

Léčba metastatického karcinomu endometria

Veronika Novotná, Denisa Pohanková

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou vyspělých zemí. V pokročilém stadiu je diagnostikováno přibližně 10–15 % patientek. Léčba metastatického karcinomu endometria v posledních letech pokročila, za což vděčíme také velmi pestrému molekulárnímu profilu nádorového onemocnění. Kromě chirurgického řešení a radioterapie jsou k dispozici nejen cytotoxická chemoterapie, ale také imunoterapie, hormonální terapie a cílená léčba. Článek je přehledem současně používané léčby tohoto onemocnění v ČR.

Klíčová slova: metastatický karcinom endometria, hormonální terapie, imunoterapie, cílená léčba u metastatického karcinomu endometria.

Treatment of metastatic endometrial carcinoma

Malignant tumors of the uterine body are the most common gynecological malignancy in developed countries. In advanced stages, approximately 10–15 % of patients are diagnosed. The treatment of metastatic endometrial carcinoma has advanced in recent years, thanks in part to the diverse molecular profile of the disease. In addition to surgical and radiotherapeutic approaches, not only cytotoxic chemotherapy but also immunotherapy, hormonal therapy, and targeted treatment are available. This article provides an overview of the currently used treatments for this condition in the Czech Republic.

Key words: metastatic endometrial carcinoma, hormonal therapy, immunotherapy, targeted treatment in metastatic endometrial carcinoma.

Úvod

Karcinom endometria je vedle nádorů vaječníků a hrdla dělohy jednou ze tří hlavních malignit ženského reprodukčního systému a je nejčastější u žen v perimenopauze a po menopauze. Výskyt karcinomu endometria se v posledních letech každoročně zvyšuje a jeho incidence roste s věkem žen (1).

Incidence v roce 2021 v ČR byla 33,9 na 100 000 osob, mortalita 6,21 na 100 000, z toho 5 % bylo diagnostikováno ve IV. stadiu (2).

S rozvojem karcinomu endometria je spojeno více rizikových faktorů včetně genové mutace, chronické estrogenní stimulace a životního stylu (jako je obezita, diabetes a hypertenze), mezi nimiž je obezita důležitým nezávislým rizikovým faktorem pro vznik rakoviny endometria (1).

Pokročilé stadium onemocnění je přítomno v době diagnózy přibližně u 10–15 % patientek a je spojeno se špatnou prognózou. U patientek se vzdálenými metastázami je 5leté přežití pouze 17–18 % (3).

Medián přežití u žen s metastatickým karcinomem endometria je krátký, řádově 12 až 15 měsíců (4).

Na základě klinických, histologických a endokrinních znaků byl karcinom endometria klasifikován do dvou podtypů (typ I a II). V posledních 10 letech se však ukázalo, že tento dualistický model je nedostatečný k tomu, aby zahrnoval komplexitu a heterogenitu zhoubného onemocnění endometria. Analýza The Cancer Genome Atlas (TCGA) v roce 2013 vedla k molekulární kategorizaci karcinomu endometria do čtyř různých podskupin: ultramutovaný (DNA polymeráza

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):22-24

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.005>

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 15. 1. 2024

MUDr. Veronika Novotná

veronika.novotna@fnhk.cz

epsilon – POLE mut), mikrosatelitně nestabilní (MSI-H/dMMR), p53 mutovaný (p53 abn) a karcinom s nespécifickým molekulárním profilem (NSMP) (5).

Možnosti léčby metastatického onemocnění

Chirurgická léčba

V posledních letech se léčba oligometastatického relapsu nebo primárně metastatického karcinomu endometria vyvinula a vedla ke změně přístupu k léčbě. U pacientek s 1–5 metastázami lze zvážit multimodální přístup a prodloužit tak interval bez přítomnosti nemoci. Na metastázy lze použít chirurgickou metastazektomii, nebo vysokofrekvenční ablaci, alternativou je čím dál tím častěji také stereotaktická radioterapie (6).

Cytotoxická chemoterapie

Chemoterapie na bázi platiny byla tradičně standardem péče o pokročilý nebo recidivující karcinom endometria. I přestože je hormonální terapie méně toxická a jsou hlášeny příležitostně dlouhodobé odpovědi, většina studií prokazuje pouze mírnou účinnost a relativně krátké přežití bez progresse (PFS). Chemoterapie obvykle poskytuje lepší výsledky (7).

Míra odpovědi se pohybuje od 40 % do 62 % pro karboplatinu s paklitaxelem, ačkoli trvání odpovědi a dlouhodobá míra přežití je krátká (3).

GOG0209 byla randomizovaná studie fáze III. Kritéria pro zařazení byly stadium III nebo IV a recidivující karcinomy endometria; výkonnostní stav 0–2; přiměřené funkce ledvin, jater a kostní dřeně. Předchozí radioterapie a/nebo hormonální terapie byla povolena, ale chemoterapie nikoli. Pacientky byly léčeny doxorubicinem 45 mg/m² a cisplatinou 50 mg/m² (den 1), následně paklitaxelem 160 mg/m² (den 2) (režim TAP) s růstovou podporou – faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Ve druhé skupině byly pacientky léčeny paklitaxelem 175 mg/m² a karboplatinou AUC 6 (den 1) (režim TC) každých 21 dní, celkem sedm cyklů. Ačkoli byl TAP více používaným režimem, byl také toxickejší, zejména pokud šlo o neuropatii. Režim karboplatina a paklitaxel (TC), používaný také u léčby ná-

dorů vaječníků, je pohodlnější a nevyžaduje podporu růstovým faktorem, obecně je dobře snášen (7).

Hormonální terapie

U pacientů s ER-pozitivním onemocněním nižšího stupně – low grade, je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z endokrinní terapie. Ačkoli několik starších randomizovaných studií neprokázalo žádný přínos z použití gestagenů v adjuvantní léčbě, mohou být užitečné v první linii léčby metastatického onemocnění.

Běžně používané režimy zahrnují gestageny samotné, anebo kombinované s tamoxifenem. U neselektovaných pacientek podle biomarkerů, dosud neléčených chemoterapií, vedlo použití gestagenů kombinovaných s tamoxifenem k míře odpovědi od 27 % do 33 % (8).

V analýze GOG 119, jednoramenné studii fáze 2 megestrol acetátu v kombinaci s tamoxifenem zjistili, že exprese ERα byla nejsilnějším determinantem odpovědi na léčbu, zatímco PRα a PRβ s odpovědí nekorelovaly (9).

Obecně se tedy doporučují gestageny. Alternativní možnosti zahrnují inhibitory aromatázy, tamoxifen a fulvestrant. Ve studii PARAGONtrial byla u anastrozolu hlášena míra odpovědi 7 % a míra klinického přínosu 44 % v kohortě 82 pacientek s recidivujícím, hormonálně pozitivním karcinomem endometria (10).

Dle Slomovitz, et al. jednoramenná studie fáze II zase prokázala vysokou míru odpovědi a míru klinického přínosu při kombinaci letrozolu a everolimu (11).

V době recidivy by měla být zvážena rebiopsie k potvrzení stavu hormonálních receptorů, kvůli potenciální změně exprese hormonálních receptorů mezi primárním nádorem a recidivou (6).

Imunoterapie

Na rozdíl od jiných solidních nádorů se má za to, že karcinom endometria je ideálním cílem pro imunoterapii kvůli jedinečné imunitní skladbě nádorových buněk, včetně vyšší zátěže nádorovými mutacemi. Typicky dMMR nebo MSI-H jsou markery pro přítomnost vysoké nádorové mutace a jsou považovány za silný prediktivní marker pro imunoterapii.

V důsledku toho se několik klinických studií zaměřilo na nádory endometria dMMR/MSI-H léčené checkpoint inhibitory (12).

Nedávné studie dostarlimabu (GARNET, RUBY) a pembrolizumabu (KEYNOTE 158 a 775, NRG-GY018) prokázaly velice slibné výsledky imunoterapie u pacientek s recidivujícím a metastatickým karcinomem endometria.

Studie GARNET zkoumala protilátku proti proteinu programované buněčné smrti (PD-1) – dostarlimab. GARNET je jednoramenná studie fáze I, která zahrnuje monoterapii dostarlimabem v rozšířených kohortách více typů nádorů. Kohorta karcinomu endometria (A1, A2) zahrnovala pacientky s recidivujícím/pokročilým karcinomem endometria dMMR/MSI-H (A1) nebo MMR-proficientním (pMMR)/mikrosatelitní nestabilitou (MSS) (A2), které měly ≤ 2 předchozí linie léčby rekurentního nebo pokročilého onemocnění a progresi po terapii platinovým derivátem. Pacientky dostávaly 500 mg dostarlimabu à 3 týdny během prvních čtyř cyklů, následně 1 000 mg à 6 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění, úmrtí nebo vysazení. U dMMR/MSI-H karcinomu endometria měl dostarlimab v monoterapii až 43,5 % léčebných odpovědí, které při mediánu sledování 16,3 měsíců přetrvávaly až u 90 % pacientek (13). Dostarlimab v monoterapii byl následně schválen FDA k léčbě pokročilého nebo recidivujícího dMMR/MSI-H karcinomu endometria ve druhé a vyšší linii (14).

Následně byl dostarlimab hodnocen v klinické studii fáze III (RUBY) v kombinaci se standardní chemoterapií u pacientek s recidivujícím nebo primárně pokročilým karcinomem endometria, dosud neléčených chemoterapií pro metastatické onemocnění. Hlavním výsledkem studie bylo, že dostarlimab v první linii v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem významně zvýšil šanci na přežití bez progresse (PFS) u dMMR/MSI-H pacientek o úctyhodných 72 % (HR 0,28; 95% CI: 0,16–0,49; p < 0,001). Šance na celkové přežití (OS) všech pacientek léčených dostarlimabem bylo o 36 % vyšší oproti placebu (HR 0,64; 95% CI: 0,46–0,87), aniž by bylo, při 24 měsících mediánu sledování, dosaženo mediánu přežití. Dostarlimab byl na základě studie RUBY registrován v kom-

binaci s chemoterapií pro první linii léčby metastatického dMMR/MSI-H karcinomu endometria (14).

Další inhibitor PD-1, pembrolizumab, byl rovněž studován v monoterapii metastatického karcinomu endometria druhé a vyšší linie v klinické studii fáze II KEYNOTE 158. Pembrolizumab byl podáván v dávce 200 mg až 3 týdny do 35 cyklů, či do progresu, toxicity, nebo ukončení léčby zkoušejícím. Objektivní odpovědi bylo dosaženo až u 50 % patientek s mediánem trvání odpovědi účtyhodných 63 měsíců a celkovým přežitím 65,4 měsíců. Pembrolizumab byl následně zkoušen a zaregistrován v druhé a vyšší linii v randomizované studii fáze III v kombinaci s lenvatinibem (viz kapitola cílená terapie) (15).

Cílem prospektivní randomizované studie fáze III NRG GY-018 bylo stanovit účinnost pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou u patientek s pokročilým stadiem onemocnění (měřitelné stadium III nebo IVA, stadium IVB a recidivující karcinom endometria stratifikovaný podle stavu MMR), dosud neléčených chemoterapií pro metastatické onemocnění. Pembrolizumab byl nejprve aplikován společně s chemoterapií po 6 cyklů až 3 týdny a následně byl aplikován v udržovací terapii samotný až 6 týdnů po 14 dalších cyklech. Po 12 měsících léčby zlepšilo přidání pembrolizumabu k chemoterapii oproti placebu PFS u dMMR patientek z 38 % na 74 % (HR 0,30; 95% CI 0,19–0,48, $p < 0,001$). U pMMR patientek pak pembrolizumab zlepšil medián PFS z 8,7 na 13,1 měsíců (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,71, $p < 0,001$). Výsledky této studie zřejmě povedou k registraci pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií pro 1. linii metastatického karcinomu endometria (16).

Probíhají také další klinické studie s dalšími inhibitory PD-L1. Například AtTend/ENGOT-en7 je multicentrická dvojité zasklená randomizovaná kontrolovaná studie fáze III zkoumající atezolizumab v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou u žen s pokročilým/recidivujícím karcinomem endometria (13). Další studie v této indikaci zkoumají dur-

valumab či avelumab s určitým zpožděním za dostarlimabem a pembrolizumabem, které mají v této diagnóze časový náskok.

Anti-HER2 terapie

Gen HER2 (ERBB2) je amplifikován u 17–33 % děložních karcinosarkomů a serózních adenokarcinomů endometria (17).

Studie NRG Oncology GY-026 zkoumala léčbu HER2 pozitivního serózního adenokarcinomu endometria a karcinosarkomu endometria přidáním trastuzumabu k paklitaxelu a karboplatině a zjistila, že tato kombinace zvyšuje OS. Studie GY-026 je mezinárodní tříramenná studie fáze III u žen s primárním stadiem I–IV, HER2-pozitivním serózním adenokarcinomem endometria a karcinosarkomu endometria. Studie zkoumala roli mono (trastuzumab) nebo duální inhibice HER2 (trastuzumab/pertuzumab) vedle cytotoxické chemoterapie (18).

Cílená léčba

FDA, Australian Therapeutic Goods Administration a Health Canada nedávno udělily urychlené schválení kombinaci perorálního multikinázového inhibitoru lenvatinibu (cílí na receptory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru 1–3, receptory fibroblastového růstového faktoru 1–4, receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček, RET a KIT) v kombinaci s pembrolizumabem pro léčbu pokročilého endometriálního karcinomu, který není MSI-H nebo dMMR po chemoterapii na bázi platiny. Výsledky byly na podkladě multicentrické otevřené randomizované studie fáze III KEYNOTE-775, která zaznamenala statisticky významné zlepšení celkového přežití pro kombinaci pembrolizumab plus lenvatinib ve srovnání s docetaxelem nebo paklitaxelem bez ohledu na stav MMR/MSI (19).

Také byly zkoumány CDK inhibitory u estrogen pozitivního metastatického karcinomu endometria. V preklinických a klinických studiích bylo prokázáno, že přidáním palbociklibu, selektivního inhibitoru CDK (CDK4 a CDK6), lze zvrátit endokrinní rezis-

tenci a inhibovat růst ER-pozitivních buněk rakoviny prsu synergicky s antiestrogeny (20).

Průběžné výsledky studie fáze II ENGOT EN3 PALEO u dříve léčených endometroidních nádorů, které byly ER pozitivní, ukázaly, že letrozol plus palbociclib signifikantně zlepšily PFS ve srovnání s letrozolem plus placebo medián 8,3 oproti 3,0 měsíce (21).

Několik studií fáze II zkoumají také inhibitory PI3K jak v monoterapii, tak v kombinaci při recidivujícím nebo metastatickém karcinomu endometria.

V dalších studiích se hodnotí také odpověď na bevacizumab, ale výsledky studií nejsou prozatím jednoznačné.

Jednou z dalších léčebných hypotéz zkoumaných je, že inhibitory PARP by mohly také fungovat i u karcinomu endometria, částečně na základě frekvence mutací ARID1A u tohoto onemocnění (22). Jedna z probíhajících studií zaměřených na iPARP je randomizovaná studie fáze 2, studie NRG Oncology NRG-GY012, která porovnává olaparib (iPARP) s cediranibem (inhibitor tyrozinkinázy cílený na receptor VEGF [VEGFR], receptor růstového faktoru odvozeného od destiček [PDGFR] a FGFR) a s kombinací obou těchto látek u žen, které mají metastatický/recidivující karcinom endometria (4).

Závěr

Celkově vzato představuje léčba metastatického karcinomu endometria výzvu v oblasti onkologie. S narůstajícím výskytem počtu případů karcinomu endometria a odhalením jeho molekulární heterogenity došlo k pokroku ve způsobech léčby. Chirurgické zákroky, radioterapie, cytotoxická chemoterapie, imunoterapie, hormonální terapie a cílená léčba jsou všechny dostupnými modalitami.

Klinická praxe ukazuje, že dynamika léčby metastatického karcinomu endometria vyžaduje neustálý výzkum ke zdokonalení výsledků a poskytnutí efektivnější a individuální péče pro pacientky. Nadějnou léčebnou metodou se jeví použití checkpoint inhibitorů, které dokáží navodit dlouhodobou remisi.

LITERATURA

1. Zhang M, Li R, Zhang S, et al. Analysis of prognostic factors of metastatic endometrial cancer based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Frontiers in Surgery*. 2023;9:1001791.

2. Available from: www.svod.cz.

3. Tinker AV, Dhani NC, Ghatage P, et al. A rapidly evolving landscape: immune checkpoint inhibitors in pretreated metastatic endometrial cancer. *Therapeutic Advances in Medi-*

cal Oncology. 2023;15:17588359231157633.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz