

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

Olga Cerar, Ksenija Strojnik

Čeprav večino rakov materničnega telesa diagnosticiramo v zgodnji fazi, se lahko 15 do 20 % le-teh lokalno ponovi in/ali metastazira. Tveganje za ponovitev je odvisno od stadija in histološkega podtipa raka. Možnosti preživetja pri napredovalem oz. ponovljenem raku materničnega telesa se žal niso bistveno spremenile v zadnjih 25 letih – mediano preživetje je še vedno 7 do 15 mesecev(1), zato iščemo nove možnosti zdravljenja.

Metastaska bolezen je neozdravljiva, zato moramo pri odločitvi o vrsti sistemskega zdravljenja poleg značilnosti, vezanih na bolezen (histološki podtip, primarno zdravljenje, izraženost hormonskih receptorjev, čas od zaključka primarnega zdravljenja) upoštevati tudi značilnosti, vezane na bolnico (starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni, predviden čas preživetja in želje bolnice)(1, 2).

Vloga hormonske terapije

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1, 2) endometrioidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so asimptomatske ali pa z le minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev sistemska hormonska terapija, ki ima veliko manj neželenih učinkov v primerjavi s kemoterapijo(1, 2). Pričakovan odgovor na zdravljenje je dosežen pri 15 do 30 % bolnic. Običajno gre za delni odgovor na zdravljenje, ki je večinoma kratkotrajen. Vendar pa je pri posameznih bolnicah lahko daljši od dveh let.

Kljub dolgoletni uporabi hormonskega zdravljenja imamo na razpolago zelo malo kliničnih raziskav faze III. Še največ podatkov imamo z uporabo progesterinov. V Sloveniji uporabljamo megestrol acetat, ki je v raziskavah pokazal delež odgovorov na zdravljenje pri največ 25 % bolnic, z medianim preživetjem brez napredovanja bolezni 3 mesece in celokupnim preživetjem 11 mesecev(3).

V zadnjih letih uporabljamo tudi tamoksifen, fulvestrant in zaviralce aromataz. Za omenjena zdravila zaenkrat nimamo trdnih dokazov o učinkovitosti – na voljo imamo le rezultate manjših kliničnih raziskav faze II(4, 5, 6).

V primeru napredovanja bolezni je sicer možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala, vendar o tem nimamo podatkov iz kliničnih raziskav. Običajno ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo predlagamo bolnicam kemoterapijo, predvsem v primeru izražene simptomatike zaradi zasevkov (1, 2).

Vloga sistemske kemoterapije

Pri zdravljenju bolnic s kemoterapijo lahko uporabljamo citostatike v monoterapiji ali v kombinaciji(7, 8). Pričakovan odgovor na zdravljenje v monoterapiji je dosežen pri največ 35 % bolnic, v primeru kombinacije več citostatikov pa do 60 % bolnic. Povprečno preživetje brez napredovanja bolezni je približno 8 mesecev, celokupno preživetje pa 15 mesecev.

V metaanalizi, ki je vključevala 11 kliničnih raziskav s 3000 bolnicami in je primerjala različne sheme citostatikov, se je izkazala kot najbolj uporabna oz. priporočljiva shema paklitaksel in karboplatin, med različnimi shemami citostatikov pa ni bilo razlik v učinkovitost(9).

V študiji GOG 117 so ugotavljali, da kombinacija TAP (cisplatin, doksorubicin, paklitaksel) s podporo ravnih dejavnikov za granulocite sicer poveča odgovor na zdravljenje v primerjavi s kombinacijo doksorubicina in cisplatina (57 % proti 34 %), za 3 mesece podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 5 mesecev) in za 3 mesece podaljša celokupno preživetje (15 mesecev proti 12 mesecev), vendar na račun bistveno večje in pomembne toksičnosti (stopnja 3/4), zaradi česar se ta shema v standardnem zdravljenju ne priporoča(10).

V primeru nadaljnega napredovanja bolezni po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo je prognoza zelo slaba. Pri bolnicah, kjer je minilo več kot 6 mesecev od zaključene kombinirane sistemske kemoterapije, ki je vsebovala preparate platine, prihaja v poštev ponovno zdravljenje s preparati platine v kombinaciji ali kot monoterapija. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni prej kot v 6 mesecih po zaključenem prvem sistemskem zdravljenju, je vloga ponovne kemoterapije vprašljiva. Pri tistih, ki si želijo nadaljevanja zdravljenja s sistemsko kemoterapijo, in v primeru, da splošno

stanje to dopušča, prihaja v poštev monoterapija oz. je priporočena vključitev v klinično raziskavo(11).

Najpogosteje uporabljeni citostatiki v monoterapiji so doksorubicin z opisanim odgovorom na zdravljenje 19 do 37 %, paklitaksel z odgovorom na zdravljenje do 25 % pri kemonaiivnih bolnicah ter cisplatin z odgovorom na zdravljenje do 30 %(1).

Najpogosteje uporabljena kombinacija je paklitaksel in karboplatin z odgovorom približno 55 %, preživetjem brez ponovitve bolezni 8 mesecev in celokupnim preživetjem 15 mesecev(1).

Z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja metastatske bolezni potekajo številne klinične raziskave z različnimi tarčnimi zdravili, vendar zaenkrat še nobeno izmed njih ni registrirano za klinično uporabo. Med njimi omenjajo(12):

- bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGF (raziskava GOG 86P),
- mTOR inhibitorji,
- EGFR, HER2 in VEGFR inhibitorji.

Literatura

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 0: 1-26.
2. www.NCCN.org – NCCN Guidelines Version 2.2016. Uterine neoplasms.
3. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 964-978.
4. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medoxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736-1744.
5. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 364-367.
6. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E et al. 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. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 650-658.
7. van Wijk FH, Aapro M, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441-448.
 8. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902-3908.
 9. Vale CI, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003915.
 10. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159.
 11. Makker V, Hensley ML, Zhou Q et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 929-934.
 12. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 554-563.