

# Patológiai komplett remisszió preoperatív, nagy dózisteljesítményű brachyterápiát követően operábilis méhnyakdaganatos betegeknel: egy prospektív, randomizált vizsgálat előzetes eredményei

Vízkeleti Júlia<sup>1,6</sup>, Pete Imre<sup>2</sup>, Vereczkey Ildikó<sup>3</sup>, Fröhlich Georgina<sup>1</sup>, Horváth Katalin<sup>4</sup>, Varga Szilvia<sup>1</sup>, Pulay Tamás<sup>2</sup>, Kásler Miklós<sup>5</sup>, Polgár Csaba<sup>1,6</sup>

<sup>5</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Központ, <sup>2</sup>Nőgyógyászati Osztály, <sup>3</sup>Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, <sup>4</sup>Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest, <sup>6</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Marosvásárhely, Románia

A munka célja preoperatív méhüri, nagy dózisteljesítményű brachyterápia (HDR BT) patológiai komplett remisszióra (pCR) gyakorolt hatásának felmérése volt egy prospektív, randomizált tanulmány előzetes eredményei alapján operábilis méhnyakdaganatos betegeknel. A vizsgálatba az Országos Onkológiai Intézetben 2005 és 2010 között 100 szövettanilag igazolt, FIGO I/A2 (n=4), I/B1 (n=51), I/B2 (n=19), IIA (n=17) és proximális I/B (n=9) stádiumú méhnyakdaganatos beteget soroltunk be: a vizsgálat „A” karján (n=50) a betegek a műtét előtt 2x8 Gy dózisu méhüri HDR BT-ban részesültek, a „B” karon (n=50) preoperatív sugárkezelést nem végeztünk. A betegeket mindkét karon Wertheim szerint terveztük operálni. A szövettani vizsgálattal meghatározott pCR-arányokat Fisher-exact teszttel vizsgáltuk. Az „A” karon 41 (82%), a „B” karon 42 (84%) esetben került sor a tervezett Wertheim-műtétre. A daganatmentes specimen aránya preoperatív BT után 26,8% (11/41), míg a kontrollcsoportnál 7,1% (3/42) volt ( $p=0,0204$ ). Operábilis méhnyakdaganatoknál a preoperatív HDR BT szignifikánsan növeli a műtéti specimen szövettani daganatmentességének arányát. A pCR lokális daganatmentességre és túlélésre gyakorolt hatásának felmérésére magasabb betegszám és hosszabb követési idő után lesz lehetőségünk. Előzetes eredményeink alapján a randomizált klinikai vizsgálat folytatása indokolt. Magyar Onkológia 56:171-177, 2012

**Kulcsszavak:** méhnyakrák, preoperatív, brachyterápia, patológiai komplett remisszió

The purpose of the study was a preliminary evaluation of the efficacy of preoperative intracavitary high-dose-rate brachytherapy (HDR BT) in sterilization of the specimen of operable cervical cancer patients enrolled into a prospective, randomized study. Between 2005 and 2010, 100 operable cervical cancer patients of FIGO stage I/A2 (n=4), I/B1 (n=51), I/B2 (n=19), IIA (n=17), and proximal I/B (n=9) were randomized in two arms: in arm „A” (n=50) allocated treatment was 2x8 Gy preoperative intracavitary HDR BT followed by radical surgery, in arm „B” (n= 50) no preoperative treatment was given before the planned radical Wertheim hysterectomy. The rates of pathologic complete remission (pCR) were compared using the Fisher-exact test. In arm „A” 41 patients (82%), in arm „B” 42 patients (84%) underwent radical hysterectomy. The rate of pCR after preoperative BT was 26.8% (11/41), while in the control group the specimen was free of tumor in 7.1% (3/42;  $p=0.0204$ ). Preoperative HDR BT for cervical cancer patients significantly increases the rate of pathologically tumor-free specimens. Longer follow-up is needed to evaluate the impact of pCR on local tumor control and survival. Our preliminary results support further enrollment of patients into our randomized clinical trial.

Vízkeleti J, Pete I, Vereczkey I, Fröhlich G, Horváth K, Varga S, Pulay T, Kásler M, Polgár C. Pathological complete remission after preoperative high-dose-rate brachytherapy in patients with operable cervical cancer: preliminary results of a prospective randomized study. Hungarian Oncology 56:171-177, 2012

**Keywords:** cervical cancer, preoperative, brachytherapy, pathologic complete remission

Levelezési cím: Dr. Vízkeleti Júlia, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Telefon: (06-1) 224-8600/3317, Fax: (06-1) 224-8600/1574, e-mail: j.keleti@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2012. március 18. • Elfogadva: 2012. április 15.

## BEVEZETÉS

A méhnyakrák kuratív kezelésében stádiumtól függően számos szakmailag elfogadott terápiás megközelítés ismert: egyedüli sebészi kezelés, preoperatív sugárterápia + műtét, műtét + posztoperatív sugárterápia/radio-kemoterápia, neoadjuváns kemoterápia + műtét, egyedüli sugárkezelés, definitív szimultán radio-kemoterápia. A nemzetközi és hazai szakmai ajánlások figyelembevételével, a rendelkezésre álló klinikai adatok (stádium, szövettan, beteg állapota, stb.) alapján, megfelelő indikációval valamennyi módszer eredményesen alkalmazható (1, 15, 20, 21). A különböző – egyes esetekben alternatív – kezelési algoritmusok közül multidiszciplináris konzílium egyedi mérlegelés alapján választja ki az adott beteg számára legmegfelelőbb terápiát.

Általánosan elfogadott, hogy in situ karcinóma (St. 0) illetve I/A1 stádiumú méhnyakrák esetén az egyedüli sebészi kezelés (konizáció, trachellektómia, vagy hiszterektoómia) elégséges. Műtéti ellenjavallat esetén egyedüli brachyterápia (BT) végezhető. Egyértelműek a szakmai ajánlások disztális II/B, III/A–B és IV/A stádiumban is, ahol definitív radio-kemoterápia javasolt, illetve IV/B stádiumban, ahol palliatív kemoterápia és sugárkezelés végzendő. Nincs azonban teljes egyetértés az I/A2, I/B1, I/B2, II/A és korai II/B stádiumok komplex kezelését illetően. Egyes intézetek – elsősorban Franciaországban és Svédországban – a műtét előtt sugárkezelést végeznek, míg az angolszász országokban a primer radikális műtét után szelektíven alkalmazott posztoperatív sugárkezelést (illetve magas rizikójú esetekben radio-kemoterápiát) részesítik előnyben (2, 3, 5, 7, 8, 14, 22). A preoperatív BT-val Magyarországon is több évtizedes tapasztalatok állnak rendelkezésre (12, 16–19). Prospektív, randomizált vizsgálatok hiányában azonban jelenleg nincs magas (I–II) szintű tudományos evidencia, ami alapján a preoperatív BT alkalmazásának előnyei vagy hátrányai egyértelműen megítélhetők lennének. A kérdésben közölt retrospektív, zömében egykarú vizsgálatok eredményei a preoperatív sugárkezeléssel vagy annak mellőzésével végzett műtét hatékonysága vonatkozásában közvetlen összehasonlításra nem alkalmasak, és a különböző tanulmányok következtetései sem minden esetben egybehangzóak (2, 3, 5–8, 12, 14, 16–19, 22).

Mindezek alapján a preoperatív BT szerepének tanulmányozása céljából 2005-ben Magyarországon multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatot indítottunk. A tanulmány elsődleges végpontja az 5 éves teljes túlélés, másodlagos végpontok a daganatspecifikus, relapszus- és távoli áttét-mentes túlélés, a helyi daganatkontroll, a műtéti specimén daganatmentessége (pCR), valamint a késői mellékhatások. A jelen közleményben az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 2010. februárig besorolt első 100 beteg

végleges szövettani anyagának áttekintése során nyert eredményeinket ismertetjük. A vizsgálatban részt vevő többi centrum (Semmelweis Egyetem I. Női Klinika, Pécsi Tudományegyetem, Uzsoki u.-i Kórház) beteganyagának központi feldolgozása még folyamatban van. Előzetes értékelésünk célja a műtét előtt intrakavitális BT-ban részesített betegeknel észlelt patológiai komplett remisszió (pCR) arányának összehasonlítása a preoperatív BT-ban nem részesülő kontrollcsoporttal, illetve annak felmérése, hogy milyen arányban okozza a műtéti specimén daganatmentességét az előzetes sebészi beavatkozás (pl. próbaexció, konizáció), és mennyivel növeli ezt az arányt a preoperatív BT.

## BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

A tanulmány vizsgálati protokollját az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) 2005. február 24-i ülésén engedélyezte. Az OOI-ben 5 év alatt (2010. február 4-ig) összesen 100 nőbeteget soroltunk be, akiknél szövettanilag igazolt, operábilis, invazív méhnyakkarcinómát diagnosztizáltak I/A2, I/B1, I/B2, II/A vagy proximális (parametrium kevesebb, mint 1/3-a infiltrált) II/B stádiumban. A besorolás feltétele volt a jó általános állapot (Karnofsky-érték  $\geq 70$ ), a legalább 5 éves várható élettartam, valamint a betegek tájékozott beleegyezése (ún. „informed consent”) a tanulmányban való

### 1. táblázat. A klinikai vizsgálatba sorolást kizáró feltételek

- Karnofsky-index  $< 70$
- Várható élettartam  $< 5$  év
- Primeren belgyógyászati okból inoperábilis beteg
- In situ cervixkarcinóma (pTis, 0. stádium)
- I/A1, III/A, III/B, IV/A stádium
- Disztális II/B stádium (parametrium  $> 1/3$  része infiltrált)
- Távoli metasztázis (IV/B stádium)
- Preoperatív brachyterápia végzéséhez nem megfelelő anatómiai viszonyok (pl. deformált méh, intrauterin szondahossz  $< 4$  cm)
- Fokozott sugárérzékenységgel járó állapotok (kollagén vaszkuláris betegség)
- Anamnézisben olyan hasi-kismedencei betegség (pl. tályog, gyulladás), ami a posztoperatív sugárkezelés fokozott kockázatával jár
- 5 éves anamnézisben egyéb rosszindulatú daganat, kivéve a bőr bazaliómája vagy in situ planocelluláris rákja
- Egyidejűleg terhes vagy laktáló nőbeteg
- Anamnézisben méhnyakrák miatt kapott kezelés, beleértve előzetes sugár-, kemo- vagy sebészi kezelést is (kivéve a jelen betegség miatt végzett előzetes biopszia vagy konizáció)
- A beteg kooperációs képességének hiánya (pszichiátriai vagy addiktív betegség miatt), ami a hosszú távú követést nem tenné lehetővé
- A kötelező diagnosztikai követelmények bármelyikének hiánya
- Aláírt beleegyező nyilatkozat hiánya

részvételbe és a randomizálás tényébe. A besorolás előtt teljes kivizsgálást végeztünk, mely a kolposzkópos és fizikális vizsgálaton és szövettani mintavételén kívül minden esetben magában foglalta a mellkasröntgen-, valamint a kismedencei MRI- vagy CT-vizsgálatokat is. A kismedencei CT-, illetve MRI-vizsgálatok eredménye a klinikai (FIGO) stádiumba sorolást nem befolyásolta. Ciszto- ill. rektoszkópiát csak hólyagra, illetve végbélre való terjedés gyanúja esetén, míg iv. pielográfiát csak pielektázia gyanúja esetén végeztünk. A vizsgálatba való besorolást kizáró feltételeket az 1. táblázatban soroltuk fel. A besorolásra alkalmas betegeket stádiumonként (I/A2, I/B1, I/B2, II/A, II/B) stratifikáltuk, majd lezárt borítékos módszerrel 10-es blokkokban 1:1 arányban végeztük a randomizálást. A betegek stádiumok szerinti megoszlását a két vizsgálati karon a 2. táblázatban foglaltuk össze. A betegek átlagos életkora

**2. táblázat.** A betegek stádiumok szerinti megoszlása a két vizsgálati karon

Stádium	„A” kar n (%)	„B” kar n (%)	„A”+„B” kar n (%)
I/A2	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
I/B1	26 (52%)	25 (50%)	51 (51%)
I/B2	10 (20%)	9 (18%)	19 (19%)
II/A	8 (16%)	9 (18%)	17 (17%)
II/B	4 (8%)	5 (10%)	9 (9%)
Összes	50 (100%)	50 (100%)	100 (100%)

47 év (tartomány: 28–80 év) volt. A kiindulási szövettan, amit biopsziából, konizátumból vagy abrázióból állapítottak meg, 77 betegnél (77%) laphámrák, 20 betegnél (20%) adenokarcinóma és 3 betegnél (3%) adenoszkvamózus karcinóma volt. Kismedencei képkalkotó eljárásaként 63 betegnél (63%) MRI-vizsgálatot, 28 betegnél (28%) CT-t, míg 9 betegnél (9%) CT- és MRI-vizsgálatot is végeztünk.

Az „A” karba került betegeknél a tervezett kezelés 2x8 Gy dóziszú preoperatív, üregi HDR BT volt, az „A” pontra dozírozva, a frakciók között 1 hét szünettel. Háromutas ún. Fletcher-applikátort használtunk, minimálisan 4 cm-es intrauterin aktív szondahosszal. Minden esetben in vivo dózismérést végeztünk a rektumban. A műtét az „A” karba sorolt betegeknél a preoperatív BT második frakciója utáni 10–14. napon történt. A „B” karon preoperatív sugárkezelés nem történt, az ellátás a műtéttel kezdődött. A tervezett műtét a vizsgálat mindkét karján radikális hisztarektómia + kismedencei limfadenektómia (Wertheim, Piver III) volt,

**3. táblázat.** Posztoperatív kezelés a végleges szövettani lelet alapján meghatározott rizikócsoporthoz

Rizikócsoporthoz	Posztoperatív kezelés
<b>Alacsony rizikó</b> - pCR és pN0 - non-pCR: pN0 és LVI-neg. és stromainvázio <10 mm és primer tumor <4 cm és ép sebészi szél >3 mm és grade I–II	Obszerváció
<b>Közepes rizikó</b> R0 reszekció és pN0 és parametrán terjedés nélkül, de: - grade III tumor és/vagy - LVI-poz. és/vagy - stromainvázio 10 mm felett és/vagy - primer tumor >4 cm és/vagy - közeli (<3 mm) sebszél és/vagy - adenokarcinóma	Kombinált RT (tele- és brachyterápia): - 2x7 Gy vaginális HDR BT + 45 Gy kismedencei teleterápia
<b>Magas rizikó</b> - pozitív sebészi szél (R1/R2) és/vagy - pozitív nyirokcsomó-státusz (pN1) és/vagy - szövettanilag igazolt parametrán terjedés	Szimultán radio-kemoterápia: - 2x7 Gy vaginális HDR BT + 45 Gy kismedencei teleterápia + heti 40 mg/m <sup>2</sup> ciszplatin iv. (5–6 ciklus)

pCR = patológiai komplett remisszió; LVI = limfovaszkuláris invázio; HDR BT = high-dose-rate (nagy dózisteljesítményű) brachyterápia

indokolt esetben paraaortikus limfadenektómiával kiegészítve. A vizsgálati protokoll minimum 10 nyirokcsomó patológiai feldolgozását írta elő.

A posztoperatív kezelést a vizsgálati protokollban lefektetett egységes elvek alapján végeztük, a végleges szövettani lelet alapján meghatározott rizikócsoporthoz szerint (3. táblázat).

A jelen feldolgozás során a két kezelési kar betegeinél a végleges szövettani lelet alapján daganatmentes specimennek (pCR) arányát Fisher-exact teszttel hasonlítottuk össze. Statisztikailag szignifikáns különbséget  $p < 0,05$  értéknél állapítottunk meg.

## EREDMÉNYEK

Az 50 „A” karba sorolt betegből 41-nél (82%) történt meg a tervezett kezelés (preoperatív BT és a radikális műtét). Négy betegnél az elvégzett preoperatív kezelést követően a tervezett hisztarektómia elmaradt: 3 esetben az exploratív műtét során csak limfadenektómiát végeztünk, 1 további betegnél pedig az időközben elvégzett PET/CT-vizsgálat igazolt paraaortikus és kismedencei nyirokcsomóáttéteket,

**4. táblázat.** Patológiai komplett remisszió aránya a preoperatív brachyterápia és a stádium függvényében

Stádium	„A” kar (preop. BT igen) pCR n (%)	„B” kar (preop. BT nem) pCR n (%)	„A”+„B” kar pCR n (%)
I/A2	2/2 (100%)	0/2 (0%)	2/4 (50%)
I/B1	8/22 (36%)	3/23 (13%)	11/45 (24,4%)
I/B2	1/8 (12,5%)	0/6 (0%)	1/14 (7,1%)
II/A-B	0/9 (0%)	0/11 (0%)	0/20 (0%)
Összes stádium	11/41 (26,8%)	3/42 (7,1%)	14/83 (16,8%)

BT = brachyterápia; pCR = patológiai komplett remisszió

ezért műtéti beavatkozásra nem került sor. Mind a 4 beteg definitív radio-kemoterápiás kezelésben részesült. Egy beteg preoperatív kezelés nélkül került műtetre, 1 beteg a besorolást követően, 2 további beteg pedig a preoperatív BT-t követően többet nem jelentkezett intézetünkben. Egy betegnél májajttét igazolódott, palliatív ellátásban részesült.

Az 50 „B” karba sorolt betegből 42-nél (84%) került sor az eredetileg tervezett Wertheim-műtetre. Három betegnél exploratív laparotómia és nyirokcsomó-mintavétel történt hisztorektómia nélkül, ebből 2 esetben pozitív nyirokcsomók miatt definitív radio-kemoterápiás ellátásban részesültek a betegek, 1 esetben az eltávolított nyirokcsomók negatívnak bizonyultak, a beteg további ellátásáról nincs információnk. Három betegnél a besorolás után elvégzett további kivizsgálások előrehaladottabb stádiumot igazoltak, ezért műtét végül nem történt, definitív radio-kemoterápiás kezelést javasolt az onkológiai bizottság. Két további beteg a besorolás után többet nem jelentkezett intézetünkben.

**5. táblázat.** A betegek rizikó csoportba sorolása a szövettani lelet alapján

	Alacsony rizikócsoport		Közepes rizikócsoport		Magas rizikócsoport	
	„A” kar (preop. BT igen)	„B” kar (preop. BT nem)	„A” kar (preop. BT igen)	„B” kar (preop. BT nem)	„A” kar (preop. BT igen)	„B” kar (preop. BT nem)
I/A2	2	1	0	0	0	1
I/B1	10	8	7	8	6	6
I/B2	2	0	3	5	2	2
II/A	1	0	3	2	2	5
II/B	0	1	1	1	2	2
Összes	15 (37%)	10 (24%)	14 (34%)	16 (38%)	12 (29%)	16 (38%)

A Wertheim szerint műtött betegeknél (n=83) az eltávolított nyirokcsomók átlagos száma 23 (tartomány: 3–61) volt. Szövettani vizsgálattal 24 betegnél (29%) találtunk pozitív nyirokcsomókat (pN1).

A pCR arányát, illetve a kezelési karok és stádiumok szerinti eloszlását a 4. táblázatban foglaltuk össze. Az „A” karban észlelt 26,8%-os és a „B” karban regisztrált 7,1%-os pCR között a különbség az alacsony esetszám ellenére is erősen szignifikánsnak (p=0,0204) bizonyult. Alacsonyabb stádiumoktól a magasabbak felé haladva a pCR aránya fokozatosan csökkent, II. stádiumban nem regisztráltunk pCR-t.

A végleges szövettani lelet alapján történő rizikócsoportba sorolás eredményét az 5. táblázatban foglaltuk össze. Az „A” karba sorolt betegek 37%-ánál (n=15) nem volt szükség posztoperatív sugárkezelésre, míg a „B” karon ugyanez az arány csak 24% (n=10) volt (p=0,1517). A preoperatív BT-ban részesített betegek 29%-ánál (n=12), míg az egyedüli műtéttel ellátott betegek 38%-ánál (n=16) volt szükség posztoperatív radio-kemoterápiára (p=0,2685).

A daganatos események és késői mellékhatások elemzésére az eddig eltelt átlagosan 18 hónapos (tartomány: 1–56 hónap) követési idő még nem ad lehetőséget, de a preoperatív BT-val összefüggésbe hozható súlyos (grade 3–4) mellékhatást eddig egy esetben sem észleltünk.

## MEGBESZÉLÉS

Az operábilis méhnyakrák kezelésében a preoperatív sugárkezelés célja a tumor megkisebbitése („downsizing”, esetleg „downstaging”), a daganatsejtek devitalizálása, ezáltal az ablasztikus műtét esélyének növelése, illetve ideális esetben a daganat műtét előtti teljes eliminálása (pCR elérése), melynek köszönhetően bizonyos esetekben az utókezelés elhagyható vagy annak radikalitása csökkenthető (2, 3, 22). A rendelkezésre álló retrospektív vizsgálatok eredményeit

**6. táblázat.** Patológiai komplett remisszió aránya preoperatív sugárkezelés után és annak hatása a lokális daganatkontrollra és teljes túlélésre

Intézet	Stádium	N	Követés (év)	Preoperatív RT	pCR (%)	5 éves LTK (%)	5 éves TT (%)
Radiumhemmet (3)	I/B–II/A	121	6	40–45 Gy LDR BT	79	98 (pCR); 46 (non-pCR)	95 (pCR); 46 (non-pCR)
Tenon Hosp., Paris (2)	I/B1–II/B	246	9	50–75 Gy LDR BT	72	94 (pCR); 76 (non-pCR)	89 (St. I/B1); 61 (St. I/B2) 63 (St. II/A); 47 (St. II/B)
Tenon Hosp., Paris (8)	IB2–II/B	92	4	40,5 Gy tele + Cis-5FU; 40,5 Gy tele + Cis-5FU + 20 Gy LDR BT	37 63	95 (pCR); 74 (non-pCR)	NA
Marseille (22)	I/A2–II/A	192	5	60 Gy LDR BT	71	96	91
IQR, Paris (5)	I/B–II/B	441	>7	60 Gy LDR BT	NA	86	87
IQR, Paris (14)	I/A2–III/B	33	NA	60 Gy LDR BT; 45 Gy tele + Cis + 15 Gy LDR BT	52 56	NA	NA
Sao Paulo (9)	II/B	67	6	45 Gy tele + 12 Gy HDR BT	40	96 (pCR); 86 (non-pCR)	72 (pCR); 54 (non-pCR)
Uzsoki Kh. (12)	I/B	153	>5	2 x 5,5 Gy HDR BT	33	89	NA
OOI (16)	I/B	60	NA	1 x 7 Gy HDR BT	45	NA	NA
SE I. Női Kl. (18)	I/A2–II/B	501	>5	2 x 5,5 Gy HDR BT	23	96 (pCR); 85 (non-pCR)	94 (pCR); 66 (non-pCR)
Jelen tanulmány – „A” kar	I/A2–II/B	41	1,5	2 x 8 Gy HDR BT	27	NA	NA

LDR = low-dose-rate; HDR = high-dose-rate; BT = brachyterápia; Cis = Cisplatin; 5FU = 5-fluorouracil; pCR = patológiai komplett remisszió; LTK = lokális tumorkontroll; TT = teljes túlélés; IQR = Institute Gustave Roussy; OOI = Országos Onkológiai Intézet; SE = Semmelweis Egyetem; NA = nincs adat

a 6. táblázatban foglaltuk össze. Nagy dózisu (45–75 Gy) egyedüli LDR BT-val a pCR aránya 52–79%, míg a kisebb összdózisu HDR BT-val végzett szériákban ugyanez az arány 23–45% volt (2, 3, 12, 14, 16, 18, 22). Egyes intézetekben – előrehaladottabb (I/B2-II/B) stádiumokban – a preoperatív sugárkezelést kombinált formában (tele- és brachyterápia) alkalmazzák, illetve újabban szimultán kemoterápiával egészítik ki, amit ún. adjuváns hisztrektómia követ (8, 9, 14). A vizsgálatok nagy része igazolta, hogy a preoperatív BT hatására bekövetkező pCR mellett jobb lokális tumorkontroll és teljes túlélés érhető el, mint a sugárkezelésre rosszul vagy egyáltalán nem reagáló esetekben (2, 3, 8, 9, 18).

Sajnos a preoperatív sugárkezeléssel nyert tapasztalatokat csak retrospektív, nagyrészt ún. egykarú (kontrollcsoport nélküli) vizsgálatokból ismerjük, így a preoperatív radioterápiával és az egyedüli műtéttel elért eredmények közvetlen összehasonlítására kevés lehetőségünk adódik. A kevés összehasonlító vizsgálat egyikét a párizsi Tenon

Kórház munkatársai közzölték (2). Retrospektív feldolgozásukban 414 I/B1, I/B2, II/A és proximális II/B stádiumú betegből 246-ot kezeltek 65 Gy dózisu preoperatív LDR BT-val, míg 168 betegnél posztoperatív sugárkezelést végeztek 45–50 Gy kismedencei teleterápia és/vagy 20–50 Gy vaginális LDR BT formájában. A preoperatív BT-val kezelt betegeknél csak magas rizikó (R1 reszekció, pN1 státusz, nyirokérbetörés vagy 4 cm-nél nagyobb reziduális tumor) esetén adtak 45 Gy dózisu posztoperatív kismedencei sugárkezelést. Preoperatív BT után a pCR aránya 72% volt, de a sugárkezelés szekvenciája (preoperatív vs. posztoperatív) önmagában nem befolyásolta a túlélési eredményeket. Ezzel szemben a preoperatív BT hatására bekövetkezett pCR önálló, szignifikáns prediktora volt az 5 éves betegségmentes túlélésnek (93% pCR vs. 71% non-pCR esetén;  $p < 0,001$ ). Ezen kívül a reziduális tumor mérete (1 cm alatti vs. feletti reziduuum) is szignifikáns hatással volt a relapszusmentes túlélésre. A posztoperatív késői mellékhatások elemzésekor

megállapították, hogy a preoperatív BT nem emelte a grade 3–4 komplikációk arányát, míg a posztoperatív kismedencei besugárzás szignifikánsan növelte a súlyos mellékhatások arányát (22% vs. 7%;  $p=0,0002$ ).

A preoperatív sugárkezelést támogató közlemények ellenére – illetve azok hiányosságait figyelembe véve – az angolszász országokban általában az elsődleges műtéti kezelést részesítik előnyben (1, 15). Mindazonáltal az Egyesült Államokban is vannak pozitív tapasztalatok a preoperatív BT alkalmazásával kapcsolatban. Mundt és mtsai (13) 43 I/B–II/A stádiumú, 2 cm-nél nagyobb átmérőjű méhnyaktumoros betegnél 45 Gy dózisu preoperatív LDR BT után átlagosan 25 nappal végeztek radikális hiszterektomíát. A betegek 22,5%-ánál volt daganatmentes a műtéti specimen. Kismedencei recidívát egyetlen olyan betegnél észleltek, akinél lázas állapot miatt nem tudták leadni a teljes dózisu preoperatív BT-t. Felmérésükben a betegségmentes túlélés legfontosabb prognosztikai faktorának a nyirokcsomó-érintettség bizonyult ( $p<0,0004$ ), de tendencia mutatkozott a jobb betegségmentes túlélésre a daganatmentesen vagy csak fokális mikroszkopikus reziduummal műtött betegeknél is ( $p=0,18$ ).

Irodalmi adatok szerint a radikális hiszterektomíában részesített betegeknél 15%-ban várható a daganat kiújulása, és ezeknek kb. negyedét teszik ki az ún. középvonali kismedencei lokális recidívák (4, 11, 10). Ezek megelőzésében fontos szerepe lehet a válogatott beteganyaggon végzett preoperatív BT-nak, amivel jelentős mellékhatások nélkül is kiváló lokális tumorkontrollt lehet elérni.

A hazai klinikai gyakorlatban az 1960-as évektől kezdődően a korai stádiumú méhnyakrákok ellátásában rutinszerűen alkalmazták kezdetben a kis dózisteljesítményű, LDR (low-dose-rate), majd a nagy dózisteljesítményű, HDR BT-t (12, 16, 17, 19). Az Uzsoki utcai Kórház 2004-ben publikált retrospektív tanulmánya szerint 153 I/B stádiumú méhnyakrákos betegnél az egy hét intervallummal leadott  $2 \times 5,5$  Gy dózisu preoperatív HDR BT 33,4%-ban eredményezett daganatmentes szövettani speciment (12). Tapasztalataik szerint a  $2 \times 5,5$  Gy dózisu preoperatív HDR BT érdemi mellékhatás veszélye nélkül elvégezhető. Németh (17) 60 I/B stádiumú betegnél  $1 \times 7$  Gy HDR BT után 45%-ban észlelt pCR-t. A jelen tanulmányban a pCR aránya a nagyobb dózisu ( $2 \times 8$  Gy) preoperatív HDR BT ellenére is kissé alacsonyabb (26,8%) volt, amit azzal magyarázhatunk, hogy randomizált vizsgálatunkba II/A és proximális II/B stádiumú betegeket ( $n=26$ ) is besoroltunk, akiknél egy esetben sem következett be pCR. A preoperatív BT-ban részesült I/A2–I/B2 stádiumú betegeinknél 34,3%-ban, míg I/A2–I/B1 stádiumban 41,7%-ban értünk el pCR-t. Papp és mtsai (18) 501 preoperatív BT-val és Wertheim-műtéttel kezelt, I/A2–II/B stádiumú betegenél 23%-ban észlelt pCR-t, ami saját eredményeinkkel összemérhető.

Randomizált vizsgálatunk előzetes eredményei bizonyítják, hogy a preoperatív BT jelentős szerepet játszik a műtéti preparátum daganatmentessé tételében, mivel preoperatív sugárkezelés nélkül mindössze 7,1%-ban észleltünk tumormentes speciment. Utóbbi esetekben valószínűsíthető, hogy az előzetes sebészi beavatkozás (excízió, konzízió) során már sikerült a teljes daganatszövet eltávolítása.

Eredményeink azt is igazolják, hogy a preoperatív BT alkalmazásával a betegek posztoperatív kezelés szempontjából kedvezőbb rizikócsoportha kerülhetnek – a preoperatív BT hatására a posztoperatív kismedencei sugárkezelés 13%-kal több betegnél (37% vs. 24% alacsony kockázatú beteg) volt mellőzhető, illetve a posztoperatív szimultán radio-kemoterápiát igénylő magas kockázatú betegek aránya 38%-ról 29%-ra csökkent. Bár a jelen esetszám mellett a különbség statisztikailag még nem szignifikáns, korai eredményeink abba az irányba mutatnak, hogy a preoperatív BT lehetőségét biztosíthat a kevésbé agresszív adjuváns kezelések alkalmazására, illetve bizonyos esetekben annak mellőzésére is. Más vizsgálatok is alátámasztották, hogy a preoperatív BT alkalmazásával a betegek egy része megkímélhető a bél- és hólyag-mellékhatások nagy részéért felelős külső kismedencei besugárzástól (2, 3, 22).

A kedvező hazai és nemzetközi tapasztalatok ellenére sem tudjuk azonban, hogy a preoperatív BT hatására bekövetkező pCR révén javítja-e a daganatmentes- és/vagy teljes túlélést. Ebben a vonatkozásban a Debreceni Orvostudományi Egyetem 324 IB–IIA stádiumú méhnyakrákos beteg retrospektív értékelését közölte, akik közül 227 beteg kapott preoperatív BT-t (19). Eredményeik alapján a preoperatív sugárkezelés nem javította a túlélési eredményeket. A véletlenszerű besorolás (randomizálás) hiányában azonban ebből a tanulmányból messzemenő következtetéseket nem lehet levonni.

2009-ben az Institut Gustave Roussy munkacsoportja közölte dozimetriai és klinikai eredményeit 39, jórészt I/B1 stádiumú betegről, akiket 60 Gy dózisu MRI-alapon tervezett preoperatív LDR BT-ban részesítettek (7). A szövettani vizsgálatnál 60%-ban találtak pCR-t. A nyirokcsomó-pozitív betegeket posztoperatív radio-kemoterápiában részesítették. A 4 éves teljes túlélés 94%, a betegségmentes túlélés 86% volt. A kiváló helyi daganatmentesség és az alacsony toxicitás miatt felvetették egy randomizált tanulmány ötletét, ami lehetőséget adna a primer sebészi beavatkozás és a preoperatív brachyterápiát követő műtét eredményességének összehasonlítására.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Operábilis méhnyakrákos betegeknél a preoperatív HDR BT szignifikánsan növeli a műtéti specimen szövettani daganatmentességének arányát, aminek köszönhetően a be-

tegek egy részénél a posztoperatív sugárkezelés és/vagy radio-kemoterápia mellőzhető. A pCR lokális daganatmentességre és túlélésre gyakorolt hatásának felmérésére magasabb betegszám és hosszabb követési idő után lesz lehetőségünk. Előzetes eredményeink alapján a klinikai vizsgálat folytatása indokolt.

## IRODALOM

1. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 78:79–91, 2002
2. 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
3. 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
4. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138:550–555, 1980
5. Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix—the Villejuif experience, 1975–1984. *Radiation Oncol* 23:66–73, 1992
6. Grigsby PW, Perez CA, Chao KSC, et al. Lack of effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA treated with preoperative irradiation and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:645–651, 1999
7. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, et al. DVH parameters and outcome for patients with early-stage cervical cancer treated with preoperative MRI-based low dose rate brachytherapy followed by surgery. *Radiation Oncol* 93:316–321, 2009
8. Huguet F, Cojocariu OM, Levy P, et al. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage I/B2, IIA, and II/B carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1508–1515, 2008
9. Jacinto AA, Castilho MS, Novaes PE, et al. Preoperative external beam radiotherapy and reduced dose brachytherapy for carcinoma of the cervix: survival and pathological response. *Radiat Oncol* 2:9, 2007
10. Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 30:381–387, 1988
11. Look KY, Rocereto TF. Relapse patterns in FIGO IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 38:114–120, 1990
12. Mayer Á, Nemeskéri Cs, Póti Zs. IB (FIGO) stádiumú méhnyakrák kezelésében a preoperatív magas aktivitású brachyterápia hatásosságának vizsgálata (saját eredményeink alapján). *Magyar Onkológia* 48:141–144, 2004
13. Mundt AJ, Waggoner S, Herbst A, et al. Preoperative intracavitary brachytherapy in early-stage cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 22:73–77, 1999
14. Muschitz S, Petrow P, Briot E, et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiation Oncol* 73:187–194, 2004
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cervical Cancer. [www.nccn.org](http://www.nccn.org), 2011
16. Németh Gy, Naszály A, Takácsi Nagy L. A méhnyak és méhtestrák preoperatív sugárkezelésének eredményei az elsődleges daganatmentesség és az 5 éves túlélés szempontjából. *Magyar Nőorvosok Lapja* 42:526–528, 1979
17. Németh Gy. Preoperatív high-dose-rate brachyterápia eredményességének összehasonlítása I/b stádiumú méhnyakrákoknál különböző besugárzási módszereket követően a műtéti preparátum tumormentessége figyelembevételével. *Magyar Onkológia* 42:169–170, 1998
18. Papp Z, Csapó Zs, Mayer Á, et al. Wertheim-műtét: 501 operált méhnyakrákos beteg öt éves túlélési adatai. *Orvosi Hetilap* 147:537–545, 2006
19. Póka R, Szluha K, Hernádi Z, et al. Analysis of survival in stage Ib and Iia cervical cancer treated with or without preoperative local radiotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 16:208–211, 1995
20. Pulay T, Polgár Cs, Udvarhelyi N, et al. A méhnyak daganatai. In: *Az onkológia alapjai*. Ed. Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 2011, pp. 655–686
21. Pulay T, Gődény M, Krommer K, et al. A méhnyakdaganatok ellátása. In: *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei*. Ed. Kásler M. Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 389–405
22. Resbeut MR, Alzieu C, Gonzague-Casabianca L, et al. Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: Analysis of extent of surgery on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:873–881, 2001