

# IB (FIGO) stádiumú méhnyakrák kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachyterápia hatásosságának vizsgálata (saját eredményeink alapján)

Mayer Árpád, Nemeskéri Csaba, Póti Zsuzsa

Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

A vizsgálat célja: IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákos betegeknél a magas aktivitású preoperatív brachyterápia hatásosságát vizsgálni a műtéti preparátum szövettana, lokális státus, disszemináció és a tünetmentes túlélés alapján. Vizsgálati anyag és módszer: Az Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1993. január 1. és 1997. december 31. között 153 IB (FIGO) stádiumú különböző szövettanú méhnyakrákos beteg komplex kezelésének részeként preoperatív magas aktivitású brachyterápia (high dose rate afterloading = HDR-AL) is történt, melynek dózisa A pontra számítva  $2 \times 5,5$  Gy egy hét szünet közbeiktatásával. Műtét a preoperatív HDR-AL kezelések után általában két héten belül történt, eltérő radikálissal. A műtéti preparátum szövettani leletétől függően változott a posztoperatív sugárkezelés formája. Maradék tumor esetén ún. csonkbiztosító  $2 \times 5,5$  Gy HDR-AL kezelés történt 5 mm szövetmélységre egy hét szünet közbeiktatásával 20 mm hosszban a hüvely-csonk felső harmadára. Ezt követte a kismencede perkután megavolt-terápiája (telekobalt, lineáris gyorsító) 50 Gy dózissal box technikával, mely bizonyos esetekben a paraaortalis régió egyidejű besugárzására is kiterjedt. Negatív szövettan esetén a betegek túlnyomó hányadában posztoperatív ún. csonkbiztosító HDR-AL kezelés sem történt. Retrospektív analízissel lehetett meghatározni a rendszeresen utánkövetett méhnyakrákos betegek kezelésének eredményességét a tumormentesség, lokális recidíva, metasztázis, illetve disszemináció kialakulásának ideje alapján. Eredmények: A 153 frakcionált preoperatív HDR-AL kezelés után IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákos nőbeteg 33,4%-ában szövettanilag tumormentesség volt elérhető. A rendszeres utánkövetés (minimálisan 5 év) alatt 17 betegnél (11%) lokális recidíva, 13 betegnél (8,4%) disszemináció alakult ki, és ezen utóbbiak között 4 betegnél (2,6%) egyidejűleg lokális recidíva is fellépett. Megbeszélés: IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákban a preoperatív HDR-AL kezelés saját beteganyagunk feldolgozása alapján a lokális recidívák számát csökkenti. A műtéti preparátum negativitása ellenére az ún. csonkbiztosító HDR-AL kezelés ajánlható, de maradék tumor esetén mind a csonkbiztosító HDR-AL kezelés, mind a perkután megavolt-terápia saját beteganyagunk feldolgozása alapján ajánlott. *Magyar Onkológia 48:141-144, 2004*

Purpose: Examination of stage IB (FIGO) cervical cancer patients treated with preoperative high dose rate brachytherapy (HDR BT) on the basis of specimen histology, local control and disease-free survival. Material and method: Patients with stage IB cervical cancer were treated between 01/01/1993 and 31/1/1997 as part of complex treatment with HDR BT, the dose calculated for point A  $2 \times 5.5$  Gy, with one week interval in the Municipal Centre of Oncoradiology, Uzsoki Hospital, Budapest. Different types of surgery were carried out in general within two weeks after preoperative HDR BT. Depending on the specimen histology, postoperative radiation treatment varied. In case of residual tumor vaginal BT  $2 \times 5.5$  Gy was applied within a week; the dose was relevant to a tissue depth of 5 mm and to the upper third of vagina. This was followed by percutan irradiation (telecobalt, linear accelerator) at a dose of 50 Gy, box technique. In certain cases the paraaortal region was simultaneously irradiated. In case of negative specimen no postoperative vaginal HDR BT was applied in the majority of patients. Retrospective analysis helped to determine the effectiveness of regularly followed patients, as for local control and metastasis on the basis of the time of development of dissemination, respectively. Result: 33.4% of 153 preoperatively treated patients had tumor-free specimen. Regular follow-up (at least 5 years) showed local relapse in 17 patients (11%), dissemination in 13 patients (8.4%), and 4 among them (2.6%) had simultaneous local relapse. Conclusion: On the basis of our data it can be stated that preoperative HDR BT in stage IB cervical carcinoma decreased local relapse. In spite of negative specimen histology, vaginal HDR BT can be suggested, but if there is residual tumor, both HDR BT and percutan irradiation is suggested on the basis of our data. *Mayer A, Nemeskéri C, Póti Z. Evaluation of high-dose-rate brachytherapy of the preoperative treatment of stage IB (FIGO) cervical carcinoma. Hungarian Oncology 48:141-144, 2004*

Közlésre érkezett: 2003. október 9.  
Elfogadva: 2003. október 27.

Levelezési cím: Dr. Mayer Árpád,  
Uzsoki utcai Kórház, 1145 Budapest Uzsoki u. 29. Tel./fax: 1-251-1478, email: mayera@elender.hu

## Bevezetés

Az invazív méhnyakrákok (FIGO St IB-IIA) optimális kezelését illetően az álláspontok mind a mai napig nem egységesek, mindenekelőtt az „initialis” vagyis bevezető és a műtétet követő kezeléseket illetően (1, 2, 7). Mivel a betegek túlnyomó hányada fiatal (30-50 év közötti), és gyakran a tumor nagysága a normális anatómiát kevésbé haladja meg, szervmegtartásra törekvő kezelések is ismertté váltak (12). Ezek között a csökkentett radikalitású műtét és az azt kiegészítő kemoradioterápia a leggyakrabban használatos.

Az egyesült államokbeli Gynecology Oncology Group (GOG) a méhnyakrák lokális kiújulásának ún. rizikófaktorai között a tumor nagyságát, a mélyégi invázió mértékét, a lymphovascularis terjedést és a nyirokcsomó-érintettséget tekinti a leglényegesebbnek (5). Ezek figyelembevételével végeztek prospektív klinikai kutatásokat, mindelelőtt a kemoterápia hatásosságának tisztázására. Megállapítást nyert, hogy 10%-kal jobb eredmény várható IB (FIGO) stádiumban, amennyiben a radikális hysterectomiát és kismedencei lymphadenectomiát a posztoperatív radio-kemoterápia követi. Ezzel szemben az 50 évnél fiatalabb nőbetegeknél a neoadjuváns kemoterápia az eredményességet nem javította, viszont nagy számban léptek fel hematológiai komplikációk (1).

Más klinikai kutatás 414 beteg operábilis IB-IIA, IIB (FIGO) stádiumú méhnyakrákja retrospektív feldolgozása alapján értékeli a preoperatív brachyterápia és a posztoperatív megavoltterápia és a brachyterápia hatásosságát. Tíz éves tünetmentesség IB I stádiumban 88%-ban, IB II stádiumban 65%-ban és IIA stádiumban 48%-ban volt elérhető függetlenül attól, hogy a betegek preoperatív, vagy posztoperatív sugárkezelést kaptak (2). Ezen felmérés ugyanakkor a posztoperatív sugárkezeléssel együtt járó magasabb sugárkárosodásokra (radiation complications) is felhívja a figyelmet. Ezzel látszólag ellentmondásosnak tűnnek a stockholmi Radiumhemmet adatai, miszerint méhnyakrák IB, IIA stádiumában preoperatív intrakavitális brachyterápiát alkalmazva jelentős hányadban tumormentességet lehetett elérni (3). A szerzők az ún. patológiai komplett remissziót tekintik az egyik legfontosabb prognosztikai faktornak. Anyagukban a lokoregionális kiújulás a nyirokcsomó-pozitív és a preoperatív brachyterápiára nem reagáló (patológiai inkomplett remisszió) betegek között lényegesen magasabb volt. A primer tumor nagysága a svéd szerzők véleménye szerint a gyógyulási valószínűséget nem befolyásolja, nem tekinthető prognosztikai faktornak. Ugyanakkor a korábban is ismert egyéb prognosztikai tényezők között más szerzőkkel együtt a szövettani szerkezetet kiemelve megállapítható, hogy mucinosus/endometrioid és adenosquamosus/világossejtes adenocarcinómák rosszabb prognózissal bírnak, mint a lényegesen gyakoribb squamosus sejtes carcinómák a radikális hysterectomia és kismedencei lymphadenectomia ellenére is (4, 8, 11, 12). Az Amerikai Ráktársaság ennek ellenére a

szövettani szerkezet alapján nem lát különbséget az optimális kezelés megválasztásában (6).

A preoperatív sugárkezelés szerepét az IB-IIA (FIGO) stádiumú méhnyakrák komplex ellátásában nehéz meghatározni. Manapság is folynak prospektívnek tekinthető klinikai kutatások a preoperatív perkután megavolt-terápia és/vagy brachyterápia hatásosságának felmérésére (2, 14). Az eredmény a preoperatív sugárkezelés és a radikális műtét után statisztikailag szignifikánsan jobb, mint a radikális műtét és posztoperatív sugárkezelés után.

Magyarországon eltérő gyakorisággal és technikával végeznek preoperatív HDR-AL brachyterápiát IB-IIA stádiumú méhnyakrákokban. Korábban mindenekelőtt a párizsi és az oxfordi iskola ajánlását követve igazolták ennek hatékonyságát, a low-dose-rate (LDR) manuális technikát összehasonlítva a HDR-AL technikával (8, 9). Több szerző az eltérő frakcionálású és dózisú HDR-AL technikát alkalmazva a hatásosságot a műtéti preparátum tumormentessége, a lokális recidívák száma és a tünetmentes túlélés alapján határozza meg (9, 10).

## Anyag és módszer

Az Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1993. január 1. és 1997. december 31. között 153 IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákos beteg preoperatív HDR-AL kezelése történt ún. a pontra számított 2x5,5 Gy dózisban. A sugárkezelés 370 GBq aktivitású Ir-192 radionucleid-dal történt ABACUS besugárzástervező program és GAMMAMED 12-i (Sauerwein GMBH) készülékkel. A kezeléseket alatt nem minden alkalommal történt in vivo dozimetria, tekintettel a szerv és eszköz mozgásából adódó pontatlanságra. A preoperatív sugárkezelés és az azt két héten belül követő műtét előtt a szövettani igazoláson kívül mellkas-rtg, has- és kismedence-computertomographia (CT), valamint szükség szerint colonoscopia, cystoscopia, ritkábban a kismedence mágneses rezonancia-(MR) vizsgálata történt. A betegek átlagéletkora 45,4 év volt (23-72 év között), 110 beteg a diagnózis idején még menstruált, 43 beteg már menopausában volt. A feldolgozásra került méhnyakrákos betegek szövettani megoszlása: 134 carcinoma planocellulare (67 planocellularis egyéb megjelenés nélkül, 4 kissejtes típus, 4 nagysejtes típus, 13 keratoides, 37 non-keratoides és 9 anaplasticus). Ezekon kívül 15 betegnél adenocarcinoma, 3 betegnél carcinoma mucoepidermoides és egy betegnél carcinoma adenosquamosus volt a szövettani diagnózis.

A preoperatív HDR-AL kezelés és a műtét között eltelt idő átlagban 13,3 nap volt (1-50 nap között), 46 esetben (30%) Wertheim-típusú radikális műtét, 97 esetben (63,3%) simplex hysterectomia kétoldali adnexectomiával és a fennmaradó 10 esetben (6,7%) hysterectomia egy- vagy kétoldali adnexectomiával történt. Az egyoldali hysterectomiát saját tapasztalatunk szerint 35 évesnél fiatalabb korú, korai stádiumú méhnyaktumoros

betegeknél egyes nőgyógyászok a hormonabláció elkerülése céljából végzik.

A preoperatív HDR-AL kezelés eredményességének jó mutatója a műtéti specimen szövettana. Ez alapján határozható meg a posztoperatív sugárkezelés formája, amennyiben az egyáltalán szükséges. Saját anyagunkban 51 nőbetegnél (33,4%) maradék daganat nem volt kimutatható, és közülük 37 esetben (72%) sugárkezelés sem történt. Ugyanakkor 12 esetben (23%) a specimen szövettani negativitása ellenére posztoperatív egyedüli ún. hüvelycsonk-biztosító HDR-AL kezelés történt 2x5,5 Gy-vel egy hét szünet közbeiktatásával, mivel a primer tumor anaplasticus volt. A dózis 5 mm szövetsűrűsége 20 mm hosszban a hüvelycsonk felső harmadára volt normálva. Az ún. csontbiztosító HDR-AL kezelés a műtét után átlagban 27 nappal (11-53 nap) történt.

102 nőbetegnél (66,6%) még maradék daganat volt kimutatható, akik közül 75 betegnél (73%) két széria posztoperatív csontbiztosító HDR-AL kezelés történt a fentiekben említett feltételekkel kismencedei perkután megavolt-terápiával kiegészítve, melynek dózisa átlagban 44 Gy (40–50 Gy között) volt 6 MV energiával lineáris gyorsítóval, illetve 1,25 MV energiával telekobalt-besugárással túlnyomórészt ún. box technikával. A perkután megavolt-terápia és az ún. csontbiztosító HDR-AL kezelés között átlagban 31 nap (1–65 nap) telt el.

A rendszeres ellenőrzések a tünet- és panaszmentes méhnyakrákos betegeknél az első évben 3–6 havonta történtek fizikális vizsgálattal, kiegészítő vizsgálatokkal kiegészítve legalább egy alkalommal has-kismencede-CT-vel és mellkasröntgennel is. A Wertheim-műtétben részesült nőbetegeknél az ellenőrzések tünet- és panaszmentesség és negatív CT és mellkas-rtg. esetén évente egyszer történtek, a feldolgozott beteganyagunkban az utánkövetés a sugárkezelést követően minimum öt évig történt.

## Eredmény

A preoperatív HDR-AL kezelés eredményességét döntően a műtéti preparátum szövettani eredményével lehet meghatározni, annak ellenére, hogy a szövettani negativitás feltételrendszerére (minimálisan hány metszet alapján, hány patológusnak kell ezt véleményezni) jelenleg nincs standard forma. Anyagunkban a 153 IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákos betegnél a preoperatív HDR-AL kezelés után 51 esetben (33,4%) a műtéti preparátumban már maradék daganat nem volt kimutatható. Ezen betegek 72%-ában (37 beteg) semmilyen posztoperatív sugárkezelés nem történt, ennek ellenére egy esetben lokális recidíva és egy esetben ugyanezen beteg daganatos disszeminációja lépett fel. Ennek oka valószínűleg a patológiai feldolgozásban keresendő. Ugyanakkor 23%-ban (12 betegnél) a negatív szövettan ellenére is posztoperatív csontbiztosító HDR-AL kezelés történt (anaplasticus primer tumor), melyet követően lokális recidíva, illetve disszemináció nem alakult ki. Két betegnél szin-

tén szövettani negativitás ellenére az anaplasticus primer tumorra való tekintettel posztoperatív csontbiztosító HDR-AL kezelés és perkután sugárkezelés is történt, melyek közül az egyik betegnél helyi recidíva és ezt követő disszemináció is fellépett. Ennek oka nehezen határozható meg.

102 betegnél (66,6%) a műtéti preparátumban még maradék daganat volt kimutatható, és emiatt 75 esetben (73%) posztoperatív csontbiztosító HDR-AL kezelés és kismencedei perkután sugárkezelés történt. Az adjuváns sugárkezelés ellenére 12 betegnél lokális recidíva alakult ki, és ezek között sajnos 9 beteget disszemináció miatt veszítettünk el. A további szövettanilag pozitív betegek közül 24 esetben (23%) egyedül csontbiztosító HDR-AL kezelés történt, melyet követően két esetben helyi recidíva és ezt követő disszemináció is kialakult. A szövettanilag pozitív betegcsoportból 3 esetben (2%) semmilyen adjuváns sugárkezelésre nem került sor, mivel a betegek ezt elutasították, közülük egy betegnél lokális recidíva lépett fel.

A posztoperatív sugárkezelés után betegeinknél átlagban 17,5 hónap múlva (3–54 hónap között) alakult ki lokális recidíva, és ezen betegek nagyobb hányadában a disszemináció 21,5 hónap múlva (2 és 58 hónap között) jelentkezett. Mindez ismételtén felhívja a figyelmet az ún. elsővonalú kezelést követő ellenőrzések fontosságára, mely az első évben a műtét típusának függvényében 3–6 hónap között indokolt.

Az eredményességet tekintve összefoglalva megállapítható, hogy a 153 IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákos betegnél a preoperatív HDR-AL kezelést követően 17 esetben (11%) lokális recidíva, 13 esetben (8,4%) disszemináció alakult ki. A disszemináció betegeink közül 4 esetben a helyi recidíva után jelentkezett. Megvizsgálva a disszemináció szervi lokalizációját megállapítható, hogy az döntően kezdetben egy szervet érintve pulmonális, hepaticus és összeális volt, ritkán volt egyidejűleg több szervi metasztázis is kimutatható (beteganyagunkban összesen egy esetben).

A műtét típusa és a lokális recidívák száma között saját beteganyagunk alapján összefüggést nem találtunk, 46 Wertheim-műtétet követően 5 esetben lépett fel lokális recidíva szemben a 107 hysterectomiát és kétoldali adnexectomiát követő 12 esettel.

Külön vizsgáltuk a preoperatív HDR-AL kezeléssel összefüggésbe hozható hólyag- és végbél-mellékhatások fokát is. Beteganyagunkban direkt sugárkezeléssel összefüggésbe hozható ilyen szövődés nem alakult ki, természetesen a posztoperatív sugárkezelés után kisszámban (5-8%) reverzibilis mellékhatások jelentkeztek.

## Megbeszélés

Invazív, de korai stádiumú méhnyakrákok ellátásában a 60-as és 70-es években rutin eljárásként szerepelt a preoperatív célú üregi brachyterápia, kezdetben LDR manuális technika, majd a későbbiekben HDR-AL technika alkalmazásával. Az eltérő technikák és dózisok alkalmazásával az ered-

ményesség különböző volt, a mai napig nem eldöntött kérdés a műtétet megelőző sugárkezelés indokoltsága. Változatlanul fennáll a műtétet megelőző sugárkezelés indokoltsága a méhnyak anatómiai határait meghaladó tumoros invázió esetén (FIGO St IIA-IIB), igaz ebben az esetben inkább a perkután megavolt-terápia és az üregi brachyterápia kombinációjával, ún. downstaging elérése céljából.

A preoperatív célú HDR-AL kezelés elsődleges célja a helyi tumormentesség elérése, mely saját anyagunk feldolgozása alapján 33,4%-ban sikerült. A daganatmentesség elérése mellett célja lehet a preoperatív HDR-AL kezelésnek szételő nekrotikus tumorok devitalizációja, esetleges megkisebbitése is. Saját tapasztalatunk szerint az ún. rövid kurzusú magas aktivitású sugárforrással történő üregi brachyterápia mellékhatás nélkül elvégezhető és a gyógyulási kilátásokat javítja.

Jelenleg nem eldöntött kérdés a posztoperatív sugárkezelés indokoltsága. Saját beteganyagunkban az ún. magas rizikójú betegek esetében sem alkalmaztunk a sugárkezelést kiegészítő kemoterápiát (13).

IB (FIGO) stádiumú méhnyakrákok kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachyterápia hatásos gyógymód, ugyanakkor ennek használata nem számít standard kezelésnek. Saját beteganyagunkban a kezelés hatásosnak bizonyult, mivel 89%-ban (136 beteg) a lokális kontroll jó (recidívamentes) legalább ötéves utánkövetés alapján. A 8,4%-ban (13 beteg) kialakult disszemináció okát nyilván nem a lokálisan hatásos sugárkezelésben kell keresni.

#### Irodalom

- Aoki Y, Tomita M, Sato T, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients younger than 50 years with high-risk squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 83:263-267, 2001
- Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, et al. Operable stages IB and II cervical carcinomas: a retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54:780-793, 2002
- Beskow C, Agren-Cronqvist AK, Granath F, et al. Pathologic complete remission after preoperative intracavitary radiotherapy of cervical cancer stage Ib and IIa is a strong prognostic factor for long-term survival: analysis of the Radiumhemmet data 1989-1991. *Int J Gynecol Cancer* 12:158-170, 2002
- FIGO Reports, Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidem Biostatistics* 28:3,1, 1998
- Grigsby PW: Cervical cancer: combined modality therapy. *Cancer J* 7(Suppl 1):47-50, 2001
- Grisaru D, Covens A, Chapman B, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer* 92:2999-3004, 2001
- Hansgen G, Kuhnt T, Pigorsch S, et al. Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high risk situation. Results of a pilot study. *Strahlenther Onkol* 178:71-77, 2002
- Kim WC, Kim GE, Suh CO, et al. High versus low dose rate intracavitary irradiation for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Jpn J Clin Oncol* 31:432-437, 2001
- Mayer A, Nemeth G, Nemeskéri C, et al. Preoperative low-dose-rate brachytherapy in stage IB cervix cancer. An efficacy study. *Strahlenther Onkol* 169:716-720, 1993
- Németh Gy. Preoperatív High-Dose-Rate-Brachyterápia eredményességének összehasonlítása I/b stádiumú méhnyakrákoknál különböző besugárzási módszereket követően a műteti preparátum tumormentessége figyelembevételével. *Magyar Onkológia* 42:169-170, 1998
- Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology (third edition) Lippincott-Raven. Philadelphia-New York 1997, pp 1769-1771
- Souhami RL, Tannock I, Hohenberger R, Horiot J-C. (eds). Oxford Textbook of Oncology (second edition), Oxford University Press 2002, pp 1848
- Strauss H-G, Kuhnt T, Laban C, et al. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 178:378-385, 2002
- Wong FC, Tung SY, Leung TW, et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1254-1264, 2003

## HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS  
A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA  
által 2003-as évre meghirdetett

### „Vírusok és daganatpathologia”

címmel

#### KROMPECHER ÖDÖN

pályázat nyertesei:

I.díj: „REW215” jellegével:

I.díj: „Bagira” jellegével

II.díj: „Mokkili” jellegével:

III.díj: HPV-18” jellegével:

Molnár Viktor ÁOK IV. évfolyamhallgató

Bollobás Máté ÁOK V. évfolyamhallgató

Moskovszky Linda Eszter, ÁOK V. évfolyamhallgató

Hábel Gerda, ÁOK V. évfolyamhallgató

Budapest, 2004. április

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és  
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE