

Vloga sistemskega onkološkega zdravljenja

Nina Turnšek

Izvleček

Sarkomi maternice so redka in heterogena skupina mezenhimskih neoplazem in odražajo raznolikost sarkomov v celoti. Najpogostejši histološki podtipi vključujejo leiomiosarkom maternice, stromalni sarkom maternice in adenosarkom. Karcinosarkom maternice ima epiteljski izvor, zato njegova obravnava sledi principom zdravljenja karcinomov maternice. Posamezni podtipi sarkomov maternice se med seboj razlikujejo tako po biološkem potencialu kot tudi po kliničnem poteku, zato sistemske zdravljenje razsejane bolezni predstavlja velik izziv. Sarkomi maternice veljajo za kemorezistentno bolezen, sistemske zdravljenje je slabo učinkovito, prognoza pa posledično slaba. Kljub visokemu tveganju za ponovitev bolezni po primarnem kirurškem zdravljenju se dopolnilno zdravljenje v splošnem ne priporoča. V sistemske zdravljenju razsejane bolezni se uporablja več citostatikov, med katerimi antraciklini predstavljajo standard v prvem redu sistemskega zdravljenja razsejane bolezni, zaporedje citostatikov v kasnejših redih zdravljenja pa ni določeno. V luči izboljšanja preživetja bolnic s sarkomom maternice je nujno iskanje novih tarč na osnovi obsežnega večgenskega testiranja in vključevanje bolnic v klinične raziskave z dostopom do novih načinov zdravljenja.

Uvod

Sarkomi maternice so redka in heterogena skupina mezenhimskih neoplazem, ki skupaj predstavljajo 3% do 7% vseh malignomov maternice (1). Najpogostejši histološki podtip je leiomiosarkom (LMS) maternice (okrog 63%), temu sledi stromalni sarkom endometrija (ESS) (okrog 21%) in redkejša nediferenciran sarkom endometrija in adenosarkom (2, 3). Med sarkome maternice uvrščamo tudi nekatere izjemno redke podtipe kot so rabdomiosarkom maternice, inflamatorni miofibroblastni tumor maternice in PECome maternice (4). Čeprav so v preteklosti med sarkome maternice prištevali tudi karcinosarkom, ki ima epiteljski izvor, se le-ta sedaj zdravi temu primerno po principih karcinomov maternice. Posamezni podtipi sarkomov maternice se med seboj razlikujejo tako po biološkem potencialu kot tudi po kliničnem poteku. LMS maternice je zelo agresivna rakava bolezen s slabo prognozo. Podobno velja za visoko-maligni stromalni sarkom endometrija, nediferenciran sarkom endometrija in adenosarkom, medtem ko je prognoza bolnic z nizko-malignim stromalnim sarkomom endometrija ugodnejša. Petletna preživetja bolnic z metastatskim leiomiosarkomom maternice znašajo pod 25% (5). Standardno zdravljenje sarkomov maternice je kirurško in v zgodnjih stadijih bolezni predstavlja edino možnost ozdravitve. Sistemske zdravljenje sarkomov maternice je le malo učinkovito, izhodi zdravljenja so slabi, zato se na splošno kot dopolnilno zdravljenje po radikalnem kirurškem zdravljenju ne priporoča. Pri razsejani bolezni sistemske zdravljenje predstavlja osnovo zdravljenja, vendar sarkomi maternice veljajo za kemorezistentno bolezen, pri kateri so

preživetja slaba in v povprečju ne presegajo 12 mesecev. Razširjena uporaba obsežnega večgenskega testiranja ter natančnejše opredeljevanje molekularnih podtipov v zadnjih letih vliva novo upanje tudi za bolnice z razsejanim sarkomom maternice.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje

Kljub veliki stopnji tveganja za ponovitev bolezni (50-70%) po primarnem radikalnem kirurškem zdravljenju, predvsem visokomalignih sarkomov maternice kot so LMS maternice, visoko-maligni ESS, adenosarkom in nediferenciran sarkom endometrija, dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo v več kliničnih raziskavah ni potrdilo dobrobiti v celokupnem preživetju, zato se ga v splošnem ne priporoča (6-8). V nekaterih primerih pri LMS maternice in nediferenciranem sarkomu endometrija, ko je prišlo do morcelacije ali jasnega razpoka tumorja med kirurško odstranitvijo, kot tudi pri višjih stadijih, je vredno razmisliti o morebitnem dopolnilnem zdravljenju pri posameznem kliničnem primeru.

Nizko-maligni ESS veljajo za bolezen z blagim potekom in ugodno prognozo v vseh stadijih bolezni. 5-letna preživetja bolnic z zgodnjimi stadiji presegajo 90%. (9) Dopolnilno hormonsko zdravljenje z zavoro estrogenov sicer ni standard, po priporočilih evropskih smernic za zdravljenje sarkomov maternice pa lahko predstavlja možnost, saj podatki nekaterih retrospektivnih raziskav kažejo zmanjšanje deleža ponovitev bolezni (6).

Sistemsko zdravljenje razsejane bolezni

Sistemsko zdravljenje razsejanih LMS maternice, nediferenciranih sarkomov endometrija in adenosarkomov, torej sarkomov maternice z agresivnim biološkim potencialom, sledi principom sistemskega zdravljenja sarkomov mehkih tkiv. Slednje ne velja za sistemsko zdravljenje razsejanih izjemno redkih podtipov sarkomov maternice (rabdomiosarkom, inflamatorni miofibroblastni tumor, PECom maternice) in ga zaradi redkosti podtipov v tem prispevku ne bomo obravnavali. Doksorubicin predstavlja standardno sistemsko zdravljenje prvega reda razsejanih sarkomov maternice (10). Doksorubicin v kombinaciji z dakarbazinom je lahko izbira v določenih primerih napredovalih LMS maternice. Kombinacija omogoča večji delež odgovorov, vendar ne vodi v podaljšanje celokupnega preživetja (11). V kasnejših redih zdravljenja, ko antraciklini niso več učinkoviti, je aktivnost pokazalo več citostatikov kot so gemcitabin, sam ali v kombinaciji z docetakselom, trabektidin, pazopanib (12-14). Trabektidin je odobren po zdravljenju z antraciklini. Podanaliza glede na histološki podtip v registracijski klinični raziskavi je pokazala 11% delež odgovorov in srednje preživetje brez progressa bolezni 4 mesece pri bolnicah z LMS maternice (13). Pazopanib je pri močno predhodno zdravljenih bolnicah z LMS maternice pokazal 11% delež odgovorov in srednji čas brez progressa bolezni 3 mesece (14). Uporaba citostatikov po progressu na antracikline je stopenjska, vrstni red ni določen. Po podatkih retrospektivnih analiz je ifosfamid pri zdravljenju LMS maternice manj učinkovit (6, 11).

Aktivnost doslej preučevanih citostatikov in nekaterih tarčnih zdravil pri sarkomih maternice je relativno slaba, zato je nujno aktivno iskanje novih, bolj učinkovitih možnosti zdravljenja. Obsežna molekularno genetska analiza je zato nujna, tako za natančnejšo molekularno opredelitev kot tudi za iskanje novih tarč. LMS maternice in ESS običajno izražajo nizko tumorsko breme mutacij (TMB), zaradi česar zaviralci imunskih nadzornih točk niso učinkoviti. V fazi preučevanja so številne nove tarče, podatki prospektivnih raziskav pa še niso na voljo.

Standard sistemskega zdravljenja razsejanih nizko-malignih stromalnih sarkomov endometrija, ki običajno izražajo hormonske receptorje, je hormonska zavora z zaviralci aromataze, lahko pa se uporabljajo tudi progestini in analogi gonadotropin-sproščujočega hormona (GnRH), odvisno od menopavzalnega statusa (6). Tamoksifen je pri zdravljenju stromalnih sarkomov endometrija kontraindiciran zaradi potencialne agonistične aktivnosti, prav tako je kontraindicirana uporaba nadomestne hormonske terapije. Ko je sistemsko zdravljenje s hormonsko terapijo izčrpano, prihaja v poštev tudi zdravljenje s kemoterapijo. Upošteva dolg naravni potek bolezni, je tekom zdravljenja razsejane bolezni potrebno razmisliti tudi o kirurškem zdravljenju oddaljenih zasevkov (6).

Visoko-maligni stromalni sarkomi maternice zaradi njihove agresivne narave, tudi če izražajo hormonske receptorje, večinoma niso občutljivi na hormonsko zdravljenje, zato se pri zdravljenju razsejane bolezni priporoča kemoterapija s citostatiki, podobno kot za LMS maternice. V prvem redu zdravljenja so prva izbira antraciklini (6, 15).

Zaključek

Sarkomi maternice veljajo za relativno kemorezistentno bolezen, zato je učinkovitost sistemskega zdravljenja zelo omejena, preživetja bolnic pa slaba. Kljub temu, da je tveganje za ponovitev bolezni po primarnem kirurškem zdravljenju v večini primerov visoko, se dopolnilna kemoterapija v splošnem ne priporoča. Standardno zdravljenje razsejane bolezni še vedno predstavlja kemoterapija na osnovi antraciklinov. Sarkomi maternice so redki in heterogeni, učinkovitost kemoterapije je relativno slaba, zato je nujno iskanje novih tarč na osnovi obsežnega večgenskega testiranja in vključevanje bolnic v klinične raziskave.

Literatura

1. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G., *et al.* Prognostic factors in early stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 71 (4 Suppl): 1993; 1702–1709.
2. Trope C.G., Abeler V.M., Kristensen G.B. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.* (Stockholm, Sweden), 51 (6) (2012), pp. 694-705.
3. Abeler V.M., Royne O., Thoresen S., *et al.* Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 54 (3) (2009), pp. 355-364.

4. Parra-Herran C., Howitt B.E. Uterine Mesenchymal Tumors: Update on Classification, Staging, and Molecular Features. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):363-396.
5. Prat J., Mbatani '. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 2:S105-10.
6. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1348-1365.
7. Koivisto-Korander R., Butzow R., Koivisto A.M., *et al.* Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001. *Gynecol Oncol.* 111 (1): 2008; 74–81.
8. Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G., *et al.* Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol.* 74 (2): 1999; 196–201
9. Thiel, F. C., Halmen, S. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma - a Review. *Oncol Res Treat* 2018;41:687–692.
10. Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A. et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983;52:626–632.
11. D'Ambrosio L, Touati N, Blay J.Y. et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer.* 2020 Jun 1;126(11):2637-2647.
12. Seddon B, Strauss S.J., Whelan J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct; 18(10): 1397–1410.
13. Hensley ML, Patel S.R., von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2017 Sep;146(3):531-537.
14. Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. *Gynecol Oncol.* 2016 Jul;142(1):89-94.
15. Hemming M.L., Wagner A.J., Nucci M.R., et al. YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2017;145:531-535.