

is based on the frequent presence of PTEN mutation and TP53 mutation, which is related to the deficit in homologous recombination. iPARPs have both their own cytotoxic effect and sensitize EC cells to the effects of checkpoint inhibitors. The article summarizes the current evidence on preclinical research and clinical use of iPARP in patients with advanced, metastatic and recurrent EC. In the Czech Republic, olaparib is newly approved for administration in maintenance therapy in combination with durvalumab in patients with primarily advanced or recurrent EC (mismatch repair proficient – pMMR) who have not progressed on first-line systemic therapy in combination with paclitaxel, carboplatin and durvalumab.

Key words: gynaecologic oncology, endometrial carcinoma, PARP inhibitors, PTEN mutation, P53 mutation, homologous recombination deficiency, immune checkpoint inhibitors.

Úvod

Karcinom endometria (EC) je nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence v České republice za rok 2021 je udávána 33,9 nových případů za rok na 100 000 žen. To v absolutních číslech představuje 1806 nových pacientek na 100 000 žen za rok. Naopak mortalita tohoto onemocnění je považována za nízkou (6,21 zemřelých pacientek na 100 000 žen za rok 2021). Incidence má mírně vzrůstající nebo kolísající dynamiku, etiologie vzestupu incidence je multifaktoriální, avšak za velmi významný faktor je považováno abnormální množství tělesného tuku (Graf 1) (1).

EC vzniká v onkogeně mutovaných buňkách sliznice dělohy – v endometriu. Typicky se vyskytuje u postmenopauzálních žen. Převažuje typ karcinomu, který se vyvíjí vlivem proliferativního účinku vysokých hladin extraovariálního estradiolu. U postmenopauzálních žen estradiol vzniká biochemickou cestou v buňkách tukové tkáně ze steroidů účinkem aromatázových enzymatických systémů. Tím se částečně vysvětluje nárůst incidence tohoto typu karcinomu v souvislosti s narůstající obezitou populace žen po menopauze. Nikoliv vzácně se vyskytují i typy bez hormonální etiopatogenetické souvislosti a smíšené typy karcinomů. Nutno je také zmínit situace, kdy se karcinom endometria vyvíjí u nosiček hereditárních nádorových syndromů: Lynchův syndrom II. U těchto pacientek je typická dřívejší manifestace onemocnění, obvykle o dekádu dříve. Preventivně je možno těmto nosičkám (kromě frekventních kontrol) nabídnout odstranění dělohy po ukončení reprodukčních plánů, ideálně po 40. roce věku.

Velmi často se onemocnění projeví vaginálním krvácením v menopauze a zpravidla toto krvácení bývá projevem časného – potenciálně dobře kurabilního onemocnění.

Většina EC je diagnostikována v časném stadiu s excelentním 5letým přežitím 95 %. Pokud není onemocnění rozpoznáno, nebo jsou příznaky jinak zanedbávány, šíří se karcinom endometria jednak prorůstáním do stěny dělohy a do pánve, do čípku děložního a do pochvy. Další metastatickou cestou je šíření lymfaticky. Pacientky s metastatickým onemocněním mají statisticky nižší 5leté přežití – 16 %, vyšší riziko recidivy a vyšší pravděpodobnost recidivy mimo pánev. Pacientky s recidivou onemocnění mají 5leté přežití 55 %, pokud se jedná o recidivu v oblasti pánve. Pacientky se recidivou mimo pánev mají 5leté přežití 17 %. Uvedené statistické parametry mají ale pro jednotlivé pacientky omezenou interpretovatelnost a to v závislosti na jejich klinickém stavu a předlčení, rozsahu postižení, věku, molekulárních parametrech nádoru a doby, která uplynula od poslední léčby (2). Nové modality systémové onkologické léčby: imunoterapie a cílená léčba jsou aplikovány právě v situaci pokročilého, metastatického a recidivujícího EC.

V současné době standardní systémová terapie u pacientek s pokročilým a recidivujícím karcinomem endometria zahrnuje

v první linii podání konvenční chemoterapie v režimu packlitaxel a karboplatina. V druhé linii u hypermutovaného MSI-H/dMMR karcinomu endometria, se podává dostarlimab v monoterapii. V kombinované terapii bylo nejlepších výsledků dosaženo podáváním antiangiogenního preparátu lenvatinibu a checkpoint inhibitoru pembrolizumabu, nezávisle na mutačním stavu buněk karcinomu. Nově potom dle publikovaných výsledků z června 2023 je popsána signifikantní synergická účinnost kombinace dostarlimab + karboplatina s paklitaxelem v kohortě pacientek s hypermutovaným typem karcinomu (3). Imunoonkoterapie u karcinomu dělohy se věnuje i HER2 overexpresi u HG endometrioidních karcinomů, serózních karcinomů a karcinosarkomu. Průkaz HER2 overexprese otevírá možnost podávání trastuzumabu samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (8).

Soudobý pohled na skupinu karcinomů endometria se od r. 2020 rozšiřuje o parametry molekulární analýzy a doplňuje stávající histopatologické a klinické hodnocení s přímým dopadem na diagnosticko-terapeutické protokoly (4). Molekulární klasifikace tak poskytuje nezávislou prognostickou informaci

Graf 1. Vývoj incidence a mortality u karcinomu endometria (1)

