisan invazív technikával operált korai méhnyakrák kiújulási aránya és halálozása kedvezőtlenebb, mint a nyílt műtéttel operált eseteké. Az uterus-mozgató alkalmazásának elhagyása és a colpotomia során fellépő tumorterjedés kockázatának csökkentésére

preoperatív alkalmazott boltozat-bevarrás a nyílt műtétes esetekéhez hasonló gyógyulási arányokat eredményez.

### *Őrszem-nyirokcsomó diagnosztika alkalmazása korai méhnyakrákban*

Tizennyolc ország 47 vizsgálóhelye -köztük a debreceni női klinika- részvételével 300 eset került beválogatásra a SENTIX-vizsgálatba (ENGOT-CX2). A vizsgálat CONSORT diagramját a 41. Ábra mutatja be.

41. Ábra. A SENTIX vizsgálat CONSORT diagramja

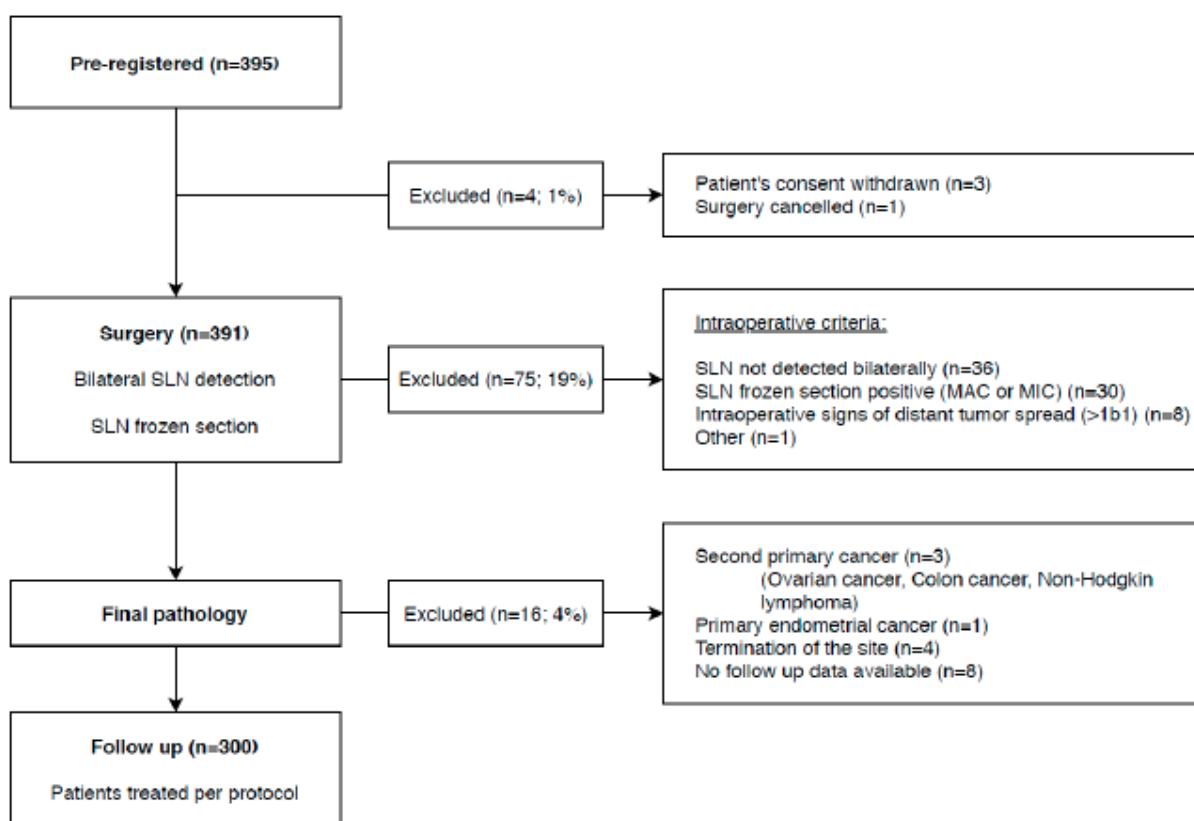


Figure 2. Flow chart for patients registered into the SENTIX trial.

A SENTIX-vizsgálatba bevont betegek demográfiai adatait és a kórjóslati tényezők megoszlását a 37. Táblázat mutatja be. Az ultrastaging vizsgálat során a gyorsfagyasztott vizsgálatra küldött őrszem-nyirokcsomók teljes egészében feldolgozásra kerültek 150 mikrométerenként készített két-két metszettel, melyek egyike hematoxin-eozin festést követően, a másik pedig immunhisztokémiai festéssel (Citokeratin AE1, AE3) került értékelésre (42. Ábra).

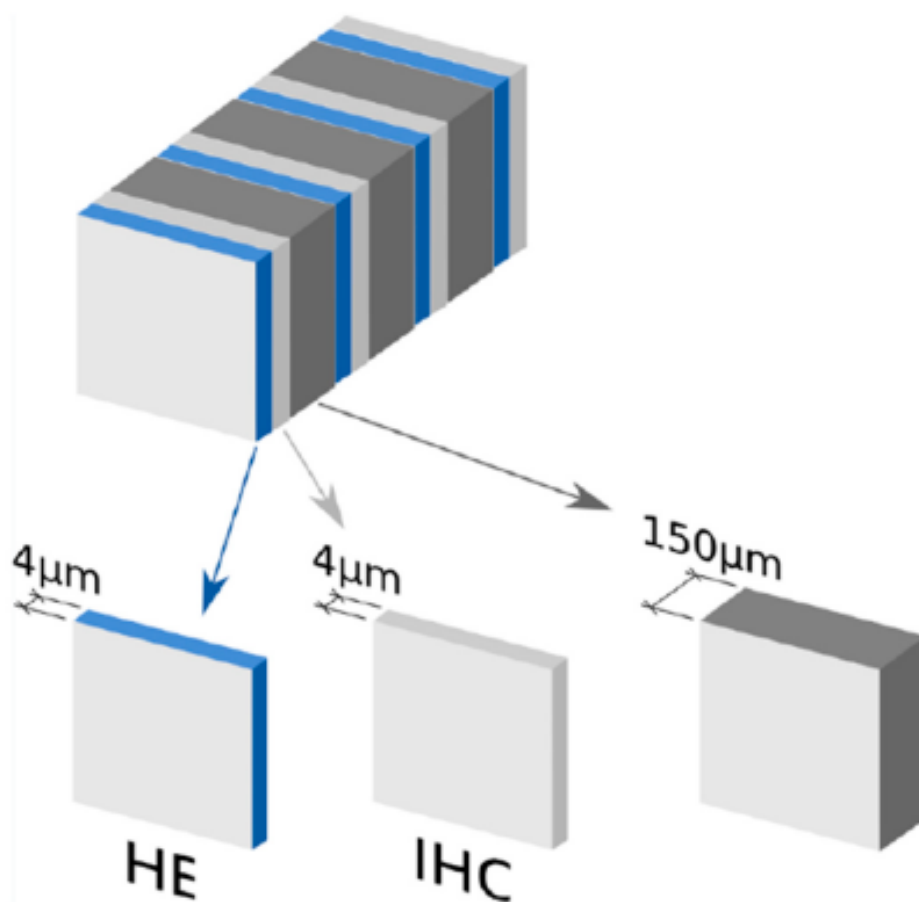


37. Táblázat. A SENTIX (ENGOT-CX2) vizsgálat alanyainak demográfiai adatai és kórházi tényezőinek megoszlása

**Table 1.** Preoperative characteristics of patients (*N* = 300).

Characteristics	Values	N (%)
Site category according to number of enrolled patients	≤10	150 (50%)
	11–20	39 (13%)
	>20	111 (37%)
Age (continuous)		41 (29; 65)
Age category	≤40	129 (43%)
	41–60	139 (46.3%)
	>60	32 (10.7%)
BMI	≤25	172 (57.3%)
	26–30	68 (22.7%)
	>30	59 (19.7%)
	Missing	1 (0.3%)
ECOG performance status	0	287 (95.7%)
	1	12 (4.0%)
	Missing	1 (0.3%)
No. of prior pregnancies	0	64 (21.3%)
	1	53 (17.7%)
	2	99 (33%)
	>2	83 (27.7%)
	Missing	1 (0.3%)
No. of prior deliveries	0	77 (25.7%)
	1	74 (24.7%)
	2	102 (34%)
	>2	46 (15.3%)
	Missing	1 (0.3%)
Diagnostic procedure		
Biopsy		118 (39.3%)
Conization		185 (61.7%)
Stage (preoperative)	T1a1 + LVSI	16 (5.3%)
	T1a2	24 (8.0%)
	T1b1	259 (86.3%)
	Missing	1 (0.3%)
Grade	G1	72 (24.0%)
	G2	160 (53.3%)
	G3	64 (21.3%)
	Missing	4 (1.3%)
Tumor type	Squamous cell carcinoma	211 (70.3%)
	Adenocarcinoma usual type	84 (28.0%)
	Adenosquamous carcinoma	4 (1.3%)
	Missing	1 (0.3%)
Tumor size	≤2 cm	209 (69.7%)
	>2 cm	90 (30.0%)
	Missing	1 (0.3%)
LVSI	Yes	86 (28.7%)
	No	210 (70.0%)
	Missing	4 (1.0%)
Number of SLN	2	127 (42.3%)
	3	86 (28.7%)
	4	45 (15.0%)
	>4	42 (13.9%)
Fertility-sparing surgery (FSS)	All FSS	52 (17.3%)
	Conization	66675 (1.7%)
	Simple trachelectomy	666719 (6.3%)
	Radical trachelectomy	666728 (9.3%)

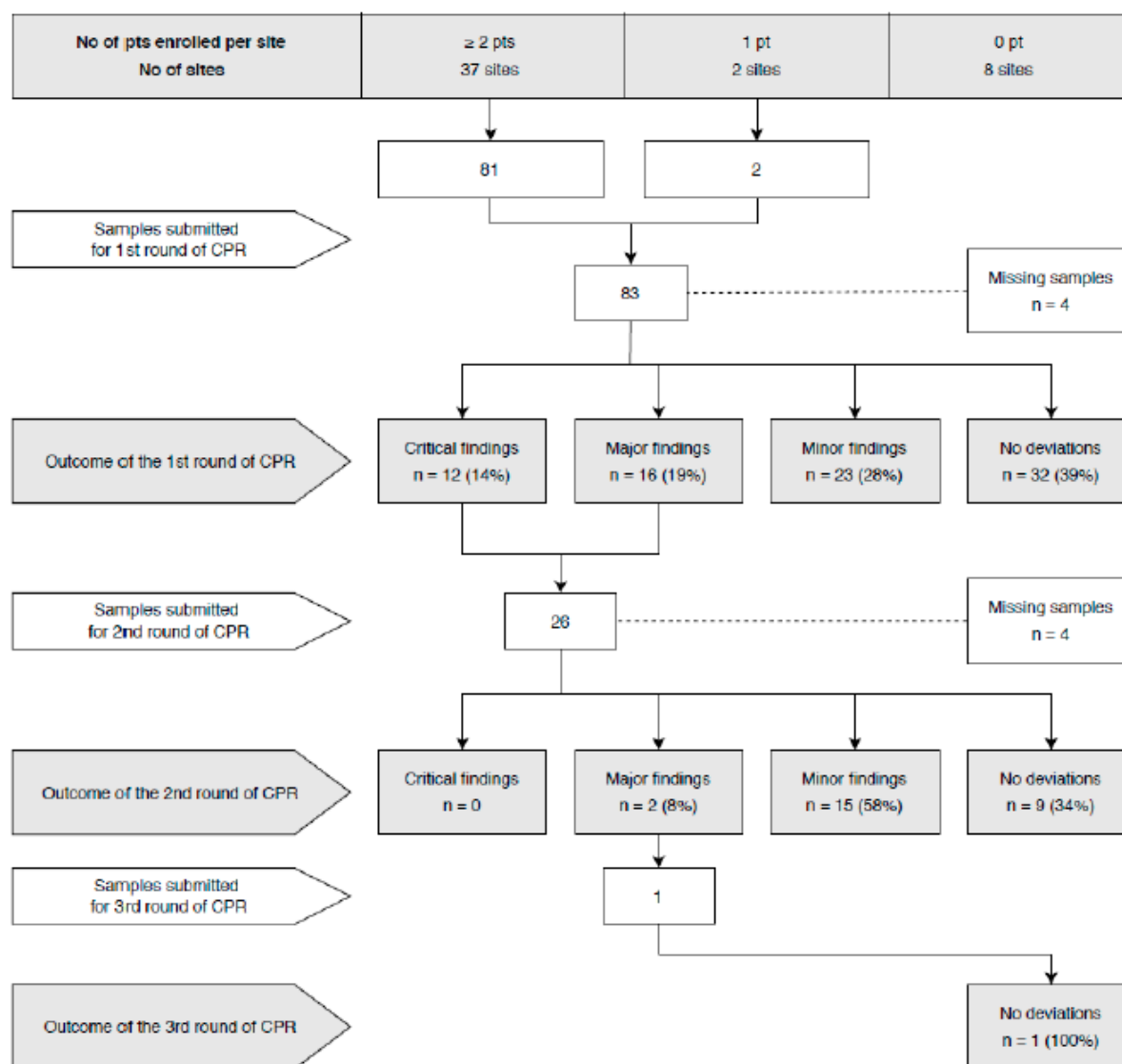
42. Ábra. Az őrszem-nyirokcsomók ultrastaging pathológiai feldolgoása

**Figure 3.** Sentinel lymph node (SLN) ultrastaging protocol in SENTIX trial protocol.

A 300 esetből 110-nél történt meg a helyi patológiai vizsgálat központi laboratóriumi (Prága) felülvizsgálata minőségbiztosítási célból. A helyi laborok ultrastaging vizsgálatainak központi laboratóriumi auditjának 1., 2. és 3. fordulás eredményeit a 43. Ábra mutatja be.

Az őrszem-nyirokcsomók ultrastaging vizsgálata 8 esetben igazolt mikrometasztázis, két esetben izolált tumorsejtek jelenlétét a lokális pathológiai vizsgálatok során, a központi értékelés pedig további két esetben igazolt mikrometasztázist.

## 43. Ábra. Helyi ultrastaging vizsgálatok központi auditjának eredményei



**Figure 1.** Flow chart of the central pathology review (CPR).

A SENTIX vizsgálatba bevont betegek progressziómentes és teljes túlélésének vizsgálatához az utánkövetési adatok túl rövidek, azonban a radikális hysterectomiát követő hólyagműködési zavar vizsgálata már értékelhető. A spontán mictio utáni kevesebb, mint 50mL reziduális vizelet elérésének medián ideje 3 nap. A betegek 78,3%-ánál (235) volt <7nap a normális hólyagürítés elérésének időtartama, és 97,7%-uknál (293) 30 napon belül normalizálódott a

hólyagürítés. A vizsgálat keretében végzett radikális műtétek legfontosabb paramétereinek rögzítése (38. Táblázat) lehetővé tette a hólyagműködés visszatérése és a műtéti technika közötti összefüggések vizsgálatát.

38. Táblázat. A SENTIX vizsgálatba bevont betegek műtéti paraméterei

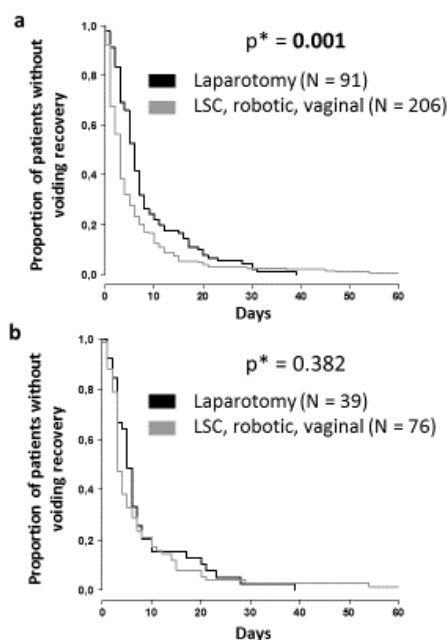
<u>Műtéti típus</u>	<u>Esetszám (%)</u>
Laparotomia	92 (32,7)
<u>Laparoszkópia</u>	<u>208 (69,3)</u>
Parametrectomia típusa (mértéke)	
B	68 (22,7)
C1	117 (39)
C2	54 (18)
C1+C2	2 (0,7)
SH vagy ST	59 (19,7)
<u>Műtét átlagos tartama percben (tartomány)</u>	<u>182,5 (90-320)</u>
<u>Vérvesztés mL-ben (tartomány)</u>	<u>150 (10-647,5)</u>

SH: egyszerű méheltávolítás, ST: egyszerű trachelectomia

A normális hólyagürítési képesség visszatérése (spontán mictio után <50mL reziduális volumen) szignifikánsan hosszabb időt igényelt a nyílt műtéttel kezelt csoportban (44.a Ábra), mint az endoszkópos vagy hüvelyi úton operált betegek között. Az idegkímélő technikával (Querleu-Morrow C1 típusú radikális hysterectomia) operált alcsoportban ez a különbség már nem volt detektálható (44.b Ábra).

44. Ábra. Normális hólyagürítési képességgel nem bíró betegek aránya a radikális hysterectomia után eltelt napok függvényében a teljes populációban (a) és C1 típusú parametrectomia esetén (b)

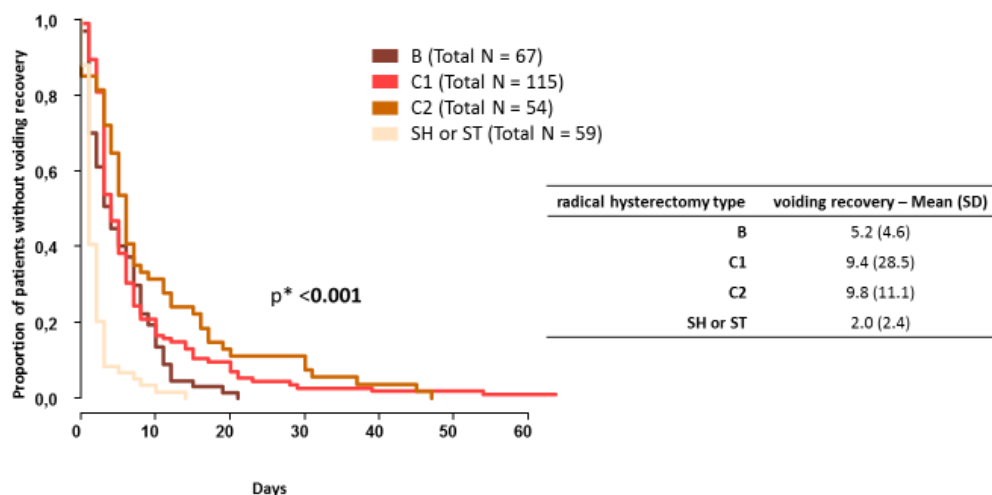
Figure 1



A parametrectomia mértékének hatása a normális hólyagürítés visszatérésének idejére szignifikánsnak bizonyult. Míg a parametrectomiával nem járó egyszerű méheltávolítás vagy egyszerű trachelectomia után átlagosan 2 nappal tért vissza a jelentős residuum nélküli mictiós készség, addig a csökkentett radikalitású parametrectomia (Querleu-Morrow B típusú radikális hysterectomia) után átlagosan 5,2 nappal, teljes parametrectomia (Querleu-Morrow C1 és C2 típusú radikális hysterectomiák) után pedig átlagosan 9,4 és 9,8 nappal tért vissza a normális hólyagürítés (45. Ábra). A radikalitás mértéke szerint csoportosított esetek hólyagürítési zavarának „túlélési” görbéin is jól szemléltethető, hogy az idegkímélő technikával végzett teljes parametrectomia (C1 típusú radikális hysterectomia) után kialakuló funkciózavar a csökkentett radikalitású parametrectomiával (B típusú radikális hysterectomia) azonos mértékű, de a C2 típusú radikális hysterectomiától lényegesen rövidebb tartamú hólyagatóniával jár (45. Ábra).

45. Ábra. Teljes hólyag-kiürítésre képtelen betegek aránya parametrectomia mértéke szerint csoportosítva a műtét óta eltelt napok függvényében

Figure 2



#### *Onkológiai kezelés érdekében végzett cryopreservatio*

Az onkológiai betegségek fiatalabb életkorra tolódásával és a családalapítás későbbi életkorra kotódása révén egyre gyakoribb az igény fertilitás-megtartó onkológiai kezelésre. A családalapítás előtt álló hererákos betegek spermium-fagyasztásával 11 év alatt szerzett tapasztalataink alapján megállapítottuk, hogy a 11%-ban alkalmazott cryopreservatiót követő IVF-kezeléssel a párok 57%-ában érhető el elveszületés. A spontán terhességi ráta 22% volt.

#### *A korai méhnyakrák fertilitás-megtartó radikális műtété*

A debreceni Női Klinikán méhnyakrák miatt általam végzett fertilitás-megtartó 15 vaginalis és 9 abdominalis radikális trachelectomia és kismencedei lymphadenectomia esetének klinikopatológiai feldolgozásával megállapítottam, hogy a fertilitás megtartására vonatkozó intraoperatív vagy posztoperatív döntés előrejelzésének preoperatív előrejelző körülményei a nem-squamosus carcinoma és nem-adenocarcinoma szövettani típus (pl.kissejtes, világossejtes), a 20 mm-t meghaladó tumorátmérő, 9 mm-t meghaladó stroma-beszűrtség, a lymphovascularis terek érintettsége és az alacsony differenciáltsági fok (39. Táblázat).

### 39. Táblázat. Fertilitás-megőrző radikális műtétre került méhnyakrákos betegek demográfiai adatai és kórjóslati tényezői

Patients' characteristics	
Characteristics	
Patients	24
Follow-up, median (range), mo	34 (12-188)
Age, median (range), y	32 (26-49)
Parity, n (%)	
0	15 (62.5)
1	5 (21)
2	4 (16.5)
Stage, n (%)	
IA1	6 (25)
IA2	4 (17)
IB1	9 (37.5)
IB2	3 (12.5)
IIA1	2 (8)
Histology, n (%)	
Squamous*	16 (67)
Adenocarcinoma†	8 (33)
Grade, n (%)	
1	14 (58)
2	3 (13)
3	7 (29)
LVSI, n (%)	
Positive	5 (21)
Negative	19 (79)
Stromal invasion, n (%)	
<5 mm	15 (62.5)
5-10 mm	5 (20.5)
>10 mm	4 (17)
Tumor size, n (%)	
<1 cm	11 (46)
1-2 cm	8 (33)
2-4 cm	4 (17)
>4 cm	1 (4)
Residual cancer on final pathology, n (%)	
Yes	20 (83)
No	4 (17)
Lymph nodes removed, median (range)	15 (10-27)
No. of positive nodes, n (%)	
0	20 (83)
1	3 (11)
2	1 (4)

\*One case with neuroendocrine elements.

†One case with clear cell elements.

40. Táblázat. Radikális trachelectomia onkoterápiás szempontból inkomplettnek bizonyult eseteink pathológiai adatai

**TABLE 2.** Oncologically insufficient trachelectomies

Patient	Tumor Size, mm	Type	Grade	Stromal Invasion, mm or thirds	LVSI	Nodal Status (Positives/Total)	Stage
1	40 × 40 × 40	Squamous	3	3/3	1	1/16*	IIA
2	10 × 10 × 10	Squamous	3	7	0	0/16	IIA
3	7 × 3 × 2	Squamous	1	3	0	0/17	IB1
4	3 × 2 × 2	Squamous	1	2	0	0/12	IA1
5	20 × 15 × 10	Adeno	3	3/3	1 + V1	1/21	IB1
6	30 × 20 × 20	Squamous with neuroendocrine elements	3	10	1 + V1	0/12	IB2
7	60 × 50 × 30	Squamous	2	15	1	2/21	IB2
8	14 × 12 × 10	Adeno with clear cell elements	3	10	0	0/19	IB1

\*Positive node and positive margin revealed by final pathology.  
Radical trachelectomy was oncologically insufficient in cases with stage IB1<, grade 3 tumor, deep stromal invasion, positive lymph node, or LVSI in the primary tumor.

41. Táblázat. Radikális trachelectomia onkoterápiás szempontból komplettnek bizonyult eseteink pathológiai adatai

**TABLE 3.** Oncologically sufficient trachelectomies

Patient	Tumor Size, mm	Type	Grade	Stromal Invasion, mm	LVSI	Nodal Status (Positive/Total)	Stage
1	15 × 15 × 10	Adeno	1	3	0	0/12	IA2
2	2 × 1 × 1	Squamous	1	1	0	0/14	IA1
3	10 × 10 × 12	Squamous	2	9	0	1/10	IB1
4	2 × 2 × 2	Adeno	1	2	0	0/14	IA1
5	10 × 5 × 3	Adeno	1	3	0	0/11	IB1
6	40 × 35 × 30	Squamous	1	7	0	0/14	IB2
7	2 × 2 × 1	Squamous	1	1	0	0/13	IA1
8	3 × 2 × 2	Squamous	1	2	0	0/16	IA1
9	5 × 5 × 4	Squamous	1	4	0	0/12	IA2
10	4 × 5 × 3	Squamous	1	3	0	0/12	IB1
11	7 × 6 × 3	Adeno	1	3	0	0/12	IB1
12	6 × 4 × 2	Squamous	1	2	0	0/15	IA1
13	10 × 10 × 10	Adeno	3	7	0	0/18	IB1
14	11 × 7 × 3	Squamous	2	3	0	0/27	IA2
15	4 × 2 × 2	Squamous	1	1	0	0/13	IA1
16	5 × 5 × 3	Squamous	1	3	0	0/19	IA2

In 1 case with stage IB2 and in another case with lymph node micrometastasis, no additional treatment was considered as necessary.



42. Táblázat. Radikális trachelectomia konvertált illetve további kezelést igénylő, a kezelések ellenére az alapbetegségben elhunyt betegek pathológiai adatai

TABLE 4. Cases who died of their disease following initial RT

Patient	Age, y	Stage	Therapy	Tumor Size, mm	Histology	Grade	Stromal Invasion, mm	LVSI	Nodes +/- Total	Follow-up, mo
1	26	1B1	ART + PLDN, local and distant recurrence at 1 y	14 × 12 × 10	Adeno with clear cell elements	3	10	0	0/19	28
2	30	1B2	3 BIP NACT, ART + PLDN, CDDP + VEP for pelvic wall and distant recurrence at 3/12	30 × 20 × 20	Squamous with neuroendocrine elements	3	10	1 + V1	0/12	16
3	34	1B1	ART, conversion to WM, chemoradiotherapy, pelvic side wall recurrence at 7 mo	25 × 20 × 15	Squamous	3	3/3	1 + V1	1/14	29
4	39	IIA1	VRT + LSC PLDN, brachytherapy, WM, chemoradiotherapy, pulmonary recurrence at 58 mo, 6 TC	40 × 40 × 40	Squamous	3	3/3	1	1/16	121

Most cases of oncologically insufficient trachelectomies including those with fatal outcome RT were converted to radical abdominal hysterectomy during the primary intervention. After these operations, additional treatment modalities were also required. Poor prognostic factors could be identified in all cases.  
BIP, bleomycin-ifosfamide-cisplatin; CDDP, cisplatin; VEP, vepesid; WM, radical abdominal hysterectomy; TC, taxol-cisplatin.

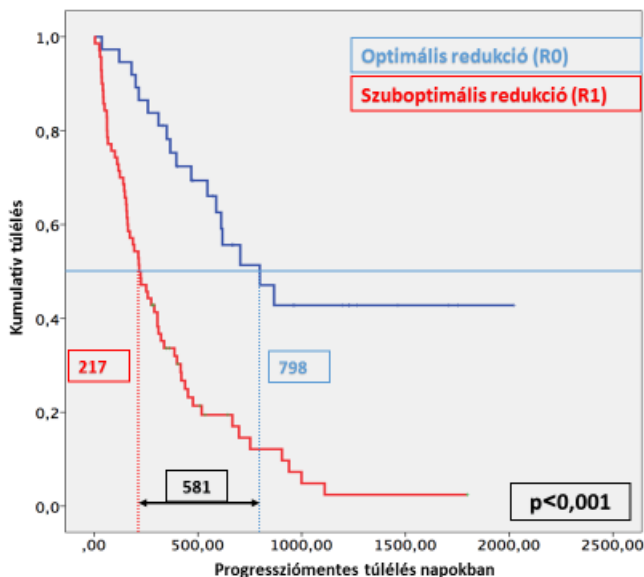
Három esetben volt szükség intraoperatív konverzióra, egy esetben pedig a végleges szövettan miatt kellett módosítani a terápiás tervet (40. Táblázat). A fertilitás sikeres megőrzésével járó eseteink közül későbbi sikeres gyermekvállalást 5 esetben értünk el (41. Táblázat). A konvertált esetek közül egyet, a kiegészítő onkológiai kezelésre szoruló esetek közül pedig 3-at vesztettünk el progresszív betegség miatt (42. Táblázat). A medián 34 hónapos (tartomány 12-188 hónap) nyomonkövetés során további recidív eset nem fordult elő.

#### *Operátor szerepe a petefészekrák radikális műtéti kezelésében*

Előrehaladott petefészekrák miatt két egymást követő 3-éves időszakban végzett primer kiterjesztett műtéteink eredményességét hasonlítottuk össze. Az első időszakban lényegesen több operatőr végezte a műtéteket, a második időszakban pedig dedikált nőgyógyászati onkológiai daganatsebész team operálta az eseteket. A személyzeti változás eredményeként, azonos adjuváns kezelési stratégia mellett a medián progressziómentes túlélés 477 napról 556 napra nyúlt ( $p < 0,04$ ). A makroszkóposan teljes (R0) tumorredukciót eredményező műtétet eredményező eseteink medián progressziómentes túlélése lényegesen jobb volt, mind a részleges tumorredukciót (R1) eredményező eseteké (medián 1141 nap vs. 329 nap,  $p = 0,001$ ) (46. Ábra).

46. Ábra. Előrehaladott petefészekrák miatt reziduummal (R1) és residuum nélkül (R0) operált betegek progressziómentes túlélési görbéi

## Progressziómentes túlélés a tumorredukció mértéke szerint 2010.01.01-2016.12.31.



	MEDIÁN	IQR
R0	798,00	NA - 396
R1	217,00	438 - 100
Össz.:	350,00	798 - 154

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	26,035	1	,000

Függetlenül az R0 vagy R1 státusztól, lényegesen hosszabb volt a medián progressziómentes túlélés azon betegeink között, akiknél komplett staging-műtétet (TAH-BSO-omentectomia-PAO lymphadenectomia) sikerült végrehajtani szemben az inkomplett stagingen átesett betegeivel (853 nap vs. 439 nap,  $p=0,015$ ).

### 3.7.3. Megbeszélés

#### *Diathermiás hurokkimetszés*

A diathermiás hurokkal végzett conisatiók között kevesebb a súlyos dysplasia. Az Ia stádiumú cervixcarcinoma kezelésében a másodlagos hysterectomia esetén magasabb a kiújulási arány, mint az elsődleges hysterectomiával kezelt csoportban. Kúpkimetszés után közel kétszer gyakrabban van szükség második műtetre, mint hurokkimetszés után. Ez önmagában is azt sejteti, hogy a hurokkimetszést inkább enyhébb elváltozások kimetszésére alkalmazzuk. Hazai vezető nőgyógyászaink többsége hurok/kúpkimetszésből igazolt CIN 1-2 esetekben további kezelést nem tart szükségesnek (181). A megállapítást számadatokkal támasztja alá az hogy kúpkimetszéssel eltávolított anyagokban több, mint kétszer gyakoribb a CIS vagy a rákelőző állapot bármely súlyossági foka, mint hurokkimetszéssel eltávolított anyagokban. Abkarovics és mtsai (182) anyagában az onkológiai javallat alapján hurokkimetszéssel eltávolított anyagok 43,9%-ában volt kimutatható rákelőző állapot. Az invazív rákos folyamat gyakorisága 0,9%-os volt. Több, mint háromszáz kolposzkópos és sejtkenet eltérés miatt végzett kúpkimetszés során Pete és mtsai (183) közel 17%-ban találtak CIS-t. Súlyosabb fokozatú rákelőző állapotokban a kimetszési határok érintettsége magasabb mind hurokkimetszés, mind pedig kúpkimetszés esetén (184). Hillemans és mtsai (184) tanulmányában a szél pozitivitás gyakorisága nem különbözött a két műtéti csoportban. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az összehasonlítást párosított eset-ellenőrző tervezésű tanulmány-ban végezték el. Huang és Hwang (185) hurokkimetszést, illetve kúpkimetszést követő méheltávolítások szövettani anyagában sorrendben 37%-ban, illetve 28%-ban mutattak ki visszamaradt rákelőző állapotot. Bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns, klinikai értelemben elég szembetűnő. Nem teljes kimetszésű CIN-3 esetekben a hazai szakemberek többsége méheltávolítást javasol, ha a beteg már nem akar szülni (181). Még szülni kívánó nőknél a többségi vélemény ismételt hurok/kúpkimetszést tart indokoltnak.

CIS eseteiben hurokkimetszéses műtétnél háromszor gyakoribb a pozitív kimetszési határ, mint kúpkimetszés esetén. Amennyiben az ilyen esetnél második műtétet végzünk, másfélszer gyakrabban számíthatunk visszamaradt CIN-re a műtéti szövetmintában, ha az első műtét hurokkimetszés volt, szemben az elsődleges kúpkimetszés utáni esetekkel. Pete és mtsai (183) a másodlagos méheltávolítással kezelt betegek szövettani anyagában 17-ből 12 esetben találtak visszamaradt rákmegelőző állapotot. Kolstad és Klemm (186) klasszikus tanulmánya

795 kúpkimetszéssel kezelt beteg 5-25 éves nyomon követése során 3,5%-ban talált CIS-t vagy invazív méhnyakrákot.

1A stádiumú méhnyakrákban kúpkimetszés vagy méheltávolítás után hasonlóan alacsony kiújulási arányra számíthatunk. Az összehasonlítást nehezíti, hogy az évek folyamán a stádium-meghatározás és a kezelési elvek változtak. IA stádiumú méhnyakrákban másodlagos méheltávolítás után gyakoribb a betegség kiújulása, mint elsődleges méheltávolítás után, bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns.

A méhnyak rákelőző állapotainak és korai rákos elváltozásai-nak felismerésében és a súlyossági foknak megfelelő kezelés kiválasztásában kulcsszerepet játszik a kolposzkópia és a sejtkenet vizsgálat. Vezető hazai nőgyógyászok és sejttanászok egybehangzó véleménye szerint a sejtkenet és a kolposzkópia egyaránt értékes kórismézési módszer, a kettőt egymástól elválasztani nem lehet (187). A sejttanászok véleménye szerint a sejtkenet és szövettani vizsgálati eredmények közötti eltérés nagyrészt a sejttanász és a klinikus közötti megbeszélés hiányosságára vezethető vissza (188). A téves negatív sejtkcncct le-letek oka az esetek túlnyomó többségében anyagvételi hiba, ritkábban értékelési hiba (189). A CYBA-kör egyeztető tudományos rendezvénye a folyamatos minőségellenőrzést, valamint a sejttanászok és klinikusok továbbképzését tartja legfontosabbnak a kérdés megoldásában. A rákszűrés hatékony ságát fokozza, a hamis pozitív eredmények és a felesleges beavatkozások gyakoriságát pedig csökkenti a humán papillomavírus fertőzések virológiai vizsgálata (190). A méhnyakrákszűrés folyamatos kiértékelése a szemlélet egységesítésének hatékony módszere (191).

A rákmegelőző méhnyak elváltozás súlyosságával párhuzamosan emelkedő sorrendben mérlegelendő a hurokkimetszés, a kúpkimetszés vagy a méheltávolítás végzése. Ahhoz, hogy ezt betarthassuk, fontos a rákmegelőző állapot fokának minél pontosabb műtét előtti becslése. Ebben segítséget nyújt a kolposzkópia, a sejtkenet-vizsgálat, a HPV és biomarker vizsgálatok.

#### *Preoperatív brachytherápia szerepe műtéttel kezelt méhtrákban*

A műtét előtti üregi besugárzás a méhtrák kezelésének egyik ellentmondásos eleme. Sok intézményben rendszeresen alkalmazzák, és talán még nagyobb azoknak az intézményeknek a száma, ahol egyáltalán nem végzik. Előretekinthető randomizált tanulmányban nem vizsgálták a műtét előtti üregi besugárzás jelentőségét. Visszatekinthető ellenőrzött tanulmányunkban a

legfontosabb kockázati tényezők szerint hasonlítottuk össze a műtét előtti helyi sugárkezelésben részesült és az anélkül kezelt méhnyálkahártyarákos betegeink kiújulásmentes túlélését.

A stádium meghatározását a FIGO 1988-as beosztása szerint végeztük (192). Ezt a beosztást alkalmaztuk azokban az esetekben is, amelyekben a kórisme felállítására 1988 előtt került sor, és azoknál is, ahol műtét előtt üregi sugárkezelés történt. Az 1988-as FIGO beosztás a méhfalba terjedés mélységét a méhfal vastagságának hányadaként fejezi ki, és 0, <50% illetve >50% megkülönböztetést alkalmaz. Vizsgálatainkban azonban az Annual Report nemzetközi adatgyűjtésének megfelelő 0 (M0), <1/3 (M1), >1/3 de <2/3 (M2), és >2/3 (M3) csoportokat különítettünk el. A három helyett négy csoportra való elkülönítés a méhfalba terjedés mélységének megoszlása vonatkozásában árnyaltabb összehasonlításra adott lehetőséget. Műtét előtti üregi sugárkezeléseket egy hetes időközönként végeztük két illetve három ülésben, s a műtétre egy héttel az utolsó üregi kezelés után került sor. A sugármennyiség kiszámítása nemzetközileg elfogadott módszerrel történt. A kezelések és a műtét között eltelt viszonylag rövid idő alatt, bár a daganat jelentősen visszafejlődött, a daganatsejtek teljesen nem pusztultak el. A műtét előtti üregi sugárkezelés alkalmazása esetén több szerző is előnyben részesíti a klinikai stádium beosztás alkalmazását a sebészeti-kórszövettani stádium beosztással szemben (193), (194), (195), (196). Az idézett tanulmányokban azonban legalább 2 vagy 3 hetente végeztek bevezető sugárkezelést, majd az utolsó után 1 hónappal történt a műtét. Komaki és mtsai (197) szerint a műtét előtti üregi kezelés és a műtét közötti optimális időtartam 4-6 hét. Úgy ítéltük meg, hogy tanulmányunk esetén a műtét előtt viszonylag rövid idővel végzett besugárzás a sebészi stádium meghatározást nem torzította. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy szemben az idézett tanulmányokban talált 50-80%-os gyakoriságú daganatmentességgel, eseteinkben csak 11 %-ban nem tudtunk visszamaradt daganatot kimutatni az eltávolított méhben.

A műtét előtti üregi besugárzásban részesült és anélkül kezelt betegek daganatmentes túlélését a kórisme felállításától eltelt idő függvényében határoztuk meg. Bár a kumulatív túlélési hányadot standard módszerrel, a kórismézéstől eltelt hónapok függvényében is megadtuk, előnyben részesítettük az átlagos hátralevő élettartam hányada függvényében való számítást (198), (199). A betegség felismerése idején várható élettartamot a KSH korfüggő halálozási adatai alapján készített táblázatból határoztuk meg. A módszer legfontosabb

előnye, hogy az igen széles koreloszlásból adódó esetleges egyenlőtlenségeket kiküszöböli, és pontosabb, egyénre szabott felvilágosítást tesz lehetővé a hosszú távú kórjóslatot illetően.

Visszatekintű, de szigorúan ellenőrzött tanulmányunk eredményei arra utalnak, hogy a korai stádiumú, magasan differenciált méhtestrák daganatmentes túlélését a műtét előtti üregi besugárzás nem javítja. Közepes differenciáltságú méhtestrákok túlélése műtét előtti üregi besugárzás után kedvezőbb. Alacsony differenciáltsági fok esetén jelentős arányú a méhnyakra és méhen kívülre történő terjedés. Minden bizonnyal ez az oka annak, hogy a műtét előtti üregi besugárzás nem javítja ennek a betegcsoportnak a túlélését. A műtét előtti illetve utáni helyi besugárzás csökkenti a helyi kiújulások gyakoriságát, de G3 esetekre sokkal inkább a távoli kiújulások jellemzők a paraaortikus nyirokcsomó áttétek útján (200).

A gyakori távolra terjedés G3-as esetekben indokoltá teszi a kismedencei nyirokcsomók eltávolítását illetve a valódi stádium megállapító műtét elvégzését. Ezt igazolja Mohan és mtsai (201) tanulmánya, mely szerint a sebészeti I stádiumban válogatás nélkül végzett teljes kismedencei nyirokcsomó eltávolítás eseteiben a méhfal beszűrtsége és a differenciáltság mértéke már elveszti kórjóslati jelentőségét. Számos tanulmány igazolta, hogy, ha daganat a méhfalba mélyen beterved, gyakori a nyirokcsomó áttét, függetlenül a a daganat differenciáltságának fokától, míg felszínes terjedés esetén csak a G3-as daganatoknál jelentős ez a veszély (202). A méhtestrákok többségét nem kifejezetten onkológiai érdeklődésű nőgyógyász műti (203). A méhfalba terjedés mélységét szabad szemmel biztonsággal nem lehet megállapítani. Műtét alatti fagyasztott metszetek rendszeres készítése időigényes, költséges és felesleges beavatkozás lenne, hiszen a műtő nőgyógyászok többségének nincs megfelelő gyakorlata a kismedencei nyirokcsomók eltávolításában. Műtét előtti hüvelyi doppler ultrahang és MR-vizsgálattal nagy biztonsággal megállapítható az izomfal mély beszűrtsége (204), de eredményeink szerint önmagában a differenciáltsági fok is jó összefüggést mutat a beszűrtség mélységével. Megfelelő stádium megállapító műtétet az Egyesült Államokban is csak az esetek igen kis hányadában végeznek (203). Ez az eljárás többnyire csak nagyobb onkológiai központokban tartozik a szokványos eljárások közé, többségben csak a magas kockázatú betegeknél végzik (205), (201), (206). Szinte mindenütt az alacsonyan differenciált és a mélybe terjedő daganatokat sorolják ide. A differenciáltsági fok meghatározásában is vannak eltérések, hiszen a G3-as esetek gyakorisága sebészeti I stádium-ban 6% és 16% között, sebészeti II-ik stádiumban 7% és 33% között változik (193), (207), (201), (208). Válogatás nélküli anyagban az arány 10% és 33% között van (197), (194).

Anyagunkban 10%-os volt az alacsonyan differenciált esetek gyakorisága. A méhfalba terjedés mélységének műtét előtti meghatározása még a differenciáltsági fok meghatározásánál is nehezkesebb és pontatlanabb. Korábbi tanulmányok is megerősítették, hogy a differenciáltsági fok a méhfal beszűrtség és a méhnyak érintettségénél is jelentősebb kórjóslati tényező (200), (209). Az alacsonyan differenciált daganatok esetében a túlélés lényegesen rosszabb, mint a klinikai II-ik stádiumú eseteké (210). A műtét előtti üregi besugárzásban részesült betegeknél még a szövettani vizsgálat sem tudja biztosan meghatározni a méhfalba terjedés mértékét. Tanulmányunk eredményei szerint a magasan differenciált és az alacsonyan differenciált sebészi I-ik stádiumú méhtestrákok daganatmentes túlélését nem javítja a műtét előtti üregi besugárzás. A közepesen differenciált daganatok csoportjában, a műtét előtti sugárkezelésben részesült betegek jobb túlélési eredményei valószínűleg azzal magyarázhatók, hogy köztük a kedvezőtlen kórjóslati tényezők (pl. a méhfal daganatos beszűrtsége) ritkábban fordultak elő. Eredményeink megerősítik azokat az irodalmi adatokat, amelyek szerint a jó kórjóslatú (G1 vagy G2, és M0 vagy M 1) esetekben a műtét előtti üregi besugárzás nem javítja a túlélést (211). A méhtestrák miatt operált betegek között a preoperatív brachyterápiás csoport progressziómentes túlélése összességében lényegesen kedvezőbb, mint a brachyterápia nélkül műtétre került csoporté, azonban a prognosztikai tényezőkre kontrollált összehasonlításban már nincs különbség a két csoport progressziómentes túlélésében. A magasan (G1) és az alacsonyan differenciált (G3) folyamatokban nincs különbség a preoperatív brachyterápia után és az anélkül operált betegek progressziómentes túlélése között. G2-es tumorokban a közepes és a mély invázió előfordulása (58,6% vs. 30%), ami magyarázatként szolgálhat arra, hogy szemben a G1 és G3-as tumorokkal, a G2-es tumorok esetében rosszabb volt. Méhtestrákban az előrehaladott (FIGO1988 >IC) patológiai stádium megbízható prediktora az alacsony differenciáltsági fok.

#### *Laparoszkópos hysterectomia benignus és malignus nőgyógyászati betegségekben*

A jóindulatú méhdaganatok kezelésében Magyarországon is a minimálisan invazív technológia egyre nagyobb térnyerése igazolható.

Az arteria uterinák eredésüknél történő obliterációja a laparoszkópos hysterectomia szövődményeinek előfordulását nem emeli, és megelőzi a bővebb műtéti vérvesztéséget.

A korai méhnyakrák miatt végzett kiterjesztett műtét laparoszkópos változata a nyitott műtéthez képest csökkenti a vérvesztést és a hospitalizáció tartamát. A laparoszkópos műtét patológiai diagnosztikai értéke és morbiditása nem rosszabb, mint a nyitott műtétéké. A kisebb morbiditás és rövidebb kórházi ápolási igény révén az endoszkópia alkalmazása minden műtétes szakmában terjed. Hazai konszenzus alapján ma már a májajttétek műtéti kezelésében is van helye az endoszkópos sebészetnek, annak ellenére, hogy a műtéti technikát bemutató hazai beszámolók egyelőre túlélési adatokat nem közöltek (212), (213). A nőgyógyászati onkológia legnagyobb meglepetése volt 2018-ban a korai méhnyakrák minimálisan invazív műtéti kezelésének a nyitott műtétkehez képest kedvezőtlenebb túlélési eredménye (214). A randomizált vizsgálat következtetéseit megerősítette egy lényegesen magasabb esetszámú retrospektív elemzés is (215). Joggal vetődik fel a kérdés, hogy vajon méhtestrák esetében hogyan viszonyulnak egymáshoz a két technológia túlélési eredményei. Az *Orvosi Hetilap* egy irodalmi áttekintés keretében, 2010-ben már foglalkozott a laparoszkópia szerepével a méhtestrák kezelésében, de túlélési eredményeket is elemző hazai vizsgálat még nem került közlésre (216). Elsőként 2005-ben *Tozzi és mtsai*, *Zorlu és mtsai*, valamint *Zullo és mtsai* számoltak be a méhtestrák műtéti kezelésében alkalmazott endoszkópos és nyitott műtéti technológia hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlításáról (217), (218), (219). E kisebb esetszámú tanulmányok egybehangzóan igazolták, hogy az endoszkópos technológia alkalmazása kevesebb szövődémmel, kisebb vérvesztéssel, rövidebb hospitalizációval és a stádiummeghatározás közel azonos klinikopatológiai eredményességével jellemezhető. Néhány évvel később már a kisebb esetszámú tanulmányok metaanalízise is megjelent, ami a fentiek megerősítésén túl a túlélési eredmények hasonlóságát is igazolta, de felhívta a figyelmet a követési idő viszonylag rövid tartamára (220). A biztató eredmények hatására elkezdődtek a nagy esetszámú randomizált vizsgálatok is. A GOG LAP2 elnevezésű, III. fázisú randomizált vizsgálata szerint a méhtestrák eseteinek 76,3%-ában a staging műtét laparoszkópos úton is kivitelezhető. Hat héttel a műtét után az életminőség kedvezőbb a laparoszkópos technikával operált csoportban, mint a nyitott műtéten átesett betegek esetében. A két csoport becsült 3 éves túlélése sorrendben 89,8% és 89,9% volt. Mivel sem a recidívák gyakoriságában, sem a túlélésben nem voltak rosszabbak a laparoszkópos csoport eredményei, mint a nyitott műtéttel operáltakéi, a szerzők a méhtestrák műtéti kezelésében ezt a technológiát javasolják elsőként választandó módszerként (221). Négy randomizált vizsgálat metaanalízise az endoszkópos műtét



hosszabb időtartamát, kevesebb műtéti vérvesztését és a műtét utáni szövődmények alacsonyabb gyakoriságát állapította meg a nyitott műtétekhez viszonyítva. A progressziómentes és a teljes túlélésben nem volt kimutatható különbség. A követési adatok kiteljesedésekor levonható következtetések megjelenéséig a laparoszkópos staginget a nyitott műtét jó alternatívának tartják a metaanalízis szerzői (222).

E vizsgálatokkal egyidejűleg jelentős vita folyt a szakmán belül arról, hogy szükséges-e egyáltalán a szisztematikus lymphadenectomia elvégzése endometriumcarcinomában. *Trimble és mtsai* még az ezredforduló előtti retrospektív vizsgálatukban 9185 méhtestrákos eset adataival támasztották alá azon következtetésüket, hogy a válogatás nélküli I. stádiumú esetekben a lymphadenectomia nem javítja az 5 éves túlélést, a grade 3-as betegek túlélése azonban szisztematikus lymphadenectomiával jelentősen növelhető (0,89 vs. 0,81;  $P = 0,011$ ) (223). A kérdés eldöntésére tervezett randomizált tanulmány – az ASTEC-vizsgálat – szerint a lymphadenectomia nem javítja a méhtestrák túlélését. A vizsgálatot számos kritika érte a szövettani típusok változatossága, a lymphadenectomia következetlen és gyakori elégtelen alkalmazása, valamint a bevont esetek alacsony rizikójú volta miatt (224). A SEPAL-vizsgálatban a szisztematikus kismedencei lymphadenectomiát is magában foglaló staging műtétek kiegészítése paraaorticus lymphadenectomiával jelentős túlélési előnyt igazolt (225). Ezt a vizsgálatot is számos kritika érte, melyek egybehangzóan úgy értékelték az eredményeket, hogy a szisztematikus kismedencei lymphadenectomia kiegészítése paraaorticus lymphadenectomiával azért javította a túlélést, mert a nyirokátütés esetek kemoterápiában is részesültek. Az alcsoportvizsgálatok eredményei valóban arra utalnak, hogy a magas rizikójú esetek túlélési előnyéhez jelentősen hozzájárult az adjuváns kemoterápia.

*Creasman és mtsai* 1987-ben a méhtestrák terjedésének jellegzetességeit és prediktorait vizsgáló nagy esetszámú tanulmánya javasolta elsőként a 'staging műtét' koncepcióját (226). Manapság is a tumorgrade, a szövettani típus, a myometriuminvázio mélysége, a lymphovascularis terek érintettsége, az adnexumok érintettsége és az extrauterin terjedésre utaló egyéb jelek képezik a nyirokcsomó-metasztázis legfontosabb prediktorait. E tényezők meghatározása a kuratív műtét célját is jelenti, hiszen ezek határozzák meg az adjuváns kezelés optimális módszerét. A laparoszkópos technikának a méhtestrák staging műtéteiben

való alkalmazása is ugyanezen célokat szolgálja. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy a végeredmény, azaz a túlélés tekintetében hogyan viszonyul egymáshoz a laparoszkópos és a nyílt műtéti technika.

A korai kis esetszámú összehasonlító vizsgálatok rendre megerősítették a laparoszkópos technika alacsonyabb morbiditását és a rövidebb hospitalizációt, túlélési adatok nélkül (217), (218) (219), (227). *Chu és mtsai* 2002 és 2012 között operált 151 endometriumcarcinomás beteg (70 laparoszkópos és 81 nyílt műtét) adatait elemezték. A két csoport demográfiai és prognosztikai paramétereiben nem volt jelentős különbség. A laparoszkópos csoportban kevesebb volt a műtéti vérveszteség, hosszabb a műtéti időtartam, kisebb az eltávolított méh tömege, kevesebb az eltávolított nyirokcsomók száma és rövidebb a hospitalizáció tartama, mint a nyílt műtéti csoportban. A betegség kiújulásának gyakorisága közel azonos volt a két csoportban (2,9% és 2,5%;  $p = 0,882$ ). A követési idő alatt a nyílt műtétes csoportban két, a laparoszkópos csoportban egy betegség-specifikus haláleset fordult elő (228). Egy tajvani munkacsoport 365, IA–IIIC stádiumú méhtrákos eset műtéti (129 nyílt, 86 robotasszisztált, 150 laparoszkópos) kezelésének eredményeiről számolt be. Eredményeik szerint nemcsak a műtéti vérveszteség és a hospitalizáció tartama csökkenthető a minimálinvazív technikákkal, hanem magának a műtétnek az időtartama is. A szerzők nem észleltek különbséget a három műtéti technika között, sem a progressziómentes túlélésben, sem a teljes túlélésben (229). *Tanaka és mtsai* a 2008 és 2016 között végzett 54 laparoszkópos és 99 nyílt műtétes esettel szerzett tapasztalatokról számoltak be. Az életkor, a stádiummegoszlás, a szövettani típus megoszlása és a testtömegindex tekintetében nem különbözött a két csoport. A betegség kiújulási aránya 7,4% és 14,3% volt, de statisztikailag ez a különbség nem volt szignifikáns (230). *Beck és mtsai* 3712, méhtrákos eset adataival vizsgálták a robotasszisztált, a laparoszkópos és a nyitott műtéti kezelés biztonságosságát. A hospitalizáció tartama sorrendben 1,5, 1,6 és 3,9 nap volt. Az újrafelvétel gyakorisága is a nyitott műtétes csoportban volt a legmagasabb, a robotasszisztált és a laparoszkópos csoport között nem volt jelentős különbség. Az onkológiai hatékonyságra vonatkozó adatot (progressziómentes túlélés, teljes túlélés) a tanulmány nem közölte (231). Egy hasonló prospektív vizsgálatban *Ansar és mtsai* nem találtak jelentős különbséget a laparoszkópos és a nyílt műtétes csoport szövődmenyrátája között, és az eltávolított nyirokcsomók számában sem volt statisztikailag jelentős különbség. Az onkológiai kezelés hatékonyságára vonatkozó összehasonlítás ebben a vizsgálatban sem történt meg (232). *Nezhat és mtsai* a laparoszkópos és a nyílt staging műtétek eredményeit

összehasonlító korai tanulmányában túlélésbeli különbség nem volt kimutatható. A 36 és 30 hónapos medián követési idő során a betegség kiújulását a 67 laparoszkópos eset 7,7%-ában, míg a 127 nyílt műtétes eset 16%-ában regisztrálták. Az 5 éves teljes túlélésben nem volt kimutatható különbség a két csoport között (233).

Saját vizsgálatainkban a laparoszkóppal végzett staging műtétek után 120-ból 2 esetben fordult elő recidíva, míg a nyílt műtéttel operált 345 eset közül 29 betegnél újult ki a daganat a megfigyelési idő alatt. A különbség statisztikailag jelentős volt, ezt azonban vélhetően a szövettani típusokban és a differenciáltsági fok eloszlásában kimutatott különbség is magyarázhatja.

*Park és mtsai* metaanalízise 24, robotasszisztált vs. nyílt hysterectomia összehasonlítását célzó vizsgálat és 24, robotasszisztált vs. nyílt hysterectomia összehasonlítását végző vizsgálat adatait összegezte. A minimalinvazív technikák konzekvensen kevesebb vérvesztéssel és hosszabb műtéti idővel jártak, de a nyílt műtétekhez képest gyakrabban követte őket csonkdehiscentia. A betegségmentes és a teljes túlélést az első összehasonlításban két, a második összehasonlításban pedig három tanulmány vizsgálta, de klinikailag érdelemes különbséget egyik összehasonlításban sem tudtak kimutatni a két-két műtéti módszer között (234).

A 2010 előtti FIGO-beosztás szerinti I. és IIa stádiumú esetek 2:1 arányú véletlen besorolású vizsgálatában 1696 betegnél laparoszkópos úton, 920 betegnél pedig nyitott műtéttel végezték el a hysterectomiát, a salpingo-oophorectomiát, a kismedencei mosófolyadék cytológiáját, valamint a kismedencei és paraaorticus lymphadenectomiát magában foglaló staging műtétet (235). Az 59 hónapos medián követési idő elteltével a laparoszkópos csoportban 210, a nyílt műtétes csoportban pedig 99 recidíva fordult elő, a halálesetek száma pedig sorrendben 229 és 121 volt. A Kaplan–Meier-módszerrel becsült 5 éves túlélés a két karon azonos (89,8%) volt.

Vizsgálataimban a laparoszkópos esetek progressziómentes és teljes túlélése nem különbözött jelentősen a nyitott műtéttel operált esetekétől (a betegség progressziója laparoszkópos vs. nyílt műtét esetén: HR = 0,36; 95% CI 0,084–1,538; betegségsspecifikus halálozás laparoszkópos vs. nyílt műtét esetén: HR = 0,603; 95% CI 0,135–2,693). A Kaplan–Meier-módszerrel becsült 2 éves progressziómentes és teljes túlélés mindkét csoportban 90% fölött volt. Tekintettel arra, hogy betegeink átlagos követési ideje 24,3 hónap volt, a két műtéti technika hasonlóan magas 5 éves, becsült túlélési eredményeit fenntartással kell értékelnünk.

*Favero és mtsai* az endometriumcarcinoma rossz prognózisú, serosus és világossejtes típusú, peritonealis érintettség nélküli esetei között vizsgálták a laparoszkópos és a nyílt staging műtét hatékonyságát. A méheltávolítást, kétoldali adnexectomiát, omentectomiát, valamint kis-medencei és paraaorticus lymphadenectomiát magukban foglaló műtéteket (53 laparoszkópos, 36 nyílt műtét) 2009 és 2015 között végezték. A demográfiai és prognosztikai tényezők tekintetében hasonló volt a két csoport, kivéve a paraaorticus áttétek gyakoriságát, amely a laparoszkópos csoportban 26%, a nyílt műtétes csoportban 13% volt ( $p = 0,04$ ). Az adjuváns terápia gyakorisága hasonlóan magas volt a két csoportban, de a követési idő medián értéke csaknem egy évvel hosszabb volt a nyílt műtéti csoportban (38 vs. 47 hónap). Ennek ellenére sem a progressziómentes túlélésben, sem az 5 éves teljes túlélésben nem volt jelentős különbség a két csoport között (sorrendben 58% vs. 51% és 86% vs. 78%). Következtetésük szerint e kifejezetten rossz prognózisú csoport műtéti kezelésében a laparoszkópos technika onkológiai szempontból kedvezőbb eredményt nyújt, mint a nyílt műtét (236).

Saját anyagunkban a rossz prognózisú szövettani típusok és 'high-grade' tumorok alcsoportjának elemzésére az alacsony esetszámok miatt nem volt lehetőségünk. Ilyen esetekben egyelőre a nyílt műtéti technikát preferáljuk az adekvát paraaorticus lymphadenectomia érdekében, valamint az extrauterin terjedés magasabb kockázata miatt.

A morbiditást fokozó felesleges lymphadenectomiák számának csökkentése már korábban is felmerült. A preoperatív képalkotók sem a nyirokcsomó-metasztázis előrejelzésében, sem a mély myometriuminvázio előrejelzésében nem mutatnak elégséges szenzitivitást és negatív prediktív értéket (237). Ebből adódóan nem meglepő, hogy a méhtrák staging műtéteinek evolúciójában egyre nagyobb figyelem fordul az őrszemnyirokcsomó-diagnosztika felé. Vizsgálati anyagunkban az eltávolított nyirokcsomók számában észlelt különbség is ebből adódik. Az alacsony rizikójú esetekben (endometrioid szövettani típus, G1–2-es differenciáltsági fok, cervixérintettségre és extrauterin terjedésre nem utaló preoperatív képalkotók) esetén végeztünk őrszemnyirokcsomó-azonosítást az endoszkópos műtétek negyedében. Döntően ennek tudható be, hogy az átlagos nyirokcsomószám ezen a karon kevesebb volt. Az endoszkópos lymphadenectomia hatékonyságát igazolja, hogy a laparoszkópos csoport G3-as endometrioid és nonendometrioid esetei között ( $n = 32$ ) az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma 15,2 volt, ami statisztikailag is szignifikánsan magasabb, mint a nyílt műtétes esetek átlagos nyirokcsomószáma.

Jogos lehet az a megállapítás, hogy az endoszkópos csoport kedvezőbb prognosztikai összetétele ellenére hasonlóan bizonyult túlélés a laparoszkópia rosszabb eredményeire utalhat. Ez a megállapítás azonban azért nem megalapozott, mert a két csoport stádiummegoszlásában nem volt különbség, és az endoszkópos csoport követési ideje lényegesen rövidebb volt, mint a nyílt műtétes eseteké. Az összehasonlítás leszűkítése az elmúlt három évben operált esetekre a két csoport hasonlóságát mutatta mind a daganatprogresszió előfordulását (1/69 vs. 18/232;  $p = 0,058$ ), mind pedig a betegség-specifikus halálesetek gyakoriságát (2/69 vs. 15/232;  $p = 0,260$ ) illetően.

Tudomásunk szerint jelen tanulmányunk volt az első olyan hazai közlemény, amely az endometriumcarcinoma laparoszkópos staging műtéteinek túlélési eredményeiről is számot adott. Anyagunkban, különösen a laparoszkópos technikával végzett műtétek kapcsán, jelentős számban történt sikeres őrszemnyirokcsomó-azonosítás, többségben negatív intraoperatív szövettani eredménnyel. A prognosztikai tényezők megoszlásában leírt különbségek hatásának tisztázására további vizsgálatok szükségesek. Ennek legbiztosabb módszere egy multicentrikus randomizált vizsgálat lehet. Megállapíthatjuk, hogy a preoperatív képalkotó vizsgálatokkal extrauterin terjedést nem mutató endometriumcarcinoma laparoszkópos staging műtétét követően recidíva ritkábban fordul elő, mint a nyílt műtéttel operált méhtrákos esetek között. A laparoszkóppal operált endometriumcarcinomás esetek progressziómentes és teljes túlélése nem mutat jelentős különbséget a nyílt műtéttel operált betegek túléléséhez képest.

#### *Fertilitás megtartó radikális műtét korai méhnyakrákban*

Az onkológiai betegségek fiatalabb életkorra tolódásával és a családtervezés későbbi életkorra tolódásával egyre gyakrabban jelentkezik igény a rosszindulatú daganatok fertilitás-megőrző kezeléseire.

A méhnyakrák, a nők körében világszerte a harmadik leggyakoribb malignus betegségként ismert. Az utóbbi évtizedekben a nők átlagéletkora az első terhesség vállalásakor fokozatosan emelkedett, amely figyelembe véve a méhnyakrák előfordulásának az életkor előrehaladtával növekvő incidenciáját, akaratlanul is a fertilitás megtartását kívánó betegek számának emelkedéséhez vezet. A radikális méheltávolítás effektív kezelési mód a korai stádiumú (IA1-IIA1) méhnyakrákos betegeknek, átlagosan 73,4%-97,5%-os 5 éves túlélést biztosítva, de a beavatkozás nem mindig komplikációmentes. A nagyfokú vérvesztés, az ér-, és idegsérülés, a

hólyag-, és bélsérülés veszélye igen magas, a fistula képződés, lymphoedema és szexuális diszfunkció kockázata fokozott, a beavatkozás minden esetben a fertilitás elvesztésével jár. Emiatt az utóbbi időben megfigyelhető a kevésbé invazív beavatkozásokra való törekvés korai méhnyakrákban. A conisatio és az egyszerű hysterectomia elfogadható alternatívának tűnik a microinvazív carcinoma kezelésében. Bár korai stádiumban (IA2-1B1 stádium) ajánlott kezelési módszer a radicalis hysterectomia, akiknél a fertilitás megtartása iránti igény felmerül, a radicalis trachelectomia megfelelő alternatívát nyújthat (238). A trachelectomia vaginalis technikájának bevezetését követően hazai szerzők részvételével indult el az abdominalis trachelectomia kidolgozása (239), (240). Ma már egyre több intézményben végzik ezt a műtétet laparoszkoós úton. Az abdominalis trachelectomia során szélesebb parametrium dissectio érhető el, mint a vaginalis trachelectomia során, s ez lehetővé teszi speciális esetekben a nagyobb átmérőjű daganat eltávolítását (241).

A szakirodalmat áttekintve a közlemények jelentős része kis esetszámú, legtöbbször retrospektív jellegű, 3-as és 4-es szintű ajánlásokat tartalmaz, közöttük kevés számol be az onkológiai elégtelenség arányáról, kiújulási rátáról, részletesen a halálesetekről. Munkánkban szeretnénk összefoglalni az elmúlt évek tapasztalatait, részletesen bemutatva nemcsak a sikeres eseteket, hanem a sikerteleneket is, annak okait, következményeit, amely segíthet a jövőben a még pontosabb betegszelekcióban, és az onkológiailag insufficiens beavatkozások elkerülésében.

A hatályos NCCN ajánlásokban fertilitás megőrző műtét <2cm tumorokban merülhet fel, a neuroendocrin vagy adenoma malignum esetén nem javasolt. IA1 és IA2 folyamat pozitív metszéshatára vagy <3mm ép határ melletti LVSI esetén IIB evidenciával alternatívaként javasolja a trachelectomiát lymphadenectomia mellett (242).

Pareja és munkatársai irodalmi áttekintésükben 485 trachelectomiás esetet írtak le (243). A feldolgozott közleményekben az esetek 71%-a Ib1 stádiumú volt. A recidíva arány ART-t követően (3,8%) hasonló volt a VRT-t követőhöz (4,2%). A halálozási ráta ART-t követően vizsgálatukban 0,4% volt, míg VRT után 2,9%. Analízisük nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között recidíva arányában ( $p = 0,47$ ), az 5 éves progresszió mentes túlélésben ( $p = 0,69$ ), és az 5 éves teljes túlélésben. Ennek ellenére véleményük szerint az ART-t biztonságosabbnak találták onkológiai szempontból a halálozások alacsony száma miatt. 113 eset (38%) próbálkozott teherbeeséssel és 67 (58%)-uk sikeres volt, bár ezek közül 18 elvetélt és 47 szült. Pozitív nyirokcsomó 13%-ban fordult elő. A terhesség bekövetkeztének esélye

hasonló volt mindkét csoportban. A radicalis trachelectomia alapvetően a 2cm-nél kisebb daganatok eltávolítására ajánlott, a daganat átmérőjével recidíva kockázata fokozódik. Álláspontjuk szerint kedvező prognosztikus faktornak tekinthető a 2 cm alatti tumorátmérő, korlátozott mélységi infiltráció, az LVSI hiánya és a negatív nyirokcsomóstátusz, ugyanis ezekben az esetekben a parametrán terjedés veszélye 1% alatti. A tumor méretének pontos megítélése a klinikai vizsgálat során lehetséges, kiváltképpen exophyticus daganatoknál. Mindamellet a preoperatív MR vizsgálatnak fontos szerepe lehet azokban az esetekben, amelyekben a daganat a nyakcsatornába terjed, és mindenképpen szükséges a pontos kiterjedés meghatározáshoz azokban az esetekben, amikor kevésbé radikális megoldást tervezünk. A méhnyakrák stádium meghatározása során legpontosabb vizsgálómódszernek az MRI tűnik. Pontosan lehet vele azonosítani és definiálni a daganatot még a conisatio végzése előtt. Az MRI során lehetőségünk nyílik a kismedencei és paraaortikus nyirokcsomók vizsgálatára is. A daganat mérete és távolsága az isthmustól pontosan lemérhető, mely nagy segítségünkre lehet a beavatkozás megtervezése során. Ugyanakkor, megállapítható, hogy a preoperatív képalkotók nem képesek teljes biztonsággal kizárni a cervixen túli terjedés jelenlétét. A VRT irodalom legmaghatározóbb munkacsoportjának eredményeit Plante 2011-ben frissítette (244). Száznegyven tervezett VRT-ből 125-öt végeztek el. Az esetek stádiummegoszlása IA2 21% és B1 69% volt, 41%-uk volt G1-es differenciáltságú. Az esetek 56%-a laphámrák, 37%-a adenocarcinoma volt. LVSI 29%-ban volt jelen és a tumoros 88,5%-a volt  $\leq 2$ cm méretű. A medián követés 93 hónap (2-225 hónap) volt. Összesen 6 esetben volt kiújulás (4,8%) és 2 haláleset (1,6%) fordult elő. A magas grade, LVSI és a  $>2$ cm tumorméret voltak a VRT-ről való lemondás jelentős rizikófaktorai. Ötvennyolc nő esett teherbe és összesen 106 terhesség alakult ki a nyomonkövetés alatt. A terhességek 73%-a érte el a harmadik trimesztert. Az IB1 folyamatokban is alternatívaként merül fel a lymphadenectomiával kiegészített radikális trachelectomia.

Mivel a tumor mérete a recidíva egyik legfontosabb rizikófaktor, Dargent és mtsa-i ajánlása alapján a radikális trachelectomia végzése 2cm feletti tumorátmérő esetén nem ajánlott. Ennek ellenére számos tanulmányban találkozhatunk az indikációs kör kiterjesztésének próbálkozásával. Erre legfőképpen ART során van lehetőség, az elérhető szélesebb rezekciós zóna miatt (241). Kiterjesztve az ART beválasztási kritériumait a legnagyobb átmérőben 2cm feletti léziókra, lehetővé válik a fertilitás megtartása azon fiatal nők számára, akiknél korábban a kedvezőtlen onkológiai kimenetel miatt mindenképpen

radikális méheltávolítást kellett volna végezni. Mindazonáltal ezekben az esetekben magas az onkológiailag inszufficiens esetek aránya, és a konverzió, illetve a későbbi adjuváns kemo/kemoradiotherápia szükségessége.

A neoadjuváns kemoterápia felülírhatja a korábban felállított alkalmassági kritériumokat, de ennek a kísérleti koncepciónak az alkalmazhatósága további prospectív multicentrikus vizsgálatok igényel a jövőben, kiváltképpen a hosszútávú kimenetel tanulmányozása szempontjából. Robova és mtsai a neoadjuváns kemo szerepét vizsgálták trachelectomia előtt (245). Vizsgálatukban >2cm, mély stromainvázíójú 28 esetet elemeztek. Kéthetes ciklusokban három Cisp-Ifo (laphám) vagy Cisp-Adria (adeno) kezelést adtak. Ezután LSC SNL-t végeztek és negatív intraop szövettan (2 eset, 7%) esetén komplett LSC lymphadenectomiát végeztek. Ha a végleges nyirokcsomó szövettan is negatív lett, akkor második ülésben elvégezték a szimpla (nem radikális) trachelectomiát. Pozitív SNL esetén és a trachelectomia szövettanában talált pozitív vagy <8mm ép határ esetén (6 eset, 22%) C2 radikális hysterectomiát végeztek. A 8 radikális hysterectomiás esetet kizárták a vizsgálatból. A 20 vizsgált eset között 20% (4 eset) volt a kiújulási arány. A 4 eset közül 2 meghalt. A teljes anyag medián nyomonkövetési ideje 42 hónap volt (5-103 hónap). Saját anyagunkban egy 1b2 stádiumú esetben 3 ciklusban végzett neoadjuváns BIP kemoterápia után végeztünk VTR-t laparoszkópos lymphadenectomiával. A beágyazott műtéti preparátumok teljes szövettani feldolgozása pathológiai értelemben is komplett remisszió volt igazolható. Nyolc évvel a műtét után a páciens jelenleg sikeres terhességet viselt ki.

Cibula és mtsai 2009-es közleményükben 24 abdominális radikális trachelectomiáról számolnak be (246). Hét esetben nem volt lehetőség a fertilitás megtartására (29%). Két-két esetben a cranialis metszéshatár érintettsége illetve pozitív sentinel nyirokcsomó miatt kellett konvertálni radikális hysterectomiára. További egy-egy (összesen 3) esetben a végleges szövettan által jelzett inadekvát kimetszési határ indokolta a második lépcsőben végzett hysterectomiát, illetve nyirokcsomó mikrometasztázis illetve kismencedei kiújulás indokolta a kemoradioterápiát. Az átlagos 20 hónapos megfigyelés 9-ik hónapjában került felismerésre az egyetlen daganatkiújulás (10 mm-es centrális recidíva). A 9 hónap után recidívált eset primer verifikálása idején 13 mm-es adenocarcinoma volt jelen LVSI nélkül és negatív nyirokcsomókkal (0/28). Saját anyagunkban a 3 hónapon belüli kiegészítő onkológiai kezelés szükségessége 8 esetben



(33%) merült fel. Ezen esetek közül 3-ban történt meg az azonnali konverzió, további 5 esetben pedig a végleges szövettani eredmény indokolta a kiegészítő onkológiai kezelést.

Az intézményünkben egységes infrastruktúrális és személyzeti feltételek mellett végzett radicalis trachelectomiák klinikopathológiai értékelése alapján azt a következtetés vonhatjuk le, hogy a fertilitás megtartó műtétek előtt, a cervixen túli terjedés ellen szóló rétegvizsgálati eredmények mellett elengedhetetlenül fontos a primer tumor minden részletre kiterjedő adekvát pathológiai prognosztikai elemzése. A fertilitás megőrző kiterjesztett műtét 2cm-nél kisebb tumorok esetén, illetve stroma vastagságának felét meg nem haladó invázió mellett biztonságos. Az alacsony differenciáltsági fok, a nem squamosus/adeno szövettani típus, a primer tumorban észlelt lymphovascularis invázió valamint a cervixen túli terjedés komolyan veszélyezteti az onkológiai hatásosságot.

A korai méhnyakrák fertilitás-megőrző műtéti kezelése kapcsán a fertilitás megtartására vonatkozó intraoperatív vagy posztoperatív döntés előrejelzésének preoperatív előrejelző körülményei a nem-squamosus carcinoma és nem-adenocarcinoma szövettani típus (pl. kissejtes, világossejtes), a 20 mm-t meghaladó tumorátmérő, 9 mm-t meghaladó stroma-beszűrtség, a lymphovascularis terek érintettsége és az alacsony differenciáltsági fok. Észleléseink részben hozzá járultak a méhnyakrák FIGO stádium-beosztásának 2018-as változtatásához, illetve az IB stádium korábbi IB1-IB2 dichotomizálásának IB1-IB2-IB3-ra bővítéséhez.

#### *Nyílt és minimálinvazív technikával operált méhnyakrák gyógyulási eredményeinek összehasonlítása*

A minimálisan invazív technikával operált korai méhnyakrák kiújulási aránya és halálozása kedvezőtlenebb, mint a nyílt műtéttel operált eseteké. Az uterus-mozgató alkalmazásának elhagyása és a colpotomia során fellépő tumorterjedés kockázatának csökkentésére alkalmazott boltozat-bevarrása a nyílt műtétes esetekéhez hasonló gyógyulási arányokat eredményez.

Bécsben, 1898 november 16-án, az akkoriban 34 éves Ernst Wertheim elvégezte az első radikális hasi méheltávolítást méhnyakrák miatt (247,248). Az azóta eltelt 120 év során a korai méhnyakrák kezelésére sikerrel alkalmazták a radikális méheltávolítást. Kezdetben a hasi vagy hüvelyi megközelítés, 1991 óta pedig minimálinvazív technika is rendelkezésre áll laparoszkópos vagy robotasszisztált technológia alkalmazásával (248,249). Az elmúlt 25 évben

számtalan retrospektív közlemény jelezte a minimálinvazív technika célszerűségét, előnyeit és onkológiai biztonságosságát (250-253). Meglepetésre, a NEJM 2018 egyik októberi számában megjelent két közelmúltbeli tanulmány (LACC Trial és az USA Rákközpontjainak retrospektív vizsgálata) a minimálinvazív technikával operált esetek között magasabb arányú recidíva- és halálozási arányról számolt be (254,255). Ezt követően több retrospektív vizsgálat is megerősítette ezt az eredményt (256-261), s ennek eredményeként az NCCN, az European Society of Gynecological Oncology (ESGO), és az ESMO is módosította a témával kapcsolatos irányelveit (262-264). A LACC Trial váratlan eredményei élénk szakmai vitát indítottak el a korai méhnyakrák optimális műtéti kezelését illetően. Az időközben induló prospektív vizsgálatokat is hátrányosan érintette a minimálinvazív technológiával kapcsolatos megfigyelés. A kedvezőtlenebb eredményeinek oka egyelőre nem tisztázott (265). 2019-ben az ESGO a felmérést végzett tagjai között az LACC Trial eredményeinek lehetséges magyarázatát illetően. A válaszadók 83%-a számára váratlan volt az eredmény és 54%-uk a publikáció megjelenése után 4 hónappal módosította a méhnyakrák műtéti kezelési stratégiáját a nyílt műtétekhez való visszatéréssel (266).

Európai adatok hiányában született meg az a döntés, hogy a SUCCOR (Surgery in Cervical Cancer, Observational, Retrospective) vizsgálat keretében nyerjünk adatokat a nyílt és minimálinvazív technikával 2009-es FIGO IB1 stádiumú méhnyakrák radikális műtéteinek hatékonyságáról. Az elsődleges célkitűzésünk a két csoport progressziómentes túlélésének európai összehasonlítása volt. Másodlagos célkitűzésünk a recidíva rizikóit csökkentő preventív tényezők azonosítása volt. Továbbá, szintén célül tűztük ki a tumorméret prognosztikai szerepének összehasonlító vizsgálatát.

A két csoport 4,5-éves progressziómentes túlélésében 10%-os különbséget igazoltunk a nyílt műtéti technikával operáltak javára, ami megerősíti a LACC Trial eredményeit. Ez az adat megerősítést nyert a >2 cm átmérőjű tumorok alcsoportjában is. Bár a <2cm-es daganatok esetében a túlélésben kimutatott különbség már nem volt statisztikailag szignifikáns, a hatás nem zárható ki, hiszen a recidíva incidenciája ez utóbbi alcsoportban rendkívül alacsony. Tanulmányunkban az uterus-mozgató használatának elkerülése valamint a műtét alatti tumorszóródás megelőzését célzó lépések (pl. a boltozat bevarrása) hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy ezekben az esetekben a nyílt műtéti technikához hasonló túlélési eredmények érhetők el a minimálinvazív technikával operált betegek között is. Eredményeink szerint az uterusmozgató alkalmazása 2,76-szorosára emeli a daganatkiújulás kockázatát. Az

uterusmozgató alkalmazása nélküli minimálinvazív technikával operált betegek túlélési eredményei >2cm-es tumorok esetén hasonlóak voltak a nyílt műtéti csoportéhoz, azonban  $\leq$ 2cm-es tumorok esetén már nem volt megfigyelhető ez a javulás.

Az utóbbi időben végzett két nagy populációs-alapú retrospektív (egy dán és egy holland) vizsgálat nem tudott kimutatni jelentős túlélésbeli különbséget a két műtéti technika eredményessége között (267,268). A dán vizsgálat a 2005 és 2017 közötti időszak két periódusát hasonlította össze, a robotsebészet bevezetése előtti és az az utáni időszak eredményeit. A SUCCOR vizsgálatához képest hátrányt jelent, hogy a csoportok medián követési ideje jelentősen eltérő volt (113.0 vs 42.4 hónap) és a műtétek előtti conisatiót nem tekintették potenciális torzító körülménynek. A holland vizsgálat a SUCCOR Tanulmányhoz hasonlóan súlyozott propensity score matching módszerrel tette összehasonlíthatóvá és kiegyensúlyozottá a vizsgált csoportokat. Tanulmányunktól eltérően, a holland vizsgálat nem tette vizsgálat tárgyává az adjuváns kezeléseket, a kimetszési határok állapotát és az előzményi conisatiót sem.

Összességében, a SUCCOR vizsgálat erőssége, hogy 29 ország, 126 európai intézet 1272 betegéről gyűjtött részletes adatokat, akik IB1 stádiumú méhnyakrák miatt 2013-ban vagy 2014-ben radikális méheltávolításon estek át. A vizsgálat retrospektív voltából potenciális adódó torzítás elkerülésére rendkívül szigorú beválogatási és kizárási kritériumokat alkalmaztunk, így például az előzetes conisatio után műtetre került eseteket is kizártuk a vizsgálatból. A SUCCOR tanulmány kétségtelen gyengesége a retrospektív terv, ami magában hordozta a torzító hatások, a leletezés, a követési stratégiák potenciális heterogenitását (276-280). Összességében, a vizsgálatunk európai populációban erősítette meg a közelmúltban publikált prospektív és retrospektív vizsgálatok eredményét és újdonságként mutatta ki a műtét alatt szóródás megelőzését célzó lépések potenciális szerepét a túlélési eredmények javításában (255-262). A méhnyakrák minimálinvazív műtéti kezelésére vonatkozóan két prospektív randomizált vizsgálat is folyamatban van. There are two prospective randomized trials exploring the role of minimally invasive surgery in patients with cervical cancer. Az egyik az RACC trial (275), egy Swedish multicentrikus prospektív vizsgálat, ami a robotsebészeti és a nyílt műtéti technikát hasonlítja össze korai méhnyakrákban. Ebben a tanulmányban az uterusmozgató alkalmazása nem megengedett, a hüvelyboltozat preoperatív zárása ajánlott, de nem kötelező. A másik egy kínai prospektív randomizált vizsgálat (279), melyben a protokoll szerint jelentendő a manipulator használata és a hüvely megnyitásának módja.

Összefoglalva, a SUCCOR tanulmányban nagy esetszámú európai beteganyagon igazoltuk, hogy a nyílt műtéti technikával korai méhnyakrák miatt végzett radikális méheltávolítás progressziómentes és teljes túlélése jobb, mint a minimálinvazív technikával végzett eseteké. Az intraoperatív tumorszóródás megelőzésére minimálinvazív műtét során alkalmazott lépések, mint pl. az uterusmozgató alkalmazásának elkerülése és a hüvelyboltozat preoperatív bevarrása >2cm-es tumorok esetén a nyílt műtétekéhez hasonló túlélési eredmények érhetőek el.

A conisatiók kapcsán részletezett következtetéseinket is megerősítik a SUCCOR Tanulmány utólagosan elvégzett validációs eredményei (Chiva L, Nabil M, Chacón E, ...Poka R,...et al. Design and validation of a recurrence prediction index for early-stage cervical cancer after radical hysterectomy in a large European population. *Annals Oncol* (submitted). A SUCCOR vizsgálat beválasztási és kizárási követelményeinek megfelelt 1156 beteg 60%-át véletlen besorolással osztottuk a teszt csoportba, míg a fennmaradó 40%-ukat a validációs csoportba. A teszt-csoportban meghatároztuk a daganatkiújulás független meghatározó tényezőit (RPI, Relapse Probability Index). A rizikótényezők számszerűsített RPI-indexeit alkalmazva határoztuk meg a validációs csoport várható daganatkiújulási rátáit. A validációs csoport tagjait a daganatkiújulás várható gyakorisága szerint három csoportba soroltuk. Eredményeink szerint recidivált eseteknek nagyobb eséllyel volt >2cm-es primer tumora, (OR 2,15; 95%CI 1,33-3,5) és a műtétet nagyobb eséllyel minimálinvazív technikával végezték (OR 1,61; 95%CI 1,00-2,57). A radikális műtétet megelőzően végzett conisatio protektív hatásának bizonyult a recidíva kialakulása szempontjából (OR 0,31; 95%CI 0,17-0,60). A validációs csoportban az RPI AUC-je 0,72-nek bizonyult (95%CI 0,65-0,79). A daganatkiújulás gyakorisága az alacsony, közepes és magas kockázatú csoportokban sorrendben 3,4%, 9,8% és 21,3% volt. Ötvennyolc hónapos medián nyomkövetés mellett az alacsony, közepes és magas kockázatú csoportok 5-éves progressziómentes túlélése sorrendben 97,2%, 88% és 80,5% volt. Az eredmények megerősítik a SUCCOR vizsgálatban gyűjtött prognosztikai tényezők megbízhatóságát az adjuváns terápia tervezésében.

#### *Őrszem-nyirokcsomó vizsgálatok korai méhnyakrákban*

Fiatal nők körében a rákhalálozás leggyakoribb oka a méhnyakrák (280). Világszerte évente 570,000 új eset fordul elő (281).

IB stádiumú méhnyakrákban a standard kezelési módszer a kismedencei lymphadenectomiával kiegészített radikális hysterectomia (282). A gyógyulási eredmények kiválóak, azonban a radikális méheltávolítás számos mellékhatással, illetve posztoperatív morbiditással jár (283). Az idegkímélő technika kidolgozása és alkalmazása ellenére a húgyhólyag ürítés zavara továbbra is a radikális méheltávolítás részét képező parametrectomia leggyakoribb szövődménye (283).

A hólyag posztoperatív működési zavarai között leggyakoribb a hólyagretenció, az incontinencia és a vizelési nehézség. Ezek oka a kismedencei vegetatív idegek, a T12-L1 szimpatikus és S2-S4 paraszimpatikus rostok sérülése. Ezek az idegek szabályozzák a detrusor és a belső sphincter izomzat aktivitását. Radikális méheltávolítás során ezek az idegek sérülhetnek a hátsó (sacrouterin-szalag), a középső (lateralis parametrium) és a mellső parametrium (hólyagoszlop) dissectiója során is (284).

A hólyagfunkció radikális műtétet követő visszatérésével változó mértékben foglalkozik az irodalom, de többnyire csak a prevalencia és a reconvaleszcencia tartama kerül említésre (285), (286), (287). A hólyagműködés posztoperatív zavarát leginkább a parametrectomia mértéke határozza meg, és mindmáig tisztázatlan szereppel bír a behatolás típusa, a tumorméret, az életkor, a paritás, a hüvelyi szülések vagy a BMI szerepe (288).

A SENTIX Trial egy nemzetközi prospektív vizsgálat, melynek célja az őrszem-nyirokcsomó diagnosztikával és a szisztematikus kismedencei lymphadenectomiával végzett radikális méheltávolítások hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása korai méhnyakrákban (288). A vizsgálatban a Querleu-Morrow klasszifikáció szerint osztályozzuk a radikális méheltávolításokat (289), s az egyes típusok az egyedi prognosztikai tényezők alapján kerül kiválasztásra és alkalmazásra. Ebben az alvizsgálatban a SENTIX trial első 300, legalább 6-hónapos követéssel bíró esetében elemeztük a hólyagürítési zavarok előfordulását és a reconvaleszcencia időtartamát befolyásoló tényezőket.

Eredményeink szerint a parametrectomia mértéke és az előzményi terhességek bírnak a legjelentősebb hatással a radikális műtétet követő hólyagműködési zavar kialakulására. A hypogastricus idegek vizualizációja nélküli, Querleu-Morrow szerint B-típusú parametrectomiát követően lényegesen gyakoribb és súlyosabb a hólyag funkciózavara, mint az idegkímélő C1-es műtéti típus után.

Összességében, a hólyagműködési zavar elkerülhetetlennek látszik radikális méheltávolítások után, bár az esetek többségében átmeneti zavarról van szó, és általában 1 hónapon belül

rendeződik az állapot, még akkor is, ha kiterjesztett radikalitású műtét történt (19%-ban C2 típusú parametrectomia történt).

Korábbi vizsgálatokban a radikális méheltávolítást követően kialakuló hólyagműködés-zavart változatos terminológiával, módszertannal és küszöbértékekkel vizsgálták (287), (292). A spontán vizelést követő residuum, mint cut-off érték 50-150 mL térfogatban került meghatározásra (287), [13, (293). Vizsgálatunkban az 50 mL-es értéket tekintettük határértéknek (293), (294) (295).

Az adatok heterogenitása ellenére a parametrectomia mértéke konzekvens összefüggést mutatott a posztoperatív hólyagürítési zavar gyakoriságával és mértékével (285). A normális hólyagürítési képesség visszatérésének ideje C1 típusú parametrectomia után 7-13 nap volt, szemben a C2 típusú parametrectomia után mért 15-26 nappal (283), (284), (296).

Vizsgálatunkban a hólyagfunkció visszatérésének medián értéke 3 nap volt, és csak 65 beteg (21,7%) esetében haladta meg az 1 hetet. Az 1 hónapon túl visszatérő hólyagfunkció 7 beteg esetében (2,3%) fordult elő. Ezek közül 5 esetben hosszabb idejű hólyagkatéterezésre volt szükség intraoperatív sérülés (1 eset), korai ureter obstruction (1 eset) vagy ureterovaginalis fistula (3 eset) miatt. A sérüléseket leszámítva tehát csak 2 esetben fordult elő 30 napot meghaladó rekonvaleszcencia C1 típusú radikális hysterectomiát követően. Az irodalom 1%-ra teszi a 3 hónapot meghaladó tartamú funkció visszatérés gyakoriságát (286).

Vizsgálatunk érdekes megfigyelése volt a B típusú műtétet követően lassabban visszatérő hólyagfunkció, mint C1 típusú műtét után. Bár a C1-es műtéti típus idegkímélő technikát jelent, radikálisabb parametrectomiával jár (289), így elméletileg a B típusú műtétnek ritkábban és kisebb mértékű hólyagműködés-zavart kellene előidéznie. Feltételezésünk szerint a hypogastrikus idegek vizualizációjának hiánya akaratlanul is gyakrabban okoz idegsérülést. Egyváltozós vizsgálatban sem az életkor, sem a BMI nem mutatott összefüggést a hólyagfunkció visszatérésének 1 hetet meghaladó elhúzódásával. Ez az eredmény ellentmond egy korábbi tanulmánnyal, amelyben az alacsony BMI-vel találtak ilyen összefüggést (289). Megjegyzendő, hogy abban a vizsgálatban gyakoribb volt a C2 és D típusú műtétek gyakorisága (29,2% és 26,4%), és egy trend is megfigyelhető volt a soványabb páciensek radikálisabb műtéteinek irányában (289).

Anyagunkban a minimálisan invazív technikával operált betegek között lényegesen ritkábban alakult ki hólyagműködés-zavar ( $p=0,001$ ), bár a C1 típusú műtéttel operált kohorszban már nem volt szignifikáns előny kimutatható ( $p=0,382$ ). A magyarázat az lehet, hogy kisebb

tumorok esetén kevésbé radikális műtét történik függetlenül attól, hogy nyílt vagy minimálinvazív technika kerül alkalmazásra. Ereményeink ellentmondanak Bogani et al. (293) megfigyeléseinek, mely szerint a 30 napot meghaladó vizeleti zavar gyakorisága C1 típusú nyílt műtétek után (csak 35 eset) 14%, laparoszkoós műtétek után pedig 0%. Tapasztalatunk alapján az operatórok többsége radikálisabban operál nyílt műtét során, mint laparoszkoós beavatkozások során.

Elsőként észleltük és publikáltuk, hogy az előzményi szülés késlelteti a posztoperatív hólyagfunkció visszatérését. Ismeretes, hogy mind a hüvelyi szülés, mind a császármetszés a következő szülés utáni vizeletürítési zavar egyik rizikófaktora (297).

Tanulmányunk legfontosabb gyengesége, hogy a műtét utáni katéterezésre vonatkozóan nem volt konkrét iránymutatás, így az operátor által meghatározott ideig került alkalmazásra. Mivel a hólyagürítési funkció visszatérését a műtét napjától számítottuk, az eredményt torzíthatta a katéterezés tartama, különösen olyan esetekben, ahol a katéter eltávolítását követően azonnal normal hólyagürítés volt megfigyelhető.

A SENTIX-vizsgálatban standard kismedencei lymphadenectomiára csak a kontroll-csoportban kerül sor. Helyette, őrszem-nyirokcsomók eltávolítására kerül sor mindkét medencefalán, s így az alsó végtagok nyirokkeringése megőrzésre kerül. A kevésbé radikális megközelítés legfőbb előnye a posztoperatív szövődmények, mint például alsó végtagi nyiroködéma, lymphcele-képződés alacsonyabb kockázata (298), (299), (300), (301). Az eltávolított nyirokcsomók számának csökkenése kompenzálható az őrszem-nyirokcsomók intenzívebb pathológiai vizsgálatával. Az ultrastaging protokollok képesek kisebb metasztázisok illetve tumorsejt-klaszterek megbízható kimutatására (302), (303), (304), (305), (306). Az irodalom legnagyobb esetszámú vizsgálatában 645 betegnél végeztek őrszem-nyirokcsomó vizsgálatot, majd szisztematikus kismedencei lymphadenectomiát (307). Összesen 23 (3,6%) beteg esetében talált az ultrastaging micrometastasisit olyan betegekben, akiknél macrometastasis jelenléte igazolódott más nyirokcsomóban. Ezek az esetek nem kerültek volna a magas rizikójú csoportba, ha az őrszem-nyirokcsomó vizsgálatot nem egészítették volna ki ultrastaginggel. Más szóval, az őrszem-nyirokcsomó standard vizsgálatának eredménye nem indokolt volna szisztematikus kismedencei lymphadenectomiát, a beteg nem kapott volna adjuváns sugárkezelést és nagy eséllyel medencefali recidív alakulhatott volna ki.

Ismereteink szerint a SENTIX Trial az első olyan prospektív tanulmány, ami az őrszemnyirokcsomók ultrastaginggel kiegészített vizsgálatát értékeli.

A SENTIX vizsgálat keretében lefolytatott központi pathológiai audit eredményét összefoglaló tanulmányukban megállapítottuk, hogy az ultrastaging protocol szigorú előírásainak betartása hiányos. Az audit első fordulójában tapasztalt kisebb, nagyobb és kritikus protokoll-deviációk sorrendben 28%, 19% és 14%-os előfordulása a vizsgálóhelyek és a központi pathológiai értékelők közötti intenzív kommunikációval 0%-ra javítható. Eredményeink rámutatnak a központi pathológiai értékelés fontosságára hasonló nemzetközi vizsgálatokban.



#### 4. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A veleszületett thrombophilia leggyakoribb formája Magyarországon az APC-rezisztencia, ami az európai átlagnál is gyakrabban fordul elő. APC-rezisztens nők között gyakoribb a vetélés és a meddőség előfordulása. FVL-hordozókban a perikonceptcionálisan elkezdett LMWH-prophylaxis csökkenti a vetélés előfordulását. Az FVL hordozók között a téli hónapokban gyakrabban alakul ki a  $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG típusú foszfolipid-ellenes antitest emelkedett titere. Császármetszéssel szülő nők között a FVL hordozók műtéti vérvesztése lényegesen kevesebb, mint a FV vad típusúaké.
2. Tünet és panaszmentes várandós populáció fibrinogén-szintje 3,51 és 7,38 g/L között van. A várandós populáció 25%-ában 5g/L-fölötti fibrinogén-szintű szubpopuláció különíthető el. Az 5 g/L fölötti fibrinogén-szintű várandósok között gyakrabban alakul ki preeclampsia. A fibrinogén-szint szűrővizsgálatával csökkenthető a súlyos peripartum vérzések előfordulása.
3. Magyarország kiemelkedően magas császármetszés-frekvenciáját az először szülő várandósok körében, valamint az előzményi császármetszéssel átesett várandósok között alkalmazott császármetszések okozzák. Ezek az arányok csökkenthetőek a medencevégű fekvéses magzatok külső fordításával, a nagy magzati súly és terminus túllépés miatt végzett indokolatlan császármetszések visszaszorításával.
4. Északkelet-Magyarországon a méhen belüli elhalás gyakoribb, mint az ország más régióiban. Az elhalások vezető okai a lepényleválás, a köldökzsinór komplikáció és a lepényi elégtelenség. Az esetek többsége a 28-ik és 36-ik terhességi hét között következik be. A méhen belüli elhalások jelentős része a gondozói hálózattal való együttműködés hiányával és rossz szociális helyzettel társul. A méhen belüli elhalások számának csökkentésében az együttműködés és a szociális helyzet javítása kulcsfontosságú.
5. A high-grade szerózus papilláris petefészekrák prognosztikájában jelentős szereppel bír a tumorszövet PARP-expressziója, valamint a PAX1, PTEN és CDH1 gének metilációs szintje. A miR-146a rs2910164 polimorfizmusában a G allél előfordulása petefészekrákos betegek között magasabb, mint az egészséges kontrolloké.

6. A korai méhnyakrák radikális műtété során, kedvezőtlen kórjóslati tényezők hiányában (nem-squamosus carcinoma és nem-adenocarcinoma szövettani típus, a 20 mm-t meghaladó tumorátmérő, 9 mm-t meghaladó stroma-beszűrtség, a lymphovascularis terek érintettsége, alacsony differenciáltsági fok) a fertilitás megőrizhető. Észleléseink hozzá járultak a méhnyakrák FIGO stádium-beosztásának 2018-as változtatásához, illetve az I-ik stádium korábbi IB1-IB2 dichotomizálásának IB1-IB2-IB3 alstádiumokra történő bővítéséhez.
7. A minimálisan invazív technikával operált korai méhnyakrák kiújulási aránya és halálózása kedvezőtlenebb, mint a nyílt műtéttel operált eseteké. Az uterus-mozgató alkalmazásának elhagyása és a colpotomia során fellépő tumorterjedés kockázatának csökkentésére alkalmazott boltozat-bevarrása a nyílt műtétes esetekéhez hasonló gyógyulási arányokat eredményez.
8. A méhtestrák műtéti kezelésében alkalmazott őrszem-nyirokcsomó vizsgálatok és az endoszkópos technika alkalmazása csökkenti a morbiditást, de nem rontja a túlélési eredményeket.

## 5. KÖZLEMÉNYEIM

### A disszertációt közvetlenül megalapozó közlemények MTMT adatokkal és web-es elérhetőséggel

1. **Poka, R.**; Ajzner, E.; Balogh, I. Public health approach to activated protein C resistance assay [3] (multiple letters). AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 177: 5 pp. 1271-1272., 2 p. (1997). DOI 3Scopus. Közlemény:30765197 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 0 Független: 0 Független: 3. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70053-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70053-X)
2. **Póka, R.**; Balogh, I.; Ajzner, E.; Nagy, I.G. Prevention of thromboembolic side effects of oral contraceptives: methodologic recommendations. ORVOSI HETILAP 139: 14 pp. 815-818, 4 p. (1998). Scopus. Közlemény:30765196 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Független: 0. <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/650.1998.04.05>
3. Balogh, I.; **Póka, R.**; Pfliegler, GY.; Dékány, M.; Boda, Z.; Muszbek, L. High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210 A prothrombin variant in Hungary- THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 81 pp. 660-661., 2 p. (1999). PubMed WoS Scopus. Közlemény:237409 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Nyilvános idéző+említés összesen: 33 Független: 22 Független: 11 Idézett közlemények száma: 1. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0037-1614544.pdf>
4. Balogh, I.; **Póka, R.**; Losonczy, G.; Muszbek, L. High frequency of factor V Leiden mutation and prothrombin 20210 A variant in Romanies of Eastern Hungary. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 82 pp. 1555-1556., 2 p. (1999). WoS Scopus. Közlemény:237408 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény ) Nyilvános idézők összesen: 9 Független: 8 Független: 1. <https://www.scopus.com/record/display.uri?origin=inward&eid=2-s2.0-0024404859>
5. **Póka, R.** Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception. BMJ: BRITISH MEDICAL JOURNAL 2001 p. 1-2 (2001). Közlemény:30765204 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://www.bmj.com/content/322/7293/1024/rapid-responses>
6. **Póka, R.**; Ajzner, É.; Vad, Sz.; Pető, E. Aktivált protein-C-rezisztenciaszűrés szerepe a nők reproduktív egészségének védelmében. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 65: 4 pp. 267-271., 5 p. (2002). Közlemény:2247606 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).

[https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/131526/file\\_up\\_MagyN%c5%91o\\_rvL%2065\\_267-271\\_2002.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/131526/file_up_MagyN%c5%91o_rvL%2065_267-271_2002.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

7. **Póka, R.**; Vad, Sz.; Balogh, I.; Ajzner, É.; Kappelmayer, J.; Pfligler, Gy.; Boda, Z. Factors affecting thrombosis risk during pregnancy and the postpartum period among factor V Leiden carriers: indication for selective prophylaxis. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 206 pp. 260-261, 2 p. (2016). Közlemény:3157414 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény). <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301211516303475?token=>
8. **Póka, R.**; Vad, Sz.; Ajzner, É.; Balogh, I.; Pfliegler, Gy.; Boda, Z. Retrospective analysis of factors affecting pregnancy associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers. THROMBOSIS RESEARCH 115: Suppl p. 134 (2005). ISSN: 0049-3848. Közlemény:30765202 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat). [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(04\)00596-1/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(04)00596-1/pdf)
9. **Póka, R.**; Vad, Sz.; Balogh, I.; Ajzner, É. Variable effect of prothrombotic factors on fetomaternal circulation. AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 193: 6 pp. 1280-1281, 2 p. (2005). ISSN: 0002-9378 DOI. Közlemény:30765203 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.024>
10. Vad, S.; Lakos, G.; Kiss, E.; Sipka, S.; Csorba, R.; **Póka, R.** Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 14:1 pp. 57-60, 4 p. (2003). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2114103 Érvényesített Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 8 Független: 6 Független: 2 Idézett közlemények száma: 1. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001721-200301000-00010>
11. Vad, Sz.; Lakos, G.; Kiss, E.; Sipka, S.; Csorba, R.; **Póka, R.** Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. CESKÁ GYNEKOLOGIE 67: Suppl. 2 p. 34 (2002). DEA. Közlemény:3192737 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat) Nyilvános idézők összesen: 10 Független: 7 Független: 2. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001721-200301000-00010>
12. **Póka, R.**; Vad, S.; Lakos, G.; Bereczki, Z.; Kiss, E.; Sipka, S. Increased titer of anti-β2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use. CONTRACEPTION 69: 1 pp. 25-30, 4 p. (2004). DOI Scopus. Közlemény:30766150

Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Független: 0. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.08.016>

13. Baré, S.N.; Póka, R.; Balogh, I; Ajzner, E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY 40: 2 pp. 186-190, 5 p. (2000). DOI WoS PubMed Scopus. Közlemény:1285086 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 45 Független: 45 Független: 0 Idézett közlemények száma: 2. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2000.tb01144.x>

**S. N. Baré**

4<sup>th</sup> Sept, 2019

The Registrar  
Division of Medical Sciences  
Hungarian Academy of Sciences

Dear Sir/Madam,

I write regarding authorship of the following paper:

Baré SN, Póka R, Balogh I, Ajzner E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000;40:2:186.

I am listed as the first author. The manuscript was written during my final year of undergraduate medical studies under Dr Robert Póka when he was my teacher. The purpose of this letter is to confirm that we contributed equally to the writing and work of the paper.

Yours faithfully,



Stephen Baré

14. Szima, G.Z.; Mihaly, E.; Ajzner, E.; Balogh, I.; Vad, Sz.; **Póka, R.** Az APC rezisztens nők császármetszési szülési vérvesztése kevesebb, mint a vad típusúaké: a Leiden-mutáció populáció genetikai előnyének első közvetlen bizonyítéka. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 74:4 pp. 14-18, 5 p. (2011). Közlemény:2155849 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).  
[https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/112299/2011\\_74\\_4\\_14\\_19.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/112299/2011_74_4_14_19.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
15. Ilonczai, P.; Olah, Z.; Selmeczi, A.; Kerenyi, A.; Bereczky, Z.; **Poka, R.**; Schlamadinger, A.; Boda, Z. Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: a single-center experience and review of literature. BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 26:7 pp. 798-804, 7 p. (2015). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2980920 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 7 Független: 5 Függő: 2 Idézett közlemények száma: 4.  
<https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000348>
16. **Póka, R.**; Katona, N.; Juhász, B. Severe fetal thrombocytopenia diagnosed during labor. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 57: 2 p. 203 (1997). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247630 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).  
[https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(97\)02896-8](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(97)02896-8)
17. Zatik, J.; **Póka, R.**; Borsos, A.; Pfliegler, Gy. Variable response of Hermansky-Pudlak syndrome to prophylactic administration of 1-desamino 8D-arginine in subsequent pregnancies. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 104:2 pp. 165-166, 2 p. (2002). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247673 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 23 Független: 22 Függő: 1. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00063-5](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00063-5)
18. Szucs, S.; Vamosi, G.; **Poka, R.**; Sarvary, A.; Bardos, H.; Balazs, M.; Toth, L.; Kappelmayer, J.; Szollosi, J.; Adany, R. Single-cell measurement of granulocyte respiratory burst with digital imaging fluorescence microscopy. BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY 102: Suppl. pp. 58-58, 1 p. (1998). DOI WoS. Közlemény:5186 WoS/MTMT nem egyezik Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat) Nyilvános idézők összesen: 40 Független: 36 Függő: 4
19. Fazekas, J.; Babik, B.; Blaskó, G.; Hupuczki, P.; Monár, Z.; Nagy, L.; **Póka, R.**; Udvardy, M. Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása: Szakmai irányelv. ANESZTEZIOLÓGIA ÉS

- INTENZÍV TERÁPIA 43:3 pp. 113-143, 31 p. (2014). Közlemény:3347208 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://hdl.handle.net/2437/227046>
20. **Póka, R.**; Tóth, Z. Az északkelet-magyarországi régió szülészeti-nőgyógyászati tevékenysége és eredményei 2014-ben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 4 pp. 178-186, 9 p. (2015). Közlemény:2963634 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk). <http://hdl.handle.net/2437/221482>
21. **Póka, R.**; Tóth, Z. MNT Északkelet-magyarországi szakcsoport osztályvezető főorvosai: Az Északkelet-magyarországi régió szülészeti-nőgyógyászati tevékenysége és eredményei 2015-ben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 79 pp. 116-123, 8 p. (2016). Közlemény:3109467 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk). <http://hdl.handle.net/2437/230345>
22. **Póka, R.**; Tóth. Az északkelet-magyarországi régió szülészeti-nőgyógyászati tevékenysége és eredményei 2016-ban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 152-158, 7 p. (2017). Közlemény:3319665 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk). <http://hdl.handle.net/2437/248872>
23. **Póka, R.**; Barna, L.; Csehely, Sz.; Damjanovich, P.; Farkas, Zs.; Molnár, Sz.; Nagyházi, O.; Orosz, G.; Orosz, M.; Ördög, L. et al. A császármetszés frekvenciájának Robson-féle kalsszifikáció szerinti elemzése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tízéves anyagában. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 76-85, 10 p. (2017). Közlemény:3218261 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://hdl.handle.net/2437/239381>
24. Hutton, E.K.; Hannah, M.E.; Ross, S.; Delisle, M-F.; Carson, G.D.; Windrim, R.; Ohlsson, A.; Willan, A.R.; Gafni, A.; Sylvestre, G. et al. The Early External Cephalic Version (ECV) 2 Trial: an international multicentre randomised controlled trial of timing of ECV for breech pregnancies. BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 118:5 pp. 564-577, 14 p. (2011). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247574 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 46 Független: 37 Függő: 9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02837.x>
25. Ördög, L.; Barna, L.; Orosz, M.; Csehely, Sz.; Farkas, Zs.; Damjanovich, P.; Sipos, A.; Molnár, Sz.; Orosz, G.; Újvári, B.; **Póka, R.** Predictors of maternal and neonatal morbidity and early neonatal mortality in Robson-classified deliveries over 10 years in a tertiary care obstetric unit of Hungary. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE

- BIOLOGY 234 p. e113 (2019). ISSN: 0301-2115 DOI. Közlemény:30701134 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.406>
26. **Póka, R.**; Barna, L.; Damjanovich, P.; Farkas, Zs.; Molnár, Sz.; Orosz, M.; Ördög, L.; Sipos, A.; Juhász, A.G.; Török, O. Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 239 pp. 7-10, 4 p. (2019). ISSN: 0301-2115. Közlemény:30707185 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.05.025>
27. Szeverényi, P.; **Póka, R.**; Hetey, M.; Török, Z. Contents of childbirth-related fear among couples wishing the partner's presence at delivery. JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS & GYNECOLOGY 19:1 pp. 38-43, 6 p. (1998). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247646 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 44 Független: 44 Független: 0. <https://doi.org/10.3109/01674829809044219>
28. Singh, J.; Juhász, A.G.; Tóth, Z.; **Póka, R.** Intrauterine deaths North-Eastern Hungary with national and international comparison. JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE 2:2 pp. 1-17, 17 p. (2017). Közlemény:3319660 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248530/FILE\\_UP\\_0\\_jpmc-17-1836.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248530/FILE_UP_0_jpmc-17-1836.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
29. Szűcs, S.; Vámosi, G.; **Póka, R.**; Sárváry, A.; Bárdos, H.; Balázs, M.; Kappelmayer, J.; Tóth, L.; Szóllósi, J.; Ádány, R. Single-cell measurement of superoxide anion and hydrogen peroxide production by human neutrophils with digital imaging fluorescence microscopy. CYTOMETRY 33:1 pp. 19-31, 13 p. (1998). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:237337 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 43 Független: 39 Független: 4 Idézett közlemények száma: 2. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0320\(19980901\)33:1<19::AID-CYTO3>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0320(19980901)33:1<19::AID-CYTO3>3.0.CO;2-6)
30. Lampé, R.; Ormos, M.; Szűcs, S.; Ádány, R.; **Póka, R.** Granulocyták szuperoxid-anion termelésének vizsgálata egészséges és preeclampsias terhesekben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:5 pp. 209-213, 5 p. (2008). Scopus. Közlemény:1874350 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 1 Független: 2 Idézett közlemények száma: 2. <http://hdl.handle.net/2437/81155>
31. Lampé, R.; Szűcs, S.; Ormos, M.; Ádány, R.; **Póka, R.** Effect of normal and preeclamptic plasma on superoxide-anion production of neutrophils from healthy non-pregnant



- women. JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 79:1 pp. 63-69, 7 p. (2008). DOI PubMed DEA WoS Scopus. Közlemény:1139053 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 0 Függő: 2. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.001>
32. Lampe, R.; Szucs, S.; Adany, R.; **Poka, R.** Preeclamptic superoxide-anion production: is there an increase or a failure of reduction? HYPERTENSION 50:5 p. E167, 1 p. (2007). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:1139035 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Hozzászólás, helyreigazítás) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Függő: 0. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100107>
33. Lampe, R.; Szucs, S.; Adany, R.; **Poka, R.** Granulocyte superoxide anion production and regulation by plasma factors in normal and preeclamptic pregnancy. JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 89:2 pp. 199-206, 8 p. (2011). DOI DEA WoS Scopus. Közlemény:1702065 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 1 Függő: 2 Idézett közlemények száma: 1. <http://hdl.handle.net/2437/112301>
34. Lampe, R; Kover, A ; Szucs, S ; Pal, L ; Arnyas, E ; Adany, R ; **Poka, R.** Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 107 pp. 26-30 , 5 p. (2015). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2802209 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 13 Független: 12 Függő: 1 Idézett közlemények száma: 3. [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/213955/JRI\\_2282\\_corrected.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/213955/JRI_2282_corrected.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
35. Lampé, R.; Kövér, Á.; **Póka, R.** Granulocyte and monocyte phagocytosis index affected by plasma factors in normal and preeclamptic pregnancy. PREGNANCY HYPERTENSION 5:3 pp. 227-228. Paper: O74, 2 p. (2015). DOI. Közlemény:3059153 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 2 Függő: 1. <http://hdl.handle.net/2437/227045>
36. Lampé, R.; Kövér, Á.; Szűcs, S.; Pál, L.; Arnyas, E.; **Póka, R.** The effect of healthy pregnant plasma and preeclamptic plasma on the phagocytosis index of neutrophil granulocytes and monocytes of nonpregnant women. HYPERTENSION IN PREGNANCY 36:1 pp. 59-63, 5 p. (2017). DOI WoS Scopus. Közlemény:3137110 Admin láttamozott Forrás Idéző

- Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 1 Független: 1 Idézett közlemények száma: 2. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1237644>
37. **Póka, R.**; Lampé, L. Microinvasion of the amniotic cavity increases the risk of post-cesarean section endometritis. AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 168:1 Pt1 pp. 275-276, 2 p. (1993) WoS. Közlemény:2247637 WoS/MTMT nem egyezik Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény) [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(12\)90925-4/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(12)90925-4/pdf)
38. **Póka, R.**; Nagy, Gy.; Rédei, I.; Lampé, L. Clinical significance of amniotic fluid bacteriological cultures taken at caesarean section. CLINICAL & EXPERIMENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY 21 :99-102. , 4 p. (1994). Scopus. Közlemény:2247634 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://www.scopus.com/record/display.uri?origin=inward&eid=2-s2.0-0028200369>
39. **Póka, R.**; Borsos, A. Vákuum-extrakció szilikongumi-haranggal. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 60:3 pp. 197-2000, 4 p. (1997). Közlemény:2247642 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://hdl.handle.net/2437/131517>
40. **Póka, R.**; Juhász, A. G. Súlyos cervikális diszplázia kimetszéses műtéti kezelése 2000-ben Magyarországon és a debreceni Női Klinikán. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 65 : 5 pp. 357-261. (2002). Közlemény:2247607 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://hdl.handle.net/2437/131527>
41. **Póka, R.**; Juhász, A. G. CIN és Ia stádiumú méhnyakrák: hurok/kúpkimetszés vagy méheltávolítás? NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA 6:1 pp. 3-7, 5 p. (2001). Közlemény:2247608 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://hdl.handle.net/2437/131529>
42. Török, P.; **Póka, R.** A myoma uteri diagnosztikája és kezelése. ORVOSI HETILAP 157:21 pp. 813-819, 7 p. (2016). DOI DEA PubMed WoS Scopus. Közlemény:3160750 Érvényesített Forrás Idéző Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Nyilvános idézők összesen: 13 Független: 12 Független: 1 Idézett közlemények száma: 1. <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/650.2016.30435>
43. Lampé, R.; Móri, Cs.; Fazekas, I.; **Póka, R.** Totális laparoszkópos hysterectomia az arteria uterinák eredésüknél történő ellátásával. ORVOSI HETILAP 158:8 pp. 298-303, 6 p. (2017). DOI DEA WoS. Közlemény:3195925 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/650.2017.30672>

44. Lampé, R.; **Póka, R.** A laparoszkópos és nyitott radikális hysterectomia összehasonlítása a méhnyakrák műtéti ellátásában. ORVOSI HETILAP 158:36 pp. 1403-1409, 7 p. (2017). DOI WoS. Közlemény:3262097 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/650.2017.30828>
45. **Póka, R.**; Molnár, Sz.; Daragó, P.; Lukács, J.; Lampé, R.; Krasznai, Z.T.; Hernádi, Z. Intention-to-Treat Analysis of Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer With Special Reference to Oncologic Failures. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 27:7 pp. 1438-1445, 8 p. (2017). ISSN: 1048-891X Egyéb URL DOI. Közlemény:30701139 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001048>
46. **Póka, R.**; Szűcs, S.; Ádány, R.; Szikszay, E. Stage-related superoxide anion production of granulocytes of gynecologic cancer patients. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 89:1 pp. 55-57, 3 p. (2000). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2247616 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) | Hibás/hiányos Nyilvános idézők összesen: 10 Független: 10 Független: 0 Idézett közlemények száma: 2. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(99\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(99)00159-1)
47. Lampe, R.; Ormos, M.; Szucs, S.; Adany, R.; Szikszay, E.; **Poka, R.** Superoxide anion production of granulocytes in patients with endometrial cancer at presentation and after treatment. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 131:2 pp. 231-234, 4 p. (2007). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:1139038 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 4 Független: 3 Független: 1 Idézett közlemények száma: 2. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.03.018>
48. Molnár, S; Beke, L; Méhes, G; **Póka, R.** The prognostic value of PARP expression in high-grade epithelial ovarian cancer. Pathol Oncol Res 2020; 26(4):2549-2555. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471102/>
49. Vida, B.; Baráth, L.; Kappelmayer, J.; Méhes, G.; **Póka, R.** PARP immunhisztokémia és germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 242-246, 5 p. (2017). Közlemény:3278569 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/247227/FILE\\_UP\\_1\\_Vida%20Bea%20cikk-PARP.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/247227/FILE_UP_1_Vida%20Bea%20cikk-PARP.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

50. Vida, B.; **Póka, R.** Első, második és többedik vonalban alkalmazott platina-bázisú valamint platinamentes kemoterápia hatékonyságának vizsgálata a debreceni Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék petefészekrákos betegei körében. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 158-168, 11 p. (2017). Közlemény:3347017 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/247226/FILE\\_UP\\_0\\_Vida%20Bea%201%2c2%2c3%20vonalban.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/247226/FILE_UP_0_Vida%20Bea%201%2c2%2c3%20vonalban.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
51. Nagy, B.; Csanádi, Z.; **Póka, R.** A "szabad" nukleinsavak jelentősége a noninvazív diagnosztikában. ORVOSI HETILAP 157:48 pp. 1900-1909, 10 p. (2016). DOI DEA WoS Scopus Teljes dokumentum. Közlemény:3160728 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Nyilvános idézők összesen: 4 Független: 4 Független: 0 Idézett közlemények száma: 3. <https://akademai.com/doi/pdf/10.1556/650.2016.30621>
52. Lukacs, J.; Soltesz, B.; Nagy, B.; **Póka R.** Identification of miR-146a and miR-196a-2 single nucleotide polymorphisms at patients with high-grade serous ovarian cancer. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY 297;5;4-57. (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.03.016>
53. Dvorská, D.; Braný, D.; Nagy, B.; Grendár, M.; **Póka, R.**; Soltész, B.; Jagelková, M.; Zelinová, K.; Lasabová, Z.; Zubor, P.; Danková, Z. Aberrant Methylation Status of Tumour Suppressor Genes in Ovarian Cancer Tissue and Paired Plasma Samples. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCE (2019) 20, 4119, 1-19. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/17/4119/pdf>
54. Ujhelyi, Z.; Kalantari, A.; Vecsernyés, M.; Róka, E.; Fenyvesi, F.; **Póka, R.**; Kozma, B.; Bácskay, I. The Enhanced Inhibitory Effect of Different Antitumor Agents in Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems on Human Cervical Cancer HeLa Cells. MOLECULES 20:7 pp. 13226-13239. Paper: doi: 10.3390/molecules200713226, 14 p. (2015). DOI DOI WoS Scopus. Közlemény:2926113 Érvényesített Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 11 Független: 10 Független: 1 Idézett közlemények száma: 1. <https://doi.org/10.3390/molecules200713226>
55. Chiva, L.; Zanagnolo, V; Querleu, D.;...**Póka, R.**;... et al. Design and validation of a recurrence prediction index for early-stage cervical cancer after radical hysterectomy in a large European population. ANNALS ONCOL Manuscript No: ANNONC-2020-2752 (UNDER REVIEW)
56. Szucs, S ; **Póka, R** ; Adany, R ; Borsos, A. Stage-related superoxide anion production by neutrophils from patients with gynaecological cancers. EXPERIMENTAL HEMATOLOGY 27

: 7pp. 133-133. , 1 p. (1999) Folyóiratcikk/Absztrakt / Kivonat/Tudományos Független idéző: 10 Összesen: 10

57. **Póka, R.**; Szluha, K.; Lampé, L.; Urbancsek, H.; Borsos, A. The role of preoperative brachytherapy as an adjunct to surgery and postoperative radiotherapy in the treatment of stage I endometrial carcinoma. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 92:2 pp. 241-249, 9 p. (2000). DOI WoS Scopus. Közlemény:1960142 Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 1 Független: 1 Idézett közlemények száma: 2. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(99\)00292-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(99)00292-4)
58. Molnár, Zs.; Berta, E.; Benyó, M.; **Póka, R.**; Bazsáné, Kassai Zs.; Flaskó, T.; Jakab, A.; Bodor, M. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment: Experience of 11 years. PHARMAZIE 69:6 pp. 437-441, 5 p. (2014). DOI DEA DEA WoS Scopus Teljes dokumentum. Közlemény:3233928 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 9 Független: 6 Független: 3.
59. Krasznai, Zoárd T.; Molnár, Sz.; **Póka, R.** Impact of dedicated staffing of debulking surgery on primary cytoreduction and complete staging in the treatment of advanced stage epithelial ovarian cancer: A single centre experience. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 234 p. e67 (2019). ISSN: 0301-2115 DOI. Közlemény:30701131 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).
60. Molnár, Sz; Daragó, P ; Krasznai, Z ; Juhász, A ; Török, O ; Hernádi, Z ; **Póka, R.** Korai méhnyakrákban végzett fertilitás-megtartó műtétre való alkalmasság vizsgálata MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 79 : 3pp. 142-147. , 6 p. (2016)Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
61. **Póka, R.**; Baradács, I.: A laparoszópos és a nyitott műtéti technikával operált méhtestrák progressziómentes és teljes túlélési eredményeinek összehasonlítása. ORVOSI HETILAP 2020; 161(10): 388–394. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31675>
62. Chiva, L.; Zanagnolo, V; Querleu, D.;**Póka, R.**;... et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 2020; 30:1269–1277. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001506>
63. Nemejcova, K.; Kocian, R.; Kohler, C.;...**Póka, R.**;...et al. Central Pathology Review in SENTIX, a Prospective Observational International Study on Sentinel Lymph Node Biopsy in

Patients with Early-Stage Cervical Cancer (ENGOT-CX2). *CANCERS* 2020, 12, 1115.

<https://doi.org/10.3390/cancers12051115>

64. Zapardiel, I.; Roman, K.; Cristhardt, Köhler, C.; ...**Poka, R.**;... et al. Voiding recovery after radical parametrectomy in cervical cancer patients: An international prospective multicentre trial – GYNEOL ONCOL Manuscript No: GYN-20-1551 (UNDER REVIEW)

**A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények**

1. **Poka, R.**; Czeglédy, J.; Gergely, L.; Lampe, L. Potential contribution of human papillomavirus testing to cervical cancer screening. CLINICAL & EXPERIMENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY 21 pp. 203-206, 4 p. (1994). Scopus Közlemény:17308 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
2. Czeglédy, J.; Gergely, L.; Hernadi, Z.; **Poka, R.** Papillomavirus DNS kimutatása a női genitális rendszer alsó szakaszában. ORVOSI HETILAP 129 pp. 1637-1640, 4 p. (1988). PubMed DEA Scopus. Közlemény:17358 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 4 Független: 3 Független: 1
3. **Póka, R.**; Czeglédy, J. HPV- and node-status in cervical cancer long-term results. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 71:2 pp. 169-172, 4 p. (1997). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247632 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 8 Független: 8 Független: 0 Idézett közlemények száma: 6. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(96\)02629-2](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(96)02629-2)
4. Hernádi, Z.; Szarka, K.; Sáy, T.; Krasznai, Z.; Veress, G.; **Póka, R.** The prognostic significance of HPV-16 genome status of the lymph nodes, the integration status and p53 genotype in HPV-16 positive cervical cancer: a long term follow up. BJOG: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 110:2 pp. 205-209, 5 p. (2003). DOI REAL WoS Scopus. Közlemény:1127772 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 23 Független: 22 Független: 1 Idézett közlemények száma: 3. <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01516.x>
5. Sáy, T.; **Poka, R.**; Szarka, K.; Konya, J.; Huga, S.; Hernadi, Z. Age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in a Hungarian female population with positive cytology. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 138:2 pp. 194-198, 5 p. (2008). DOI WoS Scopus. Közlemény:1180395 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Független: 0 Idézett közlemények száma: 1. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.07.001>
6. **Póka, R.** Méhnyakszűrés. Nemzetközi körkép és javaslat a hazai irányelvek fejlesztésére. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 81:1 pp. 38-46, 9 p. (2018). Közlemény:3338179 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).

[https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248207/FILE\\_UP\\_0\\_PR%20cikk%20MNL81%c3%a9vf-1sz%c3%a1m.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248207/FILE_UP_0_PR%20cikk%20MNL81%c3%a9vf-1sz%c3%a1m.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

7. Lampé, R.; Szűcs, S.; Ádány, R.; **Póka, R.** A vérplazma hatása egészséges- és preeclampsias terhesek granulocytáinak szuperoxid-anion termelésére. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 72:5 pp. 245-249, 5 p. (2009). MOB. Közlemény:1874358 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
8. Lampé, R.; Szűcs, S.; Ádány, R.; **Póka, R.** The possible role of neutrophil granulocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS* 119: S3 p. S396 Paper: O382 (2012). DOI ScienceDirect. Közlemény:2218897 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
9. **Póka, R.**; Czeglédy, J. HPV- és nyirokcsomó-státusz méhnyakrákban: hosszútávú eredmények. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 60:6 pp. 488-492, 5 p. (1997). Közlemény:2247585 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
10. **Póka, R.**; Rákóczi, I. Orális hormonális fogamzásgátlók és thrombosis. In: Boda, Z (szerk.) *Thrombósis és vérzékenység*. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt., (2006) pp. 315-325, 11 p. Közlemény:2247593 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
11. **Póka, R.** Petefészekrákos betegek palliatív daganatpusztító gyógyszeres kezelése = Palliative chemotherapy of patients with epithelial ovarian carcinoma. *NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA* 1 pp. 13-16, 4 p. (2000). Közlemény:2247609 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
12. **Póka, R.**; Szűcs, S.; Ádány, R.; Szikszay, E. Nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegek gyűjtőeres-vér granulocytáinak szuperoxid-anion termelése. *NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA* 3:2 pp. 207-209, 3 p. (1998). Közlemény:2247611 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
13. **Póka, R.**; Balogh, I.; Ajzner, É. A családi anamnézis és a Leiden-mutáció vizsgálatának összehasonlítása fogamzásgátlót szedni kívánók körében. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 62:1 pp. 11-15, 5 p. (1999). Közlemény:2247613 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
14. **Póka, R.** Vérzések a terhesség és a szülés alatt. In: Pál, Attila (szerk.) *A szülészeti-nőgyógyászati egyetemi tankönyve*. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó, (2012) pp. 171-175, 5 p. Közlemény:2247620 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)



15. **Póka, R.**; Katona, N.; Juhász, B. Magzati thrombocytopenia születés előtti diagnózisa = Prenatal diagnosis of fetal thrombocytopenia. ORVOSI HETILAP 137:8 p. 485 (1996). Scopus. Közlemény:2247631 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
16. **Póka, R.**; Nagy, Gy.; Rédai, I. Császármetszések kapcsán végzett magzatvíz bakteriológiai tenyésztések klinikai jelentősége. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 51 pp. 349-352, 4 p. (1988). Közlemény:2247640 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
17. Vad, Sz.; Lakos, G.; Kiss, E.; Pető, E.; **Póka, R.** Foszfolipid-ellenes antitestek előfordulása fiatal nőkben kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 66:1 pp. 3-7, 5 p. (2003). Scopus. Közlemény:2247670 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
18. Herman, T.; Vad, S.; Ajzner, É.; Balogh, I.; Boda, Z.; Pfliegler, G.; **Póka, R.** Factors effecting pregnancy-associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers: Indications for selective prophylaxis. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 67:5 pp. 299-305, 7 p. (2004). Scopus. Közlemény:2386509 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 4
19. Molnár, Sz.; **Póka, R.** Tumormarker negatív recidív ovárium carcinoma műtéttel kezelhető esete. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 5 pp. 258-262, 5 p. (2015). Közlemény:2963636 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
20. **Póka, R.**; Damjanovich, P.; Károlyi, P.K.; Miszti-Blasius, K.; Kerényi, A.; Kappelmayer, J. A firinogénszint referenciaértékei várandósságban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 79 pp. 130-135, 6 p. (2016). DEA. Közlemény:3101256 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
21. **Póka, R.**; Baradács, I.; Molnár, S.; Krasznai Z. The role of sentinel node assessment and laparoscopic approach in decreasing morbidity of staging surgery for endometrial cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 2019; 29(Suppl 4):A1–A703 10.1136/ijgc-2019-ESGO.659.  
[https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/29/Suppl\\_4/A356.2.full.pdf](https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/29/Suppl_4/A356.2.full.pdf)
22. **Póka, R.**; Viziné, Kovács K.; Orbánné, Lakatos J.; Ferenczné, Antal G.; Gresó, T.; Magyar, V.; Juhász, A.G. A méhen belüli elhalások vizsgálata az északkelet-magyarországi ikerrégióban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 79 pp. 13-24, 12 p. (2016). DEA. Közlemény:3160742 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)

23. **Póka, Róbert.** Masszív szülészeti vérzések ellátása. NŐGYÓGYÁSZATI ÉS SZÜLÉSZETI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 9 pp. 201-202, 2 p. (2016). Közlemény:3160747 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény)
24. Pozsgay, A.; Lampé, R.; Török, P.; **Póka, R.** Transzvaginalis hydrolaparoscopia: irodalmi áttekintés és kezdeti eredményeink. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 77 : Különszám pp. 102-102, 1 p. (2014). Közlemény:3171373 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény)
25. **Póka, R.;** Szűcs, S.; Ádány, R.; Szikszay, E.; Boros, A. Granulocyták szuperoxid-anion termelése endometrium carcinoma felismerésekor és kezelés után. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 62:4 pp. 283-286, 4 p. (1999). Egyéb URL. Közlemény:5291 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).  
[https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/131522/file\\_up\\_MagyN%c5%91o\\_rvL%2062\\_283-286\\_1999.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/131522/file_up_MagyN%c5%91o_rvL%2062_283-286_1999.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
26. Lampé, R.; Móré, Cs.; Fazekas, I.; **Póka, R.** Total laparoscopic hysterectomy with retroperitoneal obliteration of the uterine artery. GYNECOLOGICAL SURGERY 13:S1 p. S343 (2016). DEA. Közlemény:3189512 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
27. Soltész, B.; Lukacs, J.; Keseru, J.; Szentésiné, Sz.K.; Penyige, A.; **Póka, R.;** Nagy, B. A miR-193b két egynukleotidos polimorfizmusának meghatározása ováriumtumoros betegek mintáiban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 228-233, 6 p. (2017). Közlemény:3278564 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
28. Vida, B.; Baráth, L.; Kappelmayer, J.; Méhes, G.; **Póka, R.** PARP immunhisztokémia és germinális BrCa-státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben (Kiadó másodközlése). ANNALS OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY 3 pp. 29-33, 5 p. (2017). Közlemény:3319656 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
29. Lukács, J.; Soltész, B.; Penyige, A.; Nagy, B.; **Póka, R.** A miR-146a és miR-196a-2 egynukleotidos polimorfizmusának meghatározása alacsonyan differenciált szerózus papilláris ováriumtumoros betegek mintáiban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 226-230, 5 p. (2017). Közlemény:3278623 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
30. **Póka, R.** Masszív szülészeti vérzések ellátása. NŐGYÓGYÁSZATI ÉS SZÜLÉSZETI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 18:4 pp. 201-202, 2 p. (2017). Közlemény:3319668 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)

31. Kovács, A.R.; Pál, L.; Szűcs, S.; Lukács, L.; **Póka, R.**; Lampé, R. Monocyták és neutrophil granulocyták fagocitafunkciója ovariumcarcinomában. *ORVOSI HETILAP* 159:33 pp. 1353-1359, 7 p. (2018). DOI WoS. Közlemény:3407064 Érvényesített Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Független: 0 Idézett közlemények száma: 1
32. **Póka, R.** Méhnyakszűrés. Nemzetközi körkép és javaslat a hazai irányelvek fejlesztésére. *ONKOLÓGIA & HEMATOLÓGIA: AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA* 8:2 pp. 73-81, 9 p. (2018). Közlemény:3362475 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
33. **Póka, R.** A méhnyakrák és megelőző állapotainak műtéti kezelése. In: Papp, Z (szerk.) *A nőgyógyászat kézikönyve*. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt., (2016) pp. 527-544, 18 p. Közlemény:26452687 Nem jóváhagyott Forrás Idéző Könyvrészlet (Könyvfejezet) Idézett közlemények száma: 1
34. Lukács, J.; Soltész, B.; Penyige, A.; Nagy, B.; **Póka, R.** A miR-146a és miR-196a-2 egynukleotidos polimorfizmusának meghatározása alacsonyan differenciált szerózus papilláris ovariumtumoros betegek mintáiban. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 80 pp. 226-230, 5 p. (2017). Közlemény:3278623 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
35. Soltész, B.; Lukács, J.; **Póka, R.**; Nagy, B. Exoszómák mennyiségi meghatározása petefészekrákos betegek szérumból. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 81: 2 pp. 92-96, 5 p. (2018). Közlemény:3353457 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
36. Molnár, Sz.; Beke, L.; Méhes, G.; **Póka, R.** Negative PARP immunohistochemistry as a predictor of platinum sensitivity in ovarian cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY* 234 p. e142 (2019). ISSN: 0301-2115 DOI. Közlemény:30701133 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
37. **Póka, R.**; Barna, L.; Csehely, Sz.; Damjanovich, P.; Farkas, Zs.; Molnár, Sz.; Nagyházi, O.; Orosz, G.; Orosz, M.; Ördög, L. et al. Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejtégű magzattal spontán vajúdo először szülő nőkben. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 82:2 pp. 56-61, 6 p. (2019). ISSN: 0025-021X. Közlemény:30701136 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
38. Soltész, B.; Lukács, J.; Szilágyi, E.; Márton, É.; Szilágyi, Bónizs M.; Penyige, A.; **Póka, R.**; Nagy, B. Expression of CD24 in plasma, exosome and ovarian tissue samples of serous ovarian cancer patients. *JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY* 298 pp. 16-20, 5 p. (2019). DOI

Scopus. Közlemény:30766148 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Függő: 0

39. Márton, É.; Lukács, J.; Penyige, A.; Janka, E.; Hegedüs, L.; Soltész, B.; Méhes, G.; **Póka, R.**; Nagy, B.; Szilágyi, M. Circulating epithelial-mesenchymal transition-associated miRNAs are promising biomarkers in ovarian cancer. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY 297 pp. 58-65, 8 p. (2019). DOI Scopus. Közlemény:30766149 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Függő: 0
40. **Póka, R** ✉ ; Szluha, K ; Hernádi, Z ; Juhász, B ; Lampé, L. Analysis of survival in stage Ib and IIa cervical cancer treated with or without preoperative local radiotherapy. EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY 16 : 3pp. 208-211. , 1804 p. (1995) Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3 <https://dea.lib.unideb.hu/dea/handle/2437/103549>
41. **Póka, R.**; Damjanovich, P.; Károlyi, P.; Blasius-Misztzi, K.; Kerényi, A.; Kappelmayer, J. Fibrinogen levels is pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and massive obtetric haemorrhage. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 206 pp. 259-259, 1 p. (2016). Közlemény:3157411 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény). <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S030121151630344X?token=>
42. Czeglédy, J.; **Póka, R.**; Veress, G.; Gergely, L. Amplification of human papillomavirus type 16 transforming genes from cervical cancer biopsies and lymph nodes of Hungarian patients. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 30 pp. 233-236, 4 p. (1992). WoS Scopus Teljes dokumentum. Közlemény: 17312 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 19 Független: 15 Függő: 4
43. Czeglédy, J.; Gergely, L.; Hernádi, Z.; **Póka, R.** Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in the female genital tract. MEDICAL MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY 178 pp. 309-314, 6 p. (1989). DEA WoS Scopus. Közlemény:17317 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 15 Független: 8 Függő: 7
44. Balogh, I.; **Póka, R.**; Pfiégler, G.; Dekany, M.; Bereczky, Z.; Muszbek, L. Prevalence of Genetically Determined Major Thrombosis Risk Factors in Eastern-hungary. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS Suppl. S pp. 667-667, 1 p. (1999). WoS. Közlemény:1096022 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

45. Czegléd, J.; **Póka, R.**; Veress, G.; Gergely, L. Amplification of human papillomavirus type 16 transforming genes from cervical cancer biopsies and lymph nodes of Hungarian patients. ACTA MICROBIOLOGICA HUNGARICA 38:3-4 p. 161 (1991). Közlemény:1131367 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
46. Szluha, K.; Lazányi, K.; Horváth, Á.; Szántó, J.; Tóth, J.; Hernádi, Z.; **Póka, R.**; Damjanovich, L.; Garami, Z.; Fülöp, B. et al. Az onkológiai szakdolgozók érzelmi munkájának vizsgálata a pályaválasztási motivációk tükrében. [Research on career motivators affecting the emotional labour of oncology health care professionals]. MAGYAR ONKOLÓGIA 52:1 pp. 65-69, 5 p. (2008). PubMed Scopus Teljes dokumentum. Közlemény:1960107 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 4 Független: 1 Független: 3
47. **Póka, R.**; Szluha, K.; Hernádi, Z.; Juhász, B.; Lampé, L. A lymphographia és a praeoperatív helyi sugárkezelés alkalmazásának jelentősége az I/b és II/a stádiumú méhnyakrák túlélési eredményeiben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 58 pp. 57-60, 4 p. (1995). DEA. Közlemény:1960134 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
48. **Póka, R.**; Szluha, K.; Hernádi, Z.; Juhász, B.; Lampé, L. Analysis of survival in stage Ib and IIa cervical cancer treated with or without preoperative local radiotherapy. EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY 16:3 pp. 208-211, 1804 p. (1995). PubMed DEA Scopus. Közlemény:1960141 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 2 Független: 1
49. **Póka, R.**; Szluha, K.; Hernádi, Z.; Juhász, B.; Lampé, L. Are pre-operative lymphographic results reflected in the survival of stages Ib and IIa cervical cancer. JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 14:5 pp. 352-354, 3 p. (1994). DOI DEA Scopus Egyéb URL. Közlemény:1963259 Nem jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
50. Szluha, K.L.; Lazányi, K.; Adamecz, Z.; **Póka, R.**; Toth, J.; Andras, C.; Horvath, A.; Abramyuk, A.; Abolmaali, N. Contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging as a predictor of radiosensitivity in cervical cancer. EUROPEAN RADIOLOGY 19:S1 pp. 149-149. Paper: B-035, 1 p. (2009). DOI. Közlemény:2145696 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
51. Lampé, L.; **Póka, R.** Operative Obstetrics and Gynaecology. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt. (2003). ISBN: 9632427246. Közlemény:2247535 Jóváhagyott Forrás Könyv (Szakkönyv)

52. Hernádi, Z.; Molnár, V.; Juhász, B.; **Póka, R.** Béta-2-mikroglobulin vizsgálatok petefészekrákos betegeken. *MAGYAR ONKOLÓGIA* 4 pp. 239-243, 5 p. (1992). DEA. Közlemény:2247571 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
53. Hernádi, Z.; Molnár, V.; Ditrói, F.; Juhász, B.; **Póka, R.** Petefészekrákos betegek nyomon követése béta-2-mikroglobulin és CA-125 tumormarkerekkel. *ORVOSI HETILAP* 133:5 pp. 285-288, 4 p. (1992). DEA. Közlemény:2247573 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
54. Kerepesi, J.; **Póka, R.** Az inguinalis lymphadenectomia szerepe a vulvacarcinoma túlélési eredményeiben. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 71:2 pp. 87-89, 3 p. (2008). Scopus. Közlemény:2247575 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
55. **Póka, R.**; Lampé, L.; Juhász, B. Cervical cancer in young women: a poorer prognosis? *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS* 46:1 pp. 33-37, 5 p. (1994). Közlemény:2247586 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 8 Független: 7 Független: 1 Idézett közlemények száma: 1
56. **Póka, R.**; Czeglédy, J.; Hernádi, Z. Humán papillomavírusok kimutatásának jelentősége a cervix praeblastomatosainak diagnosztikájában. *MAGYAR ONKOLÓGIA* 35 pp. 133-139, 7 p. (1991). DEA Scopus. Közlemény:2247589 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 4 Független: 3 Független: 1
57. **Póka, R.**; Czeglédy, J.; Hernádi, Z.; Gergely, L.; Lampé, L. Stage related detection rate of human papillomavirus DNA in invasive cervical cancer. *JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 11:6 pp. 448-450, 3 p. (1991). DOI Scopus DEA. Közlemény:2247590 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 1
58. **Póka, R.**; Rákóczi, I. Az antitrombotikus kezelés magzati és anyai vonatkozásai. In: Rákóczi, I (szerk.) *Vérzékenység és thromboembolia a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban.* Budapest, Magyarország. Oriold és Társai Kiadó, (2010) pp. 119-132, 14 p. Közlemény:2247592 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
59. **Póka, R.**; Czeglédy, J.; Hernádi, Z. Humán papillomavírusok kimutatása méhnyakrákban. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 54 pp. 48-50, 3 p. (1991). DEA. Közlemény:2247625 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
60. **Póka, R.**; Lampé, L. Conisatio diatermiás hurokkal, új módszer a méhnyak rák megelőző állapotainak ambuláns kezelésére. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 57:3 pp. 209-212, 4 p. (1994). Közlemény:2247626 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)

61. **Póka, R.**; Hernádi, Z.; Juhász, B.; Lampé, L. Fiatalkori méhnyakrák: kedvezőtlenebb prognózis? *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 57:6 pp. 447-449, 3 p. (1994). DEA. Közlemény:2247627 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
62. **Póka, R.**; Chappel, M.; Lee, C.L.; Aggarwal, V.P. Clinical and pathological evaluation of large loop diathermy excision of the transformation zone. *CLINICAL & EXPERIMENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 22:1 pp. 5-8, 4 p. (1995). Scopus. Közlemény:2247633 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 3 Független: 0
63. **Póka, R.**; Hernádi, Z.; Lampé, L. Terhesség és méhnyakrák. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 55 pp. 135-138, 4 p. (1992). DEA. Közlemény:2247635 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
64. **Póka, R.** Cytology or cytology and colposcopy? *JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 12 pp. 142-143. 2 p. (1992). Közlemény:2247638 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
65. **Póka, R.**; Hernadi, Z.; Lampe, L. Invasive cervical carcinoma associated with pregnancy. *JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 13:2 pp. 91-94, 4 p. (1993). DEA Scopus. Közlemény:2421048 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
66. Hernadi, Z.; Molnar, V.; Juhasz, B.; **Póka, R.**; Margitai, B. The follow-up of ovarian cancer patients with beta-2-microglobulin and CA-125. *ZENTRALBLATT FÜR GYNAKOLOGIE* 114:1 pp. 6-9, 4 p. (1992). PubMed DEA WoS Scopus. Közlemény:2421050 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 8 Független: 8 Független: 0
67. Hernadi, Z.; Juhasz, B.; **Póka, R.**; Lampe, L. Prospective randomised study to compare the effectivity and side effects of CP and CAP regimens on patients with advanced ovarian cancer. *MAGYAR ONKOLÓGIA* 31:4 pp. 250-257, 8 p. (1987). DEA Scopus. Közlemény:2421059 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
68. Hernádi, Z.; Juhász, B.; **Póka, R.**; Mahunka, I.; Lampé, L. Analysis of the effectiveness and adverse effects of the drug combinations CAP and CEP in the therapy of patients in the advanced stages of ovarian cancer. *ORVOSI HETILAP* 128:47 pp. 2457-2461, 5 p. (1987). DEA Scopus. Közlemény:2421061 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
69. **Póka, R.** Nőgyógyászati beavatkozások az általános sebészetben. In: Horváth, Örs Péter; Kiss, János (szerk.) *Littmann sebészeti műtéttan*. Budapest, Magyarország, Medicina

- Könyvkiadó Zrt., (2014) pp. 793-806, 13 p. Közlemény:2743747 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
70. **Póka, R.**; Molnar Sz.; Darago, P.; Krasznai, Z.; Juhasz, A.; Török, O.; Hernadi, Z. Single Centre Series Of Radical Trachelectomy From Debrecen, Hungary With Retrospective Analysis Of Indicators Of Ineligibility For Fertility-Sparing Surgery In Cervical Cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 25: S1 p. 906, 1 p. (2015). WoS. Közlemény:2984426 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
71. **Póka, R.** Újabb irányzatok a masszív szülészeti vérzések megelőzésében és kezelésében. ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 45: 1 pp. 27-32, 6 p. (2015). Közlemény:3059076 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
72. **Póka, R.** Novel Aspects of Management of Massive Obstetric Hemorrhage. Budapest, Magyarország. Akadémiai Kiadó (2015). ISBN: 9789630596633. Közlemény:3059095 Jóváhagyott Forrás Könyv (Konferenciakötet)
73. Farkas, Zs.; **Póka, R.** Várandóság alatti anyai hemoglobin és hematokrit értékeke változásai egy nagy adatbázis alapján. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 78: 3 pp. 146-150, 5 p. (2015). Közlemény:3059142 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 1
74. **Póka, R.** Nőgyógyászati Onkológia a háziorvosi gyakorlatban. HÁZIORVOSI SZEMLE 21 pp. 537-542, 6 p. (2016). Közlemény:3157417 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
75. **Póka, Róbert.** Szülészet-Nőgyógyászat a Háziorvosi gyakorlatban. HÁZIORVOSI SZEMLE 21 pp. 520-520, 1 p. (2016). Közlemény:3160719 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
76. Kövér, Á.; Pál, L.; Szűcs, S.; **Póka, R.**; Lampé, R. A neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójának változásai egészséges és prae eclampsiás terhesek plazma mintáival kezelve. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 80 pp. 234-240, 7 p. (2017). DEA. Közlemény:3230314 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
77. Damjanovich, P.; **Póka, R.** A fibrinogén szerepe a postpartum vérzésekben. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 39 p. Különszám (2014). Közlemény:3241091 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
78. **Póka, R.** Változások a nőgyógyászati daganatok diagnosztikájában és terápiájában. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 20 p. Különszám (2014). Közlemény:3241095 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)



79. Nagy, B.; Tóth, L.; Molnár, P.; Méhes, G.; Thurzó, L.; **Póka, R.**; Hernádi, Z. Nuclear  $\beta$ -catenin positivity as a predictive marker of long-term survival in advanced epithelial ovarian cancer. *PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE* 213 pp. 915-921, 7 p. (2017). DOI. Közlemény:3254635 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 0 Független: 1
80. **Póka, R.** A méhnyakrák és megelőző állapotainak műtéti kezelése. In: Papp, Z (szerk.) A nőgyógyászat kézikönyve. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt., (2016) pp. 527-544, 18 p. Közlemény:3257583 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet) | Oktatási
81. Lampé, R.; Török, P-; **Póka, R.** Transvaginal hydrolaparoscopy: our initial results. *GYNECOLOGICAL SURGERY* 11: S1 pp. 264-265, 2 p. (2014). Közlemény:3276309 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
82. Lampé, R.; Kövér, Á.; Szűcs, S.; Pál, L.; Árnay, E.; Ádány, R.; **Póka, R.** Neutrofil granulociták és monociták vizsgálata egészséges és preeclampsias terheségben. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA Különszám* p. 64 (2014). Közlemény:3276311 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
83. Lampé, R.; **Póka, R.** Diagnosis of urogenital malformation with transvaginal hydrolaparoscopy. *GYNECOLOGICAL SURGERY* 13: S1 p. S453 (2016). Közlemény:3276314 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
84. Farkas, Zs.; **Póka, R.** Az anyai hemoglobin és hematocrit értékek gesztációs korra illesztett terhességi referencia tartományai. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 45 p. Különszám (2014). Közlemény:3307796 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
85. Lampé, R.; **Póka, R.** Laparoscopic radical hysterectomy: a single institution experience. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER* 27: S4 p. 806, 1 p. (2017). DEA WoS. Közlemény:3312003 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
86. Ledermann, J.; Sehoulli, J.; Zurawski, B.; Raspagliesi, F.; De Giorgi, U.; Banerjee, J.; Arranz, Arija M.; Romeo, M.; Marin, A.; Lisianskaya, R. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of switch maintenance therapy with the anti-TA-MUC1 antibody PankoMab-GEX after chemotherapy in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *ANNALS OF ONCOLOGY* 28: Suppl 5 pp. 626-626, 1 p. (2017). Közlemény:3343736 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

87. Kristeleit, R.S.; Lorusso, D.; Oaknin, A.; Safra, T.; Swisher, E.M.; Bondarenko, I.M.; Klat, J.; Moiseyenko, V.; **Póka, R.** An international, randomised phase 3 study of the PARP inhibitor rucaparib vs chemotherapy for the treatment of BRCA-mutated, relapsed, high-grade ovarian cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER* 27: S4 pp. 352-352, 1 p. (2017). Közlemény:3343908 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
88. Kristeleit, R.S.; Lorusso, D.; Oaknin, A.; Safra, T.; Swisher, E.M.; Bondarenko, I.M.; Huzarski, T.; Klat, J.; Moiseyenko, J.; **Póka, R.** et al. An international, randomised phase 3 study of the PARP inhibitor rucaparib vs chemotherapy for the treatment of BRCA-mutated, relapsed, high-grade ovarian cancer. *ANNALS OF ONCOLOGY* 28:5 p. 1 Paper: mdx372.059 (2017). Közlemény:3344020 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
89. Kristeleit, R.S.; Lorusso, D.; Oaknin, A.; Safra, T.; Swisher, E.M.; Bondarenko, I.M.; Huzarski, T.; Klat, J.; Moiseyenko, J.; **Póka, R.** et al. An international, randomised phase 3 study of the PARP inhibitor rucaparib vs chemotherapy for the treatment of BRCA-mutated, relapsed, high-grade ovarian cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 35:15 p. 1 (2017). Közlemény:3344024 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
90. Vida, B.; Baráth, L.; Kappelmayer, J.; Méhes, G.; **Póka, R.** PARP immunhisztokémia és germinális BrCa-státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben p. 282 (2017). 5, 287, *Onkológia & Hematológia*7, Közlemény:3344945 Jóváhagyott Forrás Egyéb (Nem besorolt) | Ismeretterjesztő
91. Toth, L.; Nagy, B.; Mehes, G.; Laszlo, E.; Molnar, P.; **Poka, R.**; Hernadi, Z. Cell adhesion molecule profiles, proliferation activity and p53 expression in advanced epithelial ovarian cancer induced malignant ascites-Correlation of tissue microarray and cytology microarray. *PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE* 214:7 pp. 978-985, 8 p. (2018). DOI WoS. Közlemény:27558160 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 1
92. Lampé, R.; Varga, Zs.; Török, P.; **Póka, R.** Comparison of standardized method of total laparoscopic hysterectomy and abdominal hysterectomy. In: Abstracts of the 27th Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Bécs, Ausztria, European Society for Gynaecological Endoscopy, (2018) Paper: ES27 – 0137. Közlemény:30443854 Admin láttamozott Forrás Egyéb konferenciaközlemény (Absztrakt / Kivonat)

93. Barna, L.; Csehely, Sz.; Damjanovich, P.; Farkas, Zs.; Molnár, Sz.; Nagyházi, O.; Orosz, G.; Orosz, M.; Ördög, L.; Sipos, A.; **Póka, R.** Frequency analysis of Robson's classification of Caesareans in 10 years time at University of Debrecen, Faculty of Medicine. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 234 p. e9 (2019). ISSN: 0301-2115 DOI. Közlemény:30701130 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
94. Molnár, Sz.; Daragó, P.; Krasznai, Z.T.; Juhász, A.G.; Török, O.; Hernádi, Z.; **Póka, R.** Korai méhnyakrákban végzett fertilitás-megtartó műtétre való alkalmasság vizsgálata. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 79:3 pp. 142-147, 6 p. (2016). ISSN: 0025-021X. Közlemény:30701141 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
95. **Póka, R.**; Molnár, Sz.; Daragó, P.; Krasznai, Z.T.; Juhász, A.G.; Török, O.; Hernádi, Z. Single centre series of radical trachelectomy from Debrecen, Hungary with retrospective analysis of indicators of ineligibility for fertility-sparing surgery in cervical cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 25:2 p. 906 (2015). ISSN: 1048-891X. Közlemény:30701143 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
96. Molnár, Sz.; **Póka, R.** Tumormarker negatív recidív ovárium carcinoma műtéttel kezelhető esete. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 5 pp. 258-262, 5 p. (2015). ISSN: 0025-021X. Közlemény:30701144 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
97. Hernadi, Z.; Juhasz, B.; **Poka, R.**; Lampe, L.G. Randomised trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4'-epi-doxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 27:2 pp. 199-204, 6 p. (1988). DOI DEA WoS Scopus. Közlemény:2421056 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 51 Független: 51 Független: 0. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(88\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0020-7292(88)90008-2)
98. Bárány, B.; **Póka, R.** Tápanyag-beviteli értékek, tápláltsági állapot vizsgálata a nőgyógyászati daganatos betegek körében. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 2 pp. 88-93, 6 p. (2017). Közlemény:3217148 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény). [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/239183/FILE\\_UP\\_0\\_B%c3%a1r%c3%a1ny%20PR%20cikk%20T%c3%a1panyag%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/239183/FILE_UP_0_B%c3%a1r%c3%a1ny%20PR%20cikk%20T%c3%a1panyag%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
99. Török, P.; Lőrincz, J.; Dobrai, M.; **Póka, R.** Tubal flushing effect of hysteroscopic patency test. MIDDLE EAST FERTILITY SOCIETY JOURNAL 22:4 pp. 273-274, 2 p. (2017). WoS. Közlemény:3319657 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk).

100. Török, P.; Herman, T.; Lőrincz, J.; Molnár, Sz; Lampé, R.; **Póka, R.** Suprapubic pressure facilitates the procedure of office hysteroscopy: a randomized controlled trial. JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH 45:3 pp. 640-644, 5 p. (2019). DOI. Közlemény:30443856 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 1 Független: 1 Független: 0.
101. Sápy, T.; **Póka, R.** Onkofertilitás és kezelési lehetőségei. ORVOSI HETILAP 158:18 pp. 683-691, 9 p. (2017). Scopus. Közlemény:3218246 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk).
102. **Póka, R.** Kétoldali salpingectomy: alkalmas-e a rákkockázat csökkentésére? NŐGYÓGYÁSZATI ÉS SZÜLÉSZETI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2 pp. 23-28, 6 p. (2018). Közlemény: 3363500 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Hozzászólás, helyreigazítás). <http://ebib.lib.unideb.hu/ebib/CorvinaWeb?action=cclfind&resultview=longlong&ccltext=idno+BIBFORM073219>

## Egyéb közleményeim

1. Csorba, R.; **Póka, R.**; Szekely, P.; Borsos, A.; Balla, L.; Olah, E. Fiatalkorúakkal szembeni szexuális bűncselekmények. ORVOSI HETILAP 145:5 pp. 223-227, 5 p. (2004). PubMed Scopus. Közlemény:1235279 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 1 Független: 1
2. Csorba, R.; Aranyosi, J.; Borsos, A.; Balla, L.; Major, T.; **Póka, R.** Characteristics of female child sexual abuse in Hungary between 1986 and 2001: a longitudinal, prospective study. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 120:2 pp. 217-221, 5 p. (2005). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247562 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idéző+említés összesen: 17 Független: 14 Független: 3.
3. Molnar, Z.; Szabo, Z.; Gazdag, A.; Jenei, K.; Jakab, A.; Mezosi, E.; Lenkey, A.; Boda, J.; Varga, E.; Karanyi, Z.; **Póka R.**; et al. Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:2 pp. 114-119, 6 p. (2006). DEA MOB Matarka. Zárt Közlemény:1852017 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
4. Csorba, R.; Lampé, R.; Simó, D.; Bacskó, G.; **Póka, R.** A transobturator tape műtéttel szerzett tapasztalataink másfél száz eset kapcsán. ORVOSI HETILAP 148:35 pp. 1649-1655, 7 p. (2007). DOI Scopus. Közlemény:1874365 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Független: 0
5. Csorba, R.; Lampé, R.; **Póka, R.** A fiatalkorúakkal szemben elkövetett szexuális bántalmazás elkülönítő diagnosztikája. ORVOSI HETILAP 150:49 pp. 2222-2227, 6 p. (2009). DOI Scopus. Közlemény:1874373 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Idézett közlemények száma: 2
6. Csorba, R.; Lampé, R.; **Póka, R.** Surgical repair of blunt force penetrating anogenital trauma of an 18-month old sexually abused girl: a case report. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 153:2 p. 231 (2010). DOI WoS Scopus. Közlemény:1874374 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 0 Független: 2 Idézett közlemények száma: 1
7. Csorba, R.; Tsikouras, P.; Lampe, R.; **Póka, R.** The sexual abuse of female children in Hungary: 20 years' experience. ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 286:1 pp.

- 161-166, 6 p. (2012). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:1989840 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 7 Független: 6 Fügő: 1
8. Csorba, R.; Lampe, R.; **Póka, R.** Challenges in child sexual abuse Hungary. PEDIATRIC RESEARCH 68:1 p. 97 Paper: 186, 1 p. (2010). DOI WoS. Közlemény:2188869 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat).
9. Csorba, R.; Lampé, L.; Borsos, A.; Balla, L.; **Póka, R.**; Oláh, É. Female child sexual abuse within the family in a Hungarian County. GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 61:4 pp. 188-193, 6 p. (2006). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2247557 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 19 Független: 19 Fügő: 0
10. Kovács, J.; **Póka, R.** Lipoma of the uterus. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 2:3 pp. 181-183, 3 p. (1996). Közlemény:2247576 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
11. Kozma, B.; **Póka, R.** Spontaneous and induced preterm birth have different obstetric characteristics and risk factors. BIOPOLYMERS AND CELL 27 p. 101 (2011). Közlemény:2247577 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
12. **Póka, R.** Drénezés, varratok, kötözés. NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA 1:3 pp. 290-292, 3 p. (1997). Közlemény:2247588 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
13. **Póka, R.** A méh jóindulatú daganatai. In: Pál, Attila (szerk.) A szülészet-nőgyógyászat egyetemi tankönyve. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó, (2012) pp. 318-320, 3 p. Közlemény:2247598 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
14. **Póka, R.** Az egészséges terhesség kilenc hónapja. EGÉSZSÉGCENTRUM: A DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUMA ISMERETTERJESZTŐ LAPJA 1 pp. 16-17, 2 p. (2005). Közlemény:2247600 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
15. **Póka, R.**; Vad, Sz. Gyógyszerváltási gyakorlat az orális fogamzásgátlásban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 65:2 pp. 99-106, 8 p. (2002). Közlemény:2247604 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 1
16. **Póka, R.**; Aranyosi, J.; Spák, L.; Posta, J. Mycosyst-Gyno-kezelés hatékonyságának vizsgálata kvantitatív szimptomatikus, mikroszkópos és molekuláris biológiai módszerekkel hüvelyi candidiasisban. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 65:3 pp. 209-213, 5 p. (2002). Közlemény:2247605 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Idézett közlemények száma: 1

17. **Póka, R.** An explanation of Weber's phenomen. BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ) (2002). DOI. Közlemény:2247610 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Hozzászólás, helyreigazítás)
18. **Póka, R.** Varróanyagok, kapcsolók, varrógépek, varratszedés. NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA 4:3 pp. 184-186, 3 p. (1999). Közlemény:2247612 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
19. **Póka, R.;** Aggarwal, V.P.; Ball, A.J. Giant hydronephrosis micking ovarian tumour. OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY TODAY 5:2 p. 1, 1 p. (1994). Közlemény:2247615 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény)
20. **Póka, R.** Nőgyógyászati problémák kezelése külföldön. In: Felkai, Péter; Paragh, György (szerk.) Az utazásorvostan tankönyve. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó, (2011) pp. 165-166, 2 p. Közlemény:2247617 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Oktatási anyag része) | Oktatási
21. **Póka, R.** A terhes nő utazása. In: Felkai, Péter; Paragh, György (szerk.) Az utazásorvostan tankönyve. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó, (2011) pp. 284-290, 7 p. Közlemény:2247618 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Oktatási anyag része) | Oktatási
22. **Póka, R.** Az emlő pathophysiológiája és endocrin eredetű működési zavarai. In: Leövey, A (szerk.) A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó, (2001) pp. 507-510, 4 p. Közlemény:2247619 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
23. **Póka, R.;** Tolnai, A.; Zsámboki, J.; Szabolcsy, K.; Papp, J.; Bíró, J.; Borsos, A.; Jászovicsné, Veress B. A betegtájékoztatás színvonalának vizsgálata a DOTE Női Klinikáján. NÉPEGÉSZSÉGÜGY 79:4 pp. 14-17, 4 p. (1998). Közlemény:2247621 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
24. **Póka, R.;** Gócs, B.; Nagy, A.; Kovács, T.; Borsos, A.; Szegőné, Bódi Sz.; Véghné, Gyönyörű I.; Veressné, Posta M. A nőgyógyászati ambuláns betegforgalom mutatóinak javítása előjegyzési rendszer bevezetésével. NÉPEGÉSZSÉGÜGY 80:4 pp. 16-18, 3 p. (1999). Közlemény:2247622 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
25. **Póka, R.;** Tamási, P.; Lampé, L. Vaginalis candidiasis kezelése Diflucan kapszulával. GYÓGYSZEREINK 44:6 pp. 303-306, 4 p. (1994). Közlemény:2247639 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)

26. **Póka, R.**; Bereczki, E.; Pető, I. A szülési fájdalom mérésével szerzett tapasztalataink. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 60:2 pp. 93-96, 4 p. (1997). Közlemény:2247641 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
27. Szabolcsy, K.; Kecán, Gy.; **Póka, R.** Nőgyógyászati osztályunk gyógyszerfelhasználásának racionalizálása. NŐVÉR 9:5 pp. 25-26, 2 p. (1996). Közlemény:2247645 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
28. Szluha, K.; Pintye, É.; Urbancsek, H.; Adamecz, Zs.; **Póka, R.**; Tóth, J.; Horváth, Á. The advantage of DMRI based intracavitary brachytherapy for cervical cancer. RADIO THERAPY AND ONCOLOGY 75 p. S48 (2005). Közlemény:2247648 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
29. Szluha, K.; Pintye, É.; Benkő, K.; Dér, Á.; **Póka, R.** Is it possible to predict the radiosensitivity of cervical cancer using dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI)? STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE 187: Sondern. 1 p. 48 (2011). Közlemény:2247650 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
30. Szluha, K.; Zöld, É.; Dér, Á.; Urbancsek, H.; Pintye, É.; **Póka, R.**; Horváth, Á. Méhnyakrák dinamikus mágneses rezonancia vizsgálatának (DMR) jelentősége a klinikai gyakorlatban. MAGYAR ONKOLÓGIA 47:3 p. 319 (2003). Közlemény:2247651 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
31. Szluha, K.; Tóth, J.; Péter, M.; Pintye, É.; **Póka, R.** Quantitative assessment of tumour response for radiotherapy with dynamic magnetic resonance image (DMR) in cervical cancer patients. PHYSICA MEDICA-EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL PHYSICS 15 p. 179 (1999). Közlemény:2247652 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
32. Szluha, K.; **Póka, R.**; Dér, Á.; Pintye, É.; Horváth, Á. Radiobiological effect of neoadjuvant brachytherapy in stage one endometrial carcinoma. CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL MEDICINE 10 p. 192 (2004). Közlemény:2247656 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
33. Szluha, K.; **Póka, R.**; Urbancsek, H.; Pintye, É.; Horváth, Á. The role of neoadjuvant brachytherapy in stage I endometrial carcinoma. RADIO THERAPY AND ONCOLOGY 63 p. 23 (2002). Közlemény:2247657 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
34. Szluha, K.; **Póka, R.**; Dér, Á.; Pintye, É.; Borbély, T. Multivariate analysis of quantity of life after HDR brachytherapy in cervical cancer patients. RADIO THERAPY AND ONCOLOGY 61



- pp. S79-S80. (2001). Közlemény:2247658 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
35. Szluha, K.; Bodgal, Z.; András, Cs.; **Póka, R.**; Fülöp, B.; Kósa, Cs.; Varga, I. The role of dynamic magnetic resonance mammography in treatment planning of breast cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 13 p. 115 (2003). Közlemény:2247661 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
36. Szluha, K.; Lazányi, K.; Pintye, É.; Kovács, A.; Opauszki, A.; **Póka, R.**; Benkő, K.; Tóth, J.; András, Cs.; Horváth, Á. Radiation damage measurement in physiological environment in cervical cancer. In: Tókési, K.; Sulik, B. (szerk.) Radiation damage in biomolecular systems. : 5th International Conference on Radiation Damage in Biomolecular Systems. New York, Amerikai Egyesült Államok, American Institute of Physics, (2008) pp. 194-198, 5 p. DEA Scopus. Közlemény:2247662 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Konferenciaközlemény)
37. Szluha, K.; Tóth, J.; Péter, M.; Pintye, É.; Urbancsek, H.; Horkay, E.; **Póka, R.**; Lukácskó, L. In vivo detectation of radiation effect in cervical cancer patients with dynamic magnetic resonance image. RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY 48 p. S207 (1998). Közlemény:2247664 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
38. Szluha, K.; Tóth, J.; Horkay, E.; Miltényi, L.; Péter, M.; Pintye, É.; Groska, E.; **Póka, R.**; Borsos, A.; Nemes, Z. et al. Is the radiotherapy effect on cervical tumor vascular permeability measurable using dynamic magnetic resonance image? INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 9 p. 147 (1999). Közlemény: 2247665 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
39. Zarándi, A.; **Póka, R.** Abdominális és vaginális hysterectomiát követő stressz-incontinentia létrejöttében szerepet játszó tényezők vizsgálata. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:4 pp. 187-191, 5 p. (2008). Közlemény: 2247672 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
40. Szluha, K.; Tóth, J.; Péter, M.; Lipták, Zs.; **Póka, R.** Early results of DTC enhancement and DMR postirradiational tumour activity change measurements. RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY 47 p. 91 (1998). Közlemény: 2247674 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
41. Szluha, K.; Urbancsek, H.; Tóth, J.; Péter, M.; Pintye, É.; **Póka, R.**; Nemes, Z.; Kiszely, P. Staging of cervical cancer with dynamic magnetic resonance image (DMR). EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY 20 p. 39 (1999). Közlemény: 2247675 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

42. **Póka, R.**; Hernadi, Z.; Juhasz, B.; Lampe, L. Comparison of four antiemetic regimens for the treatment of cisplatin-induced vomiting. INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 42:1 pp. 19-24, 6 p. (1993). DEA Scopus. Közlemény:2421047 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 3 Független: 3 Független: 0
43. Szluha, K.; Tóth, J.; Lipták, Zs.; Péter, M.; Urbancsek, H.; Adamecz, Zs.; Pintye, É.; **Póka, R.**; Hernádi, Z.; Borsos, A. The role of dynamic magnetic resonance image (DMR) in the cervical cancer staging and therapy planning. In: G R, Di Paola; J, Sardi (szerk.) Eighth Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (Buenos Aires, 22-26 October 2000). Buenos Aires, Argentína, Monduzzi, (2001) p. 79. DEA. Közlemény:2767344 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Absztrakt / Kivonat)
44. Szluha, K.; Tóth, J.; **Póka, R.**; Adamecz, Zs.; Lipták, Zs.; Hernádi, Z.; Péter, M. Mérhető-e a dinamikus MR-vizsgálattal a tumor aktivitás változás. LEGE ARTIS MEDICINAE 11: 1. különszám p. 25 (1998). DEA. Közlemény:2767409 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
45. Orosz, L.; Orosz, G.; Arany, I.; Fabian, A.; Pap K.; Medve, L.; Toth, Z.; **Póka R.**; Torok, O. Maternal characteristics, ultrasound- and serum-markers at 11-13+6 weeks in pregnancies without preeclampsia resulting small for gestational age neonates. In: E, Gratacos (szerk.) 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2014. John Wiley and Sons, Inc., (2014) pp. 264-264. Paper: P.14.12, 1 p. Közlemény: 2799020 Jóváhagyott Forrás Egyéb konferenciaközlemény (Absztrakt / Kivonat)
46. Váradi, E.; **Póka, R.** Egy asszony 15. Császármetszése. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 5 pp. 264-267, 4 p. (2015). Közlemény: 2963638 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
47. **Póka, R.** Rejtett orvosi migráció az egészségügyben pp. 1-43, 43 p. (2015). Közlemény:2978327 Jóváhagyott Forrás Egyéb (Diplomamunka, szakdolgozat, TDK dolgozat)
48. Jánvári, N.; Sály, T.; **Póka, R.** Agenesia portionis vaginalis cervicis uteri műtéti megoldása. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 5 pp. 269-271, 3 p. (2015). Közlemény: 2985405 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Ismertetés)
49. Palatka, K.; **Póka, R.** A gyulladásoos bélbetegségek és aterhesség: kérdések, kételyek, lehetőségek. CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

- / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 1:2 pp. 72-77, 6 p. (2015).  
Közlemény:3059137 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
50. **Póka, R.**; Juhász, A.G.; Birinyi, L. Teljesítmény, bevétel és ráfordítás a szülészeti - nőgyógyászati fekvőbeteg ellátásban: debreceni tapasztalatok. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA KÜLÖNSZÁM pp. 76-76, 1 p. (2014). Közlemény: 3113989 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
51. Farkas, E.; Papp, K.É.; Csehely, Sz.; Orosz, M.; Deli, T.; Molnár, Zs.; **Póka, R.** Laboratory and etiology characteristics of PCOS phenotypes. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 206 pp. e35-e36. (2016). Közlemény:3157404 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény)
52. Csehely, Sz.; Kovács, A.; Orosz, M.; Deli, T.; Farkas, E.; Bacskó, Gy.; **Póka, R.** Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction and natural conception. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 206 pp. e112-e112. (2016). Közlemény: 3157407 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény)
53. Orosz, M.; Jakab, A.; **Póka, R.**; Csehely, Sz.; Deli, T. Special aspects of pregnancy care in PCOS patients. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 206 pp. e79-e80. (2016). Közlemény: 3157408 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Konferenciaközlemény)
54. **Póka, R.**: Fentikonazol nőgyógyászati alkalmazása pp. 45-48 4 p. (2016). Közlemény:3195435 Jóváhagyott Forrás Egyéb (Kutatási jelentés (közzétett))
55. Kozma, B.; **Póka, R.** A spontán és az indukált koraszülés kóroki tényezőinek vizsgálata a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 10 éves anyagában. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA Különszám pp. 58-58, 1 p. (2014). ISSN: 0025-021X DEA. Közlemény: 3203494 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény)
56. Varjasi, G.; **Póka, R.** Zika-vírus-fertőzés terhességben. ORVOSI HETILAP 158:15 pp. 563-571, 9 p. (2017). WoS. Közlemény: 3203921 Érvényesített Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
57. Orosz, L.; Orosz, G.; Arany, I.; Fábrián, A.; Pap, K.; Medve, L.; Tóth, Z.; **Póka, R.**; Török, O. Maternal characteristics, ultrasound- and serum-markers at 11-13+6 weeks in pregnancies without preeclampsia resulting small for gestational age neonates. ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 44: S1 pp. 264-264, 1 p. (2014). DOI DEA Teljes dokumentum Közlemény:3214987 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

58. Orosz, L.; Orosz, G.; Arany, I.; Fábrián, A.; Pap, K.; Medve, L.; Tóth, Z.; **Póka, R.**; Török, O. The contribution of PLGF to the performance of screening for severe preeclampsia in the first trimester of pregnancy in routine clinical practice. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 44: S1 pp. 270-270, 1 p. (2014). DOI DEA Teljes dokumentum. Közlemény: 3214988 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)
59. **Póka, R.** Nővédelem és várandósgondozás. Az alapellátás és a szülészeti ellátás kapcsolata. In: Ádány, R.; Papp, M. (szerk.) *Prevenációs szolgáltatások az alapellátásban*. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt., (2017) pp. 21-39, 19 p. Közlemény: 3218584 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
60. Maka, E.; **Póka, R.** Sarcomás esetek elemzése a debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati klinika 2001 és 2014 között megjelenő eseteiben. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 103 p. Különszám (2014). Közlemény:3241089 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
61. **Póka, R.** Endometriózisról az Endometriózis világnapján. *EGÉSZSÉGGKALAUZ: PÁCIENS MAGAZIN* 2 pp. 14-17, 4 p. (2016). Közlemény: 3241740 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
62. **Póka, R.** Gyógyulásunk kulcsa a korai felismerés. *EGÉSZSÉGGKALAUZ: PÁCIENS MAGAZIN* 4: 60 p. 63 (2016). Közlemény: 3241742 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
63. **Póka, R.** Fix-dózisú Dexketoprofen és Tramadol kombináció. *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 22:4 pp. 250-251, 2 p. (2017). Közlemény: 3278613 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
64. **Póka, R.**; Juhász, A.; Birinyi, L. Teljesítmény, bevétel és ráfordítás a szülészeti-nőgyógyászati fekvőbeteg-ellátásban: debreceni tapasztalatok. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 76 p. Kulönszám (2014). Közlemény: 3307791 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
65. **Póka, R.** Szoboravatás Árvay Sándor emlékére. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 80 pp. 180-180, 1 p. (2017). Közlemény: 3319633 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Rövid közlemény)
66. **Póka, R.** In memoriam Dr. Szeverényi Mihály. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 80 pp. 182-182, 1 p. (2017). Közlemény:3319634 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
67. **Póka, R.** Megelőzhető a méhnyakrák! *ÉLETMÓDI MAGAZIN* 5: 1 pp. 14-17, 4 p. (2018). Közlemény: 3338185 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)

68. **Póka, R.** A méhnyakrák megelőzhető (2017). Közlemény: 3346648 Jóváhagyott Forrás Egyéb (Nem besorolt) | Nem besorolt jellegű
69. **Póka, Róbert.** Előzzük meg a méhnyakrákot! EGÉSZSÉGGALAUZ: PÁCIENS MAGAZIN 1: 3 pp. 40-42, 3 p. (2016). Közlemény: 3346650 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
70. Farkas, Á.; **Póka, R.** Throphoblastos megbetegedések klinikánkon - IUI-t követő partialis molaterhesség. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 44 Különszám pp. 1-1, 1 p. (2014). Közlemény: 3347206 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
71. Kozma, B.; Larson, K.; Scott, L.; Cunningham, T.D.; Abuhamad, A.; **Póka, R.**; Takacs, P. Association between pelvic organ prolapse types and levator-urethra gap as measured by 3D transperineal ultrasound. JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE (2018). DOI PubMed. Közlemény: 3389585 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) | Hibás/hiányos
72. Kozma, B.; Candiotti, K.; **Póka, R.**; Takacs, P. The Effects of Heat Exposure on Vaginal Smooth Muscle Cells: Elastin and Collagen Production. GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 83:3 pp. 247-251, 5 p. (2018). DOI PubMed. Közlemény: 3389586 Nem jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
73. Kozma, B.; Candiotti, K.; **Póka, R.**; Takács, P. The Effects of Heat Exposure on Vaginal Smooth Muscle Cells: Elastin and Collagen Production. GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 83:3 pp. 247-251, 5 p. (2018). DOI. Közlemény: 3400124 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)
74. Kozma, B.; Majoros, A.; Pytel, Á.; **Póka, R.**; Takács, P. A percutan nervus tibialis stimuláció szerepe egyes kismencedei kórképek kezelésében. ORVOSI HETILAP 159:43 pp. 1735-1740, 6 p. (2018). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény: 30308473 Érvényesített Forrás Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
75. Kozma, B.; Larson, K.; Scott, L.; Cunningham, T.D.; Abuhamad, A.; **Póka, R.**; Takács, P. Association between pelvic organ prolapse types and levator-urethra gap as measured by 3D transperineal ultrasound. JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE [Epub ahead of print] pp. 1-6, 6 p. (2018). ISSN: 0278-4297 Egyéb URL DOI. Közlemény: 30308474 Import Forrás Folyóiratcikk | Import hibás
76. Kozma, B.; Candiotti, K.; **Póka, R.**; Takács, P. The Effects of Heat Exposure on Vaginal Smooth Muscle Cells: elastin and Collagen Production. GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 83:3 pp. 247-251, 5 p. (2018). ISSN: 0378-7346 Egyéb URL DOI. Közlemény:30308476 Import Forrás Folyóiratcikk | Import hibás

77. Kozma, B.; **Póka, R.** Spontaneous and induced preterm birth have different obstetric characteristics and risk factors. BIOPOLYMERS AND CELL 27 p. 101 (2011). ISSN: 0233-7657. Közlemény: 30308479 Import Forrás Folyóiratcikk | Import hibás
78. Orosz, L.; Orosz, G.; Veress, L.; Dósa, D.; Orosz, L.; Arany, I.; Fábrián, A.; Medve, L.; Pap, K.; Karányi, Zs.; **Póka, R.**; et al. Screening for preeclampsia in the first trimester of pregnancy in routine clinical practice in Hungary. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY 300 pp. 11-19, 9 p. (2019). ISSN: 0168-1656 Egyéb URL DOI. Közlemény: 30707186 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk)

**6. SZCIENTOMETRIA**

		<u>Összes és független hivatkozások</u>	
Tudományos folyóiratcikkek	149		
Nemzetközi szakfolyóiratban	53	369	330
Hazai idegen nyelvű szakfolyóiratban	6	0	0
Magyar nyelvű szakfolyóiratban	63	10	8
Könyvek szerzőként	1		
Idegen nyelvű	1		
Magyar nyelvű	0		
Könyvfejezetek	10		
Idegen nyelvű	0		
Magyar nyelvű	10		
Konferencia közlemény folyóiratban	3		
Idegen nyelvű	3		
Magyar nyelvű	0		
		<u>Összes és független hivatkozások</u>	
Tudományos közlemények összesen	159	485	420
További tudományos művek	19	5	2
Hirsch-index	13		
Idézett absztrakt	5	60	52
<u>Összes közlemény és idézők</u>	<u>163</u>	<u>550</u>	<u>474</u>
<u>PhD (Kandidátusi értekezés 1996) óta</u>	<u>143</u>	<u>473</u>	<u>420</u>
A disszertációban felhasznált közlemények	64	350	295
Ezekből első vagy utolsó szerzős közlemény	49	145	134
Az elmúlt 10 év lektorált folyóirat-közleményei	74	105	
Guideline	1		
Multicentrikus vizsgálat (1db) idézettsége (%) az összes hivatkozás százalékában		47 (8,55)	
Az értekezésben felhasznált legnagyobb idézettségű közlemény idézettsége (értekezést megalapozó közlemények idézéseinek hányada, %)		47 (13,4)	





3333

Póka Róbert tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2020.12.02)				
Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összesen
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	<b>149</b>	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	53	330	389
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	6	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	63	8	10
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	2	0	0
összefoglaló közlemény	---	14	21	26
rövid közlemény	---	11	53	72
<b>II. Könyv</b>	<b>1</b>	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	<b>1</b>	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	<b>0</b>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	<b>10</b>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	6	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	4	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	<b>3</b>	---	8	8
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>	---	4	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I-IV)</b>	---	159	420	485
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	<b>163</b>	---	420	485
<b>V. További tudományos művek</b>	<b>19</b>	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	13	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	6	2	5
Oltalmak (szabadalmak)	---	0	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	<b>5</b>	---	52	60
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>	---	---	474	550
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	<b>13</b>	---	---	---
<b>g index<sup>7</sup></b>	<b>21</b>	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
-----------------------------------	-------	-------------------

2020. dec. 2. 16:57

Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	<u>81</u>	<u>40</u>
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	<u>48</u>	<u>114</u>
A tudományos fokozat (Kandidátus) elnyerése utáni (1998) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	<u>120</u>	<u>372</u>
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	<u>74</u>	<u>105</u>
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	<u>47</u>	8,55%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	<u>37</u>
Jelentés, guideline	<u>1</u>	<u>0</u>
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	<u>2</u>	<u>47</u>

Megjegyzések:	
1	a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
2	lektorált, tudományos folyóiratban
3	a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4	konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5	nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6	a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A <a href="#">Hirsch</a> és a <a href="#">g index</a> definíciója
7	közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé
n.a. = nincs adat	

## **7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Köszönetemet fejezem ki tanárimnak, Prof.Dr.Lampé Lászlónak, Prof.Dr.Papp Zoltánnak, Prof.Dr.Hernádi Zoltánnak, Prof.Dr.Borsos Antalnak és Prof.Dr.Tóth Zoltánnak, korábbi és jelenlegi munkatársaimnak, társszerzőimnek és tanítványaimnak a doktori disszertációban részletezett három évtizedes tudományos munkában nyújtott segítséget. A száznál is több kolléga nevének felsorolását közleményeim társszerzői listáival pótolom. Külön köszönettel tartozom családomnak, hogy a tudományos munka iránti elkötelezettségem gyakorlati megvalósítását türelemmel, megértéssel és nyugodt, szeretetteljes háttérrel támogatták.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

1. KSH <http://statinfo.ksh.hu/Statinfo>.
2. Bertina R M, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-67.
3. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR et al. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Hemost* 1995; 74:449-453.
4. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 364:1593-1596.
5. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated pro-tein C. *Proc Nat Acad Sci US Am* 1994; 90:1004-1008.
6. Heeb M, Kojima Y, Greengard JS et al. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood* 1995; 85:3405-3411.
7. Jorquera J I, Montoro M, Fernández MA et al. Modified test for activated protein C resistance. *Lancet* 1994; 362:1162-1163.
8. Kalafatis M, Bertina R M, Rand M D et al. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *J Biol Chem* 1995; 270:4053-4057.
9. Koelenum B P, Reitsma P H, Allaart C F et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84: 1031-1035.
10. Le DT, Griffin H, Greengard S et al. Use of a generally applicable tissue factor-dependent factor V assay to detect activated protein C-resistant factor Va in patients receiving warfarin and patients with a lupus anticoagulant. *Blood* 1995; 85:1704-1711.
11. Rákóczi I, Gerő Gy, Demeter J. et al. Comparative metabolic effects of oral contraceptive preparations containing different progestogens. Effects of desogestrel+ethinylestradiol on the hemostatic balance. *Arzneim Forsch Drug Res* 1985; 35:630.
12. Vanderbroucke J P, Koster T, Briet E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457

13. **Póka R**, Balogh I, Ajzner E, Nagy IG. Prevention of thromboembolic side effects of oral contraceptives: methodologic recommendations. ORVOSI HETILAP 139: 14 pp. 815-818. , 4 p. (1998).
14. **Póka R**. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception. BMJ: BRITISH MEDICAL JOURNAL 2001 p. 1-2 (2001). Közlemény:30765204 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://www.bmj.com/content/322/7293/1024/rapid-responses>
15. Procházka M, Happach C, Mars K, Dahlback B, Lindqvist PG: Factor V Leiden in pregnancies complicated by placenta! abruption. Int J Obstet Gynaecol 2003; 110: 462-466.
16. Alfirevic Z, Hatem A, Mousa V, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH: Postnatal Screening for Thrombophilia in Women With Severe Pregnancy Complications Int J Obstet Gynaecol 2001; 97:753-759.
17. **Póka R**, Vad Sz, Ajzner É, Balogh I, Pfliegler Gy, Boda Z. Retrospective analysis of factors affecting pregnancy associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers. THROMBOSIS RESEARCH 115: Suppl p. 134 (2005). ISSN: 0049-3848. Közlemény:30765202 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat). [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(04\)00596-1/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(04)00596-1/pdf)
18. **Póka R**, Vad Sz, Balogh I, Ajzner É. Variable effect of prothrombotic factors on fetomaternal circulation. AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 193: 6 pp. 1280-1281, 2 p. (2005). ISSN: 0002-9378 DOI. Közlemény:30765203 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.024>
19. Vad S, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, **Póka R**. Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 14:1 pp. 57-60, 4 p. (2003). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2114103 Érvényesített Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 8 Független: 6 Fügő: 2 Idézett közlemények száma: 1. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001721-200301000-00010>
20. Baré SN, **Póka R**, Balogh I, Ajzner E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNAECOLOGY 40: 2 pp. 186-190, 5 p. (2000). DOI WoS PubMed Scopus. Közlemény:1285086 Admin láttamozott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános

idézők összesen: 45 Független: 45 Fügő: 0 Idézett közlemények száma: 2.

<https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2000.tb01144.x>

21. Ilonczai P, Olah Z, Selmeczi A, Kerenyi A, Bereczky Z, **Póka R**, Schlamadinger A, Boda Z. Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: a single-center experience and review of literature. BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 26:7 pp. 798-804, 7 p. (2015). DOI PubMed WoS Scopus. Közlemény:2980920 Jóváhagyott Forrás Idéző Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 7 Független: 5 Fügő: 2 Idézett közlemények száma: 4. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000348>
22. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, Kittner SJ. b2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Heart Program. Stroke 2001; 32:1701–1706.
23. Levine S, Jacobs BS. 2001: A prospective, seasonal Odyssey into antiphospholipid protein antibodies. Stroke 2001; 32:1699–1700.
24. Arnold J, Holmes Z, Pickering W, Farmer C, Regan L, Cohen H . Anti-b2- glycoprotein I and annexin-V antibodies in women with recurrent miscarriage. Br J Haematol 2001; 113:911–914.
25. Creagh MD, Duncan SLB, McDonnell JM, Greaves M. Failure of the detection of antiphospholipid antibodies alone to predict poor pregnancy outcome. Br J Haematol. 1991; 77:4–11.
26. **Póka R**, Vad S, Lakos G, Bereczki Z, Kiss E, Sipka S. Increased titer of anti-β2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use. CONTRACEPTION 69: 1 pp. -30, 4 p. (2004). DOI Scopus. Közlemény:30766150 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 2 Független: 2 Fügő: 0. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.08.016>
27. Kassebaum NJ, et al. Global, regional and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 980–1003.
28. Baker PN, Kenny LC (Editors). Obstetrics by ten teachers. 19th Ed. London: Hodder & Stoughton Ltd.; 2011.
29. Életveszélyes perioperatív vérzések definíciója és kezelése. MAITT Protokoll; 2012.
30. Réger B et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. Thromb Res 2013; 131: e183–e187.

31. Réger B et al. Véralvadási paraméterek változása normál várandósság során. *Magy Nőorv L* 2014; 77(2): 4–10.
32. Charbit B et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266–273.
33. De Loyd L et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anaesth* 2011; 20: 135–141.
34. Cortet M et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesthesia* 2012; 108:984–989.
35. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1326–1331.
36. Henry I et al. The genes encoding for A $\alpha$ - B $\beta$ - and  $\gamma$ -chains of fibrinogen map to 4q2. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 760–768.
37. Hawiger K, Timmons S, Kloczewiak M, Strong DD, Doolittle RF.  $\gamma$  and  $\alpha$  chains of human fibrinogen possess sites reactive with platelet receptors. *PNAS* 1982; 79:2068–2071.
38. Budzynski AZ, Stahl M, Kopec M, Latallo ZS, Wegrzynowicz Z, Kowalsky E. High molecular weight products of late stage of proteolysis by plasmin and their structural relation to fibrinogen molecule. *Biochim Biophys Acta* 1967; 147: 313–323.
39. Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 499–505.
40. **Póka R**, Damjanovich P, Károlyi P, Blasius-Misztzi K, Kerényi A, Kappelmayer J. Fibrinogen levels is pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and massive obtetric haemorrhage. *EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY* 206 pp. 259-259, 1 p. (2016).
41. Robson MS. Can we reduce caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 179-194.
42. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e260-70.
43. Patel RR, Peters TJ, Murphy DJ and the ALSPAC study team. Prenatal risk factors far Caesarean section. Analyses of the ALSPAC cohort of 12 944 women in England. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 353-367.

44. Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, et al. A Systematic Review of the Robson Classification for Caesarean Section: What Works, Doesn't Work and How to Improve It. *PLoS ONE* 2014; 9: e97769: 1-10.
45. Coonrod DV, Drachman D, Hobson P, Manriquez M. Nulliparous term singleton vertex cesarean delivery rates: institutional and individual level predictors. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 694.e 1 -694.e 1 1.
46. Brennan DJ, Robson MS, Murphy M, O'Herlihy C. Comparative analysis of inter-national cesarean delivery rates using 10-group classification identifies significant variation in spontaneous labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 308.e1-8.
47. Scarella A, Chamy V, Sepulveda M, Belizán JM. Medical audit using the Ten Group Classification System and its impact on the cesarean section rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154: 136-140.
48. Torloni MR, Betran AP, Souza JP, et al. Classifications for Cesarean Section: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2011; 6: e14566.
49. Grunebaum A, Lin S, Greenwood E, Lehman A. The contribution of patient age to the Robson cesarean section classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012 January, 5287.
50. Colais P, Fantini MP, Fusco D, et al. Risk adjustment models for interhospital comparison of CS rates using Robson's ten group classification system and other socio-demographic and clinical variables. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012; 54:1-8.
51. Robson M, Hartigan I, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 297-308.
52. Mikolajczyk RT, Schmedt N, Zhang J, et al. Regional variation in caesarean deliveries in Germany and its causes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13(99): 1-8.
53. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Hassanin AI, Ibraheem AA. Analysis of cesarean delivery at Assiut University Hospital using the Ten Group Classification System. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 123: 119-123.
54. Maso G, Piccoli M, Montico M, et al. Inter-institutional Variation of Caesarean Delivery Rates According to Indications in Selected Obstetric Populations: A Prospective Multicenter Study *BioMed Res Int* 2013; 7865631: 1-9.
55. Higgins M, Foley M, O'Dwyer V, et al. Severe maternal morbidity as analysed using the Robson Ten Groups: prospective cohort study in a large tertiary level unit. *Am J Obstet Gynecol* 2014; January 5209.



56. Robson M, Murphy M, Byrne F. Quality assurance: The 10-Group Classification System (Robson classification), induction of labor, and cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131: 523-527.
57. Barcaité E, Kemeklienė G, Railaitė DR, et al. Cesarean section rates in Lithuania using Robson Ten Group Classification System. *Medicina* 2015; 51: 280-285.
58. Ferreira EC, Pacagnella RC, Costa ML, Cecatti JG. The Robson ten-group classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 129: 236-239.
59. Triumfo S, Ferrazzani S, Lanzone A, Scambia G. Identification of obstetric targets for reducing cesarean section rate using the Robson Ten Group Classification in a tertiary level hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 91-95.
60. Fatusic J, Hudic I, Fatusic Z, et al. Cesarean Section Rate Analysis in University Hospital Tuzla -According to Robson's Classification. *Med Arch* 2016; 70: 213-216.
61. Tapia V, Betrán AP, Gonzales GF. Cesarean Section in Peru: Analysis of Trends Using the Robson Classification System. *PLoS ONE* 11 (2): e0148138.
62. Campbell S, Murphy M, Keane DP, Robson M. Classification of intrapartum cesarean delivery: A starting point for more detailed analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017 January; 5245-246.
63. Crosby DA, Murphy M, Segurado R, et al. Classification of cesarean delivery rates, 10 Robson groups over 10 years: what have we learned? *Am J Obstet Gynecol* 2017 January; 5346.
64. WHO. WHO statement on caesarean section rates. WHO/RHR/15.02. 2015. [www.who.int/reproductivehealth/](http://www.who.int/reproductivehealth/).
65. Póka R, Tóth Z. és mtsai. Az északkelet-magyarországi régió szülészeti-nőgyógyászati tevékenysége és eredményei 2017-ben. *Magy Nőorv L* 2019; 82:25-32.
66. Póka R, Barna L, Sz Csehely, és mtsai. A császármetszés frekvenciájának Robson-féle klasszifikáció szerinti elemzése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tízéves anyagában. *Magy Nőorv L* 2017; 80:82-8.
67. Ördög L, Barna L, Orosz M, Csehely Sz, Farkas Zs, Damjanovich P, Sipos A, Molnár Sz, Orosz G, Újvári B, **Póka R**. Predictors of maternal and neonatal morbidity and early neonatal mortality in Robson-classified deliveries over 10 years in a tertiary care obstetric unit of Hungary. *EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE*

- BIOLOGY 234 p. e113 (2019). ISSN: 0301-2115 DOI. Közlemény:30701134 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.406>
68. **Póka R**, Barna L, Damjanovich P, Farkas Zs, Molnár Sz, Orosz M, Ördög L, Sipos A, Juhász AG, Török O. Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth. EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 239 pp. 7-10, 4 p. (2019). ISSN: 0301-2115. Közlemény:30707185 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.05.025>
69. Hutton EK, Hannah ME, Ross S, Delisle M-F, Carson GD, Windrim R, Ohlsson A, Willan AR, Gafni A, Sylvestre G et al. The Early External Cephalic Version (ECV) 2 Trial: an international multicentre randomised controlled trial of timing of ECV for breech pregnancies. BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 118:5 pp. 564-577, 14 p. (2011). DOI WoS Scopus. Közlemény:2247574 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű Szakcikk) Nyilvános idézők összesen: 46 Független: 37 Független: 9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02837.x>
70. Lagrew DC, Low LK, Brennan R, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on safe reduction of primary cesarean births—Supporting intended vaginal births. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2018; 47:214–26.
71. Tolba SM, Ali SS, Mohammed AM, et al. Management of spontaneous labor in primigravidae: labor scale versus WHO-Partogram (SLiP trial) randomised controlled trial. Am J Perinatol 2018; 35:48–54.
72. Pritchard N, Lindquist A, Hiscock R, et al. Customised growth charts in large-for-gestational-age infants and the association with emergency caesarean section rate. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 1:1–7.
73. Salahuddin M, Mandell DJ, Lakey DL, et al. Maternal risk factor index and cesarean delivery among women with nulliparous, term, singleton, vertex deliveries, Texas. 2015 Birth 1:1–11, 2018.
74. Cheng Y, Sparks T, Laros Jr R, Nicholson J, Caughey A. Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? Br J Obstet Gynaecol 2012; 119:402–9.
75. Tóth Z és mtsai. Javaslat a szülészeti ultrahang-szűrővizsgálatok egységes kivitelezéséhez. Magy Nőorv L 2016; 79:1–11.

76. ACOG practice bulletin #173. Fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5) NOVEMBER.
77. KSH. Születés körüli halálozások Magyarországon, 2011. Statisztikai Tükör 2012.november 12; 6(88).
78. Póka R, Tóth Z. Az észak-kelet magyarországi régió szülészeti és nőgyógyászati tevékenysége és eredményei 2014-ben. *Magy Nőorv L* 2015; 4: 178–186.
79. KSH. Gyorstájékoztató Népmozgalom, 2015. Január–december Közzététel: 2016. február 23. <http://www.ksh.hu/docs/hun/modszgyors/nepmodsz15.html>
80. KSH. Születés körüli halálozás adatai megyék és a település jogállása szerint. <http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/haDetails.jsp?query=kshquery&lang=hu>
81. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *The Lancet* 2016 Febr; 387(10018): 604–616. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00836-3
82. Froen JF, Friberg IK, Lawn JE, et al. Stillbirths: progress and unfinished business. *The Lancet* 2016 Febr; 387(10018): 574–586. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00818-1
83. Kis Csitári I. Méhen belüli és a szülés alatti magzati halálozás csökkentésének lehetőségei. PhD-értekezés. PhD-program: „A reproduktív endokrinológia nőgyógyászati, szülészeti és neonatológiai aspektusai”, Programvezető: dr. Szabó István egyetemi tanár, MTA doktora, 2007.
84. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016 Febr; 387(10018): 587–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
85. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in high income countries. *Lancet* 2016 Febr; 387(10019): 691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X
86. de Bernis L, Kinney MV, Stones W et al. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet* 2016 Febr; 387(10019): 703–716 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00954-X
87. Robling M, Bekkers MJ, Bell K et al. Effectiveness of a nurse-led intensive home visitation programme for first-time teenage mothers (Building Blocks): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Jan; 387(10014): 146–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00392-X
88. Cnattingius S, Villamor E. Weight change between successive pregnancies and risks of stillbirth and infant mortality: a nationwide cohort study. *Lancet* 2016; 387:558–65. Published Online December 2, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00990-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00990-3)

89. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Incentives for increasing prenatal care use by women in order to improve maternal and neonatal outcomes. 31 January 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD009916.pub2
90. Péterfi I, Kellényi L, Szilagy A. Alakhú magzati EKG regisztrálása noninvazív módon: előzetes közlemény. *Magy Nőorv L* 2013; 1: 20–25.
91. Farkas B, Halvax L, Rácz S, Hatzipetros I, Drozgyik I, Bódis J. A direkt magzati elektrokardiogram STAN(R) módszerrel való elemzésének attekintese. *Magy Nőorv L* 2013; 3: 5–9.
92. Fretts RC. Decreased fetal movement: diagnosis, evaluation and management. UpToDate 2016. Aug.17 <https://www.uptodate.com/contents/decreased-fetalmovement-diagnosis-evaluation-and-management>.
93. Török M, Varga Z, Di Lieto A, Kovács F, Drávucz S. A halvaszülés kockázatának csökkentése távgyógyászati, akusztikus szivhang-érzékelővel működő, otthoni kardiotokográf készülékkel naponta végzett „non-stressz” tesztek segítségével. Prospektív klinikai megfigyelésen alapuló tanulmány 812 várandós által készített 16208 regisztrátum alapján. Előzetes eredmények. *Magy Nőorv L* 2013; 1:4–10.
94. Singh J, Juhász AG, Tóth Z, **Póka R**. Intrauterine deaths North-Eastern Hungary with national and international comparison. *JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE* 2:2 pp. 1-17, 17 p. (2017). Közlemény:3319660 Jóváhagyott Forrás Folyóiratcikk (Szakcikk). [https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248530/FILE\\_UP\\_0\\_jpmc-17-1836.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dea.lib.unideb.hu/dea/bitstream/handle/2437/248530/FILE_UP_0_jpmc-17-1836.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
95. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799.
96. Mellenbakken JR, Aukrust P, Olafsen MK, Ueland T, Hestdal K, Videm V Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39: 155-160.
97. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, Mehmet AH, Sammef MD, Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxi-de radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:252-258.
98. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:222-235.
99. Gratacós E. Lipid-mediated endothelial dysfunction: a common factor to preeclampsia and chronic vascular disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:63-66.

100. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histo-chem Cell Biol* 2004; 122:369-382.
101. Rothe G, Valet G: Measurement of NADPH oxidase activity with hydroethidine. In: *Handbook of Flow Cytometry Methods, Second Edition*, Robinson JP (ed). John Wiley & Sons, Inc., New York, 1993, pp. 159–160.
102. Rothe G, Valet G: Measurement of phagosomal hydrogen peroxide production with dihydrorhodamine 123. In: *Handbook of Flow Cytometry Methods, Second Edition*, Robinson JP (ed). John Wiley & Sons, Inc., New York, 1993, pp. 155–156.
103. Salcedo R, Wassermann K, Patarroyo M: Endogenous fibronectin of blood polymorphonuclear leukocytes: stimulus-induced secretion and proteolysis by cell surface-bound elastase. *Exp Cell Res* 223:33–40, 1997.
104. Stanislawski L, Huu TP, Perianin A: Priming effect of fibronectin on respiratory burst of human neutrophils induced by formyl peptides and platelet-activating factor. *Inflammation* 1990; 14:523- 530.
105. Smith JA: Neutrophils, host defense, and inflammation: A doubleedged sword. *J Leukocyte Biol* 1994; 56:672–686.
106. Fu H, Karlsson J, Bylund J, Movitz C, Karlsson A, Dahlgren C. Ligand recognition and activation of formyl peptide receptors in neutrophils. *J Leukoc Biol* 2006; 79:247-256.
107. Szűcs S, Kávai M, Varga CS, Kertai P, Pocsai ZS, Karányi ZS, Ádány R: Changes in superoxide anion production and phagocytosis by circulating neutrophils during tumor progression in a rat model. *Cell Immunol* 1996; 170:202–211.
108. Szűcs S, Varga CS, Ember I, Kertai P: The separation of the granulocytes from different rat strains: a comparative study. *J Immunol Methods* 1994; 167:245–251.
109. Tsukimori K, Fukushima K, Tsushima A, Nakano H. Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2005; 46:696-700.
110. Lampé R, Ormos M, Szűcs S, Ádány R, **Póka R**. Granulocyták szuperoxid-anion termelésének vizsgálata egészséges és preeclampsziás terhesekben. *MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA* 71:5 pp. 209-213, 5 p. (2008).
111. Lampé R, Szűcs S, Ormos M, Ádány R, **Póka R**. Effect of normal and preeclamptic plasma on superoxide-anion production of neutrophils from healthy non-pregnant women. *JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY* 79:1 pp. 63-69, 7 p. (2008).

112. Lampe R, Szucs S, Adany R, **Poka, R.** Preeclamptic superoxide-anion production: is there an increase or a failure of reduction? *HYPERTENSION* 50:5 p. E167, 1 p. (2007).
113. Lampe R, Szucs S, Adany R, **Poka, R.** Granulocyte superoxide anion production and regulation by plasma factors in normal and preeclamptic pregnancy. *JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY* 89:2 pp. 199-206, 8 p. (2011).
114. Lampe R, Kover A, Szucs S, Pal L, Arnyas E, Adany R, **Poka, R.** Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY* 107 pp. 26-30. , 5 p. (2015).
115. Lampé R, Kövér Á, **Póka R.** Granulocyte and monocyte phagocytosis index affected by plasma factors in normal and preeclamptic pregnancy. *PREGNANCY HYPERTENSION* 5:3 pp. 227-228. Paper: O74, 2 p. (2015).
116. Lampe R, Kover A, Szucs S, Pal L, Arnyas E, **Poka, R.** The effect of healthy pregnant plasma and preeclamptic plasma on the phagocytosis index of neutrophil granulocytes and monocytes of nonpregnant women. *HYPERTENSION IN PREGNANCY* 36:1 pp. 59-63, 5 p. (2017).
117. **Póka, R.;** Szűcs, S.; Ádány, R.; Szikszay, E. Stage-related superoxide anion production of granulocytes of gynecologic cancer patients. *EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY* 89:1 pp. 55-57, 3 p. (2000).
118. Lampe R, Ormos M, Szucs S, Adany R, Szikszay E, **Poka R.** Superoxide anion production of granulocytes in patients with endometrial cancer at presentation and after treatment. *EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY* 131:2 pp. 231-234, 4 p. (2007).
119. HGNC: MIR146A (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/406938>)
120. Sun XC, Zhang AC, Tong LL, et al. MiR-146a and miR-196a2 polymorphisms in ovarian cancer risk. *Genet Mol Res* 2016; 15(3). doi: 10.4238/gmr.15038468.
121. Eccles DM, Cranston G, Steel CM, et al. Allele losses on chromosome 17 in human epithelial ovarian carcinoma. *Oncogene* 1990; 5(10): 1599–601.
122. Chen C, Zhang Y, Zhang L, et al. MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer *J Cell Mol Med* 2011; 15: 14–23.
123. Yang B, Li SZ, Ma L, et al. Expression and mechanism of action of miR-196a in epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 11: 1105–1110.

124. Fan Y, Fan J, Huang L, et al. Increased expression of microRNA-196a predicts poor prognosis in human ovarian carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(4): 4132–4137.
125. Song ZS, Wu Y, Zhao HG, et al. Association between the rs11614913 variant of miRNA-196a-2 and the risk of epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2016; 11(1): 194–200.
126. Dai F, Zhang Y, Chen CY. Involvement of miR-29b signaling in the sensitivity to chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Human Pathology* 2014; 45: 1285–1293.
127. Helleman J, Jansen MP, Span PN, et al. Molecular profiling of platinum resistant ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2006 Apr 15; 118(8): 1963–71.
128. Howard HJ, Frolov A, Tzeng D CW, et al. Epigenetic downregulation of the DNA repair gene MED1/MBD4 in colorectal and ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1–7.
129. Shin N, You KT, Lee H, et al. Identification of frequently mutated genes with relevance to nonsense mediated mRNA decay in the high microsatellite instability cancers. *Int J Cancer* 2011 Jun 15; 128(12): 2872-80. doi: 10.1002/ijc.25641.
130. Ni J, Huang Y. Role of polymorphisms in miR-146a, miR-149, miR-196a2 and miR-499 in the development of ovarian cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9(5): 5706–5711.
131. Joó JG. A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői. *Nőgyógyászati Onkológia* 2013; 18: 17–24.
132. National Cancer Institute (2015) JBRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing.
133. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. (2013) PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of Oncology* 2014; 25: 32–40.
134. Banerjee S, Kaye Stanley B. New Strategies in the Treatment of Ovarian Cancer: Current Clinical Perspectives and Future Potential. *American Association for Cancer Research* 2013; 19(5): 961–8. @2013 AACR.
135. Ledermann J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Eng J Med* 2012; 366: 1382–92.
136. Oza AM. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 87–97.
137. Shahneen M, Sandhu K. (2011) The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial.

138. U.S. Food & Drug Administration (2017) Zejula (niraparib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: March 27. 2017.
139. Ataseven B, Grimm C, Harter P et al.: Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 135 (2014) 435–440.
140. Hacker NF, Rao A: Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2016) 1-17.
141. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK et al.: Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecologic Oncology* 143 (2016) 3–15.
142. Sammartino P, Biacchi D, Di Giorgio A: Letters to the Editor How to improve cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer and talk about it in a common language. *Gynecologic Oncology* 127 (2012) 433–436.
143. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T et al.: Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomarker Research* (2015) 3:9.
144. Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A et al.: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (Review). *The Cochrane Library* 2015, Issue 5.
145. Zhang F, Shi J, Bian Ch, Yu X: Poly(ADP-ribose) mediates the BRCA2-dependent early DNA damage response. *Cell Rep.* 2015 October 27; 13(4): 678–689.
146. Bi FF, Li D, Yang Q: Promoter hypomethylation, especially around the E26 transformation-specific motif, and increased expression of poly (ADP-ribose) polymerase 1 in BRCA-mutated serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2013, 13:90.
147. Marques M, Beauchamp MC, Fleury H et al.: Chemotherapy reduces PARP1 in cancers of the ovary: implications for future clinical trials involving PARP inhibitors. *BMC Medicine* (2015) 13:217.
148. Godoy H, Mhaweche-Fauceglia P, Beck A et al.: Expression of Poly (Adenosine Diphosphate-Ribose) Polymerase and p53 in Epithelial Ovarian Cancer and Their Role in Prognosis and Disease Outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30(2): 139–144.
149. Barnett JC, Bean SM, Nakayama JM et al.: High Poly (Adenosine Diphosphate-Ribose) Polymerase Expression and Poor Survival in Advanced-Stage Serous Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 115:49–54.



150. Gan A, Green AR, Nolan CC et al.: Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression in BRCA-proficient ovarian high-grade serous carcinoma; association with patient survival. *Human Pathology* (2013) 44, 1638–1647.
151. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al.: Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumours from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123-34
152. Finch A, Shaw P, Rosen B et al.: Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo- oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006; 100, 58-64.
153. Molnár S, Beke L, Méhes G, Póka R. The prognostic value of PARP expression in high-grade epithelial ovarian cancer. *Pathol Oncol Res* 2020; 26(4):2549-2555.
154. Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF1 a tumor suppressor. *J Cell Sci* 2007; 120:3163–3172.
155. Grawenda AM, O’Neill E. Clinical utility of RASSF1 a methylation in human malignancies. *Br J Cancer* 2015; 113:372–381.
156. Van der Weyden L, Adams DJ. The ras-association domain family (RASSF) members and their role in human tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2007; 1776:58–85.
157. Law J, Yu VC, Baksh S. Modulator of apoptosis 1: A highly regulated RASSF1 a-interacting BH3-like protein. *Mol Biol Int* 2012; 2012:536802.
158. Donninger H, Clark J, Rinaldo F, Nelson N, Barnoud T, Schmidt ML, Hobbing KR, Vos MD, Sils B, Clark GJ. The RASSF1 a tumor suppressor regulates XPA-mediated DNA repair. *Mol Cell Biol* 2015; 35:277–287.
159. Shivakumar L, Minna J, Sakamaki T, Pestell R, White MA. The RASSF1 a tumor suppressor blocks cell cycle progression and inhibits cyclin D1 accumulation. *Mol Cell Biol* 2002; 22:4309–4318.
160. Song SJ, Song MS, Kim SJ, Kim SY, Kwon SH, Kim JG, Calvisi DF, Kang D, Lim DS. Aurora a regulates prometaphase progression by inhibiting the ability of RASSF1 A to suppress APC-Cdc20 activity. *Cancer Res* 2009; 69:2314–2323.
161. Yin Y, Shen WH. PTEN: A new guardian of the genome. *Oncogene* 2008; 27:5443–5453.
162. Tsanou E, Peschos D, Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. The E-cadherin adhesion molecule and colorectal cancer, a global literature approach. *Anticancer Res* 2008; 28:3815–3826.
163. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 Germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer* 2016; 15:215–219.

164. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. *Front Pharmacol* 2018; 9:1421.
165. Wang Q, Wang B, Zhang YM, Wang W. The association between CDH1 promoter methylation and patients with ovarian cancer: A systematic meta-analysis. *J Ovarian Res* 2016; 9:23.
166. Robson EJD, He SJ, Eccles MR. A PANorama of PAX genes in cancer and development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:52–62.
167. Li CG, Eccles MR. PAX genes in cancer; friends or foes? *Front Genet* 2012; 3:1–6.
168. Su PH, Lai HC, Huang RL, Chen LY, Wang YC, Wu TI, Chan MWY, Liao CC, Chen CW, Lin WY, et al. Paired box-1 (PAX1) activates multiple phosphatases and inhibits kinase cascades in cervical cancer. *Sci Rep* 2019; 9:9195.
169. Chang TC, Lai CH, Homg JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1741–1747.
170. Rahangdale L, Lippman QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, van Le L. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 210.
171. Pouton CW. Lipid formulations for oral administration of drugs: Nonemulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 93–98.
172. Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Váradi J, Fehér P, Kiss T, Veszélka S, Deli M, Vecsernyés M, Bácskay I. Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-micro emulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer. *Eur J Pharm Sci* 2012; 47:564–573.
173. Sha X, Yan G, Wu Y, Li J, Fang X. Effect of self-microemulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci* 2005; 24: 477–486.
174. Chiragkumar D, Fiona MW, Stephan AS, Richard WP, Charles F, Vivian BS. Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: A double blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation. *Burns* 2014; 40:106–112.

175. Tay SK, Lai FM, Soh LT, Ho TH, Ang PT, Au E. Combined chemotherapy using cisplatin, ifosfamide and bleomycin (BIP) in the treatment of advanced and recurrent cervical carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32:263–266.
176. Saini J, Bansal V, Chandra A, Madan J, Jain UK, Chandra R, Jain SM. Bleomycin sulphate loaded nanostructured lipid particles augment oral bioavailability, cytotoxicity and apoptosis in cervical cancer cells. *Colloids Surf B* 2014; 118:101–110.
177. Wu Y, Hu X, Song L, Zhu J, Yu R. The Inhibitory Effect of a Novel Polypeptide Fraction from *Area subcrenata* on Cancer-Related Inflammation in Human Cervical Cancer HeLa Cells. *Sci World J* 2014, 2014.doi: 10.1155/2014/768938. eCollection 2014.
178. Deivendran S, Marzook KH, Radhakrishna Pillai M. The role of inflammation in cervical cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 816:377–399.
179. Grawenda AM, O'Neill E. Clinical utility of RASSF1 a methylation in human malignancies. *Br J Cancer* 2015; 113:372–381
180. Yin Y, Shen WH. PTEN: A new guardian of the genome. *Oncogene* 2008; 27:5443–5453.
181. Bősze P (szerk.). Nyájas beszélgetések. A méhnyak megbetegedéseinek és a myomák szakmai kérdései. *Nőgyógy Onkol* 1997; 3:255.
182. Abrakovics G, Rácz T, Komya L, Nádor K, Krasznai P. Hurokkimetszéssel szerzett tapasztalataink 425 eset alapján. *Nőgyógy Onkol* 1997; U.
183. Pete I, Tóth V. Bősze P, Lehoczk-y Gy, Teleki A. A konizáció értéke a méhnyak in situ rákjának kezelésében. *Magy Onkol* 1993; 37:21 I.
184. Hillemans P, Kimming R, Dannecker C, Noorzai T, Diebold J, Thaler CJ, Hepp H. LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Zentralbl Gyniikol* 2000; 122:35.
185. Huang LW, Hwang JL A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:12.
186. Kolstad P, Klem V. Long-term follow-up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976; 48:125.
187. Bősze P (szerk.). Nyájas beszélgetések. A méhnyakrákszűrés szakmai kérdései. *Nőgyógy Onkol* 1997; I :45.
188. CYBA-kör mtsai. A cervix citológia aktuális kérdései 1. Pozitív citológia -negatív szövettan? *Magy Nőorv L* 1998; 61:497.

189. CYBA-kör mtsai. A cervix citológia aktuális kérdései II. Negatív citotógia → pozitív szövettan? *Magy Nőorv L* 2000; 63;499.
190. Bak M, Mágori A, Gulyás M, Cseh I, Szöllősi J, Deák J, Nyári T, Jakab I, Jármay J. A cervix: cytologiai diagnózisok és a human papillomavirus (HPV) infekció közötti összefüggés vizsgálata. *Cytopathologiai és virológiai tanulmány. Magy Nőorv L* 1998; 61:235.
191. Gaál M, Mágori A, Orosz Zs, Szerdahelyi A, Szentinnay Z, Tóth J, Bak M. Cervix: cytologiai és kórszövettani audit. *Magy Nőorv L* 1999; 62:35.
192. FIGO Stages -1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-127.
193. Norén H, Granberg S, Friborg LG. Endometrial cancer stage II: 190 cases with different preoperative irradiation. *Gynecol Oncol* 1997; 41: 17-21.
194. Descamps P, Calais G, Moire C, et al. Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1997; 64:54-58.
195. Krommer K. A méhtrákok diagnosztikája és kezelése. In: *Cervix- és corpuscarcinomák diagnosztikája és terápiája*. Szerk.: Szabó I. 1994. pp.77-98.
196. Keller G. A méhtrákok praeoperatív sugárkezelése és a gyógyulás eredményét befolyásoló tényezők. *Kandidátusi értekezés* 1975.
197. Komaki R, Cox JD, Harlz AJ, Wilson JF, Mattingly R. Prognostic significance of interval from preoperative irradiation to hysterectomy for endometrial carcinoma. *Cancer* 1986; 58:873-879.
198. Vaidya JS, Minra I. Fraction of normal remaining life span: a new method for expressing survival in cancer. *Br Med J* 1997; 314.
199. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions - standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339:380-386.
200. Komaki R, Cox JD, Hartz A, Wilson JF, Greenberg M. The influence of preoperative irradiation on failures of endometrial carcinoma with high risk of lymph node metastasis. *Am J Clin Oncol* 1984; 7:661-668.
201. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 165-171.
202. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 179-189.

203. Corn BW, Dunton CJ, Carlson JA, Xie Y, Valicenti RK. National trends in the surgical staging of corpus cancer: a pattern-of-practice survey. *Obstet Gynecol* 1997; 90:628-631.
204. 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.
205. Eltabbakh GI, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:3 73-380.
206. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.
207. Irwin C, Levin W, Fyles A, Pimlic M, Manchul L, Kirkbride P. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium. Results in 550 patients with pathologic stage I disease. *Gynecol Oncol* 1998; 70:24 7-254.
208. Chuang L, Burec TW, Tomos C, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1994; 58: 189-193.
209. Wolfson AH, Sighler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averelle HE, Ganjei P, Nilsenbeck SG. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 142-146.
210. Reisinger SA, Staros EB, Felel R, Mohiuddin M, Lewis GC. Preoperative radiation therapy in clinical stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 174-178.
211. Calais G, Vitu L, Descamps P, et al. Preoperative or postoperative brachytherapy for patients with endometrial carcinoma stage I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:523-527.
212. Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport. Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése. *Orv Hetil.* 2019; 160(Suppl. 2): S2–S20. [Hungarian]
213. Sztipits T, Mészáros P, Dubóczki Zs, et al. Comparison of open and laparoscopic minor liver resections for malignant tumours – based on the experience of the first 50 cases. [Malignus májdaganatok miatt végzett laparoszkoós minor reszekciók eredményei az első 50 eset kapcsán.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 104–111. [Hungarian]

214. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive *versus* abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1895–1904.
215. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1905–1914.
216. Langmár Z, Szabó I. Role of laparoscopy in the treatment of early endometrial cancer. [A laparoscópia szerepe a korai stádiumú méhtestrák sebészi kezelésében.] *Orv Hetil*. 2010; 151: 1748–1752. [Hungarian]
217. Tozzi R, Malur S, Koehler C, et al. Laparoscopy *versus* laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12: 130–136.
218. Zorlu CG, Simsek T, Ari ES. Laparoscopy or laparotomy for the management of endometrial cancer. *J Soc Laparoendosc Surg*. 2005; 9: 442–446.
219. Zullo F, Palomba S, Russo T, et al. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1344–1352.
220. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol*. 2009; 112: 415–421.
221. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5331–5336.
222. Ju W, Myung SK, Kim Y, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 400–406.
223. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1998; 71: 340–343.
224. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
225. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172.

226. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60 (8 Suppl.): 2035–2041.
227. Kalogiannidis I, Lambrechts S, Amant F, et al. Laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence, and long-term outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 248. e1–248.e8.
228. Chu LH, Chang WC, Sheu BC. Comparison of the laparoscopic versus conventional open method for surgical staging of endometrial carcinoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016; 55: 188–192.
229. Chiou HY, Chiu LH, Chen CH, et al. Comparing robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer management: a cohort study. *Int J Surg.* 2015; 13: 17–22.
230. Tanaka T, Terai Y, Hayashi S, et al. Comparison between laparoscopy and laparotomy in systematic para-aortic lymphadenectomy for patients with endometrial cancer: a retrospective multicenter study. *J Gynecol Surg.* 2017; 33: 105–110.
231. Beck TL, Schiff MA, Goff BA, et al. Robotic, laparoscopic, or open hysterectomy: surgical outcomes by approach in endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25: 986–993.
232. Ansar PP, Ayyappan S, Mahajan V. Prospective nonrandomized comparative study of laparoscopic *versus* open surgical staging for endometrial cancer in India. *Indian J Surg Oncol.* 2018; 9: 133–140.
233. Acholonu UC Jr., Chang-Jackson SC, Radjabi AR, et al. Laparoscopy for the management of early-stage endometrial cancer: from experimental to standard of care. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 434–442.
234. Park DA, Lee DH, Kim SW, et al. Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy *versus* conventional laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 1303–1314.
235. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy *versus* laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 695–700.
236. Favero G, Anton C, Le X, et al. Oncologic safety of laparoscopy in the surgical treatment of type II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1673–1678.
237. Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 654–659.

238. Dargent D, Burn JL, Roy M, Remi I: Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52:105 (Abstract).
239. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Palfalvi L, DelPriore G: Abdominal radical trachelectomy. a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1196—200.
240. Pálfalvi L, Ungar L, Boyl DCM, Del Priore G, Smith JL: Announcement of healthy baby boy born following abdominal radical trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:249.
241. Lintner B, Saso S, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, Smith JR, Ungar L: Use of Abdominal Radical Trachelectomy to Treat Cervical Cancer Greater Than 2 cm in Diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1065-1070.
242. NCCN Clinical Practice Guidelines: Cervical Cancer. v.2 2015. NCCN.org
243. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT: Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy — A systematic literature review. *Gynecol Oncol* 2013; 131:77–82.
244. Plante M: The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011; 121:290-297.
245. Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, Rob L: Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer *Gynecologic Oncology* 2014; 135:213–216.
246. Cibula D, Slama J, Swarovsky J, Fischerova D, Freitag P, Zikan M, Pinkavova I, Pavlista D, Dundr P, Hill M: Abdominal Radical Trachelectomy in Fertility-Sparing treatment of Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:1407-1411.
247. Wertheim E. Zur frage der radicaloperation beim uteruskrebs. *Arch Gynak* 1900; 61:627–68.
248. Querleu D. Radical hysterectomies by the Schauta–Amreich and Schauta–Stoeckel techniques assisted by celioscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991; 20:747–8.
249. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:864–5.
250. Zhao Y, Hang B, Xiong G-W, et al. Laparoscopic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27:1132–44.



251. Park DA, Yun JE, Kim SW, et al. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:994–1002.
252. Hong JH, Choi JS, Lee JH, et al. Can laparoscopic radical hysterectomy be a standard surgical modality in stage IA2-IIA cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2012; 127:102–6.
253. Ramirez PT, Soliman PT, Schmeler KM, et al. Laparoscopic and robotic techniques for radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S21–4.
254. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1895–904.
255. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1905–14.
256. Doo DW, Kirkland CT, Griswold LH, et al. Comparative outcomes between robotic and abdominal radical hysterectomy for IB1 cervical cancer: results from a single high-volume institution. *Gynecol Oncol* 2019; 153:242–7.
257. National cancer registration and analysis service (NCRAS) cervical cancer surgery analysis, 2019. Available: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/07/NCRAS-cervical-cancer-surgeryanalysis-May-2019-final.pdf>.
258. Kim SI, Lee M, Lee S, et al. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage IB cervical cancer: a matching study of two institutional hospitals in Korea. *Gynecol Oncol* 2019; 155:75–82.
259. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:619.e1–619.e24.
260. Uppal S, Gehrig P, Vetter MH, et al. Recurrence rates in cervical cancer patients treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional analysis of 700 cases. *J Clin Oncol* 2019; 37:5504–5.
261. Chen X, Zhao N, Ye P, et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size  $\leq 2$  cm. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30:564–71.

262. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology cervical cancer, 2019. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical). Pdf.
263. Querleu D, Cibula D, Concin N, et al. Laparoscopic radical hysterectomy: a European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) statement. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30.
264. ESMO Guidelines Committee. e-Update- cervical cancer treatment recommendations, 1 April 2020. authors: ESMO guidelines Committee. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer/eupdate-cervical-cancertreatment-recommendations>.
265. Chiva L, Cibula D, Querleu D. Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:793-794.
266. Chiva L, Chacon E, Carriles I, et al. European perspective on surgical approach in early cervical cancer after LACC trial: an international ESGO survey. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29:A20–1.
267. Krizova A, Clarke BA, Bernardini MQ, et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens: a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:115–26.
268. Kanao H, Matsuo K, Aoki Y, et al. Feasibility and outcome of total laparoscopic radical hysterectomy with no-look no-touch technique for FIGO IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2019; 30:e71.
269. Kohler C, Hertel H, Herrmann J, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff – a multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29:845–850.
270. Clinical Trials. gov. SUCCOR-Surgery in cervical cancer comparing different surgical approaches in stage IB1 cervical cancer (SUCCOR)
271. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015; 34:3661–79.
272. Twu NF, Ou YC, Liao CI et al. Prognostic factors and adjuvant therapy on survival in early stage cervical adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma after primary radical surgery: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Surg Oncol* 2016; 25:229–35.

273. Wenzel HHB, Smolders RGV, Beltman JJ, et al. Survival of patients with early stage cervical cancer after abdominal or laparoscopic radical hysterectomy: a nationwide cohort study and literature review. *Eur J Cancer* 2020; 133:14–21.
274. Jensen PT, Schnack TH, Froding LP, et al. Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early stage cervical cancer – a population-based study. *Eur J Cancer* 2020; 128:47–56.
275. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:22–8.
276. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Callahan S, et al. Can we trust observational studies using propensity scores in the critical care literature? A systematic comparison with randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2015; 43:1870–9.
277. Gershon AS, Jafarzadeh SR, Wilson KC, et al. Clinical knowledge from observational studies. everything you wanted to know but were afraid to ask. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:859–67.
278. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29:1072–6.
279. Chao X, Li L, Wu M, et al. Efficacy of different surgical approaches in the clinical and survival outcomes of patients with early-stage cervical cancer: protocol of a phase III multicentre randomized controlled trial in China. *BMJ Open* 2019; 9:e029055.
280. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020; 70:7-30; 10.3322/caac.21590.
281. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjose S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020; 8:e191-e203; 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
282. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiotherapy and oncology: J Eur Soc Therapeutic Radiol Oncol* 2018; 127:404-16; 10.1016/j.radonc.2018.03.003.

283. Cibula D, Velechovska P, Slama J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2010; 116:506-11; 10.1016/j.ygyno.2009.10.061.
284. Liu Q, Li P, Sun Y, Zhang S, Liu K. Effect of Laparoscopic Nerve-Sparing Radical Hysterectomy on Bladder Function Recovery. *Journal of investigative surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2020; 33:381-6; 10.1080/08941939.2018.1502377.
285. Novackova M, Pastor Z, Chmel R, Jr., Brtnicky T, Chmel R. Urinary tract morbidity after nerve-sparing radical hysterectomy in women with cervical cancer. *International Urogynecology Journal*. 2020; 31:981-7; 10.1007/s00192-019-04083-9.
286. Zhao D, Li B, Wang Y, Liu S, Zhang Y, Yuan G. Clinical Outcomes in Early Cervical Cancer Patients Treated with Nerve Plane-sparing Laparoscopic Radical Hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020; 27:687-96; 10.1016/j.jmig.2019.04.025.
287. Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Surgical, Urinary, and Survival Outcomes of Nerve-sparing Versus Traditional Radical Hysterectomy: A Retrospective Cohort Study in China. *Am J Clin Oncol* 2019; 42:783-8; 10.1097/coc.0000000000000593.
288. Cibula D, Dusek J, Jarkovsky J, Dundr P, Querleu D, van der Zee A, et al. A prospective multicenter trial on sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage cervical cancer (SENTIX). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29:212-5; 10.1136/ijgc-2018-000010.
289. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Annals Surg Oncol* 2017; 24:3406-12; 10.1245/s10434-017-6031-z.
290. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-4; 10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
291. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004; 240:205-13; 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
292. Paek J, Kang E, Lim PC. Comparative analysis of genitourinary function after type C1 robotic nerve-sparing radical hysterectomy versus type C2 robotic radical hysterectomy. *Surgical Oncol* 2019; 30:58-62; 10.1016/j.suronc.2019.05.003.
293. Bogani G, Rossetti D, Ditto A, Martinelli F, Chiappa V, Leone C, et al. Minimally invasive surgery improves short-term outcomes of nerve-sparing radical hysterectomy in patients with

- cervical cancer: a propensity-matched analysis with open abdominal surgery. *J Gynecol Oncol* 2019; 30:e27; 10.3802/jgo.2019.30.e27.
294. Yi W, Pan A, Li J, Luo D, Huang Q. Clinical observation on the acupuncture treatment in patients with urinary retention after radical hysterectomy. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2011; 17: 860–863; 10.1007/s11655-011-0800-5.
295. Zullo MA, Mancini N, Angioli R, Muzii L, Panici PB. Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2003; 48:287-93; 10.1016/s1040-8428(03)00125-2.
296. Ju XZ, Li ZT, Yang HJ, Wu XH. Nerve-sparing radical hysterectomy and radical hysterectomy: a retrospective study. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2009; 44:605-9.
297. Peru Biurrun G, Gonzalez-Diaz E, Fernandez Fernandez C, Fernandez Corona A. Prevalence of Postpartum Voiding Dysfunction and Related Risk Factors. *Urology* 2020; 10.1016/j.urology.2020.03.061.
298. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015, 25, 521–525.
299. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, Hayakashi Y, Hirayama E, Okuyama K. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015, 25, 751–757.
300. Weinberger V, Cibula D, Zikan M. Lymphocele: Prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014, 14, 307–317.
301. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, Cibula D. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 291–298.
302. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, Kenter G, Querleu D, Jach R et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 462–466.
303. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of

lymph node metastasis in early cervical cancer: Results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29:1686–1691.

304. Bats AS, Clement D, Larousserie F, Lefrere-Belda MA, Faraggi M, Froissart M, Lecuru F. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:189–193.
305. Popa I, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B. Negative sentinel lymph node accurately predicts negative status of pelvic lymph nodes in uterine cervix carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103:649–653.
306. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, Frumovitz M. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145:96–101.
307. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaa, A, Sevcik L, Kenter GG, Querleu D, Jach R, Bats AS et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124:496–501.