

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKIH GINEKOLOŠKIH OBOLENJ

Luka Čavka

Izvleček

Ginekološki raki so raznovrstna skupina z različnimi biološkimi značilnostmi, ki zahtevajo precej različne pristope k sistemskemu zdravljenju. Kljub novostim v lokalnih zdravljenjih ima sistemsko zdravljenje ključno vlogo pri napredovalih oblikah, ponovitvah bolezni ter pri visoko rizičnih značilnostih zgodnjih oblik. Tudi pri sistemskem zdravljenju je bilo v zadnjem desetletju doseženih mnogo napredkov: tradicionalni citostatski kemoterapiji so se pridružile imunoterapija, tarčna zdravljenja, hormonska zdravila in konjugati, vedno bolj pa prodirajo personalizirani pristopi. Kljub vsem napredkom ostajata glavna cilja podaljšanje preživetja pri sicer neozdravljivih rakih ter izboljšanje kakovosti življenja. Pri raku jajčnika so se v zadnjem desetletju v standardno zdravljenje poleg kemoterapije in antiangiogene terapije vključili zaviralci polimeraze PARP, ki so še posebej učinkoviti pri okvarah homologne rekombinacije. Tako pri raku materničnega vratu kot pri raku endometrija pomembno mesto zavzema imunoterapija. Medtem hormonska terapija ostaja možnost zdravljenja raka endometrija, redkeje tudi raka jajčnika. K odločitvam o sistemskem zdravljenju vedno več prispeva tudi naprednejša molekularna diagnostika. Ob naprednih možnosti diagnostike se pri odločitvah o zdravljenju opiramo tudi na želje bolnice in druge vidike celostnega zdravljenja.

Ključne besede: kemoterapija, zaviralci PARP, imunoterapija, tarčna zdravila, molekularna diagnostika, celostno zdravljenje ginekoloških rakov

Rak jajčnika

Rak jajčnika ima med ginekološki raki slabšo prognozo. Temelj zdravljenja predstavlja kombinacija karboplatina in paklitaksela, pogosto v kombinaciji z bevacizumabom. Prelomnico so prinesli zaviralci PARP (olaparib, niraparib), ki se uporabljajo kot vzdrževalno zdravljenje po prvi liniji kemoterapije. Največjo korist imajo bolnice z okvaro popravljalnih mehanizmov homologne rekombinacije (npr. BRCA1 ali BRCA2).

Ob ponovitvi bolezni se vedno oziramo na interval brez zdravljenja na osnovi karboplatina. Če je ta dolg, bolezen obravnavamo kot platina-senzitivno in ponovimo zdravljenje s karboplatinom v kombinaciji z drugim citostatikom (predvsem pegiliranim nanoliposomalnim doksorubicinom), lahko tudi z zaviralcem angiogeneze. Če pa je interval od zaključenega zdravljenja do ponovitve bolezni kratek, bolezen opredelimo kot platina-odporno. Tudi v tem primeru zdravimo s pegiliranim nanoliposomalnim doksorubicinom, v naslednjih linijah pa pridejo v poštev gemcitabin, melfalan, vinorelbin in trabektidin. V primeru rezistence določimo tudi folatne receptorje; v primeru pozitivnega izvida je priporočeno zdravljenje z mirvetuksimab soravtanzinom (konjugat, usmerjen v tumorske celice, ki izražajo folatne receptorje).

Rak endometrija

Rak endometrija razdelimo na nizko- in visoko-gradusne oblike. Nizko-gradusne se lahko zdravijo s hormonsko terapijo (tamoksifen, zaviralci aromataze). Pri rakih visokega gradusa pa je temelj zdravljenja kemoterapija. Tumorje vedno testiramo za mikrosatelitno nestabilnost; v tem primeru jih zdravimo z imunoterapijo (pembrolizumab ali dostarlimab). Če okvare ne najdemo, ob ponovitvi bolezni bolnice zdravimo s kombinacijo tarčnega zdravila lenvatiniba in pembrolizumaba.

Rak materničnega vratu

Prva linija temelji na kombinaciji platine in paklitaksela, pogosto z dodatkom bevacizumaba in pembrolizumaba. Ob ponovitvi bolezni se lahko uporabi cemiplimab. V prihodnosti obeta tisotumab vedotin, konjugat usmerjen proti tkivnemu markerju, ki pa pri nas še ni dostopen.

Rak vulve in vagine

Gre za redkejša raka, ki so lahko lokalno agresivni. Sistemsko zdravljenje sledi podobnim načelom kot pri raku materničnega vratu.

Neželeni učinki sistemskega zdravljenja

Pri izbiri terapije je treba upoštevati neželene učinke, saj pomembno vplivajo na kakovost življenja in vztrajanje pri zdravljenju.

- **Kemoterapija** pogosto povzroča mielosupresijo (anemija, trombocitopenija, nevtropenija) z večjo dovzetnostjo za okužbe. Pogosta sta utrujenost in alopecija, pri nekaterih zdravilih (npr. paklitaksel) pa tudi periferna nevropatija, ki pomembno omejuje možnost trajnega zdravljenja.
- **Zaviralci PARP** lahko povzročijo slabost, utrujenost in spremembe v krvni sliki; redko se pojavi mielodisplastični sindrom ali akutna levkemija (v manj kot 1 %, vendar moramo na to možnost misliti in v primeru suma napotiti na ustrezno diagnostiko).
- **Bevacizumab** poveča tveganje za tromboze, hipertenzijo in ledvično okvaro, zato je potrebno redno spremljanje proteinurije.
- **Imunoterapija** sproži imunske mehanizme, ki lahko prizadenejo katerikoli organ. Najpogosteje so prizadete koža in ščitnica, resnejši pa so pneumonitis, miokarditis ali miozitis, ki zahtevajo hitro uvedbo imunosupresije.
- **Tirozinski kinazni inhibitorji** povzročajo hipertenzijo, diarejo, kožne izpuščaje in proteinurijo.

Obeti za prihodnost

Pričakovati je postopno preusmeritev od nespecifične kemoterapije k bolj ciljno usmerjenim terapijam z manjšim bremenom neželenih učinkov. Napredek omogoča molekularna diagnostika,

ki se vse bolj izvaja ne le na tumorskih vzorcih, ampak tudi z analizo tumorske DNA iz krvi (t. i. tekoča biopsija). Individualizacija zdravljenja na osnovi bioloških značilnosti tumorja in celostni pristop k obravnavi bosta ključna za izboljšanje izidov pri bolnicah z ginekološkimi raki.

Litratúra

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2495–2505. (SOLO-1)
2. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2391–2402. (PRIMA)
3. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib Maintenance Treatment for Recurrent Ovarian Carcinoma. *Lancet.* 2017;390:1949–1961. (ARIEL3)
4. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. Bevacizumab in Ovarian Cancer: GOG-0218 and ICON7 Trials. *N Engl J Med.* 2011;365:2473–2483.
5. Makker V, Colombo N, Casado Herraéz A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:437–448. (KEYNOTE-775)
6. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1856–1867. (KEYNOTE-826)
7. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Tisotumab Vedotin in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22:609–619. (innovaTV 204)
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic and Molecular Characterization of Endometrial Carcinoma. *Nature.* 2013;497:67–73.