

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