

Dostarlimab v 1. linii léčby metastatického a rekurentního karcinomu endometria

Igor Sirák

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Metastatický karcinom endometria představuje stále veliký medicínský a společenský problém a pacientky i jejich lékaři dosud čelili velmi nepříznivé prognóze onemocnění a malé šanci na navození dlouhodobé remise. Dlouhé dekády byla paliativní léčba založena převážně na chemoterapii, případně hormonální terapii a výzkumy cílené terapie či novodobých cytostatik nepřinášely uspokojivé výsledky. Díky lepším molekulárně-genetickým poznatkům dnes dovedeme nádory endometria lépe kategorizovat a také lépe předpovědět léčebnou odpověď nejen na chemoterapii, ale především na stále rychleji se rozvíjející imunoterapii cílenou na PD-1 receptor a jeho ligandy. Cílem této práce je představit PD-1 inhibitor dostarlimab (JEMPERLI) a jeho nebývale významný přínos v léčbě pacientek s touto malignitou.

Klíčová slova: dostarlimab, karcinom endometria, imunoterapie, PD-1.

Dostarlimab in the 1st line treatment of metastatic and recurrent endometrial cancer

Metastatic endometrial cancer still represents a major medical and social problem, and patients and their doctors have so far faced a very unfavorable prognosis of the disease and little chance of inducing long-term remission. For many decades, palliative treatment was based mainly on chemotherapy or hormone therapy, and research into targeted therapy or modern cytostatic therapy did not yield satisfactory results. Thanks to better molecular-genetic knowledge, we can better categorize endometrial tumors and better predict the treatment response to chemotherapy and especially to the increasingly rapidly developing immunotherapy targeting the PD-1 receptor and its ligands. This work aims to present the PD-1 inhibitor dostarlimab (JEMPERLI) and its unprecedentedly significant contribution to treating patients with this malignancy.

Key words: dostarlimab, endometrial carcinoma, immunotherapy, PD-1.

Úvod

Karcinom endometria byl dlouhá léta považován za onemocnění s poměrně dobrou prognózou a nízkou úmrtností. Zejména to platilo pro endometroidní adenokarcinomy, které se dařilo vyléčit v naprosté většině případů jen primární operační léčbou, případně pooperační radioterapií. Agresivní histologické typy karcinomů endometria, jako jsou zejména karcinosarkomy či serózní a světlouněčné karcinomy, představují naopak stále velkou výzvu pro onkogynekologický tým

a často ani extenzivní chirurgický výkon s adjuvantní chemoterapií a radioterapií nevede k dlouhodobým remisím onemocnění.

Výzkum genomu zhoubných nádorů dělohy navíc přesvědčivě prokázal, že karcinomy endometria nelze považovat za jedno onemocnění, ale že existují minimálně 4 molekulárně-genetické subtypy, které se značně liší nejen prognózou, ale i očekávanou odpovědí na jednotlivé léčebné modalitty (1). Například karcinomy s mutací p53 mají významně horší prognózu a současně větší

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):59-62
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.012>
Článek přijat redakcí: 12. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 2. 1. 2024

doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.
igor.sirak@fnhk.cz

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 nepříjemné 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 %).

INZERCE

Do studie RUBY byly kromě endometroidních adenokarcinomů zařazovány také nádory s agresivnější histologií, zejména pak karcinosarkomy a serózní adenokarcinomy, jejichž zastoupení v pokročilých a metastatických stádiích onemocnění je značně vyšší než u stadií časných. Dobrou zprávou však je, že i u těchto histologií přináší dostarlimab oproti placebo velice slibné léčebné výsledky. Na kongresu ESMO v Madridu v roce 2023 byly navíc prezentovány výsledky účinnosti dostarlimabu ve studii RUBY v závislosti na nyní již standardní molekulárně-genetické klasifikaci (4 skupiny). Zajímavé bylo, že dostarlimab signifikantně zvýšil PFS i OS nejen u pacientek s dMMR/MSI-H nádory, ale také u p53 mutovaných onemocnění, které mají ze všech podskupin dosud nejhorší prognózu.

Závěr

Léčba metastatického či rekurentního karcinomu endometria byla dlouhou dobu

pouze paliativní a chemoterapie ani hormonální terapie obvykle nepřinášely šanci na navození dlouhodobé remise onemocnění. Dostarlimab, jako první monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru registrovaná pro 1. linii léčby metastatického a recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria, je velmi významným novým pokrokem v léčbě našich pacientek. Přidání dostarlimabu k chemoterapii založené na platině dokáže velmi výrazně prodloužit celkové přežití i trvání léčebné odpovědi oproti samotné chemoterapii. Léčebné schéma je pro pacientky i ošetřující lékaře velmi vstřícné, léčba je pacientkami dobře tolerovaná a vede ke zlepšení kvality jejich života. Nežádoucí účinky, jako je nejčastěji únava, průjem a nevolnosti, jsou obvykle mírné až středně závažné a vymizí během několika týdnů po ukončení léčby.

V České republice je dostarlimab registrován SÚKL jako přípravek Jemperi a ne-

má schválenou úhradu, tzn. jeho podávání podléhá schválení žádosti revizním lékařem podle paragrafu 16. Dostarlimab je registrován v monoterapii s progresí onemocnění po předchozí terapii preparáty s platinou nebo při progresi na této léčbě a nově od prosince 2023 i v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem u primárního pokročilého nebo rekurentního karcinomu endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high) s pokračováním v monoterapii do celkové doby podávání 3 roky nebo do progresce; podle toho, co nastane dříve.

Typ nádoru musí být stanoven validovanou testovací metodou (imunohistochemie, PCR, next generation sequencing – NGS) a musí se jednat o dMMR/MSI-H nádor, tím je daná účinnost preparátu a PD1 abilita tumoru se tudíž nemusí prokazovat.

LITERATURA

1. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Curr Oncol.* 2022;29(2): 741-757.
2. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26): 2509-2520.
3. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol.* 2020;2020.

4. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1): 1-10.
5. Markham A. Dostarlimab: First Approval. *Drugs.* 2021;81(10):1213-1219.
6. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high

- (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: Interim results from GARNET – A phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1).
7. Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023;29(22):4564-4574.
8. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145-2158.