

## A MÉHNYAKRÁK KORSZERŰ ONKOLÓGIAI KEZELÉSE

*Comprehensive care of the carcinoma of the uterine cervix*

### Árokszállási Anita

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológia Klinika, Debrecen

**ÖSSZEFOGLALÓ** – Világszerte évente több mint félmillió nőnél igazolódik méhnyakrák, és körülbelül 300 000 halálesetet okoz a betegség. A nyugati társadalmakban a cervixcarcinoma incidenciája és mortalitása csökken a humán papilloma vírus (HPV) elleni vakcinációnak és a populációs szintű szűrésnek köszönhetően. A fejlődő világ országaiban azonban továbbra is emelkedő a tendencia.

A rákmegelőző állapotok és a korai méhnyakrák definitív onkológiai ellátása a stádiumfüggő kiterjesztéssel végzett műtétek révén lehetséges. A posztoperatív sugárkezelés vagy kemoradioterápia szükségessége a patológiai rizikófaktorok alapján határozható meg. Előrehaladott méhnyakrákban a definitív kemoradioterápia vagy a szisztémás kezelés a terápiás alternatívák. A fiatal betegek részéről gyakran felmerülő kívánság a fertilitásmegtartás, amely az onkológiai elvekkel csak jól definiált határok között egyeztethető össze, alapos felvilágosítást követően. A terhesség alatt felismert méhnyakrák becsült incidenciája 1,4-4,6 eset/100 000 szülés, amelynek ellátása során, az onkológiai szempontokon túl, a magzat biztonságát is szem előtt kell tartanunk az anya preferenciái alapján. A klasszikus kemoterápia mellett a biológiai szerek is megjelentek a közelmúltban a méhnyakrák szisztémás kezelési lehetőségei között: első vonalban bevacizumabbal egészíthető ki a ciszplatin-paclitaxel kombináció közel négy hónapos túlélési előnyt nyújtva a betegek számára; míg másodvonalban pembrolizumab adható mikroszatellita-instabil vagy PDL-1-et expresszáló (combined positive score [CPS]  $\geq 1$ ), illetve magas tumormutációs terheltséget (TMB  $\geq 10$ ) mutató daganatok esetén. A jelen munka egy rövid összefoglalót szolgáltat a méhnyakrák megelőzéséről, kivizsgálásáról és onkológiai ellátásáról.

**Kulcsszavak:** méhnyakrák, stádiummeghatározás, onkoterápia, követés

**SUMMARY** – Cancer of the uterine cervix is a major world health problem for women. Yearly around half a million new cases are diagnosed with cervical cancer having led nearly 300,000 deaths in 2018 globally. In developed countries epidemiological data is improving due to the vaccination policy against “high risk” human papilloma viruses (hrHPV) and the population-based screening programs by cytology or hrHPV-testing. However, in developing regions the incidence and mortality data are still dismal. Precancerous lesions and early-stage cervical cancer can be cured solely by surgical approach. Pathological risk factors will determine the need of postoperative radio- or chemoradiotherapy. In advanced-stage disease chemoradiotherapy or systemic therapy are the available options. As a considerable part of the patients are young female, there are some special issues to be faced with like the desire of fertility-sparing or cervical cancer diagnosed in pregnancy. Clinically occult cervical carcinoma recognized after simple hysterectomy is another complex therapeutic field. In modern oncology, the biological agents have also emerged in the therapeutic field of advanced cases: bevacizumab combined with cisplatin and paclitaxel as first line therapy; and pembrolizumab as second line option for tumors with microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficiency (dMMR) or for tumors express PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ .)

The present work provides a short summary of the current literature about the screening, staging, comprehensive management and follow-up of uterine cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer, management, staging, follow-up

---

#### Levelezési cím:

Dr. Árokszállási Anita,  
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológia Klinika;  
4028 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
E-mail: arokszanita@gmail.com

#### Definíció

A méhnyakrák a cervix hámból – elsősorban a squamocolumnaris junctio területéről – kiinduló rosszindulatú daganat, amely az esetek 80%-ában laphám-

carcinoma, 10-15%-ban adenocarcinoma, 5-10%-ban adenosquamosus vagy egyéb ritka hámtumor. A laphám-, az adeno- és az adenosquamosus carcinoma terápiás elveiben jelenleg nincs különbség (1, 2).

## Epidemiológia

A méhnyakrák világszerte a nők körében a negyedik leggyakoribb daganatos halálok. Az esetek több mint kétharmada a fejlődő világból származik. A nyugati régióban 0,6% a méhnyakrák kialakulásának egyénre vo-

natkozó élettartam-rizikója, míg a gazdaságilag elmaradottabb területeken ez a szám 2-3%-nak adódik (3). A fejlett országokban a populációsztintű szűrés és a HPV elleni vakcináció hatására a cervix laphámrák incidenciája és mortalitása csökken, az adenocarcinoma gyakorisága azonban növekszik (4). Magyarországon 2014-ben 1154 nőnél diagnosztizáltak méhnyakrákot, és 405 beteg hunyt el (5, 6). A méhnyakrák általában 35-65 éves nőkben alakul ki (6, 7).

## Etiológia

A magas rizikójú humán papillomavírusok (hrHPV: 16, 18, 31, 33, 45 altípusok) az invazív méhnyakrákok 99,7%-ában kimutathatók. (Az adenocarcinomában is!) A többi ismert rizikófaktor (promiszkuitás, dohányzás, immunszuppresszió) elsősorban a HPV-vel való fertőződést és a vírus perzisztálását segítik elő (6, 7).

## Megelőzés, szűrés

A HPV elleni vakcináció (2, 4 és 9 komponensű oltóanyagok) a méhnyakrák primer prevenciójának hatásos eszköze a laphámrák és az adenocarcinoma tekintetében is. A populációsztintű szűrés – mint szekunder prevenció – történhet háromévente citológiai vizsgálattal (kevésbé hatékony az adenocarcinoma szűrésére), ötévente hrHPV-teszteléssel vagy úgynevezett „cotesting”-gel (citológia és hrHPV-tesztelés kombinációja). A 30 év alatti korosztály számára a HPV-alapú szűrés nem javasolt a magas átfertőzöttség miatt, amelynek jelentős része tranzienst. A méhnyakrákszűrés célpopulációja a 21–65 éves korosztály. Ismételt negatív citológiák és terhelő anamnézis (például immunszuppresszió) hiányában 65 éves kor felett a méhnyakrákszűrés elhagyható. A HPV-vakcinált nők számára is javasolt a populációsztintű méhnyakrákszűrés programban történő részvétel (6–8).

## Diagnózis

### Tünetek

A betegség a korai fázisban lehet tünetmentes vagy jelentkezhet hüvelyi folyás, postcoitalis vérzés, pecsételő vérzés. Előrehaladott stádiumban kismedencei fájdalom, illetve a rectum vagy a húgyhólyag felé történő fistulaképzéssel, esetleg távoli áttétekkel kapcsolatos tünetek alakulhatnak ki (6).

### A diagnosztika eszközei, klinikai staging

A méhnyakrák FIGO szerinti stádiumbeosztása a klinikai kivizsgáláson alapuló stádiumbesorolás (9–11). A szövettani mintavétel cervixbiopsziával vagy conisatióval történik. A daganat lokális kiterjedésének felmérése a stádium megállapításának első lépése, amely-

## Legfontosabb megállapítások

- A méhnyakrák vezető daganatos morbiditás és mortalitás világszerte. Különösen a gazdaságilag fejletlen országok női lakossága érintett, ahol a hozzáférés a szűrési, vakcinációs, diagnosztikus és terápiás lehetőségekhez erősen korlátozott.
- A méhnyak hámjából kiinduló laphámrák, adenocarcinoma és adenosquamosus carcinoma alapvető terápiás elvei a jelenlegi ajánlásokban azonosak.
- A kismedencei és paraaorticus nyirokcsomók érintettsége a legfontosabb prognosztikai faktorok egyike, ugyanakkor a terápia irányát is meghatározza. Így a klinikai stádium felmérésekor alapvető a nyirokcsomóstátusz tisztázása képalkotókkal vagy akár laparoszkópos mintavétellel is.
- Fertilitásmegőrző műtéti beavatkozás a méhnyakra korlátozódó,  $\leq 2$  cm-es tumorméret (IA, IB1, esetleg IB2) esetén lehetséges laphámrák vagy HPV-asszociált adenocarcinoma szövettani típusok esetén.
- Fertilitásmegőrző szándék nélküli definitív operatív megoldás méhnyakra korlátozódó,  $\leq 4$  cm-es tumorméret (IA, IB1, IB2, esetleg IIA1) esetén lehetséges, prognosztikai faktoroktól függő posztoperatív sugárkezeléssel.
- Posztoperatív kemoradioterápia indikált áttétes nyirokcsomók, pozitív sebészi szél vagy a parametrium infiltráltsága esetén. A radikális műtét és a posztoperatív kemoradioterápia morbiditása jelentős, így ha a felsorolt három faktor közül bármelyik igazolódik a preoperatív kivizsgálás vagy a műtét során, a radikális műtét helyett definitív kemoradioterápia preferálandó.
- A terhesség alatt diagnosztizált rosszindulatú daganatok közül a méhnyakrák az egyik leggyakoribb, ellátása komplex feladat, csak szorosan együttműködő onkológiai-szülészeti-neonatólogiai részlegekkel bíró központokban képzelhető el.
- A biológiai terápiák – bevacizumab, pembrolizumab – az elmúlt években beléptek a méhnyakrák szisztémás kezelési lehetőségeinek sorába.

nek kötelező elemei a fizikális vizsgálat és a medence MRI, utóbbi a regionális nyirokcsomók érintettségére vonatkozóan is informatív. A távoli áttétek kimutatását célzó háromrégiós CT- vagy PET-CT vizsgálat elvégzését az európai ajánlás a 4 cm-t meghaladó ( $\geq$ IB2, FIGO 2009-es beosztás) méhnyakrák és/vagy medence MRI-n igazolt metasztatikus nyirokcsomók esetén, míg az NCCN az 5 mm-t meghaladó inváziós mélységtől ( $\geq$ IB1, FIGO 2018-as beosztás) javasolja (1, 2). Definitív kemoradioterápia előtt szintén ajánlatos a tervezési PET-CT elvégzése, amely a sugármező paraaorticus (PAO) nyirokrégióra történő kiterjesztésének szükségességét is meghatározhatja. A paraaorticus nyirokcsomók megítélése tovább pontosítható az úgynevezett laparoszkópos mintavétellel, hiszen klinikai vizsgálatok igazolták, hogy előrehaladott méhnyakrák eseteiben a PET-CT-vel negatív PAO-nyirokrégió 12%-ban bizonyult szövettani feldolgozást követően metasztatikusnak (12), míg ugyanebben a betegcsoportban a CT/MR-hez hasonlóan a laparoszkópos PAO nyirokcsomó-mintavétel 33%-os „upstaging”-et eredményezett (13).

A PAO régió érintettsége 2 cm feletti tumorméret esetén várható: IB stádiumban 2,0–7,9%, II. stádiumban 7,2–25,5%, III. stádiumban 15,8–38,5%. Igazolt kismencedencei nyirokcsomóáttétek esetén 27–37% a PAO metasztázis valószínűsége (14, 15). Az európai ajánlás  $\geq$ IB2 (FIGO 2009-es beosztás) stádium és/vagy képalkotó által igazolt kismencedencei nyirokcsomóáttét esetén javasolja a PAO laparoszkópos mintavétel megfontolását a paraaorticus régióra nézve negatív képalkotók birtokában (1), míg az NCCN a 2018-as FIGO-beosztás szerinti  $\geq$ IB1 stádiumtól (2, 9–11). Rektoszkópia vagy cisztoszkópia végzendő, ha gyanú támad a szomszédos szervekre történő terjedésre (2).

## A méhnyakrák komplex terápiája

### Műtéti ellátás

A méhnyakrák kuratív célú sebészi eltávolítása a 4 cm-t nem meghaladó méretű, a méhnyakra korlátozódó daganatok (FIGO IA, IB1, IB2) esetén, valamint a hüvely felső kétharmadára terjedő folyamatok (IIA1) szelektált eseteiben lehetséges. Fertilitásmegtartás az IA, IB1, esetleg IB2 stádium esetén képzelhető el, 2 cm-t nem meghaladó tumorméret mellett, laphámcarcinoma vagy HPV-asszociált adenocarcinoma szövettannal (1, 2). Egy 125 beteget követő vizsgálatban elsősorban IA2-IB1 stádiumban végeztek trachelectomiát: az ötéves relapsusmentes túlélés (RFS) 96% volt, 58 nőnél történt átlagosan két terhesség, 75%-ban komplikációmentes graviditás és terminus zajlott. 15 nőnél jelentkezett fertilitási nehézség (16).

A méhnyakról kiinduló korai stádiumú kissejtes neuroendokrin carcinoma, a „gastric type” adenocarcinoma és az adenoma malignum szövettani típusoknál

fertilitásmegőrzés nem javasolt az agresszív viselkedésük miatt.

A gyermekáldást követően a méheltávolítás nem szükségszerű, de javasolható olyan nőknél, ahol perzisztáló hrHPV-infekció és/vagy citológiai abnormalitás áll fenn, illetve betegpreferencia alapján (1, 2). Fialat (<45 éves) nőknél diagnosztizált korai stádiumú méhnyak laphámrák esetén, ha az MRI alapján a cervixstroma perifériás része nem érintett és a függelékek intaktak, az ovariumáttét valószínűsége alacsony, a beteggel egyeztetve az ováriumok megtartása megengedhető a tubák eltávolítása mellett (1, 2, 17). Méhnyakadenocarcinoma esetén a petefészekáttét gyakoribb a laphámrákhoz viszonyítva (5,31% vs. 0,79%) (18).

Nyirokcsomó-dissectio FIGO IA1 stádiumban nem indikált, amennyiben LVSI-negatív a folyamat és a conisatum széle ép. LVSI-pozitív FIGO IA1, illetve magasabb stádiumú korai cervixcarcinoma műtéti ellátása során az első lépés a kismencedencei nyirokcsomó státusz felmérése (1, 2). A standard eljárás a kismencedencei nyirokcsomók kétoldali, szisztematikus eltávolítása (lymph node dissection – LND). A makroszkóposan gyanús vagy úgynevezett bulky nyirokcsomók eltávolítása minden esetben javasolt. Ha az intraoperatív szövettani (fagyasztásos) vizsgálat során kismencedencei nyirokcsomóáttét igazolódik, a daganat radikális eltávolítására irányuló műtétet és a szisztematikus LND elvégzését terminálják. Mivel ezek a betegek a későbbiekben definitív kemoradioterápiában részesülnek, a sugármező kiterjesztésének meghatározásához előnyös, ha a PAO régióból vett mintavétel a műtét során megtörténik. A radikális sebészet és a posztoperatív kemoradioterápia együttes magas morbiditása miatt indokolt az eleve insufficiensnek ítélt műtétek kerülése. Ha az intraoperatív vizsgált nyirokcsomók negatívak, szisztematikus kismencedencei LND és hysterectomia (stádiumtól függő radikalitással) történik (1, 2, 19).

Sentinelnyirokcsomó-biopszia (sentinel lymphnode dissection – SLND) végzése a 2 cm-t nem meghaladó tumorméret és a pre- vagy intraoperatív vizsgálatokkal negatívnak ítélt nyirokcsomó státusz esetén lehetséges. Az SLND szenzitivitása és specificitása is 90% körüli (2, 20).

Újabb vizsgálati eredmények alapján a radikális hysterectomia laparoszkópos úton való kivitelezése kevésbé tartható biztonságosnak a hasi feltárásból végzett műtéthez viszonyítva, mivel a hároméves betegségmentes túlélés (91,2% vs. 97,1%) és a teljes túlélés (93,8% vs. 99%) is rosszabbnak bizonyult a laparoszkóppal operált betegek körében (21). Mivel több vizsgálat is hasonló eredményre jutott, az ESMO 2020. áprilisi állásfoglalásában a FIGO szerinti IA2, IB és IIA stádiumú folyamatok nyitott hasi műtéti úton történő eltávolítását preferálja a laparoszkópos beavatkozással szemben (22).

Az NCCN és az ESGO/ESTRO/ESP irányelvek alapján összeállított műtéti ajánlások a **1. táblázatban** olvashatók (1, 2).

**1. táblázat.** Az ESGO-ESTRO-ESP és az NCCN irányelveinek összefoglalása a méhnyakrák műtéti ellátásáról

Klinikai stádium (FIGO)	Fertilitásmegőrző szándék	A kuratív műtét típusa (§)
IA1, LVSI negatív	igen	conisatio 3 mm-es negatív széllal* pozitív szél esetén ismételt conisatio vagy trachelectomia
(IA1 – a stromainvázio mélysége <3 mm)	nem	1. extrafascialis méheltávolítás negatív szélű conisatum esetén vagy HSIL-re pozitív szél esetén 2. módosított radikális méheltávolítás kismedencei nyirokcsomó-dissectióval, ha a conisatum sebészi széle invazív carcinomára pozitív 3. obszerváció is megengedhető negatív szélű conisatum és műtetre nem alkalmas vagy azt elutasító beteg esetében
IA1, LVSI pozitív IA2	igen	1. conisatio 3 mm-es negatív széllal kismedencei nyirokcsomó-dissectióval 2. radikális trachelectomia kismedencei nyirokcsomó-dissectióval
(IA2 – a stromainvázio mélysége >3 mm, de ≤5 mm)	nem	radikális méheltávolítás kismedencei nyirokcsomó-dissectióval
IB1, IB2! (IB1 – a stromainvázio >5 mm, a daganat átmérője ≤2 cm; IB2 – a daganat átmérője >2 cm, de ≤4 cm)	igen	radikális trachelectomia kismedencei nyirokcsomó-dissectióval
IB1, IB2, IIA1 (IIA1 – a hüvely felső két-harmada érintett, a daganat átmérője ≤4 cm)	nem	radikális méheltávolítás kismedencei nyirokcsomó-dissectióval

§Ha a beteg általános állapota vagy komorbiditásai miatt a műtét nem kivitelezhető, a korai stádiumú méhnyakrák kezelésére is alkalmazható definitív sugárkezelés.

\*Negatív szél invazív carcinoma és HSIL (high grade squamous intraepithelialis laesio) vonatkozásában.

!A 2-4 cm közötti daganatok esetén nemritkán adjuváns radioterápia szükséges a patológiai rizikófaktorok alapján, így fertilitásmegőrzés csak IB2 szelektált eseteiben lehetséges.

Conisatio: kúp alakú „en bloc” eltávolítása az ectocervix és az endocervicalis csatorna egységének. A kúp „alakja” a daganat méretétől, lokalizációjától függ.

Radikális trachelectomia: a méhnyak, a hozzá tartozó parametrium és a hüvely felső részének eltávolítása. Így az uterus corpora a hüvelyconkra helyeződik át.

Extrafascialis méheltávolítás: a teljes méh eltávolítása a környezete nélkül.

Radikális méheltávolítás: méheltávolítás függelékekkel és a parametrium különböző mértékű reszekciójával. A daganat mérete, LVSI-státusza és a stromainvázio mélysége ismeretében határozzák meg a parametriumreszekció szükséges mértékét. A Querleu-Morrow-osztályozás (A-D) a radikális hysterectomiák felosztása a parametriumreszekció függvényében (19).

ESGO = European Society of Gynaecological Oncology; ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology; ESP = European Society of Pathology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI = lymphovascular space invasion.

### Definitív kemoradioterápia

A FIGO IB3, IIA2, IIB, III és IVA stádiumokban a ciszplatin-alapú kemoterápiával kombinált sugárkezelés a kuratív célú választandó terápia (1, 2). A sugárkezelés során összesen 45-50 Gy dózist adnak le a kismedencére ± a paraaorticus régióra, brachyterapiával kiegészítve, elsősorban heti 40 mg/m<sup>2</sup> dózisu ciszplatinnal kombinálva (2). Egy randomizált vizsgálat során a definitív kemoradioterápiával (KRT) kezelt előrehaladott stádiumú 176 beteg közül 109 volt progressziómentes 48 hónap után (23). A definitív KRT utáni hysterectomia a kismedencei kontrollt mérsékelten javítja, de a túlélést nem befolyásolja, a posztoperatív morbiditás pedig nem elhanyagolható (24), így rutinszerű végzése nem javasolt (1, 2). A definitív KRT (vagy önállóan sugárkezelés) olyan reszekálabilis esetekben is alkalmazható, amikor a beteg

általános állapota vagy komorbiditásai miatt nem alkalmas műtetre vagy elutasítja a műtétet (2). A 45 évnél fiatalabb, cervix laphámcarcinoma miatt kismedencei sugárkezelésben részesülő betegek szelektált eseteiben az ovárium sebészi áthelyezése megfontolható az endokrin funkció megőrzése céljából (2).

### Neoadjuváns kemoterápia

A platinaalapú preoperatív kemoterápia (ciszplatin-paclitaxel) és a radikális műtét együttesének esetleges túlélést javító szerepét a definitív kemoradioterápiával szemben, a lokálisan előrehaladott méhnyakrákban (IB2, IIA, IIB) nem sikerült igazolni a klinikai vizsgálatok során (25, 26). Ezért az ajánlásokban lokálisan előrehaladott méhnyakrák kezelésére továbbra is a definitív kemoradioterápia a standard eljárás (1, 2, 27).

## Adjuváns kezelés

A korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően felmért patológiai rizikófaktorok alapján alacsony, intermedier és magas rizikójú betegeket különítünk el (2). *Magas rizikóról* beszélünk szövettani vizsgálattal igazolt nyirokcsomó-metasztázis és/vagy parametriuminfiltráció és/vagy pozitív sebészi szél esetén (Peters-kritériumok). Ekkor posztoperatív kombinált kemoradioterápia indokolt ciszplatinnal, amely az adjuváns sugárkezeléshez képest szignifikáns előnyt jelent (négyéves PFS 63 vs. 80%, OS 71 vs. 81%) (1, 2, 28). Az *intermedier rizikó* esetén a magas rizikó kritériumai nem teljesülnek, azonban a lymphovascularis invázió (LVSI), a tumorméret és a cervixstroma-invázió mélysége a következő kombinációk egyikében igazolódik a műtéti minta patológiai vizsgálata során:

1. LVSI-pozitivitás és a cervixstroma külső harmadának infiltráltsága bármilyen tumorméret esetén.
2. LVSI-pozitivitás és a cervixstroma középső harmadának infiltráltsága és  $\geq 2$  cm tumorméret.
3. LVSI-pozitivitás és a cervixstroma felszíni harmadának infiltráltsága és  $\geq 5$  cm tumorméret.
4. LVSI-negativitás és a cervixstroma külső vagy középső harmadának infiltráltsága és  $\geq 4$  cm tumorméret (Sedlis-kritériumok) (29).

A tumorméret a diagnóziskor megállapított legnagyobb daganatátmérőt jelenti (2, 29). Intermedier rizikó esetén posztoperatív kismedencei EBRT javasolt (2), amely 10%-kal csökkenti a relapsus arányát az obszervációhoz viszonyítva (kétéves relapsusmentes túlélés 88% vs. 79%) (29). A ciszplatin sugárkezeléshez adott előnyös hatásának kiderítésére az intermedier rizikójú betegeknél fázis III vizsgálat van folyamatban (clinicaltrials.gov, NCT01101451). Az *alacsony rizikójú* betegségben a fenti rizikófaktorok nem teljesülnek, szoros posztoperatív megfigyelés javasolt (2).

## Hysterectomia után igazolódott incidentális méhnyakrák

Ilyen esetben a kismedencei viszonyok és a távoli áttét irányában komplett képalkotó „staging” szükséges, illetve figyelembe kell vennünk a patológiai leletet (stádium, prognosztikai faktorok) is. Ha a patológiai stádium IA1, LVSI-negatív és a képalkotók sem vetik fel áttét lehetőségét, obszerváció elegendő. Ha a hysterectomiás minta széle daganatos szöveten halad át vagy reziduális tumor látható a képalkotókon, KRT javasolt ciszplatinnal (1, 2).

IA1, LVSI-pozitivitás, IA2, IB vagy magasabb stádiumok esetén szóba jöhet a radikális műtét komplettálása, kismedencei EBRT vagy palliatív ellátás (1, 2).

## A lokális recidíva ellátása

Kismedencei recidíva 15-30%-ban jelentkezik. A folyamat kiterjedtségétől és az előkezelés függvényében

történhet definitív sugárkezelés vagy KRT, esetleg műtét R0 reszekciós céllal. Ez utóbbi centrális, a medencefalhoz nem fixált, legfeljebb 3 cm nagyságú folyamat esetén jön szóba, hosszú terápiamentes időszakot követően jó általános állapotú betegnél. Nagy kiterjedésű recidíva vagy rossz ECOG-státusz esetén palliatív sugárkezelés vagy szisztémás kezelés a terápiás lehetőségek (1, 2).

## A méhnyakrák szisztémás onkoterápiája

Metasztatikus folyamatok kezelésére első vonalban választandó a ciszplatin (50 mg/m<sup>2</sup> iv.), paclitaxel (135-175 mg/m<sup>2</sup> iv.), bevacicumab (15 mg/kg iv.) kombináció háromhetente alkalmazva progresszióig vagy a komplett remisszió eléréséig (30). Korábban kemoradioterápiában részesült betegeknél a ciszplatin karboplatinral helyettesíthető, a platina ellenjavallata esetén topotekán is alkalmazható (topotekán-paclitaxel-bevacizumab) (2, 30, 31). A bevacicumab hozzáadása a kemoterápiás dublethez javítja a terápiás választ (ORR 49% vs. 36%) és a túlélést (OS 17,0 vs. 13,3 hónap) (30). A topotekán-paclitaxel vagy a ciszplatin-topotekán is lehetséges első vonalas kombinációk (2, 30). Gyengébb általános állapot vagy progresszió esetén monokemoterápia is megpróbálható (ciszplatin, karboplatin, gemcitabin, irinotekán, topotekán, paclitaxel, vinorelbin). A várható válaszarány 10-25% közötti (2). A méhnyakrák másodvonalas kezelésében viszonylag új lehetőség a pembrolizumabterápia (200 mg iv., háromhetente progresszióig/toxicitásig) olyan esetekben, amikor a laphám- vagy adenocarcinoma CPS  $\geq 1$  (combined positive score; PD-L1-et expressező tumorsejtek, lymphocyták, macrophagok száma/a tumorsejtek teljes száma $\times 100$ ). 98 beteg bevonásával végzett vizsgálatban az ORR 14,3% volt, a válaszadók 91%-ánál a terápiás válasz hat hónapon túl fennmaradt (32). Mikroszatellita-instabilitás (MSI-H) vagy magas tumormutációs terheltség (TMB  $\geq 10$  mutáció/megabázis) esetén is alkalmazható a pembrolizumab másodvonalban (33). A neurotrop tirozinreceptor-kináz (NTRK) aktívációs génfüziót hordozó – igen ritka – esetekben célzott terápia is alkalmazható entrectinib vagy larotrectinib formájában (34, 35). Ez utóbbi két indikációra még igen kevés klinikai tapasztalat van a birtokunkban (33, 36).

## Követés

A definitív terápiát követő első két évben három-hat havonta, a következő három-öt évben 6-12 havonta, majd évente javasolt fizikális vizsgálat a beteg rizikó-státuszának függvényében, évente hüvelyconk-citológiai mintavétellel kiegészítve. Korai stádiumú méhnyakrák fertilitásmegőrző operatív megoldása után hat hónappal, majd két-három évig 6-12 havonta javasolható medence MR, távoli áttét gyanúja esetén CT-vel vagy PET-CT-vel kiegészítve. Radikális hysterectomia után, recidívagyanú esetén szükséges szövettani min-

tavétel az érintett területből. A lokálisan előrehaladott méhnyakrák definitív onkológiai kezelésének lezárása után három-hat hónappal PET-CT vagy három régiós CT-vizsgálat szükséges a kezelés hatékonyságának megítélésére. Fontos a betegedukáció a recidívára utaló tünetek és a helyes életmód terén. A kismedencei sugárkezelésben részesült betegeknél a második malignitás (húgyhólyag, rectum, anus) rizikója nő, az ilyen irányú követés is fontos [2, 6].

## Prognózis

A túlélést meghatározó fő prognosztikai faktor a méhnyakrák esetén a betegség diagnóziskor észlelt kiterjedtsége: a méhnyakra lokalizálódó, 2 cm-t nem meghaladó méretű folyamatnál az ötéves OS 90% feletti, a hüvely alsó harmadi vagy a medencefali érintettség esetén csupán 40%, távoli áttéttnél pedig 10% [37]. A kismedencei nyirokcsomók pozitivitása esetén 40-50%-os az ötéves túlélés statisztikai aránya [27].

## Terhesség alatt diagnosztizált méhnyakrák

A méhnyakrák a terhesség alatt diagnosztizált egyik leggyakoribb daganat, becslések alapján 1,4-4,6 eset/100 000 szülés az incidenciája [38]. A legtöbb esetben a méhnyakrák korai stádiumban kerül felismerésre a terhesgondozás részét képező vizsgálatok kapcsán. Ezen betegek onkológiai kezelése és a terhesség gondozása ideális esetben centrumokban történik, ahol rendelkezésre áll a magas szintű onkológiai, neonatológiai, nőgyógyászati ellátás, és a betegek, illetve a család pszichés vezetésére, támogatására is van lehetőség.

A kezelési terv felállítása során szükséges figyelembe vennünk a betegség stádiumát, a magzat korát, az anya és a család preferenciáit. Ismereteink szerint a terhesség alatt felismert méhnyakrák biológiai tulajdonságai, lefolyása, prognózisa nem tér el az általában vett cervixcarcinoma jellemzőitől, viszont a graviditás okozta sajátos biológiai állapot befolyásolja az alkalmazható diagnosztikai és terápiás eszközök körét. A méhnyak citológiai vizsgálata vagy biopsziája a terhesség során is elvégezhető, a diagnosztikus célú conisatio indikációs köre azonban korlátozott. A stádium megállapítására és követésre mellkasröntgen (a has kitarásával), ultrahang és MR vizsgálat alkalmazható. A 22. terhességi hét előtt javasolható az LVSI-pozitív IA1, illetve az IA2, IB1-2 stádiumban a kismedencei nyirokcsomó-dissectio elvégzése is a nyirokcsomó-érintettség pontos megállapítására negatív MR lelet esetén (a 22. hét után többnyire elégtelen az eltávolított nyirokcsomók száma, így ekkor már nem javasolják) [38].

Kevés magas szintű evidencia áll rendelkezésre ezen betegek ellátására vonatkozóan, és az olvasható ajánlások sem mindig egybehangzóak [2, 27, 38]. A preinvazív folyamatok definitív ellátása halasztható a szülést követő 6-8. hétre [27]. A 22. terhességi hét előtt, amennyiben

nem igazolódik a kismedencei nyirokcsomók érintettsége, az IA1 és IA2 stádiumban végezhető conisatio, IA2 és IB1 esetén trachelectomia. IB2, IB3, II. stádiumban (nyirokcsomó-érintettség nélkül!) neoadjuváns ciszplatin-paclitaxel három-hat ciklusban alkalmazható, a terminus előtt három héttel kaphat a beteg utoljára kemoterápiát [27, 38]. Igazolt kismedencei áttétes nyirokcsomók esetén onkológiai szempontból a definitív kemoradioterápia elindítása sürgető, ez azonban, sajnos, a terhesség terminálását vonja maga után. Amennyiben az anya ehhez nem járul hozzá, ciszplatin-paclitaxel kombinációs kezeléssel a neoadjuváns kemoterápia megkísérelhető [27, 38].

Az európai ajánlás a kora terhességtől kezdve az obszervációt is egy lehetséges stratégiának tekinti nyirokcsomó-negatív, korai méhnyakrák esetén, egy viszonylag kis esetszámú követéses vizsgálat eredményei alapján [38, 39].

A 22. terhességi hét után diagnosztizált <2 cm méretű daganatok (IA, IB1) esetén felajánlható a műtéti beavatkozás szülés utánra halasztása vagy neoadjuváns kemoterápia. Ettől előrehaladottabb stádiumban a kezelés elindítása preferálandó: neoadjuváns ciszplatin-paclitaxel a 33-34. hétig vagy nyirokcsomó-pozitivitás esetén kemoradioterápia, utóbbi esetben a beteg a terhesség terminálása mellett dönt [27, 38].

Ha a beteg a terhesség megszakítása mellett dönt, a méhnyakrák stádiumának megfelelően történik radikális műtét vagy kemoradioterápia. Amennyiben a méhnyakrák diagnóziskor már távoli áttétek vannak, a ciszplatin-paclitaxel kombinációs kemoterápia a választható terápiás lehetőség [27, 38].

## Irodalom

1. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-55.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Version 2.2020
3. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using year of life lost. *Int J Cancer* 2004;109(3):418-24.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394.
5. onkol.hu/nemzeti-rákregiszter
6. Kásler M (szerkesztő). *Az onkológia alapjai, egyetemi tankönyv, második kiadás.* Medicina, 2018.
7. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for cervical cancer. *JAMA* 2018;320(7):674-86.
8. Patel C, Brotherton J, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden with a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23(41):30-40.
9. AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition (2017), Springer International Publishing.

10. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145:129-35.
11. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, et al. Corrigendum to „Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix uteri”. *Int J Gynecol Obstet* 2019;147:279-80.
12. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 2013;31:3026-33.
13. Kohler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:501-7.
14. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-54.
15. Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastasis to deep obturator and paraaortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:978-83.
16. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):290-7.
17. Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients [a Cooperative Task Force study]. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):623-8.
18. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234-7.
19. Querlue D, Cibula D, Abu-Rustum NR, et al. 2017 Update on the Querlue-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3406-12.
20. Fotopoulou C, Ind T, Baldwin P, Crawford R, Devaja O, Dobbs S, et al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer Society for endometrial, vulvar and cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1348-50.
21. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-904.
22. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer/eupdate-cervical-cancer-treatment-recommendations>
23. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;17:1339-48.
24. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-53.
25. Gupta S, Maheswari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage Ib2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1548.
26. Kenter G, Gregg S, Vergote I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage IB2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019;37S:ASCO#5503.
27. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
28. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
29. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177-83.
30. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43.
31. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-35.
32. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8.
33. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;38:1-10.
34. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
35. [www.emea.europa.gov](http://www.emea.europa.gov)
36. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
37. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl1):S43.
38. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a third international consensus meeting. *Annals of Oncology* 2019;30:1601-12.
39. Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012;379:558-69.