

Doporučený postup pro molekulární testování v ČR

Doporučuje se vyšetření mutačního genu POLE, hodnocení defektů MMR systému a p53. Pro zhodnocení klinicko-patologických parametrů je vhodnější testování z definitivního resekátu.

1. Nízké riziko – není doporučeno adjuvantní zajištění, mutace P53 nebo aberantní typ exprese p53 posouvá pacientky do středního rizika (u aberantního typu exprese je ale nutné zjistit, zda tato exprese není projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci (v tom případě by se jednalo o výbornou prognózu pacientky).
2. Střední riziko – multidisciplinární tým rozhodne, zda je potřeba pacientku zajišťovat brachyterapií s cílem snížení rizika lokálních recidiv, či pacientka bude bez adjuvantní terapie. U p53 mutovaných nádorů se pacientky přesouvají do vysokého rizika, u POLE ultramutovaných jsou pak v riziku nízkém. Aberantní exprese p53 (mutace TP53) může být sekundárním projevem ultramutovaného stavu při POLE mutaci, proto musí být tato mutace dovyšetřena vzhledem k tomu, že její prognóza se odvíjí od POLE mutace.
3. Střední – vyšší riziko – nádory p53 mutované se opět posouvají do vysokého rizika, zatímco POLE – ultramutované do rizika nízkého.
4. Vysoké riziko – u těchto pacientek je indikována adjuvantní radioterapie. Aberantní typ exprese p53/mutace TP 53 nemění zařazení do skupiny. Na některých pracovištích se podává sekvenční chemoterapie po ukončení zevní či kombinované radioterapie. Přítomnost mutace POLE posouvá pacientku do nízkého rizika bez nutnosti adjuvantního zajištění (23).

Léčba

Pro časná stadia onemocnění je základní léčbou chirurgie. Podle stagingu a dalších rizikových faktorů se využívá adjuvantní radioterapie, případně i s chemoterapií k redukci rizika rekurence onemocnění. Možnosti léčby u metastatického onemocnění jsou omezené, zahrnují chemoterapii a endokrinní léčbu (24). Prediktivní faktory pro odpověď na endokrinní terapii zahrnují zejména vysoký

grade tumoru, histologii endometroidního karcinomu a pozitivní estrogenové/progestronové receptory (25). V současnosti se však také do popředí dostává imunoterapie – buď jako samostatná modalita, nebo jako kombinovaná léčba, ačkoli tato léčebná metoda není univerzální a vhodná pro všechny typy EC. Přibližně 30 % primárních EC má mikrosatelitovou instabilitu (high/hypermuted, MSH-H) a mezi 13–30 % rekurencí tohoto onemocnění je MSI-H nebo mismatch repair deficientních (dMMR) (26).

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba se dělí dle rizika EC na tři podtypy:

1. Low-risk EC, který zahrnuje pacientky s endometroidním karcinomem, grade 1–2. Onemocnění musí být limitované na endometrium s méně než 50 % myometriální invaze. U těchto pacientek není adjuvantní terapie požadována (21, 27).
2. Intermediate-risk EC, kam se zařazují pacientky s tumory vyššího gradingu a endometroidní histologií. Dle Gynecologic oncology group (GOG) a Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC) byla definována ještě další skupina žen s high-intermediate risk (HIR) na základě věku, gradingu, více než 50 % postižení endometria (PORTEC) a přítomnosti lymphovascular space invasion-LVSI (GOG) (28, 29), přičemž pooperační radioterapie může u těchto pacientek signifikantně snížit riziko lokální rekurence. Doporučení pro léčbu se však mění v závislosti na regionálních zkušenostech. Využívá se pooperační zevní radioterapie celé pánve (EBRT) a intrakavitální vaginální brachyterapie (VBT). Není popisován benefit u OS (overall survival) při adjuvantní EBRT, ale dochází ke snížení rizika rekurence o cca 9 %, u pacientek HIR byl benefit 13–20 % oproti pacientkám s low-risk onemocněním, kde byl pouze 3–4 % (30). Pacientkám s HIR by na základě studií měla být nabídnuta zevní radioterapie nebo vaginální brachyterapie. Kombinace EBRT a VBT může být zvažována v případě, že pacientka je ve vysokém riziku pro pánevní i vaginální rekurenci, kdy rizikové faktory (hluboká

invaze tumoru, grade 3, LVSI, limitovaný nebo žádný staging lymfatických uzlin) by měly být vzaty do úvahy při plánování léčby. Data z randomizovaných studií k dispozici nejsou, praxi ale podporují retrospektivní studie (1).

3. High-risk EC zahrnují tumory ve stadiu III–IVA s histologickým nálezem serózního nebo clear cell tumoru. Základem léčby je chemoterapie nebo kombinace radioterapie s chemoterapií. Největší benefit byl pozorován u pacientek III. stadia a u pacientek s histologií serózního karcinomu. U pacientek s POLE mutací je zvažována deeskalace léčby a u pacientek s MMRd doporučena imunoterapie. Optimální sekvence chemoterapie a radioterapie nebyla určena a porovnání jednotlivých studií často vede ke kontroverzím, kdy malé studie prokazují evidenci pro sekvenční, sendvičovou a konkomitantní chemoradioterapii (31, 32).

Rekurentní a metastatické onemocnění

EC mají všeobecně dobrou prognózu, pacientky s p53abn (serózní nebo serous-like karcinomy) mají největší riziko metastatického šíření. U high-risk EC je 5letý relapse free survival (RFS) 46,6 % pro pacientky s p53abn v porovnání s 98 % u pacientek s mutací POLE a 74,4 % pro MMRd NSMP (no specific molecular profile) karcinomy (33).

Typickými místy vzniku rekurence jsou nejčastěji lokální pelvické recidivy, vagina, pelvické či paraaortální lymfatické uzliny, peritoneum, plíce. Atypická místa zahrnují extraabdominální lymfatické uzliny, nadledviny, mozek, kosti a měkké tkáně (34, 35). Základem léčby lokalizovaného onemocnění je operační řešení nebo radioterapie, v případě pokročilých onemocnění a vzdálených metastáz pak systémová léčba.

Většina žen s metastatickým onemocněním kromě pacientek s low-grade EC a u těch, kde metastatické onemocnění zahrnuje malý objem (např. onemocnění pouze v pánvi, řešitelné radioterapií), je léčena chemoterapií. Jejím základem jsou platinové preparáty. Opakovaná léčba těmito preparáty v dalších liniích je vhodná zejména pro pacientky, které původně měly benefit z této léčby. Studie