

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Studium Kształcenia Podyplomowego

Wydział Farmaceutyczny

Rola farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentką z rakiem endometrium

Praca pogładowa przygotowana w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Dominik Babis

Kierownik Specjalizacji mgr farm. Beata Cytryńska

Wrocław 2026 r.

Spis treści

1. Wstęp.....	4
2. Epidemiologia raka endometrium.....	5
3. Czynniki ryzyka raka endometrium	6
4. Patogeneza i klasyfikacja raka endometrium	7
5. Obraz kliniczny raka endometrium	9
6. Metody leczenia raka endometrium.....	10
6.1. Leczenie chirurgiczne - Figo I/II	10
6.1.1. Leczenie uzupełniające	11
6.2. Leczenie chirurgiczne - FIGO IIIA/B/C/IVA (operacyjny miejscowo zaawansowany rak endometrium)	12
6.2.1. Leczenie uzupełniające	12
6.3. Leczenie FIGO IIIA/B/C/IVA (nieoperacyjny lub nieoperacyjny nowotwór miejscowo zaawansowany).....	13
6.4. Leczenie FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w węzłach chłonnych poza regionem) i nawrót	13
6.5. Leczenie systemowe	14
6.5.1. Hormonoterapia	14
6.5.2. Chemioterapia pierwszego rzutu.....	14
6.5.3. Trastuzumab w raku surowiczym.....	15
6.5.4. Chemioterapia drugiej linii.....	15
6.6. Immunoterapia	16
6.6.1. Dostarlimab	16
6.6.2. Pembrolizumab	17
6.6.3. Durwalumab	18
7. Nowe terapie w leczeniu raka endometrium.....	20
8. Opieka farmaceutyczna w praktyce klinicznej	24
9. Podsumowanie	29
Bibliografia	30

Wykaz skrótów

AGREE II – kryteria oceny jakości wytycznych praktyki klinicznej

BSO *ang. Bilateral Salpingo-Oophorectomy* – obustronne usunięcie jajowodów i jajników

BT – brachyterapia

CI *ang. Confidence Interval* - przedział ufności

EC – rak endometrium

FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa

HR *ang. Hazard Ratio* – Współczynnik ryzyka

ITT *ang. intention-to-treat* – grupa wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy zostali uwzględnieni w analizie wyników badania klinicznego

LVSI *ang. Lymph-Vascular Space Invasion* - naciekanie przestrzeni limfatyczno-naczyniowych przez komórki nowotworowe

MMRd *ang. Mismatch Repair deficient* - niedobór naprawy niesparowanych zasad

MMRp - sprawny mechanizm naprawy błędnie sparowanych nukleotydów

OS *ang. Overall Survival* – przeżycie całkowite

PFS *ang. Progression-Free Survival* - przeżycie wolne od progresji choroby

TAH *ang. Total Abdominal Hysterectomy* – całkowita histerektomia drogą klasycznej laparotomii

TLH *ang. Total Laparoscopic Hysterectomy* – całkowita histerektomia laparoskopowa

TRH *ang. Total Robotic Hysterectomy* – całkowita histerektomia z użyciem systemu robotycznego

1. Wstęp

Rak trzonu macicy, zwany często nowotworem endometrium należy do nowotworów złośliwych. Miejscem rozwoju nowotworu jest endometrium wyściełające jamę macicy.

Rak endometrium stanowi obecnie najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy narządu rodniczego w krajach rozwiniętych, a jego częstość występowania systematycznie wzrasta. Zjawisko to wiąże się między innymi ze starzeniem się populacji, rosnącą częstością otyłości oraz zaburzeń metabolicznych. Pomimo stosunkowo dobrego rokowania w przypadkach wykrywanych we wczesnym stadium, zaawansowane postacie choroby nadal stanowią istotny problem kliniczny, wymagający kompleksowego podejścia terapeutycznego.

Leczenie raka endometrium ma charakter wieloetapowy i obejmuje różnorodne metody terapeutyczne, takie jak leczenie chirurgiczne, radioterapia oraz farmakoterapia. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój metod leczenia systemowego, w tym wprowadzenie immunoterapii oraz terapii celowanych, co dodatkowo zwiększa złożoność postępowania terapeutycznego. Wybór odpowiedniej strategii leczenia uzależniony jest od wielu czynników, takich jak stopień zaawansowania choroby, typ histopatologiczny oraz profil molekularny nowotworu.

W związku z rosnącą liczbą dostępnych opcji terapeutycznych oraz zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i interakcji lekowych, coraz większego znaczenia nabiera opieka wielodyscyplinarna. W jej ramach istotną rolę odgrywa farmaceuta kliniczny, którego kompetencje obejmują między innymi optymalizację farmakoterapii, monitorowanie bezpieczeństwa leczenia, identyfikację potencjalnych interakcji lekowych oraz edukację pacjentki.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie roli farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentką z rakiem endometrium na różnych etapach procesu terapeutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem jego udziału w optymalizacji leczenia, poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii oraz wsparciu pacjentki w trakcie terapii.

2. Epidemiologia raka endometrium

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rak endometrium należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u kobiet. W Polsce znajduje się na czwartym miejscu pod względem liczby nowych przypadków, a wśród żeńskich narządów rozrodczych (poza rakiem piersi) jest nowotworem występującym najczęściej. Rocznie wykrywa się go u ponad 6 tysięcy kobiet, przy czym największą grupę ryzyka stanowią kobiety po 50. roku życia.

W okresie od 2013 do 2022 roku średnio rejestrowano ponad 6 tysięcy nowych przypadków zachorowań rocznie, co przekłada się na występowanie raka endometrium u około jednej na 3,3 tys. kobiet.

Rak trzonu macicy występuje najczęściej u kobiet po menopauzie, przede wszystkim w wieku od 55 do 70 lat. Ponad 90% przypadków diagnozuje się u kobiet powyżej 50. roku życia, z czego ponad 70% dotyczy pacjentek w wieku 60 lat i starszych. Zachorowania w okresie przedmenopauzalnym stanowią około 10–15% wszystkich przypadków, natomiast u kobiet przed 40. rokiem życia występują bardzo rzadko, obejmując mniej niż 2% pacjentek.

Pomimo stosunkowo wczesnego wykrywania choroby, dobrego rokowania oraz relatywnie wysokiej skuteczności leczenia, liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w Polsce wciąż przewyższa średnią europejską. W latach 2013–2022 nowotwór złośliwy endometrium odpowiadał średnio za ponad 1,6 tys. zgonów rocznie (dokładnie 1 643), co oznacza, że umierała na niego około jedna na 12 tys. kobiet. W klasyfikacji nowotworowych przyczyn zgonów u kobiet rak trzonu macicy zajmował tym samym siódme miejsce.[1]

Rak trzonu macicy pozostaje istotnym problemem zdrowotnym kobiet w Polsce, szczególnie wśród kobiet starszych, co podkreśla potrzebę skutecznych działań profilaktycznych, wczesnej diagnostyki oraz optymalizacji leczenia.

3. Czynniki ryzyka raka endometrium

Jednym z kluczowych czynników ryzyka rozwoju raka endometrium jest wiek kobiety. U pacjentek w przedziale 70–79 lat ryzyko zachorowania jest niemal czterdzieści razy wyższe niż w grupie wiekowej 40–49 lat. Wzrost częstości występowania tego nowotworu przypisuje się przede wszystkim zmianom w stylu życia oraz szerzącej się otyłości, która stanowi główny, modyfikowalny czynnik ryzyka związany z patogenezą raka endometrium. Około 80% kobiet z tym nowotworem ma nadwagę lub otyłość. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz innymi wskaźnikami otyłości, takimi jak wysoki stosunek obwodu talii do bioder czy zwiększony obwód brzucha. Czynnikiem o silnym związku z ryzykiem raka endometrium jest cukrzyca. Należy zaznaczyć, że cukrzyca często współwystępuje z otyłością, jednak badania wskazują, że jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka.

Ryzyko rozwoju raka endometrium jest wyższe również u kobiet, które nigdy nie rodziły dzieci. Cięża działa ochronnie, ponieważ związana jest z długotrwałym oddziaływaniem progesteronu, który hamuje rozrost błony śluzowej macicy. Z kolei wczesne rozpoczęcie miesiączkowania lub późna menopauza wydłużają okres ekspozycji na estrogeny, co zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania.

Wyższe ryzyko zachorowania obserwuje się także u pacjentek stosujących tamoksyfen oraz u kobiet przyjmujących estrogeny niełączone z gestagenami. Podwyższone ryzyko stwierdza się także w przypadku zespołu policystycznych jajników oraz nowotworów jajnika produkujących estrogeny. Z kolei czynniki obniżające ryzyko raka endometrium obejmują przynajmniej jeden poród oraz karmienie piersią.

Wszystkie wymienione czynniki ryzyka wskazują na zależność między wysokim poziomem estrogenów a rozwojem nowotworu. Dodatkowo mniejsze ryzyko obserwuje się u kobiet stosujących doustną antykoncepcję przez co najmniej 10 lat oraz u tych, które przyjmują hormonalną terapię menopauzalną w sposób ciągły. Natomiast sekwencyjne stosowanie tej terapii nie wpływa istotnie na częstość zachorowań. Regularna aktywność fizyczna również wiąże się z redukcją ryzyka zachorowania na raka endometrium.

Około 2–5% przypadków raka endometrium ma uwarunkowania genetyczne. Spośród dziedzicznych zespołów predysponujących do tego nowotworu największe znaczenie ma

zespół Lyncha, czyli dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, spowodowany wrodzoną mutacją w genach odpowiedzialnych za naprawę niesparowanych zasad DNA (MMR). U kobiet z tym zespołem ryzyko zachorowania na raka endometrium w ciągu życia wynosi od 40 do 60%. [2,3]

4. Patogeneza i klasyfikacja raka endometrium

Mechanizm powstawania raka trzonu macicy jest wieloczynnikowy i złożony. Kluczową rolę w jego rozwoju odgrywa długotrwałe oddziaływanie estrogenów na błonę śluzową macicy, które nie jest równoważone przez progesteron. Tego rodzaju zaburzenia hormonalne często występują u kobiet po menopauzie. Nadmiar estrogenów prowadzi do nadmiernej proliferacji komórek endometrium, co sprzyja powstawaniu hiperplazji, czyli patologicznego rozrostu błony śluzowej, a w dalszej kolejności może doprowadzić do rozwoju nowotworu. [4]

Etiopatogenetycznie raka błony śluzowej trzonu macicy dzielimy na dwa typy:

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny (80–90% wszystkich rozpoznań)
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny, do którego zalicza się raka surowiczego, raka jasnokomórkowego, guzy niezróżnicowane oraz mieszane [5]

W błonie śluzowej macicy występuje złożona interakcja pomiędzy receptorami estrogenowymi i progesteronowymi. W przypadku raka typu I, szczególnie w jego wczesnych stadiach oraz w postaciach dobrze zróżnicowanych, obecne są oba rodzaje receptorów. Odmienna sytuacja dotyczy nowotworów o wyższym stopniu zaawansowania i niskim zróżnicowaniu, w których receptory te zazwyczaj nie występują.

Ponadto wykazano, że w raku endometrioidalnym dochodzi do istotnego obniżenia ekspresji izoformy receptora estrogenowego ERβ2 w porównaniu z endometrium w fazie proliferacyjnej. Zjawisko to jest szczególnie widoczne w nowotworach słabo zróżnicowanych i może wskazywać na udział tego mechanizmu w progresji choroby. Typ II raka endometrium występuje rzadziej, u około 20% pacjentek. Jest niezależny od hormonów, wykrywany w zaawansowanych stadiach, bardziej agresywny. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i niezwykle heterogennością. [6]

Klasyfikacja FIGO 2009 raka trzonu macicy (tabela 1.) dzieli chorobę na cztery stopnie zaawansowania (I-IV) na podstawie zakresu naciekania mięśnia macicy, szyjki macicy, tkanek sąsiednich oraz przerzutów. Kluczowe zmiany w klasyfikacji z 2009 r. obejmowały doprecyzowanie zajęcia <50% lub >50% mięśnia macicy w stopniu I oraz lepsze zdefiniowanie zajęcia węzłów chłonnych.

I	rak ograniczony do trzonu macicy
IA	brak nacieku lub głębokość nacieku mięśniówki mniejsza niż 50%
IB	głębokość nacieku mięśniówki równa lub większa niż 50%
II	rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	przerzuty do pochwy i/lub przymacicz
IIIC	przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	obecność przerzutów w węzłach chłonnych miednicy
IIIC2	obecność przerzutów w węzłach chłonnych okołoaortalnych z zajętymi lub nie węzłami miednicy
IV	rak nacieka pęcherz moczowy i/lub śluzówką odbytnicy i/lub występują przerzuty odległe
IVA	rak nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
IVB	występują przerzuty odległe, w tym przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych i węzłów chłonnych w jamie brzusznej

Tabela 1. Klasyfikacja FIGO 2009 raka trzonu macicy.

Stopień zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium określa klasyfikacja FIGO z 2009 roku dzieląc na 3 grupy:

G1 - rak wysoko zróżnicowany (< 5 % utkania części lityj)

G2 - rak średnio zróżnicowany (6-50% utkania części lityj)

G3 - rak niskozróżnicowany (> 50% utkania części lityj)

Aktualne badania z zakresu morfologii klinicznej wskazują, że klasyczny podział histologiczny, podobnie jak dwustopniowa klasyfikacja raków trzonu macicy, nie zapewniają wystarczającej precyzji w ocenie rokowania ani w przewidywaniu skuteczności leczenia. Znacznie większą wartość w tym zakresie ma klasyfikacja molekularna wprowadzona w 2013 roku. W jej ramach wyróżnia się cztery główne podtypy raka endometrium: nowotwory z mutacją genu POLE, nowotwory z defektem systemu naprawy niesparowanych zasad (MMRd/MSI-H), nowotwory z mutacją TP53 oraz nowotwory bez charakterystycznego profilu molekularnego (NSMP). Poszczególne podtypy różnią się nie tylko pod względem zmian genetycznych, lecz także immunogenności oraz rokowania. Co więcej, klasyfikacja ta ma istotne znaczenie praktyczne, ponieważ może wpływać na dobór odpowiedniego leczenia i wspierać podejmowanie decyzji klinicznych.[7]

5. Obraz kliniczny raka endometrium

Rak endometrium w większości przypadków stosunkowo szybko daje charakterystyczne objawy kliniczne. Najczęściej są to nieprawidłowe krwawienia lub plamienia z dróg rodnych. Nowotwór ten najczęściej rozwija się u kobiet po menopauzie, dlatego nawet niewielkie krwawienie w tym okresie powinno budzić niepokój i skłaniać pacjentki do zgłoszenia się do lekarza.

Każdy epizod krwawienia po menopauzie powinien być traktowany jako objaw alarmowy i wymagać pilnej diagnostyki, w tym oceny histopatologicznej endometrium. U kobiet przed menopauzą niepokój powinny budzić natomiast obfite lub nieregularne miesiączki, krwawienia międzymiesiączkowe oraz krwawienia pojawiające się po stosunku. Należy jednak podkreślić, że pomimo wczesnego występowania objawów, część kobiet je

bagatelizuje, tłumacząc je zmianami hormonalnymi lub naturalnym procesem starzenia, co może opóźniać rozpoznanie.

Rozwój choroby jest zazwyczaj powolny, a dominującym objawem pozostają nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. W okresie pomenopauzalnym, kiedy endometrium powinno pozostawać nieaktywne, każdy taki objaw wymaga pilnej konsultacji ginekologicznej. Oprócz krwawień mogą występować także inne dolegliwości, takie jak uczucie ucisku w miednicy, ból w podbrzuszu, dyskomfort podczas stosunku, a także krwiste lub ropne upławy.

W bardziej zaawansowanych stadiach choroby pojawiają się objawy ogólne, które są mniej swoiste, m.in. utrata masy ciała, przewlekłe zmęczenie, brak apetytu czy niedokrwistość wynikająca z długotrwałego krwawienia. W niektórych przypadkach rak endometrium może przez dłuższy czas przebiegać bezobjawowo i zostać wykryty przypadkowo podczas badania ginekologicznego lub ultrasonografii przezpochwowej. W związku z tym regularne kontrole ginekologiczne odgrywają kluczową rolę w profilaktyce i wczesnym wykrywaniu raka endometrium.[8]

6. Metody leczenia raka endometrium

W 2023 roku Polskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej (PSGO) opublikowało zalecenia kliniczne dotyczące diagnozy, leczenia i opieki nad kobietami z rakiem endometrium (EC), opracowane przy użyciu narzędzia AGREE II (Ocena wytycznych dotyczących badań i oceny).

6.1. Leczenie chirurgiczne - Figo I/II

Podstawową metodą leczenia raka endometrium jest leczenie chirurgiczne. Standardowy zakres operacji obejmuje całkowitą prostą histerektomię wraz z obustronnym usunięciem przydatków. Współcześnie preferowane są techniki małoinwazyjne, takie jak całkowita histerektomia laparoskopowa lub z użyciem systemów robotycznych. Metody te nie pogarszają rokowania onkologicznego, a jednocześnie wiążą się z lepszymi wynikami

okołooperacyjnymi i krótszym okresem rekonwalescencji w porównaniu do klasycznej laparotomii. Z tego względu powinny być stosowane zawsze, gdy jest to możliwe.

Rozszerzone zabiegi chirurgiczne, takie jak radykalna lub zmodyfikowana radykalna histerektomia, obejmujące resekcję przymacicza lub fragmentu pochwy, nie przynoszą poprawy wyników leczenia, natomiast zwiększają ryzyko powikłań. W związku z tym ich rutynowe wykonywanie nie jest rekomendowane.

W wybranych przypadkach możliwe jest zastosowanie postępowania odstępującego od standardowego leczenia operacyjnego. Dotyczy to przede wszystkim młodych kobiet, które chcą zachować płodność i spełniają określone kryteria kliniczne oraz histopatologiczne. U takich pacjentek, po uzyskaniu całkowitej remisji w wyniku leczenia hormonalnego, możliwe jest leczenie oszczędzające.[9]

Istotnym elementem leczenia chirurgicznego jest ocena węzłów chłonnych, która ma znaczenie głównie dla określenia stopnia zaawansowania choroby. Nie wykazano jednak, aby rutynowa limfadenektomia poprawiała przeżycie całkowite lub zmniejszała ryzyko nawrotu, szczególnie u pacjentek we wczesnym stadium choroby. Zabieg ten wiąże się natomiast z większym ryzykiem powikłań, dlatego jego wykonanie powinno być ograniczone do przypadków o podwyższonym ryzyku przerzutów do układu chłonnego.

Decyzja o przeprowadzeniu limfadenektomii powinna być podejmowana na podstawie oceny ryzyka, najlepiej z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej, która pozwala dokładniej określić prawdopodobieństwo rozsiewu choroby. W przypadku wysokiego ryzyka zaleca się usunięcie węzłów chłonnych miednicy oraz węzłów okołoaortalnych. Alternatywnie można rozważyć procedurę identyfikacji węzła wartowniczego jako mniej obciążającą metodę oceny stanu układu chłonnego.[10]

6.1.1. Leczenie uzupełniające

Radioterapia jest metodą z wyboru. Chemioterapia nie jest zalecana jako leczenie uzupełniające raka endometrium FIGO I/II (dotyczy to również typów nieendometroidalnych, w tym raka surowiczego)

Decyzję o rozpoczęciu radioterapii uzupełniającej należy podjąć po ustaleniu indywidualnego ryzyka nawrotu na podstawie typu molekularnego, stopnia zaawansowania, LVSI i zawału serca.

W przypadku pacjentów o niskim ryzyku zaleca się obserwację.

U pacjentów z grupy ryzyka pośredniego i średnio-wysokiego zaleca się brachyterapię (BT) .

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zaleca się brachyterapię (BT) i zewnętrzną radioterapię wiązką promieniowania (EBRT)

6.2. Leczenie chirurgiczne - FIGO IIIA/B/C/IVA (operacyjny miejscowo zaawansowany rak endometrium)

W FIGO IIIA — naciekanie przydatków zaleca się proste TLH/TRH/TAH z BSO. Nie zaleca się pobierania próbek płynu otrzewnowego do badania cytologicznego ani systematycznej limfadenektomii.

W FIGO IIIB, IVA — naciekanie struktur przylegających do macicy: przymacicza, jelita i pęcherza moczowego - zabieg cytoredukcyjny w przypadku radiologicznie zaawansowanego raka endometrium (FIGO IIIB i IVA) jest dopuszczalny jedynie w przypadku dobrego stanu ogólnego pacjentki (kwalifikującej się do dużego zabiegu operacyjnego) i możliwości wykonania przez operatora całkowitej cytoredukcji . Jeżeli choroba rozprzestrzeniła się poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy (nacieki odbytnicy/esicy i/lub przymacicza), zalecaną metodą leczenia chirurgicznego jest resekcja nowotworu en-block z rekonstrukcją przewodu pokarmowego lub radykalna histerektomia . W takich przypadkach nie zaleca się systematycznej limfadenektomii.

W klasyfikacji FIGO IIIC — węzły chłonne miednicy i/lub okołoaortalne z podejrzeniem przerzutów w badaniu radiologicznym zaleca się wykonanie prostej TAH z BSO bez pobierania próbki płynu otrzewnowego do badania cytologicznego i z biopsją podejrzanym węzłom chłonnym lub, jeśli to możliwe, selektywną limfadenektomię.

6.2.1. Leczenie uzupełniające

Leczenie dotyczy przedoperacyjnych przypadków FIGO I/II, w których FIGO IIIA lub IIIC zdiagnozowano pooperacyjnie w wyniku chirurgicznej oceny zaawansowania choroby i skutecznej resekcji przypadków operacyjnego FIGO IIIB.

Radiochemioterapia jest metodą z wyboru (operacyjny rak trzonu macicy FIGO IIIA, B i C, każdy typ histopatologiczny). Zalecana kolejność radiochemioterapii obejmuje dwa cykle cisplatyny z radioterapią EBRT, a następnie cztery cykle karboplatyny. Dozwolona jest odwrotna kolejność schematu leczenia: cztery cykle karboplatyny z paklitakselem, a następnie dwa cykle cisplatyny z radioterapią EBRT.

6.3. Leczenie FIGO IIIA/B/C/IVA (nieoperacyjny lub nieoperacyjny nowotwór miejscowo zaawansowany)

U pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem endometrium, u których nie stwierdza się przerzutów odległych (M1/FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w węzłach chłonnych pozaregionalnych), a które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego z powodu złego stanu ogólnego, braku zgody na zabieg lub niemożności całkowitego wycięcia guza, preferowaną metodą jest radioterapia obejmująca macicę oraz zmiany w miednicy. Zakres napromieniania zależy od lokalizacji zmian i obejmuje m.in. przymacicza, przydatki oraz węzły chłonne miednicy, a w razie potrzeby również przerzutowe węzły okołoaortalne. Radioterapia miejscowa powinna być połączona z napromienianiem brachyterapeutycznym (BT) macicy.

Zalecane techniki napromieniania obejmują radioterapię modulowaną intensywnością (IMRT), radioterapię wolumetrycznie modulowaną (VMAT) lub radioterapię konformalną, obejmującą narządy rozrodcze i węzły chłonne miednicy. Planowanie brachyterapii wysokodawkowej (HDR BT) powinno opierać się na obrazowaniu tomografem komputerowym (TK) lub rezonansie magnetycznym (MR) wykonanym po wprowadzeniu aplikatora, co umożliwia precyzyjne określenie obszaru napromieniania.

W sytuacjach, gdy radykalne leczenie radioterapeutyczne nie jest możliwe, metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z radioterapią paliatywną. Podejście to pozwala na kontrolę objawów choroby i poprawę jakości życia pacjentek, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka powikłań związanych z bardziej agresywnym leczeniem.

6.4. Leczenie FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w węzłach chłonnych poza regionem) i nawrót

U pacjentek, u których nie udało się osiągnąć pełnej resekcji guza (FIGO III–IVA, marginesy R1/R2), a także w przypadkach raka rozsiańego — obejmujących nieoperacyjne przerzuty do płuc lub wątroby, wieloogniskowe rozprzestrzenienie w jamie brzusznej (FIGO IVB) lub nieoperacyjny nawrót choroby — metodą z wyboru jest leczenie systemowe, które w razie potrzeby można łączyć z radioterapią. Podejście to zostało potwierdzone w wielu

badaniach klinicznych i znajduje zastosowanie w standardach leczenia zaawansowanego raka endometrium.

Decyzja dotycząca rodzaju terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem charakterystyki nowotworu, w tym typu histologicznego, ekspresji receptorów oraz profilu molekularnego guza. Takie spersonalizowane podejście pozwala optymalnie dopasować leczenie do biologii choroby i stanu pacjentki, zwiększając skuteczność terapii przy jednoczesnym minimalizowaniu działań niepożądanych.[7]

6.5. Leczenie systemowe

6.5.1. Hormonoterapia

U pacjentek z rakiem endometroidalnym niskiego stopnia zaleca się oznaczenie ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych (status receptora), ponieważ w tej grupie preferowaną metodą leczenia jest terapia hormonalna. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w tej populacji wynosi 21,6%, przy czym w przypadku receptorów ER pozytywnych obserwuje się ORR na poziomie 26,5%, a dla receptorów PR pozytywnych — 35,5%. Leczenie hormonalne nie jest jednak zalecane w przypadkach szybkiego postępu choroby.

W terapii hormonalnej stosuje się progestageny, przede wszystkim octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę lub medroksyprogesteron w dawce 200 mg/dobę. Możliwe jest także stosowanie naprzemienne progestagenów z tamoksyfenem, co może zwiększać skuteczność leczenia u wybranych pacjentek.

Zastosowanie inhibitorów aromatazy daje niski odsetek obiektywnych odpowiedzi (7%), jednak obserwuje się znaczną korzyść kliniczną w postaci stabilizacji choroby lub częściowej odpowiedzi u 44% leczonych. Z tego powodu leczenie inhibitorami aromatazy może być rozważone w wybranych przypadkach, szczególnie u pacjentek, które nie kwalifikują się do innych form terapii.[7]

6.5.2. Chemioterapia pierwszego rzutu

U pacjentów z rakiem endometroidalnym wysokiego stopnia i rakiem nieendometroidalnym (surowiczym, jasnokomórkowym i mięsakorakowym) zaleca się schemat leczenia karboplatiną i paklitakselem.

6.5.3. Trastuzumab w raku surowiczym

U pacjentek z zaawansowanym, przerzutowym (FIGO III–IV) lub nawracającym rakiem surowiczym endometrium, istotnym elementem terapii jest ocena statusu receptora HER2. W badaniu randomizowanym fazy II pacjentki otrzymywały standardową chemioterapię w postaci kombinacji karboplatyny i paklitakselu, z dodatkiem trastuzumabu lub bez niego. Leczenie trastuzumabem kontynuowano do momentu progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności.

W grupie leczonej trastuzumabem odnotowano istotnie dłuższą medianę czasu wolnego od progresji (PFS) — 12,6 miesięcy w porównaniu do 8,0 miesięcy w grupie kontrolnej (HR 0,44, 95% CI 0,26–0,76; $p = 0,005$). Ponadto mediana całkowitego przeżycia (OS) była wydłużona o 5,2 miesiąca w porównaniu z grupą bez trastuzumabu (HR 0,58, 95% CI 0,34–0,99; $p = 0,046$).

Największą korzyść obserwowano w pierwszej linii leczenia, gdzie mediana PFS w grupie otrzymującej trastuzumab wyniosła 17,9 miesięcy, wobec 9,3 miesięcy w grupie kontrolnej (HR 0,40, 90% CI 0,20–0,80; $p = 0,013$). Mediana OS w grupie leczonej trastuzumabem nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosiła 24,4 miesiąca (HR 0,49, 90% CI 0,25–0,97; $p = 0,041$). Dodanie trastuzumabu nie wiązało się ze zwiększeniem toksyczności leczenia.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych, u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem surowiczym endometrium zaleca się dodanie trastuzumabu do chemioterapii karboplatyną i paklitakselem, co stanowi najskuteczniejszą opcję terapeutyczną w tej grupie chorych.[7]

6.5.4. Chemioterapia drugiej linii

Wyniki randomizowanego badania fazy III wykazały istotną przewagę połączenia pembrolizumabu z lenwatynibem nad standardową chemioterapią (paklitaksel lub dokсорubicyna) u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium. Zastosowanie immunoterapii zmniejszało ryzyko nawrotu choroby o 46% (HR 0,54) oraz ryzyko zgonu o 38% (HR 0,62), co uzasadnia rekomendację stosowania chemioterapii wyłącznie w przypadku nawrotu mięsaków.

W przypadku innych typów histologicznych chemioterapia może być zastosowana jedynie w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub w sytuacjach ograniczonej dostępności

immunoterapii. Przy decyzji o włączeniu chemioterapii pacjentki powinny zostać poinformowane o znacznie gorszym rokowaniu w porównaniu do leczenia immunoterapeutycznego.[7]

6.6. Immunoterapia

6.6.1. Dostarlimab

Badanie RUBY było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, obejmującym 494 pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z medianą obserwacji wynoszącą 25 miesięcy. Uczestników losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej immunoterapię z zastosowaniem Dostarlimab lub placebo, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na Carboplatin oraz Paclitaxel w pierwszej fazie leczenia (6 cykli co 3 tygodnie).

Następnie kontynuowano leczenie podtrzymujące dostarlimabem lub placebo co 6 tygodni przez okres do 3 lat. Ocena statusu molekularnego guza obejmowała analizę niedoboru naprawy niedopasowania (MMR) oraz niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), wykonywaną głównie w lokalnych laboratoriach przy użyciu metod takich jak immunohistochemia (IHC), sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) oraz PCR. W populacji badanej 23,9% pacjentów wykazywało cechy MMRd/MSI-H (deficyt naprawy niesparowanych zasad/wysoka niestabilność mikrosatelitarna) a dominującym typem histologicznym był rak endometrioidalny (54,6%). Znaczną część stanowiły również przypadki nawrotowe (47,8%) oraz nowo rozpoznane w stadium IV (34%) i III (18,2%).

Wyniki wykazały istotną poprawę skuteczności leczenia w ramieniu z dostarlimabem. W podgrupie MMRd/MSI-H odnotowano 72% redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu ($HR = 0,28$; $p < 0,0001$), przy medianie PFS nieosiągniętej w grupie eksperymentalnej w porównaniu do 7,7 miesiąca w grupie kontrolnej. W całej populacji ITT redukcja ryzyka wyniosła 36% ($HR = 0,64$; $p < 0,0001$), a mediana PFS była dłuższa w grupie leczonej (11,8 vs 7,9 miesiąca). Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był akceptowalny, choć zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały nieco częściej w grupie otrzymującej dostarlimab (50,6% vs 46,3%). Leczenie podtrzymujące dostarlimabem było ograniczone do maksymalnie 26 cykli.[11]

Całościowo wyniki badania wskazują na istotną klinicznie korzyść z dodania immunoterapii do standardowej chemioterapii, zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji, jak i całkowitego przeżycia.

Na podstawie tych wyników European Medicines Agency (EMA) zatwierdziła stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium kwalifikujących się do leczenia systemowego, co podkreśla znaczenie immunoterapii w tej grupie chorych. [12]

6.6.2. Pembrolizumab

Badanie GY018/KEYNOTE-868 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, w którym uczestniczyło 804 pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Do analizy skuteczności włączono 588 chorych, a mediana okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego opartego na chemioterapii z dodatkiem immunoterapii z użyciem Pembrolizumab lub placebo.

Schemat leczenia obejmował paklitaksel w dawce 175 mg/m² oraz Carboplatin w dawce odpowiadającej AUC 5, podawane co 3 tygodnie przez 6 cykli. Następnie stosowano leczenie podtrzymujące pembrolizumabem (400 mg) lub placebo co 6 tygodni przez maksymalnie 14 dodatkowych cykli. Ocena statusu molekularnego guza obejmowała analizę niedoboru naprawy niedopasowania (MMR) oraz niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), przeprowadzaną centralnie. [13]

Wykorzystano w tym celu immunohistochemię (IHC) obejmującą m.in. markery MLH1, PMS2, MSH2 oraz MSH6. W badanej populacji 38,3% pacjentów miało chorobę MMRd/MSI-H, a ponad połowę stanowił rak endometrioidalny (51,7%).

Choroba nawrotowa występowała u 58,6% chorych, natomiast 41,4% stanowiły przypadki nowo rozpoznane w stadium III lub IV. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), analizowane w populacjach MMRd oraz MMRp.

Wyniki badania wykazały istotną poprawę skuteczności leczenia w ramionach z pembrolizumabem.

W grupie MMRd dodanie pembrolizumabu do chemioterapii zmniejszyło ryzyko progresji choroby lub zgonu o 70% (HR = 0,30; p < 0,00001), przy czym mediana PFS nie

została osiągnięta w ramieniu eksperymentalnym w porównaniu do 7,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Dodatkowo 12-miesięczny wskaźnik PFS wynosił 74% wobec 38% w grupie placebo.

W populacji MMRp również zaobserwowano korzyść kliniczną, choć mniej wyraźną niż w podgrupie MMRd. Mediana PFS wyniosła 13,1 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu do 8,7 miesiąca w grupie kontrolnej, co odpowiadało redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 46% (HR = 0,54; $p < 0,00001$). Dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) nadal dojrzewają, jednak dotychczasowe obserwacje wskazują na korzystny trend.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był zgodny z oczekiwaniami dla immunochemioterapii. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały częściej w grupie pembrolizumabu zarówno w kohorcie MMRd (63,3% vs 47,2%), jak i MMRp (55,1% vs 45,3%). Leczenie podtrzymujące pembrolizumabem było ograniczone do maksymalnie 14 cykli.

Na podstawie wyników badania European Medicines Agency (EMA) zatwierdziła stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium kwalifikujących się do leczenia systemowego, co podkreśla rosnącą rolę immunoterapii w tej grupie chorych.[14]

6.6.3. Durwalumab

Badanie DUO-E (GOG-3041/ENGOT-EN10) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania immunoterapii anty-PD-L1 do standardowej chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

Do badania włączono 718 pacjentów z pierwotnie zaawansowanym (FIGO III–IV) lub nawrotowym nabłonkowym rakiem endometrium. Uczestników losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do trzech ramion terapeutycznych: standardowej chemioterapii z placebo, chemioterapii z dodatkiem Durwalumab oraz chemioterapii z durwalumabem w skojarzeniu z inhibitorem PARP Olaparib, a następnie odpowiedniego leczenia podtrzymującego.

Schemat leczenia obejmował karboplatinę (AUC 5 lub 6) oraz Paclitaxel w dawce 175 mg/m² podawane co 3 tygodnie przez 6 cykli. W ramionach eksperymentalnych durwalumab podawano w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w trakcie chemioterapii, a następnie co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym. W ramieniu skojarzonym z olaparybem stosowano dodatkowo inhibitor PARP w dawce 300 mg dwa razy dziennie w fazie podtrzymującej, aż do progresji choroby. W ramieniu kontrolnym stosowano placebo zarówno w trakcie leczenia indukcyjnego, jak i w fazie podtrzymującej.

Ocena statusu molekularnego obejmowała analizę niedoboru naprawy niedopasowania (MMR), wykonywaną centralnie przed randomizacją przy użyciu immunohistochemii. W badanej populacji 19,9% pacjentów miało guzy MMRd, a dominującym typem histologicznym był rak endometrioidalny (60%). Ponad połowę stanowiły przypadki nawrotowe (52,4%), natomiast pozostałą część stanowili pacjenci z nowo rozpoznaną chorobą, głównie w stadium IV.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane dla porównania każdej z interwencji eksperymentalnych względem ramienia kontrolnego.

Wyniki wykazały istotną poprawę PFS zarówno w grupie otrzymującej durwalumab, jak i w grupie otrzymującej durwalumab w skojarzeniu z olaparybem. W ramieniu z durwalumabem odnotowano redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 29% (HR 0,71; $p = 0,003$), natomiast w ramieniu durwalumab–olaparyb redukcja ta wyniosła 45% (HR 0,55; $p < 0,0001$). Oba schematy były istotnie skuteczniejsze niż sama chemioterapia, jednak bezpośrednie porównanie między ramionami eksperymentalnymi nie było przedmiotem analizy statystycznej zaprojektowanej w badaniu.

Dane sugerują brak jednoznacznej dodatkowej korzyści z dołączenia olaparybu do durwalumabu w kontekście PFS, choć jego rola może być istotna w określonych podgrupach chorych i wymaga dalszej oceny w odniesieniu do długoterminowych wyników przeżycia.

Profil bezpieczeństwa terapii był akceptowalny, jednak częstość zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 była najwyższa w ramieniu skojarzonym z durwalumabem i olaparybem (55,6%), w porównaniu do ramienia durwalumabu (38%) oraz placebo (39%). Nie określono maksymalnej liczby cykli leczenia podtrzymującego, co umożliwiał kontynuację terapii do czasu progresji choroby.

Na podstawie wyników badania European Medicines Agency (EMA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z dalszym leczeniem podtrzymującym durwalumabem w monoterapii u chorych z MMRd oraz w skojarzeniu z olaparybem u pacjentów z MMRp. Wyniki badania DUO-E potwierdzają znaczenie immunoterapii w leczeniu pierwszej linii raka endometrium oraz wskazują na potencjalną wartość strategii leczenia skojarzonego z udziałem inhibitorów PARP.[15,16]

7. Nowe terapie w leczeniu raka endometrium

W ostatnich latach w Polsce dokonał się istotny postęp w leczeniu raka endometrium, związany przede wszystkim z wprowadzeniem nowoczesnych terapii systemowych, w szczególności immunoterapii. Przełom ten polegał na odejściu od klasycznego modelu leczenia opartego głównie na chemioterapii na rzecz terapii celowanych i immunoterapii, które wykorzystują mechanizmy układu odpornościowego do zwalczania komórek nowotworowych. W szczególności wprowadzenie inhibitorów punktów kontrolnych, takich jak dostarlimab czy pembrolizumab, znacząco poprawiło możliwości terapeutyczne u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Kluczowym momentem było uruchomienie od 1 września 2023 roku programu lekowego B.148, w którym pacjentki z opornym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wykryto zaburzenia mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (dMMR) — stanowiące około 25–30% przypadków zaawansowanego raka endometrium — uzyskały możliwość leczenia immunoterapią. Wcześniej dostęp do tej terapii był ograniczony i możliwy jedynie w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium:

w I linii leczenia systemowego:

- dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii;

- durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego guza;

- pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii;

w kolejnej linii leczenia systemowego:

- dostarlimab w monoterapii;

- pembrolizumab w monoterapii.

W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii

W 2023 roku nastąpiła również aktualizacja wytycznych FIGO dla raka endometrium, w której wprowadzono znaczące zmiany. Obecnie obejmuje takie czynniki, jak rodzaj guza, stopień, inwazja przestrzeni limfatycznej i zmiany molekularne, wykraczając poza czysto anatomiczne kryteria ustanowione w edycji FIGO z 2009 roku.

W 2025 roku Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej dokonało aktualizacji zaleceń dotyczących postępowania w raku endometrium, uwzględniając najnowsze osiągnięcia naukowe i wyniki kluczowych badań klinicznych ostatnich lat, takich jak RUBY, DUO-E oraz NRG-GY018. Nowe wytyczne odzwierciedlają dynamiczny rozwój metod leczenia, szczególnie w zakresie terapii systemowych stosowanych w chorobie zaawansowanej i nawrotowej.

Jedną z najważniejszych zmian jest wprowadzenie immunoterapii jako elementu leczenia już w pierwszej linii u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy. Szczególną rolę odgrywają inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego, takie jak dostarlimab, durwalumab oraz pembrolizumab. Leki te stosowane są najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatinie i paklitakselu, a także z inhibitorami PARP, do których należą m.in. olaparyb i niraparib.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że zastosowanie immunoterapii w porównaniu do samej chemioterapii prowadzi do istotnej poprawy zarówno czasu wolnego od progresji choroby (PFS), jak i całkowitego przeżycia (OS). Oznacza to znaczący postęp w leczeniu pacjentek z bardziej zaawansowanymi postaciami nowotworu.

Aktualizacja wytycznych z 2025 roku została opracowana w odpowiedzi na rosnącą liczbę dowodów naukowych, szczególnie w zakresie leczenia systemowego chorych z przerzutami oraz nawrotem choroby. Uwzględnia ona również zmiany w międzynarodowej klasyfikacji FIGO z 2023 roku.

W przypadkach raka endometrioidalnego niskiego stopnia wyrażającego receptory progesteronu (PR) i estrogeny (ER), terapia hormonalna pozostaje nadal leczeniem z wyboru. [17]

W przypadku raków endometrium o wysokim stopniu złośliwości, zarówno typu endometrioidalnego, jak i nieendometrioidalnego (w tym surowiczego, jasnokomórkowego oraz mięsaka rakowego), obecnie zalecanym postępowaniem jest rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej obejmującej immunoterapię i chemioterapię. Po zakończeniu etapu leczenia indukcyjnego rekomenduje się kontynuację terapii w postaci leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem immunoterapii, zamiast stosowania wyłącznie chemioterapii.

W pierwszej fazie leczenia stosuje się jeden z inhibitorów punktów kontrolnych PD-1 lub PD-L1, takich jak dostarlimab, pembrolizumab lub durwalumab, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem. Leczenie to podawane jest w cyklach co 3 tygodnie, zwykle przez 6–8 cykli.

W terapii podtrzymującej zaleca się kontynuację immunoterapii, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym — w zależności od zastosowanego wcześniej leku. W przypadku dostarlimabu leczenie prowadzi się co 6 tygodni do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, jednak nie dłużej niż przez 26 cykli. Pembrolizumab podaje się również co 6 tygodni, aż do progresji choroby lub nieakceptowalnych działań niepożądanych, maksymalnie do 14 cykli.

Durwalumab stosuje się natomiast co 4 tygodnie — jako monoterapię u pacjentek z zaburzeniami mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (MMRd) lub w skojarzeniu z olaparybem u chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy (MMRp). Leczenie kontynuuje się do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

W przypadku HER2-dodatnich przypadków raka surowiczego MMRp zaleca się dodanie trastuzumabu do karboplatyny i paklitakselu.

Zaktualizowane w 2025 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej wprowadziły również istotne zmiany w zakresie leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu raka endometrium.

W przypadku pacjentek, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednym schemacie chemioterapii opartej na pochodnych platyny i które nie otrzymały wcześniej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, obowiązują nadal rekomendacje z 2023 roku.

U chorych z zaburzeniami mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (MMRd/MSI-H) leczeniem z wyboru pozostaje immunoterapia z zastosowaniem inhibitora PD-1, takiego jak dostarlimab lub pembrolizumab, ewentualnie w skojarzeniu z lenwatynibem. W tej grupie pacjentek immunoterapia stanowi standard postępowania w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium. Należy jednak podkreślić, że ze względu na wysoką częstość przerywania leczenia w przypadku terapii skojarzonej pembrolizumabem i lenwatynibem, preferowaną opcją jest monoterapia inhibitorem PD-1.

U pacjentek z nowotworami o prawidłowym mechanizmie naprawy DNA (MMRp) zalecanym postępowaniem, o ile jest dostępne, jest leczenie skojarzone pembrolizumabem i lenwatynibem.

Zastosowanie klasycznej chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu ma obecnie ograniczone znaczenie i rekomendowane jest głównie w leczeniu drugiego rzutu w przypadku mięsaków macicy.

W odniesieniu do pacjentek, które otrzymały już w pierwszej linii leczenie skojarzone immunoterapią i chemioterapią, wybór terapii drugiego rzutu nie jest jednoznacznie określony i pozostaje zależny od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego.[12]

8. Opieka farmaceutyczna w praktyce klinicznej

Zapewnienie skutecznego leczenia oraz utrzymanie wysokiej jakości życia pacjenta onkologicznego wymaga współpracy zespołu wielodyscyplinarnego, w skład którego wchodzi lekarze, pielęgniarki, fizjoterapeuci, psycholodzy oraz farmaceuci.[20]

Pacjenci najczęściej zgłaszają się do farmaceuty w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leczenia oraz upewnienia się co do jego prawidłowości.

Najczęściej poruszane zagadnienia obejmują wpływ diety, stosowanie suplementów, alternatywne metody leczenia oraz radzenie sobie z obciążeniem psychicznym choroby. Istotnym elementem jest również potrzeba rozmowy i wsparcia emocjonalnego.[21,24,25]

Realizacja wszystkich etapów opieki farmaceutycznej powinna przebiegać zgodnie z ustalonym planem, który stanowi istotny element skutecznej opieki farmaceutycznej, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobami nowotworowymi. Proces ten jest ciągły, systematycznie dokumentowany i powtarzany w określonych cyklach, co pozwala na osiągnięcie optymalnych rezultatów terapeutycznych.[22,28]

Etapy procesu opieki farmaceutycznej nad pacjentem onkologicznym to:

- etap 1 - nawiązanie profesjonalnego kontaktu farmaceuty z pacjentem
- etap 2 - zebranie i interpretacja informacji o pacjencie, jego chorobie i stosowanych lekach
- etap 3 - dokonanie spisu wszystkich rzeczywistych i potencjalnych problemów lekowych pacjenta oraz ich uporządkowanie według stopnia istotności, z jednoczesnym wskazaniem, które z nich wymagają priorytetowej interwencji
- etap 4 - wyznaczenie pożądanych efektów farmakoterapii dla każdego problemu lekowego
- etap 5 - określenie dostępnych alternatyw farmakoterapeutycznych – spisanie możliwości terapeutycznych umożliwiających osiągnięcie pożądanych efektów
- etap 6 - wybór optymalnego rozwiązania i indywidualizacja postępowania terapeutycznego (opracowanie planu opieki)
- etap 7 - opracowanie planu monitorowania

- etap 8 - wdrożenie zindywidualizowanego planu opieki i planu monitorowania
- etap 9 - kontynuacja opieki i ocena uzyskanych efektów

Terapia raka endometrium, obejmująca chemioterapię, hormonoterapię oraz leczenie miejscowe, może wiązać się z różnorodnymi działaniami niepożądanymi, które wymagają odpowiedniego wsparcia i edukacji pacjentki. Do najczęstszych skutków ubocznych leczenia należą: biegunka, częste oddawanie moczu, zapalenie cewki moczowej (odczuwane jako pieczenie podczas mikcji), ból w okolicy pochwy, uczucie zmęczenia i ogólnego rozbicia. Ponadto, wskutek uszkodzenia gruczołów produkujących śluz, może pojawić się suchość pochwy, co prowadzi do dyskomfortu i bólu podczas współżycia. W takich przypadkach pomocne mogą być kremy i żele nawilżające dostępne w aptekach, które przywracają prawidłowe nawilżenie błony śluzowej. Chemioterapia z kolei najczęściej powoduje nudności, osłabienie szpiku kostnego, wypadanie włosów oraz inne przejściowe objawy, które zwykle ustępują po zakończeniu leczenia. Standardowo pacjentki otrzymują 6 cykli chemioterapii w odstępach 3–4 tygodniowych, co wymaga monitorowania stanu zdrowia i edukacji w zakresie objawów wymagających zgłoszenia lekarzowi. Hormonoterapia jest zazwyczaj dobrze tolerowana, jednak zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej oraz może prowadzić do przyrostu masy ciała, dlatego pacjentki powinny być informowane o konieczności kontroli wagi oraz obserwacji objawów zakrzepowo-zatorowych.

W tym kontekście kluczową rolę odgrywa farmaceuta kliniczny. Jego zadaniem jest kompleksowa edukacja pacjentki. Farmaceuta informuje o możliwych działaniach niepożądanych, doradza w zakresie postępowania w przypadku ich wystąpienia, np. stosowania środków łagodzących objawy suchości pochwy lub odpowiednich leków przeciwwymiotnych, oraz wspiera pacjentkę w przestrzeganiu schematów dawkowania. Poprzez indywidualne doradztwo farmaceutyczne możliwe jest zwiększenie bezpieczeństwa terapii, poprawa komfortu życia pacjentki oraz lepsza współpraca z zespołem medycznym. Farmakoterapia u pacjentów onkologicznych należy do postępowań szczególnie złożonych. Wynika to z charakterystyki leków cytotoksycznych, które cechują się wąskim indeksem terapeutycznym, działaniem nieswoistym oraz wysokim potencjałem indukcji oporności. Te właściwości przekładają się na znaczną toksyczność terapii i ograniczają możliwość stosowania leków w monoterapii, co wymusza wdrażanie procedur terapii wielolekowej. Sytuacja staje się jeszcze bardziej skomplikowana w związku z lekami stosowanymi w terapii wspomagającej – mającymi na celu łagodzenie działań niepożądanych chemioterapii – lekami

przeciwbólowymi, preparatami przyjmowanymi w leczeniu chorób współistniejących oraz środkami stosowanymi przez pacjenta na własną rękę. Szacuje się, że 20–30% działań niepożądanych u pacjentów onkologicznych wynika z interakcji lekowych, z czego większość istotnych klinicznie przypadków dotyczy osób starszych, stanowiących jednocześnie największą grupę pacjentów onkologicznych.[23]

Podczas terapii przeciwnowotworowej zaleca się całkowite unikanie alkoholu. Spożycie alkoholu może nasilać podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej, będące częstym działaniem niepożądanym stosowanych leków. Dodatkowo alkohol może wchodzić w interakcje z preparatami przeciwnowotworowymi, co zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych efektów ubocznych i pogarsza tolerancję leczenia.[22,26,27]

Jednymi z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych chemioterapii są nudności i wymioty. Objawy te mogą pojawić się natychmiast po podaniu leku, w ciągu pierwszej doby po zakończeniu infuzji lub przyjmować formę przewlekłą, w zależności od rodzaju zastosowanej chemioterapii, lokalizacji nowotworu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.[28,29,30]

Oprócz farmakologicznego leczenia przeciwwymiotnego, przepisanego przez lekarza, zaleca się wprowadzenie praktycznych działań wspomagających:

- spożywanie pokarmów chłodnych lub lekko schłodzonych zamiast gorących;
- jedzenie częściej, w mniejszych porcjach;
- zachowanie pozycji siedzącej lub półsiedzącej podczas posiłków, unikanie leżenia bezpośrednio po jedzeniu;
- ograniczenie spożycia potraw o intensywnym zapachu, smażonych, mocno przyprawionych oraz wzdymających;
- picie niewielkimi łykami kilku szklanek niegazowanej wody mineralnej w ciągu dnia;
- ssanie landrynek, korzenia imbiru lub niewielkich kawałków schłodzonego pieczywa, a także spożywanie kiszonych ogórków, które mogą łagodzić dyskomfort żołądkowy.

Kolejnym częstym skutkiem ubocznym chemioterapii są zaparcia, które pacjenci często zauważają, zwłaszcza w związku z przyjmowaniem leków przeciwwymiotnych.

W przypadku pojawienia się biegunek kluczowe jest zwiększone spożycie płynów w celu zapobiegania odwodnieniu. W leczeniu objawowym skuteczne okazuje się stosowanie loperamidu według schematu: dwie tabletki po pierwszej luźnej stolce, a następnie po jednej tabletkie po każdym kolejnym wypróżnieniu, nie przekraczając łącznie ośmiu tabletek na dobę.[22,24]

Pacjentki leczone z powodu raka endometrium często przyjmują wiele leków jednocześnie, co zwiększa ryzyko interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Paklitaksel jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP2C8 i CYP3A4. Leki hamujące CYP3A4 (np. ketokonazol, erytromycyna) mogą zwiększać stężenie paklitakselu we krwi, co zwiększa ryzyko toksyczności szpikowej i neuropatii obwodowej. Z kolei induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina) mogą obniżać jego skuteczność. Karboplatyna, choć nie metabolizowana przez CYP450, może wchodzić w interakcje farmakodynamiczne z innymi lekami nefrotoksycznymi lub mielosupresyjnymi, np. z aminoglikozydami, metotreksatem, co zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek lub szpiku kostnego. Progestageny (np. octan megestrolu) mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi (acenokumarol, warfaryna), co zwiększa ryzyko krwawień lub zmniejszenia skuteczności antykoagulacji. Leki indukujące enzymy wątrobowe (np. fenobarbital, fenytoina) mogą obniżać stężenie progestagenów, zmniejszając skuteczność terapii hormonalnej. Inhibitory punktów kontrolnych (dostarlimab, pembrolizumab) nie wykazują istotnych interakcji metabolicznych, ale mogą nasilać działanie leków immunosupresyjnych (np. kortykosteroidy, cyklosporyna), co może ograniczać skuteczność immunoterapii. Leki przeciwwymiotne, np. ondansetron, mogą nasilać ryzyko wydłużenia odstępu QT przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwaritmicznych (amiodaron, sotalol). Loperamid stosowany w biegunkach może wchodzić w interakcje z inhibitorami CYP3A4, zwiększając ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej.

Wprowadzenie immunoterapii, w tym inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, takich jak dostarlimab, pembrolizumab oraz durwalumab, znacząco zmieniło podejście do leczenia raka endometrium. Terapie te, choć zazwyczaj lepiej tolerowane niż klasyczna chemioterapia, wiążą się ze specyficznym profilem działań niepożądanych, dlatego odpowiednia edukacja pacjentek odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Pacjentki powinny być poinformowane, że immunoterapia działa poprzez aktywację układu odpornościowego, co może prowadzić do wystąpienia tzw. działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Mogą one dotyczyć różnych narządów i układów. Do najczęstszych należą objawy ze strony skóry (wysypka, świąd), przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie jelit), układu oddechowego (kaszel, duszność w przebiegu zapalenia płuc), a także zaburzenia endokrynologiczne, takie jak niedoczynność lub nadczynność tarczycy. Istotne jest podkreślenie, że objawy te mogą pojawić się nie tylko w trakcie leczenia, ale również po jego zakończeniu.

Szczególną uwagę należy zwrócić na konieczność niezwłocznego zgłaszania lekarzowi wszelkich nowych lub nasilających się dolegliwości. Wczesne rozpoznanie działań niepożądanych umożliwia szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania, co może zapobiec poważnym powikłaniom. Pacjentki powinny również unikać samodzielnego stosowania leków, zwłaszcza preparatów immunosupresyjnych, bez konsultacji z personelem medycznym, ponieważ mogą one wpływać na skuteczność immunoterapii.[31,32]

Ważnym elementem edukacji jest także informowanie o konieczności regularnego wykonywania badań kontrolnych, w tym badań laboratoryjnych oceniających funkcję narządów (np. tarczycy, wątroby), które pozwalają na monitorowanie bezpieczeństwa terapii.

Nieocenioną rolę w tym procesie odgrywa farmaceuta kliniczny, który jako członek zespołu terapeutycznego uczestniczy w monitorowaniu farmakoterapii, identyfikacji potencjalnych działań niepożądanych oraz interakcji lekowych. Farmaceuta prowadzi również edukację pacjentek, wyjaśnia mechanizm działania leków, wskazuje, na jakie objawy należy zwrócić szczególną uwagę oraz wspiera w prawidłowym stosowaniu terapii. Dzięki temu możliwe jest zwiększenie świadomości pacjentek, poprawa ich współpracy z zespołem medycznym oraz ograniczenie ryzyka powikłań związanych z leczeniem.

9. Podsumowanie

Rak endometrium stanowi istotne wyzwanie kliniczne ze względu na rosnącą częstość występowania, złożoną patogenezę oraz coraz większą liczbę dostępnych metod terapeutycznych. Postęp w diagnostyce molekularnej oraz rozwój nowoczesnych terapii systemowych, w tym immunoterapii i terapii celowanych, umożliwiają bardziej spersonalizowane podejście do leczenia, jednak jednocześnie zwiększają jego złożoność i wymagają ścisłej kontroli bezpieczeństwa farmakoterapii.

W tym kontekście rola farmaceuty klinicznego wykracza poza tradycyjne funkcje związane z dystrybucją leków i obejmuje aktywne uczestnictwo w procesie terapeutycznym. Farmaceuta przyczynia się do racjonalizacji leczenia poprzez identyfikację problemów lekowych, ocenę ryzyka interakcji oraz monitorowanie działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie w terapii wielolekowej typowej dla pacjentek onkologicznych. Jego zaangażowanie wpływa na poprawę skuteczności leczenia oraz minimalizację ryzyka powikłań.

Istotnym elementem opieki farmaceutycznej jest również edukacja pacjentki, obejmująca zarówno zasady prawidłowego stosowania leków, jak i rozpoznawanie objawów wymagających konsultacji medycznej. Wsparcie to sprzyja zwiększeniu adherencji terapeutycznej, poprawie jakości życia oraz większemu poczuciu bezpieczeństwa w trakcie leczenia.

Zintegrowane podejście wielodyscyplinarne, z aktywnym udziałem farmaceuty klinicznego, stanowi kluczowy element nowoczesnej opieki nad pacjentką z rakiem endometrium. Uwzględnienie jego kompetencji w codziennej praktyce klinicznej pozwala na optymalizację terapii, lepsze dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb chorej oraz osiągnięcie bardziej korzystnych wyników terapeutycznych.

Bibliografia

1. Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska JA. *Cancer incidence and mortality in Poland in 2020*. Nowotwory. Journal of Oncology 2023;73(3):129-145
2. Szubert S., Nowakowski B., Wicherek Ł., Płachta M., Roszak A., Nowak-Markwitz E., *Rak endometrium*, PZWL, Warszawa 2022
3. Oaknin, A., Bosse, T. J., Creutzberg, C. L., Giordelli, G., Harter, P., Joly, F., *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology 2022, 33(9), 860-877.
4. Markowska J., Mądry R., *Zarys ginekologii onkologicznej*, Wyd. Termedia, Poznań 2018
5. Sznurkowski J., Knapp P., Bodnar L., Bidziński M., Jach R., Misiek M., Bieńkiewicz A., Blecharz P., Kojs Z., Kotarski J., Markowska J., Mądry R., Sawicki W., Wicherek Ł., Basta A., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium*, Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of endometrial cancer. Current Gynecologic Oncology 2017, 15(1), 34–44.
6. Markowska A., Pawłowska M., Korcył M., Markowska J., *Rak endometrium typu I i II – nowe spojrzenie na etiologię i przebieg kliniczny*, Curr Gynecol Oncol 2015, 13(1), p. 5–10
7. Sznurkowski, J. J., Rys, J., Kowalik, A., Zolciak-Siwinska, A., Bodnar, L., Chudecka-Glaz, A., Sawicki, W. *The Polish Society of Gynecological Oncology guidelines for the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma* (2023). Journal of Clinical Medicine, 12(4), 1480
8. Bręborowicz G. H., *Położnictwo i ginekologia* (3rd ed., Vol. 2). PZWL Warszawa 2020
9. Pecorelli S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2009, 105, 103–104.
10. Benedetti Panici, P.; Basile, S.; Maneschi, F.; Alberto Lissoni, A.; Signorelli, M.; Scambia, G.; Angioli, R.; Tateo, S.; Mangili, G.; Katsaros, D.; et al. *Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial*. J. Natl. Cancer Inst. 2008, 100, 1707–1716.

11. Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz, B.M., de Pont Christensen R., Novák, Z., Black D., Gilbert L., Sharma S., Valabrega G., Landrum L.M., et al. *Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer*. N. Engl. J. Med. 2023, 388, 2145–2158.
12. Szynkowski J.J., Bodnar L., Dańska-Bidzińska A., Marszałek A., Blecharz P., Chudecka-Glaz A., Klasa-Mazurkiewicz D., Kowalik A., Zolciak-Siwinska A., Zielinska A., Biedziński M., Sawicki W., *Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v)*. Current Oncology, 2025, 32, s. 340.
13. Eskander R.N., Sill M.W., Beffa L., Moore R.G., Hope J.M., Musa F.B., Mannel R., Shahin M.S., Cantuaria G.H., Girda E., et al. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer*. N. Engl. J. Med. 2023, 388, 2159–2170
14. Eskander R., Sill M., Beffa L., Moore R., Hope J., Musa F., Mannelf R., Shating M., Cantuariah G., Girda E., et al. *Overall Survival and Progression Free Survival by PD-L1 status in Endometrial Cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. #SGO2024*. Gynecol. Oncol. 2024, 190, S5.
15. Colombo N., Biagioli E., Harano K., Galli F., Hudson E., Antill Y., Choi C.H., Rabaglio M., Marmé F., Marth C., et al. *Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): A randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2024, 25, 1135–1146.
16. Westin S.N., Moore K., Chon H.S., Lee J.Y., Thomes Pepin J., Sundborg M., Shai A., de la Garza J., Nishio S., Gold M.A., 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, 42, 283–299.
17. Decruze S.B., Green J.A., *Hormone therapy in advanced and recurrent cancer: A systematic review*. Int. J. Gynecol. Cancer 2007, 17, 964–978.
18. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L., Samouëlian V., Mathews C., Brown J., Barretina-Ginesta M.P., Moreno V., Gravina A., Abdeddaim C., et al. *Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody Dostarlimab for patients with recurrent or*

advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol. 2020, 6, 1766–1772

19. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A., Santin A.D., Colomba E., Miller D.S., Fujiwara K., Pignata S., Baron-Hay S., Ray-Coquard I., et al. *Study 309–KEYNOTE-775 investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer.* N. Engl. J. Med. 2022, 386, 437–448.

20. Grunfeld E, Earle CC., *The interface between primary and oncology specialty care: treatment through survivorship.* J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(40):25–30

21. Kaae S, et al. *Patient perspectives on pharmacy services in oncology.* Int J Clin Pharm. 2016;38(5):1232–1240.

22. Bryła A., Fijałek A., Budnik-Szymonik M., Harężlak T., Męcisz S., *Opieka farmaceutyczna nad pacjentem onkologicznym.* Farm Pol. 2019, 75, 164–171.

23. Kuhlmann J., Mück W.: *Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development.* Drug Safety 2001, 24: 715–725.

24. Burak J., Andersz S., Karpińska J., Gąsior J., Fedorowicz O., *Rola farmaceuty w opiece nad pacjentem z chorobą nowotworową,* Farmacja Współczesna 2015; 8: 21-28

25. Drozd M., Kijewska A., *Farmaceuta kliniczny a racjonalizacja wydatków na farmakoterapię szpitalną.* Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu, 2015, 3, 187–193.

26. Filipczyk-Cisarz E. (red.) *Chemioterapia – poradnik dla pacjenta.*, 2016 Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu.

27. Herndon C.M., Nee D., Atayee R.S., Craig D.S., Lehn J., Moore P.S., Nesbit S.A., Ray J.B., Scullion B.F., Waldrop R.G.J., & Waldfogel J., *ASHP guidelines on the pharmacist's role in palliative and hospice care.*, American Journal of Health-System Pharmacy 2016, 73(17), 1351–1367. <https://doi.org/10.2146/ajhp160244>

28. Hockel M., Hockl U., Nagel G.A., *Pacjent z chorobą nowotworową.* Wydanie pierwsze. MedPharm. 2010.

29. Ignoffo R., King R., *Pharmaceutical care and the cancer patient.* Journal of Oncology Pharmacy Practice 1995, 4, 7–19.

30. Liekweg A., Westfeld M., Jaehde U., *From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to patients outcomes*. Supportive Care in Cancer 2004, 12(2), 73–79. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0539-4>
31. Scripture C.D., Figg W.D., *Drug interactions in cancer therapy*. Nature Reviews Cancer 2006, 6(7), 546–558. <https://doi.org/10.1038/nrc1887>
32. van Leeuwen R.W., Swart E.L., Boven E., Boom F.A., Schuitenmaker M.G., Hugtenburg J.G., *Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method*. Annals of Oncology 2011, 22(10), 2334–2341. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq761>