

Fiatalkori endometriumcarcinoma. Saját anyagunk 17 esetének ismertetése

Dudnyikova Anna¹, Horváth Katalin², Pete Imre¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Nőgyógyászati Osztály, ²Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest

A fiatalkori (40 év alatti) endometriumcarcinoma aránya Magyarországon az összes endometriumcarcinoma 4-5%-a. E betegek többsége még nem szült, ezért ezen esetekben a fertilitás megtartása elsőrendű fontosságú. A fertilitás megtartása szóba jön, ha a daganat endometrioid szövettani típusú, egyes grádusú (G1) és a daganat csak a nyálkahártyára lokalizált, vagyis a myometrium nincs infiltrálva. A szerzők jelen közleményükben az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályának olyan 17 esetét vizsgálták, akiknél a konzervatív kezelés eredménytelen volt, ezért a betegeket meg kellett operálni (14 eset), illetve a vizsgálati eredmények alapján lehetőség adódott a fertilitás megtartására (3 eset), ezért tartós progesztagenkezelést kezdtek. A 17 vizsgált beteg közül 14 még soha nem volt terhes. A betegek átlagéletkora $32,35 \pm 4,27$ év volt. Az betegek átlagos testsúlya $93,13 \pm 30,79$ kg volt (58 kg-tól 147 kg-ig), 7 beteg esetében a BMI meghaladta a 30-at. A 14 operált betegnél két esetben normális szerkezetű petefészket találtak, egy esetben simplex cisztát, egy esetben malignus petefészek-daganatot (adenocarcinoma serosum G2) diagnosztizáltak, 10 esetben pedig PCO-s petefészek társult az endometriumrákhoz. A csak abrázióan átesett betegek mindegyikénél a daganat G1-es adenocarcinoma volt, illetve a képalkotó vizsgálat egy betegben simplex cisztát írt le.

A szerzők megállapítják, hogy az irodalomban közölt és a fiatal endometriumdaganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataik teljesen egybevágóak. Amennyiben a fiatal endometriumdaganatos beteg esetében adottak a fertilitás megtartásának lehetőségei, úgy nem elegendő csak a daganatos elváltozásra koncentrálni, de fókuszálni kell a csaknem 80%-ban előforduló petefészekcisztákra (többsége PCO), a beteg testsúlyára, diabetes mellitusra. Ezek együttes és egyidejű kezelése elengedhetetlen. Magyar Onkológia 57:203–206, 2013

Kulcsszavak: endometriumcarcinoma, fiatal életkor, PCO-szindróma

Endometrial cancer of young (less than 40 years old) patients comprises 4-5% of all endometrial cancers in Hungary. The majority of patients did not give birth yet, so fertility sparing is very important. Fertility sparing treatment is possible if the tumor's histology is endometrial type and Grade 1 (well differentiated). The tumor localizes only to the endometrium and there is no myometrium infiltration. The authors present 17 cases of patients treated at the Department of Gynecology of National Institute of Oncology (Budapest, Hungary). In 3 cases conservative therapy (progesterone treatment) was possible, and 14 patients had to undergo surgery, because conservative treatment did fail. Of 17 patients 14 were never pregnant. The average patient's age was 32.35 ± 4.27 years. The mean body weight was 93.13 ± 30.79 kg (from 58 kg up to 147 kg); in 7 cases BMI (body mass index) was more than 30. After surgery histological examination had revealed 2 cases with normal ovaries, 1 case of simple cyst and 1 case of malignant ovarian tumor (serous adenocarcinoma, Grade 2), and 10 cases of polycystic ovaries associated with endometrial cancer. Of 3 cases that had only curettage, the endometrial cancer was Grade 1, and in 1 case radiological imaging showed simplex ovarian cyst. The authors' findings concerning young endometrial cancer patients confirm the results published in the literature. In cases suitable for fertility sparing treatment it is not sufficient to concentrate only on endometrial findings, but is very important to focus on the therapy of cystic ovaries (80% of which is PCO), obesity and diabetes mellitus as well.

Dudnyikova A, Horváth K, Pete I. Endometrial cancer in young patients: report of 17 cases. Hungarian Oncology 57:203–206, 2013

Keywords: endometrial cancer, young age, PCO syndrome

Levelezési cím: Dr. Dudnyikova Anna, Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, 1122, Budapest, Ráth György utca 7–9. Telefon: (06-1) 224-8600/1270, E-mail: dudnyik@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2013. július 26. • Elfogadva: 2013. augusztus 9.

BEVEZETÉS

Az endometriumcarcinoma a második leggyakoribb nőgyógyászati daganat Magyarországon, Nyugat-Európában és Észak-Amerikában pedig az első helyen áll. A betegek átlagéletkora 60 év. A fiatalkori endometriumcarcinoma viszonylag ritka, az összes előforduló eset 4-5%-a. Fiatalkori endometriumcarcinomáról akkor beszélünk, ha a betegség a 40. életév előtt alakul ki. E betegek esetében a fertilitás megőrzése nagyon fontos kérdés, mert a betegek többsége még nem szült, vagy szeretne még gyermeket. Így a betegség felfedezésekor a fertilitást megtartó kezelés az egyik legfőbb szempont (1, 2).

A fiatal nőknél jelentkező vérzési rendellenesség esetén ritkán gondolunk az endometriumcarcinomára. Számos esetben a betegség már előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, amikor már nem kerülhet sor a fertilitás megtartására. Általánosságban akkor van lehetőség konzervatív kezelésre, ha az alábbi szempontok teljesülnek: (a) a beteg 40 évnél fiatalabb, (b) a daganat endometrioid szövettani típusú, (c) jól differenciált (G1), (d) MR-vizsgálattal a daganat kizárólag a nyálkahártyára lokalizált, myometriuminfiltráció nincs, (e) prosztaglandinreceptor-pozitív, (f) a beteg jól kooperál (3, 4).

Ilyen esetekben a betegek nagy dózísú progesztagénkezelést kapnak, melynek eredményességét 3 havonta elvégzett abráziókkal ellenőrizzük. Amennyiben a kezelés hatására a daganat már nem igazolható, úgy a betegeknek gyors teherbeesést és szülést javasolunk. Ha a kontroll szövettani vizsgálatokkal nem igazolható javulás, méheltávolítást végzünk. Tekintve, hogy a rendelkezésünkre álló adatok szerint sikeres szülések után a daganat az esetek többségében kiújul, betegeinknek a szülések után szintén méheltávolítást javasolunk.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályának endometriumcarcinomás beteganyagából az utóbbi 12 év olyan eseteit gyűjtöttük össze és vizsgáltuk, ahol a betegek 40 évnél fiatalabbak voltak, és az intézetünkbe kerültek műtéti ellátásra. A vizsgált időszakban 17 ilyen esetet találtunk. Vizsgáltuk a betegek testsúlyát (BMI/body mass index), a daganat kiterjedését, érettségét, szövettani típusát. Figyelembe vettük a társbetegségeket és a családi anamnézist.

EREDMÉNYEK

A vizsgált betegek átlagéletkora $32,35 \pm 4,27$ év volt (a legfiatalabb 22 éves, a legidősebb 39 éves). Az átlagos testmagasságuk $169,21 \pm 4,92$ cm (162 cm-től 178 cm-ig), átlagos

testsúlyuk $93,13 \pm 30,79$ kg volt (58 kg-tól 147 kg-ig). A betegek átlagos BMI-je $31,15 \pm 8,05$ volt, de 7 beteg esetén meghaladta a 30-at. A leggyakoribb kísérőbetegségük az extrém adipozitás mellett a hipertónia volt.

A 17 fiatal nő között csak egynek volt élő gyermeke, és további 2 nőbeteg anamnézisében vetélés szerepelt. A maradék 14 nőbeteg a betegsége felfedezése előtt még soha nem volt terhes. Az anamnézisükből az is kiderült, hogy többen sikertelenül próbálkoztak teherbe esni.

A vizsgált 17 beteg közül 14 más intézetben folytatott eredménytelen kezelés után, műtét céljából került intézetünkbe. A fennmaradó három beteg közül kettőt pedig a méhkaparás szövettani eredményének birtokában az esetleges szervmegtartó kezelés lehetőségeinek megbeszélésére irányították intézetünkbe, egy betegnél a primer szövettani vizsgálat intézetünkben történt, és az elvégzett kiegészítő vizsgálatok tükrében fertilitásmegtartást javasoltunk. E beteg kezelését elkezdtuk, azonban a kezelés elkezdése után a beteg többet nem jelentkezett.

Hasi műtétre 14 esetben került sor. Minden műtéti beavatkozás előtt MRI-vizsgálat történt a myometriuminfiltráció mélysége, illetve a lehetséges nyirokcsomó- és távoli metasztázisok kimutatása céljából.

Amennyiben az MRI-vizsgálat cervix-stroma-érintettséget írt le, Wertheim-műtétet végeztünk (2 eset). Egyekben minden eltávolított uterus intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálatra került. Abban az esetben, ha ez a vizsgálat a myometrium több mint a felét meghaladó daganatos infiltrációt igazolt, TAH-BSO-LAD (TAH: total abdominal hysterectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, LAD: lymphadenectomy) történt (3 eset). E lymphadenectomiák során az eltávolított nyirokcsomók daganatmentesek voltak. A többi betegnél TAH-BSO történt (8 eset), tekintve, hogy a műtét előtt elvégzett képalkotó vizsgálatok távoli metasztázist egyik esetben sem igazoltak, valamint a PIL (parailiacalis) és PAO (paraaortalis) régióban tapintással megnagyobbodott nyirokcsomókat nem észleltünk.

A végleges szövettani feldolgozás során a 14 hysterectomián átesett beteg közül 7 esetben jól differenciált G1-es daganatot, 2 esetben közepesen differenciált (Grade 2) daganatot találtunk, egy betegünkön pedig a végleges szövettani vizsgálat rosszul differenciált, Grade 3-as daganatot igazolt (1. táblázat). A 14 operált betegnél két esetben normális szerkezetű petefészket, egy esetben szimplex cisztát, egy esetben malignus petefészkek-daganatot (adenocarcinoma serosum G2), 10 esetben pedig PCO-s petefészket találtunk (71,42%). A csak abrázióval átesett betegek mindegyikénél a daganat G1-es adenocarcinoma volt, illetve a képalkotó vizsgálat egy betegben szimplex cisztát írt le.

1. táblázat. A vizsgált betegek műtéti adatai, szövettani eredményei

Eset	Életkor (év)	Myometriuminfiltráció mértéke	Szövettan	PCO (szövettan)
1.	37	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr1	igen
2.	36	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr1	igen
3.	35	–	adenocc. Gr1	cysta simplex
4.	36	myometr. invázió 10%	adenocc. Gr1	cysta simplex
5.	27	<50%	adenocc. Gr1	nem
6.	28	>50% endocerv., stromainv.	adenocc. Gr3	igen
7.	33	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr 2	igen
8.	34	>50%	adenocc. Gr1	igen
9.	39	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr2	igen
10.	32	>50%	adenocc. Gr2	igen
11.	27	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr1	nem
12.	33	–	adenocc. Gr1	nem
13.	31	50%	adenocc. Gr2	adenocc. ser. ov. Gr2, I. u.
14.	33	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr2	igen
15.	34	<50%	adenocc. Gr1	igen
16.	33	endometriumra korlátozódik	adenocc. Gr1	igen
17.	22	>50%	adenocc. Gr2	nem

MEGBESZÉLÉS

A fiatalkori endometriumcarcinoma jelentős diagnosztikai és kezelési problémákat vet fel. A progeszteronkezelés elkezdése előtt az elváltozás képalkotókkal végzett „staging”-je kiemelt fontosságú. Erre a célra az MRI-vizsgálat a legalkalmasabb, tekintve, hogy a myometriuminfiltráció ezzel a módszerrel ítélt meg a legpontosabban. A CT-vizsgálat alkalmas lehet a megnagyobbodott nyirokcsomók kimutatására, és tapasztalt vizsgáló kezében az UH is hasznos információval szolgálhat az endometrium vastagságáról, illetve a myometrium infiltrációjáról. Véleményünk szerint azonban, ha a preoperatív képalkotó vizsgálat nem MR volt, úgy az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat nem nélkülözhető annak megítélésében, hogy nyirokcsomó eltávolítására szükség van-e. Minden olyan esetben, amikor a daganat mélyebben infiltrálja a myometriumot, mint annak fele, a lymphadenectomiát kötelezően el kell végezni.

A kivizsgálás során felfedezett ovariumelváltozások, mint ciszták, illetve PCO-szindrómára jellemző képek különös figyelmet érdemelnek. A 14 operált beteg közül csu-

pán két betegünkön láttunk normális szerkezetű petefészkeket. A többi 12 beteg közül egyben az endometriumcarcinoma petefészekrákkal társult, egy esetben simplex cisztát találtunk, a fennmaradó 10 esetben viszont mind szabad szemmel, mind pedig a szövettani vizsgálattal is igazolt PCO volt jelen (1. ábra). A csak abrázióan átesett betegek közül 2-ben a képalkotó normális petefészkeket mutatott, egy esetben simplex cisztát diagnosztizáltunk.

Az elhízás és a túlsúly fontos szerepet játszik az endometriumcarcinoma kialakulásában. Vizsgált betegeink többsége túlsúlyos volt, 7 esetben a BMI meghaladta a 30-at. Figyelembe véve, hogy az elhízottak aránya évről évre emelkedik, egyre több fiatalkori endometriumcarcinomára számíthatunk a jövőben.

A fiatalkori endometriumcarcinomáról korábban két közlemény jelent meg osztályunkról a Magyar Nőorvosok Lapjában. Sárosi és mtsai egy esetet ismertettek, ahol endometriumcarcinoma

társult prolactinomához (5). Kulcsár és mtsai három esetet ismertettek, ahol polycystás ovarium szindróma és fiatalkori endometriumcarcinoma fordult elő együtt (6).

1. ábra. Kétoldali polycystás ovarium társul az endometriumcarcinomához

Park és mtsai szerint a korai endometriumcarcinómás esetek 76%-a reagál a konzervatív kezelésre, de ezek 33%-ánál a szülés után a betegség kiújul, így a gyermekvállalás után a szerzők javasolják a méh műtéti eltávolítását (TAH-BSO, szükség esetén LAD-dal) (7).

Akira és mtsai prospektív vizsgálatuk során megfigyelték, hogy a 20 endometriumrákos, illetve komplex endometriumhiperpláziás betegük közül 18 túlsúlyos és inzulinrezisztens volt, ezért a betegek standard progeszteronkezelését kiegészítették nagy dózisú metforminnal, és a metformin adagolását folytatták a progeszteron abbahagyása után is. Ezzel a kezelési módszerrel jó eredményeket értek el (8). Az angol nyelvű irodalom tanulmányozása során találtunk több olyan esetet, ahol endometriumcarcinoma társult a PCO-szindrómához, és e betegek többsége 25 évnél fiatalabb volt. Hanprasertpong és mtsai ötvenegy 45 évnél fiatalabb méhestrákos beteget vizsgáltak. Az 51 betegből 24%-nál PCO-szindróma, 13%-nál szinkron petefészekrák volt megfigyelhető (9). Ezenkívül hipertónia, diabetes mellitus és pajzsmirigybetegek gyakori társulását is megfigyelték (10).

Az irodalomban közölt és a fiatal endometriumdaganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataink teljesen egybevágóak. Amennyiben a fiatal endometriumdaganatos beteg esetében adottak a fertilitás megtartásának lehetőségei, úgy nem elegendő csak a daganatos elváltozásra koncentrálni, de fókuszálni kell a csaknem 80%-ban előforduló petefészekcisztákra (többsége PCO), a beteg testsúlyára, inzulindependens diabetesére (11–14).

A petefészek-elváltozás (ciszta, PCO, illetve ovariumrák) szerepet játszhat a betegség kialakulásában. Ezért az endometriumcarcinomáknak a fertilitásmegtartás szándékával induló kezelése megkezdése előtt a betegek alapos kivizsgálására van szükség. A korai felismerés érdekében frakcionált abrázió végzése javasolt minden vérzési rendellenességben szenvedő fiatal nőnél, akinek polycystás petefészek-elváltozása van. Ha a szövettani vizsgálat endometriumcarcinomát igazol, és a méhmegtartás feltételei egyébként adottak, ak-

kor a betegek komplex kezelése elkerülhetetlen, amelynek a tartós progesztágenadás mellett a PCO-szindróma kezelését, metformin alkalmazását és a beteg testsúlyának drasztikus csökkentését is magába kell foglalnia (8).

IRODALOM

1. Yamazawa K, Seki K, Matsui H, et al. Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma: a report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 10:212–222, 2000
2. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/endometrial+cancer>
3. Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* 20:1170–1187, 2010
4. Jadonl P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 80:1315–1324, 2003
5. Sárosi Zs, Pete I, Pulay T, et al. Prolactinoma együttes előfordulása endometrium adenocarcinomával. *Magy Nőorv L* 64:260–263, 2002
6. Kulcsár T, Pete I, Pulay T, Orosz Zs. Endometrium carcinoma és polycystás ovarium syndroma előfordulása 40 év alatti nőkben. *Magy Nőorv L* 63:475–479, 2000
7. Park J, Roh H, Joo HW, et al. Fertility-sparing management with progestin for young women with early-stage endometrial cancer and complex hyperplasia with atypia. *J Clin Oncol* 28(Suppl):abstr. 5091, 2010
8. Mitsuhashi A. Metformin prevents recurrence following after progestin therapy for fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. 17th International Meeting of ESGO, 2011
9. Hanprasertpong J, Sakolprakrakij S, Geater A. Endometrial cancer in Thai women aged 45 years or younger. *Asian Pac J Cancer Prev* 9:58–62, 2008
10. Uharcek P, Mlyncek M, Ravinger J, Matejka M. Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 18:324–328, 2008
11. Alireza A, Shamshirsaz A, Withiam-Leitch M, et al. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: A need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol* 104:757–760, 2007
12. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 68:741–745, 1986
13. Guruvare S, Rai L, Adiga P, et al. An unusual case of endometrial cancer in a young lady. *Internet J Oncol* 5: DOI: 10.5580/26cc, 2008
14. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 15:657–662, 2005