



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

***8. šola o ginekološkem raku***  
**SODOBNA DOGNANJA**

---

*Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov*

---

*Ljubljana, 31. maj 2024*

## 8. šola o ginekološkem raku: SODOBNA DOGNANJA

---

Urednika: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med, doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki Inštitut Ljubljana

Oblikovanje: Monika Colja, dr. med., asist. Maja Krajec, dr. med.

Vodji šole: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med, doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med.,

Organizacijski odbor: asist. Maja Krajec, dr. med, Monika Colja, dr. med., asist. Gregor Vivod, dr. med.

Recenzija: doc. dr. Gašper Pilko, dr. med.

Založnik: Onkološki Inštitut Ljubljana

Ljubljana, 2024


Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 199308547

ISBN 978-961-7029-83-3 (PDF)

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI: <https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>

## PROGRAM SREČANJA



<b>Registracija</b>	<b>7:30 – 8:30</b>
Uvod	8:30 – 8:45
Rak telesa maternice, FIGO klasifikacija 2023 – <i>M. Krajec</i>	8:45 – 9:00
Vloga paraaortne limfadenektomije pri ginekoloških rakih – <i>G. Vivod</i>	9:00 – 9:15
Žilne poškodbe pri operacijah ginekoloških rakov – <i>M. Colja</i>	9:15 – 9:30
Uporaba energetskih inštrumentov v ginekološko-onkološki kirurgiji– <i>B. Kobal</i>	9:30 – 9:45
Rak materničnega vratu, stadij IB2-3 – <i>B. Cvjetičanin, V. Janša</i>	9:45 – 10:00
<i>Razprava</i>	10:00 – 10:10
<b>Odmor za kavo</b>	<b>10:10 – 10:30</b>
Ohranjanje plodnosti pri bolnicah z rakom materničnega vratu in raka jajčnikov – <i>J. Knez</i>	10:30 – 10:45
Z biomarkerij vodeno zdravljenje pri raku jajčnikov – <i>P. Škerl</i>	10:45 – 11:00
Vloga radioterapije pri raku materničnega vratu – <i>B. Šegedin</i>	11:15 – 11:30
Imunoterapija pri raku materničnega vratu – <i>B. Škrbinc</i>	11:30 – 11:45
Imunoterapija pri lokalno napredovalem raku telesa maternice – <i>E. Škof</i>	11:45 – 12:00
Toksičnost pogojena z imunoterapijo – <i>M. Ravnik</i>	12:00 – 12:15
Vloga radioterapije pri raku materničnega telesa – <i>H. Zobec-Logar in M. Kobav</i>	12:15 – 12:30
<i>Razprava</i>	12:30 – 12:40
<b>Odmor za kosilo</b>	<b>12:40 – 13:15</b>
Kakovost spolnega zdravja žensk z ginekološkim rakom – <i>M. Kožuh</i>	13:15 – 13:30
Pomen laserja po zdravljenju ginekoloških rakov – <i>N. Kovačević</i>	13:30 – 13:45
Parenteralna prehrana na domu po onkološkem zdravljenju – <i>N. Kozjek</i>	13:45 – 14:00
Vloga medicinske sestre pri obravnavi bolnic med obsevanjem – <i>H. Pozar</i>	14:00 – 14:15
<i>Razprava in zaključek</i>	14:15 – 14:30

## **Sodelujoči po abecednem redu**

Colja Monika, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

prim. Cvjetičanin Branko, dr. med.

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

asist. dr. Janša Vid, dr. med.

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

izr. prof. dr. Knez Jure, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru*

prof. dr. Kobal Borut, dr. med.

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

Kobav Manja, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Kovačević Nina, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

izr. prof. dr. Kozjek Nada, dr. med.

*Oddelek za dieteiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

Kožuh Maja, dms

*Onkološki inštitut Ljubljana*

asist. Krajec Maja, dr.med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Merlo Sebastjan, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Požar Helena, dms

*Onkološki inštitut Ljubljana*

Ravnik Maja, dr. med.

*Oddelek za onkologijo, UKC Maribor*

izr. prof. dr. Šegedin Barbara, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

dr. Škerl Petra, univ. dipl. biol.

*Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana*

doc. dr. Škof Erik, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

Škrbinc Breda, dr. med.

*Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

asist. Vivod Gregor, dr. med.

*Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana*

doc. dr. Zobec Logar Helena Brbara, dr. med.

*Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana*

## Uvodnik

Spoštovane kolegice in kolegi,

Pred vami je nadaljevanje strokovnih srečanj v obliki 8. šole o ginekološkem raku na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Tokrat smo se odločili za širši spekter tem in šolo posvetili najnovejšim spoznanjem na področju ginekoloških rakov. V želji po raziskovanju novosti na področju zdravljenja ginekološkega raka s poudarkom na pomembnosti individualiziranega pristopa, celostne obravnave bolnic ter vloge podpornega zdravljenja je tukaj priložnost, da se ponovno srečamo strokovnjaki, ki se z omenjeno patologijo ukvarjamo, si izmenjamo izkušnje in postavimo temelje za prihodnje sodelovanje.

Raki rodil predstavljajo pomemben zdravstveni izziv za ženske po vsem svetu. So raznovrstna skupina bolezni katere preživetje se močno razlikuje glede na prizadetost organa, razširjenost bolezni, odgovora na zdravljenje in psihofizičnega stanja bolnice.

V zadnjih letih smo priča izjemnim napredkom na področju medicinske obravnave in zdravstvenih raziskav, ki so privedla do bistvenih izboljšav pri obravnavi bolnic z ginekološkim rakom. Sodobne metode zdravljenja ne le povečujejo možnosti za preživetje, temveč bistveno prispevajo k višji kakovosti življenja onkoloških bolnic. Z vlaganjem v raziskave in izobraževanje lahko dosežemo nove preboje, ki bodo koristili prihodnjim generacijam žensk.

Zbornik je dostopen v elektronski obliki na internetnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana.

Nina Kovačević in Sebastjan Merlo

# **RAK ENDOMETRIJA, FIGO KLASIFIKACIJA 2023**

## **Endometrial cancer staging, FIGO CLASSIFICATION 2023**

Maja Krajec

---

### **Povzetek**

Leta 2023 je bila objavljena nova FIGO klasifikacija raka endometrija, ki vključuje histopatološke in molekularne značilnosti bolezni. Namen nove razvrstitve je natančnejša opredelitev prognostičnih skupin in oblikovanje klinično pomembnih podskupin za določitev optimalnega načina zdravljenja.

*Ključne besede: rak endometrija, FIGO klasifikacija 2023, prognostični dejavniki, molekularne skupine, premik stadija*

### **Uvod**

Nov sistem določanja stadijev FIGO 2023 prinaša pomembne novosti v diagnostiki in zdravljenju. Od posodobitve FIGO klasifikacije iz leta 2009, ki je temeljila izključno na anatomskem obsegu bolezni, je bil dosežen velik napredek pri razumevanju biologije raka endometrija. Nova FIGO 2023 klasifikacija stadijev bolezni poleg anatomskega obsega upošteva tudi histopatološke značilnosti (histološki tip tumorja, gradus, limfovaskularno invazijo), razširjenost bolezni na adnekse, mikro/makrometastaze v pelvičnih in para-aortnih bezgavkah, peritonealne zasevke in razširjenosti bolezni v/izven medenice ter molekularne značilnosti tumorja (POLEmut, MMRd, NSMP in p53abn). Namen spremenjenega razvrščanja je opredelitev prognostičnih skupin in odločitev o dopolnilnem zdravljenju.

### **FIGO klasifikacija 2023**

V zadnjem desetletju je bil dosežen pomemben napredek pri razumevanju biologije raka endometrija. Gre za heterogeno skupino tumorjev, ki se razlikujejo po agresivnosti, odzivu na zdravljenje in končnih izidih. Objavljene so bile študije, ki preučujejo nove možnosti zdravljenja in prognostične dejavnike, povezane s prej znanimi klinično-patološkimi značilnostmi. FIGO 2023 klasifikacija se od predhodnih klasifikacij razlikuje po tem, da poleg anatomskega obsega bolezni upošteva tudi molekularne in histološko patološke značilnosti tumorja. Opravljenih je bilo pet validacijskih študij novega sistema razvrščanja in več zgodnjih retrospektivnih analiz, ki potrjujejo boljše napovedno vrednost stadija za izid zdravljenja v primerjavi s prejšnjim sistemom.

Molekularna klasifikacija temelji na projektu TCGA in deli rak endometrija v štiri skupine: POLE mutirana skupina, skupina z izgubo izražanja MMR, skupino s p53 mutacijo in skupino z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP). POLE mutirana skupina ima najboljšo in p53abn pa najslabšo prognozo. Posodobljen sistem razvrščanja temelji na smernicah Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO)/Evropskega združenja za radioterapijo (ESTRO) in Evropskega združenja za patologijo (ESP) iz leta 2020.

Endometrioidni karcinom nizkega gradusa (gradus 1 in 2) je neagresivni histološki tip. V skupino agresivnih histoloških tipov spadajo: endometrioidni karcinom visokega gradusa (gradus 3), serozni, svetlocelični, nediferenciran, mešani tip, mezonefritičnemu podoben tip in karcinosarkom. Natančneje je definirano tudi anatomsko in mikroskopsko širjenje bolezni. Limfovaskularna invazija (LVI) je pomemben negativni napovedni dejavnik. Obseg LVI je upoštevan pri razvrščanju v nove stadije, saj ima pomembno napovedno vlogo za ponovitev bolezni in vpliva na celokupno preživetje.

Najpomembnejše spremembe so se pojavile pri stadiju I in II. Bistveno je večji delež bolnic z rakom endometrija stadija II, manj z boleznijo stadija I. Delež bolnic z napredovalo boleznijo ostaja nespremenjen.

Na podlagi obstoječih podatkov iz literature so bili določeni novi stadiji, ki so zbrani v Tabeli 1 in 2.



**Tabela 1: 2023 FIGO klasifikacija stadijev pri raku endometrija**

Stadij bolezni	opis
Stadij I	Tumor omejen na telo maternice in jajčnik <sup>1</sup>
IA	tumor omejen na endometrij ALI neagresivni histološki tipi »low grade«, s širjenjem v manj kot polovico debeline miometrija, brez/s fokalno limfovaskularno invazijo (LVI) ALI bolezen z dobrim izidom
	<b>IA1</b> neagresivni histološki tip, omejen na polip endometrija ALI na sluznico endometrija
	<b>IA2</b> neagresivni histološki tip s širjenjem do polovice debeline endometrija, brez/s fokalno LVI
	<b>IA3</b> endometrioidni karcinomi nizkega gradusa, omejeni na maternico in jajčnik <sup>1</sup>
IB	Neagresivni histološki tip s širjenjem v polovico ali več kot polovico debeline miometrija, brez/s fokalno LVI
IC	Agresivni histološki tip raka omejen na endometrijski polip ali endometrij
Stadij II	Širjenje tumorja v cervikalno stromo, ne izven maternice, ALI pomembna LVI, ALI agresivni histološki tip s širjenjem v miometrij
IIA	Širjenje tumorja v cervikalno stromo, neagresivni histološki tip
IIB	Neagresivni histološki tip z značilno pomembno LVI
IIC	Agresivni histološki tip z vsakim širjenjem v miometrij
Stadij III	Lokalno in/ali regionalno razširjen rak ne glede na histološki tip
IIIA	Širjenje tumorja na serozo maternice, adneksa ali na oboje z neposrednim širjenjem ali metastazami
	<b>IIIA1</b> Širjenje na jajčnik ali jajcevod (razen kadar so izpolnjeni kriteriji za stadij IA3) <sup>1</sup>
	<b>IIIA2</b> Širjenje na subserozo ali skozi serozo maternice
IIIB	Metastaze ali neposredno širjenje tumorja v nožnico in/ali parametrije ali pelvični peritonej
	<b>IIIB1</b> Metastaze ali direktno širjenje v nožnico in/ali parametrije
	<b>IIIB2</b> Metastaze v peritoneju medenice
IIIC	Metastaze v pelvičnih in/ali paraaortnih bezgavkah
	<b>IIIC1</b> Metastaze v pelvičnih bezgavkah
	<b>IIIC1i</b> mikrometastaze
	<b>IIIC1ii</b> makrometastaze
	<b>IIIC2</b> Metastaze v paraaortnih bezgavkah
	<b>IIIC2i</b> mikrometastaze
	<b>IIIC2ii</b> makrometastaze
Stadij IV	Širjenje tumorja v mukozo sečnega mehurja in/ali sluznico črevesja in/ali oddaljene metastaze
IVA	Širjenje tumorja v mukozo mehurja in/ali sluznico črevesja
IVB	Trebušne peritonealne metastaze izven medenice
IVC	Oddaljene metastaze, vključno z metastazami v bezgavkah nad renalnim žiljem, v pljučih, jetrih, možganih in kosteh

<sup>1</sup> Endometrijski karcinom nizkega gradusa, ki vključuje tako endometrij kot jajčnik, je lahko sinhrono vzniknil in velja za obliko z ugodno napovedjo. Če so izpolnjeni vsi spodnji kriteriji ni predvideno dodatno zdravljenje. Razlikovati moramo bolezen, ki je sinhrono vzniknila v endometriju in jajčnikih (stadij IA3) in bolezen z obsežnim širjenjem endometrijskega karcinoma na jajčnik (stadij IIIA1). Kriteriji: (1) prisotna je le površinska invazija miometrija (<50%); (2) odsotnost obsežne limfovaskularne invazije (LVI); (3) odsotnost dodatnih metastaz; in (4) tumor jajčnika je enostranski, omejen na jajčnik, brez invazije/rupture kapsule.

**Tabela 2: Postavitev FIGO stadija glede na molekularne označevalce**

Stadij	Molekularni označevalci pri bolnikih z rakom endometrija v zgodnjem stadiju (I ali II) po kirurški zamejitvi bolezni
Stadij IAmpOLEmut	POLE mutiran rak endometrija omejen na maternico, z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka
Stadij IICmp53abn	p53 abnormalen (aberanten) rak endometrija omejen na maternico ne glede na obseg invazije v miometriju, z ali brez invazije v stromo cerviksa, ne glede na LVI ali histološki tip raka

## Zaključek

Med sistemoma FIGO 2009 in FIGO 2023 je prišlo do bistvenega premika stadijev. Novi FIGO je bil deležen tudi kritik, saj ni več zgolj sistem za določanje stopnje razširjenosti bolezni, temveč združen sistem za napovedovanje in določanje stadija. Spremembe v klasifikaciji združujejo histološko patološke in molekularne lastnosti, kar omogoča prepoznavo podskupin bolnic z različnimi potrebami po zdravljenju. Cilj je zagotoviti boljšo kontrolo bolezni in učinkovitost zdravljenja prilagojeno posamezniku. Za uspešno vključitev novih stadijev v vsakodnevno klinično prakso je potrebna ekipa izkušenih specialistov in jasno definirana navodila za oceno histopatoloških in molekularnih parametrov v izogib lažnemu prehajanju med stadiji bolezni.

## Literatura

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162: 383-394.
2. Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113318.
3. McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *International Journal of Gynecologic Cancer* Published Online First: 07 November 2023.
4. Schwameis R, Fanfani F, Ebner C, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients - An international pooled analysis of three ESGO accredited centers. *Eur J Cancer.* 2023;193:113317.
5. Dobrzycka B, Terlikowska KM, Kowalczyk O, Niklinski J, Kinalski M, Terlikowski SJ. Prognosis of Stage I Endometrial Cancer According to the FIGO 2023 Classification Taking into Account Molecular Changes. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):390.
6. Bassetty KC, Begum D, Barmon D, et al. FIGO 2023 endometrial staging: a leap of faith into the new "prognostic based" rather than "anatomical based" staging-too fast too furious??. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150(5):251.
7. Gravbrot N, Weil CR, DeCesaris CM, Gaffney DK, Suneja G, Burt LM. Differentiation of survival outcomes by anatomic involvement and histology with the revised 2023 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for endometrial cancer [published correction appears in *Eur J Cancer.* 2024 May;202:114017]. *Eur J Cancer.* 2024;201:113913.

8. Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecol Oncol*. Published online March 5, 2024.

# VLOGA PARAAORTNE LIMFADENEKTOMIJE PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

## The role of paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers

Gregor Vivod

---

### Povzetek

Paraaortna limfadenektomija je sestavni del radikalne ginekološke onkološke kirurgije. Kirurg mora poznati osnovne anatomske meje paraaortne limfadenektomije ter se zavedati, da je v petini primerov mogoče najti anatomske različice žilja in sečil, kot so dvojna vena kava inferior, akcesorna renalna arterija, leva renalna vena, ki poteka za aorto, dvojni ureter in prisotnost spuščene ledvice. Glede na priporočila ESGO/ESTRO/ESP iz leta 2020 ter priporočila ESMO iz leta 2022, se pri raku endometrija paraaortna limfadenektomija priporoča pri bolnicah v skupini z visokim srednjim tveganjem (high-intermediate risk) in v skupini z visokim tveganjem (high risk). Ob indikaciji za paraaortno limfadenektomijo se priporoča odstranitev bezgavk do renalnega žilja. Glede na priporočila ESGO/ESMO/ESP iz leta 2024, je paraaortna limfadenektomija standarden kirurški poseg v I in II stadiju raka jajčnikov.

*Ključne besede:* rak telesa maternice, rak endometrija, rak jajčnikov, paraaortna limfadenektomija

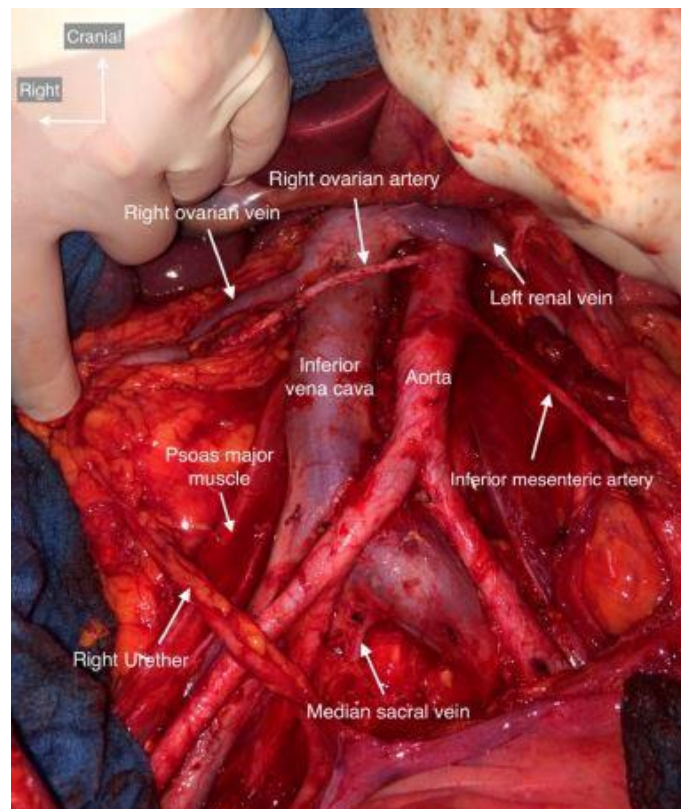
### Uvod

Paraaortna limfadenektomija je sestavni del radikalne ginekološke onkološke kirurgije. Kirurg mora natančno poznati anatomijo retroperitonealnega prostora. Aorta vstopi v trebušno votlino iz prsnega koša skozi diafragmo in se nahaja levo od spodnje vene kave. Bifurkacija aorte je v višini L4-L5 teles vretenc, kjer se aorta razdeli na desno in levo skupno iliakalno arterijo, te pa se nato delijo v zunanjo in notranjo iliakalno arterijo. Zunanja iliakalna arterija poteka do ingvinalnega ligamenta, nato pa se nadaljuje kot arterija femoralis. Iliakalne arterije spremljajo istoimenske vene. Notranja iliakalna arterija se deli na visceralne veje. Ledvične arterije izhajajo iz aorte na ravni L2 teles vretenc. Desna ledvična arterija običajno poteka dorzalno pod spodnjo veno kavo. Ledvične vene običajno vstopijo v spodnjo veno kavo na isti ravni kot ledvične arterije. Leva ledvična vena poteka navadno ventralno od aorte. Arterija mezenterika inferior izhaja iz aorte približno tri do štiri centimetre nad bifurkacijo aorte. Ledvene arterije izhajajo parno iz zadnje stene aorte. Desna vena ovarika običajno poteka v spodnjo veno kavo, približno en centimeter pod desno ledvično veno. Desna vena ovarika lahko poteka tudi neposredno v desno ledvično veno. Leva vena ovarika običajno sledi poteku levega sečevoda in se nadaljuje v levo ledvično veno.

Kirurg mora poznati osnovne anatomske meje paraaortne limfadenektomije ter se zavedati, da je v petini primerov mogoče najti anatomske različice žilja in sečil, kot so dvojna vena kava inferior, akcesorna renalna arterija, leva renalna vena, ki poteka za aorto, dvojni ureter in prisotnost spuščene ledvice. Poznavanje anatomskih različic zmanjša možnost medoperativnih in pooperativnih zapletov. Anatomske meje paraaortne limfadenektomije so desno od aorte desna renalna vena zgoraj, sredina desne skupne iliakalne arterije spodaj ter desni ureter lateralno. Levo od aorte je zgornja meja leva renalna vena, spodnja meja sredina leve skupne iliakalne arterije ter levi ureter lateralno (Slika 1).

Kot pristop v retroperitonealni prostor do paraaortnih bezgavk se uporablja manever Cattell–Braasch, ki se začne s prekinitvijo parietalnega peritoneja od desne zunanje iliakalne arterije do hepatoduodenalnega ligamenta. Sledi preparacija desnega sečevoda in desne vene ovarike, ki ju ločimo od mezokolona. Nadaljna preparacija desne vene ovarike vodi do spodnje vene kave. V naslednji fazi je potrebna preparacija avaskularnega prostora nad spodnjo veno kavo ter mobilizacijo dvanajstnika s pristopom do renalnega žilja. Sledi dokončna preparacija ter ločitev tankega črevesja od retroperitoneja ter preparacija levega sečevoda, ki predstavlja levo lateralno mejo paraaortne limfadenektomije.

Bezgavke obkrožajo aorto in spodnjo veno kavo v celotnem njunem poteku in tvorijo posamezne bezgavčne skupine, ki drenirajo limfo iz medeničnih organov in črevesnih vijug. Glede na spodnjo veno kavo delimo bezgavke na parakavalne, ki se nahajajo desno od vene kave inferior, predkavalne, ki se nahajajo pred veno kavo inferior in retrokavalne, ki se nahajajo za veno kavo inferior. Glede na aorto delimo bezgavke na preaortne, ki se nahajajo pred aorto, retroaortne, ki se nahajajo za aorto in paraaortne, ki se nahajajo levo od aorte. Med aorto in spodnjo veno kavo se nahajajo interaortokavalne bezgavke. Pri paraaortni limfadenektomiji je potrebno odstraniti preaortne, paraaortne, retroaortne, prekavalne, parakavalne, retrokavalne in interaortokavalne bezgavke do renalnega žilja.



**Slika 1.** Anatomske meje paraaortne limfadenektomije (vidno stanje po kompletni paraaortni limfadenektomiji do renalnega žilja)

## Rak endometrija

Glede na priporočila ESGO/ESTRO/ESP iz leta 2020 ter priporočila ESMO iz leta 2022, se pri zgodnji obliki raka endometrija paraaortna limfadenektomija priporoča pri bolnicah v skupini z visokim srednjim tveganjem (high-intermediate risk) in v skupini z visokim tveganjem (high risk), skupaj s histerektomijo, obojestransko salpingooforektomijo ter pelvično

limfadenektomijo. Ob indikaciji za paraaortno limfadenektomijo se priporoča odstranitev bezgavk do renalnega žilja. Infrakolična omentektomija se priporoča pri bolnicah s seroznim podtipom ali nediferenciranim podtipom raka endometrija ter pri karcinosarkomu. Pri bolnicah v skupini z nizkim tveganjem (low risk) in v skupini s srednjim tveganjem (intermediate risk), priporočila namesto pelvične in paraaortne limfadenektomije svetujejo uporabo metode biopsije varovalne bezgavke. Pri napredovali obliki raka endometrija se priporoča odstranitev povečanih ali patoloških bezgavk v primeru, ko je pričakovan kirurški poseg brez makroskopskega ostanka bolezni.

## **Rak jajčnikov**

Glede na priporočila ESGO/ESMO/ESP iz leta 2024, je paraaortna limfadenektomija standarden kirurški poseg v I in II stadiju raka jajčnikov, skupaj s histerektomijo, obojestransko salpingooforektomijo, omentektomijo, pelvično limfadenektomijo, biopsijo peritoneja in odvzemom citološkega trebušnega izpirka. Pri napredovalem raku jajčnikov (stadij III in IV) se pelvična in paraaortna limfadenektomija ne priporočata ob kirurškem posegu brez makroskopskega ostanka bolezni, v kolikor ni sumljivih bezgavk v sklopu predoperativnih slikovnih preiskav ter intraoperativno ne najdemo klinično sumljivih bezgavk. Priporočila pa se odstranitev sumljivih in povečanih bezgavk ob kirurškem posegu brez makroskopskega ostanka bolezni.

## **Paraaortna limfadenektomija nekoč, danes in princip precizne medicine**

V zadnjih desetletjih so se indikacije in priporočila za paraaortno limfadenektomijo spreminjala. V dobi razcveta radikalne kirurgije je bila paraaortna limfadenektomija svetovana za vse stadije raka endometrija. V zadnjih desetih letih se je v ginekološki onkologiji uveljavila metoda biopsije varovalne bezgavke. Primarni cilj uvedbe metode biopsije varovalne bezgavke je bil zmanjšati nastanek zgodnjih (potreba po transfuziji, vnetja, tromboembolizmi) in poznih zapletov (nastanek limfocist, limfedem spodnjih okončin), ki lahko nastanejo po limfadenektomiji, in pri tem ne vplivati na preživetje bolnic. V zadnjih letih je bilo objavljenih več mednarodnih raziskav, ki so bile večinoma retrospektivne. Nekatere so pokazale terapevtsko vlogo limfadenektomije, nekatere pa ne. Pri raku endometrija, kjer je bilo v preteklosti največ kontroverznosti glede limfadenektomije, se glede na priporočila trenutno poslužujemo metode biopsije varovalne bezgavke pri skupini bolnic z nizkim tveganjem (low risk) in pri skupini bolnic s srednjim tveganjem (intermediate risk), medtem ko je paraaortna limfadenektomija del kirurškega zdravljenja v skupini bolnic z visokim srednjim tveganjem (high–intermediate risk) in v skupini bolnic z visokim tveganjem (high risk).

Klasifikacija karcinoma endometrija je v preteklosti temeljila na morfoloških značilnostih tumorja, v zadnjem času pa se je izoblikovala histološko-molekularna klasifikacija, ki upošteva tudi molekularne značilnosti tumorja. Molekularna klasifikacija omogoča natančnejšo opredelitev lastnosti tumorja in napove dodatno tveganje za ponovitev bolezni. Na podlagi natančnejše opredelitve podtipa tumorja se odločamo o dodatnem zdravljenju. Pričakujemo, da bomo v prihodnosti imeli na razpolago molekularne značilnosti tumorja že pred kirurškim zdravljenjem, in se bomo na podlagi tega odločali o obsegu kirurškega zdravljenja, vključujoč paraaortno limfadenektomijo. Prehajamo proti obdobju, ki bo sledilo principom precizne medicine, kjer bo ob vse natančnejši slikovni diagnostiki ter upoštevanju vseh histološko-molekularnih značilnosti tumorja potrebna najustreznejša individualna obravnava bolnic z ginekološkimi raki.

## Zaključek

V naslednjih letih pričakujemo rezultate kliničnih raziskav, ki že potekajo, in nove randomizirane raziskave, ki bodo primerjale metodo biopsije varovalne bezgavke in limfadenektomijo pri raku endometrija in primerjavo med paraaortno limfadenektomijo in kirurški poseg brez limfadenektomije pri bolnicah z rakom endometrija v skupini high risk. Zaradi upoštevanja vseh histološko-molekularnih značilnosti tumorja in slikovne diagnostike, mora biti dokumentacija vseh bolnic z ginekološkimi raki obravnavana na ginekološko onkološkem konziliju pred začetkom zdravljenja in po končanem zdravljenju ter po potrebi tudi med zdravljenjem, v kolikor je zdravljenje multimodalno.

## Literatura

1. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860-877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
3. Kovačević N, Hočevlar M, Vivod G, Merlo S. Vascular and Urinary Tract Anatomic Variants Relevant to Para-Aortic Lymphadenectomy in Women with Gynecological Cancers. *Cancers (Basel).* 2023;15(20):4959. Published 2023 Oct 12. doi:10.3390/cancers15204959
4. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š in drugi. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo 2018, p. 33–4
5. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M, et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1091. Published 2023 Feb 8. doi:10.3390/cancers15041091
6. Pavone M, Jochum F, Lecointre L, et al. Therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2024;34(4):519-527. Published 2024 Apr 1. doi:10.1136/ijgc-2023-005134
7. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2024;35(3):248-266. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.015

# ŽILNE POŠKODBE PRI OPERACIJAH GINEKOLOŠKIH RAKOV

## *Vascular injuries during gynecological cancer surgery*

Monika Colja

---

### **Povzetek**

Žilne poškodbe pri operacijah ginekoloških rakov so redke vendar potencialno smrtonosne zaplet z variacijami od manjše krvavitve do izkrvavitve. Incidenca poškodb variira glede na vrsto operacije, pri čemer so najpogosteje prizadete velike žile kot so aorta, spodnja votla vena, ter iliakalne arterije in vene. Dejavniki tveganja vključujejo debelost, nizek indeks telesne mase, zarastline, anatomske variacije, obsežnost bolezni in izkušnost kirurga. Poleg tega postopki, ki se običajno izvajajo med operacijo ginekoloških rakov predstavljajo sami po sebi večje tveganje za poškodbe zaradi disekcije v bližini velikih žil. Poškodbe lahko nastanejo med odprtimi ali laparoskopskimi posegi, pogosto so lahko posledica vstopa v trebušno votlino z Veressovo iglo ali pri uvedbi troakarjev. Hitro prepoznavanje in takojšnje ukrepanje sta ključnega pomena za zmanjšanje krvavitve in kasnejših zapletov. Za zmanjšanje tveganja in zagotavljanje varnejšega in učinkovitejšega operativno zdravljenje pacientk z ginekološkimi raki je pomembno skrbno načrtovanje operativnega posega, dobro poznavanje anatomije in neprekinjeno usposabljanje kirurške ekipe.

*Ključne besede: žilne poškodbe, ginekološki raki, ginekološke operacije*

### **Uvod**

Incidenca žilnih poškodb med ginekološkimi operacijami znaša med 0,3 – 1,0 % (0,2 % pri odprtih operacijah, 0,04 % pri minimalno invazivnih posegih in 0,03 % pri vaginalnih operacijah). Med najpogosteje poškodovane žile med operativnim zdravljenjem ginekoloških rakov spadajo aorta, spodnja votla vena, skupne, zunanje in notranje iliakalne arterije in vene ter mezenterične žile. Do žilnih poškodb med operativnim posegom lahko pride med odprtimi operacijami ali laparoskopskimi posegi, bodisi med ostro disekcijo ali uporabo električnih inštrumentov. Ne tako redke so tudi žilne poškodbe kot posledica vstopa v trebušno votlino, ne glede na uporabljeno tehniko. Nastanejo predvsem med laparoskopskimi posegi ob vstopu v trebuh z Veressovo iglo ali pri uvedbi troakarjev.

Med dejavnike tveganja za poškodbe žil med ginekološko operacijo uvrščamo debelost, izredno nizek indeks telesne mase, zarastline, anatomske variacije, obsežnost bolezni in izkušnost kirurga. Poleg tega sami postopki, ki se običajno izvajajo med operacijo ginekoloških rakov, kot je limfadenektomija, sami po sebi predstavljajo večje tveganje za poškodbe zaradi disekcije v bližini velikih žil.

Ginekologi, ki se ukvarjajo z ginekološko onkologijo niso deležni posebnega usposabljanja iz področja vaskularne kirurgije. Vendar je v primeru onkološke resekcije v bližini medeničnega in paraaortnega žilja, vključno z rutinsko pelvično in paraaortno limfadenektomijo občasna poškodba večje krvne žile neizogibna. Ukrepanje pri takšni poškodbi najpogosteje ne zahteva nič drugega kot kompresijo oz. pritisk, v nekaterih primerih pa je potrebna kirurška oskrba.



## Arterijski in venski sistem

Medenični organi odvajajo kri preko notranjega iliakalnega venskega pleteža, ki predstavlja kompleksno in občutljivo mrežo ven, ki se postopoma združujejo v notranjo iliakalno veno. Poškodba venskega plexusa lahko povzroči obilno krvavitev, ki jo je zaradi obsežnosti, anatomske kompleksnosti in relativne kirurške nedostopnosti težko nadzorovati. Takšna poškodba je najpogostejša med resekcijo obturatornih bezgavk ter radikalno resekcijo tumorja v tej regiji. Sicer pa večina poškodb venskega sistema nastane med izvajanjem limfadenektomije in so nadzorovane brez večjih težav. Po sanaciji večje venske poškodbe in stabilizaciji bolnice je potrebno razmisliti o antikoagulantni terapiji, saj so te bolnice izpostavljene visokemu tveganju za globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Primaren cilj venske poškodbe je oskrba s postavitvijo šivov, vendar se lahko v katastrofalni situaciji kot končna opcija uporabi ligacija.

Spodnja votla vena je najpogosteje poškodovana žila med operativnim zdravljenjem v ginekološki onkologiji (32%). Do poškodbe pride predvsem med paraortno limfadenektomijo ali kot posledica vstopa v trebušno votlino z Veresovo iglo ter uvajanja troakarjev pri laparoskopskih posegih. Poškodba zunanje iliakalne vene predstavlja drugo najpogostejše mesto poškodbe (23%). Razlog je predvsem v njeni tanki steni in izpostavljeni legi. Najpogosteje se poškoduje med medenično limfadenektomijo. Opisane so tudi poškodbe kot posledica uvajanja troakarjev pri laparoskopskem posegu. Manjša poškodba zahteva le pritisk s kontrolo krvavitve. V primeru večje poškodbe in potrebe po oskrbi s šivanjem mora biti šiv postavljen pravokotno na lumen žile, s čimer se izognemo zožitvi vene.

Medenične organe prehranjujejo notranje iliakalne arterije, ki predstavljajo sistem s številnimi anastomozami in žilami v presežku. Žrtvovanje celo večjih vej ima majhne posledice. Medenične arterije se najpogosteje poškodujejo pri resekciji obturatornih bezgavk. Poškodbo arterijskega sistema je lažje prepoznati kot poškodbo venskega žilja, vendar se tudi tukaj pojavlja težava v omejeni kirurški dostopnosti. Glede na potencialno težavno oskrbo z možnostjo hitre izkrvavitve se pri poškodbi arterij svetuje konzultacija oz. ukrepanje s strani žilnega kirurga.

Zunanja iliakalna arterija predstavlja tretje mesto najpogostejše poškodbe (15%) in se prav tako največkrat poškoduje med medenično limfadenektomijo, čeprav je to zaradi debele arterijske stene zelo redko. Problem predstavljajo adherentne patološke bezgavke in tumor, ki vrašča v arterijo. V redkih primerih prihaja v poštev resekcija žile s ponovnim vzpostavljanjem arterijskega pretoka. Pri oskrbi zunanje in skupne iliakalne arterije je vzdrževanje vitalnosti spodnjih okončin ključnega pomena zato se priporoča, da se v tem primeru svetuje oskrba s strani žilnega kirurga. Poškodbe skupnih iliakalnih arterij ali aorte so med operacijami ginekoloških rakov redke. Med paraortno limfadenektomijo obstaja možnost poškodbe spodnje mezenterične arterije. Takšne poškodbe je treba nujno obvladati in oskrbeti s šivom.

Za razliko od venskega sistema kjer lahko podvežeš katerokoli veno v mali medenici, se pri arterijah izogibamo podvezovanju zunanje in skupne iliakalne arterije. V skrajnem primeru se lahko odločimo za podvezovanje oz. ligacijo notranje iliakalne arterije in njenih vej.

## Oskrba poškodbe

Hitro prepoznavanje in takojšnje ukrepanje sta ključnega pomena za zmanjšanje krvavitve in kasnejših zapletov. Najpomembnejša je pravočasna kontrola krvavitve, ki jo je najbolje dosežemo s profilaktičnim sprotnim urejanjem hemostaze. To lahko vključuje uporabo različnih tehnik, vključno z bipolarno energijo, šivanjem, postavitvijo klipov in uporabo hemostatičnih sredstev. Ko enkrat pride do krvavitve, je zelo pomembno nežno ravnanje s tkivi, ki prepreči nadaljnje poškodbe in poslabšanje težav.

V primeru žilne poškodbe je potrebno najprej poskrbeti za čim prejšnji nadzor krvavitve z neposrednim pritiskom na mesto poškodbe. Kompresija more biti refleksna. V cilju izvedbe kontrole o količini krvavitve je potrebno v primeru krvavitve obvestiti vse prisotne v operacijski dvorani. Naslednji korak je identifikacija mesta poškodbe. Izogibati se je potrebno naključne postavitve šivov ali klipov, saj so lahko v bližini zelo pomembne strukture. Vidljivost je zaradi same krvavitve zmanjšana, kar nam še dodatno otežuje oskrbo poškodbe. Za uspešno postavitvev šivov je pomembna precizna postavitvev proksimalne in distalne kontrole v cilju preprečevanja hujšega zapleta, saj lahko iz manjše poškodbe, ki je načeloma enostavno rešljiva hitro pride do katastrofalne situacije, ki je ni mogoče kontrolirati. Ko enkrat dosežemo popolno kontrolo krvavitve lahko pričnemo s šivanjem. V nasprotnem primeru se je treba pravočasno odločiti za konverzijo v laparotomijo ali konzultirati žilnega kirurga. Pri postavitvi klipom moremo biti zelo pozorni, da s samo postavitvijo poškodbe ne razširimo in s tem povzročimo še obilnejše krvavitve.

Če pride do poškodbe med minimalno invazivnimi kirurški poseg, lahko majhne venske poškodbe pogosto saniramo s pritiskom oz. kompresijo ali uporabo hemostatičnih pripomočkov. Večje ali arterijske poškodbe je mogoče obvladati s postavitvijo šivov s prehodnim ustreznim strokovnim znanjem.

Laparoskopska oskrba žilne poškodbe predstavlja velik izziv in velikokrat presega znanje kirurga. Vendar pa robotska kirurgija omogoča odlično vizualizacijo z možnostjo precizne postavitve proksimalne in distalne kontrole in natančnim šivanjem. Seveda sta za to potrebni kirurška spretnost in izkušnost skupaj s pripravljenostjo na takojšnjo konverzijo v laparotomijo. Odločitev za prehod iz minimalno invazivne kirurgije v odprto operacijo temelji na dejavnikih, kot so količina in resnost krvavitve, osnovni vzrok oz. samo mesto poškodbe ter izkušnost kirurga. Konverzija oz. prehod v laparotomijo je potrebna v primeru hemodinamske nestabilnosti bolnice, poškodbe večje žile ali nezmožnosti doseganja ustrezne hemostaze in vizualizacije mesta poškodbe.

S preventivnimi ukrepi in natančnim načrtovanjem kirurških posegov lahko zmanjšamo tveganje za tovrstne zaplete in izboljšamo izide zdravljenja. Bolnice, ki so izpostavljene tveganju za večjo krvavitev med operativnim posegom ali tiste, ki prejemajo antikoagulantno terapijo je potrebno na kirurški poseg ustrezno pripraviti. To lahko vključuje prekinitvev jemanja določenih zdravil pred operacijo ali pa predoperativna aplikacija krvnih pripravkov v cilju korekcije motenj strjevanja krvi. Predoperativna priprava in poznavanje anatomije sta ključnega pomena za prepoznavanje samega izvora krvavitve in izbiro najboljšega pristopa za njen nadzor. Pomembno je razumeti vse možnosti nadzora krvavitve vključno s tem, da v nekaterih primerih lahko krvavitev postane neobvladljiva in je za njen nadzor potrebno ligacija oz. podvezovanje žil. Po ligaciji je nujno potrebna konzultacija žilnega kirurga glede postoperativnega vodenja bolnice.

## Zaključek

Žilne poškodbe v ginekološko-onkološki kirurgiji predstavljajo resen, a obvladljiv zaplet. S skrbnim načrtovanjem, poznavanjem anatomije, uporabo naprednih tehnologij in multidisciplinarnim pristopom je mogoče zmanjšati tveganje in zagotoviti varnejše in učinkovitejše zdravljenje pacientk z ginekološkimi raki. Za doseg te ciljev sta ključnega pomena neprekinjeno izobraževanje in usposabljanje kirurške ekipe.

## Literatura

1. Andrea L. Buras, Jing Yi Chern, Hye Sook Chon, Mian M. Shahzad, Robert M. Wenham, Mitchel S. Hoffman, Major vascular injury during gynecologic cancer surgery, *Gynecologic Oncology Reports*, Volume 37, 2021.
2. Uccella, S., Perrone, E., Morosi, C., Gisone, B., Greco, T., Serati, M., & Bolis, P. (2022). Left External Iliac Vein Injury During Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy for Early-Stage Ovarian Cancer: Our Experience and Review of Literature. *Frontiers in Surgery*, 9, 843641.
3. Barros M.B., Lozano F.S., Queral L. Vascular injuries during gynecological laparoscopy: the vascular surgeon's advice. *Sao Paulo Med J.* 2005; 123: 38-41
4. A.G. Nordestgaard, K.C. Bodily, R.W. Osborne, J.D. Buttorff. Major vascular injuries during laparoscopic procedures. *Am. J. Surg.*, 169 (5) (1995), pp. 543-545
5. C.L.W. Haygood, J.M. Fauci, M.K. Huddleston-Colburn, W.K. Huh, J.M. Straughn Outcomes of gynecologic oncology patients undergoing robotic-assisted laparoscopic procedures in a university setting *J. Robotic Surgery*, 8 (3) (2014), pp. 207-211
6. Haygood C.L.W., Fauci J.M., Huddleston-Colburn M.K., Huh W.K., Straughn J.M. Outcomes of gynecologic oncology patients undergoing robotic-assisted laparoscopic procedures in a university setting. *J. Robotic Surgery*. 2014;8(3):207–211.
7. Asfour V, Smythe E, Attia R. Vascular injury at laparoscopy: a guide to management. *J Obstet Gynaecol.* (2018) 38:598606. doi: 10.1080/01443615.2017.1410120

# UPORABA ENERGETSKIH INŠTRUMENTOV V GINEKOLOŠKO ONKOLOŠKI KIRURGIJI

## Use of energy instruments in gynecology oncological surgery

Borut Kobal

---

### Povzetek

V zadnjih treh desetletjih so bili uvedeni različni novi energetske instrumenti za izboljšanje učinkovitosti kirurških posegov. Z uvedbo minimalno invazivne kirurgije (MIK) v kirurško zdravljenje nekaterih ginekoloških rakov, je postala uporaba energetskih instrumentov nujna za izvedbo teh posegov. Pri odprtih operacijah ginekoloških rakov energetske instrumenti pomembno skrajšajo operativni čas, zmanjšajo obseg šivalnega materiala v trebušni votlini, ter s tem hitreje celjenje reseciranih organov z manj granulacij, nekroze in okužb v primerjavi s klasičnim šivalnim materialom. Pri kirurgiji, tako pri MIK, kot pri klasični odprti v naših okoljih najpogosteje uporabljamo električne energetske instrumente ter ultrazvočno energijo. V prispevku na kratko podajamo osnove obeh energij, njihove učinke na tkivu in primerjavo teh dveh energij.

*Ključne besede:* Energetske instrumenti, elektrokirurgija, harmonični skalpel, ginekološki raki

### Uvod

V zadnjih treh desetletjih so bili uvedeni različni novi energetske instrumenti za izboljšanje učinkovitosti kirurških posegov – bodisi za doseganje želenega obsega disekcije tkiva, natančnejše resekcije in sočasne hemostaze, bodisi za skrajšanje operativnega časa in pooperativnih zapletov.

Ginekološke rake v zgodnjih stadijih praviloma zdravimo kirurško z odstranitvijo prizadetega organa in razširitvijo posega za oceno razširjenosti rakave bolezni. Pri zgodnjem raku materničnega vratu radikalno odstranimo maternico s pripadajočimi parametriji in regionalne bezgavke. Podobno tudi pri raku endometrija, kjer odstranimo tudi adneксе. Oba posega sta danes možna tudi z minimalno invazivnim pristopom – laparoskopijo. Slednje, v odvisnosti od predoperativne ocene, lahko kot metodo izbora uporabimo tudi pri mejno malignem in zgodnjem stadiju invazivnega raka jajčnika, tako za odstranitev obolelih organov kot za oceno napredovanja bolezni, ki jo zahtevajo smernice. Brez uporabe energetskih instrumentov taka napredna minimalno invazivna kirurgija praktično ne bi bila izvedljiva.

Kirurgija pri napredovalem raku jajčnika je praviloma citoreduktivna, kar v praksi pomeni številne resekcije organov in tkiv ne samo v področju male medenice ampak tudi v zgornjem abdomnu. Med pogostejšimi so to, poleg ekstraperitonealne odstranitve rodil, tudi resekcije debelega ali tankega črevesa, resekcija peritoneja, odstranitve povečanih bezgavk ob velikih žilah in podobno.

Energetski inštrumenti nam pri tako obsežnih operativnih posegih pomembno skrajšajo operativni čas, zmanjšajo obseg šivalnega materiala v trebušni votlini, ter s tem hitrejšje celjenje reseciranih organov z manj granulacij, nekroze in okužb v primerjavi s klasičnim šivalnim materialom. Privlačnost energetskih inštrumentov je v veliki meri posledica njihove enostavne uporabe, raznolikih konfiguracij in dokazane uporabnosti za hemostazo, disekcijo tkiva in ablacijo. Vendar je njihova uporaba varna le takrat, ko poznamo delovanje instrumentov, njihove zmožnosti, in omejitve. Žal veliko kirurgov premalo pozna mehanizem delovanja energetskih instrumentov ter njihove biološke učinke na tkivo in s tem nehoti ne izkoristi vseh njihovih prednosti, obenem pa se ne zaveda tudi potencialnih nevarnosti, ki jih prinašajo različne energije. Tako lahko energetske naprave povzročijo hude zaplete, vključno s požari v operacijski sobi, nenamernimi poškodbami tkiva in motnje drugih medicinskih naprav (npr. srčni spodbujevalniki).

Pri laparoskopski kirurgiji kot pri obsežnih odprtih posegih pri kirurgiji jajčnika v naših okoljih najpogosteje uporabljamo električne energetske instrumente ter ultrazvočno energijo. V prispevku na kratko podajamo osnove obeh energij, njihove učinke na tkivu in primerjavo teh dveh energij.

### **Elektrokirurški energetske inštrumenti**

Električni tok, ki ga uporabljamo v kirurgiji in ga imenujemo radio-frekventni tok (RF-tok), zahteva od kirurga poznavanje osnovnih principov elektrofizike in njenih bioloških učinkov. RF-tok pridobimo s pomočjo generatorjev; ti pretvarjajo gospodinjski izmenični tok s frekvenco 60 Hz v tok s frekvencami nad 100 000 Hz, ki ne povzročata nevromuskularne vzdražljivosti. Elektrokirurgija je proizvodnja in distribucija RF-toka med 400 in 40 000 KHz skozi tkivo med aktivno in disperzno elektrodo. Električna energija se zaradi upora v tkivih pretvarja v toplotno, ta pa omogoči različne učinke v tkivih, odvisno od dviga temperature.

### **Biološki učinki radio-frekventnega toka**

Sprememba polarnosti, ki nastane pri prehodu RF-toka skozi celico, povzroči nihanje citoplazemskih kationov in anionov, kar pripelje do trenja, ki dviguje temperaturo v celici. V praktičnem smislu bo torej RF-tok povzročil izparevanje ali izsuševanje - koagulacijo tkiva. Enakomerno in linearno izparevanje omogoča, da tkivo prerežemo, medtem ko je koagulacija lahko homogena in globoka ali pa površinska, odvisno od višine in modulacije napetosti.

Bipolarna tehnologija združuje aktivno in povratno elektrodo v elektrokirurškem instrumentu v obliki dveh malih polov. RF-tok se simetrično prevaja skozi tkivo, zajeto med poloma, v obratnih smereh vsako polovico ciklusa. Zahteve po jakosti toka so zaradi velike gostote med poloma manjše. Uporabljamo zelo gost, neprekinjen RF-tok nizke napetosti z biološkimi učinki izsušitve in koagulacije. Prednosti bipolarne tehnologije so, poleg manjše nevarnosti poškodb okolnih struktur zaradi alternativne ozemljitve in kapacitivnosti, v manjši termični travmi tkiva zunaj obeh polov. Prav tako lahko varno koaguliramo tkiva, potopljena v tekočino.

## Napredna bipolarna koagulacija – lepljenje

Tehnološki razvoj na področju bipolarnе elektrokirurgije je prinesel pomembne novosti v izrabi te energije ter predvsem izboljšal hemostatske učinke in zmanjšal možnost poškodbe okolnih tkiv. Takšno obliko bipolarnе energije danes imenujemo 'napredna – angl. advanced', glede na biološki učinek pa 'lepljenje - angl. sealing'. Pomembna razlika med biološkima učinkoma klasične bipolarnе energije in napredne je, da hemostazo pri prvi dosegamo s karbonizacijo tkiva, pri drugi pa z denaturacijo kolagena in elastina, ki privede do zlepljenja žile. Z elektrofizikalnega stališča pa se bipolarni energiji ločita v različnem dovajanju RF-tokov. Pri napredni bipolarni elektrokirurgiji dovajamo v tkivo gost tok nizke napetosti nadzorovano, da ne pride do karbonizacije.

Danes instrumenti, ki omogočajo učinke napredne bipolarnе koagulacije, postopoma zamenjujejo klasično bipolarno koagulacijo, saj nudijo boljše koagulacijske učinke z manj stranskih poškodb na tkivu. Med prvimi je te instrumente ponudil Covidien, danes pa so se mu pridružili tudi drugi proizvajalci kot sta Ethicon Endo surgery in Olympus. Vsi proizvajalci zagotavljajo lepljenje žil do 7mm in minimalno lateralno poškodbo tkiv. Dejansko lahko dosegamo te rezultate le ob popolnoma izoliranih žilah in pravokotni aplikaciji, kar je v praksi težko dosegljivo, zato ne smemo pričakovati absolutne hemostaze, kar pa ne zmanjšuje prednosti napredne bipolarnе koagulacije. Številne meta analize, ki so bile objavljene v zadnjih dvajsetih letih so pokazale krajše operativne čase, zmanjšanje krvavitve med operativnim posegom, hitrejše celjenje in krajšo hospitalizacijo v primerjavi s klasičnim zagotavljanjem rezanja in hemostaze, (monopolarna kirurgija, šivi, klipi) in varno uporabo v kirurgiji.

## Ultrazvočna energija

Namen izrabe ultrazvočnih vibracij za rezanje in koagulacijo je bil predvsem v zmanjšanju neugodnih stranskih učinkov elektrokirurgije. Med najbolj uporabnimi instrumenti, ki izrabljajo to energijo je Harmonični skalpel proizvajalca Ethicon Endo Surgery. Pri harmoničnem skalpelu se električna energija pretvarja v mehansko s pomočjo piezoelektričnih kristalov v ročici instrumenta. Sistem povzroči vibriranje aktivne konice s stalno frekvenco 55,5 kHz, pri čemer se dolžina iztega ročice lahko spreminja od 50 do 100 um, kar ima različne učinke v pogledu rezanja in koagulacije. Ultrazvočna energija izzove v tkivu naslednje reakcije:

- *rezanje*: vibracije prekinejo tkivo zaradi raztezanja nad mejo elastičnosti;
- *kavitacija*: sprememba tlaka v celicah povzroči izparevanje vode pri nizkih temperaturah. Prerazporeditev vode ekstracelularno omogoča boljšo in natančnejšo preparacijo tkiv;
- *koaptacija*: vibracije aktivne elektrode povzročijo defragmentacijo proteinov z razbitjem terciarnih vodikovih vezi. Tako nastali koaptati so lepljivi in zlepijo manjše žile, kolagen razpade, a ne denaturira;
- *koagulacija*: vibracije v tkivu povzročijo počasno denaturacijo beljakovin in tvorbo koagulov v večjih žilah (Feil, 1998).

Vsi efekti se med uporabo instrumenta dogajajo istočasno, lahko pa jih uporabimo tudi ločeno, glede na potrebe kirurgije. Efekti v tkivu so odvisni od vrste tkiva, količine vode v tkivih, izbire dolžine ročice, izvajanja napetosti in pritiska v tkivu in trajanja aplikacije energije. Pri slednjih

dveh, sta za doseganje optimalnih rezultatov uporabe potrebni znanje in določena mera izkušenj.

Prednosti ultrazvočne energije so predvsem v odsotnosti znanih zapletov elektrokirurgije in manjši možnosti poškodbe okolnih tkiv. Ker je aktivna konica čvrsta, omogoča samostojno rezanje tudi v čvrstejšem vezivnem tkivu, Slabost sta predstavljala relativno počasno rezanje ter para, ki je nastajala kot posledica izhlapevanja vode. Z razvojem pametnega generatorja se instrument prilagaja tkivu in je zato hitrejši in se manj segreva.

### **Primerjava ultrazvočne in električne energije**

Izbira posamezne energije ima s strani kirurgov predvsem subjektivno ozadje, ki ga je težko vrednotiti, zato v primerjavah med posameznimi sistemi kot tudi znotraj njih praviloma uporabljamo objektivne parametre kot so: jakost pritiska na tkivo, hitrost vzpostavitve efekta in toplotno širjenje v okolico. Ena resnih analiz je primerjala tri napredne bipolarne instrumente s harmoničnim skalpelom. Ugotovljeno je bilo da ima harmonični skalpel najmanjše toplotno širjenje vendar tudi najmanjšo jakost pritiska na tkivo v primerjavi z naprednimi električnimi instrumenti (Lamberton et al., 2008).

Deset let kasneje je Cheng objavil krovno meta analizo, ki je primerjala harmonični skalpel s konvencionalnimi tehnikami rezanja in hemostaze (monopolarna elektrokirurgija, klasična ligacija, klipi) pri rakavih bolnikih in dokazal prednosti uporabe energetskega instrumenta v večini priskovanih parametrov (čas trajanja operativnega posega, izguba krvi, krajši čas hospitalizacije in manj zapletov). Pomankljivost analize je, da parametrov ni primerjala z naprednimi bipolarnimi električnimi instrumenti, ki so v preteklosti dosegali podobne rezultate. Analiza vseeno daje izhodišča kirurgu pri izbiri energetskega instrumenta.

Z razvojem generatorja zadnje generacije instrument zazna spremembe v tkivu znotraj čeljusti in dovaja optimalno količino energije ter uravnava temperaturo. Inštrument se zato manj segreva in deluje hitreje.

### **Zaključek**

Pri kirurgiji ginekoloških rakov predstavlja danes uporaba energetskih instrumentov standard za izboljšanje operativnih parametrov, kot so skrajšanje časa operativnega posega, natančna brez krvna disekcija, zmanjšanje zapletov celjenja reseciranih organov in s tem kvalitetnejše okrevanje. V ospredju uporabe so napredni bipolarni električni instrumenti in harmonični skalpel, ki temelji na ultrazvočni energiji.

Ultrazvočna energija je po naših izkušnjah v ginekološki kirurgiji enakovredna električni. Pri vezivnem tkivu ima glede koagulacijskih efektov pred slednjo celo prednost, dokazano ima najnižjo lateralno širjenje toplote in je ustrezna izbira predvsem pri laparoskopski kirurgiji raka maternice.

## Literatura

1. Battig CG. Electrosurgical burn injuries and their prevention. *JAMA*, 1968; 204, 1025-9.
2. Esposito JM. The laparoscopist and electrosurgery. *Am J Obstet Gynecol*, 1976; 126, 633-7.
3. Feil W. Ultracision-The Harmonic Scalpel. *User Manual. Ethicon Endo-Surgery*. 1998.
4. Garry RRH.. Instrumentation for Laparoscopic Surgery. Laparoscopic Hysterectomy. . *Oxford: Blackwell Science*, 1993;36.
5. Sutton C. Power sources in endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1995; 7, 248-56.
6. Lamberton GR, Hsi RS, Jin DH, Lindler TU, Jellison FC, Baldwin DD.. Prospective comparison of four laparoscopic vessel ligation devices. *J Endourol*. 2008; 22, 2307-12.
7. Lyons SD, Law KSK. Laparoscopic vessel sealing technologies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:301–7.
8. Kirmizi S, Kayaalp C, Karagul S, et al. Comparison of Harmonic scalpel and Ligasure devices in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2017;12(1):28-31.
9. Cheng, H., Clymer, J.W, Sadeghirad, B. *et al*. Performance of Harmonic devices in surgical oncology: an umbrella review of the evidence. *World J Surg Onc*. 2018; **16**, 2.



## RAK MATERNIČNEGA VRATI, FIGO STADIJ IB2-IB3 Cervical cancer, FIGO stage IB2-IB3

Branko Cvjetičanin, Vid Janša

---

### Povzetek

Globalno gledano rak materničnega vratu predstavlja velik javnozdravstveni problem. V razvitih državah je sicer incidenca raka materničnega vratu v upadanju, zaradi učinkovitih metod presejanja pa večkrat odkrijemo predrakave spremembe na materničnem vratu, prav tako tudi rak materničnega vratu večkrat ugotovimo v zgodnjih stadijih. Zdravljenje lokalno omejenega raka materničnega vratu je lahko kirurško. V primeru lokalno napredovelega raka materničnega vratu pa je temeljno zdravljenje s kemoradioterapijo. Pomembno je, da s predoperativnimi diagnostičnimi postopki ocenimo stadij bolezni in izberemo pravilno obliko zdravljenja. Izogniti se namreč želimo radikalnemu kirurškemu zdravljenju, ki mu sledi radikalna kemoradioterapija, saj to za bolnico pomeni večje tveganje zapetov po zdravljenju (zgodnjih in poznih). Glede radikalnega kirurškega zdravljenja so številna odprta vprašanja. Vloga radikalnega kirurškega zdravljenja ni povsem jasna v primeru tumorjev omejenih na maternični vrat večjih od 4 cm (IB3), saj ob uveljavljenih kriterijih že sama velikost tumorja, ki je znana predoperativno, pomeni večjo verjetnost potrebe po adjuvantnem obsevanju. Še vedno je aktualno tudi vprašanje minimalno invazivnih kirurških posegov pri zdravljenju raka materničnega vratu.

*Ključne besede: rak materničnega vratu, kirurško zdravljenje, radikalna histerektomija, radioterapija*

### Uvod

Rak materničnega vratu je globalno gledano velik javnozdravstveni problem. Obstajajo geografske razlike v pojavnosti raka materničnega vratu, ki odražajo predvsem razlike v razširjenosti okužbe s humanim papilomavirusom (HPV) in neenakosti pri dostopu do ustreznega presejanja in zdravljenja. V Sloveniji rak materničnega vratu predstavlja približno 1,5 % vseh novo odkritih rakov. Zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru programa ZORA se je pojavnost v zadnjih letih prepolovila. Po podatkih iz Registra raka Slovenije je leta 2018 na novo zbolelo 108 žensk in umrlo 42 žensk, kar nas uvršča med države z najnižjo pojavnostjo in umrljivostjo zaradi raka materničnega vratu. V letu 2020 je bilo sicer odkritih 11 primerov raka materničnega vratu več kot je povprečje zadnjih 10 let, verjetno na račun slabše pregledanosti bolnic v času pandemije COVID 19. Prva tako se manjša umrljivost zaradi raka materničnega vratu. V zadnjih desetih letih se starostno standardizirana umrljivostna stopnja povprečno zmanjšuje za okoli 3,5 % na leto, kar pripisujemo zgodnjemu odkrivanju raka.

## 1. Pregled smernic kirurškega zdravljenja raka materničnega vratu

Posodobljene ESGO/ESTRO/ESP smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu so izšle leta 2023. Bolnica z rakom materničnega vratu mora biti obravnavana na multidisciplinarnem ginekološko-onkološkem konziliju, ki določi diagnostični in terapevtski načrt.

V primeru **FIGO stadijev 1A1 in 1A2** je ustrezno zdravljenje konizacija ali enostavna histerektomija, ki ji lahko pridružimo biopsijo varovalne bezgavke v primeru prisotne limfovaskularne invazije.

V primeru **FIGO stadijev 1B1, 1B2 in 2A1** v poštev prihaja radikalno kirurško zdravljenje. Osnovno načelo pri odločanju glede načina zdravljenja pri the bolnicah je želja, da se izognemo kombinaciji radikalnega kirurškega posega in obsevanja. Kombinirano zdravljenje za bolnico namreč pomeni večje tveganje za zaplete in posledično slabšo kakovost življenja. Obsevanje je potrebno pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (širjenje tumorja v parametrije, pelvične bezgavke z metastazami, pozitivni kirurški robovi) in pri bolnicah z srednjim tveganjem (glede na velikost tumorja, invazijo v cervikalno stromo in limfovaskularno invazijo).

Laparotomija je standardni kirurški pristop ob izvajanju radikalne histerektomije. V letu 2018 je Ramirez s sodelavci objavil prospektivno, randomizirano LACC študijo, kjer so ugotavljali slabše rezultate pri bolnicah zdravljenih z minimalno invazivno radikalno histerektomijo (laparoskopija, robotsko asistirana laparoskopija). Vseeno vprašanje minimalno invazivnega kirurškega pristopa ni povsem pojasnjeno, predvsem v primeru bolnic z majhnimi tumorji, ki so bili predhodno v celoti odstranjeni z konizacijo (prav tako študija ni primerjala rezultatov laparoskopsko asistirane vaginalne radikalne histerektomije). Tudi smernice dovoljujejo takšen pristop v centrih z zadostnimi izkušnjami in po ustrezni pojasnilni dolžnosti. Glede na raziskave, ki so in še vedno potekajo, je ključnega pomena pri minimalno invazivnem kirurškem pristopu popolno izogibanje manipulatorjem maternice in formacija vaginalne manšete. Pred začetkom radikalne histerektomije je potrebno opredeliti status bezgavk – predoperativno z slikovno diagnostiko (UZ, MRI, CT, PET CT) in intraoperativno z biopsijo varovalne bezgavke ter histološko preiskavo v smislu zaledenelega reza. V kolikor v tej stopnji operacije ugotovimo prisotnost zasevkov v bezgavkah od radikalne histerektomije odstopimo (operacijo lahko nadaljujemo v smislu zamejitve bolezni z paraaortno limfadenektomijo). V primeru, da z metodo zaledenelega reza v varovalnih bezgavkah pelvično ne dokažemo zasevkov, pa nadaljujemo z radikalno operacijo, ki vključuje radikalno pelvično limfadenektomijo ter radikalno histerektomijo. V primeru HPV povezanih tumorjev pri mlajših bolnicah je možna ohranitev jajčnikov z namenom preprečevanja pomenopavznih težav. V izjemnih primerih, pri mlajši bolnici z željo po ohranitvi rodne sposobnosti in z HPV povezanim tumorjem manjšem od 2cm je možna presoja o kirurških posegih z ohranitvijo rodne zmožnosti (trahelektomija/radikalna trahelektomija).

Glede vloge kirurškega zdravljenja v primeru **FIGO stadija 1B3** so dokazi zelo omejeni. Odločitev za operacijo zahteva modifikacijo standardnih kriterijev za odločitev glede adjuvantnega obsevanja z namenom izogniti se kombinaciji radikalne kirurgije in adjuvantnega obsevanja. Bolnico je potrebno obravnavati na multidisciplinarnem ginekološko-onkološkem konziliju, kjer jo moramo seznaniti s prednostmi in slabostmi obeh možnosti zdravljenja ter o

vseh dilemah pri odločitvi o načinu zdravljenja. V primeru odločitve za radikalno kirurško zdravljenje je indicirana radikalna histerektomija tipa C z radikalno pelvično limfadenektomijo

## 2. Prihodnost radikalne histerektomije

V multicentrični randomizirani študiji SHAPE (*Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment*), ki je vključevala 700 žensk z zgodnjim stadijem, nizko rizičnim rakom materničnega vratu, je bila enostavna histerektomija primerljiva z radikalno histerektomijo glede ponovitve raka v medeničnem predelu po treh letih. Enostavna histerektomija je bila povezana z manj zapleti. Avtorji so ugotavljali, da retrospektivni podatki kažejo, da je pojavnost infiltracije v parametrije pri bolnicah z zgodnjim stadijem nizko rizičnega raka materničnega vratu nizka, kar postavlja vprašanja o potrebi po radikalni histerektomiji pri teh bolnicah. V SHAPE študiji so primerjali radikalno histerektomijo z enostavno histerektomijo, vključno z oceno bezgavk, pri bolnicah z nizko rizičnim rakom materničnega vratu (lezije  $\leq 2$  cm in z omejeno stromalno invazijo na manj kot 50% oziroma 10mm). Primarni izid, ki so ga opazovali, je bila ponovitev bolezni v mali medenici po treh letih. Vnaprej določena meja neinferiornosti za razliko med skupinama v medenični ponovitvi po treh letih je bila 4 odstotne točke. Med 700 pacientkami, ki so bile randomizirane (350 v vsaki skupini), je večina imela tumorje FIGO stadija IB1 (91,7%), večina tumorjev je bila ploščatoceličnih karcinomov (61,7%) gradusa 1 ali 2 (59,3%). S srednjim časom spremljanja 4,5 leta je bila incidenca medenične ponovitve po treh letih 2,17% v skupini z radikalno histerektomijo in 2,52% v skupini z enostavno histerektomijo z absolutno razliko 0,35 odstotne točke (90% interval zaupanja -1,62 do 2,32). Incidenca urinske inkontinence je bila nižja v skupini z enostavno histerektomijo. Incidenca retence urina v skupini z enostavno histerektomijo je bila prav tako nižja kot v skupini z radikalno histerektomijo v roku 4 tednov po operaciji (0,6% v primerjavi z 11,0%;  $p < 0,001$ ) in po 4 tednih (0,6% v primerjavi z 9,9%;  $p < 0,001$ ). Avtorji poudarjajo, da rezultatov ni mogoče posplošiti na bolnice, ki ne ustrezajo merilom za nizko rizično bolezen, uporabljenim v študiji: lezije, ki merijo  $\leq 2$  cm in invazijo  $< 50\%$  v stromo materničnega vratu ali v globino  $< 10$  mm ali oboje.

Izsledki SHAPE raziskave kažejo na vprašljivo dobrobit radikalne histerektomije pri nizkorizičnih tumorjih stadija IB1.

Po drugi strani so vseeno odprta vprašanja glede kirurškega zdravljenja tumorjev z srednjim tveganjem za ponovitev bolezni (negativne pelvične bezgavke in kombinacija dejavnikov tveganja: velikost tumorja  $\geq 2$  cm, prisotnost limfovaskularne invazije, globoka strome materničnega vratu). Vloga adjuvantnega zdravljenja pri teh bolnicah ostaja sporna, mednarodne smernice pa trenutno kot možnost zdravljenja dopuščajo tako radikalno operacijo samo kot tudi radikalno operacijo, ki ji sledi adjuvantna (kemo)radioterapija. Dokazi o učinkovitosti adjuvantne radioterapije izhajajo iz ene same randomizirane študije GOG 92, ki je primerjala učinek adjuvantne pelvične radioterapije z drugo skupino bolnic, pri katerih je bila napravljena radikalna histerektomija z pelvično limfadenektomijo brez adjuvantnega zdravljenja. V tej raziskavi je bila adjuvantna radioterapija povezana z 47% zmanjšanjem tveganja za ponovitev bolezni. Vendar je imela raziskava GOG 92 številne omejitve. Dejavniki tveganja niso bili enakomerno porazdeljena v obeh skupinah, saj je bilo v skupino bolnic pri katerih je bila opravljena samo radikalna operacija, vključenih več bolnic z limfovaskularno invazijo ter s tumorji večjimi od 4 cm. Skupna stopnja ponovitve bolezni pri bolnicah pri katerih je bila opravljena samo radikalna operacija je dosegla 28%, pri čemer je bilo 67% ponovitev v

medeničnem predelu. Ti rezultati so, glede na pričakovanja, ki jih imamo ob radikalnem kirurškem zdravljenju, zelo slabi.

Cibula s sodelavci pa je leta 2018 v retrospektivni študiji primerjal izid bolnic z srednjim tveganjem po dveh strategijah zdravljenja v treh ustanovah. V eni ustanovi adjuvantno zdravljenje ni bilo izvedeno ne glede na velikost tumorja, medtem ko sta preostali dve ustanovi sledili tradicionalnim 'GOG kriterijem' in vse bolnice z vmesnim tveganjem napotili na adjuvantno zdravljenje. Le dve izmed 127 bolnic sta imeli ponovitev bolezni v medenici po radikalni operaciji v skupini brez adjuvantnega zdravljenja, z medianim spremljanjem 6 let. Nobena od onkoloških spremenljivk, kot so skupna stopnja ponovitve, skupno preživetje ali specifično preživetje bolezni, ni bila drugačna od kontrolne skupine bolnic, ki so prejele adjuvantno radioterapijo. Lokalni nadzor bolezni v obeh skupinah je bil boljši od rezultatov prvotne GOG študije. Vse več nedavnih retrospektivnih študij podpira te ugotovitve.

Leta 2022 je bila zasnovana in načrtovana študija CERVANTES, z namenom da bi ugotovili, ali je radikalna operacija sama po sebi neinferiorna od kombiniranega zdravljenja z radikalno operacijo, ki ji sledi adjuvantna (kemo)radioterapija, pri preživetju brez bolezni pri bolnicah z rakom materničnega vratu z srednjim tveganjem.

## **Zaključek**

V zadnjih letih se pri številnih onkoloških boleznih kaže trend modifikacije terapije glede na lastnosti tumorja in same bolnice. V prihodnje lahko pričakujemo, da se bodo indikacije za radikalno kirurško zdravljenje spremenile. Pri tumorjih nižjih stadijev bo radikalnost zmanjšana. Obstaja pa možnost, da bo tudi pri bolnicah s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni ponovno v ospredje prišlo radikalno kirurško zdravljenje.

## **Literatura**

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023\* International Journal of Gynecologic Cancer 2023;33:649-666.
2. Cibula D, Abu-Rustum NR, Fischerova D, et al. Surgical treatment of "intermediate risk" lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy-A retrospective cohort study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2018;151(3):438-443.
3. Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020;10(4):220-234.
4. Carneiro VCG, Batista TP, Andrade MR, et al. Proof-of-concept randomized phase II non-inferiority trial of simple versus type B2 hysterectomy in early-stage cervical cancer  $\leq 2$  cm (LESSER). Int J Gynecol Cancer. 2023;33(4):498-503.
5. Cibula D, Borčinová M, Kocian R, et al. CERVANTES: an international randomized trial of radical surgery followed by adjuvant (chemo) radiation versus no further treatment in patients with early-stage, intermediate-risk cervical cancer (CEEGOG-CX-05; ENGOT-CX16) International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:1327-1331.

# OHRANJANJE PLODNOSTI PRI BOLNICAH Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU IN RAKU JAJČNIKOV

## Fertility sparing management in patients with cervical and ovarian cancer

Jure Knez

---

### Povzetek

Rak materničnega vratu je relativno pogosto odkrita bolezen v reproduktivnem obdobju in ohranitev reproduktivne sposobnosti je pomemben vidik načrtovanja zdravljenja. Izbranim bolnicam z rakom materničnega vratu v zgodnjem stadiju, z nizkim tveganjem in velikostjo tumorja  $\leq 2$  cm lahko ponudimo več načinov kirurškega zdravljenja z ohranitvijo plodnosti. Pred kirurškim zdravljenjem je potrebno izključiti morebitne zasevke v bezgavkah. Izmed kirurških posegov danes uporabljamo konizacijo, enostavno trahelektomijo in radikalno trahelektomijo, ki jo je mogoče izvesti na vaginalni, abdominalni ali minimalno invazivni način. Radikalna trahelektomija je pokazala enakovreden onkološki izid v primerjavi z radikalno histerektomijo. Zdi se, da imajo vsi kirurški pristopi za radikalno trahelektomijo odlično preživetje s primerljivimi onkološkimi rezultati. Kljub temu imajo pacientke, pri katerih se opravi vaginalna trahelektomija, glede na trenutne podatke, boljše izzide nosečnosti v primerjavi z drugimi načini. Pri bolnicah z večjimi tumorji (2-4 cm) je alternativna možnost neoadjuvantna kemoterapija, ki ji sledi konzervativna operacija. Ta način zdravljenja sicer danes še ni priporočljiv v rutinski klinični praksi in je eksperimentalne narave. V prihodnosti lahko pričakujemo, da bodo rezultati trenutno potekajočih raziskav omogočili lažje svetovanje glede najprimernejšega pristopa k zdravljenju pri bolnicah z rakom materničnega vratu, ki si želijo ohranitev reproduktivne sposobnosti.

*Ključne besede: rak materničnega vratu; ohranitev reproduktivne sposobnosti; konizacija; trahelektomija;*

### Uvod

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak pri ženskah v svetovnem merilu in prizadene ženske bistveno mlajše kot večina drugih malignih bolezni. Približno 42 % žensk z diagnozo raka materničnega vratu je starih  $\leq 45$  let. V kombinaciji z naraščajočim trendom odlaganja rojstva otrok, lahko pričakujemo, da vse večji delež žensk v času postavitve diagnoze želi ohraniti svojo reproduktivno sposobnost. Nedavne študije so pokazale, da neplodnost, ki je povezana s posledicami zdravljenja lahko povzroči trajne čustvene in fizične posledice pri bolnicah, ki so preživele zdravljenje raka.

V Sloveniji smo sicer zaradi učinkovitega presejalnega programa v zadnjih dveh desetletjih beležili upad incidence raka materničnega vratu. Leta 2020 je tako bilo med 131 bolnicami z diagnozo rak materničnega vratu 49 bolnic (37 %) mlajših od 50 let in 27 (21 %) mlajših od 40 let.

## Zdravljenje raka materničnega vratu z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti

Primarno zdravljenje zgodnjega ali lokaliziranega raka materničnega vratu temelji na kirurškem zdravljenju. V zadnjih letih se zaradi napredka v razumevanju mehanizmov bolezni spreminjajo tudi kirurški pristopi k zdravljenju bolezni. V tem prispevku bomo predstavili nekatere novosti v smernicah pri obravnavi bolnic z rakom materničnega vratu, ki si želijo ohraniti plodnost.

Čeprav radikalna histerektomija ter predvsem kombinacija kemoterapije z radioterapijo medenice ostaja zdravljenje izbora pri napredovali bolezni, lahko ženske v zgodnjih stadijih bolezni (stadij IB1 ali nižji) razmislijo o operaciji, ki ohranja plodnost. Najpomembnejša dejstva, ki jih moramo upoštevati kadar svetujemo ženskam z željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti so, da mora zdravljenje imeti primerljiv onkološki izid v primerjavi s standardnim načinom zdravljenja. Prav tako je potrebno upoštevati možnosti zanositve in tudi uspešne donositve po takšnem zdravljenju.

Kirurgija z ohranitvijo plodnosti (ang. "fertility-sparing surgery" oz. FSS) je izraz, ki vključuje tako radikalno trahelektomijo (RT) (vključno z vaginalnim, abdominalnim in minimalno invazivnim pristopom) kot tudi konizacijo ali enostavno trahelektomijo. RT vključuje skoraj popolno resekcijo materničnega vratu, zgornjega dela nožnice in okoliškega tkiva. Čeprav je tveganje za ponovitev raka še vedno majhno, obstajajo pomembna tveganja neplodnosti in zapletov v nosečnosti pri ženskah, ki zanosijo.

Raziskave so poročale o zelo različnih stopnjah zanositve po FSS, zato je zelo težko svetovati ženskam, ki želijo vedeti, kakšne so njihove možnosti za nosečnost, če se odločijo za ta pristop. Vaginalni in minimalno invazivni pristopi RT imajo lahko ugodnejše rezultate za reprodukcijo, pri čemer je tveganje za ponovitev bolezni podobno. Vendar se poročane stopnje nosečnosti zelo razlikujejo, in sicer od 5 % do 88 % pri vaginalni RT in od 13 % do 67 % pri abdominalni RT. Tudi poročane stopnje živorojenih otrok med temi nosečnostmi so zelo različne, in sicer od 27 % do 80 % pri vaginalni RT in od 16 % do 100 % pri abdominalni RT (pri čemer je 50 % rojstev zelo prezgodnjih). Ena od glavnih omejitev številnih raziskav je, da ni jasno, koliko žensk, ki so se zdravile, je aktivno poskušalo zanositi in ali je imelo dostop do reproduktivne oskrbe. Zato je med ženskami, pri katerih je bila opravljena RT, še vedno precejšnja heterogenost. Prav tako je potrebno upoštevati čas spremljanja po zdravljenju, ki se tudi razlikuje med različnimi raziskavami.

Smernice tako prepoznavajo različne pristope glede na stadij tumorja in druge dejavnike tveganja, kot sta histološki podtip in limfovaskularna invazija. Ob ustreznem razumevanju tveganja in pričakovanih izidih je zdravljenje z ohranitvijo plodnosti možno pri tumorjih velikosti do 2 cm, histološko lahko gre za ploščatocelični karcinom ali s HPV povezan adenokarcinom. Izključitveni kriterij za ohranitev plodnosti so pozitivne bezgavke kot tudi histološko netipični, agresivni tumorji (nevroendokrini karcinom, adenokarcinom nepovezan s HPV, karcinosarkom, itd.). Pomembno je poudariti, da se je leta 2018 spremenila tudi FIGO klasifikacija raka materničnega vratu, ki sedaj razlikuje v stadiju IB tumorje velikosti do 2 cm (stadij IB1), od 2 – 4 cm (stadij IB2) in večje od 4 cm (stadij IB3). Temu sledi tudi posodobljena TNM klasifikacija iz leta 2020. Na splošno velja, da so kandidatke za zdravljenje z ohranitvijo plodnosti bolnice z rakom do stadija FIGO IB1. Zdravljenje bolnic s tumorji stadija IB2 danes še vedno velja za eksperimentalno in se naj ne bi uporabljalo v rutinski klinični praksi.

Na splošno velja, da generalno obstaja pet kirurških možnosti za FST; konizacija, enostavna trahelektomija, vaginalna radikalna trahelektomija, abdominalna radikalna trahelektomija (preko laparotomije, laporoskopsko ali robotsko) in neoadjuvantna kemoterapija, ki ji sledi konzervativna operacija v kombinaciji s konizacijo ali trahelektomijo.

Pred pričetkov zdravljenja je potrebna dobra predoperativna diagnostika, ki vključuje tako klinični pregled, histopatološki pregled vzorca kot tudi slikovno diagnostiko za opredelitev lokalne razširjenosti tumorja in izključitev oddaljenih metastaz. Za lokalno oceno lahko danes uporabimo transvaginalni ultrazvok, ki ga mora izvesti izkušen operater ali preiskavo male medenice z magnetno resonanco. Za obe metodi velja, da imata primerljivo diagnostično natančnost. Za oceno oddaljenih metastaz lahko uporabimo tako CT kot tudi PET-CT preiskavo.

### **Zdravljenje tumorjev stadija T1A1 in T1A2**

Tumorji stadija T1 se delijo glede na globino stromalne invazije v maternični vrat na T1A1 (do 3 mm globine) in T1A2 (med 3 in 5 mm globine). V teh primerih je možno uporabiti manj invazivne metode FST. Za T1A1 in T1A2 stadij velja, da je konizacija ali enostavna trahelektomija zadostna metoda zdravljenja, ne glede na LVSI status. V stadiju T1A1 v primeru LVSI negativnega tumorja ni potrebna ocena bezgavk. V primeru LVSI pozitivnega izvida pri T1A1 je smiselno razmisliti o možnosti ocene bezgavk, v tem primeru biopsiji varovalne bezgavke (SLN). V stadiju T1A2 pa je smiselno razmisliti o biopsiji varovalne bezgavke v primeru LVSI negativnega tumorja, v primeru LVSI pozitivnega tumorja pa je ta priporočljiva. V primeru odločitve za trahelektomijo, je priporočljivo za načrtovanje nosečnosti nastaviti na maternični vrat cerklažo.

### **Zdravljenje tumorjev stadija T1B1**

V vsakem primeru se zdravljenje prične z oceno bezgavk. Svetuje se opraviti SLN, v primeru, da je ta negativna, pa tudi kompletno pelvično limfadenektomijo. V primeru pozitivnih bezgavk se priporoča odstopiti od zdravljenja z ohranitvijo plodnosti in nadaljevati zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in obsevanja. Za zdravljenje LVSI negativnih tumorjev stadija T1B1 je konizacija ali enostavna trahelektomija zadosten način zdravljenja, možno pa je razmisliti tudi o radikalni trahelektomiji. Pri LVSI pozitivnih tumorjih je priporočljivo opraviti radikalno trahelektomijo (tip B). V primeru, da ni globoke stromalne invazije tumorja in v primeru, da pričakujemo z visoko verjetnostjo negativen endocervikalen rob, pa se lahko odločimo tudi za enostavno trahelektomijo. Po radikalni trahelektomiji se prav tako priporoča nastavitev permanentne cerklaže.

### **Stadij T1B2**

Številne ženske, ki želijo ohraniti plodnost, imajo tumorje materničnega vratu, ki ne ustrezajo obstoječim vključitvenim kriterijem. Neoadjuvantna kemoterapija (NAKT) v teh primerih lahko pripomore k zmanjšanju velikosti tumorja ter kasnejši možnosti manj radikalnega kirurškega pristopa.

Pregled literature objavljen leta 2021 je vključeval 249 bolnic z rakom materničnega vratu stadija IB2 po klasifikaciji FIGO 2018, pri katerih je bil opravljen NAKT, ki mu je sledil konzervativen kirurški poseg. Stopnja ponovitve bolezni je bila 6,1 %; dve pacientki sta zaradi bolezni umrli (1,8 %). Bilo je 64 nosečnosti, od katerih jih je 49 dočakalo porod živorojenega otroka (76,6 %). Bilo je šest prezgodnjih porodov (9,4 %). Sistematski pregled objavljen nedavno, ki je vključeval 205 bolnic s tumorji >2 cm je pokazal 12,8-odstotno stopnjo ponovitve bolezni in 2,8-odstotno stopnjo smrti po NAKT.

Trenutno je v poteku multicentrična raziskava CONTESSA, ki vključuje pacientke, mlajše od 40 let z rakom materničnega vratu FIGO 2018 stadija IB2, ki pred konzervativno operacijo prejmejo NAKT. V prihodnjih letih lahko tako pričakujemo več podatkov o tem, kakšen je najprimernejši pristop k zdravljenju bolnic s tumorji večjimi od 2 cm.

## Zaključek

Zdravljenje z ohranitvijo reproduktivne sposobnosti je možna alternativa radikalnemu kirurškemu pristopu pri mladih bolnicah z rakom materničnega vratu zgodnjega stadija (ploščatocelični karcinom in s HPV povezan adenokarcinom), ki imajo želijo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. Priporočljiva je centralizirana obravnava v centrih s primernimi izkušnjami z zdravljenjem te bolezni. Svetovanje bolnicam mora vključevati onkološka in reproduktivna tveganja povezana s to vrsto zdravljenja, ter tveganje opustitve zdravljenja, ki ohranja plodnost, če so prisotni pozitivni resekcijski robovi ali prizadetost bezgavk. Vsaka nosečnost, ki sledi omenjenemu načinu zdravljenja se mora obravnavati kot tvegana in zahteva podrobno sledenje.

## Literatura

1. Burbano J., Heredia F., Sanabria D., Ardila E.G., Viveros-Carreño D., Rodriguez J. Neoadjuvant chemotherapy prior to fertility-sparing surgery in cervical tumors larger than 2 cm: A systematic review on fertility and oncologic outcomes. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021;31:387–398. doi: 10.1136/ijgc-2020-001765.
2. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(5): 649-66.
3. Hruda M, Robova H, Rob L, Halaska MJ, Drozenova J, Pichlik T, Malikova H. Twenty years of experience with less radical fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: Oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 2021; 163(1): 100-4.
4. Salman L, Covens A. Fertility preservation in cervical cancer – treatment strategies and indications. *Curr Oncol* 2024; 4 (31): 296 – 306.
5. Schuurman T, Zilver S, Samuels S, Schats W, Amant F, van Trommel N, Lok C. Fertility-Sparing Surgery in Gynecologic Cancer: A Systematic Review. *Review Cancers (Basel)* 2021; 13(5): 1008.



6. Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Schérier S, Leary A, Pautier P, Chargari C, Genestie C, Gouy S, Morice P. Cervical Cancer and Fertility-Sparing Treatment. *J Clin Med* 2021; 10 (21): 4825.

# Z BIOMARKERJI VODENO ZDRAVLJENJE PRI RAKU JAJČNIKOV

## Biomarker-guided targeted therapy in ovarian cancer

Petra Škerl, Srdjan Novaković

---

### Povzetek

Glede na priporočila mednarodnih strokovnih združenj, genetsko testiranje bolnic z epitelnim rakom jajčnikov izpostavlja določanje okvare homologne rekombinacije (HRD) za napoved odziva na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Opredelitev HRD vključuje biomarkerje kot so patogena različica (mutacija) v genih *BRCA1/2* (zarodna in somatska), povišana stopnja metilacije promotorske regije genov *BRCA1/2* in za HRD značilna genomska nestabilnost (GIS). GIS je lahko posledica patogenih različic (mutacij) in epigenetskih sprememb, tako v genih *BRCA1/2*, kot tudi v drugih genih vključenih v delovanje homologne rekombinacije. Za razliko od ESMO smernic, ki priporočajo samo genetsko testiranje HRD, je v smernicah NCCN poleg določanja HRD, v primeru ponovitve bolezni, opredeljeno tudi genetsko testiranje univerzalnih molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) *BRAF V600E* ter *NTRK* in *RET* genskih fuzij – biomarkerjev, s katerimi napoved zdravljenja temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil na osnovi molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka.

*Ključne besede:* rak jajčnikov, smernice, biomarkerji, zaviralci PARP, okvara homologne rekombinacije (HRD), *BRCA1/2*, *HRR* geni, TMB, MSI, *BRAF V600E*

### Uvod

V zadnjem desetletju je razvoj molekularno-genetskih metod, predvsem sekvenciranja druge generacije (NGS), omogočilo opredelitev molekularnih značilnosti tumorjev ter odprlo možnosti genetskega testiranja za različne molekularne biomarkerje, ki so med drugim pomembni pri načrtovanju bolniku prilagojenega zdravljenja.

Rak jajčnikov na podlagi molekularno-genetskih značilnosti zajema zelo heterogeno skupino. Večino (90%) karcinomov jajčnika predstavlja epitelni rak jajčnikov (EOC), ki ga na podlagi histopatoloških, imunohistoloških in molekularnih značilnosti delimo v pet osnovnih in najbolj pogostih podtipov: serozni karcinom visokega gradusa (HGSC; 70% EOC), endometrioidni karcinom (EC; 10% EOC), svetlocelični karcinom (CCC; 6 – 10% EOC), serozni karcinom nizkega gradusa (LGSC; 5% EOC) in mucinozni karcinom (MC; 3 – 4% EOC). Najbolj pogoste molekularno-genetske značilnosti posameznega podtipa so povzete po ESMO smernicah in so prikazane v Tabeli 1.

**Tabela 1: Molekularno-genetske značilnosti pri posameznih najpogostejših podtipih epitelnega raka jajčnikov.**

Podtip jajčnikov	epitelnega raka	Molekularno-genetske značilnosti
serozni karcinom gradusa (HGSC)	visokega	<i>TP53</i> <i>BRCA1/2</i> <i>HRD</i>
endometroidni karcinom (EC)		<i>CTNNB1</i> <i>ARID1A</i> <i>PTEN</i> <i>KRAS</i> <i>TP53</i> (EC visokega gradusa) MSI/dMMR
svetlocelični karcinom (CCC)		<i>ARID1A1</i> <i>PIK3CA</i> <i>PTEN</i> MSI/dMMR
serozni karcinom gradusa (LGSC)	nizkega	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i> <i>RAF</i> <i>NRAS</i> <i>PIK3CA</i>
mucinozni karcinom (MC)		<i>CDKN2A</i> <i>KRAS</i> <i>HER2 (ERBB2)</i>

### Molekularni biomarkerji pri načrtovanju tarčnega zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov

Genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnikov temelji na priporočilih (smernicah), ki so jih izoblikovala mednarodna strokovna združenja ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), in ASCO (American Society of Clinical Oncology). Glede na priporočila genetsko testiranje bolnic z epitelnim rakom jajčnikov zajema določanje HRD za napoved odziva na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov, ter v primeru ponovitve bolezni testiranje univerzalnih (*angl. agnostic*) molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) BRAF V600E in dokazovanje *NTRK* in *RET* genskih fuzij

### Okvara homologne rekombinacije (HRD)

Okvara homologne rekombinacije (HRD) je pomemben molekularni biomarker, ki napove učinkovitost odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov pri bolnicah z rakom jajčnikov. Zaviralci PARP proteinov najučinkoviteje delujejo na celice z okvarjeno homologno rekombinacijo. Vzrok za HRD je lahko patogene različice (mutacija) v genih *BRCA1/2* ali povišana stopnja metilacije promotorske regije genov *BRCA1/2*. Posledica okvare homologne rekombinacije pa je za HRD značilna genomska nestabilnost (GIS). Za bolnice z rakom jajčnikov, ki imajo dokazano patogeno različico (mutacijo) v genih *BRCA1/2* (zarodno ali somatsko) ali povišano stopnjo metilacije promotorske regije gena *BRCA1* ali dokazano za

HRD značilno genomsko nestabilnost (t.i. pozitiven GIS) je pričakovan dober odgovor na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov.

Pri načrtovanju zdravljenja z zaviralci PARP proteinov je genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnikov najprej obsegalo samo genotipizacijo zarodnih patogenih različic (mutacij) v genih *BRCA1/2* iz vzorca periferne krvi. Kasneje pa je genotipizacija tumorjev poleg testiranja zarodnih različic omogočila tudi detekcijo/testiranje somatskih različic ter opredelitev za HRD značilne genomske nestabilnosti (GIS).

Molekularno-genetske teste za določanje HRD v tumorjih lahko razdelimo v dve osnovni skupini: testi za določanje HRD na osnovi sprememb v DNA in testi za določanje HRD na osnovi funkcionalnih testov.

Trenutno so v klinični rabi molekularno-genetski testi iz prve skupine. Ti zajemajo genetske teste, s katerimi določamo patogene različice (mutacije)/stopnjo metilacije v *BRCA1/2* in drugih HRR genih, ter teste, ki temeljijo na dokazovanju genomskih strukturnih sprememb, ki se nakopičijo v tumorjih s HRD, oziroma na merjenju za HRD značilne genomske nestabilnosti (GIS).

Testi, ki omogočajo genotipizacijo *BRCA1/2* in drugih HRR genov temeljijo na metodi NGS in uporabi različnih genskih panelov ter veljajo za zlati standard molekularno-genetskega testiranja bolnic z rakom jajčnikov pri načrtovanju zdravljenja z zaviralci PARP proteinov.

Določanje metilacijskega statusa temelji na uporabi kvantitativnih testov za določanje stopnje metilacije *BRCA1/2* in drugih HRR genov (npr. *RAD51C*). Za zanesljivo izvedbo teh testov je potrebna visoko kvalitetna DNA in visok delež tumorskih celic (vsaj 70%).

Testi, s katerimi merimo za HRD značilno genomsko nestabilnost (GIS), temeljijo na uporabi SNP-mikromrež in NGS ter zahtevnih bioinformacijskih algoritmov. GIS izračunamo na podlagi podatkov o spremembah v številu kopij genov in o porušeni razmerjih alelov po celotnem genomu (izguba heterozigotnosti oziroma LOH - *angl. loss of heterozygosity*), prisotnosti velikih tranzicij znotraj genoma oziroma LST (*angl. large scale transitions*) ter alelnega neravnovesja telomer oziroma TAI (*angl. telomeric allelic imbalance*).

V drugi skupini so funkcionalni testi, ki merijo količino jedrnega proteina RAD51 z imunofluorescenco ali imunohistokemijo. Protein RAD51 je DNA rekombinaza, ki v procesu homologne rekombinacije omogoča prepoznavo in popraviljanje dvojnih prelomov DNA. Prednost funkcionalnih testov je, da merijo trenutno oziroma obstoječe stanje homologne rekombinacije. To pomeni, da s takšnim testom lahko zaznamo tudi posledice sekundarnih mutacij in razloge za rezistenco na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Omejitvi funkcionalnih testov sta predvsem zahtevna tehnična izvedba testa v rutinski diagnostiki ter trenutno še neznan klinična uporabnost pri napovedi odgovora na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov. Za enkrat funkcionalni testi še niso v klinični rabi.

S trenutnimi metodami je HRD dokazana pri okrog 50% HGSC. Od teh ima 20–25% HGSC dokazano patogeno različico (mutacijo) v genih *BRCA1/2* (13-15% zarodno in 5-7% somatsko patogeno različico). Epigenetske spremembe v genih, ki kodirajo proteine sodelujoče v homologni rekombinaciji (predvsem sprememba metilacijskega statusa promotorskih regij *BRCA 1/2*), naj bi bile prisotne v 11-15%. Preostalih 10-20% HGSC ima opredeljeno okvaro HRD na osnovi prisotnosti LOH, LST in TAI, kot posledica patogenih različic (mutacij) v

drugih (ne *BRCA*) HRR genih (npr. *RAD51C/D*, *BRIP1*). Previdnost je potrebna pri interpretaciji rezultatov v primeru dokazane patogene različice (mutacije) v enem od HRR genov (npr. *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD51B*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *BARD1*), saj njihova prisotnost ne pomeni nujno okvare homologne rekombinacije. V tem primeru je smiselno dodatno testiranje in določitev za HRD značilne genomske nestabilnost (GIS), da lahko dokončno opredelimo HRD.

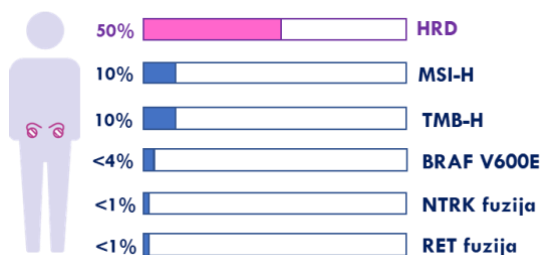
### Univerzalni molekularni biomarkerji pri raku jajčnikov

Zdravljenje na podlagi univerzalnih (*angl. agnostic*) molekularnih biomarkerjev temelji na uporabi odobrenih tarčnih zdravil in njihove dokazane učinkovitosti ob prisotnosti specifičnih genetskih in molekularnih značilnosti tumorja, ne glede na vrsto raka (Tabela 2).

**Tabela 2: Univerzalni molekularni biomarkerji in odobrena tarčna zdravila pri solidnih tumorjih.**

Univerzalni molekularni biomarker	Tarčno zdravljenje	Leto odobritve s strani FDA
MSI/dMMR	Zaviralci imunskih kontrolnih točk ( <i>Pembrolizumab</i> , <i>Dostarlimab</i> )	2017, 2022
Visok TMB	Zaviralci imunskih kontrolnih točk ( <i>Pembrolizumab</i> )	2020
BRAF V600E	Zaviralci BRAF/MEK ( <i>Dabrafenib-gxly</i> + <i>Trametinib</i> )	2022
NTRK fuzije	Zaviralci NTRK ( <i>Larotrectinib</i> , <i>Entrectinib</i> )	2018, 2019
RET fuzije	Zaviralci RET ( <i>Selpercatinib</i> )	2022

V primerjavi s HRD, ki velja pri raku jajčnika za specifični molekularni biomarker, za odgovor na zdravljenje z zaviralci PARP proteinov, je veliko manj kliničnih raziskav, ki bi ugotovljale možnost zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov glede na univerzalne molekularne biomarkerje. Prvi razlog je zagotovo, da so univerzalni molekularni biomarkerji v tumorjih epitelnega raka jajčnikov manj pogosti (Slika 1). Drugi razlog pa predstavljajo priporočila mednarodnih strokovnih združenj za genetsko testiranje bolnic z rakom jajčnika, ki ne zajemajo priporočil glede testiranja univerzalnih markerjev (npr. ESMO in ASCO). Za razliko od ESMO in ASCO smernic, je v mednarodnih smernicah NCCN poleg določanja HRD, v primeru ponovitve bolezni, opredeljeno tudi genetsko testiranje univerzalnih molekularnih biomarkerjev, kot so določanje mikrosatelitske nestabilnosti (MSI), določanje mutacijskega bremena tumorja (TMB), dokazovanje patogene različice (mutacije) BRAF V600E in dokazovanje *NTRK* in *RET* genskih fuzij.



**Slika 1: Pogostost univerzalnih molekularnih biomarkerjev in okvare homologe rekombinacije (HRD) pri raku jajčnikov.** HRD okvara homologe rekombinacije; MSI-H mikrosatelitska nestabilnost; TMB-H visoko mutacijsko breme tumorja.

### ***Mikrosatelitska nestabilnost (MSI/dMMR)***

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) tumorskega tkiva je pokazatelj okvare delovanja mehanizmov za popravljanje neujemanj nukleotidnih baz na nivoju DNA (dMMR). Najpogosteje gre za okvaro delovanja oz. izražanja proteinov MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2. Pri raku jajčnikov je okvara MMR pogosto povezana s sindromom Lynch, saj ima velik delež bolnic, ki imajo dokazano zarodno patogeno različico (mutacijo) v genih MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ali *PMS2*), tudi dokazano MSI v tumorju. Večina tumorjev z okvaro MMR pa je sporadičnih.

Na splošno velja, da je okvara MMR oziroma MSI prisotna pri 2-4% vseh vrst rakov (dedni in sporadični). Pri raku jajčnikov je pogostost MSI ocenjena na 3,5-10% vseh rakov jajčnikov, najpogosteje pri endometroidnem karcinomu (EC) in svetloceličnem karcinomu (CCC), zelo redka je pri seroznem karcinomu raka jajčnikov.

MSI je univerzalni molekularni biomarker za izbor bolnikov s solidnimi tumorji za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom). Pri bolnicah z rakom jajčnikov z dokazano MSI je bil dokazan primerljiv odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih točk (pembrolizumab, dostarlimab-gxly) kot pri drugih vrstah raka (raziskavi KEYNOTE-158 in GARNET).

Molekularno genetsko testiranje za določanje MSI zajema uporabo različnih metod oziroma pristopov. Osnovni pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je z metodo PCR, kjer pomnožujemo, kot genetske označevalce, t.i. homopolimerne regije v tumorskem in netumorskem tkivu istega bolnika. Najpogosteje se v diagnostiki uporabljata t.i. Bethesda panel 5 genetskih označevalcev (mononukleotidna markerja BAT25 in BAT26, dinukleotidni markerji D2S123, D5S346 in D17S250) ali t.i. Pentaplex panel, ki vključuje 5 mononukleotidnih genetskih označevalcev (BAT25, BAT26, NR21, NR24 in NR27). PCR metoda za določanje MSI velja za zlati standard določanja MSI pri raku debelega črevesa in danke ter raku endometrija. Pri drugih rakih, tudi pri raku jajčnikov, je lahko zanesljivost/občutljivost te metode manjša. Novejši pristop k določanju MSI na molekularnem nivoju je uporaba metode NGS. Pri uporabi tarčnih genskih panelov so v test vključene številne homopolimerne regije oziroma MSI mesta, ki omogočajo določitev MSI. Prednost je, da pri analizi ne potrebujemo netumorskega tkiva. Izziv pa predstavlja interpretacija rezultatov, saj ni na voljo priporočil/smernic, in so potrebne obsežne validacije znotraj posameznega laboratorija.

### ***Mutacijsko breme tumorja (TMB)***

Mutacijsko breme tumorja (TMB) je opredeljeno kot število vseh različic v tumorju in je običajno podano kot število različic na milijon pregledanih nukleotidov oziroma kot število različic na eno megabazo (Mb). Običajno je visok TMB (TMB-H) opredeljen kot  $\geq 10$  različic/Mb. Visok TMB je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (npr. pembrolizumabom) pri vseh solidnih tumorjih. Metode za določanje TMB v rutinski diagnostiki običajno temeljijo na NGS in uporabi velikih genskih panelov.

Povprečen TMB v tumorjih raka jajčnikov je ocenjen na 3,6 različic/Mb. TMB je v veliki meri odvisen od podtipa raka jajčnikov. Okrog 10% bolnic z rakom jajčnikov, ki ima visok TMB, je večina z endometroidnim karcinomom (EC) in svetloceličnim karcinomom (CCC). Med seroznimi karcinomi je po trenutnih podatkih visok TMB pri 4% tumorjev.

Kliničnih raziskav, ki bi specifično vključevale bolnice z rakom jajčnikov z visokim TMB in spremljale njihov odgovor na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk trenutno še ni. Tudi v raziskavi KEYNOTE-158, ki je bila ključna za odobritev pembrolizumaba, ni podatka o vključitvi bolnic z rakom jajčnikov z visokim TMB.

### ***BRAF V600E***

Gen *BRAF* nosi zapis za serin/treoninsko kinazo, ki ima ključno vlogo v MAPK signalni poti. Le-ta je zaradi patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* prekomerno aktivirana, kar vodi v nekontrolirano celično rast in diferenciacijo. Patogene različice (mutacije) v genu *BRAF* so prisotne pri različnih vrstah raka, najpogosteje pri raku ščitnice ( $> 40\%$ ) in melanomu ( $> 20\%$ ), pri raku jajčnikov pa v manj kot 4% vseh rakov jajčnikov, najpogosteje pri seroznem karcinomu nizkega gradusa (LGSC), pri 20-35% LGSC. Redkeje so *BRAF* mutacije opisane pri seroznih karcinomih visokega gradusa (HGSC), pri 5% HGSC. Najbolj pogosta in najbolj raziskana je patogena različica (mutacija) *BRAF V600E*.

Dokazana patogena različica (mutacija) *BRAF V600E* je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *BRAF/MEK* bolnikov s solidnimi tumorji, ki imajo ponovitev bolezni in izčrpano zdravljenje. Zdravljenje z zaviralci *BRAF/MEK* je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov, večinoma z LGSC.

Ker je patogena različica (mutacija) *BRAF V600E* vključena v večino tarčnih genskih panelov jo lahko zaznamo tekom testiranja z NGS. Glede na smernice NCCN za rak jajčnikov, rak jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) jo je smiselno vključiti na izvid genetskega testiranja bolnic z rakom jajčnika (za primer ponovitve bolezni).

### ***NTRK genske fuzije***

Geni *NTRK1*, *NTRK2* in *NTRK3* nosijo zapis za transmembranske tropomiozinske kinazne receptorje, ki so ključni za aktivacijo signalnih poti, kot so MAPK in PI3K/AKT/mTOR signalna pot. Le-te imajo pomembno vlogo pri celični diferenciaciji, preživetju celic, apoptozi in migraciji celic. Prekomerna in konstitutivna aktivacija teh signalnih poti vodi v delitev

rakastih celic in njihovo preživetje. Klinično pomembne spremembe/okvare v genih *NTRK* so genske fuzije z različnimi partnerskimi geni.

*NTRK* genske fuzije so zelo redke pri večini vrst raka, saj so prisotne v manj kot 5% vseh rakov. Nasprotno pa so zelo pogoste pri nekaterih redkih rakih, v več kot 90% primerov pri sekretornem raku dojk, sekretornem raku žlez slinavk in infantilnem fibrosarkomu. Pri raku jajčnikov so *NTRK* fuzije prisotne v manj kot 1% primerov.

Dokazana *NTRK* fuzija je univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *NTRK* pri vseh solidnih tumorjih. Zdravljenje z zaviralci *NTRK* je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov. Omejitev uporabe v klinični praksi predstavlja tudi to, da v kliničnih raziskavah za odobritev zaviralcev *NTRK* ni bilo vključenih bolnic z rakom jajčnikov (raziskavi ALKA-371-001 in STARTRK-1).

Za dokazovanje *NTRK* fuzij se uporabljajo različne metode kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA, ki velja za visoko specifično in občutljivo metodo za določanje genskih fuzij.

### ***RET* genske fuzije**

Gen *RET* nosi zapis za transmembranski tirozin kinazni receptor, ki je vključen v aktivacijo signalnih poti RAS/ERK, RAS/MAPK in PI3K/AKT, ki so ključne za rast in delitev celic. Najbolj pogoste so *RET* fuzije pri papilarnem karcinomu ščitnice (5-10%) in pri NSCLC (1-7%). Redko so prisotne pri raku jajčnikov in drugih vrstah raka (manj kot 1%).

Pri solidnih tumorjih je dokazana *RET* genska fuzija univerzalni molekularni biomarker za odgovor na zdravljenje z zaviralci *RET*. Zdravljenje z zaviralci *RET* je opisano samo pri posameznih primerih bolnic z rakom jajčnikov. V klinični raziskavi za odobritev zaviralcev *RET* je bila vključena ena bolnica z rakom jajčnikov (raziskava LIBRETTO-001).

Podobno kot pri *NTRK* fuzijah se za dokazovanje *RET* fuzij uporabljajo različne metode kot so imunohistokemija, FISH in NGS. Najbolj zanesljivo je sekvenciranje NGS na nivoju RNA.

### **Zaključek**

Naš cilj je, da izvajamo genetsko testiranje skladno z mednarodnimi in domačimi smernicami. Na ta način skrbimo, da je vsem slovenskim bolnicam z rakom jajčnika zagotovljena najsodobnejša molekularna diagnostika. Na samo izvedbo genetskega testiranja in zanesljivost rezultatov pa vpliva kvaliteta vzorca DNA in delež tumorskih celic. V primeru, da je delež tumorskih celic manjši od 30%, je genotipizacija tumorja manj zanesljiva, okvare homologne rekombinacije (HRD) pa ni mogoče opredeliti.



## Literatura

1. González-Martín, A. et al. (2023) 'Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 34(10), pp. 833–848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011.
2. Miller, R. E. et al. (2020) 'ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer', *Annals of Oncology*, 31(12), pp. 1606–1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
3. van Wijk, L. M. et al. (2022) 'RAD51 as a functional biomarker for homologous recombination deficiency in cancer: a promising addition to the HRD toolbox?', *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 22(2), pp. 185–199. doi: 10.1080/14737159.2022.2020102.
4. NCCN (2024) 'Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer', version 2.
5. Konstantinopoulos P.A. et al. (2020) 'Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.' *JCO* 38, pp. 1222-1245. doi:10.1200/JCO.19.02960
6. Harbin L.M. et al. (2022) 'Next Generation Sequencing and Molecular Biomarkers in Ovarian Cancer-An Opportunity for Targeted Therapy. *Diagnostics*.' 12(4), pp.842. doi: 10.3390/diagnostics12040842.
7. Gouda M.A. et al. (2023) 'Tumor-Agnostic Precision Medicine from the AACR GENIE Database: Clinical Implications.' *Clin Cancer Res.* 29(15), pp.2753-2760. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0090. PMID: 37061987; PMCID: PMC10390861.
8. Novaković, Srdjan. Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. V: Takač, Iztok (ur.), Arko, Darja. *Ginekološka onkologija*. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 49-56, ilustr. ISBN 978-961-286-330-2. [COBISS.SI-ID 512970296]

## **VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA VRATU – KAJ SPLOH ŠE OSTANE VELIKIM?**

**The role of radiotherapy in cervical cancer treatment – what remains for the giants?**

Barbara Šegedin

---

### **Povzetek**

Rak materničnega vratu še vedno ostaja pomemben globalni javno zdravstveni problem. Radioterapija je eno od temeljnih zdravljenj bolnic z rakom materničnega vratu, ki ima svojo vlogo pri bolnicah z lokalno in lokoregionalno napredovalim rakom kot primarno zdravljenje, kot tudi po operaciji pri bolnicah z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni. Ker je ob napredku na področju radioterapije lokalna in regionalna kontrola po zdravljenju odlična, je glavni problem po zdravljenju sistemska ponovitev bolezni. V prispevku bomo pregledali temelje dopolnilnega obsevanja in ocenili njihovo aktualnost ter ocenili vlogo kurativne radioterapije v času novodobnega sistemskega zdravljenja.

### **Uvod**

Kljub uvedbi presejalnih programov in cepljenja proti humanemu papiloma virusu rak materničnega vratu (RMV) ostaja pomemben globalen javno zdravstveni problem. Radioterapija je eden od temeljnih načinov zdravljenja RMV in ima pomembno mesto tako v kurativnem kot v dopolnilnem in paliativnem zdravljenju. Medtem ko na področju kurativnega zdravljenja v zadnjih dveh desetletjih potekajo številne klinične raziskave, je raziskav na področju dopolnilnega zdravljenja z obsevanjem malo. Na področju sistemskega zdravljenja področje RMV zaostaja za drugimi lokalizacijami, saj so šele v zadnjem letu objavljeni rezultati dveh raziskav, ki sta pokazali dobrobit neoadjuvantne kemoterapije ter sočasne in vzdrževalne imunoterapije v primerjavi s standardnim zdravljenjem lokalno napredovalega RMV.

### **Dopolnilna radioterapija**

Odločanje o dopolnilnem zdravljenju po operaciji RMV temelji na rezultatih ene same randomizirane raziskave, katere rezultati so bili objavljeni leta 1999. Predhodno so bile identificirane bolnice s srednje rizičnim RMV, pri katerih je bila na podlagi tako imenovanih

Sedlisovih kriterijev - globine invazije v cervikalno stromo, prisotnosti limfovaskularne invazije in velikosti tumorja - verjetnost za ponovitev bolezni  $\geq 30\%$ . Pri teh bolnicah je v randomizirani raziskavi dodatek dopolnilnega obsevanja po primarnem operativnem zdravljenju prepolovil verjetnost ponovitve v medenici (28% : 15%). V raziskavo je bilo vključenih zelo malo bolnic z žleznim rakom, ločena analiza pa je pokazala, da je pri teh bolnicah verjetnost ponovitve zgolj po operaciji večja (44%), v primerjavi s ploščatoceličnim RMV pa je večja tudi dobiti dopolnilnega obsevanja, ki verjetnost ponovitve bolezni zmanjša s 44% na 9%. Randomizirana raziskava faze III GOG 263, ki je primerjala dopolnilno radiokemoterapijo z dopolnilno radioterapijo po operaciji lokaliziranega RMV FIGO I-IIA s srednjerizičnimi karakteristikami, ni pokazala razlik v celokupnem preživetju ali preživetju brez ponovitve bolezni. Pri bolnicah z zgodnjim RMV z visokorizičnimi karakteristikami (infiltracija parametrijev, pozitivne bezgavke, infiltracija kirurških robov) pa so imele bolnice po dopolnilni radiokemoterapiji boljše celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami po dopolnilnem obsevanju.

V skoraj treh desetletjih po objavi rezultatov raziskave GOG 92 niso bili objavljeni rezultati nobene randomizirane raziskave na področju dopolnilnega zdravljenja po primarnem operativnem zdravljenju RMV. Različne restrospektivne in redke prospektivne analize so preizkušale dobiti dopolnilnega obsevanja na podlagi Sedlisovih in drugih kriterijev in pokazale mešane rezultate.

Levinson in sodelavci so leta 2021 objavili analizo več kot 700 bolnic z RMV, v kateri so potrdili, da je verjetnost ponovitve bolezni po operativnem zdravljenju večja pri bolnicah z žleznim RMV. Na verjetnost ponovitve pa pri ploščatoceličnem in žleznem RMV rizični dejavniki ne vplivajo enako, saj je pri ploščatoceličnem RMV z največjo verjetnostjo ponovitve povezana globina invazije v cervikalno stromo, pri žleznem RMV pa velikost tumorja. Predlagali so nomograme za določanje verjetnosti ponovitve pri posameznem histološkem tipu RMV (slika 1 in 2).

Slika 1. Nomogram za ponovitev bolezni pri žleznem raku materničnega vratu. VI=P – prisotna limfovaskularna invazija, VI=N – ni vaskularne invazije; iz Levinson et al, Gynecol Oncol 2021: 162(3): 532-38.

Slika 2. Nomogram za ponovitev bolezni pri ploščatoceličnem raku materničnega vratu. VI=P – prisotna limfovaskularna invazija, VI=N – ni vaskularne invazije; iz Levinson et al, Gynecol Oncol 2021: 162(3): 532-38.

V indijski raziskavi so se kot negativni napovedni dejavniki izkazali velikost tumorja  $> 4$  cm, limfovaskularna invazija, pozitivni kirurški rob in pozitivne bezgavke, ne pa globina invazije v cervikalno stromo in infiltracija parametrijev. V raziskavo so bile vključene bolnice z lokaliziranim in zgodnjim lokalno napredovalim RMV (začetni stadij FIGO IIB), slednje so pred operacijo prejele še uvodno kemoterapijo. Ob podobni incidenci sopojavov zdravljenja, so imele bolnice, zdravljene z dopolnilnim obsevanjem, boljše 2-letno celokupno preživetje, preživetje brez ponovitve bolezni, mediano preživetje in mediani interval brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi zgolj z operacijo. Rezultati te raziskave so pričakovani, saj so bile vanjo vključene tudi bolnice s pozitivnimi bezgavkami in infiltracijo parametrijev, pri katerih je verjetnost za ponovitev bolezni v medenici po operaciji visoka.

Nasprotno pa je bila v retrospektivni nizozemski analizi 182 bolnic s pozitivnimi Sedlisovimi kriteriji, ki po operaciji niso prejele dopolnilnega zdravljenja, incidenca ponovitve bolezni majhna (10%). Na celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni je vplivala le prisotnost limfovaskularne invazije, medtem ko kombinacija več Sedlisovih kriterijev ni dodatno poslabšala izida zdravljenja.

V juniju 2022 je z vključevanjem pričela randomizirana raziskava faze III, ki primerja operacijo z operacijo in radio(kemo)terapijo pri bolnicah s srednjerizičnim RMV. Vključitveni kriteriji so s HPV povezan ploščatocelični ali žlezni RMV FIGO stadija IB1-IIA z negativnimi bezgavkami in kombinacijo negativnih napovednih dejavnikov (tumor > 4cm, tumor > 2cm in limfovaskularna invazija, globoka invazija v cervikalno stromo ali oddaljenost > 3mm od kirurškega roba). Načrtovana je vključitev 514 bolnic v 90-100 centrih, vendar vključevanje poteka zelo počasi in ni jasno ali bo raziskava dosegla ciljno število bolnic.

Glede na spremembe kirurške tehnike in tehnike obsevanja ob boljši – predvsem slikovni – diagnostiki ter vključitvi slikovne diagnostike v določanje FIGO stadija je na mestu diskusija o izboru bolnic za dopolnilno zdravljenje. Tudi trenutno so odločitve glede dopolnilnega obsevanja po operaciji RMV med centri različne. Nekateri se za obsevanje odločajo ob kombinaciji vseh Sedlisovih kriterijev, drugi upoštevajo tudi druge kriterije kot na primer starost bolnice < 50 let, histološki tip RMV, bližino kirurških robov, suboptimalno operacijo itd.

Kriterij za dopolnilno obsevanje ( $\geq 30\%$  verjetnost ponovitve bolezni) je pri bolnicah z RMV na podlagi Sedlisovih kriterijev postavljen visoko, saj dopolnilno obsevamo bolnice z rakom materničnega telesa ali rakom dojke, ki poleg obsevanja prejmejo tudi sistemsko zdravljenje (hormonska terapija, kemoterapija, tarčna terapija), ob bistveno manjši verjetnosti ponovitve bolezni. Po drugi strani nekatere retrospektivne analize niso pokazale vpliva dopolnilnega obsevanja kljub prisotnim Sedlisovim kriterijem. Sedlisovi kriteriji uniformni, enaki za vse histološke tipe RMV, poleg tega v ospredje prihajajo molekularne karakteristike tumorjev, zato bo pri kriterijih za dopolnilno zdravljenje RMV nujno potrebna posodobitev.

## **Radikalna radioterapija**

Radikalna teleradioterapija, sočasna kemoterapija s cisplatinom in na MR temelječa brahiterapija še vedno predstavljajo zlati standard v zdravljenju bolnic z lokalno ali lokoregionalno napredovalim RMV. V prospektivni raziskavi EMBRACE I je bila dosežena 5-letna lokalna kontrola 92%, regionalna kontrola 87% in 5-letno celokupno preživetje 74%, ob sprejemljivih sopojavih zdravljenja. Po 33 mesecih sledenja so še nekoliko boljši rezultati v raziskavi EMBRACE II, z lokalno kontrolo 93%, 96% kontrolo v medeničnih bezgavkah, 90% kontrolo v paraaortnih bezgavkah in 88% celokupnim preživetjem (neobjavljeni rezultati). Glede na odlično lokalno kontrolo in izboljšano kontrolo v medeničnih in paraaortnih bezgavkah ob manjši ali enaki verjetnosti akutnih in kasnih sopojavov zdravljenja na račun prilagoditve tarčnih volumnov in izboljšanja obsevalne tehnike, je glavni problem pri bolnicah z RMV slabša sistemska kontrola bolezni. 5-letno preživetje bolnic z RMV v razvitem svetu je še vedno le okrog 70%. V zadnjem desetletju so zato v ospredju raziskave, ki preizkušajo različno sistemsko zdravljenje z namenom izboljšanja preživetja.

Dve veliki randomizirani raziskavi (ACTLACC in OUTBACK) sta primerjali bolnice z RMV, zdravljene z radiokemoterapijo in brahiterapijo z bolnicami, ki so po zaključenem zdravljenju

prejele še dopolnilno kemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom. Dodatek dopolnilne kemoterapije ni imel vpliva na celokupno preživetje in lokoregionalno kontrolo.

Leta 2023 so bili objavljeni rezultati randomizirane raziskave INTERLACE, ki je primerjala zdravljenje z uvodno kemoterapijo, radiokemoterapijo ter brahiterapijo z radiokemoterapijo in brahiterapijo pri bolnicah z lokalno napredujočim RMV. V raziskavo je bilo vključenih 500 bolnic, preživetje brez ponovitve bolezni (73% : 64%,  $p=0,013$ ) in celokupno preživetje (80% : 72%,  $p=0,04$ ) je bilo boljše v roki z uvodno kemoterapijo ob povečani toksičnosti. Raziskava ima nekaj slabosti – bolnice s pozitivnimi paraaortnimi bezgavkami niso bile kandidatke za vključitev v raziskavo, obsevalna tehnika ni bila optimalna predvsem na račun brahiterapije. Uporabljena je bila le intrakavitarna tehnika brahiterapije, čeprav je eden od kazalnikov kakovosti v zdravljenju RMV uporaba kombinirane intersticijsko intrakavitarnih tehnik, ki naj bi bila uporabljena pri vsaj 40%, optimalno pa pri 60% bolnic. Tudi predpisana doza pri brahiterapiji je nizka in odstopa od priporočene doze. Če primerjamo rezultate raziskave INTERLACE z rezultati primerljivih bolnic, vključenih v raziskavo EMBRACE I, je celokupno preživetje primerljivo (80% : 78%), toksičnost pa bistveno manjša (neobjavljeni podatki). Uvodna kemoterapija zato (še) ne bi smela predstavljati standardnega zdravljenja pri bolnicah z napredujočim RMV.

V letu 2023 so bili objavljeni tudi rezultati prve randomizirane raziskave (CALLA), ki je primerjala radikalno radiokemoterapijo in brahiterapijo z dodatkom zaviralca imunskih kontrolnih točk durvalumaba ali placebo pri bolnicah z lokalno napredujočim RMV. Dodatek durvalumaba ni izboljšal preživetja brez ponovitve bolezni v primerjavi s placebom.

V marcu 2024 so bili objavljeni rezultati randomizirane raziskave KEYNOTE-A18, ki je testirala učinkovitost dodatka sočasne in vzdrževalne terapije s pembrolizumabom k radiokemoterapiji in brahiterapiji v primerjavi s standardnim zdravljenjem in dodatkom placeba. 2-letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo boljše v roki s pembrolizumabom (68% : 57%), razlika v celokupnem preživetju (87% : 81%) pa po 2 letih ni dosegla statistične značilnosti. Imunsko pogojena toksičnost je bila višja v roki, zdravljeni z dodatkom pembrolizumaba (32% : 10%), kakovost življenja je bila v obeh rokah primerljiva. Tudi v tej raziskavi je nekaj slabosti v izvedbi radioterapije. Trajanje zdravljenja je bilo  $\leq 50$  dni le pri 35% oz. 37,2% bolnic, čeprav je trajanje zdravljenja  $\leq 50$  dni pri vsaj 90% bolnic pomemben kazalnik kakovosti. V raziskavi je bila sicer uporabljena tudi kombinirana intersticijsko intrakavitarna tehnika brahiterapije, a je bila njena uporaba redka (23% v obeh rokah). Če primerjamo rezultate raziskave z objavljenimi rezultati raziskave EMBRACE I, je preživetje brez ponovitve bolezni za vse stadije v raziskavi EMBRACE I (68%) primerljivo s preživetjem brez ponovitve bolezni v roki z dodatkom pembrolizumaba ob daljšem času sledenja.

Kljub spodbudnim rezultatom zadnjih raziskav sistemskega zdravljenja bo potrebna previdnost pri uvajanju zdravljenja v rutinsko klinično prakso. Medtem ko uvodna kemoterapija v poštev pride predvsem v centrih, ki ne omogočajo optimalnega obsevanja, upamo, da bo dodatek zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri bolnicah z RMV in velikim tveganjem za ponovitev bolezni korak naprej k izboljšanju celokupnega preživetja teh bolnic.

## **Paliativna radioterapija**

Kljub temu, da večino rakov materničnega vratu odkrijemo dovolj zgodaj, da jih lahko zdravimo z namenom ozdravitve, gre pri nezanemarljivem deležu bolnic (~10%) ob postavljeni diagnozi za razsejano bolezen. Prevladujoči simptomi pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo so krvavitev in izcedek iz nožnice ter bolečina. Paliativna radioterapija učinkovito blaži simptome, ki nastanejo zaradi lokalne rasti tumorja in morda podaljša preživetje z odlogom razvoja življenje ogrožajočih zapletov kot sta zapora sečevodov in/ali črevesja. Do delnega ali popolnega odgovora na paliativno obsevanje pride pri > 90% bolnic z vaginalno krvavitvijo ali izcedkom ter pri približno 80% bolnic z lokalizirano bolečino. Mediano preživetje po paliativnem obsevanju je praviloma manj kot pol leta. Ker jasnih priporočil glede režimov obsevanja ni, so obsevalni režimi tako glede na velikost dnevnega odmerka kot na število odmerkov zelo heterogeni. Glede na literaturo so odgovori hitrejši pri krajših režimih z večjim dnevnim odmerkom, pri daljših režimih pa je več prekinitev zdravljenja in potrebe po hospitalizaciji.

## **Zaključek**

Kljub napredku na področju kirurgije in sistemskega zdravljenja radioterapija ohranja osrednjo vlogo v zdravljenju RMV, tako kot primarno zdravljenje v kombinaciji s sočasno kemoterapijo, kot v sklopu dopolnilnega zdravljenja po operaciji. Od kombinacije obsevanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk si v prihodnosti lahko obetamo boljše preživetje bolnic z visokim rizikom za razsoj bolezni.

## **Literatura**

1. Kimberly Levinson, Anna L. Beavis, Christopher Purdy, Anne F. Rositch, Akila Viswanathan, Aaron H. Wolfson et al. Beyond Sedlis—A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol.* 2021; 162(3): 532–538.
2. Viniita Kumar Jaggi, Mohammad A. Ansari, Anju Khanna, Sameep Gehlot, Arun Sharma, Kishore Singh. Is postoperative radiotherapy (PORT) a viable option in high-risk early-stage cervical cancer after upfront or downstaged radical surgery: A comparative study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2023; 19(2): 241-52.
3. Juliana Rodriguez, David Viveros-Carreño, Rene Pareja. Adjuvant treatment after radical surgery for cervical cancer with intermediate risk factors is it time for an update? *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32: 1219–1226.
4. Nanda Horeweg, Prachi Mittal, Patrycja L. Gradowska, Ingrid Boere, Remi A. Nout, Supriya Chopra. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 172 2022: 103638
5. M. McCormack, D. Gallardo Rincó, G. Eminowicz, A.M. Hacker, A. Hackshaw, J.A. Ledermann et al. LBA8 A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Gynaecological Cancer* 2023; 3(S2): S1276.

6. Cyrus Chargari, Kari Tanderup, François Planchamp, Luis Chiva, Pauline Humphrey, Alina Sturdza et al. ESGO/ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer. *International Journal of Gynaecological Cancer* 2023; 33: 862-75.
7. Richard Pötter, Kari Tanderup, Maximilian Paul Schmid, Ina Jürgenliemk-Schulz, Christine Haie-Meder, Lars Ulrik Fokdal et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet* 2021; 22(4): 538-47.
8. Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 2024; 403(10434): 1341-50.

# IMUNOTERAPIJA PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

## Immunotherapy in cervical cancer

Breda Škrbinc

---

### Povzetek

Rak materničnega vratu je v začetnih stadijih dobro ozdravljiva bolezen, ki jo zdravimo operativno, s kemo-radioterapijo, včasih tudi s kombinacijo obeh modalitet zdravljenja. Razširjeno, recidivno in razsejano bolezen zdravimo sistemsko. S klasičnim sistemskim zdravljenjem, ki temelji na kombinirani kemoterapiji in tarčnem zdravljenju z zaviralcem receptorjev za endotelni rastni dejavnik bevacizumabom, žal dosegamo le kratkotrajne odgovore na zdravljenje, srednje preživetje bolnic ostaja okrog leta in pol. Sodobne raziskave se osredotočajo na imunoterapijo, raziskave tečejo tako v smeri tumorskih vakcin, zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), kot tudi metod adoptivnega imunskega zdravljenja. Prve izsledke teh raziskav že učinkovito uvajamo v klinično prakso. Največ izkušenj je z ZINT, ki pri bolnicah, ki so za takšno zdravljenje primerne, predstavljajo že zlati standard. Novejše raziskave kažejo na dobro učinkovitost kombinacij KT, bevacizumaba in ZINT že v prvi liniji sistema zdravljenja, vse več podatkov je tudi o učinkovitosti konjugatov protitelo-zdravilo.

*Ključne besede:* sistemsko zdravljenje, imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, konjugati protitelo-zdravilo

### Uvod

Karcinom materničnega vratu lahko učinkovito preprečujemo s preventivnim cepljenjem proti HPV, z izvajanjem presejanih programov odkrivamo predstopnje rakavih sprememb in začetne stopnje raka, ki jih lahko učinkovito zamejimo s kirurškimi postopki ali z metodami sodobne kemo-radioterapije, včasih tudi s kombinacijo obeh metod lokalnega zdravljenja. Neobvladano lokalno razširjeno in razsejano bolezen pa zdravimo sistemsko, vendar z razpoložljivimi možnostmi sistema zdravljenja ne dosežemo več ozdravitve pač pa zgolj zazdravitev bolni, kar pomeni čim daljše obvladovanje bolni ob hkratnem zagotavljanju čim boljše kvalitete življenja bolnic. Osnovno sistemsko zdravljenje je kombinacija citostatikov cisplatin/karboplatin in paklitaksel, vendar so uspehi zdravljenja s KT kratkotrajni (srednje preživetje 12 mesecev). Z dodatkom vzdrževalnega zdravljenja z VEGFR antagonistom bevacizumabom dosežemo podaljšanje srednjega preživetja na 17 mesecev, ob ponovnem napredovanju bolni pa zdravljenje s KT pomembnejše učinkovitosti več ne zagotavlja. Ker je karcinom materničnega vratu v osnovi imunogen rak, ki nastane in napreduje tudi zaradi učinkovite zavore mehanizmov imunske tolerance, so bile že zgodnje klinične raziskave usmerjene v možnosti zdravljenja z imunoterapijo, kamor sodi zdravljenje s tumorskimi vakcinami, z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) in z metodami adoptivnega imunskega zdravljenja.



Zdravljenje z ZINT je neposredno usmerjeno v odpravo zavore imunskega odziva na rakave celice, pri čemer s specifičnimi monoklonskimi protitelesi usmerjenimi proti zavornim regulatornim receptorjem ali njihovim ligandom to zavoro odstranimo, imunski krog steče in končen rezultat je apoptoza rakavih celic. Gre za specifično vrsto tarčnega zdravljenja. Za načrtovanje učinkovitega tarčnega zdravljenja je potrebno poznati ustrezne tarče ali pa druge pokazatelje potencialnega odziva na zdravljenje. Konkretne tarče zdravljenja z ZINT, ki jih določamo s specifičnimi imunohistokemičnimi (IHK) metodami na tumorskem tkivu, so PDL receptorji na limfocitih in pa njihovi ligandi, ki so razporejeni na površini tumorskih celic in tudi številnih celic tumorskega mikrookolja. Pokazatelji odziva na zdravljenje z ZINT so tudi breme tumorskih mutacij (TMB), visoka mikrosatelitna nestabilnost (MSI-H) in okvara mehanizmov popravljanja DNK (MMRd), vsi posredni pokazatelji neoantigenov - osnovnih sprožilcev sicer zavrtega imunskega odziva na tumorske celice.

### **Izsledki prvih raziskav – imunoterapija po predhodnem zdravljenju s KT**

Prva klinična raziskava, ki je prinesla eno ključnih sprememb klinične prakse je bila raziskava Keynote 158, ki je bila objavljena v l. 2019. Gre za raziskavo druge faze tumor agnostičnega zdravljenja z ZINT pembrolizumabom na podlagi pokazateljev odziva na zdravljenje z ZINT. V skupini bolnic z napredujočim / razsejanim rakom materničnega vratu, ki so predhodne že bile zdravljene s KT, se je izkazalo, da se je na zdravljenje s pembrolizumabom odzvalo 14,7% bolnic s PD-L1 pozitivno boleznijo, od teh je 25% bolnic doseglo popoln odgovor in 75 % delen odgovor na zdravljenje, srednji čas odziva na zdravljenje je bil 2.1 meseca, srednji čas trajanja odziva na zdravljenje ni bil dosežen (interval opazovanja 3,7 -  $\geq$ 18.6 mes), srednji čas preživetja je znašal 9.4 meseca. Bolnice s PD-L1 negativno boleznijo se na zdravljenje niso odzvale. Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA - food and drug administration) je v l. 2019 na podlagi izsledkov raziskave Keynote 158 zdravilo pembrolizumab odobrila za zdravljenje bolnic z napredujočim karcinomom materničnega vratu, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju s KT. Zdravilo je z individualno odobritvijo ZZZS za to indikacijo že nekaj let na voljo tudi našim bolnicam.

V l. 2022 so bili objavljeni izsledki klinične raziskave EMPOWER- Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9, gre za prospektivno randomizirano raziskavo III. faze, ki je pri bolnicah v okviru drugega reda zdravljenja napredovale/ razsejane bolezni primerjala učinkovitost še enega ZINT cemiplimaba z mono-kemoterapijo po izboru raziskovalcev (topotekan, pemetrekset, vinorelbin, irinotekan, gemcitabin). V to raziskavo so vključevali bolnice ne glede na PDL status. Zdravljenje v obeh rokah je trajalo do progressa bolezni ali do prekomerno izraženih neželenih učinkov zdravljenja, v roki s cemiplimabom pa največ 2 leti. Raziskava je pokazala boljši srednji čas celokupnega preživetja (mOS – median overall survival) vseh bolnic, ki so prejemale cemiplimab glede na bolnice zdravljene s KT po izboru raziskovalca in sicer 11.7 meseca proti 8.5 meseca. Odziv na zdravljenje v roki s cemiplimabom je bil 16.4%, v roki s KT pa 6.3%. Pomembna ugotovitev te raziskave je bila tudi, da je pri bolnicah, ki so odgovorile na cemiplimab, bolezen postopoma regresirala ves čas aktivnega zdravljenja in tudi še po zaključenem aktivnem zdravljenju. Dodatne analize podskupine bolnic, ki so imele poznan PLD status, so pokazale, da je bil cemiplimab tudi pri bolnicah s PLD negativno boleznijo učinkovitejši od KT. Na podlagi izsledkov raziskave EMPOWER-Cervical 1 je bilo zdravilo cemiplimab odobreno tako s strani FDA kot tudi EMA-e (Evropske agencije za

zdravila) za zdravljenje vseh bolnic z napredujočim/ razsejanim rakom materničnega vratu v drugi liniji sistemskega zdravljenja, ne glede na PDL status bolezni.

### **Vloga imunoterapije v prvem redu sistemskega zdravljenja**

Na podlagi že zgodaj izkazane učinkovitosti ZINT v drugi liniji sistemskega zdravljenja napredujočega/ razsejanega karcinoma materničnega vratu so se odprle tudi raziskave vloge ZINT v prvi liniji sistemskega zdravljenja teh bolnic. Prve izsledke je v pred 2 letoma podala raziskava Keynote 826. Gre za prospektivno randomizirano klinično raziskavo III faze, ki je primerjala učinek dodatka ZINT pembrolizumaba klasični shemi s kombinirano KT paklitaksel cisplatin/karboplatin in je po presoji raziskovalcev lahko vključevala tudi VEGFR zaviralec bevacizumab. Primarna cilja raziskave sta bila čas do ponovnega napredovanja bolezni (mPFS – median progression free survival) in mOS. Oba končna cilja sta bila dosežena, v skupini s KT +/-bevacizumab + pembrolizumab sta bila statistično značilno podaljšana tako mPFS (10.4 mes proti 8.2 mes) kot mOS ( 28.6 mes proti 16.5 mes). Z analizo podskupin se je izkazalo, da dobiti mPFS in mOS v podskupini bolnic s PDL negativno boleznijo ni bilo, zato sta obe vodilni regulatorni agenciji FDA in EMA kombinirano sistemsko zdravljenje KT paklitaksel + cisplatin/karboplatin +/- bevacizumab z dodatkom pembrolizumaba odobrili le za prvotinsko zdravljenje bolnic s PDL pozitivno boleznijo.

Prvi rezultati podobno zasnovane klinične raziskave BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030) so bili objavljeni v letošnjem letu. Ponovno gre za prospektivno randomizirano klinično raziskavo III faze, ki je primerjala učinek dodatka ZINT atezolizumaba klasični shemi s kombinirano KT paklitaksel cisplatin/karboplatin + bevacizumab, ki je bil v tej raziskavi obvezna komponenta kombiniranega sistemskega zdravljenja. V raziskavo so bile vključene vse bolnice, ki so izpolnjevale klasične izključitvene in vključitvene pogoje, ne glede na PDL status. Tudi ta raziskava je dala pozitivne izsledke. V preiskovani roki z dodatkom atezolizumaba sta bila statistično značilno podaljšana tako mPFS (13.7 mes proti 10.4 mes), kot mOS (32.1 mes proti 22.8 mes). Klinično pomembno je bil povišan tudi mORR (84% proti 72% ), pomembno več je bilo v roki z dodatkom atezolizumaba tudi popolnih odzivov na zdravljenje (32% proti 20%). Trojna kombinacija KT+bevacizumab+atezolizumab še ni v regulatornem postopku za odobritev zdravljenja, predvideva pa se, da bo ta sistemska kombinacija zelo kmalu predstavljala novi zlati standard prve linije sistemskega zdravljenja bolnic z napredujočim/ razsejanim rakom materničnega vratu.

Kljub izboljšanju preživetja bolnic z uvajanjem intenzivnejšega kombiniranega zdravljenja že v prvi liniji sistemskega zdravljenja, se pri večini bolnic v določeni točki vendarle soočimo s ponovnim napredovanjem bolezni. V teku so številne raziskave druge linije sistemskega zdravljenja po predhodnem zdravljenju, ki je že vključevalo tudi ZINT.

Sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z ZINT v zgodnejših fazah bolezni

Nedavno so bili objavljeni izsledki randomizirane klinične raziskave III faze inovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, ki je pri bolnicah z razširjeno/ razsejano boleznijo ugotavljala učinkovitost konjugata protitelo-zdravilo (KPZ) tisotumab vedotina (TV). Gre za konjugat humaniziranega IgG monoklonskega protitelesa usmerjenega proti tarčnemu antigenu

tkivnemu faktorju TF-011. TF-011 je transmembranski glikoprotein, ki se pomnožen nahaja na površini tumorskih celic pri 90% - 95% bolnic s karcinomom materničnega vratu. Preko specifičnega vezalca so na monoklonsko protitelo vezane molekule citostatika monometilauristatina-E iz skupine zaviralcev tubulina. Celoten konjugat se po vezavi na površino tumorskih celic z endocitozo prenese v notranjost celic, kjer ga lizosomski encimski sistem razgradi, monometilauristatin-E se sprost v celico in s svojim citistatičnim delovanjem povzroči celično smrt. Na ta način lahko v zdravljenju raka uporabimo zelo potentne citostatike, ki jih zaradi hude toksičnosti venozno neposredno ne moremo aplicirati, lahko pa jih brez večje nevarnosti venozno dajemo vezane v konjugat protitelo-zdravilo.

Že predhodno objavljena raziskava II faze, inovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 je pri bolnicah z razširjenim/ razsejanim rakom materničnega vratu, ki so bile predhodno že zdravljene, privedla do odobritve zdravljenja s strani FDA. Zdravilo TV je FDA odobrila na podlagi prepričljivega mOS, ki je znašal 12.1 meseca. Raziskava III faze inovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, ki je bila objavljena na kongresu evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) 2023, je le potrdila dobrobit zdravljenja z zdravilom TV pri že predhodno zdravljenih bolnicah z razširjenim/ razsejanim karcinomom materničnega vratu, tudi, če so predhodno prejemale ZINT. Raziskava je primerjala učinke TV in KT v obliki monokemoterapije po presoji raziskovalcev (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan, pemetrekset). mOS bolnic zdravljenih s TV je znašal 11.5 mes, zdravljenih s KT pa 9.5 mes. Zdravljenje s TV je bilo učinkovito ne glede na tip predhodnega sistemskega zdravljenja.

Tudi izsledki tumor-agnostičnega zdravljenja v okviru raziskave Destiny PanTumor2, v okviru katere proučujejo učinkovitost KPZ trastuzumab-derukstekana (TDx), ki je usmerjen proti receptorju HER2 na površini tumorskih celic, v zdravljenju napredovalega/ razsejanega karcinoma materničnega vratu kaže ugodne rezultate. Pogoj za zdravljenje z TDx je IHC potrjena srednja (2+) do visoka (3+) izraženost HER2 receptorjev na površini tumorskih celic. Po prvih izsledkih raziskave Destiny se na zdravljenje z TDx odzove 45% bolnic z (2+) in kar 75% bolnic z (3+) boleznijo, trajanje odziva na zdravljenje je zlasti v slednji skupini bolnic presenetljivo dolgo.

## **Zaključek**

Napredovali in razsejani rak materničnega vratu še vedno predstavlja neozdravljivo bolezen s precej hitrim potekom. Klasično sistemsko zdravljenje z dvotirno KT v kombinaciji z VEGFR zaviralcem bevacizumabom daje le kratkotrajne odgovore na zdravljenje, zato so nujno potrebne raziskave novih, učinkovitejših vrst zdravljenja. Glede na visoko imunogenost raka materničnega vratu so v zadnjem desetletju v ospredju predvsem raziskave imunoterapije. Raziskave ZINT so pokazale pomembnejšo klinično dobrobit predvsem v uvajanju kombinacij ZINT s KT in bevacizumabom že v prvi red sistemskega zdravljenja. Dobri obeti se kažejo tudi na področju adoptivnega zdravljenja s konjugati protitelo-zdravilo, za katere kaže, da jih bomo kmalu lahko učinkovito in brez dodatnih neželenih učinkov zdravljenja uporabljali tudi v kombinaciji z že obstoječimi vrstami sistemskega zdravljenja.

## Literatura

1. Chung HC, Ros W, Delord JP, Peretz R et al; REfficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study; *J Clin Oncol* 2019; 37:1470-1478.
2. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, de Melo AC et al; EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer; *Eur J Cancer* 2022; Oct;174:299-309.
3. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A et al; Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer; *N Engl J Med* 2022;386:544-55.
4. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV et al; Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer; *N Engl J Med* 2021;385:1856-67.
5. Oaknin A, Gladieff L, Martinez-Garcia J, Villacampa V et al; VP5-2023: Primary results from BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030), a randomised phase III trial of first-line atezolizumab (atezo) combined with a platinum doublet and bevacizumab (bev) for metastatic (stage IVB), persistent or recurrent cervical cancer (R/M CC); <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.694>
6. Bini M, Bogani G, Coleman RL, Vergote IB et al; Tisotumab vedotin in recurrent or metastatic cervical cancer; *AnnOncol*; P12; V 8, 1S1, 100867, february 2023; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100867>.
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY et al; Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 42:47-58.

# IMUNOTERAPIJA PRI (LOKALNO) NAPREDOVALEM RAKU TELESA MATERNICE

## Immunotherapy in (locally) advanced endometrial cancer

Erik Škof

---

### Povzetek

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1) se je izkazala za učinkovito pri zdravljenju napredovelega (metastatskega) raka telesa maternice. V Sloveniji uporabljamo zdravilo pembrolizumab (zaviralec PD-1) v monoterapiji v drugi liniji metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo) v primeru okvare MMR proteinov v tumorju (dMMR/MSI-H karcinom) ali pembrolizumab v kombinaciji z zdravilom lenvatinib (zaviralec tirozin kinaz) v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo), ne glede na status MMR proteinov, torej tudi v primeru, ko ne gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (pMMR/MSS karcinom). Pri okvari MMR proteinov je v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni učinkovito tudi zdravilo dostarlimab (zaviralec PD-1) v monoterapijo, ki ga v Sloveniji zaenkrat nimamo na voljo. Na voljo imamo tudi že rezultate več kliničnih raziskav faze III, ki kažejo na učinkovitost imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk v kombinaciji s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja (lokalno) napredovale bolezni. Najbolj izrazita je dobit imunoterapije v primeru okvare MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom).

*Ključne besede:* rak telesa maternice, imunoterapija, zaviralci PD-1, zaviralci, PD-L1, pembrolizumab, lenvatinib, dostarlimab, atezolizumab, durvalumab, olaparib

### Uvod

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk se že več let uspešno uporablja pri sistemskem zdravljenju številnih vrst raka. Gre za nov princip zdravljenja raka, ki ni usmerjeno direktno na tumorsko celico, ampak stimulira imunski sistem na način, da odpravi njegovo zavoro, ki je povzročena s proteini PD-1 (angl. *programmed death-1*), PD-L1 (angl. *programmed death ligand-1*) in CTLA-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), ki se nahajajo na površini tumorskih celic in/ali imunskih celic, ki se nahajajo v bližini tumorja.

Pri večini rakov je napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo prisotnost receptorja PD-L1 na tumorju. Določanje receptorjev PD-L1 je imunohistokemično s pomočjo različnih protiteles. Rezultat je lahko prikazan na različne načine, običajno kot CPS (angl. *combined positive score*) ali kot TPS (angl. *tumor proportion score*). Vrednost CPS>0 ali TPS>0 pomeni izraz, da so receptorji PD-L1 prisotni. Odsotnost receptorjev PD-L1 pa ne pomeni nujno, da zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk ni učinkovito. Zato pri nekaterih vrstah raka določanje PD-L1 receptorjev za namen zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk ni potrebno.

Poleg PD-L1 pa je lahko napovedni dejavnik za učinkovito delovanje zaviralcev imunskih nadzornih točk tudi prisotnost okvare MMR (angl. *mismatch repair*) proteinov v tumorju

(okvara proteinov MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). V tem primeru govorimo o dMMR (angl. *deficient mismatch repair*) karcinomu oz. MSI-H (angl. *microsatellite instability*) karcinomu. Okvara MMR proteinov je lahko prisotna pri različnih solidnih rakih, najpogostejša je pri raku telesa maternice (pri 30% bolnic z endometrijskim karcinomom).

Pomemben napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo lahko predstavlja tudi število mutacij (sprememb) v DNA tumorja. Danes vemo, da tumorji, ki imajo velik delež mutacij, boljše odgovorijo na zdravljenje z imunoterapijo. Pri vrednotenju števila mutacij se uporablja izraz TMB (ang. *tumor mutation burden*). Pri tumorjih, ki imajo vrednost TMB > 10 je verjetnost odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk večja, kot če je vrednost TMB <10. Ameriška Agencija za zdravila FDA je npr. odobrila uporabo zdravila pembrolizumab (zaviralec PD-1) za zdravljenje solidnih tumorjev, ki imajo vrednost TMB>10.

V Evropi je s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) odobrenih več zaviralcev imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1), tudi za zdravljenje ginekoloških rakov. Največ izkušenj imamo z zdravilom pembrolizumab (zaviralec PD-1). Zdravilo pembrolizumab (zaviralec PD-L1) je prvi zaviralec imunskih nadzornih točk, ki je bil odobren v ZDA za zdravljenje različnih vrst raka, ki imajo izražene receptorje PD-L1, okvaro MMR proteinov (MSI-H karcinom) ali TMB>10 (na osnovi raziskave KEYNOTE 158).

## **Rak telesa maternice**

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi zgodnjih simptomov je običajno odkrit zgodaj, zato se bolezen redko ponovi. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2020 zbolelo za rakom telesa maternice 375 bolnic, 70% bolnic je imelo omejeno bolezen, 20% bolnic je imelo lokalno napredovalo bolezen, 10 % bolnic je imelo napredovalo (metastatsko) bolezen. Standardno zdravljenje raka telesa maternice predstavlja kirurško zdravljenje, kateremu se v primeru napredovale bolezni doda še zdravljenje z obsevanjem. V primeru visokega tveganja za ponovitev bolezni bolnice prejmejo tudi zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo. V primeru ponovitve bolezni uporabljamo zdravljenje s kemoterapijo, v poštev prihaja tudi hormonska terapija (v primeru endometroidnega karcinoma G1 ali G2).

V drugi liniji napredovale (metastatske) bolezni do pred kratkim nismo imeli veliko možnosti sistemskega zdravljenja. Pri bolnicah, ki so imele predhodno odgovor na kemoterapijo in, ki so bile v dobrem splošnem stanju, smo običajno zdravili po principih za zdravljenje raka jajčnikov (kemoterapija na osnovi platine). Verjetnost odgovora na kemoterapijo v drugi liniji zdravljenja je majhna, odgovor na zdravljenje je dosežen le v 10-30%, običajno je odgovor na zdravljenje kratkotrajen.

## **Vloga imunoterapija pri napredovali bolezni**

Pred kratkim smo pričeli uporabljati imunoterapijo v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo). Izbira vrste in načina zdravljenja z imunoterapijo je odvisna od statusa MMR proteinov v tumorju. V primeru okvare MMR proteinov (dMMR oz. MSI-H karcinom) sta pri metastatskem raku telesa maternice odobreni dve zdravili – dostarlimab (zaviralec PD-1) in pembrolizumab (zaviralec PD-1) v drugi liniji, po predhodnem

zdravljenju s kemoterapijo. Zdravljenje z dostarlimabom v monoterapiji je bilo odobreno s strani EMA na osnovi klinične raziskave GARNET. Zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji je bilo odobreno na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 158. Na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775 je bilo s strani EMA odobreno tudi zdravljenje s pembrolizumabom v kombinaciji z lenvatinibom (zaviralec tirozin kinaz) v drugi liniji, po zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi za bolnice s pMMR/MSS rakom telesa maternice. V Sloveniji imamo na voljo zdravilo pembrolizumab in lenvatinib, zdravilo dostarlimab zaenkrat v Sloveniji ni na voljo.

V prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni zaenkrat zdravljenje z imunoterapijo ne predstavlja standardnega zdravljenja. To se bo v kratkem spremenilo, kajti pred kratkim je bilo objavljenih več kliničnih raziskav, ki so pokazale dobrobit imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1) v kombinaciji s kemoterapijo tudi v prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni. Največja dobrobit imunoterapije je pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom. Bolj podrobni podatki o vlogi imunoterapije v prvi liniji zdravljenja napredovale bolezni so v besedilu, ki sledi.

V raziskavi RUBY so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale dostarlimab (zaviralec PD-1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 494 bolnic (118 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 376 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). V skupino z dostarlimabom in kemoterapijo je bilo vključenih 245 bolnic, v skupino s placebom in kemoterapijo je bilo vključenih 249 bolnic. Po 24 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z dostarlimabom in kemoterapijo 61.4%, v primerjavi s 15.7% v skupini s placebom in kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna (HR 0.28;  $p < 0.001$ ). Pri vseh bolnicah (dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinom) je bilo PFS v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo 36.1%, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 18.1% - razlika je bila statistično značilna (HR 0.64,  $p < 0.001$ ). Celokupno preživetje bolnic (OS) po 24 mesecih sledenja je bilo v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo 71.3%, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 56.0% (HR 0.64). Najpogostejši neželeni učinki v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo so bili slabost (54%), alopecija (53%) in utrujenost (52%).

V raziskavi NRG-GY018/KEYNOTE 868 so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale pembrolizumab (zaviralec PD-1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 816 bolnic (225 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 591 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). V skupino pembrolizumabom in kemoterapijo je bilo randomiziranih 405 bolnic, v skupino s kemoterapijo in placebom pa 408 bolnic. Analiza učinkovitosti je bila napravljena pri 588 bolnicah. Po 12 mesecih sledenja je bilo PFS pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom in kemoterapijo 74%, v primerjavi s 38% v skupini s placebom in kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna (HR 0.30;  $p < 0.001$ ). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano PFS 13.1 meseca v skupini s pembrolizumabom in kemoterapijo, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 8.7 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.54;  $p < 0.001$ ). Podatki glede OS zaenkrat še niso na voljo. Neželeni učinki pembrolizumaba in kemoterapije so bili v skladu z že znanimi.

V raziskavi AtTEnd so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale atezolizumab (zaviralec PD-L1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 551 bolnic, od tega jih je bilo 549 zdravljenih in vključenih v analizo (125 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 352 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 28 mesecih sledenja mediani PFS pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z atezolizumabom in kemoterapijo ni bil dosežen, v skupini s placebom in kemoterapijo je bil 6.9 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.36;  $p=0.0005$ ). Pri vseh bolnicah (ne glede na MMR status) je bilo mediano PFS v skupini z atezolizumabom in kemoterapijo 10.1 meseca, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 8.9 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.74;  $p=0.0219$ ). Neželeni učinki stopnje 3 ali več so bili v skupini z atezolizumabom in kemoterapijo prisotni pri 67% bolnic, v skupini s placebom in kemoterapijo pa pri 64% bolnic.

V raziskavi DUO-E so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale durvalumab (zaviralec PD-L1) in kemoterapijo (paklitaksel + karbopatin), kemoterapijo in placebo ali durvalumab in kemoterapijo in olaparib (zaviralec PARP). V raziskavo je bilo vključenih 718 bolnic (97 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 411 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom, 210 bolnic je imelo neznan status MMR proteinov). V skupino z durvalumabom in kemoterapijo je bilo vključenih 238 bolnic, v skupino s kemoterapijo in placebom 241 bolnic, v skupino z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom je bilo vključenih 239 bolnic. Mediani čas sledenja je bil 13 mesecev v skupini s kemoterapijo in placebom in 15 mesecev v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in/ali olaparibom. Pri vseh bolnicah (ne glede na MMR status) je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.6 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 10.2 meseca in v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 15.1 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.71;  $p=0.003$ ; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.55;  $<0.0001$ ). Pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 7.0 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo ni bilo doseženo, v skupini z durvalumabom in olaparibom 31.8 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.42; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.41). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.7 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 9.9 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 15.0 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.77; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.57). Pri bolnicah s PD-L1 pozitivnim karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.5 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 11.3 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 20.8 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.63; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.42). Neželeni učinki durvalumaba in olapariba so bili v skladu z že znanimi.



V Sloveniji imamo za zdravljenje z imunoterapijo pri ginekoloških rakih trenutno s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja s kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba ali s pembrolizumabom v monoterapiji pri metastatskem raku telesa maternice v drugi liniji zdravljenja (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo). Glede na rezultate zgoraj navedenih kliničnih raziskav lahko v kratkem pričakujemo odobritev kombinacije imunoterapije (z zaviralci PD-1 in zaviralci PD-L1) s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovalega (metastatskega) raka telesa maternice. Ostaja vprašanje ali bo dodatek imunoterapije h kemoterapiji odobren za vse bolnice (ne glede na MMR status) ali bo indikacija omejena na bolnice z dMMR/MSI-H karcinomom, kjer je dobiti imunoterapije največja. Na osnovi raziskave DUO-E, obstaja realna možnost, da bo za bolnice s pMMR/MSS karcinomom odobrena kombinacija kemoterapije in durvalumaba in olapariba, ki je pokazala največjo dobiti pri tem molekularnem tipu raka telesa maternice, ki ima sicer najslabšo prognozo.

## **Zaključek**

Zdravljenje z imunoterapijo je v Sloveniji postalo del standardnega zdravljenja bolnic z metastatskim rakom telesa maternice v drugi liniji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. V kratkem pričakujemo odobritev imunoterapije v kombinaciji s kemoterapijo tudi v prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni. Dodatek imunoterapije h kemoterapiji v prvi liniji metastatske bolezni prinaša dobiti ne glede histološki ali molekularni tip raka telesa maternice. Največja dobiti imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk je dokazana v primeru okvare MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom).

## **Literatura**

1. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(7): 752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
2. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, et al. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16):5509. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5509.
3. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer-Study 309–KEYNOTE-775. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
4. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM., et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
5. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023 ;388:2159-170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
6. Colombo N, Harano K, Hudson E, et al. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Ann of Oncol* 2023; 34, Suppl 2: S1281-282.

7. Westin SN, Moore K, Sook Chon H, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024; 20;42(3): 283-99.doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21.

# TOKSIČNOST POVZROČENA IN IMUNOTERAPIJO

## Immunotherapy caused toxicity

Maja Ravnik, dr.med.

---

### Povzetek

Zdravljenje z imunoterapijo je postalo standard na marsikaterem področju zdravljenja raka. Z zamikom se je vloga imunoterapije, kot oblike sistemskega zdravljenja raka, pokazala kot učinkovita tudi na področju raka rodil, predvsem raka materničnega telesa in vratu. Kljub veliki učinkovitosti, pa ta oblika zdravljenja prinaša tudi neželene učinke, ki so nekoliko drugačni od do sedaj znanih stranskih učinkov povzročenih s kemoterapevtskim zdravljenjem. Stranskih učinki povzročeni z imunoterapijo se lahko pojavijo v različnih časovnih obdobjih zdravljenja in lahko povzročijo tudi trajne okvare. Nujna je stalna pozornost tako bolnika, ki mora biti dobro ozaveščen o možnosti pojava neželenih učinkov, kot tudi spremljanje s strani terapevta. Hitro ukrepanje in preprečevanje neželenih učinkov lahko prepreči tudi potencialno smrtne zaplete.

*Ključne besede: imunoterapija, stranski učinki, ginekološki raki, plodnost*

### Uvod

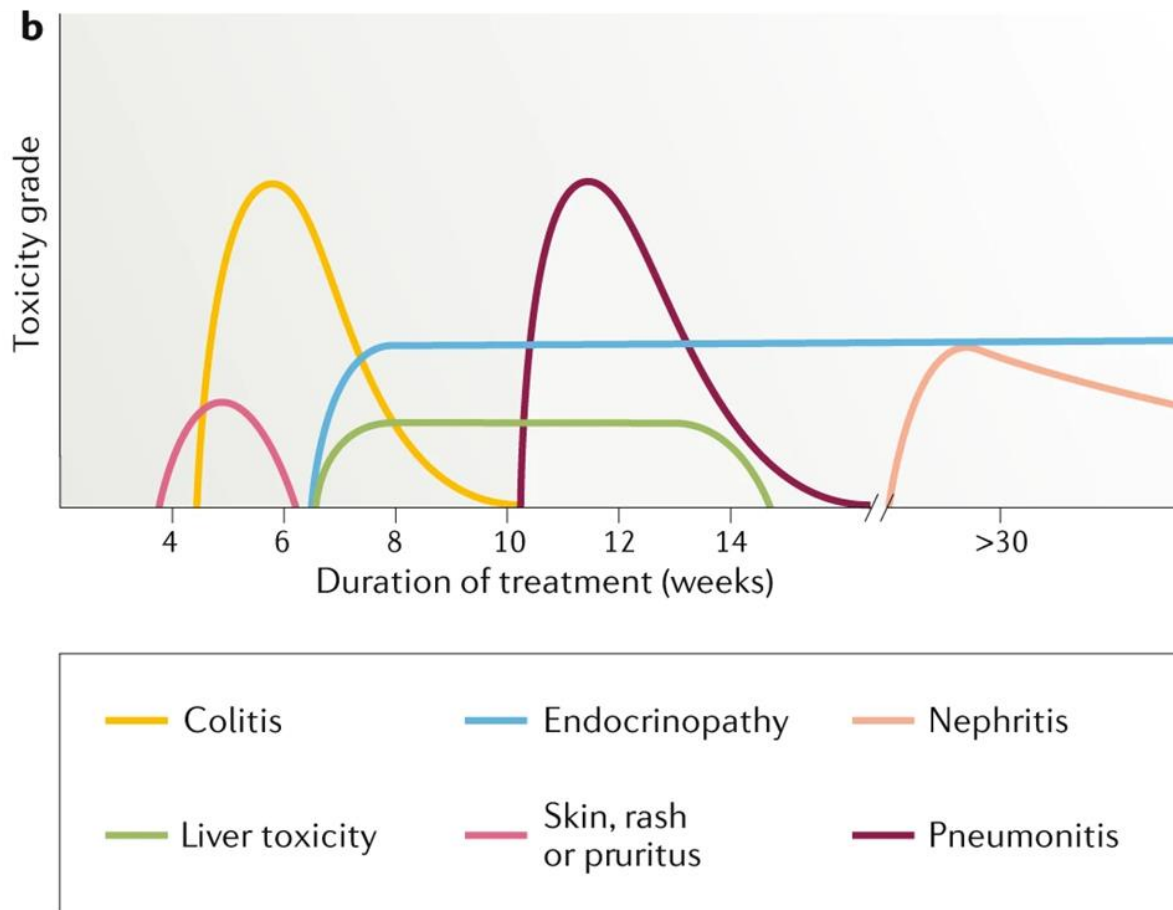
Zdravljenje z imunoterapijo je postalo zlati standard zdravljenja marsikaterega področja v onkologijo. Iz obdobja zdravljenja napredovale oblike raka, kjer se je uporaba imunoterapije pokazala kot izjemno učinkovito zdravljenje, se sedaj uporaba imunoterapije premika v zgodnejše linije zdravljenja oziroma v predoperativno in dopolnilno zdravljenje določenih rakov. Z zamikom se je vloga imunoterapije, kot oblike sistemskega zdravljenja raka, pokazala kot učinkovita tudi na področju raka rodil, predvsem raka materničnega telesa in vratu. Tudi tukaj se sedaj učinkovito seli v zgodnejše linije zdravljenja. Študije so dokazale učinkovitost različnih zaviralcev, kot so:

- PD-1: pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab
- PD-L1: atezolizumab, durvalumab.

Nujna je stalna pozornost tako bolnika, ki mora biti dobro ozaveščen o možnosti pojava neželenih učinkov, kot tudi terapevta. Zato v redni klinični praksi ob pogovoru, bolniku v roke damo tudi kartonček /zloženko z najpomembnejšimi informacijami o zdravljenju, ki olajša presojo ali osebnega zdravnika ali zdravnika v urgentnem centru (UC) ter tako omogoči takojšnje pravilno ukrepanje. Hitro ukrepanje in preprečevanje neželenih učinkov lahko prepreči potencialno smrtne zaplete.

## Stranski učinki imunoterapije

Neželeni učinki povzročeni z imunoterapijo (iNU) se lahko pojavijo praktično v kateremkoli organu in tudi v različnih časovnih obdobjih zdravljenja (Slika 1.). Najpogostejši NU prizadenejo kožo, prebavila, pljuča in žleze z notranjim izločanjem. Določeni NU, predvsem učinki na endokrine žleze, so lahko tudi trajni.



Slika 1. Pojavnost iNU od uvedbe zdravljenja z imunoterapijo (1).

### Koža

Najpogostejši iNU je kožna toksičnost, ki pa so redko višjih gradusov in običajno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Klinična slika je lahko zelo različna, in se lahko kaže kot srbež kože ali različne oblike makulo-papularnega izpuščaja, ki je najpogostejša klinična prezentacija toksičnosti (2,3). Izpuščaj se običajno pojavi v prvih 6 tednih zdravljenja in se velikokrat najprej pojavi kot nespecifični srbež kože (2). Opisano so tudi težje oblike iNU, kot so bulozne dermatoze, lihenoidne spremembe kože, psoriaza, ...

## **Prebavila**

Najpogosteje se pojavi driska, ki se pojavi v prvih tednih ali mesecih po uvedbi zdravljenja (1,2). Težave se lahko pojavijo tudi do leto po že zaključenem zdravljenju (2). Pri bolnikih, ki imajo kronično vnetno črevesno bolezen lahko pride do poslabšanja stanja, zato velja velika previdnost.

## **Pljuča**

iNU na pljuča so lahko zelo heterogeni in se lahko kažejo kot intersticijska pljučna bolezen (ILB) ali pnevmonitis, lahko pa se pojavijo tudi kot sarkoidoza, bronhiolitis,... Simptomi in znaki pneumonitisa ali IDB so kašelj, težka sapa, bolečina v prsih, hipoksija,... Pnevmonitis ali ILB se kažeta kot omejene ali difuzne vnetne spremembe pljučnega parenhima, ki jih zaznamo z RTG p. c ali CT preiskavi (2,3). Pri zdravljenju s PD-1 zaviralci je pojavnost okoli 4%, pri PD-L1 zaviralcih pa 2% (2).

## **Žleze z notranjim izločanjem**

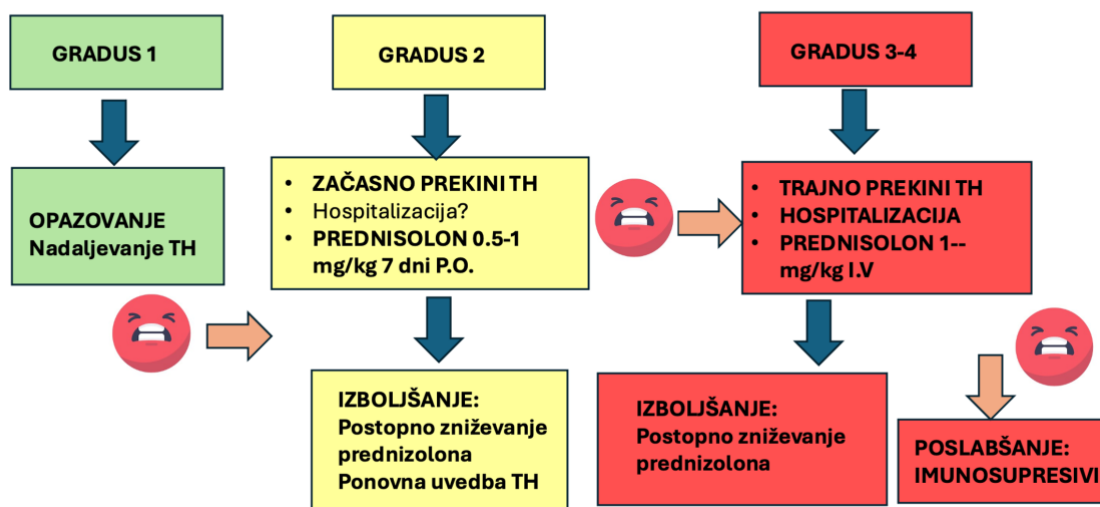
Endokrinopatije kot posledice imunoterapevtskega zdravljenja so zelo pogoste. Obravnava teh iNU se nekoliko razlikuje od ostalih iNU ker:

- redko v zdravljenju potrebujejo visoke odmerke kortikosteroidov,
- večinoma lahko nadaljujemo z zdravljenjem in
- so trajne ter zahtevajo doživljenjsko nadomeščanje hormonov (2,3).

Najpogostejš iNU je hipotiroidizem, ki se pojavi v 6-9% zdravljenja z inhibitorji PD-1 in PD-L1 (2). Lahko se prične tudi kot hipertiroidizem, ki se nato obrne na hipotiroidizem. Pojavi se običajno v prvih 3 mesecih zdravljenja, lahko pa tudi kadarkoli med zdravljenjem. Zelo redko se ob zdravljenju iz skupine PD-1 ali PD-L1 pojavijo tudi hujši iNU kot so hipofizitis, adrenalitis, sladkorna bolezen (2).

## **Preprečevanje in zdravljenje stranskih učinkov povzročenih z imunoterapijo**

Ukrepanje ob pojavu iNU je odvisno od gradusa NU. Pri gradusu 1 lahko samo opazujemo in ni potrebno specifično ukrepanje. V kolikor se iNU ne umiri ali celo poslabša, ga obravnavamo kot gradus 2. Pri gradus 2 iNU je potrebna začasna prekinitev zdravljenja in uvedba kortikosteroidne terapije. V kolikor se iNU umiri oziroma izgine, lahko ponovno uvedemo terapijo. V primeru, da z uvedeno kortikosteroidno terapijo ne dosežemo učinka in/ ali se stanje še poslabša je potrebna obravnava iNU kot pri gradus 3-4. To zahteva povišanje odmerka kortikosteroidne terapije in trajno prekinitev zdravljenja z imunoterapevtskimi zdravili ter morebitno dodatno uvedbo terapije z imunosupresivi ( Slika 2).



Slika 2. Ukrepanje ob pojavu iNU(2).

Ponovna uvedba zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih, ki so predhodno imeli zaplete gradusa 3 ali 4 je zelo tvegana zaradi ponovitve zapleta zato je vedno potrebno pretehtati morebitno dobrobit zdravljenja ter tveganje, ki ga ponovna uvedba prinaša (2,3).

### Učinki imunoterapije na plodnost

Ker se zdravljenje z imunoterapijo na različnih področjih onkologije pomika v zgodnje linije, v predoperativno in dopolnilno zdravljenje, bo v prihodnosti potrebno misliti tudi na mlade ženske in moške, ki bodo po zaključenem onkološkem zdravljenju želeli ustvariti družino.

Stranski učinki imunoterapije na delovanje jajčnikov in mod niso popolnoma pojasnjeni (3, 4). Predklinične študije so pokazale toksičnost na oocite in na spermije, vendar neposrednih dokazov o toksičnem delovanju nimamo. Vsekakor je pomembna posredna toksičnost, s prizadetostjo različnih žlez z notranjim izločanjem, ki sodelujejo v hormonski osi razvoja in dozorevanja spolnih celic ter posledično plodnosti. Kljub pomanjkanju dokazov, so svetovani zaščiteni spolni odnosi vsaj 5 mesecev po zaključenem zdravljenju (3, 4), svetuje pa se dvojna zaščita. Prav tako se svetuje posvet o ohranjanju plodnosti pred pričetkom zdravljenja z imunoterapijo (3).

Agonisti LHRH, ki so se pokazali kot učinkoviti za ohranjanje plodnosti pri mladih bolnicah na kemoterapiji, niso učinkoviti pri zdravljenju z imunoterapijo (4).

## Literatura

1. Haanen J., Obeid M., Spain L., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>
2. Martins F., Sofiya L., Sykiotis, G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16, 563–580.
3. Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21>.
4. Alesi LR. , Winship AL. , Hutt KJ., et al. Evaluating the impacts of emerging cancer therapies on ovarian function. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2021, 18:15–28.

# VLOGA OBSEVANJA PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

## Role of radiotherapy treatment in the management of endometrial cancer

Helena Barbara Zobec Logar, Manja Kobav

---

### Povzetek

Obsevanje pri raku telesa maternice je lahko pooperativno, radikalno, če operacija ni izvedljiva ali v primeru lokalne ponovitve bolezni, in paliativno. Najpogosteje je obsevanje pooperativno kot dopolnilno zdravljenje po predhodni operaciji. Odločitev za pooperativno obsevanje sloni na patohistoloških kriterijih, glede na FIGO klasifikacijo 2023 pa ima pomembno vlogo tudi molekularna klasifikacija, ki omogoča dodatno razvrščanje rakov v rizične skupine. Dodatna delitev zaenkrat še ne daje natančnih usmeritev za zdravljenje, saj so raziskave še v teku, je pa to odločen korak v smeri personaliziranega zdravljenja.

Radikalno obsevanje predstavlja možnost zdravljenja, če bolnica ni sposobna primarne operacije zaradi pridruženih bolezni, če je bolezen zaradi razrasti ocenjena kot inoperabilna ter v primeru lokalne ponovitve bolezni v predelu nožnice.

V primeru oligometastatske bolezni je možno obsevanje posameznih zasevkov z veliko (radikalno) dozo, odvisno od mesta, števila in velikosti zasevkov.

Paliativno obsevanje je namenjeno lajšanju simptomov bolezni, kot sta bolečina in krvavitev.

*Ključne besede:* rak telesa maternice, pooperativno obsevanje, radikalno obsevanje, patohistološka klasifikacija, molekularna klasifikacija, paliativno obsevanje

### Pooperativno obsevanje

Nova FIGO klasifikacija raka materničnega telesa iz leta 2023, je v primerjavi z revidirano FIGO klasifikacijo iz leta 2009 prinesla številne novosti, ne pa še natančne usmeritve glede ukrepanja v smislu pooperativnega obsevanja. Poleg patohistoloških kriterijev kot so stopnja diferenciacije, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI), globina invazije v miometriju, histološki tip raka in prisotnosti pozitivnih bezgavk, igrajo pomembno vlogo tudi molekularni kriteriji, ki predstavljajo dodatno prognostično in prediktivno orodje za razvrščanje rakov telesa maternice v rizične skupine. Štiri glavne molekularne skupine so:

- ultramutirana POLEmut skupina
- hipermutirana MMRd (*angl.* Mismatch repair deficient) skupina z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo MSI (*angl.* Microsatellite instability)
- p53abn (serozna) skupina in
- NSMP (*angl.* No Specific Molecular Profile) skupina.



Molekularna klasifikacija ima prognostični in prediktivni pomen za zdravljenje. V teku so raziskave, kjer se obsevanje kombinira z imunoterapijo. Več raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje, na rezultate prospektivne randomizirane raziskave RAINBO pa bo potrebno počakati do leta 2028. Zaenkrat velja, da se pri stadijih I in II obsevanje pri POLEmut rakih celo opusti, saj imajo dobro prognozo, MMRd in NSMP imajo srednje dobro prognozo, p53mut pa sodijo v skupino z najslabšo prognozo. Glede na sedaj objavljene raziskave pričakujemo migracijo stadijev predvsem na račun LVI in stopnje diferenciacije predvsem pri stadijih I in II v višje stadije.

Glede na patohistološke značilnosti bolezni in lokoregionalno razširjenost (pri stadiju I in II pa tudi glede na molekularno klasifikacijo) lahko bolnice dopolnilno obsevamo s teleradioterapijo (TRT), brahiterapijo (BT) ali kombinacijo obeh (Tabela 1).

Tabela 1. Priporočila za zdravljenje endometrioidnih rakov upoštevaje patohistološko in molekularno klasifikacijo

<b>POLEmut</b>	Stadij I <sub>m</sub> POLEmut <sup>-</sup> II <sub>m</sub> POLEmut	G1, G2, G3	LVI-/LVI+	/	Brez (3A za stadij I-II in 4C za stadij III-IV)
<b>MMRd (or NSMP)</b>	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd	G1, G2	LVI-	/	Brez (1A)
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd	G3 G1, G2	LVI-		Vavlo (1A) Brez (3C), brez pri starosti < 60 let (2A)
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd II <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3 G3 G1, G2, G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI- LVI+ LVI-/LVI+	cN0/pNx	TRT (1A) pri LVI+ in/ali stadij II KT (2B) za G3 in LVI+ Vavlo (2B) za stadij II G1 LVI- Brez (4C) za stadij Ib G3 LVI- in pN0
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd II <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3 G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI-/LVI+ LVI-/LVI+	pN0	TRT (1B) Vavlo (2B) KT (2C) pri G3 in/ali LVI+ Brez (4C)
	III <sub>m</sub> MMRd <sup>-</sup> IV <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3	LVI-/LVI+		RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B) KT (1B)
<b>p53abn</b>	I <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn	G1, G2	LVI-	Brez invazije v miometriji/ v polipu	Vavlo (1A) Brez (3C)
	I <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn <sup>-</sup> IV <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn	G1, G2, G3	LVI-/LVI +	Invazija v miometriji	RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B) KT (1B)

Zaenkrat je glede na molekularno klasifikacijo premalo dokazov za spremembo zdravljenja pri stadijih III-IVa.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, TRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*Matei DE. No difference between chemoradiotherapy and chemo alone in endometrial cancer, 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Phase 3 NRG258 randomised trial; ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00942357](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00942357))

Ravni dokazov in stopnje priporočil: 1A – 4C (A – močni, B – zmerni, C – šibki dokazi, 1 – dokazi najvišje ravni, 2 – dokazi nižje ravni, 3 – dokazi iz neeksperimentalnih opisnih raziskav, 4 – dokazi iz poročil strokovnih odborov ali mnenj ali dokazi na podlagi kliničnih izkušenj).

Za neendometrioidne rake je zaenkrat premalo podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije, počakati bo potrebno na rezultate kliničnih raziskav.

### **Radikalno obsevanje**

Za bolnice z omejenim obsegom bolezni, ki zaradi pridruženih bolezni niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje ali pa so inoperabilne zaradi lokalne razrasti tumorja, predstavlja radikalno obsevanje možnost zdravljenja z dobro lokalno kontrolo bolezni. Zdravljenje poteka v kombinaciji TRT in BT, če bolnice nimajo kontraindikacij za poseg v anesteziji. Izjemoma obsevanje potela le z BT (stadij I). Takšno zdravljenje bolnicam nudi možnost ozdravitve ob sprejemljivih stranskih učinkih. Celokupno preživetje in vzročno specifično preživetje po radikalnem obsevanju sta pričakovano boljša pri bolnicah z začetnim stadijem in nizkorizičnim endometrijskim rakom kot pri bolnicah z napredovalim stadijem in visokorizičnim endometrijskim rakom. Ob sumu na regionalni razsoj bolezni svetujejo zdravljenje v kombinaciji TRT in BT. Pri zgodnjih stadijih in nizkorizični bolezni pa zdravljenje lahko poteka le z BT.

Glede na podatke novejših objavljenih raziskav lahko s kombiniranim zdravljenjem dosežemo vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih več kot 88 % in več kot 71 %, z boljšim izhodom zdravljenja pri stadiju I in II. V ločeni analizi bolnic z endometrijskim rakom stadija I zdravljenih samo z BRT so opisali vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih več kot 93 % in več kot 80 %.

V primeru histološko potrjene lokalne ponovitve bolezni v nožnici po predhodnem kirurškem zdravljenju lahko z obsevanjem dosežemo visoko možnost ozdravitve. Glede na objavljene podatke najboljšo lokalno kontrolo doseženo s kombiniranim zdravljenjem (TRT in BT). V PORTEC-1 raziskavi je bila dosežena kompletna remisija v 89% primerov ponovitve bolezni v nožnici. V raziskavi GOG238 niso potrdili izboljšanja preživetja brez progressa bolezni in celokupnega preživetja s sočasno uporabo tedenskega cisplatina kot dodatek obsevanju.

**Pri oligometastatski ponovitvi** je možna uporaba lokalnih ablativnih tehnik, to je (radio)kirurgije ali stereotaktičnega obsevanja. S takšnim zdravljenjem lahko pri skrbno izbranih bolnicah dosežemo odlično lokalno kontrolo.

Podatki objavljenih retrospektivnih raziskav kažejo podaljšano preživetje brez bolezni in celokupno preživetje po stereotaktičnem obsevanju v primerjavi s paliativnim obsevanjem tudi pri skrbno izbranih bolnicah z ginekološkim rakom.

V raziskavi Cuccie niso zabeležili lokalnih ponovitev po SBRT obsevanju oligozasevka (srednji čas opazovanja 27 mesecev, 6 – 69 mesecev, poročan PFS znaša po enem letu 43,6 %, po dveh letih 23 %).

## **Paliativno obsevanje**

V pošteveh prihaja predvsem pri zasevkih v CŽS, krvavitvah in skeletnih zasevkih. Obsevamo z majhnim številom obsevanj. Namen je lajšanje klinično prisotnih težav.

## **Zaključek**

Vpliv na vlogo zdravljenja z obsevanjem pri raku materničnega telesa imajo poleg kliničnih in patohistoloških značilnosti sedaj tudi molekularni označevalci. Pri začetnih stadijih z novim znanjem že spreminjamo vrsto in obseg pooperativnega obsevanja. Podatkov za morebitno prilagoditev zdravljenja z radikalnim obsevanjem glede na molekularne označevalce še ni. Nova spoznanja postopno vodijo v personalizirano obravnavo.

## **Literatura**

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020.
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2022; 33: 860–77.
3. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2–19.
4. Zobec Logar HB, Kobav M. Novosti pri obsevanju raka telesa maternice- Radiotherapy in endometrial cancer. V: Krajec M (ur.), Vivod G (ur.). Rak telesa maternice, 7. šola o ginekološkem raku, elektronski zbornik znanstvenih prispevkov, Ljubljana, Onkološki inštitut, 2023; 80-83.
5. Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Cancer* 2023; 41: 4369–80.
6. Schilling JM, Shaker N, Shaker N et al. The 2023 FIGO Staging System for Endometrial Carcinoma: Predicted Impact on Stage Distribution Based on a Retrospective Analysis of 1169 Cases. *Am J Surg Pathol* 2024; 48: 123–6.
7. Cuccia, F., Pastorello, E., Vitale, C. et al. The use of SBRT in the management of oligometastatic gynecological cancer: report of promising results in terms of tolerability and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 3613–8.
8. Rovirosa A, Yaowen Zhang Y, Chargari C, et al. Exclusive 3D-brachytherapy as a good option for stage-I inoperable endometrial cancer: a retrospective analysis in the

gynecological cancer GEC-ESTRO Working Group. Clin Transl Oncol 2022; 24(2): 254-65.

9. Rovirosa Á, Zhang Y, Tanderup K, et al. Stages I-III Inoperable Endometrial Carcinoma: A Retrospective Analysis by the Gynaecological Cancer GEC-ESTRO Working Group of Patients Treated with External Beam Irradiation and 3D-Image Guided Brachytherapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4750.

# KAKOVOST SPOLNEGA ZDRAVJA ŽENSK Z GINEKOLOŠKIM RAKOM

## Quality of sexual health of women with gynaecological cancer

Maja Kožuh

---

### Povzetek

Vsesplošen in dolgotrajen učinek zdravljenja raka, spolna motnja, zmanjšuje kakovost življenja in negativno vpliva na intimne odnose. Spolna motnja običajno ne izzveni s časom, ampak lahko vztraja ali se celo poslabšuje po zaključenem zdravljenju raka. Pogosti problemi vključujejo zmanjšano spolno željo, erektilno disfunkcijo, suhost nožnice in boleč spolni odnos. Spolna motnja, povezana z rakom, je večplastna in posega v spremembe spolne funkcije, povzroča spolno stisko, spremembe v telesni samopodobi in v intimnih odnosih. Ženske z diagnozo ginekološki rak, se med procesom in po končanem zdravljenju soočajo z številnimi neželenimi učinki zdravljenja, kot so pojav menopavze, neplodnosti, spolnih motenj, inkontinence, anksioznosti, depresije in sprememb v odnosih. Skrb za spolno zdravje s strani zdravstvenih delavcev omogoča obvladovanje psihološki stisk, z zagotavljanjem psihološke podpore. Naloga zdravstvenih delavcev je pravočasna obravnava intimnih vprašanja in izvajanje zdravstveno vzgojnega dela. Spolno zdravje je ključna sestavina kakovosti življenja po prebolelem ginekološkem raku.

*Ključne besede:* spolnost, spolno zdravje, ginekološki raki, spolna motnja, zdravstveno vzgojno delo

### Teoretična izhodišča

Spolno zdravje je kompleksen, večplasten koncept; Kompleksnost koncepta spolnega zdravja se širi na številna področja življenja žensk. Čeprav je spolno zdravje mogoče definirati glede na pomanjkanje bolečine, bolezni ali okvare spolne funkcije, ga vse bolj razumemo tudi kot pozitivno zdravstveno stanje, v katerem je spolno zdravje povezava telesnega, psihičnega in socialnega dobrega počutja. *Spolno zdravje je stanje fizičnega, čustvenega, duševnega in socialnega počutja, povezano s spolnostjo in ne le odsotnost disfunkcije ali slabosti.*

Številne študije kažejo, da je prekinjeno ali nezadovoljivo spolno življenje povezano z nižjo kakovostjo življenja. Spolna motnja ali spolna disfunkcija je nezmožnost, da bi popolnoma uživali v spolnosti. Posledice spolne disfunkcije so opazne predvsem na psihosocialni ravni. Lahko je prisotna ves čas življenja ali je le situacijska. Pri pacientih z rakom je spolna motnja prisotna v razponu od 40 % do 100 %, razlikuje se glede na vrsto in stadij bolezni ter načine zdravljenja. Spolno zdravje je ob psihičnem in telesnem zdravju eden izmed pomembnejših vidikov zdravja in ena postavka iz temeljnih pravic vsakega človeka.

Multidisciplinarni tim z integrativnim pristopom je ključen pri zagotavljanju kakovostne in celostne oskrbe med in po zaključenem onkološkem zdravljenju. Kompleksnost potreb pacientov in njihovih partnerjev po končanem zdravljenju, ki ima za posledico številne neželene stranske učinke, med drugim tudi na spolno zdravje. Kljub dejstvu, da zdaj obstajajo številne raziskave, ki dokazujejo korist obravnave spolnega zdravja pacienta in njegovega partnerja, ta pristop ni sprejet kot rutinski del obravnave. Ponudniki onkoloških zdravstvenih storitev morajo

prepoznati pomembnost vloge spolnega zdravja v kakovosti življenja pacientov in njihovih partnerjev ter njihovo medsebojno povezanost.

## **Spolna motnja**

Po načelu spolne medicine, je spolna motnja problem, ki je pri spolnem odnosu vedno prisoten, ne glede na razpoloženje in okoliščine. Značilne so stalne težave s spolnim odzivom ali užitkom, ki povzročajo pomembno stisko.

*The Canadian Partnership Against Cancer* v študiji o izkušnjah onkoloških bolnikov, poroča, da 42% bolnikov doživlja spremembe v spolnosti, 39% spremembe v telesni samopodobi in 33% spremembe v odnosih z družino in partnerji; sledijo anksioznost in depresija. Spolne motnje se pri onkoloških pacientih, ne glede na vrsto rakavega obolenja, pojavljajo v 60% pri ženskah in v 80% pri moških. O spolni motnji pri ženskah govorimo v primeru, ko ženski težave v spolnosti povzročajo stres in to zanjo predstavlja resno težavo. Ženska spolna motnja je kompleksna, z večdimenzionalno simptomatiko, katero je mogoče opredeliti glede na motnje, na katerem koli področju spolne funkcije. Pomemben vpliv na ženske spolne motnje imajo:

- *Biološki dejavniki*, ki lahko vplivajo na spolno motnjo. Zajemajo genetske in anatomske posebnosti, hormonske dejavnike, prisotnost sedanjih in preteklih bolezni in jemanja zdravil, ki bi lahko vplivali na spolno dejavnost (spolni odziv).
- *Psihološki dejavniki* vključujejo možne motnje razpoloženja, kot sta depresija ali anksioznost ali kritično samoocenjevanje med spolnim odnosom.
- *Medosebni dejavniki* vključujejo splošno zadovoljstvo z odnosom in komunikacijo s pacientovim partnerjem, kar lahko vpliva na spolno zadovoljstvo.
- *Družbenokulturni dejavniki*, ki lahko vplivajo na posameznikov odnos do spolnega zdravja, vključujejo menopavzo, starost, vero, kulturo in druge družbene vrednote.

## **Kakovost spolnega zdravja žensk z ginekološkim rakom**

Kakovost življenja poganja posameznikovo dojetje fizične, funkcionalne, psihološke, duhovne in socialne blaginje v kontekstu njihovih vrednot, pričakovanj in kulture. Kakovost spolnega zdravja pacientk z ginekološkim rakom, lahko opredelimo kot širok koncept, ki zajema spolno privlačnost, spolni interes in spolno funkcijo. Pomen zdrave spolnosti vključuje koncepte čustvene intimnosti, telesne podobe, spolnosti in spolni odziv. Spolno zdravje oblikuje preplet fizičnih, psiholoških in medosebnih izkušenj. Ginekološki rak in njegovo zdravljenje vplivata na spolno zdravje preko raznolikosti interakcijskih biopsihosocialnih poti. Večina žensk z ginekološkim rakom, po zaključenem zdravljenju poroča o težavah povezanih s spolno željo, vzburjenostjo, orgazmom, navlaženostjo in bolečino, kar jim predstavlja precejšnjo stisko. Medtem ko so nekateri simptomi spolne motnje najbolj akutno moteči med ali takoj po zaključenem zdravljenju, lahko spolne motnje trajajo več let po preživetju. Ugotavljajo, da ženske, po končanem zdravljenju doživljajo številne čustvene stiske. Razlogi čustvenih stisk v veliki meri izhajajo iz nepopolne ozaveščenosti in oskrbe s strani zdravstvenih ponudnikov. Ženske, ki so preživele ginekološkega raka, lahko doživljajo velike stiske, katere pomembno vplivajo na kakovost življenja.

### ***Fizični neželeni učinki in kakovost spolnega zdravja pacientk z ginekološkim rakom***

Fizične spremembe, ki so posledica raka in zdravljenja, motijo različne poti spolne funkcije in dobrega počutja. Težave se lahko pojavijo že pred začetkom zdravljenja. Neželeni učinki *kirurškega zdravljenja* ginekološkega raka neposredno posega v spolno pomembno fiziologijo,

saj so operacije povezane s strukturnimi spremembami vagine in/ali klitorisa, poškodbe medeničnih živcev, kar vpliva na spolni odziv. Ženske poročajo o manj pogostih in intenzivnih orgazmih, spremembi navlaženosti, funkcionalnih spremembah nožnice, vključno z vaginalno atrofijo in suhostjo. Suha nožnica je pomemben napovedovalec nizke spolne želje, disparevnije in spolnega nezadovoljstva. Kratkoročni neželeni učinki na spolno zdravje vključujejo težave z orgazmom, stenozo vagine, disparevnijo, limfedem, in spolno nezadovoljstvo, vključno s pomanjkanjem spolnega zanimanja in suhost nožnice. Pozni neželeni učinki *sistemskega zdravljenja* vključujejo prezgodnjo menopavzo, utrujenost, težave s prebavili, urinsko in črevesno inkontinenco, kar ima za posledico zmanjšano spolno željo in vznburjenje; neželeni učinki prispevajo k psihosocialnim posledicam, ki vplivajo na spolno zdravje. Alopecija, povečanje ali izguba telesne teže, kožne spremembe in spremembe v energiji vplivajo na samozaznavanje privlačnosti, kar posledično vpliva na spolno zdravje. Pozni neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem lahko povzročijo utrujenostjo, spremembe samopodobe, vaginalno stenozo, občutek skrajšane nožnice, inkontinenco črevesja in mehurja, limfedem in izgubo genitalne občutljivosti; Mnogo od težav negativno vpliva na spolno zdravje. Pomembno je, da negativni učinki, običajno trajajo več let po zdravljenju.

### ***Čustveni neželeni učinki raka in kakovost spolnega zdravja pacientk z ginekološkim rakom***

Na žensko spolno zdravje in dobro počutje močno vplivajo psihosocialni in čustveni procesi. Spremembe v čustvenem zdravju, posegajo v vse razsežnosti spolnega odziva. Raziskave kažejo, da spremembe v telesni samopodobi, vključno s stopnjo zadovoljstva s telesom in samozaznavanjem privlačnosti in ženskosti, povečujejo tveganje za nastanek spolnih motenj. Obstaja močna povezava med spolno motnjo in samozaznavanjem neprivlačnosti v povezavi z izpadanjem/izgubo las, brazgotinami in povečanjem telesne mase. Sram in tesnoba zaradi težav z mehurjem in črevesjem po operaciji ali obsevanju ter spremembe v telesni samopodobi, predstavljajo pomemben napovednik znižanja psihoseksualnega dobrega. Boleč spolni odnos lahko sproži anksioznost, izogibanje spolnemu odnosu, krivdo in čustveno-fizično nelagodje. Strah, zadrega in krivda, ki se nanašajo na partnerjev potencialni odziv na fizične in spolne spremembe, lahko privedejo do spolnih motenj med in po zaključenem zdravljenju. Samske ženske poročajo, da se bojijo zmenkov in zavrnitve s strani novega partner. Strah pred ponovitvijo bolezni, umrljivostjo, izgubo spolne funkcije, plodnostjo, lahko vodijo do zmanjšane zanimanja za spolnost. Disparevnija, črevesna in urinska inkontinenca, limfedem in zmanjšana pogostost orgazma, prav tako ključno prispevajo k čustveni stiski, kar ima za posledico motnje v spolnem zdravju.

### **Spolno svetovanje**

Spolno svetovanje ima pomembno terapevtsko vlogo pri ženskah z ginekološkim rakom in je prvi korak pri zdravljenju spolnih motenj. Potrebno ga je nuditi vsem pacientom z rakom, da bi zagotovili kakovostno oskrbo, katera je usmerjena v izboljšanje spolnega odziva, telesne samopodobe, težav z intimnostjo in odnosom ter spolnega zadovoljstva. Spolno svetovanje mora stremeti k normalizaciji posameznikovih izkušenj in zmanjševanju anksioznosti glede spolnosti z zagotavljanjem natančnih informacij. Čeprav je potrebno pokriti vsa področja, je potrebno poudariti področja, ki so neposredno povezana s pacientovo težavo. Kjer koli je to mogoče, uporabimo slike, filme, diagrame in spolne pripomočke. Spolno svetovanje omogoča ženskam pridobitve nadzora in samokontrole nad svojim spolnim zdravjem.

Vprašanja o spolnem zdravju in spolni motnji, naj sproži član zdravstvenega tima, vendar raziskave na področju zagotavljanja spolnega svetovanja kažejo neizpolnjeno vrzel s strani

zdravstvenih delavcev. Zdravstveni delavci igrajo ključno vlogo pri edukaciji o spolnem zdravju. Ocena spolnega zdravja je pomembno del celostne obravnave onkoloških pacientov.

### ***Spolno svetovanje usmerjeno v fizične neželene učinke zdravljenja***

Suha nožnica povzroča bolečino med spolnim odnosom ter nelagodje. *Vaginalni vlažilci (lubrikanti)* učinkovito zmanjšajo nelagodje in bolečino med spolnim odnosom pri ženskah z blago do zmerno suhostjo. Pomagajo zmanjšati trenje, povezano s tankim, suhim genitalnim tkivom, ki se lahko pojavi kot posledica vulvovaginalne atrofije/genitourinarnega sindroma menopavze. Obstajajo različni lubrikanti/vlažilci. Lahko so na vodni osnovi, silikona, mineralnih ali rastlinskih olj, katere je potrebno nanesti na vagino in vulvo (in po potrebi na partnerjev penis) pred spolnim odnosom. Doseže se kratkotrajno zmanjšanje suhosti nožnice in posledično bolečina med spolnim odnosom. Vaginalni vlažilci delujejo tako, da rehidrirajo suho tkivo sluznice. Vpijejo se v vaginalno kožo in se oprimejo vaginalne sluznice, da delujejo kot naravni vaginalni izločki. Vaginalni vlažilci se uporabljajo posebej za nehormonsko zmanjšanje suhosti nožnice/atrofičnega vaginitisa/vaginalne atrofije. Vaginalne vlažilce je po priporočilih *American Cancer Society*, potrebo nanašati vsakodnevno oziroma do enkrat na 2-3 dni. Do lajšanja simptomov pride zaradi spremembe vsebnosti tekočine v endoteliju in znižanju vaginalnega pH. Vlažnost in kislost nožnice se ohranjata. Zagotavljajo olajšanje ne le ženskam s simptomi vulvovaginalne atrofije/genitourinarnega sindroma menopavze, ki povzročajo bolečino med spolno aktivnostjo, ampak tudi ženskam, ki niso nujno spolno aktivne, vendar doživljajo vsakodnevno nelagodje. Študije ugotavljajo pomembnost *redne spolne aktivnosti* pri preprečevanju vaginalne atrofije. Pogosto se priporoča uporaba *dilatatorja*, z ali brez vibratorja, za preprečevanje vaginalne stenoze in ohranjanje elastičnosti vagine. Posebno pozornost je treba posvetiti natančnim navodilom o pravilni uporabi dilatatorjev. Medicinska sestra opravlja ključno vlogo rehabilitaciji medeničnega dna. *Naprava za vzburjanje - EROS-Clitoral Therapy Device (EROS-CTD)* izboljša težave, povezane z vzburjenjem, vlaženjem ter doseganjem orgazma. EROS-CTD ustvari orgazem z nežnim sesanjem preko klitorisa, kar poveča pretok krvi in posledično občutek. Potrebno ga je uporabljati vsaj trikrat na teden. Načini zdravljenja ginekoloških rakov vodijo do neželenih učinkov na delovanje medeničnega dna, zato se ženskam priporoča pravočasen *trening mišic medeničnega dna*. Fizikalna terapija medeničnega dna vključuje masaže, vaje za krepitev medeničnega dna, vaje za sproščanje medeničnega dna, intravaginalne vaje ipd. Vaje povečajo prožnost, izboljšajo prekrvavitev tkiv ter natezno trdnost v paravaginalnih tkivih. Optimalna moč mišic mišičnega dna izboljša spolno funkcijo, zlasti na področju vzburjenja in orgazma. *Motnje orgazma* - izobraževanje naj vključuje znanje o genitalni anatomiji, sprejemanje z dotikom in spolnimi fantazijami, tehnike masturbacije, kot tudi sprejemanje vibratorja za klitoris.

### ***Spolno svetovanje usmerjeno v čustvene neželene učinke zdravljenja***

Znano je, da ima spolna motnja, katero doživljajo ženske z ginekološkim rakom, večplastno etiologijo; težava ni le na fizični ravni. Vključuje različne psihološke, medosebne in sociokulturne dejavnike, ki prispevajo k spolnim motnjam, vključno s strahom pred ponovitvijo bolezni, anksioznostjo, depresijo, zaskrbljenostjo glede telesne samopodobe, spolno bolečino, občutek neplodnosti in pomanjkanjem intimnosti s partnerjem. Za doseg optimalnega spolnega delovanja je obravnava teh vprašanj enako pomembna. Psihološka podpora je temeljnega pomena pri izboljšanju rezultatov, povezanih s fizičnimi neželenimi učinki zdravljenja (npr. vaginalna dilatacija, čustveno izogibanje spolni dejavnosti ali spolnemu zdravljenju). Klinične smernice za obvladovanje spolnih motenj, povezanih z zdravljenjem raka, poudarjajo vlogo psihoseksualnega svetovanja. Priporoča se sprememba življenjskega sloga, pri čemer je treba pozornost posvetiti optimalni telesni teži, telesni vadbi, ustreznemu spancu in zdravi prehrani, vključno z omejevanjem alkohola in izogibanjem kajenju kot pomembnim dejavnikom. Če je pacientka v razmerju, je rehabilitacija para pomembna točka.



Rak je pravzaprav »bolezen odnosov«; onkološki pacient nikoli ne zboli sam. Njenega partnerja lahko rak prav tako prizadene čustveno, fizično ali spolno. Spolnost je vprašanje odnosa. Spolne težave bodo vplivale na žensko, njenega partnerja in posledično na odnos.

## **Zaključek**

Spolnost je univerzalno človekovo doživetje, ki vpliva na kakovost življenja. Sistematično vključevanje spolnega zdravja v zdravstveno nego zahteva spremembe v zdravstveni paradigmi in delovni dinamiki ter refleksiji osebnih vrednot in socialnih interpretacij spolnega zdravja s ciljem zmanjšati oziroma izničiti tabuje in predsodke o spolnem zdravju. Pacient imajo prav tako velikokrat občutek, da zdravstveni tim ni imel dovolj časa za pogovor o njihovih skrbeh in težavah v spolnosti. Vloga medicinske sestre pri spolnem zdravju temelji na medosebni komunikaciji in multidisciplinarnem sodelovanju ter na raziskovanju in izobraževanju pacientov z rakom.

Pomembna komponenta celostne obravnave onkoloških pacientov je zagotavljanje spolnega zdravja. V proces obravnave spolnih motenj s strani zdravstvenih delavcev je potrebno izdelati ustrezne vprašalnike za ocenjevanje in obravnavo spolnih motenj pri pacientu. Obravnava spolnih motenj mora temeljiti na podlagi svetovnih priporočil in protokolov (ang. »knowledge-based guidelines«). Zdravstveni delavci so ključni pri obravnavi spolnosti in z tem povezanimi spolnimi motnjami. V prihodnosti bo potrebno še izrazitejše spopadanje s tem izzivom. Znanje o učinkih zdravljenja na spolnost in razmnoževanje ter obravnava spolnosti je bistvenega pomena. V proces obravnave spolnih motenj s strani zdravstvenih delavcev je potrebno izdelati ustrezne vprašalnike za ocenjevanje in obravnavo spolnih motenj pri pacientu. Za omogočanje učinkovite komunikacije s pacienti o spolnosti in spolnega zdravja bi morali zdravstveni delavci:

- Spodbujati spolno zdravje v okoljih klinične prakse.
- Pacientom zagotavljati tekoče informacije o spolno zdravje.
- Ugotavljati stališča in prepričanja pacientov, ki bi lahko predstavljale ovire.
- Pomagati pacientom pri razvoju veščin, ki jih bodo morda potrebovali za doseg osebni ciljev na področju spolnega zdravja.
- Sodelovati v nadaljevalnih izobraževalnih dejavnostih, osredotočenih na spolno zdravje.
- Zavedati se in spoštovati spolne vrednote svojih pacientov in življenjski slog.
- Razumeti, kako vrednote izvajalca zdravstvenih storitev oziroma klinična praksa lahko vplivajo na nepristransko in celovito oskrbo.

Veliko dejavnikov vpliva na vključevanje spolnosti v delo medicinskih sester. Sistematično vključevanje spolnega zdravja v zdravstveno nego zahteva spremembe v zdravstveni paradigmi in delovni dinamiki ter refleksiji osebnih vrednot in socialnih interpretacij spolnega zdravja s ciljem zmanjšati oziroma izničiti tabuje in predsodke o spolnem zdravju.

## **Literatura**

1. Afyanti, Y., Milanti, A. in Putri, R. H. (2018). Supportive care needs in predicting the quality of life among gynecological cancer patients. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 28(1), str. 22 – 37.

2. Åkeflo, L., Elmerstig, E., Bergmark, K. in Dunberger, G. (2023). Barriers to and strategies for dealing with vaginal dilator therapy – Female pelvic cancer survivors’ experiences: A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing*, 62(10), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102252>.
3. Enzlin, P., Toelen, H. in Mulders, K. (2017). Couple Sexual Rehabilitation. V: Reisman, Y., Gianotten, W. (eds) *Cancer, Intimacy and Sexuality*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43193-2\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43193-2_25).
4. Evcili, F. in Demirel, G. (2018). Patient's Sexual Health and Nursing: A Neglected Area. *International Journal of Caring Sciences*, 11(2), 1282-1288. Pridobljeno s [http://www.internationaljournalofcaringsciences.org/docs/72\\_evcili\\_original\\_10\\_2.pd](http://www.internationaljournalofcaringsciences.org/docs/72_evcili_original_10_2.pd).
5. Hjalmarsson, E. in Lindroth, M. (2019). “To live until you die could actually include being intimate and having sex”: A focus group study on nurses’ experiences of their work with sexuality in palliative care. *Journal of Clinical Nursing*, 29(15-16), 2979-2990. <https://doi.org/10.1111/jocn.15303>.
6. Hubbs, J.L., Dickson Michelson, E.L., Vogel, R.I., Rivard, C.L., Teoh, D.G.K. in Geller. M.A. (2019). Sexual quality of life after the treatment of gynecologic cancer: What women want. *Support Care Cancer*, 27(12), 4649–4654.
7. Rahne Otorepec, I. (2018). Dejavniki tveganja za nastanek spolne motnje. V J. Šikonja (ur), *Spolne motnje: zbornik prispevkov* (str. 15-21). Ljubljana: Društvo študentov medicine Slovenije.

# POMEN LASERJA PO ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

## Importance of laser after treatment of gynecological cancer

Nina Kovačević

---

### Povzetek

Zdravljenje ginekoloških rakov je pogosto multimodalno, s kirurškim posegom (histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo), sistemsko terapijo in radioterapijo, kar lahko vodi v menopavzo. To hipoestrogensko stanje lahko privede do menopavznih težav in negativno vpliva na kakovost življenja in spolnost. Enako je z bolnicami, ki so zdravljenje zaradi raka dojke in dobivajo antiestrogenska zdravila, ki posnemajo menopavzno stanje ali imajo v sklopu zdravljenja napravljeno obojestransko salpingo-ooforektomijo.

Hipoestrogeno stanje pripelje do t.i. genitourinarnega sindroma v menopavzi (GSM), kjer bolnice kot glavno težavo navajajo težave povezane s suho nožnico in posledično težave s spolnostjo. Zlati standard za lajšanje težav GSM in suhe nožnice je hormonska terapija z nadomeščanjem estrogena (sistemsko ali topikalno). Glede na histološki tip maligne bolezni, ko so malignomi hormonsko odvisni, pa je seveda nadomeščanje estrogena pri teh bolnicah kontraindicirano. Bolnicam s hormonsko odvisnim malignomom lahko ponudimo ne-hormonsko lajšanje težav povezanih z GSM in suho nožnico.

*Ključne besede: laser, genitourinarni sindrom, ginekološki raki, suha nožnica*

### Uvod

Rak dojke je poleg kožnega raka najpogostejši rak pri ženskah in predstavlja približno 30% vseh novo nastalih rakov pri ženskah. Skupno preživetje žensk z rakom dojke se je v zadnjih desetletjih podaljšalo, kljub naraščajoči razširjenosti te bolezni. To izboljšano preživetje je v veliki meri posledica napredka v možnostih zdravljenja, še posebej po uvedbi ciljanih zdravil proti HER2. Številne ženske, ki so preživele raka dojke so še vedno v predmenopavzi prejemajo zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje jajčnikov ali antiestrogenska zdravila, ki posnemajo pomenopavzno stanje. Številne bolnice z rakom dojke so ob postavitvi diagnoze že v menopavzi in zdravljenje raka dojke še poslabša njihovo bazalno hipoestrogeno stanje, kar povečuje težave povezane z menopavzo.

Ginekološki raki predstavljajo približno 10% vseh rakov pri ženskah, pri čemer je 40% bolnic predmenopavzalnih ob diagnozi. Zdravljenje ginekoloških rakov je pogosto multimodalno, s

kirurškim posegom (histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo), sistemsko terapijo in radioterapijo, kar vodi menopavzo. To hipoeestrogensko stanje lahko privede do menopavznih simptomov in negativno vpliva na spolnost in kakovost življenja.

Genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM) je nov izraz, ki opisuje stanja, ki so jih prej poznali kot vulvovaginalna atrofija, atrofični vaginitis ali urogenitalno atrofijo, stanja, ki nastanejo zaradi pomanjkanja estrogena. GSM je kronično napredujoče stanje, ki povzroča spremembe na zunanjem spolovilu in nožnici, v tkivih medeničnega dna, mehurju in sečnici, ter zmanjšuje spolno funkcijo in libido. Te spremembe se pojavijo kot odgovor na hipoeestrogenizem in se s časom ne izboljšajo.

Ob upoštevanju visoke prevalece GSM je pomembno, da se zdravniki posvetijo tej težavi. Ženske pogosto oklevajo, da bi same izpostavile težave povezane s suho nožnico in spolnostjo in so olajšane, ko zdravniki sprožijo pogovor na to temo. Ker je GSM kronično in kompleksno stanje, je potrebno vseživljenjsko zdravljenje, da preprečimo ponovitev simptomov.

## **Ocena GSM**

Klinični znaki GSM so lahko neizraziti in nespecifični, zato je diagnoza težavna. Pred izbiro zdravljenja je treba izvesti skrbno oceno stanja in določiti najbolj moteče simptome ter njihov vpliv na kakovost življenja. Na voljo so preprosti in učinkoviti vprašalniki, med drugim Vprašalnik vulvovaginalnih simptomih (VSQ – angl. The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), Vprašalnik o splošnem zdravju (SF-12 – angl. SF-12 Health Survey) in Vprašalnik o spolni funkciji (FSFI – angl. Femal Sexual Function Index), za ženske po raku, ki ocenjujejo simptome, čustva ter vpliv na življenje in spolnost. Poleg tega je potrebna celotna osebna in ginekološka anamneza ter ginekološki pregled. Ginekološki pregled mora vključevati pregled zunanjega spolovila ter vaginalni pregled s spekulom in bimanualno palpacijo, da se izključijo druga stanja, ki bi lahko posnemala GSM.

## **Znaki in simptomi**

Hipoeestrogenizem, ki je posledica nedelovanja jajčnikov, povzroča anatomske in funkcionalne spremembe v urogenitalnem tkivu. V vaginalnem epiteliju prihaja do izgube kolagena in elastina, spremenjena je funkcija gladkih mišic, število majhnih krvnih žil pa je zmanjšano, kar vodi v lokalno tkivno hipoksijo. Povečanje vezivnega tkiva vodi v zmanjšanje elastičnosti, stanjšanje epitelija in oslabitev vaginalne sluznice.

Dispareunija in vaginalna krvavitev zaradi suhe nožnice sta najpogostejša simptoma GSM. Suha nožnica prizadene do 93% žensk, pekoč občutek in srbečica zunanjega spolovila pa prizadene do 63% žensk. Najpogostejše težave povezane s spolnostjo so zmanjšana vlažnost nožnice in ob tem, ki prizadene 90% oziroma 80% žensk. Manj pogosti so urinarni simptomi, disurija in inkontinenca, ki prizadenejo 29% oziroma 25% žensk.

GSM predstavlja širok spekter znakov in simptomov, ki so povzeti v Tabeli 1.

Tabela 1: Znaki in simptomi povezani z genitourinarnim sindromom v menopavzi

<b>Genitalni</b>	<b>Urološki</b>	<b>Spolni</b>
Suha nožnica	Disurija	Disporevnija
Pekoč občutek v nožnici	Urgenca	Zmanjšano vlaženje nožnice
Srbečica nožnice	Frekvenca	Krvavitev med in po spolnem odnosu
Srbečica zunanjega spolovila	Ponavljajoča vnetja sečnega mehurja	Zmanjšano vznburjenje
Tanke in sive sramne dlake	Cistokela	Izguba libida
Bolečina in občutek pritiska v medenici	Stresna urinska inkontinenca	Bolečina v spodnjem delu trebuha
Zdrs maternice	Hematurija	
Stenoza nožnice in vhoda v nožnico	Nokturija	
Bleda sluznica nožnice		
Petehije nožnice in materničnega vratu		
Atrofija sramnih ustnic		

### **Pristop k zdravljenju**

Glavni cilj zdravljenja GSM je olajšanje simptomov. Pristop se razlikuje glede na resnost simptomov. Pri hudih in zmernih simptomih je farmakološko zdravljenje s hormonsko terapijo (HT) zlati standard. Pri blagih simptomih ali kadar gre za hormonsko odvisen rak, prihaja v poštev nehormonsko zdravljenje. Na voljo so različne modalitete zdravljenja, ki so navedene v Tabeli 2.

Tabela 2: Farmakološke in nehormonske modalitete zdravljenja za GSM

<b>Farmakološko zdravljenje</b>	<b>Nefarmakološko zdravljenje</b>
Hormonska nadomestna terapija	Spremembe življenjskih navad
SERM	Lubrikanti
DHEA	Vlažilci
Testosteron	Laser
Lidokain	

SERM = Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev; DHEA = Dehidroepiandosteron

## Farmakološko zdravljenje

Hormonska terapija HT je najučinkovitejša oblika zdravljenja za GSM, vendar je kontraindicirana pri rakah, ki so hormonsko odvisni. Sistemsko HT lahko predpišemo ženskam z zgodnjim rakom endometrija (FIGO stadij I in II), ni pa priporočljiva pri napredovalem stadiju (FIGO stadij III in IV). Pravtako sistemska HT ni priporočljiva pri sarkomih maternice, zlasti leiomiosarkomih in endometrijskih stromalnih sarkomih, ki izražajo estrogenske in progesteronske receptorje. Glede na podatke je mogoče HT predpisati ženskam z epitelijskih rakom jajčnikov, vendar se nizko maligni serozni karcinom in endometrioidni karcinom jajčnikov lahko odzovejo na angtiestrogensko zdravljenje, zato sistemska HT ni priporočljiva pri teh dveh podtipih raka jajčnika. HT je tudi varna in sprejemljiva pri ženskah z rakom materničnega vratu.

Sistemska HT ni sprejemljiva pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom dojk.

Pri ženskah z zmernimi do hudimi simptomi GSM uporaba lubrikantov in vlažilcev za nožnico morda ni dovolj. V takih primerih se lahko predpiše uporaba estrogen lokalno. Do 45% žensk meni, da je sistemska HT nezadostna za nadzor simptomov suhe nožnice, medtem ko je lokalna HT zelo učinkovita in zagotavlja lajšanje simptomov suhe nožnice. Uporabiti je treba najnižji odmerek za najkrajše obdobje, primerno za cilje zdravljenja. Vaginalni estrogen se lokalno aplikira kot krema, gel, obroč ali vaginalna tableta, z minimalno sistemske absorpcije. Z vaginalno aplikacijo 10 µg estrogena so sistemske koncentracije estrogena v območju poporodnega obdobja. Lokalno zdravljenje z vaginalnim estrogenom se lahko obravnava pri ženskah z hormonsko odvisnim rakom, če simptomi vztrajajo in nehormonsko zdravljenje ni uspešno. To naj bo odločitev, ki jo delijo zdravnik in pacientka.

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) so odobreni za zdravljenje zmernih do hudih disparevnij in simptomov vulvovaginalne atrofije. Delujejo kot agonist estrogena na vaginalno tkivo in endometrij, brez sistemskih učinkov na kosti, dojke ali kardiovaskularno zdravje. Metaanaliza, ki jo je izvedel Cui in sodelavci, je pokazala, da dnevna uporaba 60 mg Ospemifena (SERM) per os izboljša vaginalno strukturo v smislu zmanjšanja vaginalnih parabazalnih celic, povečanja površinskih vaginalnih celic in zmanjšanja vaginalnega pH. Razlike v debelini endometrija pri tednih 12 in 52 so bile pomembne in odražale večjo zgostitev, povezano z ospemifenom. Debelino endometrija so tudi ocenili, in biopsije niso pokazale endometrijske hiperplazije ali karcinoma, ne glede na kratkotrajno ali dolgotrajno uporabo. Kljub temu ospemifen ni priporočljiv za rake, ki so hormonsko odvisni.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) je vir spolnih steroidnih hormonov, ki jih proizvaja nadledvična žleza, in pomaga pri zdravljenju vaginalne suhosti in dispareunije. DHEA se metabolizira v estrogene v vaginalnih mucoznih celicah in izboljšuje simptome vaginalnega draženja. Raziskave so pokazale, da intravaginalna aplikacija DHEA 12 tednov izboljša citološko okolje vagine, zmanjša vaginalni pH in spodbuja zorenje celic, kar vodi v olajšanje simptomov. Vaginalni DHEA vpliva na serumski androgen in estradiol, ki se povečujeta, zaradi česar je varnost uporabe DHEA pri hormonsko odvisnih rakah vprašljiva.

Vaginalno tkivo je bogato z receptorji za testosteron, zato se intravaginalni testosteron včasih uporablja zunaj oznake za zdravljenje GSM. Encim aromataza pretvori testosteron v estradiol,

zato obstaja upravičena skrb glede varnosti povišanih serumskih ravni estradiola v odgovor na zdravljenje s testosteronom pri bolnikih s hormonsko odvisnimi raki. Do danes je pomanjkanje spolne želje edini dokazan indikator za uporabo testosterona pri postmenopavzalnih ženskah.

Če ženske trpijo zaradi penetracijske disparevnije, se lahko na vaginalni vestibul nanese topični lidokain. V randomizirani študiji so ženske, ki so tri minute pred spolnim odnosom uporabile tekoči lidokain na vaginalnem vestibulu, poročale o manjši bolečini med spolnim odnosom in bolj udobni penetraciji v primerjavi s placebo.

## **Nefarmakološko zdravljenje**

### **Spremembe življenjskega sloga**

V smislu konzervativnega pristopa je prenehanje kajenja priporočljivo kot ena od modalitet zdravljenja GSM. Kajenje cigaret negativno vpliva na vaginalni epitelij, kar vodi v pomanjkanje zorenja vaginalnih celic in povečanje vaginalne atrofije.

Priporoča se redna spolna aktivnost s partnerjem ali brez, da se ohrani vaginalna elastičnost, krvni obtok in vlaženje med vzburjenjem.

Uživanje prehranskih dodatkov, ki vsebujejo ekol, ki ga proizvajajo bakterije, ki proizvajajo ekol iz izoflavonoidov, je pokazalo ugoden učinek pri blaženju vaginalnih simptomov pri GSM.

### **Vaginalni lubrikanti in vlažilci nožnice**

Lubrikanti in vlažilci nožnice naj se uporabljajo kot zdravljenje prve izbire za takojšnje nelagodje in lajšanje bolečin med spolnim odnosom, zlasti pri ženskah s hormonsko odvisnimi raki. Lubrikanti so na voljo na vodni, oljni, mineralni oljni, rastlinski ali silikonski osnovi in jih vaginalna sluznica ne absorbira. Nanašajo se na zunanje spolovilo in v nožnico pred spolnim odnosom in imajo začasen učinek za zmanjšanje trenja vaginalne stene ter lajšanje bolečine in nelagodja med penetracijo in spolnim odnosom. Vlažilci nožnice se redno uporabljajo 2-3 x na teden. Zmanjšajo vaginalni pH in vlažijo vaginalno sluznico. Vplivajo na vaginalni epitelij z absorpcijo in prilepljanjem nanj ter posnemajo vaginalni izloček. Učinek traja do nekaj dni. Vlažilci so priporočljivi tudi za ženske, ki niso spolno aktivne in doživljajo simptome suhe nožnice. Na voljo je široka paleta lubrikantov in vlažilcev nožnice brez recepta, vendar morajo biti ženske obveščene glede pH in osmolarnost. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča osmolarnost do 380 mOsm/kg, da se izognemo morebitnim poškodbam vaginalnega epitelija. Večina komercialno dostopnih izdelkov presega to vrednost, zato je osmolarnost do 1200 mOsm/kg na splošno sprejeta. Pri zdravih ženskah je normalni vaginalni pH med 3,8 in 4,5, lubrikanti ali vlažilci pa bi morali biti v tem razponu in ne smejo imeti pH pod 3. Dodatkom, kot so parabeni, mikrobicidi in glikoli, bi se morali izogniti, ker lahko dražijo vaginalno tkivo in sluznico.

Pomembne sestavine v lubrikantih se navajajo peptidi, ki imajo sposobnost stimulacije sinteze kolagena ter elastina. Prav zato tako uspešno izboljšujejo tonus sluznice in njeno elastičnost.

Vplivajo tudi na regeneracijo ter stimulacijo endotelijske rasti. Niacinamid obnavlja hidrolipidni sloj, za optimalno vlaženje pa poskrbi hialuronska kislina.

Glavna omejitev glede uporabe lubrikantov in vlažilcev je kratkoročno olajšanje simptomov in dejstvo, da ne zavirajo atrofije. Primerni so za blage do zmerno hude simptome GSM in vsakodnevno dobro počutje. Ženskam je treba dobro svetovati, kateri izdelki so primerni, da se izognejo nadaljnjim poškodbam vaginalnega epitelija.

## Laser

V zadnjih 5 letih je laser postal priljubljena in inovativna terapija za zdravljenje GSM. Laserska terapija je dobro raziskana in se široko uporablja v praksi, pri onkoloških bolnicah, pa so raziskave omejene. Laser sodi med minimalno invazivne tehnike, kjer se generirajo impulzi, ki vplivajo na vaginalno sluznico. Celularnost vaginalnega epitelija in proliferacija se povečata, kar povzroči razvoj neo-angiogeneze in neo-kolageneze v lamini proprii vaginalne sluznice. Pri uporabi laserja za zdravljenje GSM sta kot možnost na voljo mikroablativni CO<sub>2</sub> laser ali neablativni erbijev laser. Lasersko zdravljenje je varno in učinkovito pri zdravljenju GSM in resni neželeni dogodki niso bili poročani.

## Zaključek

Po končanem zdravljenju malignega obolenja, so pogoste anatomske, fiziološke in spolne spremembe, ki lahko negativno vplivajo na kakovost življenja. Zdravniki morajo biti pozorni na podcenjene simptome in izražene simptome GSM ter se morajo s svojimi pacienti pogovoriti o tej težavi. Zlati standard pri zdravljenju GSM je uporaba hormonske nadomestne terapije, ki pa pri določenih podtipih malignih bolezni kontraindicirana, zato je smiselno, da je obravnava žensk z GSM individualizirana.

## Literatura

1. Wiśniewska, I.; Jochymek, B.; Lenart-Lipińska, M.; Chabowski, M. The Pharmacological and Hormonal Therapy of Hot Flushes in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer* 2016, 23, 178–182, doi:10.1007/s12282-015-0655-2.
2. Mension, E.; Alonso, I.; Castelo-Branco, C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas* 2021, 143, 47–58, doi:10.1016/j.maturitas.2020.08.010.
3. Sinno, A.K.; Pinkerton, J.; Febbraro, T.; Jones, N.; Khanna, N.; Temkin, S.; Iglesias, D.; Pothuri, B. Hormone Therapy (HT) in Women with Gynecologic Cancers and in Women at High Risk for Developing a Gynecologic Cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) Clinical Practice Statement. *Gynecol. Oncol.* 2020, 157, 303–306, doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.035.
4. Hailu, H.E.; Mondul, A.M.; Rozek, L.S.; Geleta, T. Descriptive Epidemiology of Breast and Gynecological Cancers among Patients Attending Saint Paul's Hospital Millennium



Medical College, Ethiopia. PLOS ONE 2020, 15, e0230625, doi:10.1371/journal.pone.0230625.

5. Portman, D.J.; Gass, M.L.S.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel Genitourinary Syndrome of Menopause: New Terminology for Vulvovaginal Atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause N. Y. N* 2014, 21, 1063–1068, doi:10.1097/GME.0000000000000329.
6. Gandhi, J.; Chen, A.; Dagur, G.; Suh, Y.; Smith, N.; Cali, B.; Khan, S.A. Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of Clinical Manifestations, Pathophysiology, Etiology, Evaluation, and Management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016, 215, 704–711, doi:10.1016/j.ajog.2016.07.045.
7. Faubion, S.S.; Larkin, L.C.; Stuenkel, C.A.; Bachmann, G.A.; Chism, L.A.; Kagan, R.; Kaunitz, A.M.; Krychman, M.L.; Parish, S.J.; Partridge, A.H.; et al. Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Women with or at High Risk for Breast Cancer: Consensus Recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause N. Y. N* 2018, 25, 596–608, doi:10.1097/GME.0000000000001121.
8. Mortensen, O.E.; Christensen, S.E.; Løkkegaard, E. The Evidence behind the Use of LASER for Genitourinary Syndrome of Menopause, Vulvovaginal Atrophy, Urinary Incontinence and Lichen Sclerosus: A State-of-the-Art Review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022, 101, 657–692, doi:10.1111/aogs.14353.

# PARENTERALNA PREHRANA NA DOMU PO ONKOLOŠKEM ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

## Parenteral nutrition at home after oncological treatment of gynecological cancer

Nada Rotovnik Kozjek, Mia Majerr, Nizra Palamar, Laura Petrica, Tatjana Slapar, Gregor Vivod, Denis Mlakar Mastnak

---

### Povzetek

Pri ginekoloških bolnicah se zaradi napredovalega raka ali posledic zdravljenja rakaste bolezni lahko razvije huda prizadetost ali dopoved prebavil, kar vodi v podhranjenost, povečuje zaplete in zmanjšuje učinek zdravljenja raka ter negativno vpliva na kvaliteto življenja teh bolnic. Zdravljenje odpovedi prebavil s parenteralno prehrano na domu (PPD) izboljša prehransko stanje, omogoča nadaljnje zdravljenje raka in podaljša preživetje bolnic, ki bi sicer umrle zaradi posledic podhranjenost. Retrospektivno smo z opisnimi statističnimi metodami v bazi podatkov odpovedi prebavil, ki jo vodimo na OI LJ od leta 2008, analizirali vse ginekološke bolnice, ki so bile zaradi odpovedi prebavil tipa 2 ali 3 vključene v sistem PPD do leta 2024. Razdelili smo jih v 2 skupini (do 60 dni zdravljenja in 60 dni ali več). Rezultati: V sistem PPD je bilo do maja leta 2024 vključenih 486 bolnikov, od teh je 61 bilo ginekoloških bolnic. Pri 2 bolnicah se je odpoved prebavil zazdravila (tip 2 odpovedi prebavil), 52 bolnic je umrlo, 6 bolnic je še evdno na terapiji s PPD. V prvi skupini povprečje PPD 30 dni (Mediana =27,8; razpon 7-56 dni) in v drugi skupini povprečje PPD 921.1 dni (Mediana=244; razpon 60-5051dni). Zaključki: Zdravljenje odpovedi prebavil pri bolnicah z ginekološki raki predstavlja zahteven izziv za zdravstveni sistem, vendar je v prvi vrsti dobrobit bolnice in korist PPD za njeno kvaliteto življenja.

*Ključne besede: parenteralna prehrana na domu, ginekologija, odpoved prebavil*

### Uvod

Raki rodil izvirajo iz ženskega reproduktivnega sistema in vključujejo rak materničnega vratu, rak materničnega telesa, rak jajčnikov in jajcevodov ter rak zunanlega spolovila in nožnice (1). Glede na globalne podatke iz leta 2022 je bil rak materničnega vratu četrti najpogostejše diagnosticiran rak od vseh rakov pri ženskah in je prispeval več kot 660.000 novih primerov (2).

V letu 2022 je bilo zaradi raka rodil na Onkološkem Inštitutu Ljubljana v Sloveniji obravnavanih in zdravljenih 437 novih bolnic, med katerimi je bil najpogostejši rak materničnega telesa (3). Ginekološki raki so v letu 2022 globalno več kot 680 370 primerov smrti (2). Epidemiološki podatki kažejo, da je očitno, da raki rodil predstavljajo velik javnozdravstveni problem (4) Rak rodil ni samo zdravstveni problem, ampak predstavlja tudi veliko psihološko, čustveno in socialno breme za ženske, kar še dodatno vpliva na njihovo zdravstveno stanje in predstavlja dodatno oviro pri zdravljenju (5). Zato je razumljivo, da je

tudi pri bolnicah z ginekološkimi raki, predvsem starejših in tistih, pri katerih je prisotna napredovala oblika bolezni, relativno velik delež podhranjenih bolnic (6).

Raziskave kažejo, da so motnje prehranskega stanja, tako podhranjenost, kot kaheksija in sarkopenija so pri bolnicah z ginekološkimi raki pogoste, zato predstavlja terapija motenj prehranskega stanja možnost izboljšanja prognoze teh bolnic (6–9). Restrospektivna raziskava na kliniki Mayo je pri 296 bolnicah, pri katerih so zdravili napredovali karcinom jajčnika s primarnim citoreduktivnim operativnim posegom, prikazala incidenco sarkopenije pri kar 44% bolnic (10). V tej raziskavi so s konceptom sarkopenije opredelili delež bolnic, ki so imele nizko mišično maso, kar je pri pacientkah s preostankom bolezni značilno sovpadalo s slabšim preživetjem: 2 napram 3,3 leta v korist bolnic z višjo količino mišične mase (10). Podhranjenost in izguba mišične mase sta povezana s slabšo kvaliteto življenja teh bolnic z ginekološkimi raki, večjo toksičnostjo specifične terapije, prekinitvami in zakasnitvami zdravljenja, perioperativnimi zapleti in pogostejšimi ponovnimi kirurškimi posegi, daljšo hospitalizacijo in več ponovnimi sprejemi v bolnišnico (9). Dodaten razlog za razvoj motenj prehranjenosti je tudi ta, da je večina bolnic z rakom rodil je podvrženih večkratnemu kirurškemu zdravljenju ter številnim ciklusom kemoterapije ali radioterapije (7,11).

Pri večjih abdominalnih posegih z namenom optimalne citoredukcije tumorjev rodil se nemalokrat razvije tudi huda prizadetost ali celo odpoved prebavil, kot posledica manipulacije ali resekcije tankega in debelega črevesa, intraoperativnih poškodbe črevesa ali pooperativnih zapletov, kot so ileus, obstrukcija, puščanje anastomoze, infekcije ran ali nastanek fistul (11,12). Že dolgo je znano, da lahko obsevalno zdravljenje malignih ginekoloških obolenj poškoduje črevo (13). Visok odmerek sevanja lahko povzroči obliteracijski endoarteritis, submukozno fibrozo in nastanek novih žil (14). Radiacijski enteritis je eden od pogostih zapletov po radioterapiji pri bolnikih z raki medenice, kronična oblika radiacijskega enteritisa se lahko razvije tudi do 30 let po izpostavljenosti sevanju (15,16).

Pri napredovali obliki ginekoloških rakov, predvsem raka jajčnikov, je dodaten dejavnik za podhranjenost razvoj maligne črevesne obstrukcije (ang. Malignant Bowel Obstruction, MBO), ki vodi v odpoved prebavil (17). Pri večini MBO je vzrok odpovedovanja prebavil zunanji pritisk tumorske rašče, ki je pogosto povezan še s funkcionalno zaporo gastrointestinalnega trakta zaradi peritonealne karcinomatoze ali tumorske infiltracije črevesnih mišic/živcev (18). Ker pri MBO funkcija prebavil, kljub prilagajanju prehranskih vnosov, ne omogoča zadostnega vnosa energije, posameznih hranil, tekočine in elektrolitov, je potrebna terapija odpovedi prebavil s parenteralno prehrano (19,20). Količina parenteralne prehrane je odvisna od obsega, stopnje in narave odpovedi prebavil. Pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika, ki so podhranjene in imajo hudo prizadetost ali odpoved prebavil je popolna parenteralna prehrana izboljšala njihovo prehransko stanje, zmanjšala zaplete zdravljenja in skrajšala čas hospitalizacije (7,21,22).

Namen prispevka je prikaz pregled kohorte ginekoloških bolnic, ki so bile na Onkološkem Inštitutu Ljubljana obravnavane v obdobju 2008-2024 in zaradi odpovedi prebavil vključene v sistem parenteralne prehrane na domu (PPD).

## Metode dela

V bazi podatkov parenteralne prehrane na domu, ki jo vodimo na Onkološkem Inštitutu Ljubljana od leta 2008, smo poiskali vse ginekološke bolnice, ki so bile zaradi odpovedi prebavil tipa 2 ali 3 vključene v sistem PPD do leta 2024. Podatke smo analizirali z opisnimi statističnimi metodami.

## Rezultati

Sistem zdravljenja odpovedi prebavil smo na Onkološkem Inštitutu Ljubljana vzpostavili leta 2008. Do maja leta 2024 je bilo v sistem PPD vključenih 486 bolnikov, od teh je ginekoloških bolnic 61. Med njimi je 54 bolnic z ginekološkimi raki zaključilo zdravljenje. Pri 2 bolnicah se je odpoved prebavil zazdravila (tip 2 odpovedi prebavil), 52 bolnic je umrlo.

V Tabeli 1 so prikazane vse ginekološke bolnice, ki so prejemale parenteralno prehrano na domu v obdobju 2008–2024 in so zdravljenje zaključile prej kot v 60 dneh.

Diagnoza	Dni na PPD	Izhod zdravljenja
Karcinom neznanega izvora z zasevki v jajčnikih	7	UMRLA
Napredovali karcinom ovarija	7	UKINJENO
Ovarijski karcinom	12	UMRLA
Napredovali karcinom jajčnikov	16	UMRLA
Metastatski karcinom ovarija	20	UMRLA
St.po zdravljenju carcinoa jajčnika	21	UMRLA
Recidivni rak jajčnikov	21	UMRLA
Karcinom jajčnikov	22	UMRLA
Recidivni karcinom jajčnika	26	UMRLA
Napredovali karcinom materničnega vratu	27	UMRLA
Karcinom jajčnikov, endometrioidni karcinom	28	UMRLA
Recidivni ovarijski karcinom	32	UMRLA
Ovarijski karcinom	33	UKINJENO
Primarno neoperabilen karcinom tube v progresu	33	UMRLA
Karcinom jajčnikov	33	UMRLA
Recidivni karcinom ovarija	35	UMRLA
Ovarijski karcinom	40	UMRLA
Karcinom vagine, poobsevalni enteritis	40	UMRLA
Karcinom jajčnikov	49	UMRLA
Metastatski karcinom tube, serozni tip high-grade	51	UMRLA
Napredovali rak jajčnikov	54	UMRLA
Napredovali karcinom colli uteri; postradiacijski enteritis	55	UMRLA
Karcinom jajčnikov	56	UMRLA
Karcinom jajčnikov	56	UMRLA
<b>Povprečje PPD dni = 30; Mediana =27.8 (7-56 dni)</b>		

Legenda: PPD – parenteralna prehrana na domu.

V Tabeli 2 so prikazane vse ginekološke bolnice, ki so prejemale parenteralno prehrano na domu v obdobju 2008–2024 in so zdravljenje zaključile v 60 dneh ali več.

Diagnoza	Dni na PPD	Izhod zdravljenja
Karcinom jajčnikov	60	UMRLA
Ovarijski karcinom	68	UMRLA
Mešani germinalni tumor desnega jajčnika	76	UMRLA
Low-grade serozni karcinom ovarijev	85	UMRLA
Metastatski ca origo ignota – najverjetneje ovarij	118	UMRLA
Karcinom ovarijev	137	UMRLA
Napredovali rak jajčnikov	146	UMRLA
Metastatski rak materničnega vratu	158	UMRLA
Rak jajcevoda	158	UMRLA
Karcinom Gartnerjevega voda	168	UMRLA
High-grade serozni karcinom ovarijev	190	UMRLA
Ca materničnega vratu, Razsejan karcinom jajčnikov	198	UMRLA
Ovarijski karcinom	228	UMRLA
Karcinom ovarija	244	UMRLA
Recidivni karcinom jajčnikov	245	UMRLA
Napredovali karcinom ovarija	340	UMRLA
Serozni karcinom endometrija, st.po zdravljenju carcinoa rektuma, st.po zdravljenju carcinoa sigme	361	UKINJENO
Razsejani karcinom ovarijev	375	UMRLA
Karcinom jajčnikov	391	UMRLA
Recidivni ovarijski karcinom	391	IZBOLJŠANJE
St.po zdravljenju ca cervixa in radikalni histerektomiji, zapleti ob zdravljenju ca cervixa	467	IZBOLJŠANJE
Serozni ovarijski karcinom	536	UMRLA
St.po zdravljenju carcinoa ovarija	1551	UMRLA
Karcinom jajčnika, postradiacijska okvara črevesja	1749	UMRLA
Stanje po zdravljenju carcinoa cervixa, postradiacijski enteritis	1774	UMRLA
Recidivni karcinom jajčnika	1962	UMRLA
St.po zdravljenju carcinoa ovarija, st.po resekciji rektosigme	2437	UMRLA
Postradiacijski enteritis po zdravljenju carcinoa materničnega vratu	3014	UMRLA
Postradiacijski enteritis, st. po zdravljenju carcinoa colli uteri	3410	UMRLA
Napredovali sarkom uterusa	5051	UMRLA
<b>Povprečje PPD dni = 921.1 ; Mediana = 244 (60-5051dni)</b>		

Legenda: PPD – parenteralna prehrana na domu.

## Diskusija

Analiza kohorte bolnic z ginekološkimi raki, ki so bile v letih 2008–2024 vključene v sistem PPD zaradi odpovedi prebavil je prikazala, da so bile to večinoma paliativne bolnice z napredovalimi ginekološkimi raki. Odpoved prebavil se je večinoma razvila zaradi MOB. Pri 2 bolnicah je prišlo do izboljšanja delovanja prebavil in nista več potrebovali zdravljenja s PPD. Odpoved prebavil tipa 2 je pri njima trajala več kot 1 leto: 391 in 476 dni (Tabela 2). Na zdravljenju odpovedi prebavil je trenutno 7 bolnic, ki v analizo niso bile vključene (podatki Oddelka za klinično prehrano OI Ljubljana).

Populacijo bolnic, ki so bile zdravljenje s PPD smo razdelili 2 skupini: do 60 dni zdravljenja in 60 dni ali več. Pri tem smo izhajali iz splošnih priporočil za zdravljenje odpovedi prebavil s parenteralno prehrano, priporočil za prehrano bolnikov z rakom in paliativno PPD (23-26).

V Tabeli 1 so predstavljene bolnice, ki so imele še takšno kvaliteto življenja, da smo se skupno z njimi odločili za uvedbo zdravljenja MOB z odpovedjo prebavil s PPD, kljub kratki pričakovani dobi preživetja. To izbiro potrjujejo tudi priporočila za prehranske intervencije v paliativni oskrbi, ki poudarjajo, da je v tem primeru parenteralna prehrana namenjena predvsem preprečevanju zgodnje smrti zaradi stradanja in je namenjena vzdrževanju kvalitete življenja (24). PPD smo zaradi pozne paliativne faze boleznin ukinili le 2 bolnicama, vse ostale bolnice so imele še relativno zadovoljujočo kvaliteto življenja vse do smrti. Ob pregledu Tabele 1 je potrebno poudariti, da so navedeni le dnevi, ko so pacientke dobivale PPD. Terapijo odpovedi prebavil s parenteralno prehrano so imele že med hospitalizacijo, nekatere tudi več kot mesec dni. Pripravljalna faza izobraževanja svojcev/bolnice za vstop v sistem PPD traja 1 mesec ali več. Trenutno je sistem izvajanja PPD v Sloveniji takšen, da ne zagotavlja sistemsko organiziranega izvajanja PPD. Pri paliativnih bolnicah je to vsekakor okno priložnosti za izboljšanje kvalitete življenja, ker morajo (pre)velik del preostanka življenja preživeti v bolnišnici.

V Tabeli 2 so predstavljene bolnice, ki so prejemale PPD kot terapijo odpovedi prebavil 60 dni ali več. Nekatere med njimi so bile še aktivno zdravljene. Primerjava preživetja teh bolnic s podobno skupino 55 bolnic iz ZDA je prikazala, da so imele bolnice v naši skupini bistveno daljšo mediano preživetja (244 dni z razponom 60-505 dni), kot bolnice z MOB zaradi napredovalnega karcinoma jajčnika v ameriški kohorti (mediana 72 dni, razpon 4 -133 dni) (27).

Raziskave tudi sicer potrjujejo nedvomno dobrobit zdravljenja paliativnih ginekoloških bolnic z odpovedjo prebavil zaradi napredovanja boleznin ali posledic zdravljenja ginekoloških rakov; podobno kot velja za druge oblike rakov, pri katerih se razvije odpoved prebavil in potrebujejo paliativno prehransko terapijo s PPD (27,28). Ob tem je potrebno poudariti, da ginekološke bolnice, ki prejemajo paliativno PPD predstavljajo zelo zahtevno skupino bolnic, njihova zdravstvena obravnava daleč presega samo zdravljenje odpovedi organa. Poleg celostne paliativne oskrbe, je pri tej skupini bolnic pridruženo še zahtevno zdravljenje odpovedi prebavil, ki predstavlja dodatno psihološko, čustveno in socialno breme za bolnico in njihove bližnje.

## **Zaključek**

Zdravljenje odpovedi prebavil pri bolnicah z ginekološki raki predstavlja zahteven izziv za zdravstveni sistem. Večinoma so to bolnice z napredovalimi oblikami rakov, predvsem jajčnikov, pri katerih se razvije MBO. Le redko so to bolnice z radiacijskim enteritisom zaradi izboljšanih načinov obsevalnega zdravljenja ginekoloških rakov. Ob zdravljenju odpovedi prebavil pri bolnicah z napredovalimi oblikami ginekoloških rakov je potrebno izhajati s stališč paliativne oskrbe, vedno je v prvi vrsti dobrobit bolnice in korist PPD za njeno kvaliteto življenja.

## **Literatura**

1. Ashbaugh DG. Intestinal Complications Following Irradiation for Gynecologic Cancer. Arch Surg. 1963 Jul 1;87(1):100.

2. Bansal N, Soni A, Kaur P, Chauhan AK, Kaushal V. Exploring the Management of Radiation Proctitis in Current Clinical Practice. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jun;10(6):XE01–6.
3. Bozzetti F. Is there a place for nutrition in palliative care? *Support Care Cancer.* 2020 Sep;28(9):4069–75.
4. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition.* 2009 Aug;28(4):445–54.
5. Brard L, Weitzen S, Strubel-Lagan SL, Swamy N, Gordinier ME, Moore RG, et al. The effect of total parenteral nutrition on the survival of terminally ill ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology.* 2006 Oct;103(1):176–80.
6. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2016 Jan 4 [cited 2024 May 28];2016(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002764.pub2>
7. Forner DM, Lampe B. Intestinal Complications After Pelvic Exenterations in Gynecologic Oncology: *International Journal of Gynecological Cancer.* 2009 Jul;19(5):958–62.
8. Global Cancer Observatory: Cancer Today. (b. d.). Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population> [26.05.2024]. Hasankhani, M. B., Jahani, Y., Bazrafshan, A., Yazdizadeh, A., & Karamoozian, A. (2023).
9. Horvath S, George E, Herzog TJ. Unintended Consequences: Surgical Complications in Gynecologic Cancer. *Womens Health (Lond Engl).* 2013 Nov;9(6):595–604.
10. Izetbegovic S, Alajbegovic J, Mutevelic A, Pasagic A, Masic I. Prevention of diseases in gynecology. *Int J Prev Med.* 2013 Dec;4(12):1347–58.

# VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI BOLNIC MED OBSEVANJEM

## The role of a nurse in treating patients during radiation therapy

Helena Požar

---

### Povzetek

Zdravstvenovzgojno delo ima pri onkoloških bolnikih pomembno vlogo pri celostnem pristopu k zdravljenju in oskrbi bolnikov z rakom. Bolnikom pomaga razumeti, kaj se dogaja z njihovim telesom, kako poteka zdravljenje in kako lahko sami prispevajo k boljšemu zdravju. Zdravstvenovzgojno delo jim prav tako lahko pomaga dojeti, kako lahko s svojim življenjskim slogom vplivajo na svoje zdravje. Medicinska sestra lahko svetuje o prehrani, vadbi, spanju in drugih dejavnikih, ki lahko pripomorejo k boljšemu zdravju. Zdravstvenovzgojno delo obenem pripravi bolnike na doživljanje stranskih učinkov zdravljenja in na spoprijemanje z njimi.

*Ključne besede:* zdravstvenovzgojno delo, onkološki bolnik, onkološko zdravljenje, edukacija, medicinska sestra.

### Uvod

Poznamo tri temeljne načine zdravljenja raka – kirurško, radioterapevtsko in sistemsko zdravljenje. Pri vseh onkoloških boleznih je prvo zdravljenje najpomembnejše. Če je izbrano pravilno in kakovostno, lahko omogoča ozdravitev ali vsaj podaljša čas do napredovanja bolezni, zmanjša simptome bolezni in zmanjšuje stranske učinke zdravljenja. Z zdravljenjem lahko dosežemo popolno uničenje tumorja ali njegovih zasevkov, kar dokumentiramo bodisi klinično ali patomorfološko. Govorimo o popolnem odgovoru bolezni na zdravljenje.

Medicinske sestre imajo ključno vlogo pri spremljanju bolnikov in njihovih svojcev pri zdravljenju rakavega obolenja. Zdravstvena nega in vzgoja zajema širok kontinuum oskrbe, od promocije zdravja do preprečevanja bolezni, usklajevanja zdravstvene oskrbe in paliativne oskrbe, kadar zdravljenje ni mogoče. Medicinske sestre glede na pogostost in kontinuiteto stikov, ki jih imajo z bolniki in njihovimi družinami, prevzamejo pomembno vlogo v procesu zagotavljanja zdravstvene oskrbe. Pri onkoloških bolnikih in njihovih družinah je zelo razširjen psihološki stres, zato potrebujejo čustveno in socialno podporo ter ustrezno komunikacijo. Onkološka zdravstvena nega je fizično in psihično zahtevna. Pristopi k zdravstveni negi zahtevajo obravnavo fizičnih, psihosocialnih in duhovnih potreb bolnikov in njihovih družin. Poleg tega je onkološka zdravstvena nega usmerjena k lažšanju trpljenja in podpori za čim boljšo kakovost življenja bolnikov z onkološko boleznijo.

Namen terciarne zdravstvene vzgoje je, da bolniki sprejmejo svojo bolezen kot realnost in del svojega življenja, da spoznajo določena dejstva o svoji bolezni ter pridobijo potrebne veščine za uspešno obvladovanje in preprečevanje povrnitve bolezni. Namen takšne vzgoje je tudi to, da se jih nauči živeti čim bolj kakovostno kljub prizadetosti. Medicinska sestra mora pri podajanju informacij poznati in upoštevati vsebino in načrt zdravstvenovzgojnega dela, vsebino podanih informacij, imeti mora dovolj časa, zagotoviti zasebnost ter imeti do bolnika umirjen,



pozoren in potrpežljiv pristop. Imeti mora dobre komunikacijske in prepoznavne sposobnosti. Komunikacija z bolnikom ima pomembno informacijsko funkcijo.

## **Radioterapija**

Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem je eden izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka. Njeni začetki segajo v konec 19. stoletja, ko so bili odkriti rentgenski žarki. Od takrat pa do danes je radioterapija doživela zavidljiv razvoj. Ta je po eni strani povezan z boljšim razumevanjem bolezni – raka, po drugi strani pa s tehnološkim napredkom, predvsem računalništva in elektrotehnike. Obsevanje je način zdravljenja rakavih bolezni z visokoenergijskimi žarki. Za to zdravljenje uporabljamo naprave, ki so podobne tistim za rentgensko slikanje. Zdravljenje načrtuje in vodi zdravnik onkolog radioterapevt v sodelovanju z medicinskimi fiziki, dozimetristi, inženirji radiologije in medicinskimi sestrami. Celotno obsevalno zdravljenje je sestavljeno iz zaporedja vsakodnevnih obsevanj. Posamezni dnevni odmerek ter skupni prejeti odmerek (seštevek dnevnih odmerkov sevanja) predpiše zdravnik onkolog radioterapevt glede na vrsto in razširjenost rakave bolezni, morebitne pridružene načine zdravljenja ter anatomske lastnosti obsevanega področja. Brahiradioterapija (iz grške besede brachys – βραχυς – kratka razdalja), ki jo imenujemo tudi notranje obsevanje, je vrsta obsevanja, pri katerem vir sevanja oziroma vodila, ki nosijo vir sevanja, vstavimo v tumor, ležišče tumorja ali njegovo neposredno bližino. Ker hitrost doze z razdaljo od vira hitro pada, lahko na ta način tarčni volumen obsevamo z zelo visokimi dozami ob spoštovanju doznih omejitev na zdrava tkiva v okolici. Z uporabo brahiradioterapije čas zdravljenja (obsevanja) skrajšamo in s tem zmanjšamo možnost pospešene delitve preživelih rakavih celic med zdravljenjem. Brahiterapijo lahko uporabljamo samostojno, pogosteje pa v kombinaciji z drugimi metodami zdravljenja.

Obsevanje je lahko posledica hudih ali celo usodnih poškodb tkiv v okolici tumorja ali na obsevani površini. Čeprav so izboljšane tehnike obsevanja drastično zmanjšale pojav toksičnosti, povezane z radioterapijo, večina pacientov še vedno doživlja obremenjujoče stranske učinke. Eden najpogostejših neželenih učinkov zunanje radioterapije je radiodermatitis, imenovan kot kožna reakcija ali kožna toksičnost, ki jo povzroča sevanje in prizadene več kot 95 % bolnikov. Učinki radioterapije so lokalni ali lokoregionalni in se kažejo v tkivih ali organi, ki so bili obsevani. Neželeni učinki, ki se pokažejo v nekaj tednih po zaključku zdravljenja z radioterapijo, se imenujejo zgodnji učinki tisti, ki se pojavijo mesece ali leta po zdravljenju, pa se imenujejo pozni učinki.

## **Zdravstvenovzgojno delo medicinske sestre**

Zdravstvenovzgojno delo medicinske sestre je kontinuirana in celostna oskrba bolnika. Pri bolnikih z rakavo boleznijo je pomembno, da medicinska sestra pozna diagnostične postopke, potek zdravljenja in stranske učinke zdravljenja. S svojim znanjem aktivno sodeluje s službami na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti. Deluje v multidisciplinarnih timih znotraj svoje zdravstvene organizacije in z organizacijami zunaj zdravstvenega sistema. Pomembna vloga medicinske sestre v specialističnih ambulantah je zdravstvena vzgoja, ki se izvaja pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po zdravljenju. Zdravstvenovzgojno delo

zahteva individualni in celostni pristop k bolniku, v proces pa je treba vključiti tudi bolnikove svojce. Vodilo naših ravnanj je vedno v korist in varnost bolnika. Naš cilj je primerna, kakovostna in varna zdravstvena nega in vzgoja ter spoštovanje vseh bolnikovih pravic. Svoje naloge opravljamo strokovno, vestno, nepristransko in kakovostno, pri tem pa upoštevamo najboljšo korist za bolnika.

Opolnomočenje bolnikov se nanaša na sposobnost obvladovanja izzivov onkološke bolezni in občutek nadzora nad lastnim življenjem. Dojemamo ga kot človekovo notranjo moč. Do opolnomočenja pride, ko je podprta posameznikova sposobnost kritičnega mišljenja in informiranega odločanja o svoji oskrbi. Opolnomočenje se ustvarja v dialogu med medicinsko sestro in bolnikom. Medicinske sestre podpirajo bolnike s ponudbo znanja in jim pomagajo pri iskanju, oblikovanju in uporabi lastnih virov pri samooskrbi. Razsežnosti opolnomočenja lahko razdelimo na izkustvene (bolnikove prejšnje izkušnje), funkcionalne (delovanje lastnega telesa in uma), etične (občutek, da je cenjen in spoštovan), finančne (zagotavljanje podpore, tehničnih pripomočkov), biofiziološke (poznavanje lastnega telesa in njegovih simptomov), socialne (sodelovanje z drugimi ljudmi) in kognitivne.

Izobraževanje bolnikov velja za nepogrešljivo sestavino oskrbe raka, medtem ko posamezne ustanove razvijajo lastne programe za izobraževanje bolnikov o raku. Danes je izobraževanje bolnikov postalo pomemben del določb zdravstvenega varstva. Poučevanje in učenje sta bistvena koncepta, ki ju je treba vključiti v intervencije bolnikov.

## **Radiodermatitis**

Radiacijski dermatitis je pogost stranski učinek radioterapije, ki se kaže v kožnih spremembah, kot so eritem, luščenje in razjeda. Približno 90 % bolnikov, ki so se zdravijo z obsevanjem, ima akutni radiacijski dermatitis. Kožne toksičnosti, ki jih povzroča obsevanje, vključujejo kozmetične spremembe, bolečino, nelagodje in tveganje za okužbo, kar zmanjšuje kakovost življenja po radioterapiji. Poleg tega lahko hudi sevalni dermatitis povzroči prekinitev ali predčasno prekinitev radioterapije in potencialno negativno vpliva na izide zdravljenja. Dejavniki tveganja, za nastanek radiodermatitisa povezani z bolniki lahko vključujejo starost, spol, kajenje, slabo prehransko stanje, visoko stopnjo indeksa telesne mase, velika velikost prsnih košaric, prekomerna kožne gube, etnično poreklo, sočasna bolezen, hormonske stanje, izpostavljenost ultravijoličnim žarkom, lokacija tumorja in genetski dejavniki. Dejavniki, povezani z zdravljenjem, vključujejo skupni odmerek sevanja, razpored frakcioniranja odmerka, vrsto zunanega sevanja, radioaktivni senzorji, sočasna kemoterapija, mesto zdravljenja ter obseg in površino obsevanega tkiva. Stopnje radiodermatitisa se ocenjuje na podlagi preprostih sistemov razvrščanja, kot sta Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) in meril Svetovne zdravstvene organizacije. RTOG in CTCAE razvrščata stopnjo radiacijskega dermatitisa od šibke do hude z opazovanjem kožnih sprememb, ki nastanejo zaradi obsevanja, kot so pigmentacija, eritem, luščenje, razjeda in nekroza. Razvrščanje z vizualnim pregledom sevalnega dermatitisa je običajna metoda ocenjevanja sevalnega dermatitisa.

Prepoznavanje in obravnavanje neželenih učinkov lahko močno izboljša bolnikovo splošno dobro počutje, dolgoročno preživetje predvsem pa kakovost življenja. Prve zgodnje spremembe na koži se pojavijo v 1-4 tednih po začetku obsevanja in vztrajajo do konca zdravljenja. Vsi klinični simptomi radiodermatitisa so povezani z nelagodjem, pekočim občutkom na koži in

zelo pogosto je prisotna tudi bolečina. Opisani simptomi negativno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja.

### **Vloga medicinske sestre pri obravnavi bolnic z radiodermatitisom**

Za učinkovito izvajanje zdravstvene vzgoje morajo imeti medicinske sestre potrebne kompetence za uspešno in učinkovito izvajanje. To vključuje uporabo znanja in veščin, potrebnih za izvajanje nalog v skladu z uveljavljenimi standardi uspešnosti. Na področju zdravstvene vzgoje in promocije so medicinske sestre odgovorne, da svoje delo opravljajo načrtno, sistematično, samostojno in odgovorno.

Za bolnice, ki se zdravijo z radioterapijo ima zdravstvena vzgoja pred pričetkom zdravljenja velik pomen. Za kakovostno zdravstvenovzgojno delo in svetovanje morajo imeti medicinske sestre dovolj znanja, izkušenj in izoblikovane komunikacijske spretnosti za delo z bolnicami. Takojšnji neželeni učinki se pogosto pojavljajo nekaj ur po obsevanju in so različni glede na področje obsevanja. Kažejo se lahko kot slabost, bruhanje, dehidracija, driska, glavobol in želodčne težave. Dolgoročni neželeni učinki pa vključujejo povečano možnost ponovitve raka, nepopravljivo škodo celic in poškodbe krvnih žil. Ker radioterapija in dolgotrajna izpostavljenost sevanju povzročata poškodbe kože, poskuša telo zmanjšati poškodbe z zamenjavo poškodovanih celic, kar vodi do kliničnih simptomov, kot sta suhost in luščenje kože. Takšni zapleti so neizogibni pa vendar je njihovo resnost mogoče zmanjšati z opolnomočenjem bolnic, da sodelujejo pri zdravljenju s samooskrbo. Učinkovito je lahko poučevanje preventivnih strategij, kot so higiena, umivanje mesta opekline z blagim milom in vodo, izogibanje tesnim oblačilom na območju zdravljenja in izogibanje stiku s fizikalnimi snovmi, kot so kovine in kamenčki, ali kemikalijami, kot so pudri, parfumi in losjoni. Vse to pripomore pri obvladovanju radiodermatitisa.

Odgovornost medicinske sestre je nuditi strokovno znanje, spodbujati in motivirati bolnice in njihove svojce ter zagotavljati učinkovito obvladovanje stranskih učinkov. Svetovanje med medicinsko sestro in bolnicami poteka z osebnimi obiski, telefonskimi klici ali e-pošto. Cilj zdravstvene nege in vzgoje je zagotavljanje dostopnosti in udobja bolnic. Prvi posvet je ključnega pomena za bolnice in njihove svojce, dobijo ustrezna navodila zdravstvene nege in izboljšajo svoje splošno počutje. Ohranjanje dobrih odnosov z bolnicami in njihovimi bližnjimi, poznavanje možnih stranskih učinkov in možnosti pomoči ter svetovanja povečajo motivacijo za okrevanje.

Smernice za oskrbo bolnic z ginekološkim rakom v drugih državah pripisujejo osrednjo vlogo medicinskim sestram in nekatere so vzpostavile nove programe usposabljanja in izobraževanja. Obstaja tudi obsežna literatura o zdravstveni negi v onkologiji z vidika medicinskih sester in sicer v učbenikih in številnih študijah. Vloga medicinskih sester na področju onkologije je povezana predvsem s kakovostjo življenja bolnic, z njihovim spolnim zdravjem in obvladovanjem bolečine, upoštevanjem psihosocialnih vidikov ter komunikacijo z bolnicami in njihovimi družinami. Pri zdravstveni obravnavi so medicinske sestre tiste zdravstvene delavke, ki največ časa preživijo ob bolniku. Zdravstvena vzgoja se ukvarja s človekom kot celoto, kot psihičnim, fizičnim, socialnim in duhovnim bitjem. Medicinska sestra mora imeti za izvajanje zdravstvenovzgojnega dela dovolj delovnih izkušenj ter dostop do najnovejših izobraževalnih virov in gradiv. Vsaka medicinska sestra mora biti jasno seznanjena s pravili in navodili glede preventive in obvladovanja radiodermatitisa. Na voljo jim morajo biti

izobraževalni programi, njihovo teoretično in praktično znanje pa mora v celoti zagotavljati varno delovanje v zdravstveni negi in vzgoji.

Zdravstvena vzgoja bolnic pri ginekološkem raku je pomembna pri preprečevanju neželenih učinkov zdravljenja. Bolnicam pomaga bolje razumeti njihovo stanje, zdravljenje in možne neželene učinke ter se z njimi učinkovito spoprijemati. Ginekološke bolnice pogosto doživljajo številne neželene učinke zdravljenja, kot so slabost, bruhanje, izguba apetita, utrujenost, spremembe na koži, bolečine in drugo. Ti neželeni učinki vplivajo na kakovost življenja in njihov odziv na zdravljenje.

## **Zaključek**

Področje onkološke zdravstvene nege je eno od najbolj zahtevnih področij v zdravstveni negi. Ginekološkim bolnicam onkološke medicinske sestre predstavljajo sopotnice v težkih in intimnih trenutkih na njihovi poti spoprijemanja z boleznijo. So tiste, ki z bolnicami preživijo največ časa, jih izobražujejo, tolažijo in spodbujajo. Onkološke medicinske sestre so tudi vezni člen v ozadju, ki je zadolžen za komunikacijo z zdravniki in za usklajevanje oskrbe.

Medicinska sestra je ključni člen v skrbi za bolnice, saj ima več stika z njimi kot zdravnik. Cilj zdravstvenovzgojnega dela je bolnicam zagotoviti informacije in nasvete, ki mu bodo pomagali razumeti njegovo stanje, izboljšati kakovost življenja in jih spodbuditi k aktivni vlogi pri zdravljenju. Medicinske sestre imajo pomembno vlogo pri zagotavljanju zdravstvene vzgoje in podpore bolnicam in njihovim svojcem. Za doseg tega cilja je pomembno, da upoštevajo individualne potrebe in preference bolnic in da redno preverjajo učinkovitost svojega pristopa. Redno preverjanje učinkovitosti zdravstvene vzgoje in izboljševanje pristopa sta ključna za zagotavljanje kakovostne zdravstvene oskrbe. Nekateri od pomembnih vidikov, ki jih medicinska sestra pokrije pri zdravstvenovzgojnem delu onkoloških bolnic, je izobraževanje o neželenih stranskih učinkih zdravljenja. Od medicinskih sester se pričakuje, da se bodo bolj posvetile preventivi, kar lahko zmanjša potrebo po terciarni zdravstveni vzgoji. S pravilnim preprečevanjem kroničnih bolezni lahko bolnice zmanjšajo tveganje za nastanek teh bolezni ali pa se izognejo njihovemu poslabšanju. V skupnosti, kjer so ljudje osveščeni glede terciarne zdravstvene vzgoje in pomembnosti samoupravljanja zdravja, se lahko pričakuje tudi zmanjšanje stroškov za zdravstveno oskrbo in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov, zato je terciarna zdravstvena vzgoja pomembna tako za bolnike kot tudi za zdravstvene sisteme po vsem svetu. Medicinske sestre, ki delajo z onkološkimi bolniki, morajo imeti ustrezno izobraževanje in usposabljanje v zdravstveni vzgoji.

Vzpostavitev zaupanja med medicinsko sestro in bolnicami z ginekološkim rakom je ključnega pomena za uspešno izvajanje zdravstvenovzgojnega dela. Bolnicam zagotavlja jasne, razumljive in dosledne informacije, ki so prilagojene potrebam in sposobnostim bolnic. Onkološke bolnice potrebujejo zdravstvenovzgojno delo, da se naučijo obvladovati svoje simptome in stranske učinke zdravljenja. Zdravstvenovzgojno delo vključuje nasvete o prehrani, telesni dejavnosti, preprečevanju okužb, psihološki podpori, neželenih učinkih zdravljenja z obsevanjem in drugih vidikih zdravja. Pomembno je, da se medicinska sestra zaveda, da se lahko bolnicam razpoloženje in sposobnost učenja spreminjata glede na zdravstveno stanje in zdravljenje, zato mora biti prilagodljiva in potrpežljiva. Onkološke bolnice se srečujejo z različnimi izzivi, ki lahko vplivajo na zdravstvenovzgojno delo, ki ga izvaja medicinska sestra. Pri bolnicah se pojavijo finančne težave, čustveni stres ter strah pred

smrtjo in izgubo nadzora nad svojim življenjem. Zato je pomembno, da se medicinska sestra zaveda teh izzivov in poskuša bolnicam zagotoviti čustveno podporo in jih spodbujati.

## Literatura

1. Allen, C., Her, S. in Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Advanced drug delivery reviews*, 109, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004>
2. Banerjee, S. C., Manna, R., Coyle, N., Shen, M. J., Pehrson, C., Zaider, T. idr. (2016). Oncology nurses' communication challenges with patients and families: A qualitative study. *Nurse education in practice*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2015.07.007>
3. Davis, L. A., Fothergill-Bourbonnais, F. in McPherson, C. (2017). The meaning of being an oncology nurse: Investing to make a difference. *Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique*, 27(1), 9–14. <https://doi.org/10.5737/23688076271914>
4. Di Lalla, V., Chaput, G., Williams, T. in Sultanem, K. (2019). Radiotherapy side effects: integrating survivorship clinical lens to better serve patients. *Current Oncology*, 27(2). doi:10.3747/co.27.6233
5. Fuzissaki, M. A., Paiva, C. E., Gozzo, T. O., Maia, M. A., Canto, P. P. L. in Maia, Y. C. P. (2019). Is there agreement between evaluators that used two scoring systems to measure acute radiation dermatitis?. *Medicine*, 98(15), e14917. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014917>
6. Ganjali V, Kiyani F, Saeedinezhad F, Sasanpoor P, Askari H. The Effect of Preventive-Care Education on Radiotherapy-Induced Dermatitis in Patients with Breast Cancer: A Quasi-Experimental Study. *Med Surg Nurs J*. 2020;9(3):e108878. doi: 10.5812/msnj.108878.
7. Jašić, V. in Kastelic, N. (2017). Novosti na področju obvladovanja neželenih učinkov sistemskega zdravljenja. V G. Marinček Garić (ur.), (2017). *Onkološka zdravstvena nega včeraj, danes, jutri: [zbornik predavanj]* (str. 115–123). Ljubljana: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije.
8. Lam, E., Yee, C., Wong, G., Popovic, M., Drost, L., Pon, K., Vesprini, idr. (2020). A systematic review and meta-analysis of clinician-reported versus patient-reported outcomes of radiation dermatitis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 50, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.009>