

## **Hormonsko zdravljenje pri raku telesa maternice**

### ***Hormonal treatment of endometrial cancer***

Gregorič Brigita

#### **Povzetek**

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen, najpogostejši histološki endometroidni podtip ima najpogosteje izražene hormonske receptorje. V trenutni molekularni klasifikaciji se je izraženost estrogenskih (ER+) in progesteronskih receptorjev (PR+) izkazala kot prognostični dejavnik. Izraženost hormonskih receptorjev dodatno opredeli rak materničnega telesa, ki je brez specifičnega molekularnega profila.

Pri zgodnjem raku materničnega telesa je pri endometroidnem podtipu, gradusa 1 do 2, FIGO 1A, možna konzervativna terapija s progestini, zadnja metaanaliza je pokazala manjšo verjetnost recidiva ob dodatku metformina.

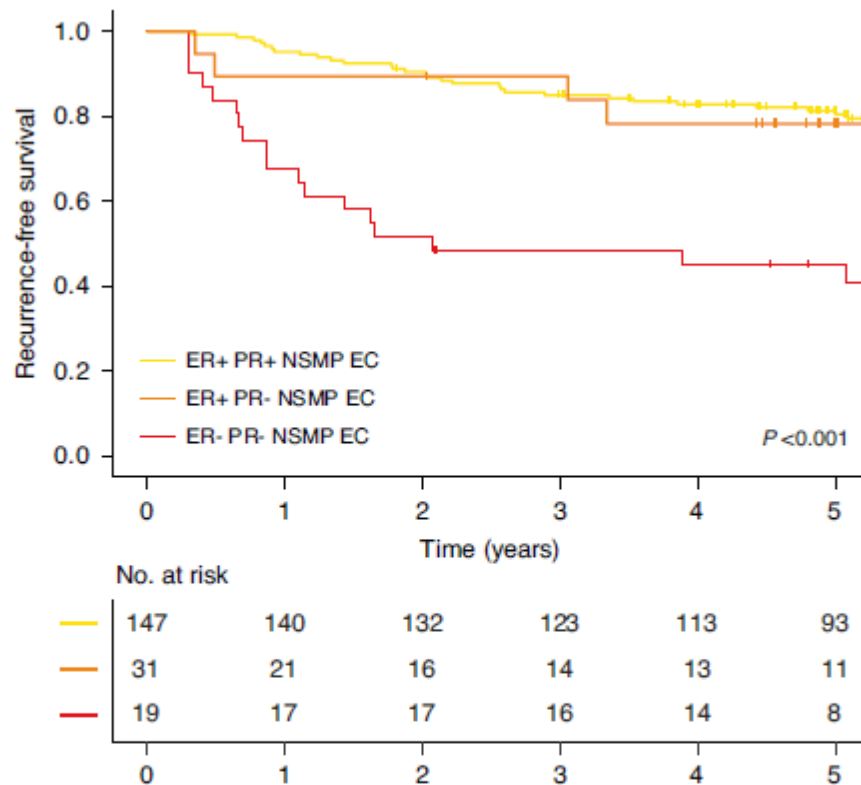
Pri napredovalem raku materničnega telesa, endometroidni gradusa 1 ali 2, ki je tipično hormonsko odvisen prihaja v poštev hormonska terapija, če ni velikega bremena bolezni. Raziskani so bili progestini, aromatazni inhibitorji, tamoksifen in fulvestrant.

Predstavljen je tudi vpogled eventuelnih zdravljenj v prihodnosti glede na faze II raziskav, nakazuje se, da v prihodnosti lahko boljše odgovore na zdravljenje in/ali preživetje brez napredovanja bolezni, če aromataznim inhibitorjem dodamo CDK4/6 inhibitorje in/ali mTOR inhibitorje.

**Ključne besede:** rak materničnega telesa; konzervativno zdravljenje; hormonsko zdravljenje

## Estrogenski receptorji, progesteronski receptorji kot prognošični dejavnik

V analizi 648 bolnic vključenih v PORTEC-3 raziskavo, ki so bile ocenjene kot visokorizične glede na molekularno analizo, je bila pri 206 bolnicah brez specifičnega molekularnega profila, izraženost estrogenskih receptorjev (ER  $\geq 10\%$ ) dodatni prognošični dejavnik. ER pozitivnost je bila povezana z nižjim tveganjem za ponovitev bolezni (HR 0,33; 95% CI 0,15-0,75).



**Fig. 1 Recurrence-free survival for patients with NSMP high-risk endometrial cancer by ER and PR expression.** Kaplan–Meier survival curves of patients with NSMP high-risk endometrial cancer for recurrence-free survival by ER and PR expression.

## Hormonska terapija pri zgodnjem raku maternice z namenom ohranitve plodne sposobnosti

Hormonska terapija z namenom ohranitve plodne sposobnosti je priporočena pri histološko endometrioidnem tipu raka materničnega telesa gradusa 1 ali 2, omejenega na endometriji in/ali atipično hiperplazijo endometrija, FIGO stadij IA. Bolnice tudi ne smejo imeti kontraindikacij za zdravljenje s progestini in so mlajše od 40 let. Pred uvedbo hormonske terapije s progestini se svetuje histeroskopsko vodena biopsija endometrija z resekcijo tumorja in nato uvedba meggestrol acetata peroralno v odmerku 160 – 320 mg/dan ali medroksiprogesteron acetata peroralno v odmerku 400 – 600 mg/dan. Alternativno se lahko uvede intrauterino aplikator z levonorgestrelom v odmerku 52 mg z ali brez peroralnih progestinov. Priporočeno trajanje terapije je 6 do 12 mesecev in v tem času naj bi bila dosežena popolna remisija, maksimalni čas za doseg le te ne sme biti več kot 15 mesecev. Dve zaporedni biopsiji z minimalnim intervalom 3 mesecev in s popolno remisijo se presojata kot uspešno zdravljenje. V metanalizah, ki so analizirale konzervativno zdravljenje endometrioidnega raka

materničnega telesa in atipične hiperplazije endometrija, so opisali do 76 % remisijo pri raku materničnega telesa in 85 % pri atipični hiperplaziji endometrija. Delež živorojenih otrok je bil opisan med 26 do 41 %. Odgovor na progestin pa lahko ni definitiven, saj je ponovitev bolezni opisana v med 35 do 40 % za raka materničnega telesa in do 25 % pri atipični hiperplaziji endometrija.

Glede na dodatno metaanalizo Fana in sodelavcev iz leta 2017, ki je vključevala samo bolnice z rakom materničnega telesa, je bila najuspešnejša terapija kombinacija histeroskopske resekcije in zdravljenje s progestini, z doseženo popolno remisijo 95,3 % in le z 14,1 % deležom ponovitev.

Leta 2021 so v sistematski analizi in metaanalizi Chae–Kim in sodelavci analizirali ali ima pri konzervativnem zdravljenju raka materničnega telesa in atipični hiperplaziji endometrija dobrobit dodatek metformina, če ga kombiniramo z progestini. Kombinirano zdravljenje je dodatno zmanjšalo število relapsov glede na razmerje obetov (OR 0,46).

### **Hormonska terapija pri metastaskem raku materničnega telesa ali recidivu**

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1 ali 2) endometroidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so brez simptomov in/ali minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev hormonska terapija, ki ima manj izražene stranske učinke v primerjavi s kemoterapijo. Analiza 5 randomiziranih raziskav in 29 raziskav faze II je pokazala, da je objektivni odgovor na največkrat v klinični praksi uporabljene derivate progestinov, pri predhodno nezdravljenih bolnicah z gradus 1 ali gradus 2 endometroidnim karcinomom, med 11-56 % in preživetje brez napredovanja bolezni med 2,5 do 14 mesecev. Višji delež odgovorov so ugotavljali pri bolnicah s pozitivnimi progesteronskimi receptorji (37-40 %). Odgovori pri endometroidnem raku materničnega telesa gradus 1 ali gradus 2 so vsaj enkrat višji kot pri gradusu 3. V raziskavi GOG 81 je bil tako celokupni odgovor pri endometroidnem tipu raka materničnega telesa gradusa 1 37 %, pri gradusu 2 23 % in pri gradusu 3 le še 9 %. Večinoma gre za delni odgovor na zdravljenje, ki je pri večini bolnic kratkotrajen. Pri posameznih bolnicah pa je lahko le-ta daljši od dveh let.

Glede na sistematski pregled iz leta 2017 (povzetek 27 raziskav) v kateremu so primerjali v prvi liniji hormonsko terapijo s kemoterapijo, je bil pri hormonski terapiji celokupni odgovor 21,6 %, mediano preživetje brez napredovanja bolezni 2,8 meseca in mediano celokupno preživetje 10,2 mesece. Celokupni odgovor je bil boljši pri izraženih estrogenskih receptorjih (26,5 %) in/ali progesteronskih receptorjih (35,5 %), kot pri raku materničnega telesa z negativnimi estrogenskimi (9,2 %) ali negativnimi progesteronskimi receptorji (12,1 %).

Raziskava	Zdravljenje	RR (%)	PFS (mes)	OS (mes)
GOG 121	Megestrol acetat 800 mg dan	24	2.5	7.6
GOG 81	Medroksiprogesteron acetat 1000 mg vs Medroksiprogesteron acetat 200 mg dan	14 25	2.5 3.2	7 11.1
GOG 168	Anastrazol 1 mg dan	9	1	6
GOG 81F	Tamoksifen 20mg 2x dnevno	10	1.9	8.8
GOG 119	Tamoksifen 20mg + Medroksiprogesteron acetat 100mg 2 x dnevno vsak drugi teden	33	3	13
GOG 153	Megestrol acetat 80 mg 2 x dnevno x 3 tedne, izmenično z Tamoksifenom 20mg 2 x dnevno x 3 tedne	27	2.7	14
GOG 188	Fulvestrant 250 mg im vsake 4 tedne	16	10	26

V primeru napredovanja bolezni je možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala. Ponoven odgovor na hormonsko zdravljenje je opisan po predhodno uspešni hormonski terapiji in je okoli 18,5 %.

Običajno pa predvsem v primeru izražene simptomatike s strani zasevkov ob napredovanju bolezni, po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo, svetujemo zamenjavo sistemskega zdravljenja s kemoterapijo.

#### **Kombinacija hormonske terapije z novimi tarčnimi zdravili v prihodnosti**

Imamo podatke iz raziskav faze II, ki nakazujejo, da bi v prihodnosti lahko bile uspešne kombinacije aromataznih inhibitorjev s CDK 4/6 inhibitorji in/ali mTOR inhibitorji.

Raziskava	Učinkovina	Histologija	Primarni cilj	Rezultati
NSGO-PALEO/ENGOT-EN3	Letrozol +/- palbociclib	Endometroidni, ER+	PFS	8,3 vs 3 mes
Dana- Farber NCT03675893	Letrozol + abemaciclib +/- metformin	Vse histologije, ER+ (28/30 endometroidni)	ORR, PFS 6 m	30% 55,6%
MD Anderson NCT01068249	Letrozol+ everolimus +/- palbociclib	Vse histologije, razen karcinosarkom	ORR	32%

## Literatura:

1. Vermij L, Jobsen JJ, Leon-Castillo A et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023;128:1360-68.
2. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *IJGC* 2023;33:208-22.
3. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *IJGS* 2021;31:1499-1505.
4. Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: a Literature Review. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2022;23:1818–28.
5. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *IJGC* 2007;17:964-78.
6. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158–66.
7. Karpel H, Slomovitz B, Coleman RL et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer. *IJGC* 2023;33:343-50