

## A MÉH ROSSZINDULATÚ DAGANATAINAK KORSZERŰ ONKOLÓGIAI KEZELÉSE

*Contemporary treatment of the malignant tumors of the uterus*

**Árokszallási Anita**

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológia Klinika, Debrecen

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Világviszonylatban évente közel 400 000 nőnél igazolódik méhtrák, amely 2018-ban körülbelül 90 000 nő halálát okozta. Az esetek túlnyomó részét a méhnyálkahártya hormonérzékeny hámszövetből kiinduló endometriumcarcinomák (EC) alkotják. A sarcomák a méhtrákok alig 3%-át adják. Az EC-k 80-85%-a jó prognózisú, mivel alacsony gradusú és korai stádiumban kerül felismerésre, amikor a műtét és az esetleges posztoperatív kezelés révén a gyógyulás reális terápiás cél. Az előrehaladott stádiumban diagnosztizált EC és a nem endometrioid altípusok esetén a prognózis lényegesen rosszabb. A magas rizikójú EC optimális adjuváns kezelésére irányuló vizsgálatok egy része még folyamatban van, illetve a bővülő molekuláris ismeretek újabb vizsgálatokat generálnak. A méhtestsarcomák esetében is a sebészi eltávolítás jelenthet kuratív megoldást, az adjuváns kezelésre vonatkozó evidenciák bizonytalanok, egyéni mérlegelést igényelnek. A modern onkoterápia érájában már nemcsak a betegségmentes élet meghosszabbítására, hanem az élet minőségének minél teljesebb megőrzésére is törekszünk. A nőgyógyászati onkológiában ezt jelenti a fertilitás vagy a funkcionáló ováriumok lehetőség szerinti megőrzése; a magas morbiditással járó szisztémás lymphadenectomia indikációs körének szűkítése; a kedvezőbb mellékhatásprofilú brachytherápia alkalmazása a teljes kismencedei besugárzás helyett. A modern onkoterápia az úgynevezett biológiai kezelések által az előrehaladott betegségek ellátásának is a részévé vált: kemoterápia mellett/után progrediáló esetekben a pembrolizumab az EC és a sarcomák esetén is alkalmazható mikroszatellita-instabilitás vagy magas tumormutációs terheltség esetén, míg az NTRK fúziós gén jelenlétében larotrectinib vagy entrectinib mint célzott tirozinkináz-gátlók javasolhatók. Az EC-k 70-80%-át kitevő mikroszatellita-stabil esetekben (nem endometrioid altípusokban is!) a pembrolizumab lenvatinibbel kombinációban adható a kemoterápia után. Az EC területén gyarapodnak továbbá az egyéb célzott terápiás szerekkel szerzett tapasztalatok is (anti-HER2 serosus carcinómában, mTOR-gátló kezelés, endokrin terápia, más immun checkpoint inhibitorok, tirozinkináz-gátlók, PARP-gátlók és kombinációs kezelések). A jelen munka a méhtrákok onkoterápiájáról kíván rövid összefoglalást nyújtani az aktuális szakmai ajánlások és a folyamatban lévő vizsgálatok bemutatásával.

**Kulcsszavak:** méhtrák, endometriumcarcinoma, sarcoma, onkoterápia

**SUMMARY** – Yearly around half a million women are diagnosed with uterine cancer worldwide, having led to 90,000 deaths in 2018. Endometrial cancers (ECs) are the most common forms of gynaecological malignancies, while sarcomas represent not more than 3% of uterine cancers.

In 80-85% of cases ECs are low-grade and diagnosed at an early stage, therefore potentially curable by surgical procedure and postoperative radiotherapy (if necessary). However, the optimal adjuvant management of high risk ECs is still an issue and the recognition of molecular subtypes is generating further clinical investigations in the field. Surgery is also the only curative method in sarcoma-care, but evidences for adjuvant management is scarce and indefinite. Beyond therapeutic benefits, quality of life is also an important factor in modern oncology. Therefore in gynaecological oncology there are intentions like preserving fertility and ovarian function, avoiding systemic lymphadenectomy or using minimal invasive technique to improve the patients' quality of life without the deterioration of the therapeutic outcome. In the management of advanced endometrial cancer, the biological agents have opened a new era in recent years: pembrolizumab as second line option for MSI-H/dMMR/TMB high EC and the combination of lenvatinib-pembrolizumab for MSS/pMMR EC have been approved. But there are also promising results or ongoing studies with other agents: anti-HER2 therapy for serous EC, cabozantinib-nivolumab or ipilimumab-nivolumab for carcinosarcoma, PARP inhibitors with endocrine therapy for ER positive ECs. Here I present a short summary on the current therapeutic options and the most important ongoing clinical trials in uterine cancer.

**Key words:** endometrial cancer, uterine sarcoma, surgery, adjuvant therapy, biological agents

**Levezézési cím:**

Dr. Árokszállási Anita,  
 Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Onkológia Klinika;  
 4028 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
 E-mail: arokszanita@gmail.com

**Legfontosabb megállapítások**

- Az endometriumcarcinoma (EC) a leggyakoribb nőgyógyászati daganat az iparilag fejlett országokban, növekvő incidenciával. A sarcomák a méhtrákók 3%-át alkotják.
- Az endometriumcarcinomák ellátására vonatkozó, 2016-ban kiadott ESMO-ESGO-ESTRO ajánlás frissítése várható, elsősorban az adjuváns és palliatív ellátás vonatkozásában.
- A műtéti ellátás alapja EC esetén a teljes méheltávolítás függelékekkel. Jól differenciált endometroid EC I. stádiumában a szisztémás lymphadenectomia elhagyható, magasabb rizikó esetén a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomók (renalis erek szintjéig) szisztematikus eltávolítása is javasolt. A premenopauzában felmerülő, a fertilitás és/vagy az ovariumok megtartására vonatkozó betegpreferenciát gyakran nehéz egyeztetni az onkoterápiás elvekkel.
- Az I-II. stádiumú endometrioid EC adjuváns kezelésének alapja továbbra is a kismedencei EBRT. Az előrehaladott stádiumú vagy nem endometrioid EC R0 reszekciót követő adjuváns ellátása a kemoterápia (karboplatin-paclitaxel) vagy kemoradioterápia. A TCGA molekuláris alcsoportok szerint történő adjuváns kezeléssel kapcsolatos vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak.
- A recidiváló vagy metasztatikus EC kezelésére elsőként választandó protokoll a karboplatin-paclitaxel kombináció. Előrehaladott, HER-2-pozitív serosus EC esetén a TC-kezelés trastuzumabbal történő kiegészítése javasolható. Másodvonalban MSI-H/dMMR vagy magas tumor mutációs terheltséggel bíró betegek számára elérhető a pembrolizumab vagy MSS/pMMR esetén a pembrolizumab-lenvatinib kombináció. Bizonyos esetekben endokrin terápia (akár kombinációban) vagy monokemoterápia választható. A molekuláris ismeretek bővülésével mindig újabb targetált terápiák, immunterápiás lehetőségek és ezek kombinációi válnak a klinikai vizsgálatok tárgyává.
- A méhtestsarcomák esetén is az R0 műtét jelenthet kuratív megoldást, egyéni elbírálás és a beteggel történt egyeztetés alapján végzett adjuváns kezeléssel. A kiterjedt folyamat szisztémás onkoterápiája alapvetően a sarcomák ellátásától nem tér el, az ER/PR-t expresszáló ESS-ben az endokrin terápiával jó eredmények érhetők el.

**Bevezetés**

A méhtest malignus folyamatainak több mint 90%-át a méhnyálkahártyából kiinduló endometriumcarcinomák (EC) adják. Az EC-k hisztológiai és prognosztikai sokszínűsége miatt nem könnyű feladat eligazodni az onkoterápiás lehetőségek egyre bővülő tárházában. A precíziós medicina korában az EC területén is zajlik a molekuláris ismeretek mélyülése, a klinikai relevanciák felismerése, és – ahogyan a 2020-as ESMO-n már elhangzott – a közeljövőben várható ezen új ismeretek beépülése a szakmai ajánlásokba is. A méhtestsarcomák körülbelül 3%-át teszik ki a méhtestből kiinduló malignus kórképeknek. A hisztológiai sokszínűség ismert, a molekuláris ismeretek is folyamatosan gyarapodnak, egyelőre ezek elsősorban diagnosztikai jelentőséggel bírnak.

**Az endometriumcarcinoma**

Az endometriumcarcinoma a méhnyálkahártya hámlójának malignus elfajulásából származó adenocarcinoma, amelynek számos szövettani altípusa ismert (1). Az endometriumcarcinoma az iparilag fejlett országokban a leggyakoribb nőgyógyászati daganat és az incidencia emelkedő tendenciát mutat. A nők daganatos megbetegedései között a negyedik-ötödik helyen áll. Magyarországon 2017-ben közel 1600 új beteget diagnosztizáltak. A betegek átlagéletkora 60-70 év, de 2-5%-ban 40 évesnél fiatalabb nők az érintettek (2-4). Az EC szövettani altípusait a patogenezis, a rizikófaktorok, a klinikum és a prognózis szerint két csoportba sorolhatjuk.

*I-es típusú EC:* az alacsony gradusú (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] szerinti gradus 1 és 2) endometrioid endometriumcarcinomák (EEC) tartoznak ide. Az EC-k 80-90%-át adják. Általában korai stádiumban kerülnek felismerésre, a prognózisuk jó. Rendszerint tartós és nem ellensúlyozott ösztrogénhatás áll a háttérben. Endometrium-hyperplasia talaján alakulnak ki (1).

*II-es típusú EC:* a FIGO szerinti 3-as gradusú (Gr3) endometrioid és a nem endometrioid (clear cell, serosus, carcinosarcoma, kevert sejtes, differenciálatlan) endometriumcarcinomák alkotják ezt a csoportot. Az EC-esetek 10-20%-a tartozik ide. Általában előrehaladott állapotban kerülnek felismerésre, a prognózisuk rossz. Ösztrogénhatástól függetlenül, rendszerint atrophias méhnyálkahártyán alakulnak ki (1).

**Az endometriumcarcinomák molekuláris alcsoportjai a The Cancer Genom Atlas Research Network (TCGA) beosztása szerint**

Négy molekuláris alcsoportot azonosítottak: 1. POLE génmutációt hordozó úgynevezett „ultramutated”, 2. mikroszatellita-instabilitást (MSI-H) mutató úgyneve-

zett „hypermuted”, 3. „copy-number low”, 4. TP53-mutációt hordozó úgynevezett „copy-number high” csoportok (5). Az egyes molekuláris altípusba tartozásnak erős és független prognosztikai ereje van: a klinikopatológiai faktorok alapján magas rizikójú EC-betegek körében az „ultramuted” alcsoport prognózisa volt a legjobb (ötéves teljes túlélés, overall survival, OS 98%), a „copy-number high” alcsoporté volt a legrosszabb (ötéves OS 54%), az MSI-H és a „copy-number low” csoportok túlélési mutatói a kettő között helyezkedtek el (ötéves OS 70-75%), közel egyezők (6). A molekuláris jellemzők a hisztológiai típusokkal is korrelálnak: a p53-mutáció főleg a serosus és Gr3 endometrioid EC-ben gyakori (de nem kizárólagos!), a mikroszatellita-instabilitás főleg az endometrioid EC-eket kíséri (6).

### Az endometriumcarcinoma rizikófaktorai, szűrése

Egy átlagos rizikójú nőnél élete folyamán 1,7-3,0%-os valószínűséggel alakul ki EC (4, 7). Ezt a rizikót növelik az obesitas [2,21 relatív rizikó-emelkedés, RR), az öt éven túl tartó ösztrogén-monoterápia (RR = 10-30), posztmenopauzában tartós tamoxifenkezelés (RR = 4). Az ösztrogéntermelő tumorokkal 20%-os is lehet az endometrioid EC együttes megjelenése (8-10). A Lynch-szindróma- (LS, DNS mismatch repair deficiencia) géneket hordozóknál életük folyamán 40-60%-os valószínűséggel alakul ki endometriumcarcinoma (az EC-k 5%-a) és vastagbélrák, illetve 9-12%-ban ovariumcarcinoma 46-54 éves korban. Ha a Bethesda ajánlások alapján felmerül az LS lehetősége, genetikai tanácsadás javasolt (11). Egyébiránt a patológiai riport része a mikroszatellita-státusz vizsgálata, amely részben az LS szűrésére is szolgál (12).

Az átlagos kockázatú nők EC irányú szűrésére validált, mortalitást csökkentő módszer nem ismert. Rendellenes vérzéssel azonban mihamarabb szükséges nőgyógyászhoz fordulni, különösen az ösztrogéntúlsúlyhoz vezető rizikófaktorok fennállása esetén. Az LS-géneket hordozó nőknél 35 éves kortól évente javasolt szűrő jelleggel transvaginalis ultrahang és endometriumbiopszia, illetve 40 éves kortól felajánlandó a profilaktikus méheltávolítás (függelékekkel). Alkalmazható továbbá megelőzésre progeszteront (levonorgestrelt) kibocsátó intrauterin eszköz is (7, 12-14).

### Az endometriumcarcinoma diagnózisa

Jellemző tünet a posztmenopauzális vérzés, amely az utolsó menstruáció után minimum egy év elteltével jelentkezik. Pre- vagy perimenopauza során az irreguláris vérzés lehet az EC jele (14). A nőgyógyászati konzultáció részei a rizikófaktorokra is kitérő saját és a családi anamnézis rögzítésén túl a fizikális vizsgálat és az endometriumvastagság mérése transvaginalis ultrahanggal. Gyanú esetén endometriumbiopszia vagy kürettázs

történik (4, 7, 12-14). Szükséges kismencedei MR (myometriuminvázio mélysége, cervicalis stroma érintettsége, adnexek, kismencedei nyirokcsomók stb.) és távoli áttétek irányában képalkotó vizsgálatok végzése (14). Az optimális onkoterápia (sebészet, sugárkezelés, szisztémás kezelés) megválasztásához elengedhetetlen a beteg általános állapotának, alkatának, komorbiditásainak, preferenciáinak felmérése is (7, 13). A CA-125 tumormarker rutinszerű mérése nem javasolt, azonban metasztatikus betegségben követésre használható, ha a kiindulási érték emelkedett volt (7).

Az EC stádiumba sorolásának alapja a műtéti szövetből megállapított FIGO vagy AJCC (The American Joint Committee on Cancer) szerinti patológiai stádium (15). A „staging” műtét hagyományos elemei a teljes méheltávolítás (total abdominal hysterectomy – TAH) a függelékekkel (bilateral salphingo-oophorectomy – BSO) és a retroperitonealis nyirokcsomók eltávolítása (kismencedei – PIL és paraaortikus régió – PAO). A peritonealis citológia a stádiumba sorolásnak már nem része, de negatív prognosztikai szerepe ismert, elvégzése ajánlatos (7, 16). A nem endometrioid EC-k agresszív viselkedésére tekintettel a TAH és BSO mellett mindig javasolt a PIL és PAO nyirokcsomók szisztematikus eltávolítása (lymphnode dissection – LND), peritonealis citológia, omentectomy és peritoneumbiopszia (12). Az európai ajánlás szerint a cseplezreszekció csak a serosus EC esetén kötelező (7).

A sikeres műtétet követő daganatrecidíva kockázatát befolyásoló, ezáltal a posztoperatív kezelést is meghatározó „hagyományos” prognosztikai faktorok (stádium, gradus, szövettani altípus, lymphovascularis invázio – LVSI, életkor) alapján alacsony, intermedier, magas-intermedier és magas kockázati csoportokat különíthetünk el (7). A jövőben várható a molekuláris alcsoportok integrálása a rizikóbesorolásba (5, 6).

### Az endometriumcarcinoma műtéti kezelése

Az EC kuratív ellátása a műtét. Cél a primer tumor teljes eltávolítása és a stádium, illetve a prognosztikai faktorok felmérése. A műtét jellegét a daganat hisztológiai típusa, gradusa, a preoperatív képalkotókon leírt és az intraoperatív észlelt situs, a beteg kora, alkata, általános állapota, komorbiditásai és preferenciája, illetve az esetleges hereditér EC fennállása határozza meg (7, 12-14).

A teljes méheltávolítás függelékekkel a standard műtéti eljárás. A III-IV. stádiumban citoreduktív műtét történik, amely akár rekeszizom-, bél- vagy májreszekciót is magában foglalhat. A citoreduktív csak R0 műtét (nincs makroszkópos residuum) esetén eredményez életnyereséget (7, 12-14).

A FIGO rendszer 1988-as módosítása óta a stádiumfelmérés része a retroperitonealis nyirokcsomók szisztematikus eltávolítása (PIL, PAO; minimum 10-12 nyirokcsomó) (7). A szisztematikus LND mellett szól,

**1. táblázat.** Az ESGO-ESMO-ESTRO irányelveinek összefoglalása az endometriumcarcinoma műtéti ellátására vonatkozóan, az evidenciaszintek feltüntetésével

Rizikócsoportok*	Műtét**	Lymphadenectomia***
<b>Alacsony rizikó</b> IA, Gr 1/2, endometrioid EC (FIGO IA – endometrium és/vagy a myometrium <50%-os infiltrációja)	teljes méheltávolítás függelékekkel (IVA)	nem javasolt (IIA)
<b>Intermediér rizikó</b> FIGO IA, Gr3, endometrioid EC FIGO IB, Gr1/2, endometrioid EC (FIGO IB – a myometrium ≥50%-os infiltrációja)		megfontolandó (IIC), a sentinelnyirokcsomó-biopszia egy opció
<b>Magas rizikó</b> FIGO IB, Gr3, endometrioid EC Nem endometrioid EC, valamennyi stádium		javasolt (IVB)
<b>FIGO II. stádium</b> (cervicalis stroma érintettsége)	teljes méheltávolítás függelékekkel (IVA); a sebészi szélépsége érdekében módosított radikális méheltávolítás is végezhető (IVB)	javasolt (IVB)
<b>FIGO III-IV. stádium</b> IIIA – serosa- és/vagy adnexumérintettség IIIB – hüvely- vagy parametriumérintettség IIIC1 – PIL-nyirokcsomó-áttét IIIC2 – PAO-nyirokcsomó-áttét IVA – közvetlen ráterjedés a húgyhólyag- vagy a bél-nyálkahártyára IVB – távoli áttét	komplett makroszkópos citoreduktív műtét és operatív staging (IVA)****	javasolt (IVB)

\*A rizikóbesorolás alapja a pre- és az intraoperatív vizsgálattal megállapított kiterjedtségnek megfelelő FIGO-stádium (15), a szövettani típus és a gradus.

\*\*Rossz ECOG-státusz, jelentős komorbiditások vagy irrezekábilis viszonyok esetén sugárkezelés és/vagy szisztémás kezelés preferálandó (12).

\*\*\*Lymphadenectomia: a kismedencei és a paraaorticus nyirokcsomók (a renalis erek szintjéig) szisztematikus eltávolítása. A műtét során észlelt megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítása minden rizikócsoportban javasolt.

\*\*\*\*Előrehaladott stádiumú EC esetén preoperatív kemoterápia is megfontolható „downstaging” céljából (12).

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; teljes méheltávolítás = a corpus uteri és a cervix uteri eltávolítása a hüvelymandzsetta nélkül; módosított radikális méheltávolítás = corpus uteri, cervix uteri eltávolítása a hüvelymandzsettával és a parametrium egy részével (26)

A zárójelben olvasható ESGO-ESMO-ESTRO javaslatokra (7) vonatkozó evidenciaszintek magyarázata a 25. referenciában olvasható.

hogy a PAO-régió-áttétek 16%-ánál nem volt igazolható kismedencei nyirokcsomó-érintettség (17). Valószínűleg a magas szintű evidencia hiánya miatt, az LND műtéti technikája és kiterjesztése nem egységes az egyes intézetek, operatórok között, illetve a klinikai vizsgálatokban sem. A metasztatikus érintettségre gyanús nyirokcsomók eltávolítása terápiás jelentőséggel is bír, minden esetben javasolt (7, 18). A szisztematikus LND morbiditása (lymphoedema, lymphocysta, idegsérülés) jelentős, így felmerült lehetőségként, hogy ha a pre- és az intraoperatív rizikófelmére alapján a nyirokcsomóáttétek valószínűsége kicsi, az LND-től eltekinthetnénk. A Mayo-kritériumok szerint, ha a medence-MR- és az intraoperatív fagyasztott vizsgálat alapján az endometrioid EC Gr 1-2, IA stádiumú és a tumorméret <2 cm, a regionális nyirokcsomók érintettségének valószínűsége <5% (19). Két randomizált, kontrollált vizsgálat is igazolta, hogy I. stádiumú endometrioid EC esetén (Gr 1-3) a kismedencei LND (±PAO LND) nem jelent túlélésbeli

előnyt ahhoz képest, amikor csak a bulky (≥1-2 cm) nyirokcsomók eltávolítása történt (20, 21). A két vizsgálat közös kritikája, hogy a lymphadenectomia protokollja és a posztoperatív kezelés nem volt egységes. Ismert továbbá, hogy a pre- és intraoperatív végzett szövettani, gradus- és stádiummeghatározás akár 10%-ban is téves lehet a végleges patológiai lelethez képest, vagyis ezek a betegek „alulkezelték” maradnak (20, 21). Gyakorlott szakember kezében azonban az intraoperatív fagyasztott metszet tévedési arány 1,3% is lehet (22). Endometrioid EC ≥II. stádiuma és nem endometrioid EC valamennyi stádiuma esetén a pelvis és paraaorticus nyirokcsomók szisztematikus eltávolítása javasolt (7, 23). Az őrszemnyirokcsomó- (sentinel lymphnode dissection – SLND) technika a szisztematikus LND alternatívája lehet olyan EC esetén, amikor extrauterin érintettség a pre- és intraoperatív situs alapján nem merül fel (24). Az SLND negatív prediktív értéke igen magas, ugyanakkor a sentineltechnika által „vezérelt” LND

találatai aránya is nagyobb. A szövettani „ultrastaging” révén pedig az izolált tumorsejtek és a mikrometasztázisok jelenléte is kimutatható a nyirokcsomókban, bár ezek gyakorlati jelentősége még nem világos [24]. Az 1. táblázat az Európai Nőgyógyászati, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Társaság (ESGO-ESMO-ESTRO) ajánlásainak összefoglalását tartalmazza az endometriumcarcinoma műtéti ellátására vonatkozóan [7].

Premenopauzában a fertilitás megőrzése céljából bevezetett tartós progesztinterápiá praecancerosus szövettan (endometrium-hyperplasia) és az endometriumra korlátozódó Gr1 endometrioid EC esetén képzelhető el [7, 12–14]. Fontos a beteg tájékoztatása: a korai EC standard kezelése a műtét, a progeszteronterápia egy alternatív lehetőség. Egy metaanalízis szerint (ahol nemcsak IA stádiumú, Gr1 betegeket vizsgáltak!) a tartós progesztinterápiától 75%-os válaszarány, 30–40%-os recidívaarány várható, a sikeresen kiviselt terhességek aránya 28–39% [27]. A megesztrol-acetát, a medroxi-progeszteron-acetát per os folyamatos alkalmazása vagy progesztin kibocsátó intrauterin eszköz mellett három-hat hónap múlva történik az endometriumról szövettani mintavétel. Komplet remisszió esetén javasolt a teherbe esés forszírozása. A szülést követően a teljes méheltávolítás függelékekkel elvégzendő. Progesztinkezelésre refrakter esetekben műtét javasolt. Szintén premenopauzában merülhet fel az ovárium megtartás igénye a művi menopauza szubjektív és hosszú távú szövődményeinek kivédése érdekében. Ha a beteg 45 évnél fiatalabb, a daganat Gr1 EEC és IA stádiumú, a rendelkezésre álló adatok alapján az ovárium megtartás megengedhető, a tubák eltávolítása mellett [7, 12–14]. Fontos a szinkrón ováriumtumor (ösztrogén-termelő vagy carcinoma) kizárása [7]. A TAH+BSO utáni ösztrogénpótlás esetleg alacsony rizikójú, premenopauzában lévő nőknél elképzelhető jelenlegi ismereteink szerint [12]. Hereditér vagy nem endometrioid EC esetén az ovariumok megőrzése vagy fertilitásmegtartó kezelés nem javasolható [7, 12].

### Az endometriumcarcinoma adjuváns kezelése

Az EC műtéti ellátását követő kezelés szükségességét és jellegét az ismert klinikopatológiai prognosztikai faktorok alapján meghatározott rizikócsoportha tartozás szerint döntjük el [7, 12, 28]. A különböző ajánlások és klinikai vizsgálatok a prognosztikai faktorokat eltérő módon csoportosítják. Az így meghatározott rizikócsoporthok nem nagyon különböznek egymástól, azonban éppen a „hajszálnyi” különbségek miatt kissé bonyolult az eredmények, javaslatok értelmezése. Jelen munkában az ESMO 2016-ban megjelent rizikóbesorolása és terápiás ajánlásai szolgálnak alapul, kiegészítve az elmúlt négy évben megjelent új eredményekkel. Ezen adatok összefoglalása a 2. táblázatban olvasható.

Az ESMO szerinti alacsony, intermedier és magas-intermedier rizikójú csoportokba a FIGO IA-IB stádiumú,

grade 1-3, endometrioid EC-k tartoznak. Kivételesen az IB stádiumú, Gr3 EEC, amely magas rizikójú betegség (20%-os recidívaarány) [7]. A randomizált vizsgálatok (PORTEC-1, GOG99) eredményei alapján ezeknél a betegeknél a recidíva szempontjából negatív prognosztikai faktorok a >60 éves életkor,  $\geq 50\%$  myometriuminvázio, Gr3 EEC-hisztológia és az LVSI-pozitivitás [29, 30]. Az alacsony rizikócsoporthban obszerváció javasolt, mivel a sugárkezelés nem javítja az <5% recidívaarányt [7, 12, 28]. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ezt azzal egészíti ki, hogy ha a beteg betöltötte a 60. életévét, a hüvelyi brachytherápia (VBT) felajánlható; ha ehhez LVSI-pozitivitás is társul, a VBT erősen ajánlott (=ESMO magas-intermedier rizikócsoporth!) [12]. Intermedier rizikójú betegeknél posztoperatív VBT javasolt a lokális recidíva (73%-ban hüvelyi!) megelőzésére [7, 12, 28]. Mivel a posztoperatív sugárkezelés a lokális recidívat csökkenti (4 vs. 14% öt év alatt), de a túlélést nem javítja, az obszerváció is megengedhető, különösen 60 éves kor alatt [7, 12, 31]. Magas-intermedier rizikó esetén is a posztoperatív VBT az elsődlegesen választandó adjuváns terápia. Ha nem történt LND, posztoperatív kismedencei EBRT (external beam radiotherapy) javasolt LVSI-pozitivitás esetén [7, 12, 28].

A magas rizikójú EC-k csoportja igen heterogén, így az adjuváns kezelés szempontjából külön alcsoportot alkotnak az 1. Gr3, IB stádiumú EEC; 2. a II. stádiumú EEC; 3. III. stádiumú EEC és 4. a nem endometrioid EC-k [7]. Összességében elmondható, hogy a magas rizikójú endometriumcarcinomák R0 műtét utáni lokális/regionális és távoli recidívaaránya is nagy, az ötéves túlélés 20–70% közötti, szemben az alacsony-intermedier rizikócsoporth 80–90%-os túlélési eredményeivel. A 2016-ban megjelent ESMO-ajánlásban még a kismedencei EBRT (±a PAO-régió besugárzása) szerepel standard kezelésként a magas rizikójú betegek posztoperatív ellátására, ez a terápiás megközelítés azonban jelentősen megváltozott az új eredmények tükrében [7]. A PORTEC-3 és a GOG249-es vizsgálat eredményei alapján I-II. stádiumú magas rizikójú betegeknél (endometrioid EC!) továbbra is a kismedencei EBRT maradt az ajánlott posztoperatív kezelési mód [32, 33]. Az előrehaladott stádiumban és nem endometrioid EC-n végzett R0 műtétet követően azonban a szisztémás kezelés (karboplatin-paclitaxel) vált a posztoperatív terápia „gerincévé” [PORTEC-3, GOG258] [33, 34]. A kismedencei EBRT hozzáadása a klinikai gyakorlatban egyéni mérlegelést igényel, figyelembe véve a GOG258-as vizsgálat eredményeit. A GOG258 vizsgálatban a posztoperatív hat ciklus karboplatin-paclitaxel (karboplatin AUC6, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, iv., háromhetente ismételve) mellett észlelt relapsusmentes túlélés (relapse-free survival – RFS) nem volt inferior a kemoradioterápiával (KRT, EBRT 1. és 29. napján 50–50 mg/m<sup>2</sup> ciszplatin iv., majd négy ciklus karboplatin AUC 5–6, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv., háromhetente ismételve) szemben (ötéves RFS 58% vs. 59%). A KRT mellett több volt a távoli át-

tét [27% vs. 21%), míg a kemoterápiás karban a hüvelyi (2% vs. 7%) és a PIL/PAO recidíva (11% vs. 20%) bizonyult magasabbnak [34]. A PORTEC-3 és a GOG258 ismeretében egyes szerzők a posztoperatív kemoterápiát (hat ciklus TC) preferálják és a KRT-t egyéni mérlegelés alapján javasolják [12] (www.uptodate.com), míg a 2020-as ESMO-n az EC-ajánlások jövőbeni változásairól előadó Nicoletta Colombo egyértelműen a posztoperatív kemoradioterápiát javasolta.

A PORTEC-3 szövettani mintáinak utólagos vizsgálatával (a p53 és a mikroszatellita-státusz IHC vizsgálata, POLE-gén mutációs státuszának elemzése) 410 magas rizikójú EC-esetet osztályoztak a TCGA molekuláris beosztása szerint. A retrospektív eredmények alapján az adott molekuláris alcsoportba tartozás nemcsak

független prognosztikai szereppel bír (ötéves OS 98%, POLE-mutáció és 51% p53-mutáció esetén), hanem prediktív faktor is lehet az adjuváns kezelés modalitásának megválasztása során. A PORTEC-3 alapján a POLE-mutációt hordozó vagy MSI-H betegek kevésbé profitálnak a KRT-ből a posztoperatív EBRT-vel szemben, míg igazolt p53-mutáció vagy „copy number low” esetén a posztoperatív KRT előnyösebb a sugárkezeléssel szemben a „hagyományos” prognosztikai besorolás alapján magas rizikójú betegcsoportban. Folyamatban lévő prospektív vizsgálatoktól várható a molekuláris alcsoportok szerepének tisztázása az egyes terápiás modalitások megválasztásában az EC adjuváns ellátása során (PORTEC4a, RAINBO program, clinicaltrials.gov).

**2. táblázat.** Az endometriumcarcinoma adjuváns kezelése az európai és amerikai irányelvek alapján

Rizikócsoportok*	Nyirokcsomóstátusz (patológiai)	Adjuváns terápia
<b>Alacsony rizikó</b> FIGO IA, Gr1/2, endometrioid EC, LVSI negatív	–	obszerváció (IA) NCCN: VBT megfontolható ≥60 éves korban, különösen LVSI-pozitivitás esetén
<b>Intermediér rizikó</b> FIGO IB, Gr1/2, endometrioid EC, LVSI negatív	–	VBT (IB) obszerváció is megengedhető, különösen <60 év esetén (IIC)
<b>Magas-intermediér rizikó</b> FIGO IA, Gr3, endometrioid EC, LVSI-től függetlenül	pN0	VBT (IIIB) az obszerváció is megengedhető endometriumra korlátozódo Gr3 EEC esetén (IIIC)
	nem történt lymphadenectomia**	VBT Gr3 és LVSI-negatív esetben (IIIB) EBRT LVSI-pozitív esetben (IIIB)
<b>Magas rizikó</b> FIGO IB, Gr3, endometrioid EC, LVSI-től függetlenül	pN0	EBRT (IB) VBT is megengedhető (IIIB)
	nem történt lymphadenectomia**	EBRT (IIIB) adjuváns kemoterápia + EBRT (szekvenciális) is megfontolható (IIC)
<b>Magas rizikó</b> FIGO II, endometrioid EC	pN0	NCCN, ASTRO: EBRT VBT opcionálisan Gr1/2, LVSI-negativitás esetén (IIIB)
	nem történt lymphadenectomia**	EBRT (IIIB) kemoterápia szekvenciális hozzáadása megfontolható Gr3 vagy LVSI-pozitív esetekben (IIIB)
<b>Magas rizikó</b> FIGO III-IV, endometrioid EC, R0 műtét		NCCN, ASTRO: kemoterápia ±EBRT
<b>Magas rizikó</b> nem endometrioid EC (serosus, clear cell, differenciálatlan EC, carcinosarcoma)		NCCN: IA – adjuváns kemoterápia +VBT IB-IV – adjuváns kemoterápia±EBRT

\*A rizikóbesorolás alapja a műtési preparátum szövettani feldolgozásával nyert patológiai stádium és a prognosztikai faktorok.

\*\*NCCN: A szisztémás LND elmaradása esetén műtési szövettan alapján korai stádiumú endometrioid EC-ben, ha a folyamat LVSI-pozitív és/vagy Gr3 és/vagy FIGO II. stádiumú, második ülésben a szisztémás LND elvégzése szükséges vagy posztoperatív képpalkotó készítése a nyirokrégiók megítélése céljából. Ha a CT/MR-en metasztatikus PIL és/vagy PAO nyirokcsomó ábrázolódik, LND javasolt, negativitás esetén a műtési szövettan alapján posztoperatív kezelés [12]. Az adjuváns sugárkezelés a hüvelymandzsetta gyógyulása után indítható, posztoperatív 12 héten belül [12].

A zárójelekben olvasható ESGO-ESMO-ESTRO javaslatokra [7] vonatkozó evidenciaszintek magyarázata a 25. referenciában olvasható. Álló betűvel az ESGO-ESMO-ESTRO javaslatokat [7], dőlt betűvel az NCCN [12] és az ASTRO [28] javaslatokat jelöltük.

VBT = (vaginal brachytherapy) hüvelyi brachyterápia; EBRT = (external beam radiotherapy) külső sugárforrással működő radioterápia.

### A recidiváló endometriumcarcinoma kezelése

Lassan progrediáló betegség (minimum egyéves platinamentesség) R0 reszekcióra alkalmasnak tűnő recidívájánál a műtéti citoredukció megkísérelhető jó általános állapotú betegnél. A hüvelyi recidíva sugárkezelése jó lokális kontrollt biztosít, a várható öt éves túlélés 50-70% (7). A kismencedei (extravaginális) recidívára alkalmazható EBRT, ha korábban nem történt sugárkezelés. Disszeminált recidíva esetén palliatív szisztémás kezelés adható (12-14).

### Az endometriumcarcinoma szisztémás onkoterápiája

Az irrezekábilis, előrehaladott (metasztatikus vagy lokálisan kiterjedt) endometriumcarcinoma szisztémás kezelésére elsőként választandó standard terápia a karboplatin-paclitaxel kombináció (TC, karboplatin AUC 5-6, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv., háromhetente), a szövettani altípusától és gradustól függetlenül (12). Fázis III randomizált vizsgálatban vetették össze a TC-kezelést a korábban elterjedt doxorubicin-ciszplatin-paclitaxel protokollal, ahol is a TC hatékonyság szempontjából nem maradt alul (mOS 32 vs. 38 hónap, HR 1,01), a toxicitási profilja pedig kedvezőbb volt. Mindkét terápiás karban hét-hét kezelési ciklust adtak (35). A standard TC-kezelés bevacizumabbal (VEGF-gátló monoklonális antitest) történő kiegészítése az eddigi vizsgálatokban nem hozott szignifikáns PFS- vagy OS-előnyt, a terápiás válasz azonban javult (ORR 53,1 vs. 74,4%) (36).

A serosus EC-esetek 30%-ában a HER-2-receptor fokozottan expresszálódik, amelyet az emlődaganathoz hasonlóan immunhisztokémiai vizsgálattal 3+ jellemez vagy 2+, ez utóbbi esetén megerősítő FISH elvégzése szükséges. Egy fázis II vizsgálatban a HER-2-pozitív serosus EC-betegeknél (61 beteg) III-IV. stádiumban az első vonalban – akár R0 reszekció után is – adott TC trastuzumabbal kiegészítve nyolc hónapos medián PFS-nyereséget (9,3 vs. 17,9 hónap), recidiváló betegségnél három hónap PFS-előnyt (6,0 vs. 9,2 hónap) eredményezett. Az OS 21,1 hónapról 31,9 hónapra nőtt ( $p = 0,023$ ) (37). Ez alapján az NCCN HER-2-pozitív serosus EC előrehaladott stádiumában javasolja a TC kiegészítését trastuzumabbal (12).

A carcinosarcomát epithelialis eredetű EC-nek tartják kötőszöveti irányú metaplasziás komponenssel (7). Ennek ellenére folyamatban lévő EC-re irányuló klinikai vizsgálatok jelentős részében a carcinosarcoma-szöveten a kizáró kritériumok között szerepel (clinicaltrials.gov). A GOG261 eredményei alapján a méhtest-carcinosarcoma posztoperatív és palliatív ellátása során is a karboplatin-paclitaxel kombináció javasolt elsődlegesen (12, 38). Progresszió esetén ifoszfamid-paclitaxel vagy ifoszfamid-ciszplatin kezelés, illetve ifoszfamid-monoterápia választható másodvonaltan (12). Köztes eredményekkel bíró, kis esetszámú vizsgálatok

alapján recidiváló carcinosarcomában a nivolumab-ca-bozantinib (39) és nivolumab-ipilimumab (40) kombinációk ígéretesnek tűnnek. Folyamatban lévő, eredményeket még nem szolgáltató vizsgálatban a trabectedin alkalmazhatóságát vizsgálják uterus- és ovariumkiindulású carcinosarcomában (clinicaltrials.gov).

Platinabázisú terápia alatt vagy után bekövetkező EC-progresszió esetén a másodvonaltan kezelés kiválasztásához szükséges a mikroszatellita-státusz, a DNS mismatch repair deficiencia és a tumormutációs terheltség (tumor mutational burden – TMB) vizsgálata. Pembrolizumab javasolható másodvonaltan (200 mg iv. háromhetente progresszióig/súlyos toxicitásig), ha az első választású szisztémás kezelés ellenére progrediáló EC igazoltan mikroszatellita-instabil (MSI-H), mismatch repair gén deficiens (dMMR) vagy a tumormutációs terheltség magas (TMB  $\geq 10$  mutáció/megabázis) (www.fda.gov). MSI-H tulajdonságú 49 EC-esetnél az ORR 57,1%, a PFS 25,7 hónap volt, a szövettani altípusokat nem részletezték (41). Azonban az EC-k 70-80%-a mikroszatellita-stabil (MSS) (42). Ilyen betegeknél  $\geq 6$  hónap platinamentesség esetén megpróbálható ismételt a TC-kezelés a platinaszenzitív recidiváló ovariumcarcinoma kezelésének analógiájára, sajnos az első vonalban kezeléshez viszonyítva alacsonyabb válaszaránnyal (12). Ha a progresszió ennél rövidebb idő alatt következett be, a pembrolizumab-lenvatinib (pembrolizumab 200 mg iv., háromhetente, lenvatinib 20 mg szájon át folyamatosan, progresszióig vagy toxicitásig) kombináció lehet a második terápiás választás (www.fda.gov). A PD1-receptor- (programmed death receptor-1) gátlás és a multitirozinkináz-gátlás együttes alkalmazása hatékonyan bizonyult, mivel korábban már kezelt, MSS/pMMR metastatikus EC-ben (endometrioid, serosus, clear cell, adenocarcinoma NOS, kevert szövettan) az ORR 36%, az mPFS 7,4 hónap, a mOS 16,7 hónap volt (42). Új, klinikai vizsgálati fázisban lévő terápiás törekvés az immunterápia és kemoterápia kombinált alkalmazása akár már EC-kezelés első vonalában is (43).

Az endokrin terápia (ET) első vagy másodvonaltan, illetve a későbbiekben is alkalmazható előrehaladott EC-ben. Az ET hatása lassan jelentkezik, így elsősorban tünetmentes betegeknél érdemes bevezetni. A Gr1-2 endometrioid EC-ben, ösztrogén- és/vagy progeszteronreceptor-expresszió esetén a leghatékonyabb (12). Szekvenciális kezelésként adható megestrol-acetát (160 mg/nap per os) tamoxifennel (40 mg/nap per os) (trombózisrizikó!); monoterápiaként tamoxifen, medroxi-progeszteron-acetát vagy fulvesztrant; letrozol (2,5 mg/nap per os) everolimusszal (10 mg/nap per os) kombinációban. Az ET-re általában jellemző a 15-30% közötti ORR, három hónap körüli mPFS-sel (12, 44). Fázis II randomizált vizsgálatból állnak rendelkezésre biztató eredmények a CDK4/6 gátló palbociclib és az aromatázinhibitor letrozol másod- vagy többedvonaltan alkalmazott kombinációjára vonatkozóan metastatikus vagy recidiváló hormonreceptor-pozitív (ER  $\geq 10\%$ ) endomet-

rioid EC-ben (mPFS 8,3 vs. 3,0 hónap, DCR 64% vs. 38% 6,0 hónapnál), tolerálható mellékhatásprofil mellett (45).

Ha a kombinált kemoterápia kontraindikált, monokemoterápia is adható (doxorubicin, liposzomális doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, karboplatin, ciszplatin, topotekán) első vonalban (ORR 21–36%) vagy másodvonalban (ORR 4–27%). A paclitaxel tartható a leeffektívebb monoterápiás lehetőségnek (12).

A larotrectinib és entrectinib tropomiozin-kináz-gátlók, amelyek a neurotop tirozinreceptorkináz- (NTRK) aktiváló génfüziót hordozó szolid daganatok kezelésére bevezetett szerek (www.fda.gov, www.ema.europa.eu). A nőgyógyászati onkológiában ez egy igen ritka molekuláris target, és a klinikai tapasztalat is kevés egyelőre (46).

Úgy tűnik, hogy a TCGA molekuláris alcsoportok ismerete nemcsak az EC-k adjuváns ellátását, hanem a metasztatikus vagy recidiváló betegek kezelését is orientálni fogja. A mikroszatellita-státusz alapján történő másodvonalas terápiaválasztás (pembrolizumab vs. pembrolizumab-lenvatinib) már része a jelen gyakorlatnak. A p53-mutációt hordozó metasztatikus vagy recidiváló EC-k kemoterápia (TC) utáni PARP-gátló (olaparib) fenntartó kezelésére vonatkozó vizsgálat folyamatban van (UTOLA, clinicaltrials.gov). Ennek elméleti alapját az a megfigyelés szolgáltatja, hogy a p53-mutációt hordozó EC-k genetikai eltéréseik vonatkozásában nagyon hasonlítanak a magas gradusú serosus ovariumcarcinomára és a „basal-like” emlődaganatra, például 50%-ban mutatnak HRD- (homológ repair deficientia) pozitivitást (47).

### Az endometriumcarcinomás beteg követése

A definitív onkológiai kezelés utáni betegkövetésre vonatkozó magas szintű evidencia nem áll rendelkezésre. Az I-es típusú, korai stádiumú EC recidívaaránya alacsony és elsősorban a kismedencére, főleg a hüvelyre korlátozódik; előrehaladott stádium vagy II-es típusú EC esetén a recidíva gyakoribb (távoli áttét formájában is). Így az első három évben három-hat havonta javasolt nőgyógyászati vizsgálat (inspekció, bimanuális vizsgálat, TVS), a következő két évben félévente, majd öt év után évente (12). Panasz esetén a beteg soron kívül jelentkezzen! Távoli áttét irányában történő rendszeres képalkotó vizsgálat magas rizikójú betegeknél a követés részét képezi (12–14).

Az EC prognózisát egyik alapvetően meghatározó tényező a betegség kiindulási stádiuma: korai stádiumú EC ötéves túlélése 80% feletti, míg III-as stádiumban 50–66%, IV-esben 20% körüli ugyanez az arány (48). Az I-es típusú EC prognózisa jobb, mint a Gr3 EEC vagy a nem endometriod típusoké (1). Összességében elmondható, hogy az EC-esetek 80–90%-a I-es típusú és korai stádiumban jelentkezik, terápiájuk kuratív célú és prognózisuk jó. A betegek 10–20%-a azonban előrehaladott stádiumú és kedvezőtlen hisztológiai jellemzőkkel bíró daganattal kényszerül megküzdeni (1).

### Méhtestsarcomák

A sarcomák a méhtestrákok alig 3%-át teszik ki. A méhfal mesenchymalis elemeinek malignus elfajulásából származnak, főbb típusai a leiomyosarcoma (uLMS), az endometrium stromalis sarcoma (ESS; alacsony és magas gradusú) és a differenciálatlan méhtestsarcoma (undifferentiated uterine sarcoma – UUS). Ritkább szövettani altípusok az adenosarcoma, a rhabdomyosarcoma és a perivascularis epitheloid sejtes daganat (PEComa). A STUMP (smooth tumours of undefined malignant potential) egy zavarba ejtő patológiai diagnózis, mivel a szövettani jelek alapján nem vethető el a klinikailag benignusnak gondolt laesio malignus mesenchymalis jellege. A prognosztikai bizonytalanság miatt a STUMP szövettani diagnózis esetén hysterectomia javasolt. A carcinosarcoma (malignus Müllercső-eredetű tumor) sem hisztológiai, sem terápiás szempontból nem sorolható a sarcomák közé, mivel epithelialis kiindulásúnak tartják mesenchymalis metaplasziával (12, 49).

Az uterusra korlátozódó méhtestsarcomák standard kezelése az „en bloc” teljes méheltávolítás a tubákkal. Ösztrogénérzékeny daganatoknál (ER/PR-t expresszáló LMS, alacsony gradusú ESS) az ovariumok eltávolítása is javasolt. Nem ösztrogénérzékeny folyamatokban, premenopauzában megfontolható az ovariumok megtartása. Fertilitásmegtartásra vonatkozó protokoll nem áll rendelkezésre. A metasztatikusnak imponáló nyirokcsomók eltávolítása javasolt, azonban a rutin lymphadenectomia túlélést javító szerepe nem igazolódott (49). A posztoperatív sugárkezelés vagy kemoterápia túlélésre gyakorolt pozitív hatása bizonytalan, így alkalmazása egyéni mérlegelést (sebészi szél, méret stb.) és a beteggel való egyeztetést igényel (10, 12, 43). A méhtestsarcomák kuratív célú műtétei előtt végzett „staging” mellkasi, hasi képalkotók (CT, MR) a preoperatív kivizsgálás elengedhetetlen elemei (12).

Az irreszekábilis stádiumban lévő LMS, magas gradusú ESS, UUS és adenosarcoma (dominánsan sarcomatosus komponenssel) kezelésére a rosszindulatú kötőszöveti daganatok ellátásából ismert szisztémás szereket alkalmazzuk: doxorubicin (első választás), gemcitabin-docetaxel, dakarbazin, trabectedin és pazopanib. LMS-ben az ifoszfamid-monoterápia talán kevésbé hatásos. Az alacsony gradusú ESS és ER/PR-t expresszáló uLMS esetén aromatázinhibitor kezelés is effektívnek bizonyult (10, 49). A daganatban kimutatható MSI-H vagy magas tumormutációs terheltség (TMB-H) esetén pembrolizumab; NTRK fúziós gén jelenlétében pedig a larotrectinib vagy entrectinib is alkalmazhatók a kemoterápiára progrediáló betegségekben (www.fda.gov).

A méhtestsarcomák lokális recidívaaránya R0 reszekciót követően is viszonylag magas, a diagnóziskor már kiterjedt folyamatok prognózisa nagyon rossz (49).



## Irodalom

1. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with type I and type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1851-6.
2. onkol.hu/nemzeti-rákgregiszter
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394.
4. Kásler M (szerk.). Az onkológia alapjai. Egyetemi tankönyv, második kiadás. Budapest: Medicina; 2018.
5. *Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
6. Leon-Castillo A, de Boer M, Powell M, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:3388-97.
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2-30.
8. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(5):1317.
9. Zhang Y, Liu H, Yang S, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systemic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014;29:e21-9.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion No.601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394-7.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No.147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124(5):1042-54.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Uterine Neoplasms, Version 2.2020
13. Santaballa A, Matias-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gomez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clinical and Translational Oncology* 2018;20:29-37.
14. Sundar S, Balega J, Crosbie E, et al. British Gynaecological Cancer Society uterine cancer guidelines: recommendations for practice. *European J Obstet and Gynaecol and Repr Biol* 2017;213:71-97.
15. AJCC Cancer Staging Manual. Eight edition. Springer International Publishing; 2017.
16. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(3):329e1-15.
17. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
18. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:664-72.
19. Mariani A, Webb M, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19.
20. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
21. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
22. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):525-31.
23. Creasman WT, Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
24. Fotopoulou C, Ind T, Baldwin P, Crawford R, Devaja O, Dobbs S, et al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer Society for endometrial, vulvar and cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1348-50.
25. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-44.
26. Querlue D, Cibula D, Abu-Rustum NR, et al. 2017 Update on the Querlue-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3406-12.
27. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266:e1-12.
28. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2908-12.
29. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1404-11.
30. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, 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;92:744-51.
31. Nout RA, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Shulz I, Jobsen JJ, Lutgens L, Steen-Banasik E, 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;375:816-23.
32. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810-8.
33. De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1273-85.
34. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317-26.
35. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125S:771.
36. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 – A randomized phase II trial. *Gynecologic Oncology* 2019;155:406-12.
37. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-51.
38. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG oncology trial. *J Clin Oncol* 2019;37S:ASCO#5500.

39. *Lheureux S, et al.* NCI 10104: A randomized phase 2 study of carbozantinib in combination with nivolumab in advanced, recurrent metastatic endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr6010.
40. *Klein O, et al.* Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with rare gynaecological malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr6091.
41. *Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;38:1-10.
42. *Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1-12.
43. *Pineda MJ, et al.* A Big Ten Cancer Research Consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr6022.
44. *Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al.* Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(8):930-6.
45. *Mirza MR, Bjorge L, Marmé F, et al.* A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 trial. *Annals of Oncology* 2020;31(4):S1142-215.
46. *Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al.* Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
47. *De Jongel MM, Auguste A, van Wijk, et al.* Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1443>
48. *Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al.* Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1141.
49. *Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29(Suppl 4):51-67.