



Praca poglądowa/Review paper

Czy radykalna histerektomia uwzględniająca morfogenezę tkanek (total mesometrial resection-TMMR) z terapeutyczną limfadenektomią (therapeutic lymph node dissection-tLND) wg M.Höckel znajdzie swoje miejsce w chirurgicznym leczeniu raka szyjki macicy?

*Will a radical hysterectomy involving tissue morphogenesis (total mesometrial resection – TMMR) with therapeutic lymph node dissection (tLND) by M. Höckel find its place in the surgical treatment of the uterine cervix carcinoma?*

Kamila Kaźmierczak<sup>1</sup>, Witold Cholewiński<sup>2</sup>, Błażej Nowakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Ginekologii Operacyjnej, Onkologicznej i Endoskopowej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Elektroradiologii Uniwersytet Medyczny Poznań, Polska

---

**Streszczenie**

Koncepcja i technika radykalnego wycięcia macicy została stworzona pod koniec XIX wieku na podstawie ówczesnej wiedzy na temat szerzenia się nowotworów. Na przestrzeni lat celem ograniczenia skali objawów ubocznych następowały kolejne modyfikacje techniki radykalnej histerektomii, jednak wciąż na podstawie tego samego modelu rozprzestrzeniania się nowotworu odnoszącego się do przypadkowego naciekania okolicznych tkanek promowanego zmniejszonym oporem mechanicznym.

W 2003 roku po raz pierwszy prof. M.Höckel przedstawił nową koncepcję radykalnej histerektomii, która powstała w wyniku badań nad miejscowym rozwojem guza. Technika radykalnej histerektomii uwzględniająca morfogenezę tkanek-TMMR wg. M.Höckel z terapeutyczną limfadenektomią -tLND w porównaniu do innych sposobów radykalnego leczenia operacyjnego poza utrzymaniem zakresu skuteczności onkologicznej z jednoczesnym oszczędzeniem unerwienia wegetatywnego pozwala na poprawę indeksu terapeutycznego w guzach z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, jednocześnie dając małą liczbę pooperacyjnych powikłań. Należy także podkreślić, że zasadniczą cechą wyróżniającą TMMR z tLND w porównaniu do klasycznej radykalnej histerektomii jest możliwość odstąpienia od leczenia uzupełniającego promieniami bez wpływu na wyniki odległe.

---

Adres do korespondencji

Kamila Kaźmierczak

Oddział Ginekologii Operacyjnej, Onkologicznej i Endoskopowej,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 432

e-mail: [kamilka35@icloud.com](mailto:kamilka35@icloud.com)

## Abstract

A radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection is the standard operative treatment in patients with diagnosed IB-IIA degree by FIGO 2018 invasive uterine cervix carcinoma.

A concept and technique of radical hysterectomy was created at the end of the 19<sup>th</sup> Century based on the then knowledge on the progression of neoplasms. In the space of years, in order to limit the scale of side effects, subsequent modifications of the radical hysterectomy technique appeared, however still on the basis of the same model of the neoplasm's propagation concerning the accidental infiltration of surrounding tissues promoted by reduced mechanical resistance.

In 2003 Prof. M. Höckel was the first to present a new concept of radical hysterectomy, which originated in the studies on the local development of the tumour.

In comparison with the other methods of radical surgery, radical hysterectomy involving tissue morphogenesis (total mesometrial resection – TMMR) by M. Höckel with therapeutic lymph node dissection (tLND), apart from the maintenance of the oncologic efficacy range with concomitant conservation of the vegetative innervation, allows the improvement of a therapeutic index in tumours with unfavourable prognostic factors, at the same time generating a small number of post-operative complications.

It should also be noted that the fundamental feature distinguishing tLND-assisted TMMR from the classic radical hysterectomy is a possibility to avoid a supplementary radiotherapy with no effect on future outcomes.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, radykalna histerektomia, całkowita resekcja mezometrium

**Keywords:** uterine cervix carcinoma, radical hysterectomy, total resection of the mesometrium

---

## Wprowadzenie

Radykalne wycięcie macicy z limfadenektomią miedniczną jest powszechnie przyjętym standardem operacyjnym stosowanym w leczeniu wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka szyjki w stadium zaawansowania IA2-IIA wg klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników 2018r. (International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO ) [1,2,3].

Histerektomia radykalna polega na usunięciu macicy z szerokim marginesem otaczających tkanek, które są potencjalnie zagrożone naciekiem nowotworowym wraz z węzłami chłonnymi miednicy. Szeroki zakres operacji jest związany z możliwością wystąpienia powikłań śródoperacyjnych oraz wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych. Wynikają one z możliwości uszkodzenia struktur znajdujących się w tej okolicy topograficznej, czyli naczyń krwionośnych, limfatycznych, autonomicznych włókien nerwowych dolnego odcinka układu moczowego i pokarmowego oraz pochwy.

Aby ograniczyć skalę objawów ubocznych techniki radykalnego leczenia operacyjnego ulegały modyfikacji na przestrzeni lat polegającej na ograniczaniu zakresu wycinania przymacicz celem ochrony struktur tam się znajdujących, ale zawsze z dążeniem do zachowania zakresu skuteczności onkologicznej. Koncepcja i technika radykalnego wycięcia macicy została stworzona pod koniec XIX wieku na podstawie ówczesnej wiedzy na temat miejscowego naciekania guza nowotworowego. Za twórców klasycznej techniki radykalnej histerektomii uważa się: E.Wertheima, H.Okabayashi i J.V.Meigsa [4,5,6]. Jednocześnie rozwijały się techniki radykalnej histerektomii z dostępu pochwowego. Radykalną histerektomię pochwową po raz pierwszy opisał Schauta a kolejne modyfikacje wprowadzali Peham, Americh oraz Stockel [7,8,9]. Pochwowe radykalne wycięcie macicy w tamtym czasie miało na celu zmniejszenie ilości powikłań głównie infekcyjnych, które były mniejsze w porównaniu do operacji brzusznych co miało ogromne znaczenia w erze niedostępności antybiotyków. Przez długi okres czasu zakres radykalnej histerektomii wg Wertheima-Meigsa nie ulegał zmianie. Dopiero w latach 70-tych XX wieku zaczęto się zastanawiać nad niezbędną w aspekcie onkologicznym rozległością tego typu operacji. Rak szyjki macicy dotyczy stosunkowo młodych kobiet-największą grupę, bo około 30 % stanowią chore między 45 a 50 rokiem życia, dlatego istotną wartość ma jakość życia po leczeniu w aspekcie jego spodziewanej długości. [10,11].

W 1974 roku opracowano i opublikowano skalę Piver-Rutledge'a-Smith, która dostosowywała zakres operacji do stadium zaawansowania nowotworu (tzw. tailoring-przykrawanie na miarę) [12]. Stworzenie takiej skali nie dawało ścisłych informacji czy wytycznych, który pacjent powinien być kwalifikowany do konkretnej klasy histerektomii. Wskazania do stosowania różnych klas nie były jednoznaczne i stosowane były bardziej w zależności od uznania operatora. W roku 2001 zostało dowiedzione w badaniach prospektywnych, randomizowanych przez Landoni i wsp., że w raku szyjki macicy FIGO IB-IIA skuteczność onkologiczna rozszerzonego wycięcia macicy klasy II wg Pivera-Rutledge'a -Smitha (zakres tej operacji był mniejszy od Wertheima-Meigsa) jest taka sama jak w operacji klasy III (odpowiadająca zakresowi operacji Wertheima-Meigsa) jednak operacja klasy II niesie ze sobą znacząco niższe ryzyko powikłań późnych [13].

W 2007 r. na konferencji w Kyoto uznano oryginalną klasyfikację Piver-Rutledge'a-Smith za nieaktualną i zaproponowano nową opracowaną przez Querleu'a i Morrowa [14]. Celem modyfikacji było dokładne podanie zakresu i wyjaśnienie szczegółów chirurgicznych w tym również drogi dostępu co miało uczynić klasyfikację bardziej praktyczną. Podstawowym kryterium tej klasyfikacji jest zakres resekcji bocznej przymacicza. Klasyfikacja ta została zaadoptowana przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) i jest stosowana do tej pory [15].

Zarówno Okabayashi w 1921 r. jak i Meigs w 1944 roku zwrócili uwagę na możliwość ochrony struktur zawartych w przymaciczach poprzez zastosowanie techniki oszczędzającej unerwienie wegetatywne (nerve sparing) bez ograniczenia zakresu parametrektomii [16,17,18]. Dokładną koncepcję i opis operacji radykalnej w technice *nerve sparing* przedstawił S. Fujii w 2007 r. w Kyoto [19]. W ostatnich latach technika *nerve sparing* stała się nieodłącznym elementem rozszerzonego wycięcia macicy. Dotychczasowe rozważania na temat leczenia chirurgicznego narządów płciowych oparte były na anatomii tzw. uterocentrycznej i więzadłowej. Powstające przez lata różne modyfikacje operacji łącznie z wprowadzeniem technik endoskopowych miały na celu i dawały tylko poprawę wskaźnika terapeutycznego poprzez zmniejszenie objawów ubocznych i powikłań po zastosowanym leczeniu, nie poprawiając w istotny sposób odległych wyników onkologicznych, pomimo, że w około 50% przypadków pacjentki po leczeniu chirurgicznym były kierowane do uzupełniającej radioterapii [20].

Pomimo usunięcia guza z mikroskopowo ujemnym marginesem, obserwowane są wznowy miejscowe nawet do 50 % przypadków w zależności od rodzaju nowotworu [21].

Rak szyjki macicy jest nowotworem, w którym wznowa miejscowa jest główną przyczyną niepowodzeń leczenia. Badania molekularne wykazały, że w potencjalnie zdrowym mikroskopowo wolnym marginesie tkanek można znaleźć komórki, w których zmiany materiału genetycznego stanowią potencjał do wznowy nowotworu czego nie wykazuje jeszcze tradycyjny wynik badania histopatologicznego. Takie spojrzenie podważa tradycyjne pojęcie radykalności leczenia operacyjnego [21, 22]. Dotychczasowe radykalne leczenie operacyjne raka szyjki macicy opierało się na koncepcji miejscowego rozwoju guza, który rozprzestrzenia się i nacieka przylegające tkanki w sposób całkowicie przypadkowy. Zgodnie z tą koncepcją zasadą operacji radykalnej jest usunięcie guza/nowotworu z szerokim marginesem przylegających tkanek. Prowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że przeżycie, proliferacja i migracja komórek nowotworowych sterowane jest przez specyficzne czynniki miejscowe i sygnały tkankowe uwarunkowane genetycznie. U dojrzałego osobnika proces ten odbywa się wewnątrz przedziału morfogenetycznego, z którego komórki nowotworu embriologicznie pochodzą. Granice takiego przedziału są barierą proliferacji. Przekroczenie bariery wymaga zmian fenotypowych komórek, które występują stosunkowo późno w rozwoju procesu nowotworowego. Dowodem klinicznym jest obserwacja, że rak szyjki macicy stosunkowo późno nacieka pęcherz moczowy i odbytnicę chociaż narządy te położone są w jego bezpośrednim sąsiedztwie [21,23,24,25]. Zgodnie z nową koncepcją nieprzypadkowego rozprzestrzeniania się guza/nowotworu zasadą operacji radykalnej powinno być usunięcie odpowiedniego przedziału/kompartamentu, z którego guz się wywodzi. Nowa anatomia chirurgiczna opracowana na podstawie embriologicznego rozwoju guza stała się podstawą dla opracowania odmiennej techniki operacji radykalnej w raku szyjki macicy: total mesometrial resection-TMMR, w raku sromu: vulvar field resection i w raku odbytnicy:total mesorectal resection-TME [26,27,28,29,30] .

## **Całkowita resekcja mezometrium (total mesometrium resection-TMMR) z limfadenektomią terapeutyczną (therapeutic lymph node dissection-tLND).**

Zmodyfikowana operacja radykalna nazwana przez jej autora prof. M.Höckel całkowitą resekcją mezometrium (total mesometrium resection-TMMR) z limfadenektomią terapeutyczną (therapeutic lymph node dissection-tLND) jest odmienną strategią chirurgicznego leczenia raka szyjki macicy opartą na podstawie badań ontogenezy narządu rodnego[31,32].

Nazwa operacji TMMR pojawiła się po raz pierwszy w 2001 roku jako histerektomia radykalna w raku szyjki [31, 32]. W 2005 r. M. Höckel wprowadził do ginekologii operacyjnej pojęcie przedziału mezenchymalnego oparte na organogenezie macicy i pochwy oraz lokalnym szerzeniu się raka szyjki macicy [33]. W kolejnych latach miały miejsce następne modyfikacje techniki operacyjnej TMMR, których podstawy uzasadniały wyniki prowadzonych cały czas badań. Podsumowanie całej tej pracy w oparciu o 500 zoperowanych przypadków umieścił autor techniki M.Höckel w pracy jednoosrodkowej opublikowanej w 2019 r. [34].

Na nową koncepcję leczenia metodą TMMR składają się dwa kierunki badań:

- (1) Badanie mechanizmu miejscowego szerzenia się nowotworu, które rodzi się z zapytania, dlaczego guz usunięty w mikroskopowo zdrowych granicach ulega wznowie miejscowej (rak szyjki macicy ok.20 %).
- (2) Badanie anatomiczne narządów miednicy w oparciu o ich rozwój embriologiczny.

Szczegółowe badania zostały przeprowadzone na 8, 17, 24 tygodniowych płodach oraz zwłokach dorosłych kobiet. Na tej podstawie ustalono granice kompartmentu-morfogenetycznego przedziału maciczno-pochwowego, który powinien zostać usunięty w trakcie operacji radykalnej [33].

Zasadą zmodyfikowanej radykalnej histerektomii wg prof. M. Höckel jest wycięcie kompartmentu z którego wywodzi się guz. Zakres TMMR zgodnie z teorią kompartmentu jest jednoznacznie określony i ma na celu wycięcie dystalnej i pośredniej części mezometrium. Przedział mullerowski (mezometrium), powstaje z parzystych mezodermalnych przewodów przyśródnerczowych (Müllera), które pojawiają się w 6 tygodniu życia płodowego. Dają one początek trzem częściom mezometrium: proksymalnej, pośredniej i dystalnej. W trakcie dalszego rozwoju odpowiednio kształtują się z nich odpowiednio: jajowody i ich krezka, trzon macicy z więzadłem szerokim oraz szyjka macicy, sklepienie pochwy, szypuła naczyniowa wraz z trójwymiarową tkanką łączną zbitą, która układa się podkowiście w formie „wieszadła” obejmującego odbytnicę do połowy jej obwodu.

Terapeutyczne usunięcie układu chłonnego przynależnego do kompartmentu szyjki macicy (therapeutic lymph node dissection -t LND) jest ważną i istotną częścią TMMR, ponieważ węzły chłonne są wymieniane jako główny czynnik ryzyka wystąpienia wznowy regionalnej. [36,37]. TMMR z tLND jest rodzajem operacji oszczędzającej, w tym *nerve sparing* ponieważ nie nakazuje szerokiego-ślepego wycięcia tkanek, które nie są narażone na wystąpienie wznowy.

Zasadą TMMR jest także dążenie do jak najmniejszej traumatyzacji tkanek, aby zminimalizować powstawanie blizn oraz zrostów będących częstym i idealnym miejscem wznowy [21].

## **Dyskusja**

Technika radykalnej histerektomii uwzględniająca morfogenezę tkanek -TMMR jest stosowana od 2003 roku. To stosunkowo krótki okres czasu w porównaniu do ponad 100-letniej historii konwencjonalnej radykalnej histerektomii.

Wg założeń TMMR usunięcie kompartmentu w całości nie pozostawia miejsca dla adiuwantowego napromieniania. Tkanki nie-mullerianowskie tzn. tkanki okołoszyjkowe i parawaginalne mogą pozostać na miejscu pomimo rażącej mentalnie bliskości guza (nie należą do kompartmentu). Rozszerzenie parametrektomii nie poprawia wskaźnika kontroli miejscowej, natomiast zwiększa zachorowalność związaną z leczeniem, którą raportuje się jako 20-40% umiarkowanych i ciężkich powikłań [13].

Na uwagę zasługuje fakt, że wykonane kontrolne badania MRI w przypadku wznowy raka szyjki macicy w miednicy po konwencjonalnej radykalnej histerektomii z uzupełniającą radioterapią wskazywały na

niekompletną resekcję kompartmentu mullerowskiego [35]. Wyniki leczenia za pomocą techniki TMMR z limfadenektomią miedniczną -tLND opartej na teorii ontogenetycznej rozwoju raka bez zastosowania adiuwantowej radioterapii zostały podsumowane pracą jednoosobową przez autora metody w 2019 roku [34]. Badanie dotyczyło pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IB1- II B wg FIGO 2009 r u których przeprowadzono całkowitą resekcję mezometrium (TMMR) lub rozszerzoną resekcję mezometrium (Extended Mesometrial Resection-EMMR) wraz z terapeutyczną limfadenektomią (tLND). Niemożliwym było przez autora metody TMMR retrospektywne zastosowanie nowej klasyfikacji FIGO z 2018 roku, ponieważ zostały w niej użyte dwa nowe rodzaje narzędzi diagnostycznych: radiologiczne i histopatologiczne. Odnośnie limfadenektomii, która często wzbudza kontrowersje w pracy tej zostały zdefiniowane trzy regiony tzw. „baseny” węzłów chłonnych pierwszej, drugiej i trzeciej linii zgodne z kolejnością ontogenetyczną rozwoju -przerzutowania raka. Pierwszorzędownym punktem końcowym były przeżycia całkowite i czas wolny od wznowy oraz powikłania związane z leczeniem oceniane na podstawie skali francusko-włoskiej. Mediana czasu obserwacji wynosiła 8-61 miesięcy i obejmowała z rakiem szyjki macicy leczonych operacyjnie 5-letnie przeżycia oceniono na 89,4 % (95 % CI 86,5-92-4) a czas wolny od wznowy 83,1 % (79,7-86,6) Najczęstszymi powikłaniami związanymi z leczeniem były: obrzęki limfatyczne ( 6%), niedrożność jelit 5%, wodonercze 3%, dehiscencja 3%. Jeden pacjent zmarł (<1%) z powodu udaru mózgu w przebiegu pooperacyjnym.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że całkowita resekcja mezometrium z terapeutyczną limfadenektomią bez uzupełniającej radioterapii w stopniu IB1-IIA2 raka szyjki macicy wg klasyfikacji FIGO 2009 r. daje porównywalne wyniki do grupy leczonej tradycyjnymi operacjami z następową radio/radiochemioterapią. Wyniki dla raka szyjki macicy w stopniu IIB wg FIGO 2009 r. leczonego przez samodzielną całkowitą lub rozszerzoną resekcję mezometrium odpowiadają najnowocześniejszej radioterapii. Badanie to potwierdziło poprzedni raport w sprawie TMMR opublikowany w 2009 roku dla pacjentów w stadium IB1- IIA2 ale dla większej grupy pacjentów i dłuższym czasie obserwacji. Pomimo tego, że technika TMMR została opracowana jako metoda otwarta możliwe też jest jej wykonanie z dostępu endoskopowego.

W 2013 r. R. Kimmig przedstawił pracę, w której zaadaptował technikę TMMR opracowaną przez chirurgię otwartą do chirurgii robotycznej (r TMMR) za zgodą jej autora prof. M.Höckel. Zrobotyzowana całkowita resekcja mezometrium wraz z limfadenektomią miedniczną na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu okazała się być obiecująca zarówno pod względem radykalności jak i niewielkiego odsetka powikłań. Nie opisano przypadku konieczności konwersji do operacji otwartej. Śródoperacyjnie nie stwierdzono powikłań. Okres obserwacji wyniósł średnio 18 miesięcy w czasie których stwierdzono brak wznowy miejscowej przy jednym przerzucie odległym. Wskaźnik pooperacyjnych powikłań wyniósł 23 %. W okresie obserwacji nie stwierdzono zgonów z powodu raka szyjki macicy [38].

W 2018 r Ramirez i współpracownicy opublikowali pracę wieloosobową, która podważyła ustalenia, że minimalnie inwazyjna radykalna histerektomia nie wykazuje żadnych różnic w wynikach onkologicznych w porównaniu z chirurgią otwartą. Badanie to wykazało, że minimalnie inwazyjna radykalna histerektomia była związana z niższym odsetkiem przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego niż otwarta radykalna histerektomia brzuszna u kobiet ze wczesnym stadium raka szyjki macicy [39].

Poprzednia metaanaliza przeprowadzona przez Wang i in., która porównała laparoskopową radykalną histerektomię (754 pacjentek) z radykalnym wycięciem macicy sposobem klasycznym (785 pacjentek) nie wykazała istotnych różnic w 5 letnich przeżyciach całkowitych między dwoma metodami.

Pomimo wielu kontrowersji toczących się wokół sposobów dostępu operacyjnego na obecną chwilę zaleca się stosowanie techniki otwartej w leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy.

## Podsumowanie

TMMR z tLND jest techniką operacyjną leczenia chirurgicznego wczesnych i miejscowo zaawansowanych stopni raka szyjki macicy, która została opracowana na podstawie nowej koncepcji rozwoju i rozprzestrzeniania się guza nowotworowego. Prof. M. Höckel najpierw opracował koncepcje rozwoju nowotworu /guza szyjki macicy a następnie stworzył technikę operacyjną, która to założenie w pełni realizuje.

Czy metoda chirurgii radykalnej uwzględniająca morfogenezę tkanek znajdzie swoje miejsce w leczeniu wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy?

Jest metodą stosunkowo nową, wymagającą znajomości anatomii miednicy opartej na rozwoju embriologicznym. Jednocześnie jako operacja wysokiej rozdzielczości wymaga wysokich kwalifikacji od chirurga i przestawienia sposobu myślenia co wydaje się najtrudniejsze. Wyniki leczenia TMMR z tLND jednoznacznie wskazują, że całkowita resekcja mezometrium ma wysoki wskaźnik skutecznego leczenia chirurgicznego bez konieczności wdrażania uzupełniającej radioterapii, która może być zachowana jako metoda ratunkowa w przypadku wystąpienia wznowy lub pozytywnych marginesów chirurgicznych. Istnienia czynników ryzyka powoduje, że po klasycznie wykonanej histerektomii radykalnej automatycznie zalecane jest leczenie uzupełniające radioterapią u co drugiej pacjentki co zwiększa koszty leczenia i multiplikuje procent objawów ubocznych związanych zarówno z leczeniem chirurgicznym jak i radioterapia a nie polepsza wyników onkologicznych.

Wyniki badania TMMR z tLND dla raka szyjki macicy IB1- IIB wg FIGO 2009 roku bez uzupełniającej radioterapii w porównaniu do klasycznej chirurgii z uzupełniającą radioterapią są zachęcające, ale dotyczą pracy jednośrodkowej. Aktualnie trwa badanie wielośrodkowe (NCT01819077), którego wynik będzie tematem do dalszych rozważań na temat możliwości zastosowania TMMR z tLND w leczeniu chirurgicznym wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

### **Piśmiennictwo / References:**

- [1] Jach R, Sznurkowski JJ, Bidziński M i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. *Curr Gynecol Oncol* 2017 ; 15: 24-33
- [2] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145(1).
- [3] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393: 169–82.
- [4] Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operated cases). *Am J Obstet Dis Women Child* 1912; 66: 169–232.
- [5] Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri: modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1921;33:335-341.
- [6] Meigs JV: Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections. Report of 100 cases operated on 5 years or more. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 62: 854
- [7] Schauta F. Die enveiterte vaginal Totalexitirpration der Uterus beim Collumcarzinom. *Wien Seipzig. J. Safar,* 1908.
- [8] I.Americh, Zur Anatomie und Technik der erweiterten vaginalen Carcinoperation, *Arch.Gynekol.* 122 (1924, p.497
- [9] W.Stockel, Die vaginale Radikaloperation des Kollumcarzinom, *Zentralbl. Gynakol.*39 (1928).
- [10] Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2017.
- [11] Greimel ER, Kuljanic-Vlasic K, Waldenstrom AC, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* 107:1812-1822, 2006
- [12] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44(2):265-272.
- [13] Landoni F, Maneo A, Cormio G i wsp. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 3-12.
- [14] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297-303.
- [15] Mota F, Vergote I, Trimbos JB i wsp. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1136-1138.
- [16] Meigs JV: Carcinoma of the cervix-the Wertheim operation. *Surg Gynecol Obstet* 1944;78: 195-98
- [17] Fujii S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (2 Suppl): S33-S41.

- [18] Skręt A., Nowakowski B., Skręt-Margieło J, Baranowski W.:Radykalna histerektomia oszczędzająca unerwienie wegetatywne.Ginekol Pol 2008 , 79:92-98
- [19] Fujii S,Takakura K, Matsumura N, etal. Anatomic identification and functional outcomes ofthe nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. Gynecol Oncol. 2007;107(1):4-13. doi:10.1016/j.ygyno.2007.08.076
- [20] Landoni F, Maneo A, Colombo A wsp.:Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer.Lancet 1997, 350: 535-540
- [21] Höckel M, Dornhöfer N:The hydra phenomen of cancer :why tumors recur locally after microscopically complete resection.Cancer Res 2005, 65:2997-3002.
- [22] Jassem J, Jassem E, Jakóbkiewicz-Banecka J i wsp.: p53 and K-ras mutations are frequent events in microscopically negative surgical margins form patients with nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2004, 100:1951-60
- [23] Chłap Z:Etiopatogeneza nowotworów.Patofizjologia -podręcznik dla studentów medycyny.Maśliński S, Dyżewski J red.PZWL Warszawa 1992:636-664
- [24] Greek DR, Bissonnette RP, Cotter TG:Apoptosis and cancer .Important advances in oncology 1994 .De Vita VTJr, Hellman S, Rosenberg SA: J.B. Lippincott Company 1994:37-52
- [25] Aranda-Anzaldo A: Towards a morphogenetic perspectives of cancer.Riv Biol 2002 ,5: 35-61
- [26] Dornhöfer N, Höckel M:New developments in the surgical therapy of cervical carcinoma .Ann NY Acad Sci 2008 ,1138:233-252 .
- [27] Höckel M, Horn LC, Hentschel B i wsp.: Total mesometrial resection: high resolution nerve sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. Int J Gynecol Cancer 2003 , 13 :791-803
- [28] Höckel M: Insight into complete excision.Lancet Oncology 2007 , 8:957-959
- [29] Höckel M, Trott S, Dornhöfer N, Horn L-C, Hentschel B, Wolf B.Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, gle-group, prospective trial. Lancet Oncol 2018; 19: 537–48.
- [30] MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993, 341:457-60
- [31] Höckel M.Total mesometrial resection:nerve sparing extended radical abdominal hysterectomy. Zentralbl Gynecol 2001: 123(5):245-9
- [32] Höckel M, Horn LC, Hentschel B I wsp.: Total mesometrial resection: high resolution nerve sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatoy.Int J Gynecol Cancer 2003 , 13 :791-803
- [33] Höckel M, Horn LC, Fritsch H:Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumor spread in stage IB-IIB cervical carcinoma : a prospective study .Lancet 2005 , 6 :751-56
- [34] Höckel M, Wolf B, Schmidt K, Mende M, Aktas B, Kimmig R et al (2019) Surgical resection based on ontogenetic cancer field theory for cervical cancer: mature results from a single-centre, prospective, observational, cohort study. Lancet Oncol 20(9):1316–1326
- [35] Höckel M, Kahn T, Einkenkel J, et al. Local spread of cervical cancer revisited. A clinical and pathological pattern analysis. Gynecol Oncol 2010;117:401–8.
- [36] Höckel M, Horn L-C, Tetsch E, Einkenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. Gynecol Oncol 2012; 125: 168–74.
- [37] Kraima AC, Derks M, Smit NN, et al. Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: implications for radical hysterectomy? Gynecol Oncol 2014; 132: 107–13.
- [38] Kimmig R., Wimberger P., Buderath P. Definition of compartment-based radical surgery in uterine cancer: radical hysterectomy in cervical cancer as ‘total mesometrial resection (TMRR)’ by Michael Höckel translated to robotic surgery (rTMRR) World J. Surg. Oncol. 2013;11(1):211.
- [39] 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.
- [40] Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer 2015;15:928-928.