

Rijetki ginekološki tumori, biomarkeri i personalizirano liječenje - što se mijenja u suvremenoj ginekološkoj onkologiji

U Hrvatskoj je rak endometrija najčešći ginekološki malignitet, dok rak jajnika ostaje vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim zloćudnim bolestima. Razvoj molekularne dijagnostike, biomarkera i terapije održavanja posljednjih je godina značajno unaprijedio liječenje dijela bolesnica. O epidemiološkim trendovima, BRCA- i HRD-statusu, PARP-inhibitorima te dostupnosti suvremenih terapija u Hrvatskoj razgovarali smo s prim. Kristinom Katić, dr. med., spec. onkologije i radioterapije, voditeljicom Odjela za radioterapiju i sistemsko liječenje Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

tekst | Ana Abrahamsberg, novinarka



prim. **Kristina Katić**, dr. med., specijalistica onkologije i radioterapije, voditeljica Odjela za radioterapiju i sistemsko liječenje Zavoda za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb



Iako je incidencija ginekoloških maligniteta niža, potreba za ravnopravnom dostupnošću liječenja jednako je važna - u liječenju raka endometrija dio suvremenih terapijskih opcija još uvijek nije dostupan u skladu s međunarodnim smjernicama

U Hrvatskoj je rak endometrija danas najčešći ginekološki maligni tumor, dok rak jajnika i dalje predstavlja vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim zloćudnim bolestima. Na globalnoj razini, rak vrata maternice zauzima vodeće mjesto među ginekološkim malignitetima prema incidenciji i smrtnosti.

Istodobno, razvoj molekularne dijagnostike, biomarkera i terapije održavanja posljednjih je godina značajno promijenio pristup liječenju dijela bolesnica. O epidemiološkim trendovima, ulozi BRCA- i HRD-biomarkera, PARP-inhibitorima, multidisciplinarnom pristupu i izazovima dostupnosti suvremenih terapija u Hrvatskoj razgovarali smo s prim. **Kristinom Katić**, dr. med., specijalisticom onkologije i radioterapije, voditeljicom Odjela za radioterapiju i sistemsko liječenje Zavoda za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

Kako se prema aktualnim epidemiološkim podacima mijenja pojavnost rak endometrija i Rak jajnika te koji su ključni trendovi u incidenciji i mortalitetu ovih maligniteta u posljednjim desetljećima?

Rak endometrija bilježi kontinuirani porast incidencije, što potvrđuju i godišnji epidemiološki podaci. Tako je u Hrvatska tijekom 2023. godine zabilježeno 850 novodijagnosticiranih slučajeva ove bolesti. Procjene upućuju na to da bi incidencija raka endometrija u idućih 25 godina mogla porasti za oko 45 posto, ponajprije zbog promjena životnog stila. Ključni rizični čimbenici uključuju pretilost i sjedilački način života, koji doprinose povećanom riziku razvoja ove bolesti. Globalni epidemiološki



podaci predviđaju porast broja oboljelih i od rak jajnika, dok se u Hrvatskoj posljednjih godina bilježi blagi pad registriranih slučajeva. Međutim, ostaje otvoreno pitanje u kojoj mjeri takav trend odražava stvarnu epidemiološku promjenu, a u kojoj eventualne razlike u metodologiji prikupljanja podataka i dijagnostičkoj klasifikaciji, uključujući moguću raniju heterogenost u obuhvatu benignih i malignih tumora jajnika. Danas znamo da visokogradusni serozni tumora zapravo potječe iz jajovoda. U slučajevima kada su zahvaćeni i jajovod i jajnik, takve bi se promjene prema suvremenim spoznajama trebale klasificirati kao primarni tumor jajovoda s sekundarnim zahvaćanjem jajnika. Takva promjena klasifikacije može utjecati na epidemiološke trendove, pa se prividno može činiti da incidencija raka jajnika opada, dok se povećava udio tumora jajovoda. Budući da su podaci za tumore jajovoda i dalje ograničeni, interpretacija ovih epidemioloških kretanja zahtijeva oprez.

Koja su danas najveća terapijska ograničenja u liječenju rijetkih ginekoloških maligniteta, osobito u kontekstu dostupnosti suvremenih terapija, provođenja molekularnog profiliranja te usklađenosti kliničke prakse s međunarodnim smjernicama?

Tumori stidnice i rodnice su, primjerice, znatno rjeđi tumori. Nažalost, što je bolest rjeđa, to imamo manje terapijskih opcija i mogućnosti liječenja.

Prije je rak stidnice bio uglavnom bolest starijih osoba. Danas sve više vidimo mlađe osobe, osobito one kod kojih je bolest povezana s HPV-om. Pojavnost i dalje nije velika, ali promjena je vidljiva.

Najveći broj suvremenih terapijskih opcija danas je dostupan za najčešće maligne bolesti, poput raka

Oko 80% bolesnica s rakom endometrija dijagnosticira se u prvom ili drugom stadiju bolesti, kada je bolest u pravilu izlječiva, uz značajno nižu stopu recidiva

dojke, raka pluća i raka prostate, koje karakterizira velik broj oboljelih te snažna podrška udruga pacijenata i zagovaranje dostupnosti novih terapija. Iako je incidencija maligniteta u ginekološkoj onkologiji niža, to ne umanjuje važnost ovog područja niti potrebu za ravnopravnom dostupnošću suvremenog liječenja. Kod raka endometrija dio suvremenih terapijskih opcija dostupan je naravno i u Hrvatskoj, dok dio terapija još uvijek nije u skladu s međunarodnim smjernicama liječenja. Ograničenja se djelomično odnose na regulatorne i administrativne postupke, uključujući odobravanje terapija od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Koje su razlike u kliničkoj prezentaciji i ishodima liječenja između raka jajnika i rak endometrija?

Oko 70 do 75 posto pacijentica s rakom jajnika već je u trenutku dijagnoze u uznapređovalom stadiju bolesti - trećem ili četvrtom, odnosno riječ je o lokalno uznapređovalo ili metastatskoj bolesti.

S druge strane, oko 80 posto pacijentica s rakom endometrija otkriva se u prvom ili drugom stadiju bolesti. Tada je bolest izlječiva i mnogo je manja pojava povrata bolesti. Povrat se događa, ali u osjetno nižem postotku, pa je i preživljenje bolje.

Koji su ključni razlozi zbog kojih, unatoč brojnim istraživanjima i pokušajima razvoja probirnih strategija, još uvijek ne postoji dovoljno osjetljiv i specifičan probir za rak jajnika prikladan za primjenu u općoj populaciji?

Pokušaji probira ultrazvukom i tumorskim biljezima doveli su do većeg broja dijagnoza u ranijem stadiju bolesti, no bez značajnog utjecaja na ukupno preživljenje pacijentica.

S druge strane, bilo je mnogo lažno pozitivnih nalaza. To znači da se sumnjalo na rak, a na kraju se nakon operacije pokazalo da nije riječ o karcinomu već benignom stanju. Takvih je slučajeva bilo čak oko 40 posto. To je razlog zašto nemamo test probira za rak jajnika.

Kakva je danas klinička uloga BRCA testiranje u procjeni nasljednog rizika, odabiru preventivnih strategija i terapijskom planiranju kod raka jajnika?

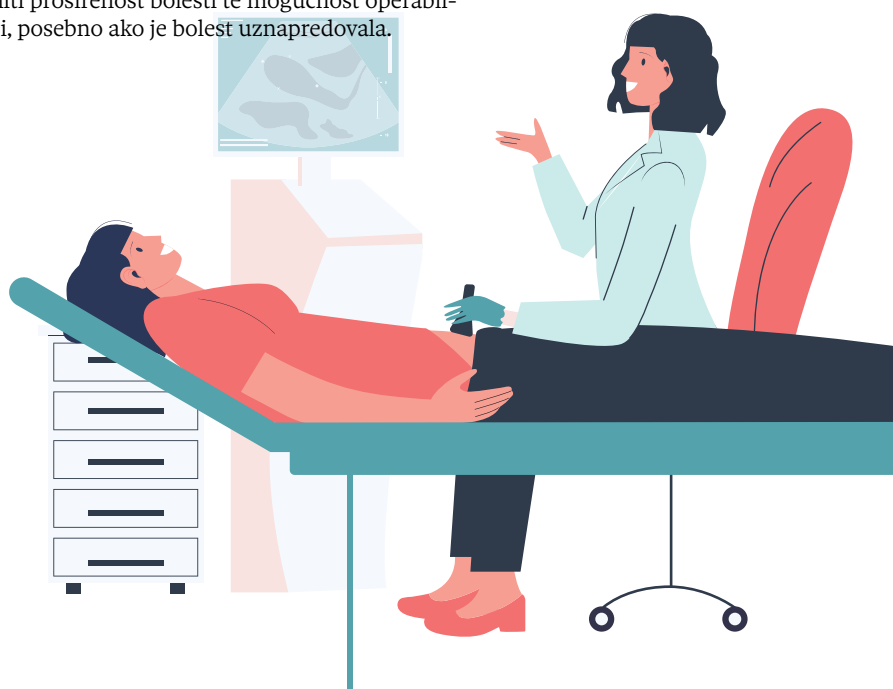
Suvremena istraživanja donijela su do spoznaja da je razvoj raka jajnika povezan s genetskom predispozicijom, poglavito s mutacijama u BRCA1 i BRCA2 genima. Kod žena koje su nositeljice BRCA-mutacija preporuka je da dvaput godišnje idu na ginekološki pregled, vaginalni ultrazvuk te da im se prate tumorski biljeg, no ni te sve mjere ne osiguravaju da ćemo bolest otkriti dovoljno rano.

Kod nositeljica BRCA-mutacija jedina prava prevencija je kirurško uklanjanje adneksa, odnosno jajnika i jajovoda. Novije spoznaje upućuju na to da bi uklanjanje jajovoda moglo imati važnu ulogu u prevenciji razvoja raka jajnika, a kako sam ranije navela, danas se smatra da dio visokogradusnih seroznih karcinoma nastaje iz intraepitelnih lezija završnog dijela jajovoda (fimbrija), koje se potom implantiraju na jajnik i dalje razvijaju kao karcinom jajnika.

Koji su danas ključni dijagnostički i terapijski koraci u obradi bolesnice sa sumnjom na rak jajnika, od inicijalne procjene i radiološke obrade do određivanja stadija bolesti i donošenja odluke o optimalnom kirurškom i sistemskom liječenju?

Kod sumnje na rak jajnika uvijek je prije operacije potrebno napraviti radiološku obradu kako bi se ustanovila proširenost bolesti. Radi se CT-u toraksa, abdomena i zdjelice jer moramo procijeniti proširenost bolesti te mogućnost operabilnosti, posebno ako je bolest uznapredovala.

Pokušaji probira ultrazvukom i tumorskim biljezima doveli su do visokog udjela lažno pozitivnih nalaza (oko 40%), pa se probir za rak jajnika i dalje ne preporučuje u rutinskoj primjeni



Kod raka jajnika postizanje potpune citoredukcije, odnosno operacije bez ostatne bolesti (R0-resekcija), predstavlja najvažniji prognostički čimbenik. Stoga je pri inicijalnoj procjeni ključno procijeniti može li se optimalna citoredukcija postići primarnim kirurškim zahvatom.

Ako je potpuna citoredukcija izvediva, bolesnica se upućuje na primarnu operaciju. U slučajevima kada se procijeni da R0-resekcija inicijalno nije ostvariva, najprije se uzima uzorak tkiva radi patohistološke potvrde dijagnoze, nakon čega slijedi neoadjuvantna kemoterapija. Nakon tri do četiri ciklusa provodi se ponovna radiološka evaluacija te se pristupa intervalnoj citoredukcijskoj operaciji s ciljem postizanja potpune resekcije bolesti.

Nakon kirurškog liječenja nastavlja se sistemsko kemoterapija, a potom se donosi odluka o terapiji održavanja. Tijekom obrade nužno je učiniti i molekularno profiliranje tumora, pri čemu je kod raka jajnika ključan BRCA- i HRD-status (engl. *homologous recombination deficiency*).

Po čemu se razlikuju dijagnostički algoritmi i klinički pristup u obradi raka endometrija u odnosu na rak jajnika, osobito u kontekstu ranog otkrivanja?

Kod raka endometrija dijagnostički postupak započinje histopatološkom verifikacijom, najčešće frakcioniranom kiretažom, dok se radiološka obrada provodi tek nakon potvrde dijagnoze. Bolest se u većini slučajeva otkriva u ranom stadiju, s obzirom na to da je najčešći simptom postmenopauzalno krvarenje.

Iako je postmenopauzalno krvarenje vodeći simptom, važno je naglasiti da samo oko 10–15 % takvih slučajeva predstavlja malignitet, zbog čega je nužna histološka potvrda prije daljnjeg staginga. Nakon histološke potvrde karcinoma slijedi radiološka evaluacija u svrhu određivanja proširenosti bolesti i planiranja liječenja.

U kojoj su mjeri uvođenje biomarkera te razvoj terapije održavanja promijenili klinički pristup i ishode liječenja bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika, osobito u kontekstu produljenja preživljenja bez progresije bolesti? Na koji način BRCA status utječe na odabir terapijske strategije i procjenu prognoze?

U posljednjih deset godina liječenje raka jajnika značajno je unaprijeđeno uvođenjem terapije održavanja, koja je rezultirala znatno boljom kontrolom bolesti i poboljšanjem ishoda liječenja. Kod raka jajnika gotovo sve bolesnice nakon kirurškog liječenja zahtijevaju adjuvantnu kemoterapiju. Iznimku čine bolesnice s bolešću ograničenom na jedan ili oba jajnika i tumorom niskog malignog potencijala odnosno niskog gradusa, kod kojih kirurško liječenje može biti dostatno.

U bolesnica s uznapredovalom bolešću, odnosno u III. i IV. stadiju, standard liječenja uključuje i terapiju održavanja. Danas su dostupne različite terapijske opcije, a odabir liječenja sve se više temelji na biomarkerima i molekularnim obilježjima tumora. Naime, svim novodijagnosticiranim pacijenticama s rakom jajnika visokog stupnja nediferenciranosti određujemo BRCA- i HRD-status, te na temelju toga donosimo odluku o terapiji. BRCA-mutirane i HRD-pozitivne pacijentice imaju najveću korist od terapije održavanja PARP-inhibitorima. Mislim da smo najveće postignuće u liječenju ostvarili upravo s PARP-inhibitorima. Njihovim uključivanjem u terapijski protokol kod navedenih skupina pacijentica nismo samo produljili vrijeme do povrata bolesti, nego smo poboljšali i ukupno preživljenje. Kod dijela bolesnica liječenih olaparibom ili niraparibom, odnosno PARP inhibitorima, očekujemo dugotrajnu kontrolu bolesti, a u pojedinim bolesnica potencijalno i izlječenje. Međutim, terapijski odgovor nije jednak kod svih bolesnica te dio njih razvija progresiju bolesti unatoč liječenju, uključujući i progresiju tijekom same terapije PARP inhibitorima.

Najveću kliničku korist od PARP inhibitora imaju bolesnice s BRCA mutacijama, dok bolesnice s HRD-pozitivnim tumorima također ostvaruju značajnu, iako nešto manju korist. Stoga su PARP inhibitori standard terapije održavanja u BRCA-mutiranih i HRD-pozitivnih bolesnica.

U bolesnica bez BRCA-mutacije i s HRD-negativnim tumorima terapija održavanja može uključivati niraparib ili bevacizumab, inhibitor angiogeneze koji se primjenjuje uz kemoterapiju. Bevacizumab djeluje inhibicijom tumorske angiogeneze te modulacijom vaskularne propusnosti, čime može potencirati učinak sistemske kemoterapije.

Zbog toga je pravodobno određivanje biomarkera BRCA i HRD ključno za optimalan odabir terapije održavanja i individualizaciju liječenja.

U usporedbi s početkom moje karijere, mogućnosti liječenja su se uvelike poboljšale. Kada sam počela raditi kao liječnik onkolog, nismo imali terapiju održavanja već samo kemoterapiju i dijelili smo pacijentice na platina-senzitivne i platina-rezistentne. Danas terapija održavanja značajno produljuje vrijeme bez povrata bolesti i daje pacijenticama nadu da se bolest možda nikada neće vratiti.

U kojoj je mjeri uvođenje molekularne klasifikacije promijenilo procjenu rizika, prognostičku stratifikaciju i terapijsko odlučivanje kod raka endometrija s obzirom na individualizacije adjuvantnog liječenja i integraciju molekularnih podataka u postojeće kliničko-patološke algoritme?

Od 2013. godine, prema klasifikaciji *The Cancer Genome Atlas*, rak endometrija je podijeljen u četiri molekularne skupine: POLE-mutirane, MMR-deficijentne, p53-mutirane te nespecificirani (NSMP) podtip, koji se definira kada prethodne tri kategorije nisu pri-



Svim novodijagnosticiranim bolesnicama s visokogradusnim rakom jajnika određuje se BRCA- i HRD-status, temeljem kojih se planira izbor terapije

sutne. Danas se NSMP podtip dodatno stratificira na hormonski-ovisne i hormonski-neovisne tumore.

Ova klasifikacija ima važan prognostički i terapijski značaj, što je potvrđeno u više neovisnih studija. Posebno se ističe p53-mutirani podtip, koji nosi najnepovoljniju prognozu, može se javiti u svim histološkim tipovima te zahtijeva agresivniji terapijski pristup. U tim slučajevima, već kod minimalne invazije miometrija preporučuje se kombinacija kemoterapije i radioterapije.

Zbog izrazito nepovoljnog biološkog ponašanja, p53-mutirani tumori danas imaju i specifičnu prognostičku stratifikaciju unutar stadijske klasifikacije, što dodatno naglašava njihovu kliničku agresivnost i utjecaj na odluku o liječenju. Rak endometrija s POLE mutacija karakterizira izrazito visok mutacijski teret, što potiče snažan antitumorski imunosni odgovor. Zbog toga bolesnice s bolešću ograničenom na uterus, odnosno do FIGO II stadija, imaju vrlo dobru prognozu te u pravilu ne zahtijevaju adjuvantno liječenje nakon operacije.

Ovaj molekularni podtip integriran je i u FIGO klasifikacija, pa se u slučajevima zahvaćenog cerviksa, koji bi inače odgovarao II stadiju, uz prisutnu POLE-mutaciju bolest klasificira kao stadij IA s napomenom o povoljnom molekularnom profilu.

U kliničkoj praksi se nakon kiretaže provodi molekularna klasifikacija kako bi se precizno odredio biološki podtip tumora. Osim prognostičke vrijednosti, ona danas ima i prediktivni značaj, jer izravno utječe na odabir adjuvantne terapije. Iako je ovaj pristup složeniji od tradicionalnog stadijskog vrednovanja, omogućuje precizniju stratifikaciju bolesnica i optimalnije ishode liječenja.

Za kraj, koliki je danas utjecaj multidisciplinarnog pristupa na donošenje terapijskih odluka u ginekološkoj onkologiji i kako on u praksi mijenja kvalitetu i standard liječenja bolesnica?

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb već dugi niz godina odluke o liječenju svih bolesnica donose se isključivo kroz multidisciplinarni tim (MDT), što se pokazalo kao optimalan model odlučivanja u ginekološkoj onkologiji. Takav pristup omogućuje integraciju različitih stručnih perspektiva, pri čemu se često otvaraju terapijske opcije koje pojedini članovi tima ne bi razmatrali samostalno, što je osobito važno u kontekstu sve većeg broja dostupnih modaliteta liječenja.

U nekim zdravstvenim sustavima odluke o liječenju nisu financijski priznate ako nisu donesene u okviru MDT-a, što dodatno naglašava njegovu kliničku vrijednost. Istodobno, riječ je o zahtjevnom organizacijskom modelu koji zahtijeva značajno vrijeme i resurse. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, MDT sastanci održavaju se tri puta tjedno, a na svakom se obradi do 20-30 bolesnica, uz detaljnu kliničku i administrativnu dokumentaciju. ○



Imunoterapija kod karcinoma endometrija i jajnika - klinička primjena, ograničenja i perspektive

Molekularna klasifikacija i biomarkeri danas imaju ključnu ulogu u suvremenom liječenju ginekoloških maligniteta jer omogućuju odabir individualizirane ciljane terapije i imunoterapije. Posebno se izdvajaju MMR-deficientni tumori endometrija, koji zbog veće imunogenosti pokazuju bolji odgovor na imunoterapiju, dok se sve više razvijaju i kombinacijski terapijski pristupi koji objedinjuju kemoterapiju, imunoterapiju s ili bez PARP-inhibitora. Istodobno, sve veća primjena imunoterapije otvara i pitanje imunološki posredovanih nuspojava koje mogu zahvatiti različite organske sustave te predstavljaju važan izazov kliničke prakse

tekst | prim. **Kristina Katić, dr. med.**, specijalistica radioterapije i onkologije, voditeljica Odjela za radioterapiju i sistemsko liječenje, Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb

U suvremenom liječenju ginekoloških maligniteta, osobito karcinoma endometrija, biomarkeri su postali temelj za donošenje terapijskih odluka, kao i odmak od uniformnog pristupa prema individualiziranoj, preciznoj medicini. Molekularna klasifikacija se danas rutinski provodi kod svih pacijentica s ginekološkim tumorima već u ranoj fazi dijagnostike, najčešće nakon biopsije, čime se omogućuje pravovremena identifikacija bioloških karakteristika tumora koje imaju i prognostički i

prediktivni značaj. Također, molekularna klasifikacija raka endometrija se danas rutinski provodi nakon kiretaže kako bi se što ranije identificirale pacijentice koje će imati najveću korist od ciljane terapije i imunoterapije.

MMR-status kao prediktivni biomarker odgovora

Posebno je važna procjena statusa sustava za popravak pogrešno uparenih baza (engl. *mismatch repair*, MMR), odnosno razlikovanje između MMR-deficientnih (engl. *deficient mismatch repair*, dMMR) i MMR-proficientnih tumora (engl. *proficient MMR*, pMMR). **MMR-deficientni tumori**, koji su često povezani s mikrosatelitskom nestabilnošću i većim brojem mutacija, pokazuju izraženiju imunogenost te posljedično bolji odgovor na imunoterapiju. Upravo je identifikacija ovog biomarkera najznačajnija za odabir pacijentica koje će imati najveću korist od imunoterapijskih pristupa, bilo u kombinaciji s kemoterapijom u prvoj liniji liječenja lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti, bilo kao monoterapija u kasnijim linijama liječenja poslije progresije na kemoterapiju.

Kod pacijentica s **metastatskom ili recidivirajućom bolešću** sve se češće primjenjuje i **sveobuhvatno gensko profiliranje tumora**, s ciljem identifikacije dodatnih terapijski relevantnih mutacija. Time biomarkeri nadilaze svoju inicijalnu ulogu stratifikacije rizika te postaju ključnim alatom za selekciju ciljane terapije i optimizaciju terapijskog slijeda.

Imunoterapija je u tom kontekstu postala standardom liječenja **karcinoma endometrija**, osobito kod MMR-deficientnih pacijentica, gdje je njezina učinkovitost najizraženija. Klinička ispitivanja pokazala su značajno smanjenje rizika progresije i povrata bolesti - do približno 70%, uz produljenje ukupnog preživljenja. Kod dijela pacijentica krivulje preživljenja pokazuju dugotrajnu stabilizaciju bolesti, što upućuje na mogućnost dugoročne kontrole, pa i izlječenja kod odabranih bolesnica. Posebno se pritom naglašava **važnost rane primjene**, jer uključivanje imunoterapije u ranim linijama liječenja donosi bolje rezultate nego odgođena primjena. Kod pacijentica koje nisu inicijalno liječene imunoterapijom, ona može pokazati učinak i u kasnijim linijama liječenja, nakon progresije na kemoterapiju.

Imunoterapija pokazuje terapijske benefite i kod bolesnica koje imaju adekvatan mehanizam



MMR-deficientni tumori endometrija, koji su često povezani s mikrosatelitskom nestabilnošću i većim brojem mutacija, pokazuju izraženiju imunogenost te posljedično bolji odgovor na imunoterapiju

popravka pogrešno sparenih baza (engl. *proficient mismatch repair*, pMMR).

U suvremenom pristupu sve se više razmatraju i **kombinacijski terapijski modeli**, uključujući kombinaciju **kemoterapije, imunoterapije s ili bez PARP-inhibitora**. Takav pristup pokazuje obećavajuće rezultate, ali je istodobno povezan s većom toksičnošću te zahtijeva preciznu selekciju pacijentica koje će od njega imati najveću korist.

Uz to, važno je naglasiti da dostupnost imunoterapije u kliničkoj praksi ne ovisi isključivo o znanstvenim dokazima već i organizacijskim i financijskim okvirima zdravstvenog sustava. U trenutku ovog razgovora prva imunoterapija za karcinom endometrija, redovito dostupna na listi HZZO-a, bit će dostupna od 20. svibnja 2026. godine za bolesnice s dMMR tumorima, i to u kombinaciji s kemoterapijom. Međutim, za pMMR populaciju još nije odobrena nijedna imunoterapijska opcija te je trenutno ne možemo osigurati našim bolesnicima.

Kod dijela pacijentica terapija se ipak može omogućiti nakon sveobuhvatnog genskog profiliranja tumora, primjerice kod mikrosatelitski nestabilnih tumora ili tumora s visokim mutacijskim opterećenjem, putem Nacionalnog povjerenstva za liječenje koje je vođeno sveobuhvatnim genskim profiliranjem. No takav je put administrativno dulji nego kada bi lijek bio dostupan na listi HZZO-a.

Za razliku od karcinoma endometrija, uloga imunoterapije u liječenju **karcinoma jajnika** zasad je znatno ograničena. Većina dosadašnjih kliničkih studija nije pokazala značajnu korist u općoj populaciji pacijentica, što se dijelom pripisuje biološkim karakteristikama tumora te njegovoj slabijoj imunogenosti. Ipak, u određenim podskupinama, poput pacijentica s platina-rezistentnom bolešću i pozitivnim CPS-statusom (engl. *combined positive score*), kombinacija imunoterapije i kemoterapije s ili bez bevacizumaba pokazale su poboljšanje ukupnog preživljenja, što upućuje na potrebu daljnje precizne selekcije pacijentica na temelju biomarkera.

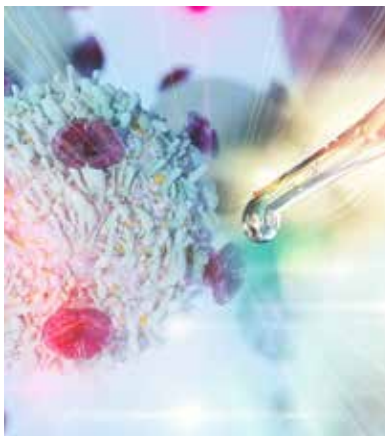
Imunološki posredovane nuspojave liječenja imunoterapijom

Specifičnost imunoterapije očituje se u njezinu mehanizmu djelovanja koji se temelji na aktivaciji imunostog sustava. Takva aktivacija može dovesti do toga da imunostni sustav, osim tumorskih stanica, počne prepoznavati i vlastito tkivo kao strano. Posljedično se razvijaju **imunološki posredovane nuspojave** koje su uglavnom autoimune prirode.

U kliničkoj praksi najčešće se očituju kao **endokrinološki poremećaji**, osobito disfunkcija štitnjače, ali mogu zahvatiti i druge organske sustave, uključujući **gastrointestinalni i respiratorni sustav te kožu**. Ovaj profil nuspojava izravna je posljedica pojačane imunološke aktivnosti i razlikuje imunoterapiju od klasičnih citotoksičnih terapija.

Klinički pristup ovisi o težini nuspojava te orga-

U suvremenom pristupu ginekoloških maligniteta sve se više razmatraju i kombinacijski terapijski modeli - tzv. trojnu terapiju koja objedinjuje kemoterapiju, imunoterapiju s ili bez PARP-inhibitorom



nu i organskom sustavu koji je zahvaćen - blaže se mogu pratiti uz nastavak terapije, dok teže zahtijevaju privremeni ili trajni prekid imunoterapije te uvođenje sistemske kortikosteroidne terapije, a ponekad i hospitalizaciju. Liječenje imunološki posredovanih nuspojava provodi se prema stručnim europskim preporukama.

Osim bioloških i kliničkih specifičnosti, primjena imunoterapije u svakodnevnoj praksi dodatno je uvjetovana organizacijskim i regulatornim okvirima, što može utjecati na pravovremenost njezina uvođenja u terapijski algoritam.

Izazovi i ograničenja imunoterapije

Unatoč značajnom napretku, primjena imunoterapije ima svoja ograničenja. Jedan od važnih čimbenika je **opće stanje pacijentice**, s obzirom na to da učinkovitost imunoterapije uvelike ovisi o funkcionalnosti imunostog sustava. Pacijentice uključene u klinička ispitivanja češće su dobrog općeg stanja, dok se u svakodnevnoj praksi terapija primjenjuje i kod onih s narušenim općim stanjem, što može utjecati na slabiji terapijski odgovor.

Također, **primjena kortikosteroida** može smanjiti učinkovitost imunoterapije, iako ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju. Dodatno, kod dijela pacijentica ne dolazi do odgovora na imunoterapiju unatoč prisutnosti prediktivnih biomarkera, što ukazuje na složenost tumorske biologije i potrebu za daljnjim istraživanjima. U kliničkoj praksi zabilježen je i udio pacijentica koje progrediraju unatoč optimalno odabranoj terapiji, što dodatno naglašava potrebu za razvojem novih biomarkera i boljim razumijevanjem mehanizama rezistencije.

Specifičnost imunoterapije u odnosu na druge oblike liječenja očituje se i u profilu nuspojava koje su najčešće imunološki posredovane.

Unatoč tim izazovima, integracija biomarkera u kliničku praksu i razvoj imunoterapije značajno su unaprijedili mogućnosti liječenja ginekoloških maligniteta.

Budući smjerovi razvoja ciljane onkološke terapije

Daljnji napredak očekuje se putem preciznije stratifikacije pacijentica, razvoja novih prediktivnih biomarkera i kombinacijskih terapijskih pristupa. Posebno se pritom ističe razvoj **konjugata protutijela i lijeka** (ADC, engl. *antibody-drug conjugate*) koji putem specifičnih receptora omogućuju ciljanu dostavu citotoksične terapije izravno u tumorsku stanicu. Ovakvi terapijski koncepti svakako predstavljaju jedan od najperspektivnijih smjerova suvremene onkologije te bi u budućnosti mogli dodatno unaprijediti ishode liječenja i proširiti mogućnosti personaliziranog pristupa. Jedan od primjera tog pristupa je mirvetuksimab soravtansin koji je već odobren u Europskoj uniji za određene podskupine pacijentica s karcinomom jajnika. ○