

# Jak skuteczniej leczyć raka endometrium

Rak endometrium jest rozpoznawany u 6 tys. kobiet rocznie, z których ok. 2 tys. umiera. Te wskaźniki z każdym rokiem niepokojąco rosną. Tymczasem dla ok. 1/3 chorych istnieje skuteczne leczenie, jednak jest ono dostępne wyłącznie w ramach badań klinicznych bądź ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). O sytuacji chorych na raka endometrium dyskutowano podczas konferencji *Priorities and Challenges in Polish and European Drug Policy*.

Przez wiele lat rak endometrium był uważany za mniej groźny od pozostałych nowotworów ginekologicznych. Jeszcze do niedawna dane epidemiologiczne wskazywały na dobre rokowania pacjentek z tym nowotworem, co zapewne wynikało z trudnych do przeoczenia objawów i w związku z tym wczesnego wykrywania. To się jednak zmieniło i od kilkunastu lat w Polsce zauważalny jest trend wzrostowy zarówno zachorowalności, jak i umieralności, który potwierdzają badania epidemiologiczne. Jest to o tyle zastanawiające, że w innych krajach nie umiera tak wiele kobiet. Eksperci biją na alarm i zastanawiają się, dlaczego tak się dzieje.

## Jak żyć, by nie chorować?

Rak trzonu macicy jest nowotworem krajów wysoko rozwiniętych. Prawdopodobnie zachorowaniu sprzyjają takie czynniki, jak nadciśnienie, otyłość oraz cukrzyca, które stają się coraz bardziej powszechne i z którymi musimy walczyć.

Jak zauważa dr hab. n. med. Ewa Kalinka-Warzocho z Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, część czynników ryzyka – choćby te wymienione powyżej – jest modyfikowalna. Można na nie wpływać przede wszystkim poprzez higienę życia, odpowiednią aktywność fizyczną i zachowanie prawidłowej masy ciała. – *Do tego potrzebna jest ogromna kampania edukacyjna i uświadomienie społeczeństwu, że np. prawidłowa masa ciała jest kluczem do zdrowia i zmniejsza ryzyko zachorowania nie tylko na raka trzonu macicy, lecz także na inne nowotwory. Oczywiście nie wiemy do końca, czy przyczynami raka trzonu macicy są otyłość i nadciśnienie czy może pewien obraz genetyczny, który predysponuje do otyłości i nadciśnienia i zarazem do raka trzonu macicy. Tym, czego w tej chwili potrzebujemy, jest strategia adekwatnego leczenia. Ostatnie lata przyniosły bardzo wiele danych dotyczących biologii raka trzonu macicy, dlatego konieczne jest przemyślenie*



## W DEBACIE UCZESTNICZYLI:

- prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz – Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- dr n. med. Anna Dańska-Bidzińska – Szpital Kliniczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie
- dr hab. n. med. Ewa Kalinka-Warzocho – Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
- dr hab. n. med. Radosław Mądry – Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

od nowa diagnozowania i leczenia chorych. Jest to klucz do zmniejszenia odsetka zgonów, tak aby śmiertelność była na poziomie kilkunastu procent. Powinniśmy zachęcać wszystkie pacjentki, żeby poddawały się terapii w specjalistycznych ośrodkach, które każdego roku leczą wiele chorych z tym nowotworem. Niewłaściwe kwalifikacje – nadmierne lub niewy-

starczające – wynikają głównie z braku doświadczenia lekarzy i braku ekspertów w danym ośrodku – stwierdziła dr hab. Ewa Kalinka-Warzocho.

## A może źle leczymy?

Zwykłe tendencje umieralności obserwuje się też w Bułgarii, Rumunii i na Litwie. W większości innych krajów występuje

albo spadek, albo stabilizacja umieralności mimo rosnącej zachorowalności. Ginekolodzy, onkolodzy i epidemiolodzy zastanawiają się, czy przyczyną może być niewłaściwe leczenie. Ostatnio ten argument wybrzmiewa coraz mocniej.

– *Leczenie raka endometrium jest zazwyczaj jedno- lub dwuetapowe – albo wyłącznie chirurgiczne, albo złożone z chirurgii*

## PRIORITIES AND CHALLENGES IN POLISH AND EUROPEAN DRUG POLICY



Fot. Patryk Byczyk

” prof. Paweł Blecharz: *Musimy uczulić wszystkich lekarzy, którzy stykają się z rakiem endometrium od momentu diagnozy do leczenia, że standardem postępowania diagnostycznego są badania molekularne*

i leczenia uzupełniającego, czyli radioterapii – wyjaśnił prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. – Przyczyną wzrostu umieralności są znacznie bardziej skomplikowane i chyba nie do końca poznane. Prawdopodobnie w ostatniej dekadzie używamy radioterapii trochę inaczej niż wcześniej. Może to mieć związek z pojawieniem się w tym czasie wielu prac, które zmieniły nasze podejście do tej metody leczenia i być może sprawiły, że traktujemy ją bardziej „ulgowo”, a tym samym doprowadzamy do większej ilości nawrotów raka endometrium. Aby zmienić ten trend, zarówno na świecie, jak i w Polsce zaczynamy wprowadzać bardziej precyzyjne kwalifikacje chorych do grup ryzyka nawrotu. Oznacza to, że staramy się dokładniej sprawdzić, czy pacjentka po operacji będzie wymagała leczenia uzupełniającego czyli radio- lub radiochemioterapii. Ta kwalifikacja ma być dokonywana na podstawie innych przesłanek niż wcześniej – nie tylko wyniku badania mikroskopowego raka, lecz także badania genetycznego i histochemicznego. Mamy nadzieję, że dzięki temu chore, które wymagają agresywnego leczenia, zawsze będą



Fot. Patryk Byczyk

” dr Anna Dańska-Bidzińska: *Jeśli chodzi o stosowanie immunoterapii w nowotworach ginekologicznych, na razie nie doczekaliśmy się żadnej refundacji ani żadnego programu lekowego*

mogły je otrzymać i w efekcie zmniejszy się liczba nawrotów choroby, które niestety w raku endometrium nie są łatwe do leczenia – dodał. Z tezą wskazującą zmianę sposobu leczenia jako główną przyczynę wzrostu umieralności Polek zgodził się dr hab. n. med. Radosław Mądry z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Poznaniu. – Wiele lat temu raka trzonu macicy leczylismy, wycinając macicę, jajniki i jajowody, a następnie wszystkie pacjentki były naświetlane. Jednak 25 lat temu zaczęły się ukazywać doniesienia, które wskazywały, że u części chorych można zrezygnować z radioterapii. Wydaje się, że w Polsce nazbyt pochopnie odstępowaliśmy od leczenia uzupełniającego przy nie do końca właściwej diagnostyce pacjentek. To jest najbardziej prawdopodobną przyczyną tego, że od jakiegoś czasu zdecydowanie spada liczba kobiet z rakiem trzonu macicy, które przeżywają. W 2005 r. odsetek pacjentek, które umierały z powodu tego nowotworu, wyniósł 18 proc. – i to mieściło się w standardach światowych. W 2018 r. było to już 28 proc., w 2019 r. – 31 proc., a w 2020 r. – 35 proc. Oznacza to, że nasza rezygnacja z leczenia uzupełniającego jest prawdopodobnie zbyt szeroka – przekonywał.



Fot. Patryk Byczyk

” dr hab. Ewa Kalinka-Warzocho: *Mamy ściśle zdefiniowaną grupę pacjentek, które odnoszą bardzo znaczącą korzyść z immunoterapii. Są to chore z niestabilnością mikrosatelitarną. Z danych wynika, że stanowią one 30 proc. pacjentek. Jest więc o co walczyć. Co więcej, efekty leczenia są naprawdę spektakularne*

### Potrzebna jest powszechnie dostępna diagnostyka molekularna

W związku ze wzrastającą zachorowalnością i umieralnością na raka endometrium Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej przygotowało zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia tego nowotworu. Zgodnie z tym dokumentem priorytetowe jest ustalenie typów molekularnych już na początku leczenia. Pozwoli to ocenić, jaki element leczenia czy diagnostyki należy zastosować na danym etapie, i prawidłowo przeprowadzić cały proces diagnostyczno-leczniczy. Na tej podstawie można też zdecydować, w którym momencie pacjentki powinny być wysłane do ośrodków wysokospecjalistycznych, żeby mogły otrzymać jak najlepsze leczenie. Podział raka endometrium pod kątem profili molekularnych zasadniczo wpływa na efekty terapii. – Wydaje się, że jest to klucz do poprawy wyników leczenia i zmniejszenia w krótkim czasie, prawdopodobnie w ciągu 3–4 lat, liczby osób, które umierają z powodu raka trzonu macicy – podkreślił dr hab. Radosław Mądry. – Najistotniejsze jest jednak to, abyśmy już na pierwszym etapie właściwie selekcjonowali chore w zależności od stopnia zaawansowania i profilu molekularnego. Wtedy będziemy mogli



Fot. Patryk Byczyk

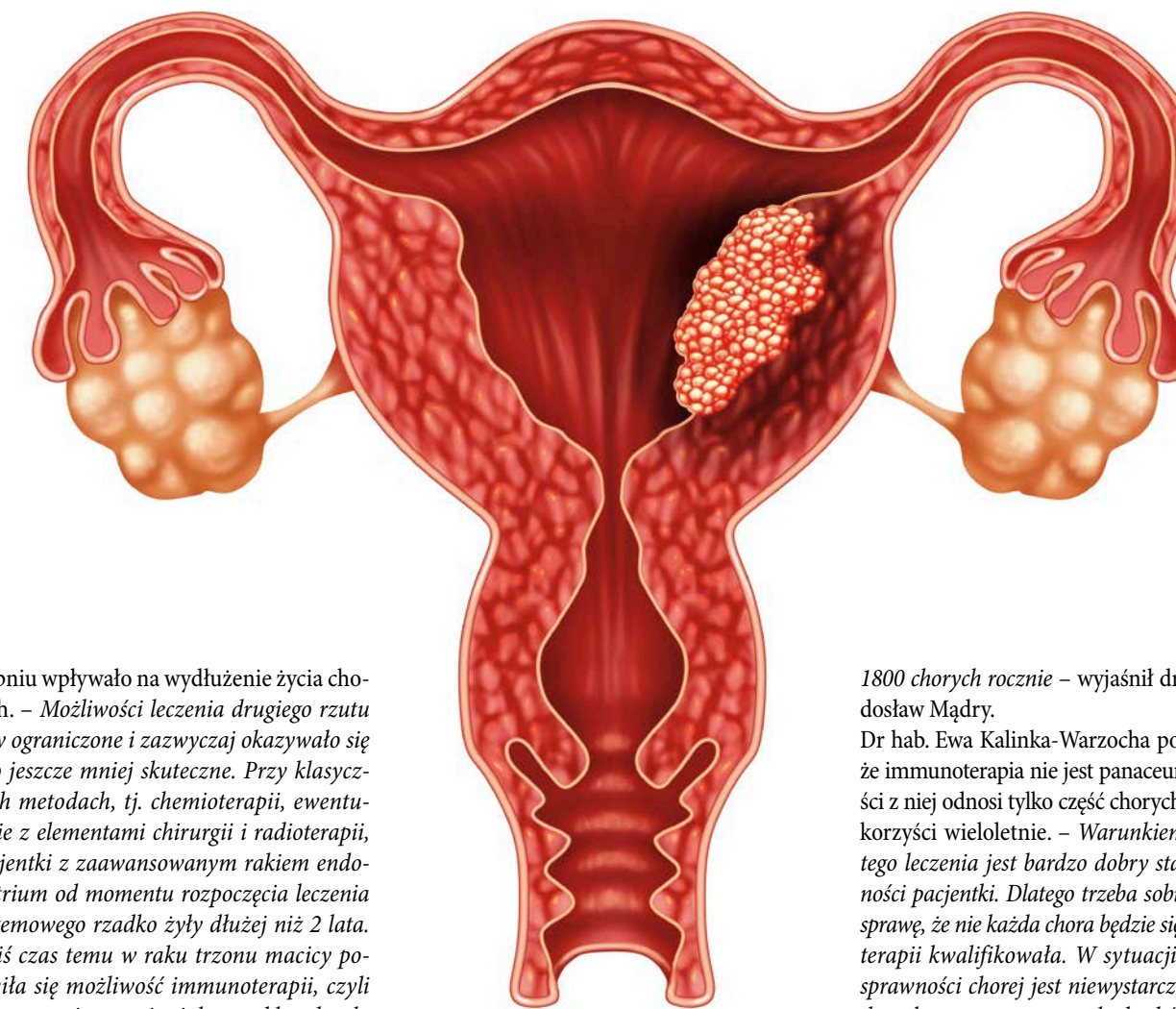
” dr hab. Radosław Mądry: *Wydaje się, że nazbyt pochopnie odstępowaliśmy od leczenia uzupełniającego przy nie do końca właściwej diagnostyce. To jest najbardziej prawdopodobną przyczyną tego, że od jakiegoś czasu spada liczba kobiet z rakiem trzonu macicy, które przeżywają*

zapropozować im jedną z czterech opcji leczenia, która będzie dla nich najbardziej odpowiednia. Dla części pacjentek może to być zabieg chirurgiczny, dla innych zabieg i nieskomplikowana radioterapia, tzw. brachyterapia, dla jeszcze innych radioterapia całościowa, czyli teleterapia i brachyterapia, dla pozostałych – radiochemioterapia. Jeżeli będziemy właściwie selekcjonować pacjentki i będą one trafiły do odpowiednich grup, zdecydowanie zmniejszy się liczba przypadków wymagających zastosowania bardzo kosztownych i zaawansowanych metod. Dlatego diagnostyka molekularna powinna stać się standardem. Przed nami długi proces edukowania wszystkich, którzy są zaangażowani w proces leczenia chorych z rakiem trzonu macicy – powiedział. – Musimy wzbogacić diagnostykę molekularną, inaczej mówiąc – patologiczną, o dodatkowe badania, które bardziej precyzyjnie pokażą, czy rak, który się wydaje łagodny, rzeczywiście taki jest, a ten, który wydaje się agresywny, na pewno wymaga agresywnego leczenia. Dlatego musimy uczulić wszystkich lekarzy, którzy stykają się z rakiem endometrium od momentu diagnozy do leczenia, że standardem postępowania diagnostycznego są badania molekularne. To nie będzie proste, ponieważ podobna rewolucja w raku

jajnika zajęła nam kilka lat i nadal nie jest skończona – zauważył prof. Paweł Blecharz. Doktor n. med. Anna Dańska-Bidzińska ze Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zwróciła uwagę, że bardzo istotne jest również ustalenie, na którym etapie powinna być wykonywana diagnostyka molekularna. – Idealnym rozwiązaniem byłoby przeprowadzanie jej z materiału pobranego z biopsji – przed zabiegiem chirurgicznym, ale obecnie nie ma takiej możliwości ze względu na brak refundacji. W związku z tym należy zlecać tę diagnostykę bezpośrednio po zabiegu, i to powinien być moment ostateczny – mówiła.

### Jak wygląda praktyka?

– Rak trzonu macicy cechuje się generalnie dość dobrym rokowaniem, które zależy między innymi od stopnia zaawansowania choroby oraz wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjentki. Im wcześniej wykryty nowotwór, tym większa szansa na trwałe wyleczenie, zastosowanie mniej obciążającej terapii oraz lepsze rokowanie. Większość chorych to pacjentki we wczesnych stadiach zaawansowania choroby, u których rokowanie zazwyczaj jest dobre. Oczywiście w świetle aktualnej wiedzy rak endometrium jest chorobą heterogenną, która ma cztery podtypy molekularne. Determinują one rokowanie, które nie jest powiązane wyłącznie ze stopniem zaawansowania nowotworu czy typem histopatologicznym. Podtyp molekularny wpływa również na wskazania do leczenia. To pokazuje, jak istotna jest diagnostyka molekularna. W codziennej praktyce często największe problemy związane są z histopatologią i diagnostyką obrazową. Wpływają one na decyzje terapeutyczne i dalsze losy chorych. Chodzi przede wszystkim o jakość diagnostyki histopatologicznej – zarówno tej bardzo podstawowej, jak i zaawansowanej. Dla przykładu, często otrzymujemy wyniki badań histopatologicznych materiału pochodzącego z biopsji, w którym stwierdzony jest rak, jednak w opisie nie są uwzględnione żadne dodatkowe elementy, nawet najbardziej podstawowe, takie jak stopień dojrzałości nowotworu czy naciekanie przestrzeni naczyniowych. Wiele do życia pozostawia też diagnostyka obrazowa. Pacjentki po zabiegu przeprowadzonym w ośrodku ginekologicznym trafiają do ośrodków onkologicznych bez jej uprzedniego wykonania. Powoduje to, że w wielu sytuacjach niedoszacowany jest stopień klinicznego zaawansowania choroby, a w konsekwencji leczenie jest nieadekwatne. Uważam, że diagnostyka obrazowa powinna być wprowadzona jako warunek konieczny refundacji procedury chirurgicznej – przekonywała dr Anna Dańska-Bidzińska. Doktor hab. Radosław Mądry dodał, że przez wiele lat w nowotworach endometrium stosowane było leczenie systemowe (chemioterapia) składające się z paklitakselu i karboplatyny, którego efektywnością była umiarkowana i które w niewielkim



Fot. iStockphoto

stopniu wpływało na wydłużenie życia chorych. – Możliwości leczenia drugiego rzutu były ograniczone i zazwyczaj okazywało się ono jeszcze mniej skuteczne. Przy klasycznych metodach, tj. chemioterapii, ewentualnie z elementami chirurgii i radioterapii, pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium od momentu rozpoczęcia leczenia systemowego rzadko żyły dłużej niż 2 lata. Jakiś czas temu w raku trzonu macicy pojawiła się możliwość immunoterapii, czyli zastosowania przeciwciał monoklonalnych, które wpływają na inhibitory punktów kontrolnych odblokowujących system immunologiczny. Mamy dane z badań klinicznych, że leki te są efektywne i mogą istotnie zmienić przebieg leczenia u pacjentek wcześniej poddanych chemioterapii, u których ona zawiodła. Terapia ta nie tylko wydłuża czas do kolejnej progresji w dużej grupie chorych, lecz także daje szansę na uzyskanie u pewnego odsetka pacjentek bardzo długiego czasu odpowiedzi na leczenie, co obserwujemy w przypadku immunoterapii czerniaka czy raka płuca. Boimy się na razie mówić to głośno, ale może nawet część tych chorych ma szansę na wyleczenie, bo taka możliwość istnieje – zauważył.

### Dla kogo immunoterapia?

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wymieniona jest immunoterapia, która jest stosowana w specjalnej grupie pacjentek – z nawrotnym 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 lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i została zarekomendowana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Tary-

fikacji. Niestety wobec braku refundacji immunoterapia nadal nie jest powszechnie dostępna. Pozostaje wobec tego szukanie specjalnej drogi jej finansowania – czy to w ramach badań klinicznych, czy RDTL. – Mamy ściśle zdefiniowaną grupę pacjentek, które odnoszą bardzo znaczącą korzyść z immunoterapii. Są to chore z niestabilnością mikrosatelitarną. Z danych wynika, że stanowią one 30 proc. pacjentek. Jest więc o co walczyć. Co więcej, efekty leczenia są naprawdę spektakularne. Niestety, dzisiaj mamy jedynie możliwość wystąpienia o RDTL, przy czym ten mechanizm jest możliwy tylko w niektórych szpitalach, głównie największych, publicznych, które są w sieci onkologicznej. Mamy dodatkowo świadomość, że badania kliniczne toczą się bardzo szybko – wyniki ogłoszone ostatnio wskazują, że immunoterapia prawdopodobnie przesuwa się do pierwszej linii leczenia choroby rozsiaanej. To będzie prawdziwy postęp, ponieważ jeśli leczymy nasze pacjentki nieoptymalnie w pierwszej linii, niestety część z nich traciemy. Dlatego pilnie potrzebna jest refundacja immunoterapii – przekonywała dr hab. Ewa Kalinka-Warzocho. – Liczbę pacjentek, które mogłyby skorzystać z immunoterapii, można oszacować na podstawie danych dotyczących liczby zgonów z powodu raka trzonu macicy w Polsce. W naszej populacji jest to 30 proc. z 1600 czy

1800 chorych rocznie – wyjaśnił dr hab. Radosław Mądry. Dr hab. Ewa Kalinka-Warzocho podkreśliła, że immunoterapia nie jest panaceum. Korzyści z niej odnosi tylko część chorych, ale są to korzyści wieloletnie. – Warunkiem sukcesu tego leczenia jest bardzo dobry stan sprawności pacjentki. Dlatego trzeba sobie zdawać sprawę, że nie każda chora będzie się do takiej terapii kwalifikowała. W sytuacji gdy stan sprawności chorej jest niewystarczający, nie doczeka ona pozytywnych skutków immunoterapii ani nie będziemy w stanie uniknąć potencjalnych groźnych powikłań – mówiła. O tym, że w Polsce niewiele pacjentek z rakiem trzonu macicy miało do tej pory szansę leczenia immunoterapią mówiła dr Anna Dańska-Bidzińska. – W ramach RDTL z immunoterapii korzysta zaledwie kilka pacjentek. W ośrodku, w którym pracuję, leczylismy tą metodą kilkanaście chorych w ramach badań klinicznych. Rzeczywiście obserwujemy u nich spektakularne wyniki – wysoki odsetek długotrwałych odpowiedzi przy dość akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że ta metoda jest obciążona wieloma działaniami ubocznymi powodującymi liczne zdarzenia niepożądane, ma zupełnie inny profil toksyczności niż chemioterapia. Jeżeli takie zdarzenia się pojawiają, ich leczenie często wymaga wielodyscyplinarnej współpracy z lekarzami różnych specjalności, ponieważ jest to zupełnie inne leczenie niż chemioterapia. Z zaskoczeniem obserwujemy jednak możliwości stosowania tej metody w raku jelita grubego, raku płuca czy czerniaku. Jeśli chodzi o stosowanie immunoterapii w nowotworach ginekologicznych, na razie nie doczekaliśmy się żadnej refundacji ani żadnego programu lekowego – podsumowała ekspertka.

Agata Misiurewicz-Gabi