

Pokročilý endometriální adenokarcinom a imunoterapie

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK v Plzni

Souhrn: Léčba pokročilého a metastatického endometriálního karcinomu stále zůstává nedořešenou medicínskou výzvou. Věk nemocných a komorbidita, spojené s častou obezitou a diabetem, omezují možnosti agresivní chemoterapie u nádoru samostatně na chemoterapii ne příliš citlivého. Hormonální léčba je pak vhodná jen pro zlomek nemocných.

Klíčová slova: pokročilý endometriální adenokarcinom, imunoterapie, pembrolizumab, lenvatinib, dostarlimab, studie

Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů přinesla u většiny pokročilých solidních malignit posun jak v délce času do progresu onemocnění, tak prodloužení přežití nemocných.

V březnu roku 2021 prezentovala paní Vicky Makker výsledky studie: A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775.

Do studie vstoupily nemocné s pokročilým, recidivujícím či metastatickým endometriálním karcinomem endometria (EC) s měřitelným onemocněním po předchozí chemoterapii na bázi platiny (mohla být podána až dvě schémata platinové chemoterapie, pokud alespoň jedno bylo podáno jako adjuvantní či neoadjuvantní léčba).

Nemocné musely být výkonnostního stavu ECOG PS 0–1 a byla nutná dostupná tkáň pro testování MMR (mismatch repair deficiency/proficiency). Stratifikačními faktory byly stav MMR systému, lokalita, ECOG výkonnostní stav 0/1, přítomnost předchozího ozáření v oblasti páneve.

Nemocné byly randomizovány 1 : 1 k léčbě kombinací lenvatinibu 20 mg *p. o.* denně a pembrolizumabu 200 mg *i. v.* jednou za 3 týdny. V rameni s chemoterapií byl podáván dle volby zkoušedního buď doxorubicin 60 mg/m² jednou za 3 týdny nebo paklitaxel 80 mg/m² týdně, 3 týdny po sobě, pak týden pauza.

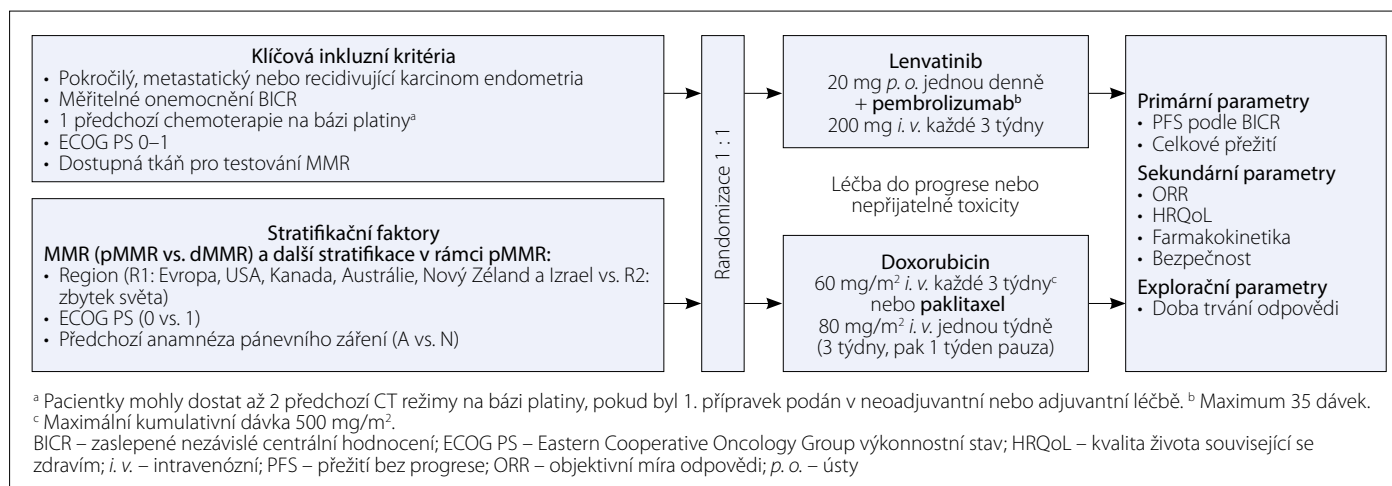
Hlavními zkoumanými parametry byly čas do progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS), sekundárními míra celkové léčebné odpovědi (ORR), kvalita života, bezpečnost. Celkem bylo do studie zařazeno 827 nemocných (697 s pMMR a 130 s dMMR nádory), lenvatinib a pembrolizumab dostávalo 411 nemocných, chemoterapii 416 nemocných.

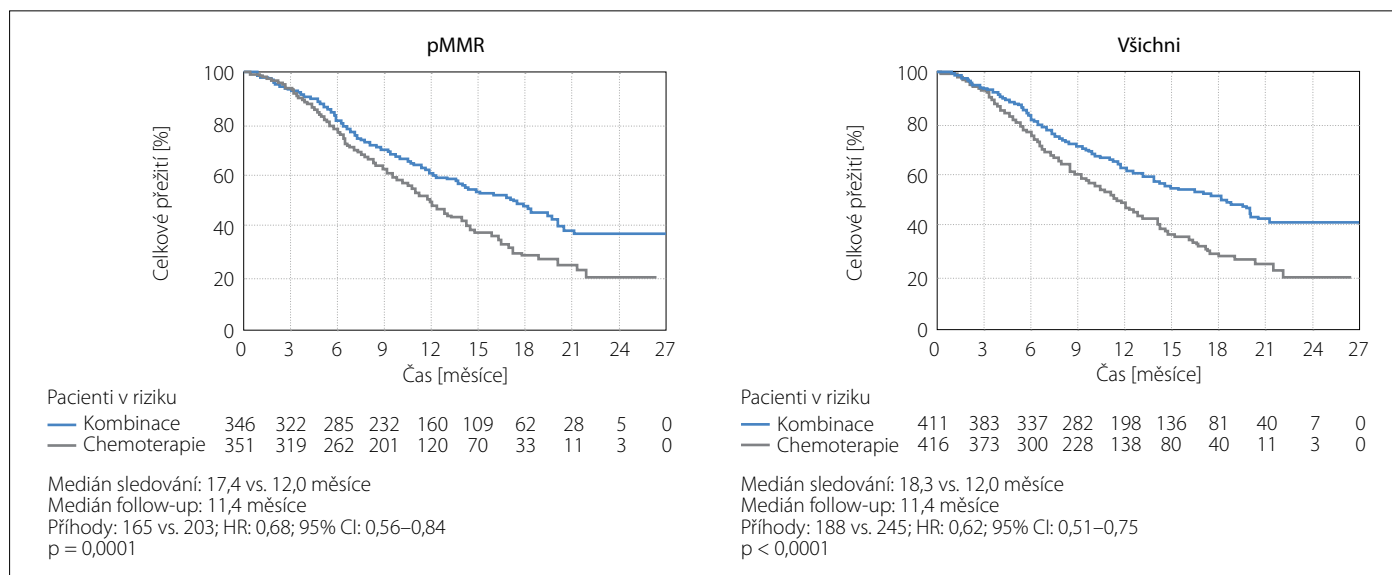
Bylo dosaženo delšího mediánu PFS u kombinované léčby lenvatinibem a pembrolizumabem (pMMR populace 6,6 proti 3,8 měsíce; HR pro progresi nebo úmrtí 0,60; 95% CI: 0,35–0,72; *p* < 0,001). V celkové populaci byl poměr 7,2 vs. 3,8 měsíce; HR: 0,56; 95% CI: 0,51–0,75; *p* < 0,001.)

V celkovém přežití byl medián OS delší u kombinované léčby proti chemoterapii (u pMMR nádorů 17,4 vs. 12,0 měsícům; HR pro úmrtí 0,68; 95% CI: 0,56–0,84; *p* < 0,001). Závažné vedlejší účinky stadia 3 a vyššího se objevily u 88,9 % nemocných, kteří dostali lenvatinib a pembrolizumab, a u 72,7 % nemocných léčebných chemoterapií.

Lenvatinib s pembrolizumabem vykazovaly statisticky významné a klinicky významné zlepšení OS, PFS a ORR oproti léčbě chemoterapií podle volby lékaře ve vyšší linii bez ohledu na stav MMR systému u EC po chemoterapii na bázi platiny. Přínosy PFS a OS byly pozorovány ve všech analyzovaných podskupinách včetně rozdílných histologických typů a počtu předchozích léčebných linií. Kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem měla

Obrázek 1 Design studie KEYNOTE-775. Upraveno podle [4].



Obrázek 2 Studie KEYNOTE-775 – celkové přežití při léčbě kombinací lenvatinibu s pembrolizumabem oproti chemoterapii. Upraveno podle [4].

zvládnutelný bezpečnostní profil, který byl v souladu se známými bezpečnostními profily jednotlivých preparátů.

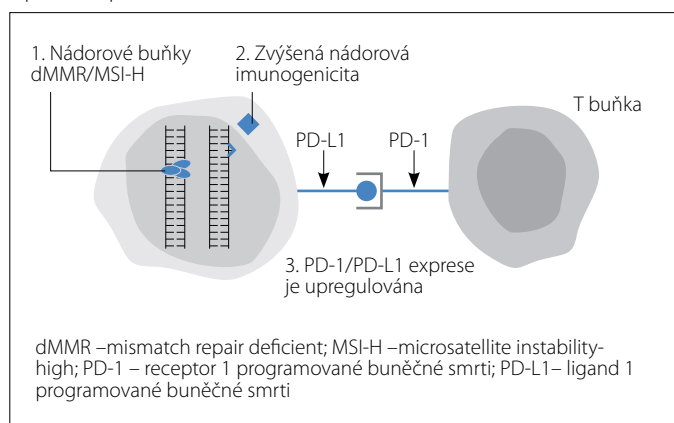
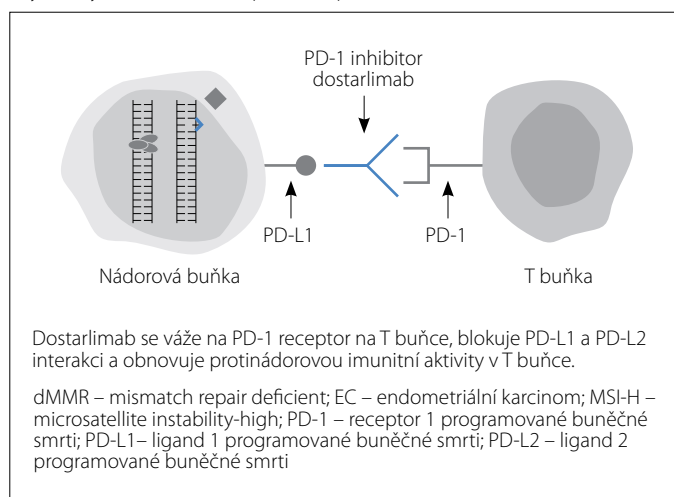
Dostarlimab

Další možností léčby pokročilého EC je nasazení dostarlimabu, což je anti-PD-1 monoklonální protilátka blokující vazbu PD-1 na antigeny PD-L1 nebo PD-L2 a obnovující tak protinádorovou aktivitu T lymfocytů. Byla testována v monoterapii u rekurentního/pokročilého či metastatického karcinomu endometria dMMR/MSI-H v registrační studii GARNET.

Do studie vstoupily nemocné s mediánem věku 64 let, 65,7 % nemocných bylo při vstupu do studie stadia IV dle FIGO, 38,9 % nemocných bylo výkonnostního stavu dle ECOG 0, 61,1% ECOG PS 2. Nemocné byly rozděleny do dvou kohort: kohorta deficientní MMR/MSI-H (kohorta A1 – 129 nemocných) a proficientní stabilní dMMR/MSI-H (kohorta A2 – 161 nemocných). Nemocné byly léčeny dostarlimabem 500 mg každé 3 týdny po 4 cykly, poté dostarlimabem 1 000 mg po každých 6 týdnů do progresu onemocnění. Cílem studie byly objektivní léčebná odpověď (ORR) a trvání odpovědi (DPR) dle RECIST 1.1 dle nezávislého hodnocení. Medián sledování byl 16,3 měsíce v kohortě 1 a 11,5 měsíce v kohortě 2.

V kohortě A1 byla ORR 43,5 % (95% CI: 34,0–53,4) s 11 kompletními a 36 částečnými odpověďmi. V kohortě A2 byla ORR 14,1 % (95% CI: 0,1–20,6) se třemi kompletními a 19 parciálními odpověďmi. Medián času do dosažení léčebné odpovědi byl 11,9 týdne u dMMR EC a 12,1 týdne u pMMR EC. Mediánu trvání léčebné odpovědi u responderek nebylo dosaženo ani v jedné kohortě. 42 responderek (89,4 %) s dMMR/MSI-H EC a 14 responderek (63,6 %) s pMMR/MSS EC má trvalou odpověď v čase sběru dat.

Vedlejší účinky vztažené k léčbě stupně 1–2 se objevily u 75,5 % nemocných (únava, průjem, nauzea), stupně 3 a více u 16,6 % nemocných a 5,5 % pro ně přerušilo léčbu. Dostarlimab prokázal protinádorovou aktivitu jak u dMMR/MSI-H nádorů (ORR: 43,5 %), tak u pMMR/MSS (ORR: 14,1 %) pokročilého endometriálního karcinomu se zvládnutelnou toxicitou léčby.

Obrázek 3 dMMR/MSI-H v nádorových buňkách vede ke zvýšené imunogenitě nádoru, nastává upregulace, zvýšená exprese PD-1/PD-L1, blokování T lymfocytu. Ideální kandidát na imunoterapii. Upraveno podle [5–8].**Obrázek 4** Mechanismus účinku anti-PD-1 monoklonální protilátky dostarlimabu (Jemperli) – obnovuje protinádorovou aktivitu T lymfocytů (MSI-H EC). Upraveno podle [9].

Závěr

Imunoterapie přináší významný pokrok v léčbě nemocných s metastatickým či pokročilým EC, pembrolizumab a lenvatinib jsou

v NCCN guidelines uváděny v léčbě non-MSI high, non-dMMR nádorů, dostarlimab pak pro dMMR/MSI high nádory.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA | Onkologická a radioterapeutická klinika FN a LF UK v Plzni | Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín | e-mail: finek@fnplzen.cz



KONZULTAČNÍ A VZDĚLÁVACÍ PORTÁL PRO ONKOLOGY A UROLOGY

Tým odborníků je tu pro Vás. Garantem projektu je
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA



VYBÍREJTE Z MNOHA DIAGNÓZ



Karcinom
prsu



Karcinom
prostaty



Kolorektální
karcinom



Karcinom
ledvin



Karcinom
plic



Melanom



Jiné
diagnózy

VÝHODY PROJEKTU

- ✓ **ON-LINE** konzultace, rychle a zdarma
- ✓ 18členné odborné kolegium je tu pro Vás a dotazy zodpovídá **OBRATEM**
- ✓ Konzultované případy **ANONYMNĚ PUBLIKUJEME NA WEBU** a slouží k další edukaci
- ✓ Přinášíme pro Vás **AKTUALITY** - guidelines, kazuistiky, přednášky, články, podcasty



PORAĎTE SE ON-LINE

v léčbě svých pacientů s onkologickým či onkourologickým onemocněním na www.MUJPACIENT.cz



+ Vložte dotaz



Vložte dotaz
a popište případ



Dotaz konzultují
přední odborníci



Vyčkejte na odpověď
do 1 pracovního dne

REAKCE LÉKAŘŮ

„Pacientka odmítala jakoukoliv léčbu a tak jsem jí doporučila, aby vyčkala, že to zkonzultuji a proberu s dalšími odborníky, ...a vyšlo to, děkuji.“

„Nemusím nikam volat, mám názor několika odborníků najednou, velmi rychle. Výborná věc i pro další vzdělávání – plno praktických rad v učebnici nenajdu.“

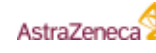
Odborní
partneři



Onkozpravodaj.cz

PIPPL.cz

Partneři
projektu



V případě jakýchkoli otázek nás kontaktujte na adrese: monika.svobodova@mujpacient.cz. Projekt realizuje a organizačně zajišťuje společnost Pears Health Cyber Europe, s.r.o.