

benefit z adjuvantní chemoterapie, zatímco karcinomy s deficientním systémem opravy chybného párování bází (dMMR) a vysokým stupněm mikrosatelitové nestability (MSI-H) nemají prakticky žádný benefit z pooperační chemoterapie, avšak mohou být velmi citlivé na imunoterapii PD-L1 inhibitory, zejména v případě recidivujícího či metastatického onemocnění (2).

Nádory s dMMR/MSI-H mají vlivem poruchy opravy DNA až 10–100× více somatických mutací než nádory MMR proficientní (pMMR)/mikrosatelitově stabilní (MSS), jsou tak pro imunitní systém lepším cílem a pokud není imunitní odpověď ničím tlumena, má imunita vysoký potenciál tyto nádory zcela eradikovat (2). Karcinomy endometria pak mají ze všech běžných malignit nejvyšší prevalenci dMMR/MSI-H, která činí přibližně 25 % napříč všemi stadii (3). Dostarlimab, IgG4 humanizovaná monoklonální protilátka navržená k blokování interakce PD-1 s jeho ligandy (PD-L1 a PD-L2), představuje novou a účinnou možnost léčby metastatického karcinomu endometria u pacientek s dMMR/MSI-H.

Léčba metastatického či rekurentního karcinomu endometria

Chemoterapie a endokrinní terapie

Standardní léčbou metastatického karcinomu endometria byla dosud jen chemoterapie, případně hormonální terapie. Chemoterapie založená na platinovém derivátu (cisplatina, karboplatina) standardně v kombinaci s paclitaxelem působí zejména mechanismem přímého poškození nádorových buněk. Oproti tomu hormonální terapie (megestrol-acetát, medroxyprogesteron-acetát, tamoxifen či inhibitory aromatázy) funguje především na mechanismu blokování účinku steroidních hormonů, které mohou stimulovat růst nádoru. Hormonální terapie se v léčbě metastatického karcinomu endometria používá místo chemoterapie zejména u křehkých pacientek, případně tam, kde chemoterapie již selhala a lepších výsledků dosahuje u nádorů lépe diferencovaných, případně imunohistochemicky pozitivních na estrogenové receptory. Chemoterapie i hormonální terapie může být účinná při

zpomalení růstu nádoru a prodloužení přežití pacientek s karcinomem endometria, jejich efekt však bývá obvykle dočasný a standardně nevede k dlouhodobým remisím onemocnění.

Imunoterapie

Imunoterapie takzvanými „checkpoint inhibitory“ začala být testována u metastatického karcinomu endometria po selhání chemoterapie založené na platině už v roce 2017, a to s velmi slibnými výsledky. Procento léčebných odpovědí, a to zejména u pacientek s dMMR/MSI-H onemocněním, bylo překvapivě vysoké a vedlo k rychlému výzkumu různých molekul blokujících PD-1 receptor. První molekulou schválenou k léčbě karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii byl pembrolizumab (4), následovaný dostarlimabem (5). Zatímco pembrolizumab je v kombinaci s lenvatinibem jako první hrazen v ČR k léčbě pacientek s karcinomem endometria druhé a vyšší linie nezávisle na stavu MMR, dostarlimab získal jako první registraci FDA i EMA v kombinaci s chemoterapií první linie, a to u pacientek s dMMR/MSI-H nádory.

Studie GARNET

Dostarlimab v monoterapii byl FDA schválen v roce 2021 pro léčbu pokročilého nebo recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii, a to na základě výsledků klinické studie fáze I GARNET, která srovnávala účinnost a bezpečnost dostarlimabu v monoterapii u více typů dMMR/MSI-H solidních nádorů (6). Dostarlimab v dávce 4 cykly po 500 mg až 3 týdny následovaný dávkou 1 000 mg až 6 týdnů dosáhl u dMMR/MSI-H karcinomu endometria až 45,5 % úplných nebo parciálních odpovědí (ORR), které při mediánu sledování 16,3 měsíců přetrvávaly až u 90 % pacientek. Nežádoucí účinky dostarlimabu byly obvykle mírné až středně závažné, objevily se již během prvních 4 cyklů terapie, vymizely během několika týdnů po ukončení léčby a vedly k předčasnému ukončení léčby jen u 5,5 % pacientek. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, průjem, nevolnost a zvracení (7). Tyto výsledky vedly k výzkumu zařazení dostarlimabu do 1. linie léčby, v kombinaci se standardní chemoterapií založenou na platině.

Studie RUBY

Prospektivní randomizované klinická studie fáze III RUBY, která srovnávala účinnost dostarlimabu oproti placebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem, zařadila celkem 494 pacientek (z toho 118 pacientek mělo dMMR/MSI-H) s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria dosud neléčených pro metastatické či rekurentní onemocnění. Do studie byly zařazeny i pacientky s nově diagnostikovaným III. stadiem onemocnění, u kterých ale nešlo očekávat vyléčení od operace či radioterapie, případně zůstal pooperační nález měřitelného a jinak inkurabilního reziduálního onemocnění. V případě adjuvantní chemoterapie muselo od této uběhnout alespoň 6 měsíců. Dostarlimab byl podáván v dávce 500 mg až 3 týdny v 6 cyklech společně s chemoterapií a následovala udržovací léčba monoterapií v dávce 1 000 mg až 6 týdnů do maximální délky podávání 3 roky nebo do progresu, úmrtí, či nepřijatelné toxicity. Hlavním výsledkem studie bylo, že dostarlimab v první linii v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem významně zvýšil šanci na přežití bez progresu (PFS) u dMMR/MSI-H pacientek o úctyhodných 72 % (HR 0,28; 95% CI: 0,16–0,49; $p < 0,001$) (8). Podle předpokladů studie GARNET zlepšil dostarlimab PFS i u pMMR/MSS pacientek (HR 0,76; 95% CI: 0,59–0,98), avšak statisticky značně méně signifikantně.

Šance na celkové přežití (OS) všech pacientek léčených dostarlimabem byla o 36 % vyšší oproti placebo (HR 0,64; 95% CI: 0,46–0,87), aniž by bylo, při 24 měsících mediánu sledování, dosaženo mediánu přežití. Mnohem příznivější vliv na OS měl dostarlimab opět u dMMR/MSI-H pacientek (HR 0,30; 95% CI: 0,13–0,70) než u pacientek pMMR/MSS, u kterých nebyl benefit dostarlimabu statisticky signifikantní (HR 0,73; 95% CI: 0,52–1,02). Součástí studie bylo i hodnocení kvality života léčených pacientek, která dopadala signifikantně lépe u pacientek léčených dostarlimabem.

Nežádoucí účinky dostarlimabu byly mírné a zahrnovaly zejména nechutenství, nauzeu, průjem a únavu. Z imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevovala nejčastěji hypotyreóza (11 %), kožní vyrážka (6,6 %) a elevace ALT (5,8 %).