

epsilon – POLE mut), mikrosatelitně nestabilitní (MSI-H/dMMR), p53 mutovaný (p53 abn) a karcinom s nespecifickým 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 progresu (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 progresu (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 placebo (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-