

SISTEMSKA TERAPIJA RAKA MATERNIČNEGA TELESA

V. Stržinar, O. Cerar*

I. Hormonska terapija

Predvsem progesteronske preparate že več let uporabljamo pri zdravljenju metastaskega in recidivnega karcinoma telesa maternice, odgovor na terapijo, po podatkih iz literature, opazujemo v 15–30%, študije pa so pokazale, da je odgovor na hormonske preparate v korelaciji s prisotnostjo oziroma nivojem hormonskih receptorjev v tumorju.

Rak endometrija spada med hormonsko odzivne tumorje, saj vemo da sluznica maternične votline, odkoder ta rak izvira, raste prav pod vplivom estrogenov. Progestageni ustavijo rast in sluznica zaradi njihovega delovanja dozori.

V primerjavi z normalnim endometrijem vsebuje maligno spremenjen endometrijski le malo estrogenskih in progesteronskih receptorjev (ERC in PRC), razmerje med PRC in ERC je znižano, znižano pa tudi razmerje med ERC in PRC v plazmi napram količini in jih je torej relativno več v jedru. Razlog za to je nenormalna odzivnost malignega endometrija na hormonsko regulacijo (1).

Tumorji z nizko vsebnostjo receptorjev so bolj maligni, rastejo bolj invazivno in zgodaj metastazirajo, običajno so slabo diferencirani, kar pa ni pravilo. Večkrat slabo diferenciran endometrijski karcinom vsebuje veliko hormonskih receptorjev in obratno. Morfološka slika tumorja torej ne odraža vselej njihovih funkcionalnih lastnosti.

Informacija o PRC in ERC je prognostični faktor zase in najpomembnejši prognostični faktor za stadija I. in II. Tako je bilo 3-letno preživetje bolnic I. in II. stadija z nivojem progesteronskih receptorjev nad 100/fmol/g beljakovin, 93%, le 36% pa pri bolnicah z nivojem pod 100/fmol/g beljakovin.

Sodeč po študijah številnih skandinavskih in nemških inštitutov (2), analize vsebnosti PRC in ERC ter razmerje med njima, ne dajejo boljših rezultatov glede prognoze kot jo daje določanje le ene vrste receptorjev.

O tem, kateri od obeh receptorjev boljše napove prognozo, so mnenja deljena. Za terapijo je uporabnejši PRC, ker je odzivnost na terapijo s progestageni (P) odvisna od nivoja PRC. Od P preparatov pride v poštev zlasti Medroksiprogesteron acetat (MPA), ki 10-krat močneje deluje na tumor kot pa naravni progesteron. Podobno sta učinkovita tudi hidrokspirogesteron in megestrol.

Mehanizem antitumorskega delovanja MPA ni povsem jasen. Kaže, da deluje direktno na PRC v citoplazmi karcinomske celice, potuje v jedro in tam blokira sintezo DNA ter s tem rast celice, hkrati pa indirektno ovira sproščanje ACTH LH in kortizola, kar je seveda neodvisno od tumorskih receptorjev.

* Mag. Vida Stržinar, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana
Mag. Olga Cerar, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Za direkten učinek je torej potreben receptor v citoplazmi. Povečanje števila PRC je mogoče izzvati s kratkotrajnim dajanjem antiestrogenov. S tamofixenom (TAM) dosežemo npr. padec koncentracije ERC, poveča pa se število PRC (1).

Standardna terapija endometrijskega karcinoma I. in II. stadija je kirurška. Obvezno je narediti operativni staging in hkrati tudi peritonealni izpirek.

Adjuvantne hormonske terapije ESO (European School of Oncology) v stadiju I. in II. zaenkrat ne priporoča. V randomizirani študiji 1.200 bolnic je Fergote iz Osla s svojimi sodelavci (3) ugotovil, da glede preživetja ni razlike med bolnicami, ki so dobivale MPA ali placebo. Kljub temu, da je bila študija randomizirana, ni bila opravljena stratifikacija v zvezi z nivojem PRC tumorja. Prav tako Fergote ni posebej preučeval rizične skupine. To je opravil šele Piver (4), ki je MPA dajal bolnicam I. in II. stadija s pozitivnim izpirkom in po tej terapiji ugotovil 100% regres, ki je bil citološko potrjen ob »second look operaciji«.

Tudi za višje stadije endometrijskega karcinoma velja, da je najučinkovitejša kirurška terapija, če je le mogoče, z dodatnimi različnimi tipi obsevalnih terapij.

Standardna terapija pri inoperabilnih tumorjih je obsevanje, medtem ko sta hormonska in citostatska terapija še v fazi kliničnih poizkusov. Individualno za vsako bolnico posebej določi terapijo team: ginekolog-onkolog, radioterapevt-onkolog ter internist-onkolog.

Zadnje čase poročajo o posameznih primerih obsežnih tromboz (5) zaradi visokih doz MPA.

Odgovor na hormonsko terapijo je odvisen od nivoja receptorjev. Če teh nismo določili, velja, da dobro in srednjediferencirani karcinomi vsebujejo receptorje in zato reagirajo na MPA, dočim slabo diferencirani receptorjev praviloma nimajo. Ne glede na PRC dosežemo odgovor na MPA pri približno 30% zdravljenih bolnicah. Odziv na MPA pri PRC pozitivnih bolnicah je okrog 75%, pri PRC negativnih pa le 7% (2). Zelo pomemben je podatek, da je odziv na kemoterapijo pri PRC negativnih bolnicah boljši kot pa pri PRC pozitivnih.

Pri PRC pozitivnih bolnicah je vzrok za izostanek učinka MPA lahko napaka v prenosu kompleksa PRC + MPA v jedro ali pa trenutno nizka količina PRC v citoplazmi. To teorijo na nek način potrjuje boljša učinkovitost alterirajoče terapije z antiestrogeni in progesteroni. Bolnicam so kontinuirano dajali en teden TAM in tri tedne MPA, s čimer so dosegli 62% odgovor, kar je dosti boljše kot pri monoterapiji z MPA. Monoterapija s TAM je dala odgovor v 20% (1), z MPA pa dosegamo do 70% odgovor pri pljučnih metastazah, medtem, ko je učinek na lokalni recidiv slab.

Običajne doze, ki jih dajemo so: prvi mesec 2-krat tedensko po 1000 mg MPA (Depo Provera), nato pa nadaljujemo z dozo 1000 mg enkrat tedensko, ali pa 100 mg MPA (Provera) na dan.

Določanje hormonskih receptorjev

Običajne metode za določanje hormonskih receptorjev so biokemične in imunohistokemične.

Najpogosteje uporabljana biokemična metoda, s katero določamo receptorje tudi na našem onkološkem inštitutu, je gradientno centrifugiranje v saharoznem mediju ter analiza saturacije. Metoda je rutinsko uvedena pri določanju hormonskih receptorjev karcinomskega tkiva dojke. Z analizo potrjujejo za koruzno zrno velikost tumorskega tkiva (cca. 400 mg). Če analize ne opravijo še isti dan, je potrebno vzorec zamrzniti na -70°C . Problem pri endometrijskem karcinomu je vzorčenje. Material za analizo mora biti sveže tumorsko tkivo, če pa je vzorčnemu tkivu primešano tkivo normalnega endometrija, bodo vsi rezultati povsem neuporabni. Pravilen odvzem bi bil s histeroskopom ali pa direktno iz prerezanega uterusa neposredno po histerektomiji, vendar tudi v tem primeru ne moremo biti povsem prepričani, da smo za preiskavo vzeli resnično samo tumorsko tkivo. Zato je najobetavnejša metoda določanja PRC imunohistokemična, s katero določamo receptorje iz parafinskih preparatov z monoklonalnimi anti PRC protitelesci. Tako vzorčenje je zanesljivo, ker je vzorec patohistološko pregledan. Prednost te metode pa je v tem, da potrebujemo le majhen vzorec in da lahko uporabimo tudi arhiviran material, če gre za določanje receptorjev. Žal pa je ta metoda draga, saj je preštevanje receptorjev v celicah preparata in izračun koncentracije le-teh računalniški, metoda sama pa še ni prirejena za rutinsko delo.

II. Citostatska terapija

a) Monoterapija

Za razliko od hormonske terapije danes še nimamo standardne citostatske terapije – kemoterapije za bolnice z metastatskim rakom materničnega telesa. Posamezni citostatiki so sicer pokazali določeno aktivnost, omenimo med drugimi doxorubicin, hexamethylamin in cisplatin. V literaturi navajajo avtorji odgovore v 20 do 40%, potrebno pa je seveda pripomniti, da so ti rezultati dobljeni na relativno majhnem številu bolnic, zajetih v te študije. Od vseh citostatikov, uporabljenih v monoterapiji, je največ podatkov o doxorubicinu, tako da po Thigpen-u priporočajo, ob testiranju novih citostatikov ali kombinaciji le-teh, randomizirane študije v primerjavi z doxorubicinom 60 mg/m intravenozno na 3 tedne. Thigpen poroča o 37% odgovoru, odgovorilo je namreč 16 od 43 bolnic, kar v 26% opisuje popoln odgovor. Srednje preživetje pri bolnicah, ki so odgovorile, je bilo 14 mesecev, medtem ko je bilo pri bolnicah z delnim odgovorom le 6,8 meseca, pri bolnicah s progresiranim obolenjem pa samo 3,5 mes.

Kot vedno pri sistemski, v našem primeru citostatski terapiji, vplivajo na možnost odgovora: starost bolnic, stanje zmogljivosti, čas od zdravljenja do pojava prve ponovitve bolezni ter stopnja malignosti primarnega tumorja. Stranski

učinki, kakor jih opisujejo, so podobni kot v študijah o uporabi doxorubicina v monoterapiji.

V literaturi zasledimo seveda tudi nekaj spornih podatkov o aktivnosti cisplatina. Ko so ga uporabili kot »second line« zdravljenje, je odgovorila le ena od 25 bolnic, v primerih pa, ko so ga uporabljali v dozah nad 100 mg/m, pri bolnicah, ki dosedaj niso bile deležne citostatske terapije, je bil odgovor celo 40%. Poudariti pa je seveda nujno, da je trajanje odgovora tudi v teh primerih relativno kratko.

b) Kombinirana sistemska terapija

Kombinirana kemoterapija pri napredovalem oziroma metastatskem raku materničnega telesa še vedno ni dovolj preučena. Na razpolago imamo relativno malo študij, ki zajemajo le majhno število bolnic. Novejše študije o uporabi kombinacije doxorubicin + cisplatin, poročajo v nekaterih primerih o relativno visokem odstotku odgovora, žal pa so, kot že večkrat omenjeno, narejene na majhnem številu bolnic in zato statistično niso signifikantne. Randomizirana študija kombinacije doxorubicina in cisplatina v primerjavi z monoterapijo z doxorubicinom, je v kombinaciji dala 45% odgovor, če to primerjamo z 20% odgovorom pri zdravljenju le z doxorubicinom.

Po podatkih iz literature naj bi bila najuspešnejša terapija cisplatin, doxorubicin in cyclophosphamid (PAC shema), ki je dala odgovor v 45%, žal pa so pri bolnicah opazovali zmerne in celo hude stranske učinke.

Kombinacija hormonske terapije (Megestrol) s cyclophosphamidom, doxorubicinom z/ali brez 5-FU pri 126 bolnicah je prinesla odgovor v 22%. Srednje preživetje je bilo 27 tednov. Bila pa je nesignifikantno boljša kot 19% odgovor, ki ga je ista skupina dosegla le z doxorubicinom. Tako še vedno ostaja odprto vprašanje ali hormonska terapija v kombinaciji z mono- oziroma kombinirano citostatsko shemo poveča antitumorski efekt.

Po mnenju strokovnjakov GOG in EORTC naj bi bil bodoči razvoj sistemskega zdravljenja raka materničnega telesa usmerjen v vključevanje čimvečjega števila bolnic v prospektivne študije. Vključevali naj bi predvsem bolnice, ki sodijo v visoko rizično skupino.

Ne gre zgotjiti za odkritje zdravila, ki bi delovalo na metastatsko oziroma lokalno ponavljajočo se bolezen, temveč odkriti citostatike, ki bi jih lahko uporabljali pri neoadjuvantnih načinih zdravljenja.

V strokovni javnosti priporočajo vključevanje bolnic z napredovalim ali metastatskim rakom materničnega telesa v multicentrične študije.

Naše izkušnje s sistemskim zdravljenjem (kemoterapijo) metastatskega in lokalno napredovalega raka materničnega telesa so sporadične. Do sedaj pri nas ni bilo nobene pobude za ustrezno študijo, niti se nismo vključevali v multicentrične študije, ki uporabljajo sistemsko terapijo (hormonsko, citostatsko

ali kombinacijo obeh) pri zdravljenju raka materničnega telesa. S kemoterapijo smo zdravili zlasti mlade bolnice z metastatsko boleznijo, ki je povzročala simptomatiko, pri čemer smo najpogosteje uporabljali kombinacije z antraciklini (PAC shema).