

Malignus kevert Müller-cső-eredetű tumor komplex kezelése

Kalincsa Judit dr.¹ ■ Gőcze Péter dr.¹ ■ Bódis József dr.¹
Kovács Krisztina dr.² ■ Stefanovits Ágnes dr.¹ ■ Bohonyi Noémi dr.¹
Péntek Sándor dr.¹ ■ Papp Szilárd dr.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
¹Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Onkológiai Osztály, ²Pathológiai Intézet, Pécs

Bevezetés és célkitűzés: A közlemény célja ismertetni a méhdaganatok egy meglehetősen ritka, klinikailag igen agresszív típusának, a malignus kevert Müller-cső-eredetű daganatnak, más néven carcinosarcomának a jellegzetes prognosztikai faktorait, kezelésének lehetőségeit.

Módszer: 2009 és 2017 között 29 beteget kezeltünk malignus Müller-cső-eredetű tumor miatt. I. stádium esetén műtétet és posztoperatív sugárkezelést végeztünk. II–IV. stádium esetén trimodális kezelést történt (műtét, kemoterápia és sugárkezelés).

Eredmények: A betegek átlagéletkora 68,51 (49–90) év, átlagos BMI: 30,22 (20,90–37,22). Komplet reszekció utáni recidívát 6 esetben diagnosztizáltunk (ebből 4 beteg nem fogadta el a sugárkezelést), átlagosan 15,52 (6–36) hónap elteltével, távoli metasztázist 5 esetben, átlagosan 19,2 (8–32) hónap múlva. A teljes túlélés átlag 11,92 hónap (1–75). Hat beteg jelenleg is daganatmentes.

Következtetések: Jelenleg nincs egységes konszenzus a daganat terápiai ellátására vonatkozóan. A kezelésben standard a műtéti eljárás, mely teljes hasi méheltávolítást és kétoldali adnexectomiát jelent, azonban a helyi recidívák és távoli metasztázisok nagy előfordulási aránya miatt felmerült a regionális nyirokcsomó-eltávolítás és posztoperatív kezelés szükségessége. Bár a posztoperatív sugárkezelés a lokoregionális kontrollt javítja, túlélésre vonatkoztatott előnye továbbra sem bizonyított. Az adjuváns kemoterápia mind a kismedencei, mind az extrapelvicus recidívák arányát csökkenti, azonban továbbra sincs egyértelmű ajánlás a leghatékonyabb kemoterápiás szerre vonatkozóan. A teljes túlélést kombinált citosztatikus kezeléssel sem sikerült javítani az elmúlt évtizedekben, ezért azt gondoljuk, hogy a multimodális kezeléstől várhatók jobb eredmények. A hatékonyabb ellátás céljából – az onkológia más területeihez hasonlóan – biológiai terápiával és target kezeléssel kapcsolatban is folynak vizsgálatok; az alacsony betegszám miatt releváns következtetés csak hosszú évek múlva vonható le.

Orv Hetil. 2018; 159(19): 741–747.

Kulcsszavak: uterussarcoma, malignus kevert Müller-cső-eredetű tumor, lymphadenectomia, adjuváns kezelés

Multimodal treatment of malignant mixed Müllerian tumor

Introduction and aim: The aim of our study was to evaluate the prognostic factors and treatment options of a very rare and highly aggressive type of uterine neoplasms, the malignant mixed Müllerian tumor, known as carcinosarcoma.

Method: Between 2009 and 2017, 29 patients were treated with malignant mixed Müllerian tumor. At stage I, surgery and postoperative radiotherapy were performed. At stages II–IV, trimodal treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy) was administered.

Results: The average age of patients was 68.51 (49–90) years, mean body mass index was 30.22 (20.90–37.22). We have experienced recurrence of disease after complete resection in 6 cases (4 of 6 patients did not accept radiation therapy). Local recurrence has occurred after an average 15.52 (6–36) months, distant metastasis with an average 19.2 (8–32) months. Overall survival was 11.92 (1–75) months. Six patients are free of tumours at the moment.

Conclusions: As overall survival has not increased in recent decades by using combined chemotherapy, there is no congruent consensus associated with the optimal treatment. The standard surgical treatment is total abdominal hysterectomy with bilateral oophorectomy, although due to high rates of recurrence and metastases, the necessity of lymphadenectomy and postoperative treatment is in the focus of recent studies. Though postoperative irradiation improves local control, the beneficial effect on overall survival is still not proven. Adjuvant chemotherapy decreases the rate of both pelvic and extrapelvic recurrence at the same time, although there is no recommendation for the optimal chemotherapeutic agent. Multimodal therapy should lead to better outcomes. Recently there are many ongoing studies with biologic and target therapies to improve efficiency, however, the relevant results will be disclosed in many years only, due to the small number of patients.

Keywords: uterus sarcoma, malignant mixed Müllerian tumor, lymphadenectomy, adjuvant treatment

Kalincsak J, Gócze P, Bódis J, Kovács K, Stefanovits Á, Bohonyi N, Péntek S, Papp Sz. [Multimodal treatment of malignant mixed Müllerian tumor]. *Orv Hetil.* 2018; 159(19): 741–7747.

(Beérkezett: 2018. január 3.; elfogadva: 2018. február 10.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; BSO = bilateralis salpingo-oophorectomia; CAP = doxorubicin-ciszplatin-ciklofoszfamid; CK = citokeratin; CT = komputertomográfia; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; EGFR = (epidermal growth factor receptor) epidermális növekedési faktor receptor; EMA = epithelialis membránantigén; FIGO = (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség; GOG = (Gynecologic Oncology Group) Amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Munkacsoport; HER2 = humán epidermális növekedési faktor receptor 2-es típusa; KRAS = Kirsten Rat Sarcoma fehérje; MMT = (malignant mixed Müllerian tumor) malignus kevert Müller-cső-eredetű daganat; MR = mágneses rezonancia; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Amerikai Nemzeti Átfogó Onkológiai Hálózat; OS = (overall survival) teljes túlélés; PARP = poli-(ADP-ribóz)-polimeráz; PET/CT = pozitronemissziós tomográfia CT-vizsgálattal; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PI3K = foszfatidilinozitol 3-kináz; PTEN = (phosphatase and tensin) foszfatáz és tenzin tumor szuppresszor fehérje; RT = (radiotherapy) sugárkezelés; SUV = (Standardized Uptake Value) standard felvételi hányados; TAH = totális abdominális hysterectomia; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

A malignus kevert Müller-cső-eredetű daganat (MMMT), más néven carcinosarcoma, rendkívül ritka és igen agresszív típus az uteruscarcinómák között, előfordulása körülbelül 5%, incidenciája az életkorral növekszik. A tumor valószínűleg az uterus endometriumának epithelsejtjeiből származik, de a pontos patogenezis továbbra is tisztázatlan. Genetikáját, immunfenotípusát, klinikai viselkedését és hasonló rizikófaktorait tekintve a high grade endometriumcarcinómákkal – mint a serosus, világos sejtes és differenciálatlan endometriumdaganat – mutat hasonlóságot, melyek alacsony ösztrogénszinttel jellemezhetők [1]. Lokalizációját tekintve a leggyakrabban az uterusban, ritkábban a vaginában, a cervixben, az ovariumban, valamint a tubákban is előfordulhat [2]. A tumor típusosan postmenopausalis nőkben észlelhető, átlag 65 éves életkorban; fiatal nőkben extrém ritka. Felismerésére postmenopausalis vérzés, kismencedencei terime, hasi diszkomfortérzés, atípusos citológiai lelet, ascites hívhatja fel a figyelmet. Ezek közül a leggyakoribb „tünettriád” a fájdalom, súlyos vérzés és vaginán keresztül távozó nekrotikus szövettörmelék. A daganat a felfedezéskor az esetek több mint felében már előrehaladott stádiumban van. A rizikófaktorok közül megemlítendő a

nulliparitás, az idősebb életkor, az obesitas, a hipertensio, a diabetes, az exogén ösztrogénbevitel, a tamoxifen hosszú távú alkalmazása, korábbi kismencedencei sugárkezelés, ugyanakkor egyik sem specifikus [3]. Carcinosarcoma esetén az anamnézisben egyes felmérések szerint 5–30%-ban fordul elő sugárkezelés; a betegség kialakulását átlagosan 14 éves latenciaperiódus előzi meg [4]. A tamoxifen etiológiai szerepére vonatkozóan több publikáció is megjelent. Hormonreszponzív invazív és *in situ* emlőcarcinómában a kedvező antiösztrogén-hatását használjuk ki, az uterusban azonban ösztrogéneffektusa van, így a hosszú távú tamoxifenalkalmazás szerepet játszhat az endometriumadenocarcinoma és az MMT patogenezisében. A relatív rizikó MMT kialakulására magasabb, mint endometriumadenocarcinoma kifejlődésére [5]. Ezzel szemben orális fogamzásgátlók védőszerepét feltételezik [6]. Az MMT örökklődő betegségekkel való asszociációja nem bizonyított, habár Lynch-szindróma esetében összefüggés feltételezhető uteruscarcinómák kialakulásával.

Hisztológiáját tekintve a daganatban malignus hám- és mesenchymalis komponensek észlelhetők. A daganat fénymikroszkópos képe meglehetősen sokszínű: a hám-elemek között a legnagyobb gyakorisággal endometrioid, serosus és világos sejtes endometriumcarcinoma fordul elő, míg a mesenchymalis komponensek között a legkülönbözőbb sarcomaszubtípusokkal találkozhatunk. A sarcomatosus komponens alapján a daganatok tovább kategorizálhatók heterológ és homológ típusokra. A heterológ típusban rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma vagy liposarcoma elemeit láthatjuk, a homológban alacsony vagy magas grádusú endometrialis stromalis sarcoma, leiomyosarcoma, és/vagy differenciálatlan endometriumsarcoma része fordulhat elő [7]. Immunhisztokémiailag ugyancsak igen változatos profillal találkozhatunk. A tumor bifázisos jellegéből adódóan hám- és mesenchymalis markerekkel az egyes komponensek elkülöníthetők, azonban EMA-, CK- és vimentinpozitivitás mellett p16-, p53-pozitivitás mindkét komponens sejtjeiben megjelenhet. Az immunhisztokémiai és a molekuláris genetikai vizsgálatok szerint a sokirányú differenciáció ellenére az elváltozás monoklonálisnak bizonyul [1]. Molekuláris genetikai hátterét tekintve az X-kromoszóma inaktivációjával kapcsolatban történtek vizsgálatok. *Wada és mtsai* mind az epithelialis, mind a mesenchymalis komponens tekintetében találtak p53- és KRAS-mutációt, ami szintén a monoklonális eredetet valószínűsíti [8]. Polimorfikus mikroszatellita

markereket vizsgálva allélvesztés található mindkét komponensben. A monoklonális eredet valószínűsíti, hogy a carcinosarcoma metaplasztikus transzformációval jön létre. *Cherniack és mtsai* molekuláris genetikai, epigenetikai és transzkripciós vizsgálatokat végeztek carcinosarcomával kapcsolatban. Molekuláris genetikai hátterét tekintve MMTT esetén gyakran található TP53-, PTEN-, PI3K- és KRAS-mutáció, csakúgy, mint az endometrioid és serosus carcinomákban. Transzkripciós szekvenálás során carcinosarcomában egy erős epithelialis-mesenchymalis tranzíciós gén jelét azonosították, amely a mikro-RNS-promóterek epigenetikai változásainak tulajdonítható. Úgy gondolják, hogy a metaplasztikus átalakulás ennek az erős jelnek a következtében jön létre. Több-*szörös* szomatikus mutációkat és számbeli eltéréseket is találtak, amelyek célzott terápiás lehetőségeket kínálnak a PARP-, sejtciklus- és PI3K-útvonali-inhibitorok lehetséges alkalmazásának [9].

Célkitűzés

A vizsgálat célja a különböző diagnosztikai módszerek, terápiás modalitások megismertetése és hatékonyságainak összehasonlítása a szakirodalomban közölt eredményekkel, valamint saját beteganyagunk ismertetése.

Diagnózis

Preoperatív staging tekintetében az endometriumtumorknál korábban széles körben alkalmazott CT-vizsgálat jelenleg már nem elégséges a pontos stádium meghatározásához. Informatívabb a kismedence-MR [10], illetve a teljes test ¹⁸F-FDG PET/CT vizsgálata, mely a nyirokcsomó-eltávolítás szükségességének megítélésében is meghatározó. Az MR-képek összevetése a műtét utáni szövettani eredménnyel megerősítette, hogy a T1–T2 súlyozott intenzitások endometriumcarcinoma és MMTT esetén 88%-ban azonosak, vagyis önmagában az MR-kép alapján a két entitást nem lehet megkülönböztetni [11]. Endometriumtumork differenciálására a PET/CT vizsgálat sem alkalmas, hiszen az uteruscarcinosarcoma és egyéb corpuscarcinomák átlag SUV_{max}-értéke egymáshoz közeli (9,5 vs. átlag 7,5–8,8) [12]. Primer tumor tekintetében a két különböző vizsgálati eljárás nem mutat statisztikai szignifikáns különbséget szenzitivitásban és specificitásban. A PET/CT és az MR-vizsgálat azonos mértékben valószínűsíti a myometrium invázióját és a cervix involváltságát, míg nyirokcsomó-metasztázis kimutatásában a PET/CT jobbnak bizonyult [13]. Az extrauterin metasztázisokra fókuszálva a PET/CT vizsgálat bizonyult magas specificitásúnak és pontosságúnak. Túlélésjavító hatását észlelték, a korábban felfedezett, kisméretű metasztázisok, illetve recidívák észlelése következtében korán megkezdett kemoterápia eredményeképpen. A pontos diagnózis felállításában curette/biopszia végzése elengedhetetlen. Az MMTT diagnózisának megerősítése, illetve végleges

szövettani eredmény és a patológiai stádium meghatározása azonban csak a teljes műtégi preparátum feldolgozásától várható. A tumormarkerek közül a CA125 általában emelkedett, ami korrelál a myometriuminvázio mélységével, utalhat az extrauterin terjedésre, és mortalitás tekintetében is prognosztikus jelentőséggel bír [14]. Stádiumbesorolása megegyezik az endometriumdagatok FIGO-osztályozásával.

Műtét

Jellemzően már korai stádiumban is metasztatikus, így ennél az agresszív tumortípusnál, más endometriumcarcinomával ellentétben, fertilitásmegőrző terápia nem javasolt még nagyon korai stádiumban sem. Az MMTT-t metaplasztikus carcinomának tekinti a szakirodalom, sebészi kezelése megegyezik a rossz prognózisú endometriumcarcinoma (serosus papillaris és clear cell) kezelésével [15]. Reszekábilis esetben ellátása totális abdominalis hysterectomia (TAH), bilaterális salpingo-oophorectomia (BSO), peritonealis lavage citológiai vizsgálathoz, cseplesz- és peritonealis biopszia. Törekedni kell a maximális tumordebülkingra [16]. Amennyiben technikailag lehetséges, minimálinvazív sebészet a preferálandó eljárás. A lymphadenectomia hasznos lehet a pontos patológiai staging felállításában, a lokoregionális recidíva csökkentésében, a megfelelő betegszelekcióban az adjuváns kezelés megválasztásához, valamint túlélésbeli előnyt is hoz [17]. *Garg és mtsai* a halálozási ráta rizikójának 33%-os csökkenését észlelték lymphadenectomia elvégzése esetén, összehasonlítva annak elhagyásával [18]. *Nemani és mtsai* ezzel megegyezően szintén előnyt észleltek az 5 éves medián teljes túlélésben (54 hó vs. 25 hó) [19]. *Horváth és mtsai* grade 3, valamint magas rizikójú seropapillaris és clear cell endometriumcarcinomák esetén minden esetben javasolják lymphadenectomia elvégzését. Mivel a carcinosarcoma ezen tumortípusokkal mutat biológiai hasonlóságot, talán MMTT esetén is ajánlható lenne a lymphadenectomia elvégzése [20].

Kemoterápia

A kemoterápiának fontos szerepe van mind a lokális, mind a távoli áttétek rizikójának csökkentésében [21]. A dominánsan carcinomatous elemeket tartalmazó tumor esetén jobb teljesválasz-ráta (87,5%) érhető el, szemben a sarcomatous komponens dominanciájának esetével [22]. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) már korai stádiumban is ajánlja az adjuváns terápia adását. Szoros megfigyelést csak IA stádiumban javasol abban az esetben, ha a műtégi preparátumban nincs residualis serosus vagy világos sejt komponens. Egyebekben még ebben a korai stádiumban is adjuváns kemoterápiát vagy kismedencei sugárkezelést javasol kiegészítve hüvelyi brachytherápiával, elsődlegesen azonban a kemoterápia választását preferálja. Korai stádiumú MMTT esetén adott posztoperatív kemoterápia jobb

progressziómentes túlélést mutat az obszerváció, illetve a posztoperatív radioterápia adásához képest. Mint a hasonló viselkedésű serosus papillaris endometriumcarcinománál, *Langmár és mtsai* is arra a következtetésre jutottak vizsgálatukban az NCCN-ajánlással megegyezően, hogy csak IA stádium esetén hagyható el az adjuváns kezelés [23]. IB stádiumtól kezdődően az NCCN minden esetben adjuváns kemoterápiát tart szükségesnek esetleges pelvis és hüvelyi sugárkezeléssel kiegészítve. Korábbi vizsgálatok az egyedüli ágensként adott ifoszfamid adását erősítették, mellyel 18–36%-os válaszráta volt elérhető [21]. A GOG (Gynecologic Oncology Group) vizsgálatai során egyéb kemoterápiás szer ifoszfamiddal együtt történő adását vizsgálták. A GOG 108-as vizsgálat az egyedüli ifoszfamid és az ifoszfamid-ciszpaltin kombinációt hasonlította össze, míg a GOG 161-es vizsgálat az egyedüli ifoszfamid és az ifoszfamid-paclitaxel kombinációt. Mindegyik vizsgálati karon a kombinált kezelések hoztak jobb válaszarányt és magasabb progressziómentes túlélést (PFS), bár a teljes túlélésben (OS) csak az ifoszfamid-paclitaxel hozott jobb eredményeket az ifoszfamid egyedüli alkalmazásához képest (13,5 hó vs. 8,4 hó) [24, 25]. Előrehaladott stádiumú carcinosarcomát vizsgáló fázis III vizsgálat szintén az ifoszfamid-paclitaxel kombináció alkalmazását mérte fel. Alacsonyabb volt a toxicitása, valamint túlélésbeli előnyt is mutatott a korábban használt ifoszfamid-ciszpaltin regimenhez képest [24]. Fázis II vizsgálat alapján a paclitaxel-karboplatin kombináció közel ugyanolyan hatékonynak bizonyult carcinosarcomában (válaszaráta 54%) [21]. Jobb PFS és OS érhető el, valamint jobb hatékonyság tapasztalható a teljesen reszekált, egyedüli adjuváns sugárkezelést kapó betegcsoporthoz képest. A jelenleg is zajló GOG 261-es vizsgálat az I–IV. stádiumban adott paclitaxel-karboplatin vs. paclitaxel-ifoszfamid kombinációt hasonlítja össze, előzetes eredményei a karboplatin-paclitaxel kombináció hatékonyságát erősítik nemcsak előrehaladott és recidiváló esetben alkalmazva, hanem adjuváns kezelésként is. A végleges eredményekre még várni kell. Újabban a centrumokban taxán-platina alapú kezeléseket végeznek világszerte.

Sugárkezelés

Korábbi leírásokban az MMMT műtéti ellátásának általános kiegészítőjeként szerepelt a sugárkezelés mind pre-, mind posztoperatív indikációban. Recidiváló, illetve metasztatikus esetben a teljes hasi/abdominopelvis besugárzást javasolták brachytherapiás dóziskiegészítéssel, azonban a tapasztalt magas korai és késői toxicitásprofil miatt rutinszerű adását jelenleg nem preferálják, még a sugárterápiában bekövetkezett jelentős technikai fejlődés (intenzitásmodulált és képevezérelt radioterápia) [26] következtében javuló mellékhatásprofil figyelembe véve sem. A kismedencei recidíva okozta morbiditás nem elhanyagolható, így észszerű a lokoregionális kontroll emelése céljából MMMT esetén a posztoperatív sugárke-

zelés megajánlása. Több vizsgálat is bizonyította a posztoperatív irradiáció eredményességét, főleg a lokális kontroll szempontjából, bár a teljes túlélés tekintetében az eredmények már kevésbé kecsegtetőek. Az adjuváns kismedencei sugárkezelés csökkenti a helyi kiújulás arányát az egyedüli műtéti megoldáshoz képest. Bizonyos esetekben a jobb lokális kontroll korrelál a túlélésbeli előnyvel, azonban felmérések alapján a lymphadenectomia elvégzése még mindig nagyobb hasznot hoz az irradiációhoz képest. A távoli metasztázis kialakulásának aránya adjuváns kismedencei irradiáció alkalmazása és elhagyása esetén közel azonos (35%). Standard dózisa ajánlat továbbra sincs, azonban konvencionális frakcionálással legalább 50 Gy adása indokolt. A carcinosarcomát *Póti és mtsai* is a magas kockázati csoportba sorolják az endometriumtumorkok között. Amennyiben nyirokcsomó-dissectio után pN0 státusz igazolódik, az adjuváns kismedencei irradiációt megfontolandónak tekintik a lokoregionális kiújulás csökkentése céljából (I. B evidencia), de alternatívaként adjuváns brachytherapia is adható, a hüvelyi recidívák kialakulásának csökkentésére (III. evidencia). Ha sebészeti staging nem történt, akkor az adjuváns külső besugárzás többnyire szükséges (II. C evidencia) a kiújulásmentes túlélés növelése céljából (III. B evidencia) [27]. A paraaorticus régió sugárkezelése csak egyértelműen igazolt érintettség esetén indokolt [28]. Inoperábilis/irreszekábilis esetben definitív sugárkezelés minden esetben javasolt (2. A evidencia) hüvelyi brachytherapiával kiegészítve és szisztémás kezelés alkalmazásával. A sugárkezelés kemoterápiával kiegészítve hatékonyabbnak tűnik az egyedül alkalmazott sugárkezeléshez képest. A szekvenciálisan adott adjuváns kemoterápia megfontolandó a PFS és a daganatspecifikus túlélés javítása céljából (II. C evidencia). Egyre több bizonyíték támasztja alá a sugárkezelés és a kemoterápia együttes adásának előnyét, szemben azzal, ha a terápiás modalitás közül a beteg csak az egyikben részesül. Palliatív esetekben (fájdalom, vérzés) sugárkezeléssel a tünetek enyhíthetők.

Biológiai/target terápia

Tekintettel a kemoterápiás kezeléssel elérhető alacsony válaszarátra (30%), valamint arra a tényre, hogy másodvonalis kezelés után alkalmazott egyéb kemoterápiás kombinációk hatékonysága is csupán 5–10%, egyéb gyógyszer-kombinációk alkalmazásának kipróbálására van szükség. Immunhisztokémiailag jellegzetes a HER2-, EGFR- és VEGF-overexpresszió, ezen útvonalak gátlása lehetséges a target terápiák során. Iniparib karboplatin-paclitaxellel történő kombinációjával kapcsolatban a felmérés szignifikáns eredményt nem hozott [29]. Egyedüli szunitinib adásával kapcsolatban *Castonguay és mtsai* végeztek vizsgálatot, recidiváló vagy metasztatikus endometriumcarcinoma és carcinosarcoma esetén. Ígéretes eredményeket találtak betegségkontroll szempontjából, így azt feltételezik, hogy az angiogenezis útvonalának

gátlása megfelelő célpont lehet további kezelés szempontjából [30]. Recidiváló vagy metasztatikus carcinosarcoma esetén VEGF-gátló aflibercepttel kapcsolatban is végeztek vizsgálatot, azonban megfelelő válaszára hiányában a vizsgálati kart bezárták [31].

Kombinált kezelés

Bár az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődés történt az adjuváns kezelésekkkel kapcsolatban, szignifikáns túlélésbeli növekedést nem tapasztaltunk. Az MMMT elsődleges ellátása továbbra is sebészi, azonban posztoperatív ellátásként mind a kemoterápiát, mind a sugárkezelést javasolják. A szekvenciálisan alkalmazott kezelés nemcsak kevesebb toxicitással, hanem 50–80%-os mortalitáscsökkenéssel jár az egyedüli adjuváns sugárkezelés vagy kemoterápia alkalmazásához képest [32]. A multimodális kezelés előnyeit több, nem randomizált vizsgálat is elemezte. *Einstein és mtsai* négykarú vizsgálatot végeztek: obszerváció, egyedüli sugárkezelés (RT), egyedüli kemoterápia (CT) és kombinált kemoterápia-sugárkezelés (CT + RT) [33]. A sarcomák esetén használatos szendvicsprotokoll (kemoterápiás ciklusok között alkalmazott sugárkezelés) esetén találtak kedvező kimenetelt, III–IV. stádiumban jobb betegségmentes túlélés (DFS) érhető el a többi kezelési opcióhoz képest (obszerváció, egyedüli sugárkezelés, egyedüli kemoterápia). I–II. stádiumban az obszerváció vizsgálati karon négyeszeresére emelkedett a halálozási ráta az adjuváns kemoterápiát kapó csoporthoz képest. A CT + RT csoportban szignifikánsan magasabb progressziómentes túlélés volt elérhető az egyedüli CT alkalmazásához képest, bár hátrányként említik ebben az esetben a multimodális kezelés okozta erősebb toxicitásból adódó életminőség-romlást, valamint a teljes túlélés emelkedésének hiányát. Korai stádiumban a tumorresiduum és a II. stádium önmagában rosszabb kimenetelt jelent, előrehaladott stádiumban pedig a lymphovascularis invázió a prognosztikus. A radioterápiát kapó csoportokban a recidívák extrapelvicusan jelentkeztek, míg a kemoterápia karon elsősorban a kismedencén belül. A GOG 150-es fázis III. klinikai vizsgálata ciszplatín-ifoszfamid vs. teljes hasi sugárkezelés összehasonlítása során a mortalitási ráta csökkenését észlelte kemoterápia alkalmazásakor optimálisan reszekált I–IV. stádiumú MMMT esetén, bár statisztikai szignifikanciát nem ért el az eredmény [34].

Betegek

A PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2009 és 2017 között 29 beteg ellátása történt MMMT miatt, minden esetben frakcionált curette erősítette meg a malignus diagnózist. Négy egyéb esetben is carcinosarcomát igazolt a preoperatív curette, azonban a posztoperatív minta feldolgozása végeredményben endometriumadenocarcinomát véleményezett. Végleges szövettani meghatározás csak a hysterectomia utáni teljes prepará-

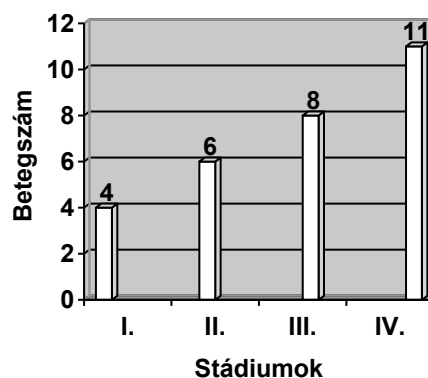
1. táblázat | Anamnesztikus adatok

Betegadatok	Esetszám	Százalékos arány
Hypertonia	13	44,88%
Diabetes	13	44,88%
Megelőző tamoxifenkezelés	3	10,34%
Korábbi kismedencei sugárkezelés	3	10,34%
Emelkedett CA125-érték	11	37,93%
Primer tumor a méhtestben	26	89,65%
Primer tumor a petefészekben	2	6,89%
Primer tumor a hüvelyben	1	3,44%

tum feldolgozásától várható, hiszen a curette során nem biztos, hogy minden szövettani elem belekertül a vizsgálandó mintába.

Eredmények

A betegek átlagéletkora 68,51 (49–90) év, átlagos BMI: 30,22 (20,90–37,22). 13 (44,88%) beteg anamnézisében szerepelt hypertonia és diabetes. Méhtestből 26 esetben, petefészekből 2 esetben, hüvelyből pedig 1 esetben indult ki a daganat. Három beteg korábban recitumtumor miatt kismedencei irradiációban részesült (átlag 9,33 évvel korábban). Emlőtumor miatt 3 beteg korábban tamoxifenkezelésben részesült. Emelkedett CA125-értéket 11 esetben (37,93%) észleltünk, mind egyiket a IV. stádiumban (1. táblázat). A műtetet minden esetben staging céljából kismedence-MR-vizsgálat előzte meg, melynek eredménye alapján a következő stádiummegoszlást észleltük (1. ábra). I. stádium: 4 beteg (13,79%), II. stádium: 6 beteg (20,68%), III. stádium: 8 beteg (27,58%), IV. stádium: 11 beteg (37,93%). 6 esetben nem történt műtet rossz általános állapot és társbetegség miatt. 4 esetben csak exploratív laparotomia volt kivitelezhető, 11 esetben TAH + BSO hasi mosófolyadék vizsgálatával, 7 esetben TAH + BSO hasi mosófolyadék vizsgálatával és lymphadenectomiával kiegészítve, a hüvelyből kiinduló tumor esetén pedig csak hüvelyi ex-cisio történt.



1. ábra | A betegszám stádium szerinti megoszlása

Az I. A stádiummal diagnosztizált 4 betegnél posztoperatív külső és belső sugárkezelést javasoltunk. II–IV. stádium esetén (25 beteg) kemoterápia és sugárkezelés mellett döntött az onkoteam. 6 beteg nem egyezett bele utókezelésbe. 13 esetben taxol-karboplatin kezelés történt, 5 esetben doxorubicin-ciszplatin-ciklofoszfamid (CAP), 1 esetben egyedüli ifoszfamid adása. Sugárkezelés esetén teljes kismencedencei sugárkezelés történt brachytherapiával kiegészítve. Korábbi végbéldaganat irradiációja miatt 3 beteg csak brachytherapiában részesülhetett, sajnos mindhárom esetben rövidebb a kezelés után (átlag 5,3 hónap) recidíva igazolódott. Kompletteszekció utáni recidívát 6 esetben diagnosztizáltunk (ebből 4 beteg nem fogadta el a sugárkezelést), átlagosan 15,52 (6–36) hónap elteltével, távoli metasztázist 5 esetben, átlagosan 19,2 (8–32) hónap múlva. A teljes túlélés átlag 11,92 (1–75) hónap. Hat beteg jelenleg is daganatmentes.

Következtetések

A malignus kevert Müller-cső-eredetű tumor rendkívül ritka, igen agresszív elváltozás az endometrium rosszindulatú daganatai között. Diagnosztikus megerősítésében tapasztalt patológus nyújthat segítséget. Preoperatív kismencedence-MR-vizsgálat minden esetben szükséges. A műtét alapján meghatározott FIGO-stádium, valamint a myometriuminvazió mélysége a legfontosabb prognosztikai mutatók. Az emelkedett CA125 korrelál az előrehaladott stádiummal. A szakirodalomban egybehangzóan javasolt standard műtéti eljárás a teljes hasi méheltávolítás, kétoldali petefészkek-eltávolítással, regionális lymphadenectomia, peritonealis mosófolyadék-mintavétel, cseplesz- és peritonealis biopszia. Műtét során a teljes citoredukcióra kell törekedni. Adjuváns terápia a nagyon korai stádiumtól eltekintve minden esetben indokolt, a legjobb eredmények kemoterápia és külső-belső sugárkezelés együttes alkalmazásával érhetők el. Az adjuváns kemoterápia mind a kismencedencei, mind az extrapelvicus recidívák arányát csökkenti. A legújabb ajánlások első sorban az ifoszfamid-paclitaxel és a paclitaxel-karboplatin kombináció adását javasolják, monoterápiában pedig ifoszfamidot. A neoadjuváns kemoterápia hatékonyságára vonatkozólag nincsenek megfelelő szintű bizonyítékok. Bár a posztoperatív sugárkezelés a lokoregionális kontrollt javítja, túlélési előnye továbbra sem bizonyított. Kiújult daganat esetében a megelőzően alkalmazott kezelések és a recidíva lokalizációja alapján lehet dönteni az alkalmazandó terápiáról. A szakirodalom alapján a teljes túlélést nem sikerült szignifikánsan javítani az elmúlt évtizedekben, ezért azt gondoljuk, hogy a multimodális kezeléstől várhatóak jobb eredmények, amihez hozzájárulhat a sugárterápiában bekövetkezett jelentős technikai fejlődés is. Sajnos a carcinosarcoma idősebb életkorban való előfordulása az általános állapot és a komorbiditások miatt határt szab az optimális multimodális kezelés alkalmazásának. Mint az onkológia egyéb területein, biológiai

ai terápiával és target kezeléssel kapcsolatban is folynak vizsgálatok a hatékonyabb ellátás érdekében, bár a kis populáció miatt releváns következtetés csak évtizedek múlva várható.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: K. J., G. P. az ötletadók és adatgyűjtők; K. K. a patológiai részt írta, P. Sz. a lektorálásban vett részt; B. J. a beteganyaghoz történő hozzáférést biztosította; S. Á., B. N., P. S. az adatgyűjtésben segített. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Paulin F, Somogyi A. Endometrium carcinoma. In: Kásler M. (ed.) The basics of oncology. [Endometriumcarcinoma. In: Kásler M. (szerk.) Az onkológia alapjai.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; p. 691. [Hungarian]
- [2] Ahuja A, Safaya R, Prakash G, et al. Primary mixed Mullerian tumor of the vagina – a case report with review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2011; 207: 253–255.
- [3] Kuyumcuoglu U, Kale A. Homologous type of malignant mixed Mullerian tumor of the uterus presenting as a cervical mass. *J Chin Med Assoc.* 2009; 72: 533–535.
- [4] Doss LL, Llorens AS, Henriquez EM. Carcinosarcoma of the uterus: a 40-year experience from state Missouri. *Gynecol Oncol.* 1994; 18: 43–53.
- [5] Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, et al. Risk of malignant mixed Mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 70–74.
- [6] Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7: 550–557.
- [7] Orosz Zs. Pathological diagnosis of endometrium carcinoma. In: Bodoky Gy, Kopper L. (eds.) Breast and gynecological oncology. [Endometrium tumorok patológiai diagnosztikája. In: Bodoky Gy, Kopper L. (szerk.) Emlő- és nőgyógyászati onkológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012; pp. 228–229. [Hungarian]
- [8] Wada H, Enomoto T, Fujita M, et al. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res.* 1997; 57: 5379–5385.
- [9] Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer Cell* 2017; 31: 411–423.
- [10] Pete I, Gödény M, Tóth E, et al. Prediction of cervical infiltration in Stage II endometrial cancer by different preoperative evaluation techniques. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24: 517–522.
- [11] Lee HJ, Park JY, Lee JJ, et al. Comparison of MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in preoperative evaluation of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2016; 140: 409–414.
- [12] Lerman H, Metser U, Grisaru D, et al. Normal and abnormal ¹⁸F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assesment by PET/CT. *J Nucl Med.* 2004; 45: 266–271.
- [13] Horváth K, Gödény M. New opportunities, MRI biomarkers in the evaluation of gynaecological cancer. [Új lehetőségek, MRI-

- biomarkerek a nőgyógyászati daganatok értékelésében.] *Magy Onkol.* 2015; 59: 216–227. [Hungarian]
- [14] Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 107: 513–517.
- [15] Nechushkina V. Surgical treatment of endometrium carcinoma. In: Bodoky Gy, Kopper L. (eds.) *Breast and gynecological oncology.* [Endometrium tumorok sebészi kezelése. In: Bodoky Gy, Kopper L. (szerk.) *Emlő- és nőgyógyászati onkológia.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012; p. 244. [Hungarian]
- [16] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 170–199.
- [17] Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282: 659–664.
- [18] Garg G, Shah JP, Kumar S, et al. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 888–894.
- [19] Nemani D, Mitra M, Guo M, et al. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2008; 111: 82–88.
- [20] Horváth K, Pete I, Vereczky I, et al. Evaluation of the accuracy of preoperative MRI in measuring myometrial infiltration in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2014; 20: 327–333.
- [21] Powell MA, Filiaci V, Rose PG, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2727–2731.
- [22] Ozguroglu M, Bilici A, Ilvan S, et al. Determining predominant histologic component in malignant mixed Müllerian tumors: is it worth it? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 809–812.
- [23] Langmár Z, Németh M, Kornya L. Uterine papillary serous carcinoma. [A méhtest seropapillaris rákja.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 1206–1208. [Hungarian]
- [24] Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 526–531.
- [25] Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A Phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2000; 79: 147–153.
- [26] Kovács P, Sebestyén Z, Farkas R, et al. A pelvic phantom for modeling internal organ motions. *Med Dosim.* 2011; 36: 250–254.
- [27] Póti Zs, Katona Cs, Szalai T, et al. Changes in radiotherapy indication for early-stage operated endometrial cancer. Revised staging, predictive factors. Conclusions from our own results. [Változások a korai stádiumú operált méhtestcarcinoma sugárkezelésének indikációjában. Újabb stádiumbeosztás, prediktív tényezők. Tanulságok saját eredményeink alapján.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1059–1064. [Hungarian]
- [28] Rahaman J, Cohen CJ. Radiation therapy for malignant mixed Müllerian tumors. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 6th edn. BC Decker Inc., Hamilton, ON, 2003.
- [29] Aghajanian C, Sill MW, Secord AA, et al. Iniparib plus paclitaxel and carboplatin as initial treatment of advanced or recurrent uterine carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012; 126: 424–427.
- [30] Castonguay V, Lheureux S, Welch SA, et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia. *Gynecol Oncol.* 2014; 134: 274–280.
- [31] Mackay HJ, Buckanovich RJ, Hirte H, et al. A phase II study single agent of aflibercept (VEGF Trap) in patients with recurrent or metastatic gynecologic carcinosarcomas and uterine leiomyosarcoma. A trial of the Princess Margaret Hospital, Chicago and California Cancer Phase II Consortia. *Gynecol Oncol.* 2012; 125: 136–140.
- [32] Menczer J, Levy T, Piura B, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2005; 97: 166–170.
- [33] Einstein MH, Klobocista M, Hou JY, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation “sandwiched” between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 26–30.
- [34] Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A Gynecologic Oncology Group randomised phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I–IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2007; 107: 177–185.

(Kalincsák Judit dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7624
e-mail: judit.kalincsak@gmail.com)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademiai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.