

Műtét előtti üregi sugárkezelés jelentősége méhtestrák eseteiben*

PÓKA RÓBERT DR.¹, SZLUHA KORNÉLIA DR.²

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika¹, Radiológiai Klinika², Debreceni Orvostudományi Egyetem, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS A DOTE Női Klinikáján 1978 és 1993 között 1019 méhtestrákos beteget kezeltek. 817 esetben a kezelés alapköve a függelékekkel együtt elvégzett méheltávolítás volt. Ötszázhuszonhat esetben a műtetre bevezető helyi sugárkezelést követően, 291 esetben pedig anélkül került sor. A szerzők visszatekintő tanulmányban vizsgálták meg azt, hogy a két betegcsoport túlélésében van-e olyan különbség, amely a műtét előtti helyi sugárkezelés alkalmazásával, illetve annak elhagyásával magyarázható. A differenciáltsági fok megoszlása a két betegcsoportban azonos volt (G1 63,7 és 65%, G2 21,8 és 20,8%, G3 12,1 és 8,4% sorrendben a műtét előtti üregi sugárkezelést nem kapott és kapott csoportokban). A méhfal beszűrtség mértékének megoszlása kedvezőbb volt a műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek csoportjában (M0 16,6 és 23,4%, M1(<1/3) 35,3 és 41,7%, M2(>1/3,<1/2) 15,6 és 8,6%, M3(>1/2) 23,2 és 14,1% sorrendben a műtét előtti üregi sugárkezelést nem kapott és kapott csoportokban). A helyi sugárkezelést követően műtött betegek között 60% volt a korai stádiumok (patológiai IA, IB és IC) gyakorisága, szemben a bevezető helyi besugárzás nélkül műtöttek közötti 68,9%-kal. A méhnyálkahártya mirigyráktól eltérő szövettani típusok (adenocanthoma, laphám-mirigyrák, világos-sejtes rák, szemölcsös-savós mirigyrák stb.) előfordulása 8,3 illetve 3,4% volt a műtét előtti üregi sugárkezelést nem kapott és kapott csoportokban.

Tekintettel a legfontosabb kockázati tényezők megoszlásában észlelt különbségekre, a két csoport túlélésének összehasonlítását a legfontosabb kórijóslati tényezők szerint végezték el. Vizsgálatukban csak azokat a sebészi-szövettani I stádiumú, méhnyálkahártya mirigyrák eseteket vették figyelembe, amelyeknél a differenciáltsági fok és a méhfal beszűrtség mélységére vonatkozó adatok is rendelkezésre álltak.

*Prof. Dr. Lampé László 70. születésnapjára

Levelezési cím:

Dr. Póka Róbert

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Női Klinika

4012 Debrecen, Pf.37

Telefon (36 52) 417144 Fax (36 1) 417 171, (36 1) 153 288

A műtét előtti üregi sugárkezelés után és az anélkül műtött esetekben egységes műtét utáni kiegészítő sugárkezelési elvek érvényesültek. Az alapelv az volt, hogy, ha az eltávolított méhben a daganat jelen volt, a teljes kiegészítő sugárkezelést indokoltnak tartották. Ennek megfelelően a műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek M1, M2 és M3 eseteinek 91,5%-a kapott kiegészítő besugárzást, többségben (70,1%) együttes külső és belső sugárkezelést. A műtét előtti üregi kezeléseknél nélkül műtött M1, M2 és M3 esetek 93,4%-a szintén kapott kiegészítő sugárkezelést, mely az esetek többségében (77,3%) együttes üregi és külső besugárzásból állt. Kiegészítő sugárkezelést akkor is végeztek, ha a daganat nem terjedt a méhfalba (MO). Ennek aránya műtét előtti üregi sugárkezelés után műtöttek csoportjában 43,1%-ban, a másik csoportban 58,3%-ban volt. A műtét előtti üregi sugárkezelés után eltávolított méhek közel 10%-a volt daganatmentes. Az egyes csoportok túlélésének vizsgálatát life-table módszerrel végezték. A kumulatív túlélési hányadot a kórisme felállításakor várható hátralevő élettartam hányada függvényében határozták meg. A görbék összehasonlítására log-rank tesztet, a várható és megfigyelt gyakoriságok különbségének statisztikai vizsgálatára X^2 próbát alkalmaztak.

Sebészeti I stádiumú magasan differenciált esetek (G1) túlélésében nem volt különbség attól függően, hogy kaptak-e bevezető helyi sugárkezelést. A két csoport között nem volt lényeges különbség a méhfal beszűrtség mélységének megoszlásában. Közepesen differenciált sebészeti I stádiumú daganatok esetén lényegesen jobb volt a műtét előtti üregi sugárkezelésben részesült betegek túlélése. A műtét előtti üregi sugárkezelés nélkül kezelt betegek kedvezőtlenebb túlélését azonban az is magyarázhatja, hogy ebben a csoportban az M2 + M3 esetek gyakorisága 58,6% volt, szemben a másik csoport 30%-os gyakoriságával. Az alacsonyan differenciált (G3) sebészeti I stádiumú esetek túlélésében nem volt különbség attól függően, hogy kaptak-e műtét előtti üregi sugárkezelést vagy sem. A méhfal mélyebb beszűrtségének gyakoribb előfordulása a műtét előtti sugárkezelésben nem részesültek között (57,9 és 43,4%) a G3 daganatok eseteiben is torzította az összehasonlítást.

Következtetésként megállapítják, hogy korai stádiumú magasan differenciált méhtestrákok túlélését a műtét előtti üregi su-

gárkezelés nem javítja. 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. Alacsony differenciáltsági fok esetén jelentős arányú a méhnyakra és a méhen kívülre történő terjedés, a műtét előtti üregi sugárkezelés a túlélést nem javítja.

Kulcsszavak méhtestrák, műtét előtti sugárkezelés, túlélés

ABSTRACT Between 1978 and 1993, 1019 cases of endometrial cancer were treated at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical School of Debrecen, Hungary. In 817 cases, a simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Five hundred and twenty-six patients had preoperative brachytherapy (preoperative group), and 291 patients underwent surgery without preoperative irradiation (non-preoperative group). In a retrospective study, we analysed the differences between the two groups regarding whether there is any survival advantage attributable to preoperative brachytherapy. There was no difference between the two groups in the distribution of grades (G1 63.7 and 65%, G2 21.8 and 20.8%, G3 12.1 and 8.4% in the non-preoperative and preoperative groups, respectively). The depth of myometrial infiltration showed a more favourable distribution in the preoperative group as compared to the non-preoperative group (M0 16.6 and 23.4%, M1 (<1/3) 35.3 and 41.7%, M2 (>1/3<1/2) 15.6 and 8.6%, M3 (>1/2) 23.2 and 14.1%). Among cases who had preoperative brachytherapy, the frequency of early stage disease (pathological IA, IB and IC) was 60% compared to 68.9% of patients without preoperative radiotherapy. Histological types other than endometrioid adenocarcinoma (e.g. adenoacanthoma, adenosquamous carcinoma, clear cell carcinoma, serous papillary adenocarcinoma etc.) occurred in 8.3 and 3.4% of non-preoperative and preoperative group, respectively. Considering the differences in the important prognostic features between the two groups, survival comparison was controlled for all available prognostic factors. The study composed of pathologic stage I endometrioid adenocarcinoma cases and the data were analysed according to the grade and depths of myometrial invasion.

There was a uniform policy of postoperative adjuvant radiotherapy in the two groups. The bottomline was that any residual disease in the operative specimens indicates postoperative adjuvant radiotherapy. Accordingly, 91.5% patients who had preoperative brachytherapy and subsequently the histology showed a degree of myometrial invasion (M1, M2 and M3) received postoperative radiotherapy, the majority (70.1%) had a combination of intracavitary and external beam radiation. Over ninety-three percent of patients without preoperative brachytherapy, who subsequently were found to have a degree of myometrial invasion (M1, M2 and M3), received postoper-

ative adjuvant radiotherapy, mostly (77.3%) a combination of intracavitary and external beam irradiation. Generally, postoperative radiotherapy was also indicated in the absence of myometrial invasion. Among cases in the preoperative group with disease localised to the endometrium (M0), 43.1% had postoperative radiotherapy compared to 58.3% of similar cases in the non-preoperative group. The frequency of sterilised operative specimens was 10% in the preoperative group. The life-table method was used for survival analysis. Cumulative disease-free survival probabilities were calculated as a function of the proportion of normal remaining life. Survival curves were compared by log-rank test. The χ^2 -test was used to assess statistical differences between the observed and expected number of events in the compared groups.

Among well differentiated pathologic stage I cases, there was no difference in the disease-free survival of patients who had and those who did not have preoperative intracavitary radiation. The two groups had no difference with regard to the distribution of the depth of myometrial invasion. Patients with moderately differentiated pathologic stage I disease treated with preoperative brachytherapy had significantly better disease-free survival than those without preoperative radiotherapy. However, the improved survival could be due to the more favourable frequency of deep myometrial invasion (M2 + M3) among patients with preoperative brachytherapy (30 versus 58.6%). Patients with poorly differentiated pathologic stage I tumours showed no difference in progression-free survival. The comparison of preoperative and non-preoperative groups was again confounded by the difference in the frequency of deep myometrial invasion (43.4 versus 57.9%).

It is concluded, that the progression-free survival of well differentiated early-stage endometrial cancer is not improved by preoperative brachytherapy. In the G2 group, the survival advantage of those who received preoperative radiation is apparently due to the lower incidence of the adverse prognostic factors. In poorly differentiated tumours, there is a high risk of cervical involvement and extrauterine spread, and preoperative brachytherapy does not improve survival.

Keywords endometrial cancer, preoperative brachytherapy, survival

BEVEZETÉS Magyarországon évente 800-900 új méhtestrák eset kerül felismerésre. Hazánkban és külföldön is változatos kezelési elvek érvényesülnek, de a kezelés sarokkövét minden intézményben a függelékekkel együtt történő hasi méheltávolítás jelenti. Különösen megoszlanak a vélemények a műtét előtti és utáni sugárkezelés jelentőségéről. A helyi hagyományoknak igen nagy jelentősége van a kezelési tervek kialakításában. Azokban az intézményekben, ahol az üregi sugárkezelésnek (brachytherápiának) nagy múltja van, ott válogatás nélkül végzik a műtetre kerülő méhtestrákos betegek műtét előtti üregi

sugárkezelését (1-7). Másutt szóba sem kerül a műtét előtti üregi besugárzás (8-11). Viszonylag kevés közlemény foglalkozik azzal a kérdéssel, hogy kell-e műtét előtti üregi sugárkezelés vagy sem (12). Az összehasonlító vizsgálatok többsége arra a következtetésre jut, hogy nem szükséges (12). Számos közlemény adataiból kiderül, hogy ott sem történik meg minden alkalommal a bevezető besugárzás, ahol a régi kezelési alapelvek szerint meg kellene történnie (13). A tanulmány eltérő célkitűzése miatt a betegcsoportok más irányú bontása nem teszi lehetővé a műtét előtt sugarazott és az anélkül műtetre került betegek adatainak elemzését (13). Az elmúlt évtizedekben klinikánkon kezelt méhtrákaiban szenvedő betegek egy részénél nem végeztünk műtét előtti üregi sugárkezelést. Ennek oka részben a betegek tartózkodása volt, részben pedig technikai nehézségek akadályozták a besugárzás elvégzését. Csak úgy, mint más intézményekben, nálunk is előfordult, hogy bő, elhúzódó hüvelyi vérzés vagy tapintható függelék képlet miatt a mielőbbi műtét érdekében a műtét előtti üregi sugárkezelés elmaradt. Különösen a sebészeti-kórszövettani stádium beosztás 1988-as bevezetése óta klinikánkon is megnőtt azoknak az eseteknek a száma, amelyekben a műtét előtti üregi sugárkezelés már a kezelési tervben sem szerepelt. Figyelembe véve az évek alatt igen nagyra duzzadt esetszámot, visszatekintő összehasonlító tanulmányban kívántuk elemezni a műtét előtti üregi sugárkezelés jelentőségét.

ANYAG ÉS MÓDSZER A DOTE Női Klinikáján 1978 és 1993 között 1019 méhtrákos beteget kezeltünk. A vizsgálat tárgyát annak a 817 esetnek a túlélése képezte, akiknél a méhet a függelékekkel együtt eltávolítottuk. A vizsgált időszak behatárolásánál jelentős szempont volt az, hogy minden betegnél legalább 5 év telt el a kórisme felállítása óta, valamint az, hogy 1994-től high dose-rate (HDR) afterloading módszerre térünk át. A tanulmányba bevont betegek mindegyikénél szakaszos méhkaparással eltávolított kaparék szövettani vizsgálata igazolta a méhnyálkahártya rákját. A differenciáltsági fok (grade, G) meghatározásánál ezt a szövettani eredményt vettük alapul. A betegek műtét előtti kivizsgálása során vérkép, vér-biokémia, mellkas röntgen és a 80-as évek végétől hüvelyi ultrahang-vizsgálatot végeztünk. Ötszázhuszonhat esetben a műtetre bevezető (preoperatív) helyi sugárkezelést követően (PREOP), 291 esetben pedig anélkül (NONPREOP) került sor. A tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy a két betegcsoport túlélésében van-e olyan különbség, amely a műtét előtti üregi sugárkezelés alkalmazásával illetve annak elhagyásával magyarázható.

Kedvező belgyógyászati-aneszteziológiai vélemény birtokában hasi méheltávolítást végeztünk három eset kivételével, melyeknél a kedvező hüvelyi viszonyok és a vélhetően jó kórjósolat miatt hüvelyi úton távolítottuk el a méhet függelékeivel együtt.

A stádium meghatározását a FIGO 1988-as beosztása szerint végeztük (14). Vizsgálatainkban azonban az Annual Report

nemzetközi adatgyűjtésének megfelelő 0 (M0), <1/3 (M1), >1/3 de <2/3 (M2), és >2/3 (M3) csoportokat alkalmaztuk.

A műtét előtti üregi sugárkezelés során két vagy három ülésben az A-pontra számított 2500-3000 reu (radium equivalent unit) dózist adtunk le Co60 sugárforrásból egyenes applikátorral, utántöltő módszer alkalmazásával.

A hasi méheltávolítás extra- vagy intrafasciális voltát túlnyomó többségben nem állt módunkban megállapítani. Tekintettel a műtő orvosok nagy számára, vélhetően az esetek többségében intrafasciális méheltávolítás történt. Tanulmányunkban nem vizsgáltuk a méhnyak bevarrásának jelentőségét.

A műtét előtti üregi sugárkezelés után és az anélkül kezelt esetekben egyaránt egységes kiegészítő (posztoperatív adjuváns) sugárkezelési elvek érvényesültek. Az alapelv az volt, hogy, ha az eltávolított méhben a daganat jelen volt, a teljes kiegészítő sugárkezelést indokoltnak tartottuk. Ennek megfelelően a műtét előtti üregi sugárkezelésben részesült M1, M2 és M3 eseteknek 91,5%-a kapott kiegészítő besugárzást, többségben (70,1%) kombinált külső és belső sugárkezelést. A műtét előtti üregi kezelések nélkül műtött M1, M2 és M3 esetek 93,4%-a szintén kapott kiegészítő sugárkezelést, mely az esetek többségében (77,3%) együttes üregi és külső besugárzásból állt. Kiegészítő sugárkezelést akkor is végeztünk, ha a daganat nem terjedt a méhfalba (M0). Ennek aránya a műtét előtti üregi sugárkezelés után műtöttek csoportjában 43,1%, a másik csoportban 58,3% volt. A műtét előtti üregi sugárkezelés után eltávolított méhek közel 10%-a volt daganatmentes.

A kiegészítő együttes besugárzás részeként végzett üregi kezeléseket során Co60 forrásból 500 reu besugárzást adtunk a csomókra lapos applikátorral. A külső mezőkből végzett kismencedei sugárkezelés során 2 Gy-s adagokban 50 Gy telecobalt besugárzást végeztünk. Az eltávolított méhben kimutatható daganat esetek közül a PREOP csoport 72,1%-a (290/402), a NONPREOP csoport tagjainak pedig 81,4%-a (196/241) részesült külső sugárkezelésben. A PREOP és NONPREOP csoportok 89%-ában (358/402) illetve 88,9%-ában (214/241) végeztünk csomóbiztosító üregi sugárkezelést.

Tekintettel a legfontosabb kockázati tényezők megoszlásában észlelt különbségekre, a két csoport túlélésének összehasonlítását a legfontosabb kórjóslati tényezők szerint végezték el. Vizsgálatainkban csak azokat a sebészeti I stádiumú, méhnyálkahártya mirigyrák eseteket vettük figyelembe, amelyeknél a differenciáltsági fok és a méhfal beszűrtség mélységére vonatkozó adatok is rendelkezésre álltak.

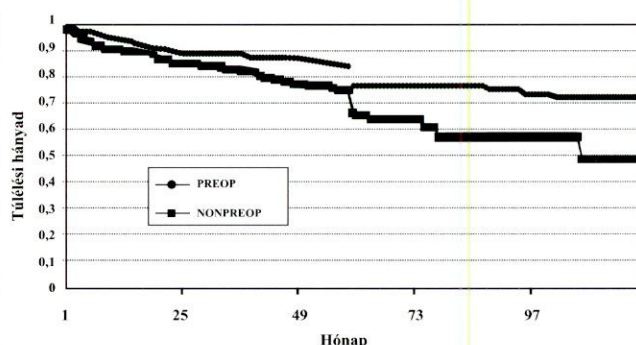
A műtét előtti sugárkezelésben részesült és anélkül műtött betegek daganatmentes túlélését a kórismézés felállításától eltelt idő függvényében határoztuk meg (1. ábra). Az egyes csoportok túlélésének vizsgálatát life-table módszerrel végeztük. A kumulatív túlélési hányadot az 1. ábra kivételével a kórisme felállításakor átlagosan várható hátralevő élettartam hányada

függvényében vizsgáltuk (15). A betegség felismerése idején várható élettartamot a KSH kor-függő halálozási adatai alapján készített táblázatból határoztuk meg. A görbék összehasonlítására log-rank tesztet, a várható és megfigyelt gyakoriságok különbségének statisztikai vizsgálatára X^2 próbát alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK A differenciáltsági fok megoszlása a PREOP és NONPREOP betegcsoportban azonos volt (1. táblázat). A méhfal beszűrtség mértékének megoszlása kedvezőbb volt a PREOP csoportban, hiszen a méhfal egyharmadát meghaladó terjedést (M2 + M3) mutató esetek gyakorisága 38,8 és 22,7% volt sorrendben a NONPREOP és PREOP csoportokban. A jellegzetes méhnyálkahártya mirigyráktól (adenocarcinoma endometrii) eltérő szövettani típusok (adenoacanthoma, adenosquamosus carcinoma, világos-sejtes rák, serosus-papillaris mirigyrák) előfordulása a NONPREOP és PREOP csoportokban 8,0 illetve 3,6% volt. A PREOP csoportban 79% a NONPREOP esetek között pedig 68,9% volt a korai stádiumok (sebészeti-szövettani IA, IB és IC) gyakorisága. Összességében, a differenciáltsági fokot is beleértve minden vizsgált kockázati tényező megoszlása kedvezőbb volt a műtét előtti besugárzásban részesült betegek között (1. táblázat). Ennek figyelembe vételével nem csoda, ha a két betegcsoport túlélésének összehasonlítása a műtét előtti besugárzásban részesült betegek javára előnyt mutat (1. ábra). Az IA, IB és IC stádiumú műtét előtti besugárzásban részesült és anélkül kezelt esetek ötéves kiújulásmentes túlélése sorrendben 93 és 93,6%, 93 és 94%, valamint 80 és 65% volt.

Több, mint ezer beteget felölelő 16 éves anyagunkban a betegek kora a méhtrák felismerésekor 29 és 95 év között változott. A műtét előtti besugárzásban részesült és nem részesült betegek átlag életkora pontosan megegyezett (60,9 év, SD = 10,5 év). Ennek ellenére fontosnak tartottuk a kiújulásmentes túlélés átlagosan hátralevő évekre való vonatkoztatását, hiszen az ötéves vagy tízéves túlélés nem ugyanazt jelenti a 40 éves és a 80 éves beteg számára. A műtét előtti besugárzásban részesült és nem részesült betegek viszonyított időtartamra vonatkoztatott daganatmentes túlélését a 2. ábra mutatja be. Hasonlóan az abszolút időskálával készült túlélési görbéhez, a műtét előtti besugárzásban részesült betegek túlélési előnye itt is egyértelmű. Tekintettel az igen széles skálán mozgó koreloszlásra, a továbbiakban ezt a módszert alkalmaztuk a daganatmentes túlélés vizsgálatára. A két görbe számszerű összehasonlítása során jelentős különbséget találtunk ($X^2 = 35,4$, $p < 0,001$).

A differenciáltsági fok megoszlása a két csoportban azonos volt, így a műtét előtti besugárzásban részesült és az anélkül műtött betegeket összevonva elemeztük ezen kórházi tényezők túlélést befolyásoló szerepét (3. ábra). A görbék különbsége



1. ábra. Daganatmentes túlélés műtéttel kezelt méhtrák esetekben

PREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek (n = 526)

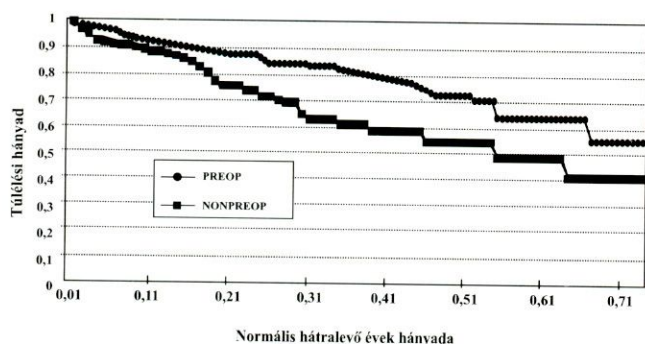
NONPREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben nem részesültek (n = 291)

statisztikailag is jelentős (G1 és G2 $X^2 = 6,1$, $p = 0,015$; G2 és G3 $X^2 = 17,9$, $p < 0,001$).

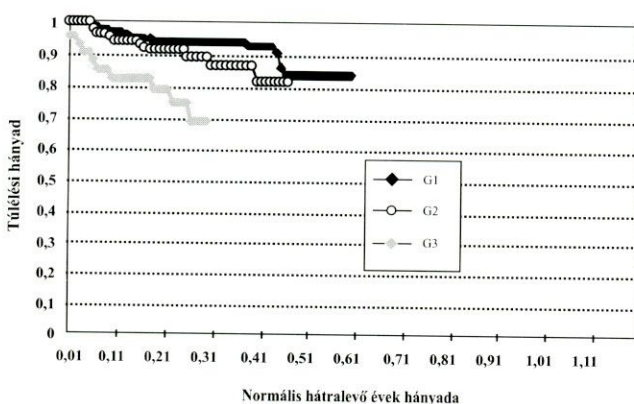
Tekintettel a legfontosabb daganat jellemzők megoszlásában észlelt különbségekre, a bevezető helyi sugárkezelésben részesült és anélkül műtött csoport túlélésének összehasonlítását az általunk figyelembe vett (1. táblázat) legfontosabb kórházi tényezőkre vonatkoztatva folytattuk. Sebészeti I stádiumú magasan differenciált esetek túlélésében nem volt különbség attól függően, hogy kaptak-e a műtét előtt helyi sugárkezelést (4. ábra). A két csoport daganatmentes túlélése statisztikailag

1. táblázat. Kórházi tényezők megoszlása műtét előtti besugárzás után és anélkül kezelt esetekben

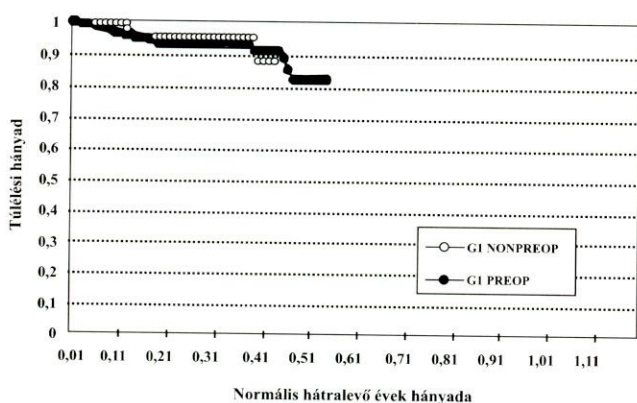
Kórházi tényező	NONPREOP (%)	PREOP (%)
Differenciáltsági fok		
G1	184 (63,7)	341 (65,0)
G2	63 (21,8)	109 (20,8)
G3	35 (12,1)	44 (8,4)
Ismeretlen	9 (2,4)	32 (5,8)
Méhfal beszűrtség		
M0	48 (16,6)	123 (23,4)
M1	102 (35,3)	219 (41,7)
M2	45 (15,6)	45 (8,6)
M3	67 (23,2)	74 (14,1)
Ismeretlen	29 (9,3)	65 (12,2)
Szövettani típus		
Mirigyrák	265 (91,7)	507 (96,6)
Adenoacanthoma	9 (3,1)	7 (1,3)
Laphám-mirigyarák	7 (2,4)	11 (2,1)
Szemölcsös-savós rák	1 (0,3)	1 (0,2)
Világos-sejtes rák	8 (2,2)	0
Ismeretlen	1 (0,3)	0
Sebészeti stádium		
IA	49 (17,0)	138 (26,3)
IB	101 (34,9)	211 (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)
Ismeretlen	33 (10,9)	74 (13,9)



2. ábra. Daganatmentes túlélés a viszonyított élettartam függvényében PREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek (n = 526) NONPREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben nem részesültek (n = 291)



3. ábra. Daganatmentes túlélés műtéttel kezelt méhtrák eseteiben a daganat differenciáltsága szerint (G1 405, G2 110, G3 42)



4. ábra. Daganatmentes túlélés sebészeti I stádiumú G1 daganatokban PREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek (n = 272) NONPREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben nem részesültek (n = 133)

sem különbözik egymástól ($X^2 = 3,29$, $p = 0,1$). A PREOP és NONPREOP sebészeti I stádiumú G1-es daganatok méhfal beszűrtségének mélysége hasonló megoszlást mutatott (2. táblázat), tehát a túlélési görbék összehasonlítását ez sem torzíja.

Közepesen differenciált sebészeti I stádiumú daganatok esetén lényegesen jobb volt a műtét előtt üregi sugárkezelésben részesült betegek túlélése (5. ábra). A műtét előtt üregi sugárkezelés nélkül kezelt betegek kedvezőtlenebb túlélését valószínűleg az magyarázza, hogy az M2 + M3 esetek gyakorisága 58,6% volt, szemben a PREOP csoportban megfigyelhető 30%-os gyakorisággal (3. táblázat). A két csoport daganatmentes túlélésének összehasonlítása jelentős előnyt mutat a műtét előtt üregi sugárkezelésben részesült betegek javára ($X^2 = 7,72$, $p < 0,01$).

2. táblázat. A méhfalba terjedés mélységének megoszlása sebészeti I stádiumú G1-es daganatokban

Méhfal beszűrtség	NONPREOP (%)	PREOP (%)
M0	43 (32,3)	91 (33,5)
M1	62 (46,6)	138 (50,7)
M2	12 (9,0)	18 (6,6)
M3	16 (12,0)	23 (8,5)

3. táblázat. A méhfalba terjedés mélységének megoszlása sebészeti I stádiumú G2-es daganatokban

Méhfal beszűrtség	NONPREOP (%)	PREOP (%)
M0	1 (3,4)	15 (18,7)
M1	11 (37,9)	41 (51,3)
M2	10 (34,5)	8 (10,0)
M3	7 (24,1)	16 (20,0)

4. táblázat. A méhfalba terjedés mélységének megoszlása sebészeti I stádiumú G3-as daganatokban

Méhfal beszűrtség	NONPREOP (%)	PREOP (%)
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)

5. táblázat. Mély méhfali beszűrtség gyakorisága eltérő differenciáltságú sebészeti I stádiumú daganatokban

Méhfal beszűrtség	NONPREOP (%)	PREOP (%)
G1	16 (12,0)	23 (8,5)
G2	7 (24,1)	16 (20,0)
G3	10 (52,6)	7 (30,4)

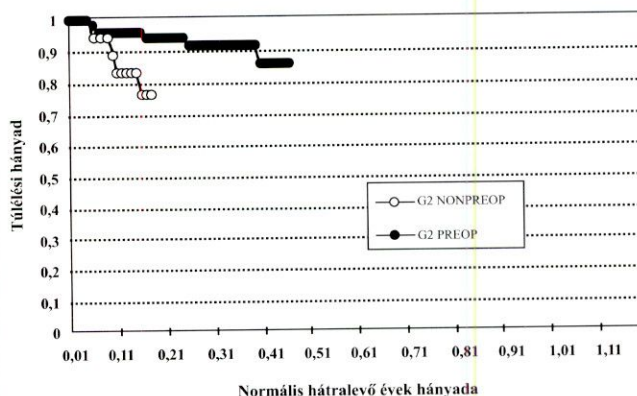
Az alacsonyan differenciált sebészeti I stádiumú esetek túlélésében nem volt különbség attól függően, hogy kaptak-e a műtét előtt besugárzást vagy sem (6. ábra). A mélyebb méhfalba terjedésnek a NONPREOP csoportbeli magasabb gyakorisága (57,9% szemben 43,4%-kal) az alacsony differenciáltságú daganatoknál is torzította az összehasonlítást (4. táblázat). A túlélési görbék összehasonlítása nem mutatott statisztikailag jelentős különbséget ($X^2 = 3,29$, $p = 0,1$).

A differenciálatlan daganatok esetében a műtét előtti üregi sugárkezelés után és az anélkül műtött esetekben is lényegesen magasabb volt a méh izomfalának felét meghaladó mélységű beszűrtség, mint a differenciáltabb esetekben (5. táblázat). Az előrehaladott esetek (>IC) gyakorisága szintén jelentősen emelkedett a kevésbé differenciált daganatokban (6. táblázat). Eredményeink arra utalnak, hogy az alacsony differenciáltságú daganatokban azért nem érvényesül a műtét előtti sugárkezelés túlélést javító hatása, mert ezekben az esetekben már igen nagy valószínűséggel kell számítani arra, hogy a daganat méhen kívülre is terjed. A kismedencei nyirok utak vagy a függelékek érintettsége esetén a műtét előtti helyi sugárkezeléstől nem várhatunk javulást a túlélésben, hiszen a helyi sugárkezelés hatósugara korlátozott. Teljes anyagunkban az alacsonyan differenciált daganatok között 35% volt az előrehaladott esetek gyakorisága. A folyamat gyakori kiterjedése G3-as esetekben indokoltá teszi a kismedencei nyirokesomók eltávolítását illetve a valódi stádium megállapító műtétet.

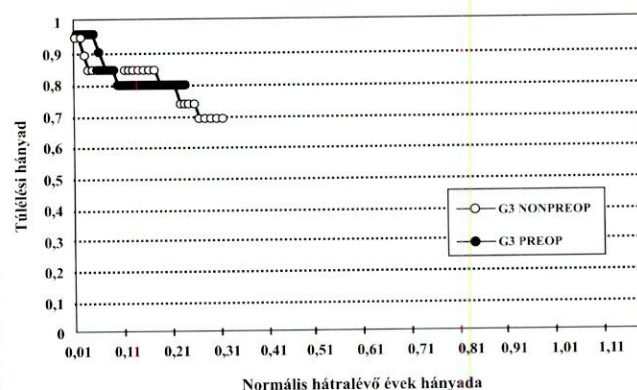
MEGBESZÉLÉS A műtét előtti üregi besugárzás a méhtestrák kezelésének egyik ellentmondásos eleme. Sok intézményben rendszeresen alkalmazzák, és talán még nagyobb azoknak az intézményeknek a száma, ahol egyáltalán nem végzik. Előrettekintő randomizált tanulmányban nem vizsgálták a műtét előtti üregi besugárzás jelentőségét. Visszatekintő 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 (14). 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 műtetre egy héttel az utolsó üregi kezelés után került sor. A sugármennyiség kiszámítása nemzetközileg elfogadott módszerrel történt. A kezelése 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 (4, 13, 16, 21). Az idézett tanulmányokban azonban legalább 2 vagy 3 hetente végeztek bevezető sugárkezelést, majd az utolsó után 1 hónappal történt a műtét.



5. ábra. Daganatmentes túlélés sebészeti I stádiumú G2 daganatokban PREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek (n = 81) NONPREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben nem részesültek (n = 29)



6. ábra. Daganatmentes túlélés sebészeti I stádiumú G3 daganatokban PREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben részesültek (n = 23) NONPREOP műtét előtti üregi sugárkezelésben nem részesültek (n = 19)

6. táblázat. Előrehaladott esetek (>IC) gyakorisága eltérő differenciáltsági fokú daganatokban

Differenciáltsági fok	N	%
G1	46/525	8,8
G2	44/172	25,6
G3	26/74	35,1

Komaki és mtsai (1) 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 sebési 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 kórimézéstől eltelt hónapok függvényében is megadtuk, előnyben részesítettük az átlagos hátralevő élettartam hányada függvényében való számítást (15, 22). A betegség felismerése idején várható élettartamot a KSH kor-függő 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.

Visszatekintő, de szigorúan ellenőrzött tanulmányunk eredményei arra utalnak, hogy a korai stádiumú, magasan differenciált méhtráka daganatmentes túlélését a műtét előtti üregi besugárzás nem javítja. Közepes differenciáltságú méhtrákák 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 (6).

A gyakori távolra terjedése G3-as esetekben indokoltá teszi a kismencedei nyirokcsomók eltávolítását illetve a valódi stádium megállapító műtét elvégzését. Ezt igazolja *Mohan és mtsai* (11) tanulmánya, mely szerint a sebészeti I stádiumban válogatás nélkül végzett teljes kismencedei nyirokcsomó eltávolítás eseteiben a méhfal beszűrtsége és a differenciáltság mértéke már elveszti kórjóslati jelentőségét. Számos tanulmány igazolta, hogy, ha daganat a méhfalba mélyen betérjed, gyakori a nyirokcsomó áttét, függetlenül a daganat differenciáltságának fokától, míg felszínes terjedés esetén csak a G3-as daganatoknál jelentős ez a veszély (17). A méhtrákák többségét nem kifejezetten onkológiai érdeklődésű nőgyógyász műti (18). 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 kismencedei nyirokcsomók eltávolításában. Műtét előtti hüvelyi doppler ultrahang és MRI vizsgálattal nagy biztonsággal megállapítható az izomfal mély beszűrtsége (19), de önmagában a differenciáltsági fok is jó összefüggést mutat a beszűrtség mélységével (5. táblázat). Megfelelő stádium megállapító műtétet az Egyesült Államokban is csak az esetek igen kis hányadában végeznek (18). Ez az eljárás többnyire csak nagyobb onkológiai központokban tartozik a szokványos eljárások közé, többségben csak a magas kockázatú betegeknek végzik (8, 11, 24). 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 stádiumban 6 (11) és 16% (10) között, sebészeti II stádiumban 7 (20) és 33% (4) között változik. Válogatás nélküli anyagban az

arány 10 (13) és 33% (1) között van. Anyagunkban 10% volt az alacsonyan differenciált esetek gyakorisága. A méhfalba terjedés mélységének műtét előtti meghatározása még a differenciáltsági fok meghatározásánál is nehezebb és pontatlanabb. Korábbi tanulmányok is megerősítették, hogy a differenciáltsági fok a méhfal beszűrtség és a méhnyak érintettségénél is jelentősebb kórjóslati tényező (6, 9). Az alacsonyan differenciált daganatok esetében a túlélés lényegesen rosszabb, mint a klinikai II stádiumú eseteké (7). A műtét előtti üregi besugárzásban részesült betegeknek még a szövettani vizsgálat sem tudja biztosan meghatározni a méhfalba terjedés mértékét. Tanulmányunk eredményei szerint a magasan differenciált és az alacsonyan differenciált sebészi I. stádiumú méhtrákák 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 M1) esetekben a műtét előtti üregi besugárzás nem javítja a túlélést (12).

IRODALOM

1. Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, Wilson JF, Mattingly R. Prognostic significance of interval from preoperative irradiation to hysterectomy for endometrial carcinoma. *Cancer* 1986; 58:873-879.
2. Maingon P, Arnould L, Magnin V, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for endometrial carcinoma: prognostic significance of the sterilization of the specimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:551-557.
3. Lehoczy O, Bösze P, Ungár L, Tóttössy B. Stage I endometrial carcinoma: Treatment of nonoperable patients with intracavitary radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 1991; 43:211-216.
4. Norén H, Granberg S, Friberg LG. Endometrial cancer stage II: 190 cases with different preoperative irradiation. *Gynecol Oncol* 1997; 41:17-21.
5. Sorbe B, Frankendal B, Risberg B. Preoperative intracavitary irradiation of endometrial carcinoma stage I by high dose rate afterloading technique. *Acta Oncol* 1989; 28:577-582.
6. Komaki R, Cox JD, Hartz A, Wilson JF, Greenberg M. Influence of preoperative irradiation on failures of endometrial carcinoma with high risk of lymph node metastasis. *Am J Clin Oncol* 1984; 7:661-668.
7. Reisinger SA, Staros EB, Feld R, Mohiuddin M, Lewis GC. Preoperative radiation therapy in clinical stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45:174-178.
8. Eltabbakh GH, 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; 38:373-380.
9. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, Hilsenbeck SG. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992; 45:142-146.
10. Irwin C, Levin W, Fyles A, Pintilie 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; 70:247-254.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. FIGO Stages - 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-127.
15. Vaidya JS, Mitra I. Fraction of normal remaining life span: a new method for expressing survival in cancer. *Br Med J* 1997; 314.
16. Krommer K. A méhtrákok diagnosztikája és kezelése. In: Cervix- és corpuscarcinomák diagnosztikája és terápiája. Szerk.: Szabó I. 1994, pp. 77-98.
17. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66:179-189.
18. 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.
19. Artner A, Bösze 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.
20. Chuang L, Burke TW, Tornos C, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1994; 58:189-193.
21. Keller G. A méhtrákok praeeoperatív sugárkezelése és a gyógyulás eredményét befolyásoló tényezők. Kandidátusi értekezés 1975.
22. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions - standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339:380-386.
23. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. 1985; Report 38
24. 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.