

A méhtest seropapillaris rákja

Langmár Zoltán dr.¹ ■ Németh Miklós dr.² ■ Kornya László dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati és Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

Epidemiológia

A méhnyálkahártya serosus papillaris carcinómája (SPC) ritka, agresszív lefolyású, nem ösztrogénfüggő daganat, az összes méhestrák 10%-át képviseli. A méhtest seropapillaris rákja az endometriumcarcinoma által okozott halálozások 40%-áért felelős [1, 2, 3].

Kórszövettani és etiológiai vonatkozások

A kórképet elsőként *Lauchlan és mtsai* említették szövettani szempontból teljesen különálló elváltozásként [3]. *Hendrikson és mtsai* megállapították, hogy a daganat viselkedése – a méhestráknál általában tapasztaltakkal ellentétben – igen agresszív, gyakoribb a myometrium mély infiltrációja, gyakrabban lépnek fel nyirokcsomó-áttétek, és magasabb arányban fordul elő daganatkiújulás a felső hasüregben [4]. *Bokhman* 1983-ban két fő csoportba sorolta a méhestrákokat. Az I. csoportba az endometrioid szövettani típusú daganatok (80%), míg a II. csoportba a seropapillaris és világos sejtes rákok kerültek [5]. Megállapították, hogy a két fő típus között igen jelentős különbségek vannak mind az etiológiát, mind a kórjóslatot tekintve. A II. típusú daganatok az atrófiás nyálkahártyában alakulnak ki, nem ösztrogéntúlsúly talaján. A metabolikus szindróma jelenléte az I. típusú daganatokra jellemző. Az SPC biológiai viselkedése inkább a petefészekrákéhoz hasonló, de a kórjóslat még rosszabb, kevésbé érzékenyek kemoterápiára [2, 5].

A daganatterjedés útjai

A seropapillaris rák esetében korai stádiumban is gyakoriak a nyirokrendszeri és hematogén áttétek, valamint a daganatsejtek direkt hasüregi szóródása [3, 4].

Diagnózis

Az esetek jelentős részében posztmenopauzális vérzés az első tünet, de a petefészekrákhoz hasonlóan előfordulhat, hogy hasi panaszok kivizsgálása kapcsán kóris-mézik a betegséget, előrehaladott stádiumban. Mivel az SPC nem ösztrogéntúlsúlyos állapotban alakul ki, az endometrium hyperplasiája sem jellemző, amely egyébként felismerhető lehet hüvelyi ultrahangvizsgálat segítségével, a méhnyálkahártya megvastagodása miatt. Posztmenopauzális vérzés mellett egyéb tünetek is jelen lehetnek (például folyadék a méhüregben, megnagyobbodott méh, ascites). Általános irányelv, hogy menopauza után jelentkező vérzés esetén szövettani mintavétel (abrázió vagy az endometrium aspirációs biopsziája) indokolt. Amennyiben a seropapillaris komponens a szövetszövetmintában több mint 10%-ában jelen van, SPC-t kell véleményezni. Sajnos, az eseteknek csak mintegy 35–50%-ában lehetséges a szövettani diagnózis felállítása az abrázió során nyert mintából. A petefészekrákhoz hasonlóan a CA-125 marker szérumszintje is emelkedett lehet, amely korrelál a betegség kiterjedésével (extrauterin terjedés) és a kórjóslattal egyaránt [2, 4, 6, 7].

Képalkotó diagnosztika

A betegség kiterjedésének megállapítására a CT-vizsgálat a legalkalmasabb. A PET/CT leginkább a nyirokcsomóáttétek kimutatásában lehet hasznos (szenzitivitás: 89%; fajlagosság: 90%; pozitív prediktív érték: 43%; negatív prediktív érték: 97%) [2, 8].

Sebészi kezelés

A sebészi kezelés elsődleges jelentőségű mind a stádium megállapítása, mind a citoredukció szempontjából. Korrekt sebészi staging során az esetek 75%-ában

észlelnek extrauterin terjedést a megelőzően I./II. stádiumúnak véleményezett daganatok esetében is [9]. *Geisler és mtsai* megállapították, hogy a nagycseplez daganatos érintettsége 25%-ban, míg a nyirokcsomók érintettsége 40%-ban fordult elő azokban az esetekben, ahol makroszkóposan nem észleltek méhen kívüli daganatterjedést [10]. *Bristow és mtsai* hasonló eredményekről számoltak be, hangsúlyozva a sebészi stádiummegállapítás fontosságát a kórjóslat megállapítása és a terápia tervezése szempontjából [11]. A sebészi staging kiterjesztése ennek ellenére nem egységes, egyesek csak cseplezbiopsziát, míg mások infracolicus/teljes omentectomiát végeznek [2]. Makroszkóposan is észlelhető daganatterjedés esetén azonban mindenképpen teljes cseplezreszekció végzendő. Seropapillaris méhtestrák esetében szisztematikus kismedencei nyirokcsomó-dissectio javasolt [2, 10, 11]. A paraaorticus (PAO) lymphadenectomia javallatára megfelelő szintű evidenciák nincsenek, de megnagyobbodott nyirokcsomók esetén azokat mindenképpen el kell távolítani. Egyes intézetekben a staging a teljes kismedencei és PAO lymphadenectomiát is magába foglalja. Az eddigi vizsgálatokban nem tudtak túlélési előnyt igazolni a lymphadenectomia hatására, de a stádium megállapítása és az adjuváns kezelés tervezése szempontjából azonban mindenképpen fontos [2]. A petefészekrákhoz hasonlóan előrehaladott (III./IV.) stádiumú seropapillaris méhtestrák esetében a sebészi citoredukció egyértelműen befolyásolja a túlélést [11]. Teljes makroszkópos citoredukciót követően 30–51 hónapos medián túlélési időről számoltak be. Még kiterjesztettebb beavatkozások (splenectomia, rekeszi peritoneumstripping, máj- és bélreszekciók) után még jobb túlélési eredményekről számoltak be [2, 11]. *Bristow és mtsai* bizonyították, hogy a residualis daganat volumene a túlélés szempontjából a legfontosabb előrejelző tényező. Nem optimális citoredukciót követően a túlélési eredményeket az adjuváns kezelések sem képesek javítani [11].

Adjuváns kezelés

Kemoterápia

Tekintettel arra, hogy a seropapillaris méhtestrák biológiai viselkedése hasonló a petefészekrákéhoz, a szisztémás kemoterápiát széles körben alkalmazzák adjuváns kezelésként, a túlélés javítása céljából [4]. A rosszindulatú petefészek-daganatokhoz képest azonban a méhtest seropapillaris daganata kevésbé érzékeny a gyógyszeres kezelésre, a teljes válaszarány mindössze 20–30%-os [12]. Ráadásul az SPC gyakrabban lép fel időskorban, amikor sokkal kisebb esély van kombinált kemoterápia alkalmazására a mellékhatások miatt. A 90-es évek elején cisplatintartalmú kombinációkat alkalmazzák, de a válaszarány alacsony volt, és a betegség stabilizációja általában rövid ideig tartott. A myelotoxicitás, neurotoxicitás és a metabolikus mellékha-

tások elkerülése céljából a cisplatin alkalmazását a carboplatin váltotta fel [2]. A paclitaxelt tartalmazó kombinációkkal is ígéretes eredményeket értek el [13]. Neurológiai betegségben szenvedők esetében a paclitaxel helyett inkább gemcitabin adagolását javasolják. A cisplatin intraperitonealis alkalmazását is tanulmányozták, de SPC esetében nem igazoltak szignifikáns hatást [2].

Kemoirradiáció

Azokban a betegekben, akiknél kombinált kemoirradiációt alkalmaztak, jobb túlélésről számoltak be, bár a tanulmányokba viszonylag kevés beteget vontak be, így az eredmények csak korlátozottan értékelhetők [2]. A jelenlegi irányelvek szerint csak az IA stádiumú SPC-ben szenvedő betegeknek hagyható el az adjuváns kemoirradiáció, amennyiben az elsődleges sebészi ellátás során teljes citoredukciót sikerült elérni [14].

Neoadjuváns kemoterápia

A neoadjuváns kemoterápia szerepét nem tanulmányozták randomizált vizsgálatokban, de néhány esetben mutatók kapcsán kedvező eredményekről számoltak be [2, 15].

Sugárkezelés

A teljes hasi besugárzást követő eredmények változóak. *Mallipeddi és mtsai* a betegek 50%-ánál észleltek 5 évnél hosszabb túlélést, míg mások ennél rosszabb eredményeket közöltek [16, 17]. A kismedencei sugárkezelést 45–50 Gy összdózisban alkalmazzák, de amennyiben a lymphadenectomia során nem igazolható kismedencei nyirokcsomóáttét, a sugárkezelés nem jár szignifikáns előnnyel. A hüvelyconk brachyterapiája javítja a lokoregionális kontrollt és I. stádiumú SPC esetén kemoterápiával kombinálva megfelelő adjuváns kezelést jelent [17]. Az úgynevezett „szendvics” sugárkezelés (3 ciklus carboplatin+paclitaxel kezelés után alkalmazott irradiáció, amelyet ismételt kemoterápia követ) kapcsán is kedvező eredményekről számoltak be [18].

Kórjóslat

A seropapillaris méhtestrák kórjóslata függ a betegek és a daganat karakterisztikájától egyaránt. A túlélést meghatározó tényezők a következők. 1. az életkor (>75 év), 2. a daganat stádiuma, 3. a nyirokérresek daganatos beszűrtsége (lympho-vascular space involvement – LVSI) [2]. *Goff és mtsai* bizonyították, hogy LVSI esetén sokkal gyakrabban fordult elő extrauterin daganatterjedés, míg *Geisler és mtsai* azt találták, hogy a nyirokérresek beszűrtsége esetén a betegek 86%-ában a felső hasi ré-

giókba is betejedt a daganat [9, 10]. A seropapillaris méhtrák összesített 5 éves túlélése 60%-os, előrehaladott stádiumok esetén mindössze 0–20%-os. A kiújulások többsége a kismedencei-hasi régiókban lép fel (83%), a távoli áttétek viszonylag ritkák [4, 17].

Irányelvek a mindennapi gyakorlat számára

Seropapillaris méhtrák szövettani diagnózisa esetén sebési stádiummegállapítás javasolt, amely magába foglalja a szisztematikus kismedencei nyiroksomó-dissectiót is. Utóbbi a kórjóslat megállapítása és az adjuváns kezelés tervezése szempontjából igen jelentős szereppel rendelkezik.

Az elsődleges műtét során a teljes citoredukcióra kell törekedni, mert a visszahagyott daganattömeg mérete alapvetően befolyásolja a túlélést. A megnagyobbodott nyiroksomókat a paraaorticus (PAO) régiókból is el kell távolítani. A rutinszerű PAO-lymphadenectomia jelentősége nem bizonyított.

Az IA stádiumú daganatok kivételével minden esetben indokolt az adjuváns kemoterápia, amely során carboplatin-paclitaxel kombináció alkalmazandó.

A neoadjuváns kemoterápia hatékonyságára vonatkozólag nincsenek megfelelő szintű bizonyítékok.

Előrehaladott stádiumú daganat esetén, sebési citoredukciót követően, a kemoirradiáció is javasolható.

Kiújult daganat esetében, a megelőzően alkalmazott kezelések és a recidíva lokalizációja alapján lehet dönteni az alkalmazandó terápiáról.

Közlemények

- [1] Hamilton, C. A., Cheung, M. K., Osann, K. és mtsai: Uterine papillary serous and clear cell carcinoma predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br. J. Cancer*, 2006, 94, 642–646.
- [2] Singh, K., Bálega, J.: Management of uterine papillary serous carcinoma. *CME J. Gynaecol. Oncol.*, 2008, 13, 73–76.
- [3] Lauchlan, S. C.: Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1981, 105, 615–618.
- [4] Hendrickson, M., Ross, J., Eifel, P. és mtsai: Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6, 93–108.
- [5] Bokhman, J. V.: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 1983, 15, 10–17.
- [6] Wang, J., Wieslander, C., Hansen, G. és mtsai: Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol. Oncol.*, 2006, 101, 120–125.
- [7] Olawaiye, A. B., Raub-Hain, J. A., Withiam-Leitch, M. és mtsai: Utility of pre-operative serum CA-125 in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 110, 293–298.

- [8] Park, J. Y., Kim, E. N., Kim, D. Y. és mtsai: Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108, 486–492.
- [9] Goff, B. A., Kato, D., Schmidt, R. A. és mtsai: Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol. Oncol.*, 1994, 54, 264–268.
- [10] Geisler, J. P., Geisler, H. E., Melton, M. E. és mtsai: What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma? *Gynecol. Oncol.*, 1999, 74, 465–467.
- [11] Bristow, R. E., Duska, L. R., Montz, F. J.: The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2001, 81, 92–99.
- [12] Goldberg, H., Miller, R. C., Abdab-Bortnyak, R. és mtsai: Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: a study by the Rare Cancer Network (RCN). *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108, 298–305.
- [13] Zanotti, K. M., Belinson, J. L., Kennedy, A. W. és mtsai: The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 1999, 74, 272–277.
- [14] Low, J. S., Wong, E. H., Tan, H. S. és mtsai: Adjuvant sequential chemotherapy and radiotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2005, 97, 171–177.
- [15] Le, T. D., Yamada, S. D., Rutgers, J. L. és mtsai: Complete response of a stage IV uterine papillary serous carcinoma to neoadjuvant chemotherapy with taxol and carboplatin. *Gynecol. Oncol.*, 1999, 73, 461–463.
- [16] Mallipeddi, P., Kapp, D. S., Teng, N. N.: Long-term survival with adjuvant whole abdominopelvic irradiation for uterine papillary serous carcinoma. *Cancer*, 1993, 71, 3076–3081.
- [17] Slomovitz, B. M., Burke, T. W., Eifel, P. J. és mtsai: Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol. Oncol.*, 2003, 91, 463–469.
- [18] Fields, A. L., Einstein, M. H., Novetsky, A. P. és mtsai: Pilot phase II trial of radiation „sandwiched” between combination paclitaxel/platinum chemotherapy in patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108, 201–206.

Ajánlott szakkönyvek

1. Kásler M. (szerk.): A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008.
2. Berek, J., Hacker, N. F. (eds): Gynecologic oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.

Ajánlott honlapok

1. www.uptodate.com
2. www.nccn.org (National Comprehensive Cancer Centers Network)

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)