

Változások a korai stádiumú operált méhtestcarcinoma sugárkezelésének indikációjában. Újabb stádiumbeosztás, prediktív tényezők

Tanulságok saját eredményeink alapján

Póti Zsuzsa dr. ■ Katona Csilla dr. ■ Szalai Tibor ■ Mayer Árpád dr.

Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ,
a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, Budapest

A korai stádiumú operált méhtestrákok optimális posztoperatív sugárkezelésének indikációját az új generációs képi diagnosztika (mágneses rezonanciás vizsgálat, pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia) és a részletesebb patomorfológia döntően megváltoztatta. Endometrioid carcinoma esetén a daganat mélységi kiterjedése, nyirokcso-móáttét megléte/hiánya, grading és a lymphovascularis invázió a legfontosabbak, amelyek a stádium függvényében befolyásolják a kezelést és a prognózist. Ezek alapján az Európai Nőgyógyász Onkológus és Sugárterápiás Társaság 2016-ban megjelent közleményében konszenzuális alapon javaslatot tett a posztoperatív radio- és/vagy a radiokemo-terápia indikációjára. A munkához prospektív, többkarú, randomizált vizsgálatok adták az alapot, ezáltal elkerülhető a felül-, illetve alulkezelés veszélye. A szerzők saját, korábbi 164 korai stádiumú endometriumcarcinomás operált betegének kezelésében elért eredményei hasonlóak voltak annak ellenére, hogy a korábbi sugárterápiás indikáció el-térő volt, a patológiai leírás nem tartalmazta a lymphovascularis inváziót és a grading sem volt mindig feltüntetve. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(27), 1059–1064.

Kulcsszavak: endometriumcarcinoma, prognosztikai tényezők, posztoperatív brachytherápia, külső besugárzás, tu-morrecidíva, metasztázis

Changes in radiotherapy indication for early-stage operated endometrial cancer. Revised staging, predictive factors

Conclusions from our own results

Optimal postoperative radiotherapy indications for early-stage operated endometrial cancers have drastically changed with the new imaging generation (magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography) and more detailed pathomorphology. The depth and growth of tumor invasion, presence or absence of the lymph node metastases, grading and lymphovascular invasion are the most important factors to predict the progression and to influence the prognosis. In 2016, on the basis of these, the European Gynecologist Oncology and Radiotherapy Society published a report in which they proposed unanimously indications for postoperative radio- and/or radiochemotherapy. The basis of their work was prospective multilevel randomized investigations which could avoid over- or undertreatment hazards. The results obtained by the authors of this article from 164 operated patients in early-stage endometrium carcinoma seem to be acceptable, in spite of the fact that their earlier radio-therapy indication was different and in the pathological description lymphovascular invasion was not included and the grading was not always applied.

Keywords: endometrium carcinoma, prognostic factors, postoperative brachy-, and teletherapy, recurrence, metastasis

Póti, Zs., Katona, Cs., Szalai, T., Mayer, Á. [Changes in radiotherapy indication for early-stage operated endometrial cancer. Revised staging, predictive factors. Conclusions from our own results]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(27), 1059–1064.

(Beérkezett: 2016. március 23.; elfogadva: 2016. április 21.)

Rövidítések

ASTEAC = A Study of the Treatment of Endometrial Cancer; BT = brachytherápia; CTV = klinikai céltérfogat; EBRT = (external beam radiotherapy) külső besugárzás; EGFR = epithelial growth factor receptor; FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; GOG = Gynecologic Oncology Group; HDR-AL = magas dóziszrátájú after loading; HIF = hypoxia indukálta faktor; LVSI = lymphovascularis invázió; PAO = paraaortalis; PORTEC = Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer; RT = radioterápia; RTOG = Radiotherapy Oncology Group; VEGFR = vascular endothel growth factor receptor

A méhtestdaganat a méhnyakrák után a második leggyakoribb nőgyógyászati malignoma, az összes daganatra vonatkoztatva a nők hatodik leggyakoribb rosszindulatú betegsége világszerte [1]. Európában 2012-ben közel 100 000 megbetegedést diagnosztizáltak egy év alatt. A betegséget túlnyomórészt (>90%) menopausában észlelik (50 éves életkor felett), csupán a betegek körülbelül 4%-a fiatalabb 40 évnél. Magyarországon a becsült új betegszám közel megegyezik a petefészekrákos esetek számával, ami 1400–1620 új beteget jelent, de köszönhetően a korai tüneteknek és a megfelelő diagnosztikának, a betegségben elhunyt egyének száma nem több 200 főnél, szemben a petefészekrákok esetén mintegy 65%-os mortalitással [2].

A betegség közel 80%-ban I. stádiumban kerül felismerésre (I. A és B stádiumban), ilyenkor a kezelési eredmények kiválóak, ami az 5 éves teljes túlélésre vonatkozóan 95% feletti [3–5]. Jelentősen csökken a gyógyulás valószínűsége ugyanakkor, ha lokális vagy távoli kiújulás fordul elő (67% és 15,9%).

Méhtrákok sugárkezelésének indikációjában (talán műtétjében is) változást jelenthet az új FIGO-stádiumozás, valamint a szövettani szerkezet alaposabb ismerete (endometrioid versus nonendometrioid carcinoma és grading). A 2009-ben bevezetett új stádiumbeosztás döntően klinikai alapú, köszönhetően a képi diagnosztika fejlődésének [6]. A daganatinvázio mélysége és kiterjedtsége, valamint a regionális nyirokcsomó-érintettség megítélésében az újabb generációs ultrahang- (UH-) készülék, a nagy felbontóképességű tomográfia (CT) és mágneses rezonancia (MR) jelentősen javította a diagnosztika pontosságát, a reszekabilitás megítélését. Mind-

ezeken túl még rendelkezésünkre áll az úgynevezett metabolikus metszetképalkotás, mint a pozitronemissziós tomográf (PET-CT) vagy újabban a PET-MR, ami a morfológián túl a daganat metabolikus aktivitása alapján a nyirokcsomó-érintettség vagy disszemináció kimutatásában/kizárásában érzékeny vizsgálat.

A méhtrákok 80–90%-át jelentő endometrioid carcinomák a gradingfokozat függvényében különböznek egymástól, jelölve a korai stádiumon belül (st. I.) alacsony, közepes, magas kockázatú formát. Ugyanakkor a nem endometrioid carcinomák (serosus, seropapillaris, clear sejtes, nem differenciálható carcinoma, carcinosarcoma és malignus vegyes Müller-tumor) mind magas kockázatúnak tekinthető. E két csoport létjogosultságát újabban molekuláris genetikai kutatások eredményei is alátámasztják. Míg az első csoport esetén több génmutáció azonosítható, a másik csoport esetén egyedül a p53 gén mutációja fordul elő gyakrabban [2].

Újabban a terápiát meghatározó további paraméter a daganat receptorstátusza (az endometrioid típus általában ösztrogénreceptor-pozitív, ugyanakkor a serosus forma általában negatív). Úgy tűnik, hogy a hypoxia indukálta faktor (HIF) is fontos tényező, hiszen ennek fokozott expressziója fokozott érsűrűséggel jár, kedvezőtlen prognózisú a disszemináció veszélye miatt, ugyanakkor lokális sugárérzékenységét is okoz [7].

Méhtestdaganatokban is kutatások folynak a vascular endothel growth factor receptor (VEGFR) és epithelial growth factor receptor (EGFR) -gátlók klinikai hasznosságát illetően [2]. A sugárterápia különböző formáiban az egyedüli hüvelyconki brachytherápia (BT) jelenleg elfogadott dózisa magas dóziszrátájú after loading (HDR-AL) technika esetén $2 \times 6,5$ – 3×7 Gy között van CT-alapon tervezve. Lehetőség szerint a klinikai céltérfogat (CTV) vertikálisan az 5 mm-t ne haladja meg a hólyag sugárkárosodásának elkerülése céljából. A kismedenceparaortalis (PAO) régió teleterápia (az elfogadott dózis 50,4 Gy/1,8 Gy a kismedencére, PAO-régió esetén 43,2 Gy, vagy a kettő kombinációja), illetve az egyidejű radio-kemoterápia indikációs köre konkrétan határozható meg a szövettani struktúra és molekuláris genetikai alapon. Tekintettel arra, hogy korai stádiumú operált méhtestdaganatok kiegészítő kezelésének eltérő formáira 2015-ben lezárt prospektív randomizált vizsgálatok

eredményei állnak rendelkezésre, így érdemes javaslatot adni az optimális sugárkezelés idejére és formájára [1].

Terápiás filozófiánkban a változások/újítások nyilván nem egyik napról a másikra írják át a sugárkezelés gyakorlatát. Nem elhanyagolható szempont az sem, hogy milyen típusú műtét után (nem kellő radikalitású, nem kellő számú nyirokcsomó feldolgozása) kell az optimális sugárterápiát meghatározni.

Az operábilis endometriumdaganatok többsége korai stádiumban, jó prognózisú csoportba tartozik, ezért a várható kockázatuk is alacsony a daganatkiújulás és végleges gyógyulás szempontjából. Hangsúlyozandó, hogy kezelésükben elsődleges a megfelelő radikalitású műtét, amelyet a korszerű metszetképző diagnosztika alapján lehet meghatározni. (Talán nem minden esetben szükséges kiterjesztett Wertheim-műtétet végezni.)

Az adjuváns kezelések szükségességének eldöntése és a terápiás modalitások kiválasztása jól definiált rizikócsoportok alapján történik, elsősorban a daganat klinikopatológiai és egyéb jellemzőit figyelembe véve. Ezen belül a leglényegesebbek a myometrium daganatos inváziójának mértéke, a grading, a szövettani típus (endometrioid vs. egyéb), továbbá a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) -stádium, az LVSI és az életkor (a fiatal életkor <45 év) jobb prognózist jelent. Ennek összefoglaló értékelését konszenzuális alapon európai társaságok összeállításában az 1. táblázatban foglaljuk össze, és az alábbiakban fejtjük ki.

Alacsony (low) kockázatú rizikócsoport

A legtöbb nemzetközi protokoll ebben a csoportban nem javasolja a rutin lymphadenectomiát/nyirokcsomóstaginget, mivel túlélési előnyét két nagy randomizált vizsgálat sem igazolta, ugyanakkor a műtét esetleges szövődményeivel számolni kell [5, 8].

Az adjuváns radioterápiát (RT-t) értékelő randomizált klinikai vizsgálatok eredményei szerint nem származott klinikai előny a kezeléssel [3, 4, 9, 10]. 645, alacsony kockázatú endometriumcarcinomás betegen végzett randomizált vizsgálatban a betegek csak hüvelyi csonkbiztosító BT-t kaptak. Terápiás előny nem igazolódott az adjuváns kezelés javára, ami elsősorban azzal magyarázható, hogy ezeknél a betegeknél a műtéti ellátást követően a lokális recidíva kockázata nagyon alacsony (<5%).

Közepes (intermedier) kockázatú rizikócsoport

Három nagy randomizált klinikai vizsgálatban – PORTEC-1 (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer), GOG 99 (Gynecologic Oncology Group) és ASTEC/EN.5 (A Study of the Treatment of Endometrial Cancer) – vizsgálták a betegek onkológiai eredményességét közepes kockázatú endometriumcarcinoma esetén. A betegek egyik csoportja műtétet követően kis-

1. táblázat | A kockázati csoportok jellemzői

Kockázati csoportok	Jellemzők	Evidenciaszint
Alacsony (low)	I. stádium, endometrioid, grade 1–2, <50% myometriuminfiltráció, LVSI-negatív	I.
Közepes (intermedier)	I. stádium, endometrioid, grade 1–2, ≥50% myometriuminfiltráció, LVSI-negatív	I.
Magas-közepes (high-intermedier)	I. stádium, endometrioid, grade 3, <50% myometriuminfiltráció, bármekkora LVSI	I.
	I. stádium, endometrioid, grade 1–2, myometriuminfiltráció mélysége bármekkora, LVSI egyértelműen pozitív	II.
Magas (high)	I. stádium, endometrioid, grade 3, ≥50% myometriuminfiltráció, bármekkora LVSI	I.
	II. stádium	I.
	III. stádium, endometrioid, residualis betegség nincs	I.
	Nem endometrioid (serosus, clear sejtes, carcinosarcoma)	I.

medencei külső sugárkezelésben (EBRT) részesült, a másik csoport nem [3, 4, 9]. Mindkét vizsgálatban igazolódott, hogy a kismedencei recidívák kialakulása harmadára csökkent EBRT-t követően (14%-ról 4%-ra). Ugyanakkor egyik tanulmány sem igazolt túlélési előnyt (sem betegségmentes, sem teljes túlélési előnyt), a sugárkezelésen átesett betegeknél azonban a következményes irradiációs mellékhatások (elsősorban gastrointestinalis) száma megemelkedett.

Hasonló megállapításra jutottak *Kong és mtsai* a 2012-ben közölt, a Cochrane adatbázis alapján készült metaanalízisükben is, amelyben négy, korábban lezárt klinikai vizsgálat adatait összegezték I. stádiumú endometriumcarcinomás betegek adjuváns sugárkezelésének szükségességét vizsgálva [10].

A GOG 99-es vizsgálatban, amelyben a staginglymphadenectomia kötelező volt a műtéti ellátás során, igazolódott, hogy az adjuváns kismedencei RT a nyirokcsomó-negatív (pN0) esetekben is csökkentette a lokális kiújulás (elsősorban a hüvelyicsomki recidívák) kockázatát [9].

Magas-közepes (high-intermedier) kockázatú rizikócsoport

A PORTEC-1 és a GOG 99-es vizsgálatban különítették el ezt a jól definiált betegcsoportot, akik a legtöbbet nyertek az adjuváns EBRT-vel. A PORTEC-1 vizsgálat-

ban azokat sorolták be ebbe a csoportba, akiknél a lokoregionális kiújulás szempontjából legfontosabb három rizikótényező közül kettő megtalálható volt (>60 év, $\geq 50\%$ myometriuminvázio, grade 3). Ebben a csoportban az 5 éves lokoregionális kiújulás kockázata 5% volt azoknál, akik adjuváns kismedencei RT-ben részesültek, az obszervációs karon viszont 20%, és csupán ennél a csoportnál volt elég magas a kiújulás kockázata ahhoz, hogy az adjuváns EBRT-t érdemes legyen elvégezni [3, 4, 9]. Hasonló eredményeket találtak az ASTEC vizsgálatban, ahol alacsonyabb volt a hüvelyi és kismedencei kiújulás kockázata az adjuváns külső besugárzásban részesült betegeknél (4% vs. 7%). Ebben a vizsgálatban a másik karon a betegek körülbelül 50%-a részesült csak műtéti ellátásban, a többiek csombiztosító BT-s kezelést is kaptak [9].

A PORTEC-2 vizsgálatba csak olyan betegeket választottak be, akik a PORTEC-1 vizsgálat definíciója alapján besorolhatók voltak ebbe a csoportba. Az egyedüli csombiztosító BT-ben részesült betegek onkológiai eredményessége hasonlóan kiváló volt a külső sugárkezelésben is részesültekkel összehasonlítva, a mellékhatások és az életminőség azonban jobb volt az első csoportban [11]. Ugyanezt állapították meg egy 2012-es svéd vizsgálatban is, ahol az 5 éves lokoregionális relapsusráta 1,5% volt EBRT és hüvelyi BT után, és 5% egyedüli BT-t követően ($p = 0,013$). Az 5 éves teljes túlélésben nem volt különbség a két csoport között (89% és 90%) [12].

Több kohorszvizsgálatban igazolták, hogy a lokális kiújulás fontos rizikótényezője az LVSI és a magasabb gradus (grade 3) [13–17]. A PORTEC-1 és -2 vizsgálat is megerősítette ezt, amelyekben azt találták, hogy az LVSI és a grade 3 magasabb regionális nyirokcsomó-kiújulással és disszemináció kialakulásával jár együtt [18]. Ezekben az esetekben (5%) az adjuváns kismedencei besugárzás az egyedüli csombiztosító BT-hez képest csökkentette a regionális recidívák előfordulását. A PORTEC-2 vizsgálatban a legtöbb betegnek alacsony gradusú (grade 1–2) endometriumcarcinómája volt, mély myometriuminfiltrációval (>50%), LVSI nélkül. Ezeket a betegeket a jelenlegi konszenzus alapján közepes kockázatú csoportba (II. csoport) soroljuk. Regionális és távoli áttétek kialakulásának kockázata ebben a csoportban alacsony, és a hüvely-csonki recidívák előfordulási arányát az adjuváns egyedüli BT szignifikánsan csökkenti.

Magas kockázatú rizikócsoport

Ebbe a csoportba a kismedencei daganatkiújulásra és a távoli disszemináció kialakulására nagy kockázatú betegek tartoznak. Ez a csoport heterogén betegpopulációt foglal magában: egyrészt endometrioid és nem endometrioid szövettanú daganatokat is, valamint FIGO I. B, grade 3 stádiumtól (LVSI-vel vagy a nélkül, illetve nyirokcsomóstaginggel vagy a nélkül) előrehaladottabb (FIGO II.) stádiumokig bezárólag. Daganattípustól függetlenül I. stádiumra vonatkoztatva 85–90%, II. stádi-

umra vonatkoztatva 75–85% az öt éves teljes túlélés. Az I. stádiumú betegek közül a szövettanilag mély myometriuminvázio mutató, grade 3 kiérettességű daganatok esetén jelentősen megnő az esélye a lokális kiújulásnak és a távoli metasztázisok megjelenésének. A $\geq 50\%$ nagyobb myometriuminvázio és grade 3 daganatok esetén (tekintet nélkül a nyirokcsomóstagingre) a becsült 5 éves teljes túlélés (OS) mindössze 58%. A nem endometrioid szövettani típusú méhtestdaganatos betegek 5 éves OS-értéke nagyon alacsony: körülbelül 20–25% versus 80% [19]. Emiatt ezt a csoportot négy további részre lehet osztani:

1. I. stádium, endometrioid típus, grade 3, $\geq 50\%$ nagyobb myometriuminvázio.
2. II. stádium, endometrioid típus.
3. III. stádium, endometrioid típus, maradék daganat nincs.
4. Nem endometrioid típus.

A terápiás ajánlások egyedül a különböző prognózisú I. stádiumú méhtestdaganatokra vonatkoznak. A külső kismedencei RT jelenti a standard terápiát a magas kockázatú betegek számára a lokális kontroll maximalizálása céljából. Több randomizált klinikai vizsgálatban tanulmányozták a kismedencei irradiációhoz kemoterápia hozzáadását (esetleg önmagában, a sugárkezelés helyett adva is). Japán és olasz vizsgálatokban 3–5 ciklus szekvenciális CAP (cyclophosphamid-antracyclin-platinaszármazék) kemoterápiás kezelés adásával hasonlították össze a kismedencei RT hatékonyságát magas kockázatú I–II. stádiumú endometriumcarcinómában. Nem sikerült az adjuváns antracyclinkezelés terápiás előnyének bizonyítása (sem az 5 éves teljes túlélésben, sem a betegségmentes túlélésben nem találtak különbséget) [20, 21].

Két nagy randomizált klinikai vizsgálatban 4 ciklus platinabázisú szekvenciális kemoterápiát adtak a betegnek a sugárkezelés előtt, illetve után [22]. A kiújulás kockázatát az első vizsgálatban 36%-kal csökkentette a kombinált kezelés, a második vizsgálat is hasonló tendenciát igazolt, ugyanakkor szignifikáns össztúlélési előnyt egyik tanulmányban sem sikerült igazolni.

Ígéretes eredményekről számoltak be az RTOG (Radiotherapy Oncology Group) 9708-as fázis II vizsgálatban, amelyben 46 betegen radiokemoterápiás kezelést végeztek a sugárkezelés 1. és 28. napján 50 mg/m² ciszplatin adásával, majd ezt követően még további 4 ciklus ciszplatin (50 mg/m²), taxol (175 mg/m² 24 órás infúzióban) 4 hetenként megismételve. A 4 éves OS 85% volt a teljes betegcsoportra és 77% a III. stádiumú betegekre vonatkoztatva [23].

A GOG 258-as vizsgálat és a PORTEC-3 vizsgálat ugyancsak az adjuváns kemoterápia szerepével foglalkozik, a vizsgálatok eredménye majd a közeljövőben várható.

Összefoglalás

I. Alacsony rizikócsoport esetében optimális műtetet követően nem ajánlott adjuváns sugárkezelés, még BT sem (I. evidencia).

II. Közepes rizikócsoporthoz esetében elsősorban adjuváns BT ajánlható, amely csökkenti a hüvelyi recidívák kialakulását (I. B evidencia), ugyanakkor elsősorban a 60 éven felüli betegek esetén az obszerváció is megfontolandó (II. C evidencia).

III. Magas-közepes kockázat esetén, amennyiben nyirokcsomó-eltávolítást követően pN0 státusz igazolódott, az adjuváns BT megfontolandó (III. B evidencia), de obszerváció is elfogadható ezekben az esetekben (III. C evidencia). Amennyiben nem volt sebészeti staging, de egyértelmű LVSI-positivitás igazolódik, akkor EBRT javasolt (III. B evidencia), ha viszont LVSI-negatív, de magas gradusú (grade 3) betegségről van szó, akkor egyedüli BT-t javasolnak (III. B evidencia). Szisztémás kemoterápia adásának előnye bizonytalan, bár léteznek biztató klinikai vizsgálatok.

IV. Magas kockázat esetén – amennyiben nyirokcsomó-dissectio után pN0 státusz igazolódott – adjuváns kismencedei EBRT (szűkített, úgynevezett alsó kismencedei mezőkből) megfontolandó a lokoregionális kiújulás csökkentése céljából (I. B evidencia), de alternatívaként adjuváns BT is adható, a hüvelyi recidívák kialakulásának csökkentésére (III. evidencia). Szisztémás kezelések létjogosultságát még vizsgálják ezekben az esetekben (II. C evidencia). Ha sebészeti staging nem történt, akkor az adjuváns EBRT többnyire szükséges (II. C evidencia) a kiújulásmentes túlélés növelése céljából (III. B evidencia). A szekvenciálisan adott adjuváns kemoterápia adása 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 valamelyik terápiás modalitás közül csak az egyikben részesül (II. C evidencia).

A fentiek tükrében érdemes ismertetni a korábban kezelt – FIGO 1988-as stádiumozása alapján besorolt –, 164 korai stádiumú, operált méhtestcarcinomás beteg sugárkezelési eredményeit. Az objektív kiértékelést nehezíti a szövettani feldolgozásból nyerhető kevesebb információ (altípusokhoz szükséges morfológiai paramétereket annak idején nem vizsgáltak). Ezenkívül a műtét radikalitása a ma elvárhatónak nem felelt meg, többségében szimpla Doyen-műtét történt. A posztoperatív kezelést illetően a betegek túlnyomó hányada hüvely-csonki HDR-AL BT-ben és kismencedei EBRT-ben részesült, intézetünk akkori terápiás protokolljának megfelelően, amelynek eredményessége az alábbi:

Recidíva/grading/hó:

G1: 3/61 (27–39–70 hónap),

G2: 8/86 (7–20–21–22–46–50–66–84 hónap),

G3: 1/17 (3 hónap).

Disszemináció/grading/hó:

G1: 4/61 (12–14–41–48 hónap),

G2: 6/86 (1–12–12–20–25–84 hónap),

G3: 4/17 (3–7–12–12 hónap).

Az eredménystatisztikánk alátámasztja azt a korábban is ismert tény, hogy endometrioid típusú adenocarcinómák biológiai viselkedése ugyanazon stádiumon belül a grading függvényében változik, mind a lokális recidíva, mind a betegségmentes túlélés vonatkozásában.

A sugárkezelést követő korai komplikációk száma minimális volt, a késői mellékhatások túlnyomórészt (Grade 1–2) rectumsérülések voltak:

– műtét/posztoperatív BT: 12–16%,

– műtét/posztoperatív BT és EBRT: 15%.

Az egyedüli, BT-ben részesült endometriumdaganatos betegeken előforduló relatíve magas számú, de alacsony gradusú késői rectumkárosodás az alacsony betegszámmal magyarázható.

Közel azonos terápiás koncepcióval, 135 beteg kiértékelése alapján, a korai/késői hólyag/végbél sérülések és súlyossági foka az alábbi [24]:

– korai végbélkárosodás: 17,8% G1–2, 8,9% G3–4;

– késői végbélkárosodás: 7,4% G1–2, 0,0% G3–4;

– korai hólyagkárosodás: 17,0% G1–2, 1,5% G3–4;

– késői hólyagkárosodás: 1,5% G1–2, 0,0% G3–4.

Következtetések

Az új irányelvek, amelyek mindenekelőtt a részletesebb patomorfológián alapuló sugárkezelésre vonatkoznak, lényeges megállapításai:

1. Közepes kockázatú endometrioid carcinómában egyedül BT-vel ugyanolyan lokális eredmény érhető el, mint ennek EBRT-vel kiegészített formája esetén. Ugyanakkor a radiogén károsodások EBRT nélkül értelemszerűen kisebbek.

2. Magas kockázat esetén mindenképpen LVSI megléte/hiánya dönti el az EBRT kombinációját kemoterápiával/nélküle.

3. Ritka szövettanú betegségek a magas kockázatú csoportba sorolandók, ezáltal stádiumtól függetlenül kezelésük csak egyidejű radiokemoterápia lehet.

4. A méhnyakrákok kezelésével szemben ebben az indikációs körben az eredményeket a dózisémelés, kisebb területre történő dóziseszkaláció (boost) nem befolyásolja, ezért a mindennapi gyakorlatban nem ajánlott.

5. Törekedni kell a műtétet megelőző és bizonyos idővel azt követő teljes körű képi diagnosztikára és a fentiek alapján fontosnak tartott patomorfológiai adatok meglétére.

Az új FIGO-stádium és szövettani szerkezet pontosabb analízise segítségünkre van a posztoperatív RT formájának (BT egyedül, illetve BT és EBRT) eldöntésében – szükség szerint konkurens kemoterápiával is kiegészítve. Az eddigi közlemények arra vonatkozóan nem adnak támpontot, hogy magas kockázatú méhtestcarcinómában az egyedüli kemoterápia a recidíva mentességet és/vagy a disszemináció veszélyét csökkenti. Mindenesetre a fent említettek figyelembevételével a felül-, illetve alulkezelés veszélye elhárítható. Korábbi szerényebb diagnosztika

tikus és nem megfelelő műtéti technikával kezelt beteganyagunk eredménystatisztikája a fentieket megerősíti, a nem súlyos késői radiogén károsodásokat feltételezhetően az úgynevezett rutintúlkezelés magyarázza.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. Zs.: 40, K. Cs., Sz. T.: 15-15, M. Á.: 30 százalékban járult hozzá a cikk elkészültéhez.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., et al.: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2016, 27(1), 16–41.
- [2] Kopper, L., Tímár, J., Becságh, P., et al.: Targeted diagnosis and therapy in oncology, 2. [Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 2.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [3] Blake, P., Swart, A. M., Orton, J., et al.: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373(9658), 137–146.
- [4] Creutzberg, C. L., van Putten, W. L., Koper, P. C., et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*, 2000, 355(9213), 1404–1411.
- [5] Benedetti Panici, P., Basile, S., Maneschi, F., et al.: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100(23), 1707–1716.
- [6] Pecorelli, S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2009, 105(2), 103–104.
- [7] Mayer, A., Höckel, M., Vaupel, P.: Endogenous hypoxia markers in locally advanced cancers of the uterine cervix: reality or wishful thinking? *Strahlenther. Onkol.*, 2006, 182(9), 501–510.
- [8] Kitchener, H., Swart, A. M., Qian, Q., et al.: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009, 373(9658), 125–136.
- [9] Keys, H. M., Roberts, J. A., Brunetto, V. L., et al.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2004, 92(3), 744–751.
- [10] Kong, A., Johnson, N., Kitchener, H. C., et al.: Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012, 104(21), 1625–1634.
- [11] Nout, R. A., Smit, V. T., Putter, H., et al.: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2010, 375(9717), 816–823.
- [12] Sorbe, B., Horvath, G., Andersson, H., et al.: External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma – a prospective randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, 82(3), 1249–1255.
- [13] Briët, J. M., Hollema, H., Reesink, N., et al.: Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2005, 96(3), 799–804.
- [14] Cohn, D. E., Horowitz, N. S., Mutch, D. G., et al.: Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol. Oncol.*, 2002, 87(3), 243–246.
- [15] Gadducci, A., Cavazzana, A., Cosio, S., et al.: Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res.*, 2009, 29(5), 1715–1720.
- [16] Gemer, O., Arie, A. B., Levy, T., et al.: Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2007, 33(5), 644–647.
- [17] Guntupalli, S. R., Zigelboim, I., Kizer, N. T., et al.: Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2012, 124(1), 31–35.
- [18] Bosse, T., Peters, E. E., Creutzberg, C. L., et al.: Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur. J. Cancer*, 2015, 51(13), 1742–1750.
- [19] Sagae, S., Susumu, N., Viswanathan, A. N., et al.: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2014, 24(9 Suppl. 3), S83–S89.
- [20] Susumu, N., Sagae, S., Udagawa, Y., et al.: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108(1), 226–233.
- [21] Maggi, R., Lissoni, A., Spina, F., et al.: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br. J. Cancer*, 2006, 95(3), 266–271.
- [22] Hogberg, T., Signorelli, M., de Oliveira, C. F., et al.: Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies. *Eur. J. Cancer*, 2010, 46(13), 2422–2431.
- [23] Greven, K., Winter, K., Underhill, K., et al.: Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2006, 103(1), 155–159.
- [24] Roszak, A., Wareńczak-Florczak, Z., Bratos, K., et al.: Incidence of radiation toxicity in cervical cancer and endometrial cancer patients treated with radiotherapy alone versus adjuvant radiotherapy. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.*, 2012, 17(6), 332–338.

(Mayer Árpád dr.,
e-mail: mayera@hu.inter.net)