

A lymphographia és a preoperatív helyi sugárkezelés alkalmazásának jelentősége az Ib és IIa stádiumú méhnyakrák túlélési eredményeiben

PÓKA RÓBERT DR., SZLUHA KORNÉLIA DR.
HERNÁDI ZOLTÁN DR., JUHÁSZ BÉLA DR., LAMPÉ LÁSZLÓ DR.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikája (igazgató: Lampé László dr., egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: A Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikáján 1969 és 1986 között 234 Ib és 179 IIa stádiumú méhnyakrákos beteg került kezelésre. A preoperatív helyi sugárkezelést követően ($n_{Ib}=132$, $n_{IIa}=95$) és az anélkül végzett ($n_{Ib}=67$, $n_{IIa}=30$) Wertheim-műtéten átesett betegek túlélési görbéit life-table módszerrel vizsgáltuk stádiumonként. Szintén összehasonlítottuk a preoperatív lymphographiával nyirokcsomó áttétre gyanús betegek ($n_{Ib}=35$, $n_{IIa}=40$) túlélési görbéit azokéval akiknél a lymphographia negatív volt ($n_{Ib}=65$, $n_{IIa}=24$). Sem a preoperatív sugárkezelés, sem pedig a lymphographia negatív eredménye nem eredményezett kimutatható előnyt a túlélésben. Az eredmények arra utalnak, hogy a preoperatív helyi sugárkezelés és a lymphographia nem befolyásolja az Ib és IIa stádiumú cervix carcinomás betegek kezelési eredményeit.

Kulcsszavak: méhnyakrák, preoperatív sugárkezelés, lymphographia, túlélés

A kezelés nélkül halálozáshoz vezető betegségek diagnosztikájában és terápiájában alkalmazott módszerek jelentőségének leglényegesebb mutatója a túlélés. A preoperatív sugárkezelés valamint a lymphographia jelentőségének vizsgálatára a Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikáján 1969 és 1986 között kezelt 234 Ib és 179 IIa stádiumú méhnyakrákos beteg adatait elemeztük.

Latini tanulmánya szerint a preoperatív besugárzást követő műtétrel kezelt betegek túlélése jelentősen jobb a kizárólag sugárkezelt betegeknél [11]. Más genitális tumorokhoz hasonlóan a cervix carcinoma kezelési elvei is intézetenként különböznek. A legtöbb szakember azonban megegyezik abban, hogy az Ib és IIa stádiumú cervix carcinoma a Wertheim-műtét ésszerű javallata [10]. A műtét feltétele az elhúzódó általános anesztéziára való belgyógyászati alkalmasság. Michiganból származó 1970 és 1985 közötti anyagban 375 Ib stádiumú eset alapján az 5 éves túlélés 89% volt. Az operált és sugárkezelt betegek eredményeinek összehasonlítása során sem a túlélésben, sem pedig a szövődmények arányában nem találtak különbséget [8]. Az Országos

Onkológia Intézet munkatársai 1945 és 1974 közötti anyagukban 93,6%-os 5 éves túlélésről számoltak be preoperatív kezelésben részesült 290 betegük adatai alapján [12]. A DOTE Női Klinikáján 1969 és 1975 között kezelt méhnyakrákos betegek túlélési eredményeiről korábban már beszámoltunk [7].

A radikális méheltávolítást végző intézetek többségében a posztoperatív kezelést a nagyerek környezetéből eltávolított nyirokcsomók vizsgálata határozza meg. A grazi munkacsoport tanulmánya alapján az esetek 78%-ában a parametriumban is számos mikroszkópikus nyirokcsomó mutatható ki. A parametrium nyirokcsomóiban talált áttétek a stádiumtól függetlenül kedvezőtlenebb túlélést és recidíva arányt eredményeztek [5]. A para-aortikus nyirokcsomók rutin besugárzását csak akkor érdemes elvégezni a lymphographiás vagy szövettani nyirokcsomó-státuszától függetlenül, ha a cervix tumor helyi kontrollja hatásos volt [6]. Nagoyában 1965 és 1986 között kezelt méhnyakrákos betegek túlélése szorosabb korrelációt mutatott az áttétes nyirokcsomók számával, mint a nyirokcsomóáttét jelenlétével [9].

Boie és mtsai tanulmányában 89 Ib stádiumú beteg nyirokcsomóinak lymphographiás és szövettani vizsgálata alapján a lymphographia pozitív prediktív értéke 13%, a negatív prediktív értéke pedig 98% volt [1]. A kontrasztanyag cervixbe való fecskendezése nem növeli a lymphographia alacsony pozitív prediktív értékét [3]. Stellato és munkatársai 21 lymphographiát követő Wertheim-műtét kapcsán elemezték a radiológiai diagnózis pontosságát. A lymphographia 33%-ban gyanított áttétes nyirokcsomót, azonban a 335 vizsgált nyirokcsomóból csak 4 (1%) bizonyult szövettanilag pozitívnak. Ezek alapján a módszert diagnosztikus szempontból megbízhatatlannak tartják [17]. Belga adatok szerint korai méhnyakrákban a lymphographia 17%-ban jelez makroszkópos méretű nyirokcsomóáttéteket, mikroszkópus invázióra gyanús kép pedig az esetek 33%-ában fordul elő [20].

Beteganyag és módszer

1969. január 1-e és 1986. december 31-e között a Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinikáján 1577 beteget kezeltek invazív cervix neoplasia miatt. A betegek átlag életkora 51 év volt, 17 éves legfiatalabb és 88 éves legidősebb életkorral. Az átlag-életkor alacsonyabb volt a korai stádiumú esetekben.

A vizsgált időszakban 234 Ib és 179 IIa stádiumú méhnyakrákos beteg került kezelésre. Az Ib stádiumú betegek között 132 részesült preoperatív sugárkezelésben, 67 pedig preoperatív irradiatio nélkül került műtetre. A IIa stádiumban felismert esetekből 90 részesült preoperatív helyi sugárkezelésben és további 30 betegnél pedig nem végeztünk sugárkezelést a műtét előtt.

A preoperatív helyi sugárkezelések során kezdetben Radium, majd a 70-es évek végétől Cs-137 forrásból két ülésben az A-pontra számítva átlagosan 1500 reu majd 10 nappal később 2500 reu dózist adtunk le. A kezelés elhagyásának indokai között többségben a beteg kérése, technikailag nehéz kivitelezhetőség vagy közelmúltbeli conisatio szerepelt. Tanulmányunk null-hipotézise az, hogy a 97 műtét előtti helyi sugárkezelést elkerülő beteg túlélése kedvezőtlenebb.

Az Ib és IIa stádiumú esetek kezelésére üregi sugárkezelést követően 7-10 nappal vagy anélkül kiterjesztett méheltávolítást végeztünk a kismedencei nyirokcsomók kimetszésével. A klinikánkon végzett Wertheim-műtétek technikáját és szövödményeit egy korábbi közleményben ismertettük [14]. A műtėti preparátumok szövettani eredményétől függően posztoperatív sugárkezelést alkalmaztunk. A csontbiztosító üregi kezeléseket során az A-pontra számítva átlagosan 500 reu egyszeri dózist adtunk a műtétet követő tizedik napon. Külső sugárkezelés esetén Co60 forrásból 40 Gy dózist adtunk napi 2-2 Gy-s frakciókban közel négy hét alatt.

Klinikánkon a cervix carcinomás betegek kivizsgálása során rutinszerűen végzünk lymphographiát. A vizsgálatot csak olyan esetekben hagyjuk el, ahol a nyirokcsomóáttét rizikója a kedvező prognosztikai paraméterek (conisatum ép kimetszési határokkal érinvázió nélkül, magasan differenciált tumor) jelenlétében igen alacsony volt. A lymphographia nagy gyakorlatot igénylő, technikailag nehezen kivitelezhető módszer. Több esetben a lábfej-nyirokér preparálásának sikertelensége miatt nem tudtuk elvégezni a

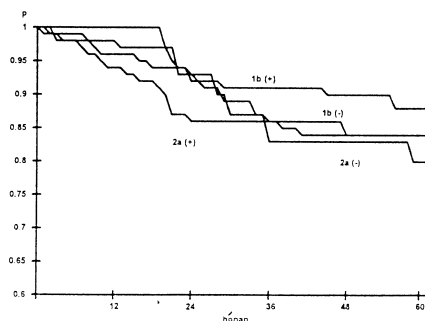
lymphographiát vagy a felvételek nem voltak kiértékelhetők. A vizsgálatról közelmúltbeli conisatio illetve kontrasztanyagérzékenység esetén is eltekintettünk. A tanulmányunkban elemzett lymphographiás vizsgálatokat az Országos Radiológiai Intézet irányelvei szerint végeztük el.

A túlélési görbék egy kumulatív túlélési valószínűségeket havonkénti kiszámításával készítettük *life table* módszerrel. A sugárkezelést követően illetve anélkül operált betegcsoportok túlélésének összehasonlítása csak akkor adhat megbízható információt a preoperatív kezelés jelentőségéről, ha a két csoport a legfontosabb prognosztikai tényezők vonatkozásában hasonló. A klinikai stádium esetleges torzító hatását a stádiumonkénti összehasonlítással küszöböltük ki. A lymphographiával gyanított illetve szövettanilag igazolt nyirokcsomóáttétek megoszlásának hasonlóságát χ^2 -próbával ellenőriztük.

Eredmények

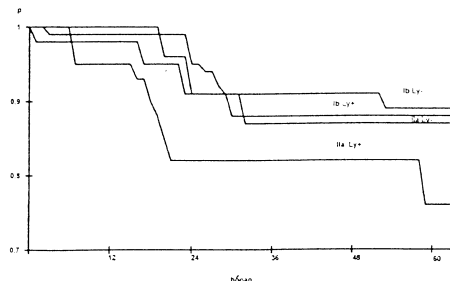
A szövettanilag igazolt (6,9% és 8,0%) és a lymphographiával gyanított (33,3% és 24,0%) áttétes medencei nyirokcsomók gyakorisága alapján nem volt lényeges különbség a preoperatív besugárzással és az anélkül operált betegcsoportok között ($p < 0,2$).

A preoperatív helyi sugárkezelést követően ($n_{Ib}=132$, $n_{IIa}=95$) és az anélkül végzett ($n_{Ib}=67$, $n_{IIa}=30$) Wertheim-műtéten átesett betegek túlélési görbéit *life-table* módszerrel vizsgáltuk stádiumonként. Az Ib és IIa stádiumú cervix carcinomás betegek túlélési görbéi nem mutattak különbséget aszerint, hogy a kiterjesztett hasi méheltávolítás és a kismedencei nyirokcsomók kimetszése előtt sor került-e helyi sugárkezelésre vagy sem (1. ábra).



1. ábra Túlélési görbék preoperatív helyi sugárkezeléssel („+” stb Ib n=132, stb IIa n=95) és anélkül operált esetekben („-” stb Ib n=67; stb IIa n=30).

Szintén összehasonlítottuk a preoperatív lymphographiával nyirokcsomóáttétre gyanús betegek ($n_{Ib}=35$, $n_{IIa}=40$) túlélési görbéit azokéval, akiknél a lymphographia negatív volt ($n_{Ib}=65$, $n_{IIa}=24$). A túlélési görbék nem mutattak különbséget attól függően, hogy a preoperatív lymphographia medencei vagy para-aortikus nyirokcsomóáttétet gyanított-e vagy sem (2. ábra).



2. ábra Túlélési görbék nyirokcsomó áttétre gyanús („+” std Ib n=35, std IIa n=40) és negatív („-” std Ib n=65, std IIa n=24) lymphographia esetén.

Megbeszélés

Számos intézetben a kizárólag sugárkezelésben részesült Ib stádiumú cervix carcinomás betegek túlélése azonos a más intézetben sugárkezelés nélkül operált betegekével [4]. A kezelés okozta mellékhatások, a hólyag és bélműködés zavarai azonban az elsődleges sugárkezelés hátrányaként jelentkeznek. Piver és mtsai Ib stádiumú cervix carcinomás betegek közül azokat kezelték műtét nélküli kombinált besugárzással, akiknél a tumor átmérője 3 cm-nél nagyobb volt vagy általános állapotuk nem tette lehetővé a radikális műtétet. A két kezelési típussal elért 5 éves gyógyulási eredmények azonosak voltak [16]. A műtéti kezelés előnyeként a petefészek működés megőrzésének lehetőségét hangsúlyozzák. Negyvenkilenc 45 évnél fiatalabb beteg, Ib stádiumú, 3 cm-nél kisebb átmérőjű cervix carcinomájának kezelése során a preoperatív sugárkezelést követően operáltak túlélése azonos volt a sugárkezelés nélkül operált betegekével [18]. Francia tapasztalatok szerint a kombinált, helyi és külső sugárkezelést követően függelékkel együtt végzett hasi méheltávolítás és medencei nyirokcsomó eltávolítással 81%-os 5 éves túlélés érhető el Ib, IIa és IIb stádiumokban [19]. Calofornium neutron besugárzás preoperatív alkalmazásával Maruyama és mtsai 87%-ban találtak tumormentes cervixet Ib stádiumú, eredetileg nagy tömegű (>6 cm) carcinoma radikális műtétjénél [13]. Az arány tovább javult azokban az esetekben ahol két ülésben, nagyobb dózist alkalmaztak. Pearcey és mtsai anyagában 224 cervix carcinomás beteg kezelési módszerének és eredményeinek elemzése alapján a preoperatív sugárkezelés nem jelentett előnyt sem a túlélésben, sem pedig a helyi és távoli metasztázisok vagy a szövődmények előfordulási arányában [15].

Preoperatív sugárkezelést követően a radikális műtét elvégzését követően az esetek 80%-ában már nem található tumor [2]. Ebből adódóan a cervixből származó műtéti preparátum prognosztikai szempontból már értéktelen.

Eredményeink alapján a preoperatív helyi sugárke-

zelés nem javítja a túlélést Ib és IIa stádiumú cervix carcinomában. Elméletileg ez azzal is magyarázható, hogy a preoperatív helyi sugárkezelésben részesült betegek eredetileg kedvezőlenebb prognózisát a kezelés a nem kezelt prognózisával azonos szintre javította. Ezt a nézetet támogatja az a tény, hogy a kezelést többnyire azon esetekben végezzük el, ahol nagy exophyticus tumor foglalja el a cervix helyét vagy a tumor alacsony differenciáltsági fokú. A retrospektív vizsgálat eredménye alapján a preoperatív sugárkezelés jelentőségének prospektív randomizált vizsgálata etikai szempontból megengedhetőnek látszik. Egy ilyen tanulmány különösen indokoltnak tűnik az exophyticus, nagy térfogatú (>3 cm átmérőjű) Ib és IIa stádiumú tumorok esetében.

Boie és mtsai tanulmányában 89 Ib stádiumú beteg nyirokcsomóinak lymphographiás és szövettani vizsgálata alapján a lymphographia pozitív prediktív értéke 13%, a negatív prediktív értéke pedig 98% volt [1]. A kontrasztanyag cervixbe való fecskendezése nem növeli a lymphographia alacsony pozitív prediktív értékét [3]. Stellato és munkatársai 21 lymphographiát követő Wertheim-műtét kapcsán elemezték a radiológiai diagnózis pontosságát. A lymphographia 33%-ban gyanított áttétes nyirokcsomót, azonban a 335 vizsgált nyirokcsomóból csak 4 (1%) bizonyult szövettanilag pozitívnak. Ezek alapján a módszert diagnosztikus szempontból megbízhatatlannak tartják [17]. Belga adatok szerint korai méhnyakrákban a lymphographia 17%-ban jelez makroszkópos méretű nyirokcsomóáttéteket, mikroszkópus invázióra gyanús kép pedig az esetek 33%-ában fordul elő [20].

A cervix carcinoma terápiát befolyásoló diagnosztikus módszerek értéke végső soron a kezelés eredményességének javulásában kell hogy megmutatkozzék. Tanulmányunk szerint az operált betegek túlélésének javításában a lymphographia jelentősége korlátozott. Ez nem jelenti azt, hogy a lymphographia műtét előtti elvégzése teljesen felesleges. A módszert továbbra is hasznosnak tartjuk a lymphadenectomia eredményességének megítélésére a pre- és posztoperatív felvételek összehasonlítása útján. A daganatos betegek ellátására biztosított korlátozott anyagi és személyi feltételek esetén a lymphographiára fordított kiadások nem indokoltak a vizsgált betegcsoportban.

Irodalom

- [1] Boie H, Jakobsen A, Petersen J, Sell A. Diagnostic value of lymphography in cervical cancer stage Ib. Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10: 393-395.
- [2] Calais G, Le Floch O, Chauvet B, Reynaud-Bougnoux A, Bougnoux P. Carcinoma of the uterine cervix stage Ib and early stage II. Prognostic value of the histological tumor regression after initial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 1231-1235.
- [3] Fujita T, Akamatsu N, Sekiba K. RI lymphography by submucous injection in the pars vaginalis of the cervix uteri. Eur J Gynaecol Oncol 1988; 9: 331-341.
- [4] Gaze MN, Kelly CG, Dunlop PR, Redpath AT, Kerr GR, Cowie VJ. Stage Ib cervical carcinoma: A clinical audit. Br J Radiol 1992; 65: 1018-1024.
- [5] Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The

- importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 206-211.
- [6] Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, Heinz JF, Brune D, Fenton J, Pizzi G et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. *Radiother Oncol* 1988; 11: 101-112.
- [7] Hernádi Z, Skapinecz J, Juhász B. A DOTE Női klinikáján 1969-72 és 1973-75 között kezelt méhnyakrákos betegek megoszlásának és 5 éves túlélésének stádium összehasonlító vizsgálata. *Magy Nőorv L* 1984; 47: 256-259.
- [8] Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage Ib squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991; 68: 272-277.
- [9] Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages Ib, IIa, and IIb. *Cancer* 1990; 65: 1923-1927.
- [10] Lampé L. Szülészeti-Nőgyógyászati Műtéttan 1,2 Budapest: Medicina, 1987.
- [11] Latini P. Preoperative radiotherapy and surgery or radiotherapy alone in the treatment of stage Ib cervix carcinoma. *Cervix Lower Female Genit Tract* 1990; 8: 123-129.
- [12] Lehoczky Gy, Bartsch A, Tóttösy B. A méhnyakrák praeparatív sugárkezelése utáni 10 éves eredmények. *Magy Onkol* 1975; 19: 94-101.
- [13] Maruyama Y, van Nagell JR, Feola JM, Beach JL, Yoneda J, Donaldson E, Gallion H, Rowley K, Powell D. Specimen histology after one or two preoperative CF-252 implants for bulky stage Ib cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1473-1478.
- [14] Papp Z, Lampé L. A kiterjesztett hasi méheltávolítás és lymphadenectomia (Wertheim-műtét) helye a mai nőgyógyászatban. *Orv Hetil* 1989; 130: 1481-1485.
- [15] Pearcey RG, Peel KR, Thorogood J, Walker K. The value of pre-operative intracavitary radiotherapy in patients treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive carcinoma of the cervix. *Clin Radiol* 1988; 39: 95-98.
- [16] Piver MS, Marchetti DL, Patton T, Halpern J, Blumenston L, Driscoll DL. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy versus radiation therapy for small (less than or equal to 3 cm) stage Ib cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 21-24.
- [17] Stellato G, Tikkala L, Makela P, Kajanoja P. Pelvic lymph node metastases in cervical cancer: Comparison of lymphography, inspection, radiography and histologic examination of lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13: 161-166.
- [18] Tinga DJ, Bouma J, Hollema H, Aalders JG. Radical surgery compared with intracavitary cesium followed by radical surgery in cervical carcinoma stage Ib. Analysis of patients less than or equal to 45 years of age with small tumors with regard to treatment results and ovarian preservation in the primary surgery group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 239-244.
- [19] Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, Ozsahin M, Roche B, Mauban S, Batel-Copel L, Schwartz LH, Schlienger M, Laugier A et al. Preoperative radiation therapy and surgery in the treatment of bulky squamous cell carcinoma of the uterine cervix (stage Ib, IIa, and IIb operable tumors). *Radiother Oncol* 1992; 24: 32-40.
- [20] Vercamer R, Janssens J, Usewils R, Ide P, Baert A, Lauwerijns J, Bonte J. Computed tomography and lymphography in the presurgical staging of early carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1987; 60: 1745-1750.

Póka R, Szluha K, Hernádi Z, Juhász B, Lampé L. *The impact of lymphography and preoperative local radiotherapy on the survival of patients with stage Ib and IIa cervical cancer.*

Between 1969 and 1986, 234 cases of stage Ib and 179 cases of stage IIa cervical cancer were treated at the University Department of Obstetrics and Gynaecology, Debrecen, Hungary. Stage-respective survival curves of patients treated by radical surgery with ($n_{Ib}=132$, $n_{IIa}=95$) or without ($n_{Ib}=67$, $n_{IIa}=30$) preoperative local radiotherapy were analysed with the life-table method. Survival curves of patients with positive preoperative lymphography ($n_{Ib}=65$, $n_{IIa}=24$). Neither preoperative local radiotherapy, nor negative lymphography was reflected in better survival when compared to survival of patients without preoperative radiotherapy and with positive lymphography, respectively. The results suggest that lymphography and preoperative local radiotherapy have a limited role in the management of patients with stage Ib and IIa cervical cancer.

Key-words: cervix, cancer, preoperative, radiotherapy, lymphography, survival

Közlésre elfogadva: 1993. szeptember 16.