

supresorového PTEN genu a HRD. Mutace genu PTEN souvisí s chyběním proteinu RAD51, který má klíčovou roli v systému homologní rekombinace. Mutace v p53 jsou obtížně interpretovatelné, p53 jako strážce genomu je odpovědný za genovou stabilitu. Z preklinických studií u EC se jeví, že mutovaný p53 rovněž zasahuje do ztráty funkce proteinu RAD51 s důsledkem na systém homologní rekombinace. iPARP budou fungovat u POLE-ultramutovaného EC, MSI-H a copy-number low EC, které jsou asociované s mutovaným PTEN. iPARP ale budou fungovat i u skupiny

copy-number-high s mutovaným p53. PTEN a p53 mají zásadní roli v mechanismu homologní rekombinace. Navíc iPARP zvyšují účinnost checkpoint inhibitorů upregulací receptorů PD-L1.

Závěr

Vědecké poznání a změny v diagnosticko-terapeutických protokolech jsou u EC nejturbulentnější ze všech gynekologických malignit. V posledních 5 letech jsme zažili novou klasifikaci uvnitř skupiny EC na základě molekulárních prognostických parametrů, na kterou úzce nava-

zuje terapeutický management ve snaze maximálně zamezit over-treatmentu u pacientek. Na tato poznání navazuje i nová klasifikace FIGO, do které jsou zavzaté molekulární prediktory. Z výše uvedené evidence je zřejmé, že iPARP budou mít důležitou roli v léčebných strategiích progredujícího, metastatického a rekurentního EC a to zejména jako součást kombinovaných režimů. Nově přicházejí do maintenance terapie analogicky s high grade serózním adenokarcinomem ovaria. Pro vysoce předléčené pacientky je jistě z hlediska compliance příjemné, že se jedná o perorální preparáty.

LITERATURA

- SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat). Available from: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>. [cited 3. 3. 2024].
- Xu Y, Burmeister C, Hanna RK, et al. Predictors of survival after recurrence in women with early-stage endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:1137-1142.
- Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
- Dundr P, Cibula D, Doležel M, et al. Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Gynekol*. 2021;86(4):264-272.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct 6. PMID: 37337978.
- Klener P jr, Klener P. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing a.s., 2013:53-56.
- Musacchio L, Caruso G, Pisano C, et al. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6123-6135. doi: 10.2147/CMAR.S221001. PMID: 32801862; PMCID: PMC7383016.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/29-16-zhoubny-novotvar-tela-delozniho-c54/>. [cited 3. 3. 2024].
- Dedes KJ, Wetterskog D, Mendes-Pereira AM, et al. PTEN deficiency in endometrioid endometrial adenocarcinomas predicts sensitivity to PARP inhibitors. *Sci Transl Med*. 2010;2(53):53ra75. doi: 10.1126/scitranslmed.3001538. PMID: 20944090.
- Philip CA, Laskov I, Beauchamp MC, et al. Inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathway sensitizes endometrial cancer cell lines to PARP inhibitors. *BMC Cancer*. 2017;17(1):638. doi: 10.1186/s12885-017-3639-0. PMID: 28886696; PMCID: PMC5591502.
- Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2014;14:179. doi: 10.1186/1471-2407-14-179. PMID: 24625059; PMCID: PMC4007824.
- Forster MD, Dedes KJ, Sandhu S, et al. reatment with olaparib in a patient with PTEN-deficient endometrioid endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(5):302-306. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.42. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21468130.
- Gockley AA, Kolin DL, Awtrey CS, et al. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):219-226. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.05.028. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29937315.
- Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00286. doi: 10.1200/PO.17.00286. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30234181; PMCID: PMC6139373.
- Janzen DM, Paik DY, Rosales MA, et al. Low levels of circulating estrogen sensitize PTEN-null endometrial tumors to PARP inhibition in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(12):2917-2928. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0572. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24222661; PMCID: PMC3904550.
- Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3711-3720. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28167507; PMCID: PMC5511572.
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745950>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04269200>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570437>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617679>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694262>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586661>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345265>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552471>. [cited 11. 8. 2024].
- Clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755844>. [cited 11. 8. 2024].
- Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167863; PMCID: PMC7479759.
- Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2024 Aug 9; JCO2401660. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.