

Lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott, magas kockázatú endometriumtumzorok mütét előtti szisztémás előkezelése

Kalincák Judit dr.^{1,2} ■ Gőcze Péter dr.¹ ■ Bohonyi Noémi dr.¹
 Bárdos Nikolett dr.¹ ■ Koppán Miklós dr.¹ ■ Kovács Krisztina dr.⁴
 Toller Gábor Lénárd dr.² ■ Csim Melinda dr.³ ■ Papp Szilárd dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
 Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Dr. Baka József Diagnosztikai,
 Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, Kaposvár

³Pécsi Tudományegyetem, Pedagógiai Kar, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Pathologiai Intézet, Pécs

Bevezetés: A méhtrák a fejlett országokban a leggyakoribb invazív nőgyógyászati daganat. A legjobb túlélési eredmények a tumor mütéti eltávolítása után várhatók, ezért a komplex ellátás célja a lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott betegség reszekábilissé tétele.

Célkitűzés: A jelen közleményben azt vizsgáljuk, hogy a neoadjuváns kemoterápiával kezelt és mütéten átesett betegek teljes túlélése jobb-e a csak sugárkezelést kapott páciensekéhez képest.

Módszer: 2015. január és 2018. december között 28, lokálisan, illetve lokoregionálisan előrehaladott, primeren irrezekábilis, magas kockázatú méhsttumoros betegnél végeztünk neoadjuváns szisztémás kezelést paklitaxel-karboptin alkalmazásával. Ezt követően radikális hysterectomia, kétoldali petefészek-eltávolítás történt lymphadenectomiával.

Eredmények: A 6 ciklus kemoterápia után készült kontroll-MR-vizsgálat minden esetben méretbeli csökkenést igazolt. Minden betegnél véghez vihető volt a teljes tumoreltávolítás. A szövettani leletek alapján 4 páciens esetében igazolódott maradék tumor az eltávolított nyirokcsomókban. A 2 éves túlélési arány 65,5%, a 2 éves progressziómentesség 66,1% volt. A medián teljes túlélés 16,5 hónap volt. Mindegyik érték jobbnak bizonyult a csak sugárkezelést kapó csoportnál.

Következtetés: A neoadjuváns kezelés hatékony módja lehet a reszekabilitás feltételeinek megteremtésében, ami túlélésbeli előnnyel járhat. A komplex ellátás ellenére a betegek túlélése továbbra is szerény.

Orv Hetil. 2020; 161(11): 425–433.

Kulcsszavak: lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott endometriumcarcinoma, primeren irrezekábilis, neoadjuváns kezelés

Preoperative systemic treatment of locally and locoregionally advanced high-risk endometrial cancer

Introduction: Endometrial cancer is the most common invasive gynecologic malignancy in developed countries. The best survival rates are expected after surgical removal, thus the aim of a complex treatment is to achieve resectability in locally and locoregionally advanced disease.

Aim: The primary purpose of this study was to evaluate if the neoadjuvant systemic treatment leads to better overall survival compared to irradiation solely.

Method: From January 2015 to December 2018, we enrolled 28 patients diagnosed with irrezecable, locally and locoregionally advanced high-risk endometrial carcinoma. Patients were treated by neoadjuvant paclitaxel–carboplatin, then radical hysterectomy, bilateral oophorectomy and lymphadenectomy were performed.

Results: After administration of 6 cycles of carboplatin–paclitaxel, the control MR test showed tumor shrinkage in all patients. Complete resection was achieved in the case of every patient. Tumor residuum in lymph nodes was verified in 4 cases by pathological evaluation. The 2-year survival and the 2-year progression-free survival rates were 65,1% and 66,1%, respectively. The median overall survival was 16,5 months.

Conclusion: Neoadjuvant treatment can be an effective approach in providing the conditions for complete tumor resection, which may result in survival advantage. Despite multimodal treatment, prognosis is poor.

Keywords: locally and locoregionally advanced endometrial carcinoma, primary irresectable, neoadjuvant treatment

Kalincsák J, Gőcze P, Bohonyi N, Bárdos N, Koppán M, Kovács K, Toller GL, Csimá M, Papp Sz. [Preoperative systemic treatment of locally and locoregionally advanced high-risk endometrial cancer]. *Orv Hetil.* 2020; 161(11): 425–433.

(Beérkezett: 2019. augusztus 12.; elfogadva: 2020. január 7.)

Rövidítések

AUC = (area under the curve) görbe alatti terület; BMI = (body mass index) testtömegindex; BRCA = (breast cancer antigen) emlőrák antigén; BSO = bilaterális salpingo-oophorectomia; CA125 = (cancer antigen 125) rák antigén-125; CR = (complete remission) komplett remisszió; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; EC = endometriumcarcinoma; EGFR = (epidermal growth factor receptor) az epidermális növekedési faktor receptora; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Onkológiai Társasági Együttműködés; ESGO = (European Society of Gynaecological Oncology) Európai Nőgyógyász Onkológusok Társasága; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Klinikai Onkológiai Társaság; ESTRO = (European Society for Radiotherapy and Oncology) Európai Sugárterápiás és Onkológiai Társaság; FIGO = (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség; FDG = fluoro-dezoxi-glükóz; GOG = (Gynecologic Oncology Group) Nőgyógyászati Onkológiai Munkacsoport (Amerikai Egyesült Államok); KRAS = (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) a Kirsten-patkány-sarcoma virális onkogénje; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogén aktiválta proteinkináz; MMT = (malignant mixed Müllerian tumor) malignus kevert Müller-cső-eredetű daganat; mTOR = (mammalian target of rapamycin) emlős rapamycin-célpont; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Átfogó Onkológiai Hálózat (Amerikai Egyesült Államok); OS = (overall survival) teljes túlélés; PDL1 = (programmed death-ligand 1) programozott halál ligand-1; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfátidilinozitol-3-kináz; PR = parciális regresszió; PTE KK = Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ; PTEN = (phosphatase and tensin homolog) foszfátáz- és tenzinhomológ; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok; SD = (stable disease) stabil állapot; TAH = totális abdominális hysterectomia; TKI = tirozin-kináz-inhibitor

A méhtestrák a fejlett országokban a leggyakoribb invazív nőgyógyászati daganat, az újonnan felfedezett nőgyógyászati daganatok 50%-a; világszerte 320 000 az új

eset. Az 5 éves túlélés csak szerény mértékben javult Európában az utóbbi évtizedekben, Nyugat-Európában jelenleg ez körülbelül átlag 60% az összesített túlélésre vonatkozóan. Az 5 éves túlélési esély különböző a szövettani szubtypusok szerint: adenocarcinoma esetén 83%, világos sejtes carcinoma esetén 62%, serosus papillaris tumor esetén 53% [1, 2].

Kialakulásuk szempontjából a tumorok malignus hám- és malignus mesenchymalis eredetűek lehetnek. A hám-eredetűek között két altípust különböztetünk meg: az I-es típusba kedvező prognózisú, rendszerint jól vagy közepesen differenciált, tiszta endometrioid komponensű, menopausa körüli időszakban kifejlődő, ösztrogénhatástól függő tumorok tartoznak, melyek az endometriumcarcinomák (EC-k) 85%-át teszik ki, míg a II-es típusúak általában idősebb korban, atrophias endometriumban kialakuló, hormonexpozícióval nem összefüggő, kevésbé differenciált daganatok rosszabb prognózissal. Ebbe a csoportba soroljuk a serosus, világos sejtes, dedifferenciált EC-t és a malignus kevert Müller-cső-eredetű tumort vagy carcinosarcomát. A malignus mesenchymalis eredetű tumorok közé a méhtestsarcomák tartoznak: 'low-grade' és 'high-grade' endometrialis stromalis sarcoma, dedifferenciált uterussarcoma, valamint az uterusi leiomyosarcoma. A kockázati tényezők közül kiemelendő a menstruációs időszak intervalluma (korai menarche, késői menopausa), a nulliparitás, az exogén vagy endogén ösztrogénstimulus, az obesitas, kísérő betegségként a diabetes, a hypertonia, a polycystás ovarium. Az elhízás, a 30 feletti BMI 3–4-szeres rizikóemelkedést jelent. Ezenfelül Lynch-szindróma esetén 30–60%-kal nagyobb az EC kialakulásának kockázata. A molekuláris genetikai tényezők közül a BRCA1, PTEN, p53 és mis-match repair gének hibáit írták le örökletes tényezőként. Az I-es típusú EC esetén a PI3K jelátviteli út zavara áll fenn nagyrészt, valamint PIK3CA, KRAS protoonkogén, FDFR2 mutáns gének azonosíthatók. A leggyakoribb mégis a PTEN (50%) és KRAS (25%) protoonkogének eltérése. A magas gradusú, rossz prognosztikájú II-es tí-

pusba tartozó EC esetén p53-mutáció és ERBB2-amplifikáció észlelhető [3].

A prognosztikai tényezőket figyelembe véve különböző kockázati csoportokba sorolhatók a betegek, amelyek alapján következtetni lehet a betegségmentes és teljes túlélésre is.

Az endometriumtumrok szisztémás kezelése

Endometriumtumrok esetén a leghatékonyabb cytostaticumnak a platinatartalmú, taxánt tartalmazó kombinációk tűnnek. Az ESMO-ajánlás alapján is hatékonyabbnak, valamint kevésbé toxikusnak a ciszplatin-doxorubicin-paklitaxel kombinációhoz képest. A paklitaxel kombinálása karboplatinnal tűnik a leghatékonyabbnak a több mint 60%-os válaszával, valamint hosszabb túléléssel, összehasonlítva az egyéb, paklitaxelt nem tartalmazó kombinációkkal. Lokálisan előrehaladott stádiumban, az első vonalban és recidív betegség esetén ezt a kombinációt javasolják EC esetén. A GOG 2009. évi, fázis 3-as 'non-inferiority' vizsgálata karboplatin-paklitaxel és ciszplatin-doxorubicin-paklitaxel alkalmazását hasonlította össze III–IV. stádiumú vagy rekuráló EC esetén. Azonos teljes és progressziómentes túlélés mellett jelentősen csökkent Grade 2 és annál magasabb fokozatú toxicitást észleltek. Karboplatin-paklitaxelre 50% vagy magasabb válaszával találtak mind az adjuváns, mind a neoadjuváns csoportban.

A több célpontú, antitumoralis és antiangiogenetikus PI3K, mTOR jelátviteli utak gátlását célzó terápiák hozhatnak jobb eredményt a közeljövőben az EC-k tekintetében. PDL1-pozitív endometriumdaganatokban a pembrolizumab-monoterápia szerepét a KEYNOTE-028 klinikai vizsgálatban mérték fel: az eredmények alapján tartós antitumor-aktivitással rendelkezik [4]. Második vonalbeli kezelésre vonatkozóan továbbra sincs egyértelmű ajánlás, a válaszával meglehetősen alacsony. A paklitaxel, oxaliplatin, topotekán, liposzomális doxorubicin, etopozid, ciklofoszfamid, pemetrexed, gemcitabin hatékonyságát tesztelve a paklitaxel tűnt a leghatékonyabbnak, de a válaszával alig éri el a 20%-ot [5–11]. Trabectedin adásával kapcsolatban is történt vizsgálat előzetesen onkológiai kezelésben részesített EC-k esetén, minimális tumorelles hatást tapasztaltak [12]. Jelenleg méhsteliomyosarcoma esetén ajánlják alkalmazását.

Célkitűzés

A nőgyógyászati tumrok közül a petefészek-daganatok esetében széles körben alkalmaznak szisztémás előkezelést követően intervallum-laparotomiát, mely teljes tumoreltávolítást tesz lehetővé csökkent műtéti radikalitás mellett, csakúgy, mint az onkológia egyéb szolid tumrainál, úgymint lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott emlő- vagy tüdődaganatok esetén. A lokálisan, illet-

ve lokoregionálisan előrehaladott endometriumtumrok ellátására vonatkozóan a nemzetközi ajánlások neoadjuváns kemoterápia alkalmazása utáni műtéti eltávolítást, illetve sugárkezelés adását javasolják. A neoadjuváns kemoterápiára vonatkozóan kevés irodalmi adat van. A vizsgálat célja a neoadjuváns kemoterápia és az azt követő műtét, vagy sugárterápia adása után észlelt túlélési adatok összehasonlítása egymással, illetve a szakirodalmi eredményekkel.

Betegek és módszer

A PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Onkológiai Osztályán 2015. január és 2018. december között 28, lokálisan előrehaladott, primeren irreszekábilis, magas kockázatú méhstestumos betegnél alkalmaztunk neoadjuváns szisztémás kezelést onkoteam döntése alapján. Minden esetben a küret szövettani eredménye erősítette meg a malignitást. Bármelyik EC-szubtípus beválasztható volt, a sarcomát azonban kizáró tényezőként határoztuk meg. A betegbeválasztás során jó általános állapotú (ECOG: 0–1), megfelelő kardiális állapotú betegeket választottunk ki; feltétel volt az esetleges későbbi műtéthez az operabilitás.

A pontos stádium meghatározására mellkasröntgen és has-kismedence MR-vizsgálat készült, valamint a CA125 tumormarker meghatározása történt. A beválasztott pácienseknél III/A–IV/A stádiumú endometriumtumor igazolódott.

Minden esetben paklitaxel-karboplatin kezelést végeztünk. A paklitaxelt 175 mg/m² dózisban adtuk, a karboplatint AUC 5 szerint számolva. 4 ciklus kemoterápia megadása után kontroll-MR-vizsgálat készült a terápia hatékonyságának felmérésére. A terápiás választ RECIST

1. táblázat | A neoadjuváns kezelésben, majd műtétben részesített, illetve elsődlegesen sugárkezelt betegcsoport fő jellemzőinek összehasonlítása

Jellemző tulajdonságok	Neoadjuváns kezelésben, majd műtétben részesített betegcsoport n = 28	Sugárkezelt betegcsoport n = 27
Átlagéletkor	62,4 év	63,1 év
Átlag-BMI	34,6	34,1
Átlaggravitás	1,9	2,1
Átlagparitás	1,7	1,9
Az előzményekben hypertonia	17	20
Az előzményekben diabetes	10	13
A diagnózisakor észlelt szövettan:		
– adenocarcinoma	19	22
– serosus papillaris carcinoma	5	3
– világos sejtes carcinoma	4	2

BMI = testtömegindex

I.1 szerint értékeltük. Parciális regresszió, stabil betegség esetén a kezelést folytattuk további 2 ciklus megadásával, majd ismételt MR-kontrollt követően műtét történt. Non-responder betegek esetén definitív sugárkezelést terveztünk.

Eredményeinket a klinikánkon osztályos elhelyezésben részesített, hasonló stádiumú és betegszámú ($n = 27$), sugárkezeléssel ellátott, műtétben nem részesített populációval hasonlítottuk össze a szövettani sajátosságok, tumorkiterjedés, életkor, társbetegségek tekintetében (1. táblázat).

A túlélési eredmények számításához Kaplan–Meier-analízist, Cox-regressziót, kétmintás t-próbát és log-rank tesztet használtunk fel.

Eredmények

Szisztémás előkezelést 28 beteg kapott. A betegek átlagéletkora 62,4 év (41–88), az átlag-BMI 34,6 (29,1–40,1) volt. Normál testsúlyú beteg nem volt. A betegek 50%-a a II. típusú elhízás csoportjába tartozik, III. fokú elhízást 14%-ban találtunk. Graviditásátlag: 1,9 (0–4), paritásátlag: 1,7 (0–3). Az anamnézisben 17 esetben volt felfedezhető hypertonia (60,7%), 10 esetben diabetes mellitus (35,7%). Két esetben korábbi emlőtumor komplex ellátásán belül tamoxifenkezelés szerepelt az előzményekben. A preoperatív küret során 19 adenocarcinoma, 5 serosus papillaris carcinoma és 4 világos sejtes carcinoma igazolódott. 64,2%-ban magas gradusú, 35,8%-ban alacsony gradusú specimen igazolódott. A klinikai stádium megoszlása az alábbi volt: 2 esetben III/A (7,1%), 3 esetben III/B (10,7%), 4 esetben III/C1 (14,2%), 9 esetben III/C2 (32,2%), 10 esetben pedig IV/A stádium (35,8%). 22 beteg (78,6%) esetén volt nyirokcsomó-érintettség a kiindulási képalkotó során, valamint 18 esetben (64,3%) észleltünk emelkedett CA125-értéket. A kemoterápia prolongálására nem volt szükség, megfelelő szupportáció alkalmazása mellett véghez vihető volt, dózisredukcióra nem került sor. A 6 ciklus kemoterápia után készült kontroll-MR-vizsgálat minden esetben méretbeli csökkenést igazolt: 3 esetben 20% alatti választ (10,71%) – SD, 6 esetben teljes regressziót igazolt (21,42%) – CR, 19 esetben (67,85%) 30%-ot meghaladó parciális regressziót – PR. Az operáció során minden esetben TAH és BSO történt lymphadenectomiával. A műtétek elvégzésében 6 nőgyógyász vett részt. Az eltávolított nyirokcsomók száma átlag 18 volt (1–37). Az eltávolítás minden esetben teljes volt. A preoperatív szövettan 2 esetben változott a műtét utáni specimen patológiai feldolgozása során adenocarcinomáról carcinosarcomára. A posztoperatív szövettan 1 esetben igazolt II-es gradusú folyamatot, a többi specimenben magas gradusú folyamat igazolódott a részletes feldolgozás során. A műtét előtti képalkotó vizsgálathoz képest további 2 esetben parciális regresszió látszott. A posztoperatív T-stádium eredményei alapján leírható, hogy sokkal alacsonyabb volt az előrehaladottabb stádiumú daganatok

2. táblázat | A neoadjuváns kemoterápiával kezelt páciensek műtét előtti képalkotó vizsgálatokkal megállapított staging vizsgálati eredményeinek és a műtéti preparátum feldolgozásával kapott patológiai staging vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása

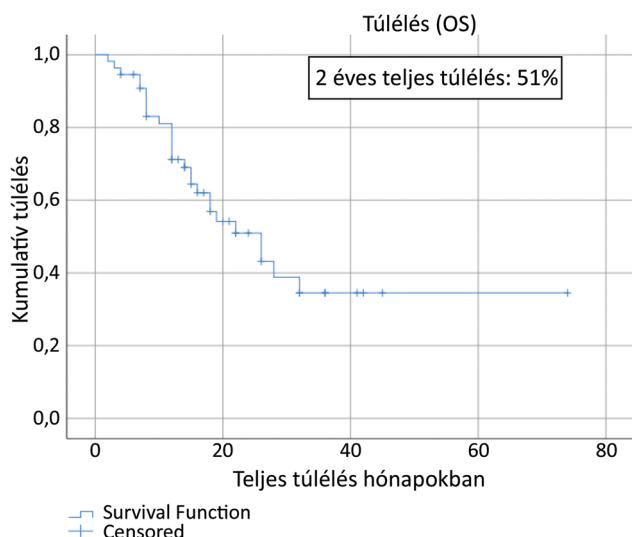
T-stádium	A preoperatív staging alapján megállapított T-stádium száma	A műtéti preparátum patológiai vizsgálata alapján megállapított yT-stádium száma
0	0	2
1/a	0	5
1/b	0	10
2	0	9
3/a	8	1
3/b	10	0
4/a	10	0

aránya: yT0–yT1-es stádium 17 páciens esetében, szemben a műtét előtti T-stádium eredményeivel, amelynél a cT3–4-es stádium volt domináns. A neoadjuváns kezelés előtt 19 betegnél detektált a képalkotó vizsgálat nyirokcsomóáttétet, előkezelés után pedig csak 4 esetben, ami megegyezett a patológiai feldolgozás során igazolt nyirokcsomó-érintettséggel (2. táblázat).

Az adjuváns kezelés kemoterápiát és/vagy sugárkezelést foglalt magában. Adjuváns kezelés 12 esetben történt, az esetek 42,85%-ában. 8 esetben hüvelyi közelterápia, 4 esetben kombinált külső kismencedei és belső sugárkezelés.

Eredményeinket a klinikánkon osztályos elhelyezésben részesített, hasonló stádiumú és betegszámú ($n = 27$), sugárkezeléssel ellátott, műtétben nem részesített populációval hasonlítottuk össze a szövettani sajátosságok, tumorkiterjedés, életkor, társbetegségek tekintetében. A betegek átlagéletkora 63,1 év (43–83), az átlag-BMI 34,1 (21,2–42,3) volt. 2 beteg kivételével az összes páciens túlsúlyos vagy elhízott volt. A graviditásátlag 2,1 (0–3), a paritásátlag 1,9 (0–4) volt. A kórelőzményben 20 esetben szerepelt hypertonia (74%), 13 esetben diabetes mellitus (48,1%). 4 esetben korábbi emlőtumor miatt tamoxifenkezelés szerepelt. A preoperatív küret alapján 22 adenocarcinoma, 3 serosus papillaris carcinoma és 2 világos sejtes carcinoma igazolódott. A klinikai stádium megoszlása az alábbiak szerint oszlott meg: 1 esetben III/A (3,7%), 2 esetben III/B (7,4%), 7 esetben III/C1 (25,9%), 8 esetben III/C2 (29,6%), 9 esetben pedig IV/A stádium (33,4%). 24 beteg (88,9%) esetén találtunk nyirokcsomó-érintettséget a kiindulási képalkotó során. A betegek felénél normáltartományon felüli CA125-értéket észleltünk. A sugárkezelés során 50 Gy kismencedei irradiáció, valamint 2×7 Gy intracavitális kezelés történt. A kontroll képalkotó vizsgálat 5 esetben 20% alatti választ (18,52%) – SD, 3 esetben teljes regressziót igazolt (11,11%) – CR, 19 esetben (70,37%) 30%-ot meghaladó parciális regressziót – PR.

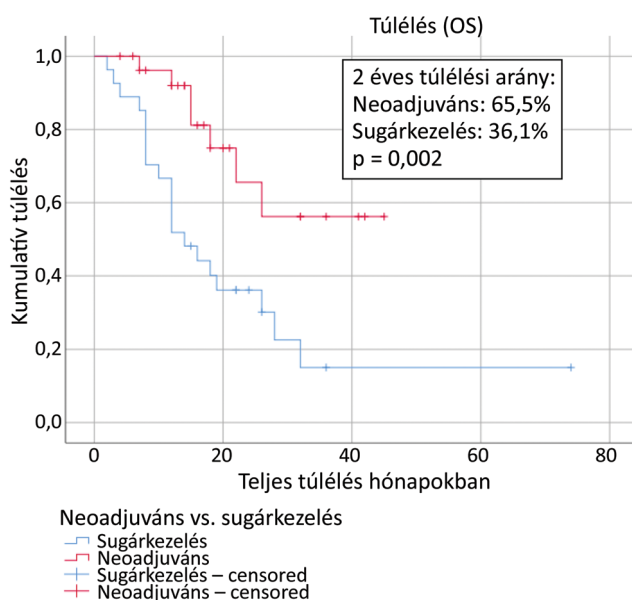
A követési idő átlag 22,7 hónap (8–46) volt.



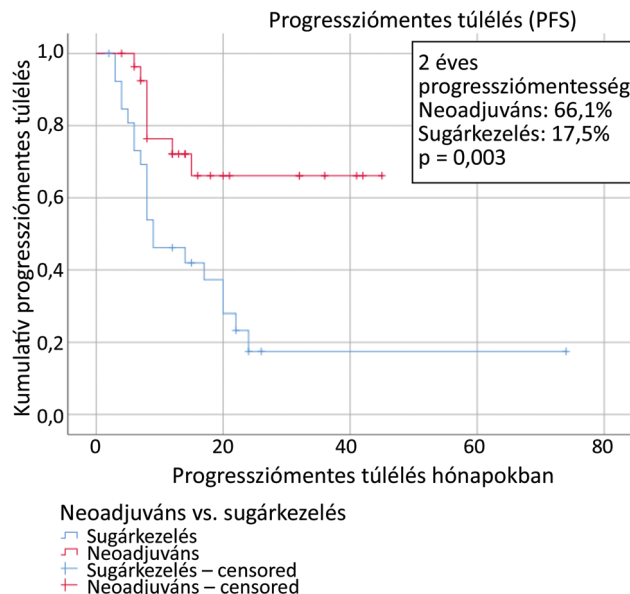
1. ábra | Az endometriumtumorról kezelt betegek teljes túlélésének ábrázolása differenciáló tényező hiányában
OS = teljes túlélés

Megvizsgáltuk az endometriumtumorról kezelt betegek teljes túlélését, melyet az 1. ábra mutat. Az ábrázolt adatok alapján a 2 éves teljes túlélés 51%, a medián túlélés pedig 15 hónap.

A neoadjuváns kezelésen, majd műtéten átesett betegcsoport hónapokban mért túlélési eredményeit a sugárkezelt betegcsoport túlélési eredményeivel hasonlítottuk össze, amit Kaplan–Meier-görbén ábrázoltunk (2. ábra). A statisztikai analízis során hosszabb túlélést észleltünk a neoadjuvánsan előkezelt betegcsoportnál. Az átlagos be-

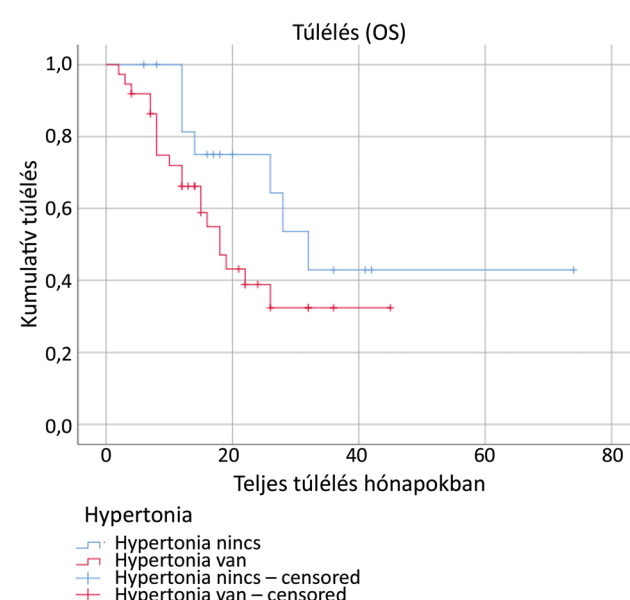


2. ábra | A neoadjuváns kezelésen, majd műtéten átesett betegcsoport túlélési eredményeinek összehasonlítása a sugárkezelt betegcsoport túlélési eredményeivel
OS = teljes túlélés

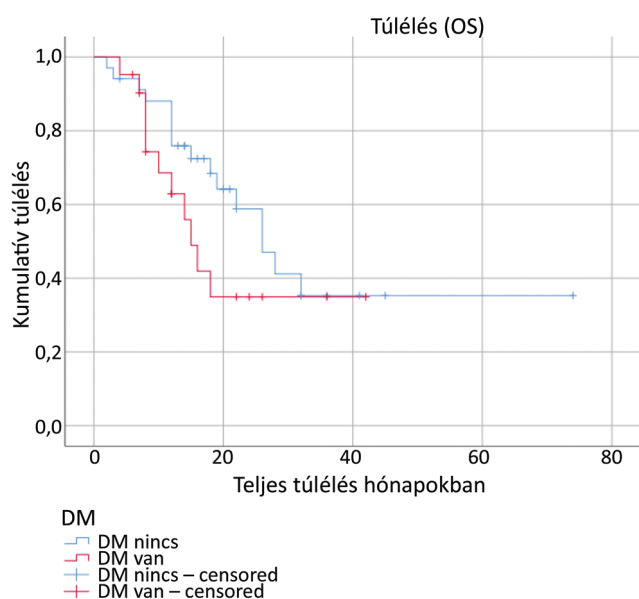


3. ábra | A neoadjuváns kezelésen, majd műtéten átesett betegcsoport progressziómentes túlélési eredményeinek összehasonlítása a sugárkezelt betegcsoport progressziómentes túlélési eredményeivel

csült túlélés a neoadjuváns kezelésen, majd műtéten átesett csoportban 33,294 hó; a csak sugárkezelésben részesített csoportban 23,784 hó. A 2 éves túlélési arány az előkezelt, majd megműtött betegcsoportnál 65,5%-nak bizonyult, a sugárkezelt betegcsoportnál 36,1%-ot észleltünk. A log-rank (Mantel–Cox-) teszt alapján az eredmények szignifikánsnak bizonyultak ($p = 0,002$, $\chi^2: 9,230$).



4. ábra | A magas vérnyomás hatása az endometriumtumoros páciensek teljes túlélésére
OS = teljes túlélés



5. ábra A diabetes hatása az endometriumtumoros páciensek teljes túlélésére Kaplan–Meier-görbén ábrázolva
DM = diabetes mellitus; OS = teljes túlélés

A neoadjuvánsan kezelt betegek 56%-os valószínűséggel élék meg a 45 hónapot, ugyanez a sugárkezelteknél csupán 15%.

A hónapokban mért progressziómentes túlélést is megvizsgáltuk mindkét betegcsoport esetén. A 2 éves progressziómentesség 17,5% volt a nem operált betegeknél, ugyanez a neoadjuváns kezelésben részesített, majd megműtött betegcsoportnál 66,1%-nak bizonyult (3. ábra). A medián progressziómentesség az irradiált betegcsoportnál 9 hónap volt, a neoadjuváns kezelésben részesített, majd megműtött betegcsoportban 18 hónap. A különbség szignifikánsnak tekinthető ($p = 0,003$, $\chi^2: 8,698$).

A progrediáló esetek közül 1 esetben távoli metastasis (tüdő) volt diagnosztizálható (a műtét utáni adjuváns kemoterápiát nem fogadta el), 3 esetben lokoregionális progresszió volt.

A prediktív tényezők túlélést befolyásoló szerepét Kaplan–Meier-féle túlélés-analízissel mértük fel, valamint Cox-regressziót alkalmaztunk. Megvizsgáltuk a két betegcsoportban a daganat felismerésekor levett CA125 tumormarker szintjének befolyásoló szerepét. Az elhalálozott betegek átlagos tumormarkerértéke magasabbnak bizonyult (átlag 67,778), mint az életben lévőké (átlag 43,354), szignifikáns különbség azonban nem igazolódott a két csoport CA125-értékében ($p = 0,150$). Az életkor differenciáló szerepét kétmintás t-próbával vizsgáltuk. Az elhalálozott betegek átlagéletkor-értéke magasabb: átlag 69,7 év, SD: 8,179. Az élő betegek átlagéletkor-értéke: 60,8 év, SD: 8,179. A különbség szignifikánsnak bizonyult: $p < 0,001$, $t = 3,828$. A magas vérnyomás befolyásoló szerepét vizsgálva nem találtunk

szignifikáns különbséget ($p = 0,106$, $\chi^2: 2,619$), az ábrázolt adatok alapján azonban látszik, hogy a hypertóniás betegek esélyei kissé rosszabbak, amit a 4. ábra mutat.

A diabetes túlélésre gyakorolt kóroki hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a magas vérnyomáshoz hasonlóan nem tekinthető differenciáló tényezőnek, azaz a diabeteses betegek túlélési esélyei nem rosszabbak a diabetes diagnózisával nem rendelkező betegek túlélési esélyeinél ($p = 0,215$, $\chi^2: 1,540$), amit az 5. ábra mutat.

Megbeszélés

Az irrezekábilis, lokálisan előrehaladott endometriumtumor esetén teljes kismedencei irradiáció és intracavitális brachytherapia kombinálása, valamint szelektált betegek esetén szisztémás kemoterápia alkalmazása javasolt a nemzetközi ajánlásokban. Szisztémás kemoterápia alkalmazása műtét előtt a tumortömeg csökkentése céljából lehetővé teheti a megelőzően irrezekábilis folyamat operálhatóságát, felismerhetővé teszi a kemoszenzitív betegcsoportot, valamint kevésbé agresszív műtéti technika alkalmazásához vezethet, csökkentve így a morbiditást. A neoadjuváns szisztémás kezelés alkalmazása kedvezőbb túlélési eredményekkel és maximális tumordebülkinggal járhat, a posztoperatív szövődmények alacsonyabb rizikója mellett. A lokálisan, illetve lokoregionálisan előrehaladott, magas kockázatú endometriumdaganat heterogén betegség, gyakran ad mikroszkópos és makroszkópos peritonealis, valamint pulmonalis metastasisokat, a petefészek-daganatokhoz hasonlóan. A Cancer Genome Atlas Research Network endometriumtumorok genomikus, transzkripció és proteomikus karakterisztikáját vizsgálva azt igazolta, hogy serous papillaris méhtestdaganatok és magas gradusú serous petefészek-daganatok azonos szomatikus mutációs és génexpressziós mintázatot mutatnak. A TP53-mutáció magas gyakorisággal, a PTEN-mutáció alacsony gyakorisággal fordul elő mindkét szubtípus esetén, valamint mindkettőben alacsony az ösztrogén/progeszteron receptor szintje [3].

Retrospektív vizsgálatok és metaanalízisek a progressziómentes és teljes túlélés tekintetében szignifikáns előnyt műtéttel elért optimális cytoreductio esetén találtak [13, 14]. Az első közleményt neoadjuváns szisztémás kezeléssel kapcsolatban 1996-ban publikálták Resnik és mtsai [15], melyet számos közlemény követett [16–21]. Kulcsfontosságúnak tartják a 2009-ben megjelent, Vandepuit által közölt prospektív vizsgálatot, amelyben neoadjuváns platinabázisú kezelést követően a betegek 74%-ában észleltek komplett és parciális választ, valamint az elvégzett műtétek 92%-ában maximális cytoreductiót értek el. Magasabb átlagos teljes túlélést (23 hónap), progressziómentes túlélést (13 hónap) észleltek a primeren operált betegekhez képest, kevesebb posztoperatív szövődmény mellett (13%). Vizsgálatunkban komplett és parciális válasz a betegek 89,27%-ában volt, minden esetben sikerült a teljes tumoreltávolítás. Az átlagos tel-

jes túlélés 33 hónapnak bizonyult, valamint a progressziómentes túlélés szintén magasabb (18 hónap) volt, mint azt a sugárterápiával kezelt betegcsoportnál tapasztaltuk. A residualis tumorméret mutatott szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel, melyet prognosztikai tényezőnek tekintenek [22]. Az ESMO-ESGO-ESTRO Konszenzuskonferencia 2016. évi összefoglaló közleménye is csak teljes makroszkópos cytoreductio elvégezhetősége esetén javasolja a műtét elvégzését, mely vizsgálatunkban kivitelezhető volt minden operált páciens esetén. Egy másik munkacsoport hangsúlyozza, hogy a szisztémás előkezelés segítséget nyújthat a kemoszenzitív tumorról rendelkező betegek megválasztásában, akik profitálnak az intervallumműtét elvégzéséből. Továbbá a csökkent tumorméret kedvezőbb reszekciós feltételeket és kevésbé agresszív műtétet tesz lehetővé, csökkentve a műtét elvégzésének idejét, a posztoperatív szövődmények és kórházi ápolás időszakát, valamint növelve a beteg életminőségét [23]. A szisztémás kezelés jól tolerálható, a maximális debulking aránya magas, amit a jelen vizsgálatban is megtapasztaltunk.

Több nagy retrospektív vizsgálat is megerősítette az optimális cytoreductio szignifikáns előnyét III–IV. stádiumú EC esetén [24–26]. Egy 426 beteg anyagát retrospektíven feldolgozó japán vizsgálat IV/B stádiumú EC esetén 3 karú vizsgálatot végzett: operáció vagy neoadjuváns kemoterápiát követő műtét vagy palliatív ellátás. Szignifikáns túlélésbeli előnyt találtak a műtét és neoadjuvánsan kezelt karon, szemben a palliatív ellátással [27]. *De Lange és mtsai* endometrioid és serosus szubtypusú carcinomák esetén vizsgálták a neoadjuváns kemoterápia alkalmazását; eredményeik szerint a rekurrenciaráta 56%, illetve 67%, a progressziómentes túlélés 18, illetve 13 hónap, az átlagos teljes túlélés 24, illetve 28 hónap volt [28]. *Bogani munkacsoportja* IV/B stádiumú serosus endometriumtumorok esetén vizsgálták a neoadjuváns kemoterápia és intervallumműtét alkalmazását, összehasonlítva az elsődlegesen operált és adjuváns kezelést kapó betegcsoporttal. A medián betegségmentes túlélés 12, illetve 15 hónap, a medián teljes túlélés 16, illetve 18 hónap volt, viszont az előkezelt csoportnál lényegesen rövidebb volt az operáció ideje, a kórházi tartózkodás és a szupportációs igény [29].

A szisztémásan előkezelt betegcsoport meglehetősen heterogén. *Khoury és mtsai* különböző szubtypusú, III–IV. stádiumú daganatokat kezeltek: serosus, endometrioid, carcinosarcoma-, világos sejtes, kevert és neuroendokrin tumorokat. A kemoterápia tekintetében nagyrészt paklitaxel-karboplatin alkalmaztak; néhány beteg egyedüli paklitaxel- és egyedüli karboplatinkezelést kapott, ami szintén hatékonynak bizonyult. Eredményeik szerint annál a betegcsoportnál, amelynél az előkezelés után kivitelezhető volt a műtét, a teljes túlélés 10 hónapos előnnyel járt. A megműtött páciensek esetén ez 16 hónap volt, az inoperábilis betegek esetében pedig 6 hónap [30]. A neoadjuváns kezelést mint választási lehetőséget lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott endometri-

umtumorok esetén a 2018-as FIGO Cancer Report is megemlíti [31]. Nőgyógyászati daganatokban környező szervi érintettség (hólyag, végbél) esetén fokozott a fistulaképződés veszélye, mert az itt létrejövő gyulladáshoz elváltozás a széklet és a vizelet folyamatos irritáló hatása miatt regenerációra képtelen, végül szöveti elhaláshoz vezet. A szisztémás kezeléssel elérhető tumorméretcsökkenés, valamint műtét eltávolítás következtében a fistulaképződés kockázata csökkenhet, ami életminőségbeli előnnyel járhat.

Következtetés

Az utóbbi évtizedben kevés új hatékony terápiás irányelv született az EC-k túlélésének javítására. A sugárterápiában létrejött technikai fejlődés sem vezetett új protokollok létrejöttéhez. A műtéttel elért cytoreductio különböző daganatos megbetegedések esetén is növelheti az életkilátásokat, különösen teljes reszekció elérése esetén. A szakirodalmat és a nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve vetődött fel vizsgálati célként a reszekabilitás esélyének növelése. Vizsgálati eredményeink alapján a műtét előtti szisztémás előkezelés hatékony eljárás lehet lokálisan és lokoregionálisan előrehaladott III/A–IV/A stádiumú, magas kockázatú endometriumtumoros betegeknél a daganat műtét eltávolíthatóságának fokozása érdekében. Neoadjuváns kezelés alkalmazásával a teljes eltávolítás kivitelezhető volt, a reszekciós szélek minden esetben épek voltak. A diabeteses betegek túlélési esélyei nem rosszabbak a diabetes diagnózisával nem rendelkező betegek túlélési esélyeinél. A hypertóniás betegek túlélési esélyei rosszabbak, de statisztikailag nem szignifikáns az eltérés. A CA125 tumormarkernek nincs prediktív jelentősége az életkilátások tekintetében. Amennyiben a kardiális status és az általános állapot engedi, a kezelés alkalmazásának életkori felső határa nincs, a magasabb életkor azonban statisztikailag kedvezőtlenebb kimenetellel jár. Az egyre fiatalabb életkorban diagnosztizált daganat miatt megfontolandó a terápiás lehetőség a reszekabilitás esélyeinek növelése érdekében. A szövettani szubtypusok közül a rossz prognosztikájú serosus papillaris és világos sejtes variáns esetén előnyös a neoadjuváns kezelés. A preoperatív alacsony gradus félrevezető lehet, hiszen nem feltétlenül mutat reális képet a teljes daganat hisztológiai sajátosságairól, csak a teljes műtét eltávolítás után értékelhető a valós patológiai viselkedés. A választott cytotoxicus kombináció jól tolerálható, hatékony terápiás effektussal. A kiindulási status felméréséhez, valamint a terápiás válasz monitorozásához elengedhetetlen a has-kismedence MR-vizsgálata. A 4 ciklus után elvégzett kontroll-MR-vizsgálat optimálisnak tűnik a kezelés komplettálása vagy a terápiaváltás megítélésére, vagyis a valóban kemoszenzitív betegcsoport szelektálására. Leginkább a környező szervi érintettségével diagnosztizált betegcsoport juthat előnyhöz a kezelésből, mivel itt a legmagasabb a fistulaképződés kockázata. A definitív dózisz sugárkezeléssel összeha-

sonlítva lehetőség nyílik a tumor műtéti eltávolítására, mivel a kismedencére leadott összdzósis után a fellépő késői mellékhatások miatt a műtét általánosságban nehezen kivitelezhető, valamint fokozottabb a posztoperatív morbiditás. A sugárkezelés alkalmazása prolongálható. A cytoreductio következtében elvégezhető műtét jobb túléléshez vezethet a szakirodalmi adatoknak megfelelően. A posztoperatív T-stádium eredményei azt mutatják, hogy sokkal alacsonyabb az előrehaladottabb stádiumú daganatok aránya, szemben a műtét előtti T-stádium eredményeivel. A posztoperatív terápia meghatározásakor a jó regressziót követően a patológiai staging során kapott stádium értékelésekor a kiindulási statust is figyelembe kell venni, csakúgy, mint az onkológia egyéb területein meghatározó a neoadjuváns kezelést követő műtét után az adjuváns terápia meghatározásakor. Nagy valószínűséggel multimodális kezeléstől várhatók a legjobb eredmények. A vizsgált betegcsoport kis elemszámú, a kezdeti eredmények azonban biztatóak. További tapasztalatszerzésre nagyobb betegszám és hosszabb követési idő szükséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. J. és G. P. az ötletadók és adatgyűjtők. P. Sz., Bohonyi N. és Bárdos N. a beteganyag gyűjtésében vett részt. Cs. M. a statisztikai részben segített, K. M. és T. G. L. a véleményezésben, K. K. a patológiai rész revíziójában vett részt. A kézirat összeállítója K. K. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Bodoky Gy. Cancer of the endometrium. Epidemiology, risk factors, screening. In: Bodoky Gy, Kopper L. (eds.) Breast and gynecological oncology. [Endometrium daganatai. In: Bodoky Gy, Kopper L. (szerk.) Emlő- és nőgyógyászati onkológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012; pp. 216–218. [Hungarian]
- [2] Paulin F, Somogyi A. Endometrium carcinoma. In: Kásler M. (ed.) Basics of oncology. [Endometrium carcinoma. In: Kásler M. (szerk.) Az onkológia alapjai.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 692–709. [Hungarian]
- [3] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. [Published correction appears in *Nature* 2013; 500(7461): 242.]
- [4] Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2535–2541.
- [5] Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 523–526.
- [6] Gupta D, Owers RL, Kim M, et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2009; 113: 327–330.
- [7] Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2002; 87: 247–251.
- [8] Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2360–2364.
- [9] Rose PG, Blessing JA, Lewandowski GS, et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1996; 63: 101–104.
- [10] Miller DS, Blessing JA, Drake RD, et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2009; 115: 443–446.
- [11] Tait DL, Blessing JA, Hoffman JS, et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2011; 121: 118–121.
- [12] McMeekin DS, Lisianskaya A, Crispens M, et al. Single-agent trabectedin as second-line therapy of persistent or recurrent endometrial cancer: results of a multicenter phase II study. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 288–292.
- [13] Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010; 118: 14–18.
- [14] Shih KK, Yun E, Gardner GJ, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011; 122: 608–611.
- [15] Resnik E, Taxy JB. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1996; 62: 123–127.
- [16] Le TD, Yamada SD, Rutgers JL, et al. Complete response of a stage IV uterine papillary serous carcinoma to neoadjuvant chemotherapy with taxol and carboplatin. *Gynecol Oncol*. 1999; 73: 461–463.
- [17] Price FV, Amin RM, Sumkin J. Complete clinical responses to neoadjuvant chemotherapy for uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999; 73: 140–144.
- [18] Despiere E, Moerman P, Vergote I, et al. Is there a role for neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage IV serous endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 273–277.
- [19] Amant F, Vergote I. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2010; 119: 601.
- [20] Barlin JN, Bristow RE. Response to: “What is the role of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer?”. *Gynecol Oncol*. 2010; 119: 601–602.
- [21] Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, et al. Neoadjuvant chemotherapy *versus* primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 63–68.
- [22] Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer* 2009; 101: 244–249.
- [23] Rabinovich A. Neo-adjuvant chemotherapy for advanced stage endometrial carcinoma: a glimmer of hope in select patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293: 47–53.
- [24] Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol*. 2000; 78: 85–91.
- [25] Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol*. 2004; 93: 653–658.

- [26] Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, et al. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1997; 67: 56–60.
- [27] Eto T, Saito T, Shimokawa M, et al. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: a retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol Oncol.* 2013; 131: 574–580.
- [28] de Lange NM, Ezendam NP, Kwon JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol.* 2019; 26: e226–e232.
- [29] Bogani G, Ditto A, Leone Roberti Maggiore U, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVB serous endometrial cancer. *Tumori J.* 2019; 105: 92–97.
- [30] Khouri OR, Frey MK, Musa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84: 281–285.
- [31] Amant F, Mirza MR, Koska M, et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143(Suppl 2): 37–50.

(Kalincsak Judit dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7628
e-mail: judit.kalincsak@gmail.com)

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN, illetve a SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1945-ben
1950-ben
1955-ben
1960-ben
1970-ben

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében **2020. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar
Dékáni Hivatal
1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor. A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

JELENTKEZÉSI LAP arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV
(névváltoztatás feltüntetésével)

Születési idő:

Diploma kelte:

Lakcím:

Telefonszám:

E-mail cím:

Utolsó munkahely:

Rövid szakmai önéletrajz:

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy fenti adataimat – **az ALUMNI tevékenységgel** összefüggésben – a SEMMELWEIS ALUMNI Iroda kezelje.

Dátum:

.....
kérelmező aláírása

Aláírással hozzájárulok ahhoz, hogy a lakóhelyem szerinti illetékes önkormányzat megkeresésére, kerületi ünnepségre történő meghívás céljából az elérhetőségeim kiadásra kerüljenek.

A megfelelő válasz aláhúzendő.

IGEN

NEM