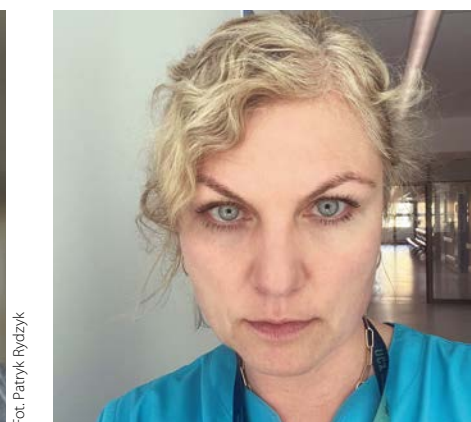


## ONKOLOGIA

## Polki częściej umierają na raka endometrium

Niemal we wszystkich krajach wysoko rozwiniętych coraz więcej kobiet choruje na raka endometrium. W Polsce dochodzi do tego wzrastająca umieralność. O sytuacji chorych na ten nowotwór w naszym kraju i o nowych skutecznych terapiach dla pewnych grup pacjentek dyskutowano podczas konferencji „Zdrowie Kobiet 2023” zorganizowanej przez Fundację im. Marka Hilgiera.

Rak endometrium jest czwartym pod względem liczby zachorowań nowotworem u kobiet i jednocześnie najczęstszym nowotworem ginekologicznym. Co roku w Polsce choruje na niego ponad 6 tys. kobiet, a niemal 1900 umiera z jego powodu. Jeszcze do niedawna wskaźniki epidemiologiczne wskazywały dobre rokowania dla pacjentek z tym nowotworem, co zapewne wynikało z trudnych do przeoczenia objawów i w związku z tym z wczesnego wykrywania. W ostatnich latach obserwujemy pogorszenie wartości mierników epidemiologicznych. Nie tylko coraz więcej kobiet choruje na ten nowotwór, ale też coraz więcej umiera. Jaka jest przyczyna tego niepokojącego trendu i co zdaniem ekspertów można zrobić, żeby to zmienić? – Nowotwór trzonu macicy to jedyny z nowotworów ginekologicznych, w którym w ostatnim okresie spadły 5-letnie przeżycia. Rosnący trend umieralności w Polsce jest o tyle niepokojący, że wcześniej obserwowaliśmy przeciwną tendencję – spadek umieralności. Nie wiemy, co jest przyczyną tej zmiany. Jeśli chodzi o inne kraje europejskie, zwykłe tendencje umieralności obserwuje się też w Bułgarii, Rumunii i Litwie. W większości innych krajów jest spadek albo stabilizacja współczynników umieralności mimo rosnącej zachorowalności. Ten wzrost umieralności jest szczególnie widoczny u starszych kobiet. Nie wiem, czy dlatego że system gorzej traktuje starsze kobiety, czy może one same siebie gorzej traktują. Raczej szukałabym systemowych przyczyn tej sytuacji. Prawdopodobnie przyczyną jest to, że pacjentki nie dostają odpowiedniego leczenia. Aż u 40 proc. chorych rak endometrium ma związek z otyłością. Europejski kodeks walki z rakiem jako czynniki protekcyjne w przypadku raka trzonu macicy wymienia utrzymanie prawidłowej masy ciała i aktywność fizyczną



”

dr hab. Joanna Didkowska:  
Aż u 40 proc. chorych rak ma związek z otyłością. Europejski kodeks walki z rakiem jako czynniki protekcyjne w przypadku raka trzonu macicy wymienia utrzymanie prawidłowej masy ciała i aktywność fizyczną

wego Instytutu Badawczego w Warszawie. Jak zauważa dr hab. n. med. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz z Kliniki Położnictwa i Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kilka lat temu pacjentki, u których stosowano terapie systemowe, to były głównie chore na raka jajnika. – W ostatnim czasie na prowadzonym przeze mnie oddziale chemioterapii coraz częściej pojawiają się kobiety z zaawansowanym albo nawrotowym rakiem trzonu macicy. Prawdopodobnie przyczyną wzrostu umieralności jest to, że źle te pacjentki leczymy. Może leczenie jest za mało radykalne i za mało chorych po postępowaniu pooperacyjnym otrzymuje uzupełniającą radioterapię bądź radiochemioterapię – sugeruje ekspertka. Doktor n. med. Anna Dańska-Bidzińska ze Szpitala Klinicznego im. ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie zwraca uwagę, że zwiększona umieralność dotyczy ko-

”

dr hab. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz:  
Jakie są efekty leczenia dostarlimabem? Chora była w stabilizacji, bez progresji, w dobrym stanie ogólnym, nie było działań niepożądanych

biet powyżej 65. roku życia. W jej opinii przyczyn tej sytuacji może być wiele, m.in. występująca w tym wieku wielochorobowość, a także niedostateczne leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym, co może wynikać z niedoszacowania stopnia zaawansowania choroby i w konsekwencji z niedokładnej diagnostyki obrazowej lub jej braku. – Ponadto obecnie wiadomo, że jest mnóstwo parametrów, które są niezbędne w ramach rutynowej diagnostyki histopatologicznej. Są wśród nich badania immunohistochemiczne czy chociażby ocena nacieków przestrzeni naczyniowych. Od niedawna wiemy, że jest to bardzo istotny element, który powinien być opisany w ramach diagnostyki histopatologicznej. Istotne jest także ustalenie, czy nacieki są rozproszone czy ogniskowe, co zmienia wskazanie do leczenia i nasze postępowanie. Poza tym wiele kobiet w Polsce z powodów logistycznych ma utrudniony dostęp do specjalistycznych ośrodków i jest zmuszonych leczyć się

w mniejszych szpitalach, które nie mają doświadczenia w terapii nowotworów ginekologicznych – wymienia ekspertka.

## Najnowsze zalecenia

W związku ze wzrastającą zachorowalnością oraz umieralnością na raka endometrium Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej przygotowało nowe zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia tego nowotworu. Rekomendacje te są oparte na dowodach naukowych i zgodne z protokołem AGREE II zalecanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). To pierwsze takie wytyczne w całej polskiej onkologii, a być może także w raku endometrium na świecie. Według nich ustalenie typów molekularnych już na początku leczenia pozwoli prawidłowo przeprowadzić cały proces diagnostyczno-łeczniczy.

– Na podstawie ostatnich badań molekularnych i opracowanego atlasu molekularnego raka trzonu macicy wiemy, że ta choroba jest niejednorodna. Mamy do czynienia z heterogennym nowotworem, który obejmuje cztery typy molekularne o zupełnie innym potencjale złośliwości, przebiegu klinicznym, rokowaniu i postępowaniu. Według nowych rekomendacji ideałem jest oznaczenie typu molekularnego już na etapie biopsji materiału, który pobiera się z macicy w trakcie procesu diagnostyki, kiedy pacjentka zgłasza się na badanie z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych. Niestety większość pacjentek z nieprawidłowymi krwawieniami trafia do najbliższych ośrodków ginekologiczno-położniczych, które taką diagnostyką nie dysponują. W związku z tym drugim etapem, kiedy możemy ocenić typ molekularny, jest badanie materiału pooperacyjnego. To zarazem ostatni moment, kiedy takiej oceny należy dokonać. Ideą idealną sytuacją byłoby ustalenie planu leczenia jeszcze przed zabiegiem chirurgicznym. Wówczas moglibyśmy zakwalifikować pacjentki do odpowiednich procedur chirurgicznych – część do standardowej procedury wykonywanej w tym typie nowotworów, czyli usunięcia macicy z przydatkami, a część do zdecydowanie szerszego zabiegu obejmującego również usunięcie węzłów chłonnych i innych ele-

mentów. To jest ideał, ale trudny do osiągnięcia, zwłaszcza przy tej liczbie chorych na raka trzonu macicy – tłumaczy dr Anna Dańska-Bidzińska. Doktor hab. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz dodała, że rekomendacje te są bardzo dobrym narzędziem dla wszystkich lekarzy – klinicystów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy również powinni wiedzieć o ich istnieniu. Pomogą im ustalić, na którym etapie zastosować jaki element leczenia czy diagnostyki i w którym momencie pacjentki powinny być wysłane do ośrodków wyspecjalizowanych, żeby otrzymać jak najlepsze leczenie.

## W rekomendacjach pojawia się immunoterapia

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wymieniona jest immunoterapia, która rewolucjonizuje onkologię i zmienia zasady postępowania w najtrudniejszych przypadkach. Immunoterapia w raku endometrium jest stosowana w specjalnej grupie pacjentek – z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z deficytem naprawy niesparowanych zasad (mismatch repair deficient – dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (microsatellite instability-high – MSI-H), u których doszło do progresji w trakcie lub po terapii opartej na związkach platyny. W zeszłym roku znalazła się ona na liście technologii leko-

wych o wysokim poziomie innowacyjności i została zarekomendowana przez AOTMiT. – O tym, czy można pacjentce pomóc w przypadku wznowy choroby, kiedy pojawia się proces rozsiały, decyduje pierwotny typ molekularny nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego choroby i to, jak była leczona. Mamy obiecujące leki z grupy immunoterapii w raku trzonu macicy, ale są one przeznaczone dla konkretnej grupy chorych, które mają nieprawidłowy mechanizm naprawy niesparowanych zasad (MMR). Jest to jeden z podtypów molekularnych, który powinniśmy oceniać już na początku leczenia. Jeśli bowiem u takiej chorej dojdzie do progresji i zakwalifikujemy ją do chemioterapii, na którą pacjentka nie odpowiada, wówczas kolejne linie leczenia są nieskuteczne, a odsetki odpowiedzi sięgają kilku czy kilkunastu procent. Immunoterapia natomiast u tych kobiet okazuje się niezwykle skuteczna – mówi dr Anna Dańska-Bidzińska. – Mam doświadczenie z grupą chorych z zaawansowanym bądź z nawrotowym nowotworem, które były prowadzone w ramach badań klinicznych, a także z pacjentką z Krakowa, dla której napisałam wniosek o leczenie ratunkowe. Lek dostarlimab, który przyjmowała, podawany jest raz na 4 tygodnie, a po 4 podaniach – raz na 6 tygodni. Taki schemat stosowania umożliwił jej kontynuowanie leczenia w Gdańsku, a więc ośrodku odległym od jej miejsca zamieszkania. Oczywiście idealnym rozwią-

zaniem byłoby leczenie w ośrodku położonym bliżej. Jakie są u niej efekty leczenia dostarlimabem? Chora była w stabilizacji, bez progresji, w dobrym stanie ogólnym, nie było działań niepożądanych. Podobne, bardzo obiecujące obserwacje dotyczą pozostałych pacjentek, które przyjmowały inne leki z grupy immunoterapii wprowadzane w ramach badań klinicznych – komentuje dr hab. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz.

## Skutki uboczne immunoterapii

Eksperti wskazywali, że chociaż immunoterapia jest przez pacjentki dobrze tolerowana, to czasem – bardzo rzadko – zdarzają się działania niepożądane. Mogą się pojawić po dłuższym stosowaniu leczenia, kiedy toksyczność powoli narasta. Jak wyjaśnia dr Anna Dańska-Bidzińska, działania niepożądane immunoterapii są związane z nadmierną aktywnością układu immunologicznego, która dotyczy również obserwowanych toksyczności można zaliczyć immunologiczne zapalenie tarczycy, choć są to najczęściej bezobjawowe niedoczynnności tego narządu. – W grupie leczonoj w ośrodku, w którym pracuję, tylko u jednej chorej musielimy zaprzęścić leczenie z powodu pojawienia się niedoczynnności kory nadnerczy, która objawiła się stanem zagrażającym życiu. Mimo że od roku tej chorej już nie leczymy, odpowiedź na terapię utrzymuje się nadal. Jesteśmy zafascynowani immunoterapią, która ma mniej toksyczności niż chemioterapia, a zdarzenia niepożądane pojawiają się rzadko i dopiero po dłuższym czasie stosowania. Nawet jeśli kończymy to leczenie, ponieważ część leków jest stosowana do progresji, a część ma określony czas podawania – nie krótszy niż rok, dwa, a nawet trzy, efekt immunoterapii utrzymuje się długo po zakończeniu leczenia – mówi ekspertka.

– Pacjentka, którą leczyłam, miała problemy z tarczycą. Najpierw pojawiła się u niej nadczynność, potem niedoczynność tarczycy. Obecnie jest prowadzona przez endokrynologów i nadal w ramach badania klinicznego otrzymuje immunoterapię. Miałam też pacjentkę z immunologicznym zapaleniem płuc. Uważam, że w związku z pojawiającymi się działaniami niepożądanymi immunoterapii potrzebne jest dodatkowe kształcenie ludzi, którzy zajmują się tymi lekami. Należy im uświadomić, że jeśli pojawią się powikłania, konieczna jest współpraca z wieloma specjalistami, w tym z onkologami klinicznymi czy z internistami – proponuje dr hab. Dagmara Klasa-Mazurkiewicz.

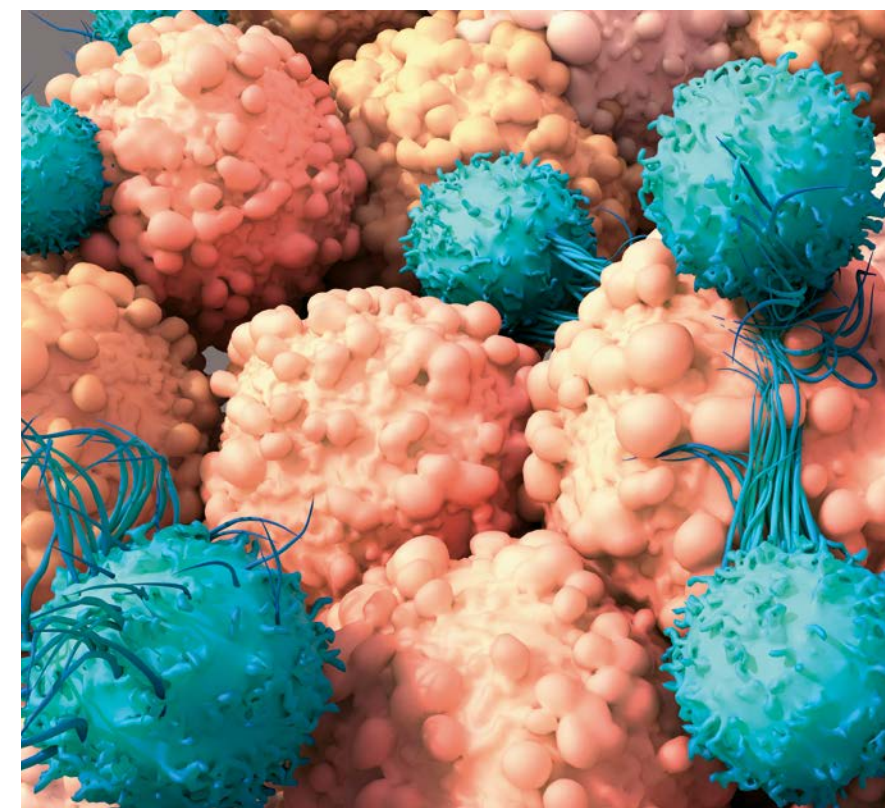


”

dr Anna Dańska-Bidzińska:  
Na konferencji ASCO przedstawiono rozszerzenie badania pierwszej fazy o dodatkowe grupy pacjentek, które nie były w grupie dMMR, co potwierdziło skuteczność dostarlimabu. Chcielibyśmy mieć możliwość zastosowania tego leczenia u naszych pacjentek, dlatego z niecierpliwością czekamy na program lekowy

## Ograniczony dostęp do immunoterapii

Immunoterapia w leczeniu raka trzonu macicy nadal nie jest powszechnie dostępna. Lekarze i pacjentki są zmuszeni do szukania specjalnej drogi jej finansowania. Pozostają im badania kliniczne, które prowadzi niewiele ośrodków, lub pisanie wniosków o leczenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). – Dostarlimab w raku trzonu macicy został zarejestrowany w Unii Europejskiej i USA na podstawie wyników badania pierwszej fazy w konkretnej grupie pacjentek – z dMMR, u których stwierdzono wyjątkowo duże odsetki dobrych odpowiedzi i długo utrzymujący się czas ich trwania. W zeszłym roku na konferencji ASCO przedstawiono rozszerzenie badania pierwszej fazy o dodatkowe grupy pacjentek, które nie były w grupie dMMR, co potwierdziło skuteczność dostarlimabu. Chcielibyśmy mieć możliwość zastosowania tego leczenia u naszych pacjentek bez pisania czasochłonnych wniosków o RDTL. Dlatego z niecierpliwością czekamy na program lekowy i liczymy na większą możliwość leczenia chorych – podsumowuje dyskusję dr Anna Dańska-Bidzińska.



Fot. iStockphoto