

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z GINEKOLOŠKIMI RAKI

## Systemic treatment of patients with gynecologic cancers

**Doc. dr. Erik Škof, specialist internist onkolog**

Onkološki Inštitut Ljubljana

eskof@onko-i.si

### IZVLEČEK

Zdravljenje s kemoterapijo s preparati platine predstavlja standardno sistemsko zdravljenje bolnic z ginekološkimi raki. Zaradi njene toksičnosti in nespecifičnosti se išče nove možnosti v sistemskem zdravljenju. Zdravljenje s tarčnimi zdravili predstavlja pomembno novost na tem področju. Pri zdravljenju ginekoloških rakov že uporabljamo dve novi tarčni zdravili – bevacizumab in olaparib. Že vrsto let uporabljamo tudi hormonsko zdravljenje, ki je po definiciji prav tako tarčno zdravljenje za tumorje, ki imajo prisotne hormonske receptorje. Z velikimi koraki prihaja v onkologijo nov način zdravljenja, ki ne deluje direktno proti tumorju, ampak je usmerjeno proti imunskemu sistemu bolnikov (aktivira imunski sistem) – govorimo o imunoterapiji. Trenutno je imunoterapija pri ginekoloških rakih šele v fazi kliničnih raziskav.

**Ključne besede:** kemoterapija, tarčna zdravila, hormonska terapija

### ABSTRACT

At the present time platinum-based chemotherapy remains standard conventional systemic treatment of patients with gynecologic cancers. Due to its toxicity and lack of specificity, new approaches in systemic treatment are being developed – targeted therapy being one of the most important.

There are two new targeted drugs already used as standard treatment in gynecologic oncology – bevacizumab and olaparib. However, for many years we have already been using hormonal therapy, which is by definition also targeted therapy for tumors with positive hormone receptors. Immunotherapy offers new approach in treatment of cancer by enabling immune system to kill cancer cells. At the present time immunotherapy in gynecologic oncology is being used as experimental treatment only.

**Keywords:** chemotherapy, targeted therapy, hormonal therapy

## UVOD

Sistemsko zdravljenje pri zdravljenju raka lahko uporabljamo v sklopu primarnega zdravljenja ali pri zdravljenju ponovitve bolezni. Ko govorimo o sistemskega zdravljenju ginekoloških rakov, imamo v mislih zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine. Običajno uporabljamo citostatik karboplatin, bodisi v kombinaciji z drugimi citostatiki (paklitaksel, doksorubicin, gemcitabin) ali kot samostojno zdravljenje (Šegedin, et al., 2018). Zdravljenje s kemoterapijo je povezano s številnimi neželenimi učinki (slabost, bruhanje, izpadanje las, kardiotoksičnost, nefrotoksičnost, nevropatija, itd), kot posledica njene nespecifičnosti (poškoduje rakave in nerakave celice) (Jezeršek Novaković & Pajk, 2018). Na voljo imamo vedno boljše podporno zdravljenje, s katerim lahko zmanjšamo ali celo preprečimo nekatere neželene učinke kemoterapije (zdravila proti slabosti, rastni faktorji za levkocite in eritrocite, itd). Na ta način omogočimo bolnicam lažje prenašanje zdravljenja in boljše kakovost življenja. V primeru dopolnilnega sistemskega zdravljenja, ko je namen zdravljenja ozdravitev, se bolnice lažje sprijaznijo z neželenimi učinki, ki so večinoma začasni. Večje težave pa lahko predstavljajo neželeni učinki v primeru ponovitve bolezni ali v primeru primarno metastatske bolezni, ko je namen samo zazdravitev in ne tudi ozdravitev. Takrat imajo bolnice praviloma tudi težave zaradi osnovne bolezni. Zaradi toksičnosti kemoterapije so v zadnjih letih pri zdravljenju raka postala vedno bolj aktualna tarčna zdravila, ki so manj toksična zaradi specifičnega delovanja neposredno na tumorske celice. Pri zdravljenju ginekoloških rakov poleg kemoterapije

uporabljamo tudi dve tarčni zdravili: bevacizumab in olaparib (Burger, et al., 2011; Aghajanian, et al., 2012; Ledermann, et al., 2014).

Bevacizumab je monoklonsko protitelo, ki ga uvrščamo med biološka zdravila. Usmerjeno je proti rastnemu faktorju za nastanek žil (je inhibitor VEGF), kar povzroči zavoro nastanka novih žil (inhibicija angiogeneze). Na ta način to zdravilo upočasni rast tumorskih celic in zmanjša metastaziranje (Gerber & Ferrara, 2005). Bevacizumab uporabljamo pri zdravljenju napredovalega raka jajčnikov (v primarnem zdravljenju ali pri zdravljenju ponovitve bolezni) in pri zdravljenju metastatskega raka materničnega vratu. Zdravilo se aplicira kot intravenska infuzija vsake tri tedne, sočasno s kemoterapijo in/ali kot vzdrževalno zdravljenje, po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo. Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji pri bolnicah z rakom jajčnikov značilno podaljša preživetje brez ponovitve ali napredovanja bolezni za 4 mesece, vendar pa ne vpliva na preživetje (Burger, et al., 2011; Aghajanian, et al., 2012). Pri bolnicah z metastatskim rakom materničnega vratu pa dodatek bevacizumaba h kemoterapiji značilno podaljša preživetje za 4 mesece (Tewari, et al., 2017). Specifični neželeni učinki bevacizumaba so arterijska hipertenzija, motnje koagulacije krvi, proteinurija, bolečine v sklepih, možen je pojav fistul (Burger, et al., 2011; Aghajanian, et al., 2012; Tewari, et al., 2017).

Olaparib je tarčno zdravilo, ki ga uvrščamo med male molekule. Za razliko od drugih malih molekul ne vpliva direktno na rast in razmnoževanje tumorskih celic, ampak zavira enega izmed pomembnih popravljalnih mehanizmov napak DNA – je zaviralec encimskega kompleksa poli-ADP-riboza-polimeraza (inhibitor PARP). PARP je potreben za popravljanje enoverižnih napak DNA z mehanizmom BER (angl. »base excision repair«). Z zavoro PARP se enoverižne napake DNA ne popravljajo, kar vodi pri tumorskih celicah, ki se hitro delijo, do dvoverižnih napak DNA. Če se dvoverižne napake DNA ne popravijo pravočasno, to vodi v celično smrt. Dvoverižne napake DNA se popravljajo z mehanizmom, ki mu pravimo homologna rekombinacija. Za normalno delovanje homologne rekombinacije je potrebno normalno delovanje genov BRCA 1/2. To je

razlog, da je zdravilo olaparib najbolj učinkovito pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki imajo prisotno mutacijo v genih BRCA 1/2, kajti v tem primeru dodatek olapariba povsem prepreči popravljanje DNA v tumorju, kar vodi v smrt tumorskih celic – govorimo o sintetični letalnosti (Jackson & Bartek, 2009). Olaparib uporabljamo pri bolnicah s ponovitvijo raka jajčnikov, ki imajo okvaro v genih BRCA 1/2, kot vzdrževalno zdravljenje po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine. Zdravljenje z olaparibom značilno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni za 7 mesecev, vendar pa ne vpliva značilno na celokupno preživetje bolnic. Specifični neželeni učinki olapariba so utrujenost, anemija, blaga slabost, možen je pojav mielodisplastičnega sindroma (Ledermann, et al., 2014).

Ko govorimo o tarčnem zdravljenju, pa ne smemo pozabiti na hormonsko terapijo, ki po definiciji prav tako predstavlja tarčno zdravljenje, v primeru pozitivnih hormonskih receptorjev (estrogenski in/ali progesteronski). Hormonsko terapijo uporabljamo pri zdravljenju napredovalega raka jajčnikov in raka materničnega telesa pri tumorjih nizkega gradusa. Čeprav tovrstno zdravljenje uporabljamo že dlje časa, pa imamo na voljo zelo malo podatkov o učinkovitosti, kajti na voljo imamo le izsledke manjših nerandomiziranih raziskav. Odgovor na zdravljenje s hormonsko terapijo je dosežen pri 15–30 % bolnic, pri večini bolnic je odgovor kratkotrajen. Vendar pa lahko odgovor na zdravljenje pri posameznih bolnicah traja tudi več let. Uporabljamo progestine, tamoksifen in zaviralce aromataz (anastrozol, letrozol) (Thigpen, et al., 2001; Ma, et al., 2004).

Z velikimi koraki v onkologijo prihaja nov način zdravljenja – imunoterapija. Gre za nova tarčna zdravila, ki niso usmerjena direktno proti tumorju, ampak vplivajo na imunski sistem bolnikov – delujejo na »kontrolne točke imunskega sistema«. Na ta način odpravijo zavoro imunskega sistema, ki jo povzroča tumor. Zdravljenje z imunoterapijo že uporabljamo pri zdravljenju nekaterih rakov (rak pljuč, rak ledvic in maligni melanom), medtem ko je imunoterapija pri ginekoloških rakih šele v fazi kliničnih raziskav (Čufer, et al., 2018).

## DISKUSIJA IN ZAKLJUČEK

V sistemskem zdravljenju ginekoloških rakov uporabljamo poleg kemoterapije tudi tarčna zdravila, ki imajo manj neželenih učinkov, kar omogoča boljšo kvaliteto življenja bolnic, vendar zaenkrat brez večjega vpliva na preživetje. Veliko si obetamo od imunoterapije, ki jo že uspešno uporabljamo pri zdravljenju nekaterih ne-ginekoloških rakov. Trenutno je imunoterapija pri ginekoloških rakih šele v fazi kliničnih raziskav.

## LITERATURA

Aghajanian, C., Blank, S.V., Goff, B.A., Judson, P.L., Teneriello, M.G., Husain, A., et al., 2012. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(17), pp. 2039–2045.

Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., Fleming, G.F., Monk, B.J., Huang, H., et al., 2011. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 365, pp. 2473–2483.

Čufer, T., Knez, L., Mrhar, A., 2018. Sistemsko zdravljenje: osnovni principi. In: Hočevar, M. & Strojjan, P., eds. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut, pp. 288–289.

Gerber, H.P. & Ferrara, N., 2005. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Research*, 65, pp. 671–680.

Jackson, S.P. & Bartek, J., 2009. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461, pp. 1071–1078.

Jezeršek Novaković B. & Pajk, B., 2018. Sistemsko zdravljenje: neželeni učinki. In: Hočevar, M. & Strojjan, P., eds. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut, pp. 293–327.

Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., et al., 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 15, pp. 852–861.

Ma, B.B., Oza, A., Eisenhauer, E., Stanimir, G., Carey, M., Chapman, W., et al., 2004. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14, pp. 650–658.

Šegedin, B., Takač, I., Arko, D., Merlo, S., Primic-Žakelj, M., Smrkolj, Š., et al., 2018. Raki rodil. In: Hočevar, M. & Strojjan, P., eds. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut, pp. 633–663.

Tewari, K.S., Sill, M.W., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., Landrum, L.M., et al., 2017. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial: a Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, 390(10103), pp. 1654–1663.

Thigpen, T., Brady, M.F., Homesley, H.D., Soper, J.T., Bell, J., 2001. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 19, pp. 364–367.