

Vliv vybraných imunohistochemických a klinicko-patologických markerů na prognózu pacientek se zhoubným nádorem dělohy

The influence of selected immunohistochemical and clinical-pathological markers on the prognosis of patients with malignant uterine tumors

P. Herboltová^{1,2}, P. Ovesná³, K. Dvořáková⁴, T. Focko², R. Kaštan⁴, P. Stráník¹, V. Smoligová¹, J. Kostun¹, J. Presl¹

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

² Gynekologicko-porodnické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁴ Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Souhrn: Úvod: Karcinom endometria představuje nejčastější gynekologickou malignitu ve vyspělých zemích a jeho incidence v posledních dekádách roste. Prognóza pacientek závisí na kombinaci klinicko-patologických charakteristik a nově i molekulárních ukazatelů. Cílem této studie bylo analyzovat vliv vybraných prognostických markerů – imunohistochemických (L1CAM, ER, PR) a klasických (FIGO stadium, grade, myometrální invaze, postižení lymfatických uzlin, vzdálené metastázy) – na přežití pacientek s karcinomem endometria. **Materiál a metody:** Retrospektivně bylo hodnoceno 143 žen s histologicky potvrzeným karcinomem endometria léčených v letech 2014–2018. Všechny pacientky podstoupily primární chirurgickou léčbu. U resekátů byly provedeny imunohistochemické analýzy L1CAM, ER (estrogenový receptor) a PR (progesteronový receptor). Data byla statisticky zpracována pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a Coxova modelu rizik, s adjustací na věk. **Výsledky:** Expresí L1CAM byla zjištěna u 14 % pacientek a byla spojena se zkrácením přežití (HR $\approx$ 3,9). ER a PR pozitivita (89 %, resp. 85 %) korelovala s příznivější prognózou (HR pro ER pozitivitu 0,21; PR 0,23). Klasické faktory jako vyšší grade, pokročilé FIGO stadium, cervikální a lymfovaskulární invaze či přítomnost metastáz v uzlinách byly statisticky významně spojeny s horším přežitím. Zajímavým zjištěním byla výrazně lepší prognóza u asymptomatických pacientek – přítomnost symptomů zvyšovala riziko úmrtí až čtyřnásobně. **Závěr:** L1CAM pozitivita a ztráta hormonálních receptorů představují významné nepříznivé prognostické faktory. Jejich zařazení do vyšetření rutinního imunohistochemického panelu zlepšuje stratifikaci rizika a personalizaci léčby, což v době publikace této práce je již zahrnuto v aktualizovaných ESGO-ESTRO-ESP guidelines 2025. Současně bylo prokázáno, že absence symptomů při diagnóze je příznivým ukazatelem přežití. Výsledky podporují další výzkum prognostických markerů a jejich integraci do klinických rozhodovacích algoritmů.

Klíčová slova: karcinom endometria – L1 cell adhezivní molekula – estrogenové receptory – progesteronové receptory – přežití – symptomy

Úvod

Karcinom endometria je nejčastější gynekologickou malignitou ve vyspělých zemích a jeho incidence dlouhodobě narůstá [1–6]. V České republice byla v roce 2022 incidence karcinomu

endometria 36,6 případů na 100 tisíc žen, což představuje přibližně 2 000 nových onemocnění ročně. Mortalita na toto onemocnění je relativně nízká – v roce 2022 činila přibližně 7 případů na 100 tisíc žen – zejména díky převaze

časných stadií při zachytu; odhadem 60–70 % případů je diagnostikováno již v I. klinickém stadiu [3,7].

Prognózu karcinomu endometria určují především dobře známé klinicko-patologické faktory. Mezi ně patří

Summary: Introduction: Endometrial carcinoma is the most common gynecological malignancy in developed countries, and its incidence has been increasing in recent decades. The prognosis of patients depends on a combination of clinical-pathological characteristics, and more recently, molecular indicators. The aim of this study was to analyze the influence of the selected prognostic markers – immunohistochemical (L1CAM, ER, PR) and classical (FIGO stage, grade, myometrial invasion, lymph node involvement, distant metastases) – on the survival of patients with endometrial carcinoma. **Materials and methods:** A retrospective evaluation was performed on 143 women with histologically confirmed endometrial cancer treated between 2014 and 2018. All patients underwent primary surgical treatment. Resected specimens were subjected to immunohistochemical analysis of L1CAM, ER, and PR. Data were statistically processed using a Kaplan-Meier analysis and the Cox proportional hazards model, adjusted to age. **Results:** L1CAM expression was detected in 14% of patients and was associated with shortened survival (HR $\approx$ 3.9). ER and PR positivity (89% and 85%, resp.) correlated with a more favorable prognosis (HR for ER positivity 0.21; PR 0.23). Classical factors such as higher grade, advanced FIGO stage, cervical and lymphovascular invasion, or presence in nodes were statistically associated with worse survival. An interesting finding was a significantly better prognosis in asymptomatic patients – the presence of symptoms increased the risk of death up to fourfold. **Conclusion:** L1CAM positivity and loss of hormone receptors are significant adverse prognostic factors. Their inclusion in routine immunohistochemical panel testing improves risk stratification and treatment personalization, which at the time of publication of this paper is already included in the updated ESGO-ESTRO-ESP 2025 guidelines. At the same time, it has been shown that the absence of symptoms at diagnosis is a favorable survival indicator. The results support further research into prognostic markers and their integration into clinical decision-making algorithms.

Key words: endometrial carcinoma – L1 cell adhesion molecule – estrogen receptors – progesterone receptors – survival – symptoms

rozsah onemocnění podle FIGO stadia (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví) včetně hloubky myometrální invaze nádoru, postižení cervikálního stromatu či přítomnost vzdálených metastáz či metastáz ve spádových lymfatických uzlinách. V případě karcinomu endometria byl prokázán negativní prognostický vliv nejen na úrovni makrometastáz, ale i mikrometastáz. Negativní dopad na prognózu pacientek v případě nálezu izolovaných tumorových buněk v sentinelových uzlinách prokázán nebyl. Detekce (SLNM – sentinel lymph node mapping) a detailní histopatologické vyšetření (ultrastaging) sentinelových uzlin se stalo nedílnou součástí chirurgického managementu pacientek s karcinomem endometria [4,8]. Důležitý je také histopatologický typ nádoru a jeho stupeň diferenciaci (grade). Své role mohou hrát i faktory na straně pacientky, jako je věk, komorbidita, obezita (BMI – index tělesné hmotnosti), výkonnostní stav a u mladších žen přání zachovat fertilitu. Některé práce řadí mezi prognostické faktory také velikost a lokalizaci tumoru v děloze, absolutní hloubku invaze v milimetrech, procentuální poměr invaze myometria či přítomnost specifického histopatologického typu invaze (např. MELF vzor) [1,9].

Od roku 2013 se do stratifikace rizika promítají také molekulárně-genetické charakteristiky nádoru – The Cancer Genome Atlas (TCGA) klasifikace definovala čtyři molekulární podtypy karcinomu endometria (POLE ultramutovaný, MSI hypermutovaný, copy-number nízký a copy-number vysoký) a tato klasifikace byla zahrnuta do nejnovějších guidelines ESGO/ESTRO/ESP pro určování prognózy a volbu léčby [1,4,10,11]. Kromě uvedených molekulárních klasifikačních markerů jsou předmětem výzkumu i další imunohistochemické a genetické ukazatele, například exprese adhezivní molekuly L1CAM, mutace genu *TP53* a s ní související exprese proteinu p53, dále expresní status estrogenových a progesteronových receptorů (ER, PR), index proliferace Ki-67, mutace v genech *PTEN*, *CTNNB1* (beta-katenin) a další [12–14]. Cílem zkoumání těchto parametrů je lepší predikce chování nádoru a další individualizace terapie pacientek s karcinomem endometria.

Karcinom endometria je často včasně diagnostikován díky abnormálnímu děložnímu krvácení. Právě abnormální děložní krvácení u postmenopauzálních žen či nepravidelné krvácení u žen v reprodukčním věku jsou nejčastějšími příznaky karcinomu endometria. Může se

vyskytovat i špinění nebo vodnatý vaginální výtok. Projevem lokálně pokročilého či systémového onemocnění se vzdálenými metastázami mohou být pánevní tlakové bolesti či obtíže plynoucí z charakteru a lokalizace vzdálených metastáz. Určité procento pacientek však může být v době diagnózy asymptomatických – nádor je u nich odhalen náhodně při rutinním gynekologickém vyšetření nebo na základě suspektního ultrazvukového nálezu děložní sliznice [15,16]. U takových náhodně zjištěných případů lze očekávat časnější stadia onemocnění. Vliv samotné přítomnosti či povahy prvotních klinických příznaků na prognózu pacientek s endometriálním karcinomem však dosud nebyl detailněji objasněn.

Cíle práce

Cílem této práce bylo porovnat vliv vybraných nádorových charakteristik na prognózu pacientek se zhoubným nádorem těla dělohy. Hodnoceny byly tři imunohistochemické markery – exprese L1 cell adhesion molecule (L1CAM), estrogenového receptoru (ER) a progesteronového receptoru (PR) – a dále klasické klinicko-patologické ukazatele: stadium onemocnění dle aktuální FIGO klasifikace [1], stupeň histologické diferenciaci nádoru (grade), hloubka invaze

myometria, postižení cervikálního stromatu, přítomnost lymfovaskulární invaze (LVSI), metastatické postižení spádových lymfatických uzlin a přítomnost reziduálního nádorového onemocnění po primární operaci. Dílčím cílem bylo také zjistit, zda existuje souvislost mezi přítomností konkrétních klinických příznaků při diagnóze a přežitím pacientek. Práce se rovněž zaměřila na vztahy mezi uvedenými markery navzájem.

Materiál a metody

Soubor pacientek

Do retrospektivní studie bylo zařazeno 143 žen s histologicky potvrzeným zhoubným nádorem těla dělohy (primární endometriální karcinom či karcinosarkom) léčených v Onkogynologickém centru Nemocnice Jihlava v letech 2014–2018. Podmínkou vstupu byla dostupnost výsledků imunohistochemického vyšetření L1CAM, ER a PR z resekátu dělohy. Do souboru nebyly zahrnuty pacientky s maligním biotickým nálezem a současně negativním preparátem z hysterektomie nebo pacientky s nekompletním imunohistochemickým vyšetřením. Všem pacientkám byla provedena primární chirurgická léčba – totální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií; podle indikace byla doplněna pánevní a/nebo paraaortální lymfadenektomie či exstirpace suspektních uzlin. Podrobné charakteristiky souboru (včetně histologického typu, gradingu, invaze, LVSI, receptorového stavu a adjuvantní léčby) jsou uvedeny v tab. 1.

Histopatologické a imunohistochemické vyšetření: resekáty byly fixovány v 10% neutrálním formalínu, standardně zpracovány a barveny hematoxylinem-eozinem. Klasifikace a grading byly stanoveny zkušeným gynekopatologem dle WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs (2014) [17]. Z parafinových bločků byly vybrány reprezentativní řezy k imunohistochemii provedené manuálně na formalínem fixovaných, parafínem zalitých řezech. Pro ER byla použita protilátka estrogen

Tab. 1. Popis souboru pacientek.

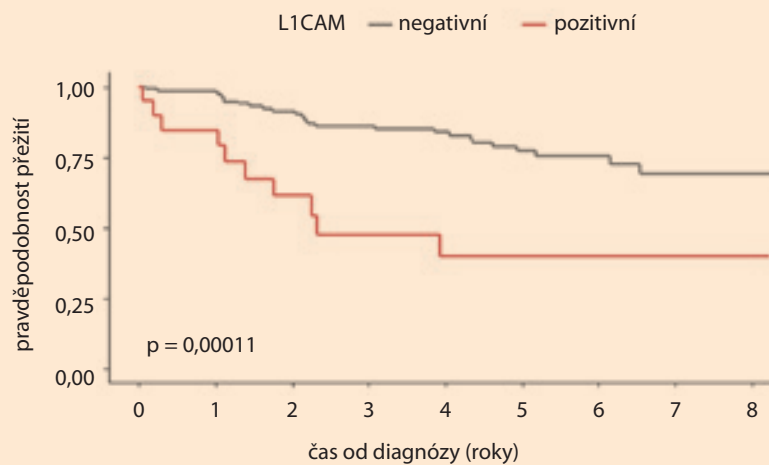
Tab. 1. Description of the patient cohort.

		Celkem n = 143*	
Datum dg.	1. 11. 2013 až 7. 9. 2019	ER	
		negativní	16 (11,2 %)
Rok		pozitivní	127 (88,8 %)
		PR	
2014	20 (14,0 %)	negativní	22 (15,4 %)
2015	27 (18,9 %)	pozitivní	121 (84,6 %)
2016	15 (10,5 %)	Myometrální invaze	
2017	40 (28,0 %)	138 (96,5 %)	
2018	41 (28,7 %)	Cervikální invaze	
Věk při dg.		17 (11,9 %)	
mean (SD)	68 (11)	LVSI	
medián (IQR)	69 (61–75)	23 (16,1 %)	
Příznaky		Reziduální onemocnění	
špinění	15 (10,5 %)	8 (5,6 %)	
krvácení	87 (60,8 %)	Adjuvantní terapie	
výtok	1 (0,7 %)	ne	79 (55,2 %)
bolesti	2 (1,4 %)	ano	64 (44,8 %)
asymptomatický UZ nález	32 (22,4 %)	RT	
metastázy susp.	4 (2,8 %)	54 (37,8 %)	
atypické OC	2 (1,4 %)	CHT	
Histologický typ		16 (11,2 %)	
endometroidní	117 (81,8 %)	Hormonoterapie	
serózní	5 (3,5 %)	2 (1,4 %)	
karcinosarkom	5 (3,5 %)	Adjuvantní terapie	
světlobuněčný	4 (2,8 %)	žádná	79 (55,2 %)
mucinózní	1 (0,7 %)	RT	47 (32,9 %)
smíšený	11 (7,7 %)	CHT	8 (5,6 %)
Grade		CHRT	7 (4,9 %)
G1	42 (29,4 %)	HT	1 (0,7 %)
G2	68 (47,6 %)	CHHT	1 (0,7 %)
G3	33 (23,1 %)	Rekurence	
L1CAM pozitivita		ne	122 (85,3 %)
negativní	123 (86,0 %)	ano	21 (14,7 %)
pozitivní	20 (14,0 %)	Úmrtí	
		ne	108 (75,5 %)
		ano	35 (24,5 %)
		Úmrtí na nemoc (DOD)	
		ano	9 (6,3 %)
		ne	134 (93,7 %)

*Range; n (%)

Pozn.: Histologický typ dle WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [22].

ER – estrogenový receptor, HT – hormonoterapie, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradio-
terapie, CHHT – chemoterapie + hormonoterapie, IQR – mezikvartilové rozpětí, L1CAM – L1
cell adhezní molekula, LVSI – lymfovaskulární invaze, OC – stěr na cytologické vyšetření
z děložního hrdla, PR – progesteronový receptor, RT – radioterapie, SD – směrodatná od-
chylka, UZ – ultrazvuk

**Počet v riziku**

— negativní	123	112	91	79	70	47	32	15	9
— pozitivní	20	15	10	6	5	3	1	1	1

Kumulativní počet událostí

— negativní	0	2	10	15	17	22	23	25	25
— pozitivní	0	3	7	9	10	10	10	10	10

	Medián přežití (roky)	1leté přežití	3leté přežití	5leté přežití				
L1CAM								
negativní	– (– až –)	0,98 (0,96–1,00)	0,86 (0,80–0,93)	0,77 (0,69–0,86)				
pozitivní	2,3 (1,4 až –)	0,85 (0,70–1,00)	0,48 (0,29–0,79)	0,40 (0,21–0,74)				
	Jednorozměrné				Adjustované			
	n	event. n	HR (95% CI)*	p	n	event. n	HR (95% CI)*	p
L1CAM								
negativní	123	25	–		123	25	–	
pozitivní	20	10	3,89 (1,86–8,16)	< 0,001	20	10	3,69 (1,75–7,77)	< 0,001

*HR – hazard ratio, CI – interval spolehlivosti, L1CAM – L1 cell adhezivní molekula, n – počet

Obr. 1. Celkové přežití (OS) dle L1CAM positivity.

Fig. 1. Overall survival (OS) according to L1CAM positivity.

receptor α , klon EP1 (RTU, Dako), pro PR protilátka progesterone receptor, klon PgR 636 (RTU, Dako). L1CAM byl vyšetřen protilátkou CD171 (L1CAM), klon 14.10 (BioLegend), ředění 1 : 100.

U L1CAM byla hodnocena membránová exprese a procento pozitivních nádorových buněk; za pozitivní byl považován nádor s > 10 % membránově pozitivních buněk. ER a PR byly hodnoceny podle

jaderné positivity; za pozitivní byl považován průkaz receptoru alespoň u 1 % nádorových buněk. Stadium onemocnění bylo stanoveno dle klasifikace FIGO platné v roce 2018 [1].

Sledování a ukazatele přežití

Pacientky byly dispenzarizovány v onkogynekologické ambulanci. Adjuvantní léčba (radioterapie, chemoterapie, chemoradioterapie či hormonoterapie) byla indikována dle aktuálních doporučení NCCN na základě stadia a rizikových faktorů [18]. Celkové přežití (OS – overall survival) bylo definováno jako doba od diagnózy do úmrtí z jakékoli příčiny (nebo do poslední kontroly u žijících). Specifické přežití (DSS – disease-specific survival) bylo definováno jako doba od diagnózy do úmrtí v důsledku endometriálního karcinomu; úmrtí z jiných příčin byla pro analýzu DSS cenzorována. Medián délky sledování u přeživších činil 57 měsíců (rozmezí 1–114 měsíců).

Statistická analýza

K popisu dat byly použity standardní deskriptivní statistiky (absolutní a relativní četnosti pro kategoriální proměnné, průměr, medián, směrodatná odchylka a mezikvartilový rozptyl pro spojitě proměnné). Rozdíly mezi skupinami byly testovány Fisherovým exaktním testem nebo chí-kvadrát testem (kategoriální proměnné) a neparametrickými testy Mann-Whitneyho, resp. Kruskal-Wallisovým testem (spojitě proměnné). Přežití bylo hodnoceno Kaplan-Meierovou metodou a rozdíly mezi skupinami univariálním Coxovým modelem proporcionálních rizik; hazard ratio (HR) jsou uváděna s 95% intervaly spolehlivosti. Všechny univariální analýzy přežití byly adjustovány na věk v době diagnózy. Statistická významnost byla posuzována na hladině $\alpha = 0,05$ (dvoustranné testy).

Výsledky

Vztahy mezi markery

Řada nepříznivých faktorů se vyskytovala asociovaně: L1CAM pozitivita významně

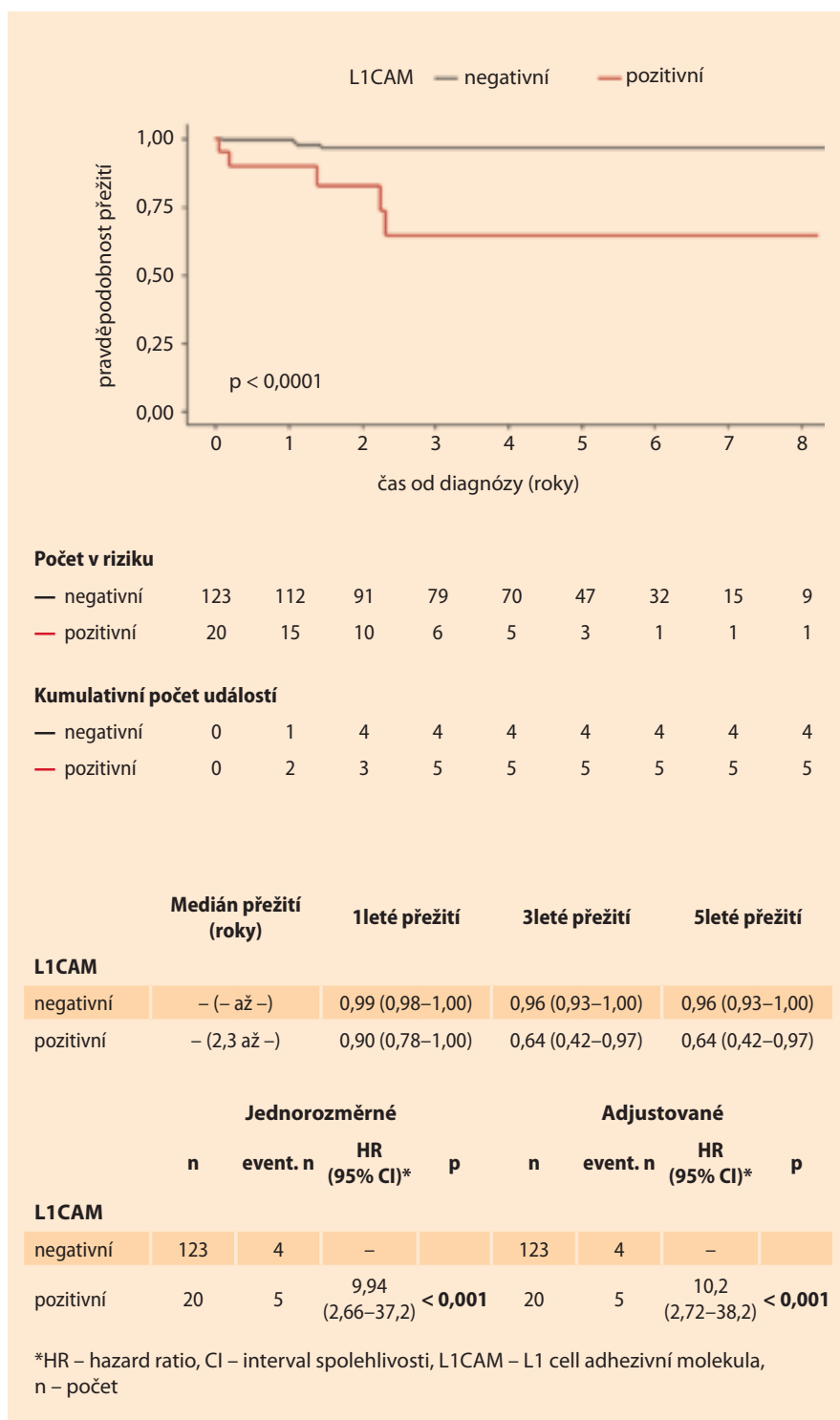
častěji souvisela s rysy agresivního fenotypu (G3, non-endometroidní histologie, LVSI, cervikální invaze), zatímco ER/PR exprese převažovala u příznivějších nálezů; negativita ER/PR korelovala s vyšším grade, L1CAM pozitivitou a cervikální invazí. Vyšší histologický grade (zejm. G3) byl spojen s vyšším věkem při diagnóze a častější symptomatickou prezentací; nádory G3 byly významně častěji non-endometroidní, L1CAM+, ER/PR–, s cervikální invazí a LVSI, zatímco G1 nesly opačné rysy (endometroidní typ, L1CAM–, ER/PR+, bez invazí). Pokročilejší FIGO (III–IV vs. I–II) úzce korelovalo s horšími histopatologickými znaky (vyšší grade, non-endometroidní typ, L1CAM pozitiva aj.) i se symptomatickou, zatímco stadium I bylo typicky asymptomatické a bylo spojeno s příznivými nálezy. Všechny uvedené asociace byly statisticky významné; agresivní rysy se kumulovaly u těchto pacientek.

Přežití podle imunohistochemických markerů

L1CAM pozitivita byla silně nepříznivým faktorem OS (HR $\approx 3,9$; $p \approx 0,001$) a zkracovala i DSS; Kaplan-Meierovy křivky (obr. 1) ukázaly 5leté OS $\sim 80\text{--}85\%$ u L1CAM– vs. $\sim 40\text{--}50\%$ u L1CAM+. Většina úmrtí na nemoc (DOD) připadla na L1CAM+; u 20 L1CAM+ pacientek došlo k úmrtí ve 35 %, zatímco u 123 L1CAM– zemřelo $< 20\%$ (obr. 2). ER negativita byla spojena se signifikantně kratším OS i DSS (HR pro ER pozitivitu 0,21; 95% CI 0,10–0,44; $p < 0,001$; 5leté OS $\sim 50\%$ vs. $> 80\%$) (obr. 3), obdobně PR negativita zhoršovala prognózu (HR pro PR pozitivitu 0,23; 95% CI 0,12–0,47; $p < 0,001$; 5leté OS $\sim 60\%$ vs. $\sim 80\%$) (obr. 4). Efekt ER/PR byl inverzní k efektu L1CAM; exprese L1CAM tak může sloužit jako negativní (potenciálně nezávislý) marker.

Klasické patologické faktory

Hloubka myometriální invaze neprokázala rozdíl v přežití (limitováno malým

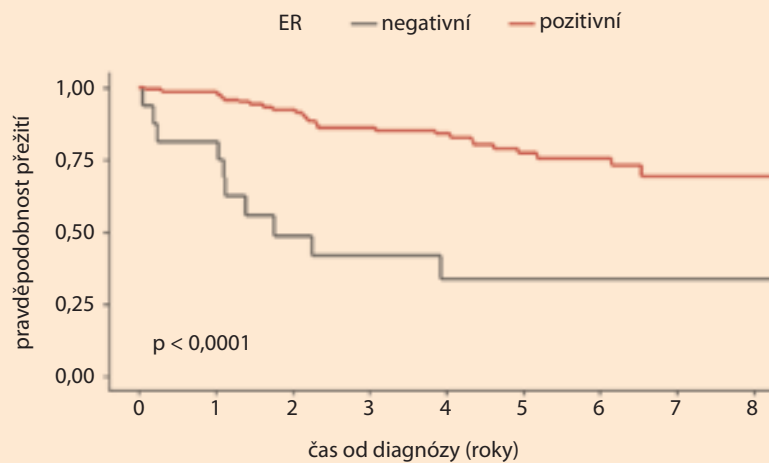


Obr. 2. Úmrtí na nemoc (DOD) dle L1CAM positivity.

Fig. 2. Death of disease (DOD) according to L1CAM positivity.

počtem případů bez invaze). Cervikální stromální invaze významně zhoršovala OS i DSS (5leté OS $\sim 50\%$ vs. $\sim 80\%$; $p < 0,01$). LVSI predikovalo horší OS (HR $\approx 3,25$; $p = 0,002$), vliv na DSS

nebyl jednoznačný (nízký počet DOD a konkurenční příčiny úmrtí). Grade 3 bylo spojeno se signifikantně horším OS/DSS než G1–2 (5leté OS $\sim 50\text{--}60\%$ vs. $> 80\%$; HR ~ 3 ; $p < 0,01$; rozdíl G1 vs.

**Počet v riziku**

— negativní	16	13	7	5	4	3	3	2	2
— pozitivní	127	114	94	80	71	47	30	14	8

Kumulativní počet událostí

— negativní	0	3	8	9	10	10	10	10	10
— pozitivní	0	2	9	15	17	22	23	25	25

	Medián přežití (roky)	1leté přežití	3leté přežití	5leté přežití
ER				
negativní	1,8 (1,1 až –)	0,81 (0,64–1,00)	0,42 (0,23–0,76)	0,33 (0,16–0,70)
pozitivní	– (– až –)	0,98 (0,96–1,00)	0,86 (0,80–0,93)	0,77 (0,69–0,86)

	Jednorozměrné				Adjustované			
	n	event. n	HR (95% CI)*	p	n	event. n	HR (95% CI)*	p
ER								
negativní	16	10	–		16	10	–	
pozitivní	127	25	0,21 (0,10–0,44)	< 0,001	127	25	0,19 (0,09–0,40)	< 0,001

*HR – hazard ratio, CI – interval spolehlivosti, ER estrogenový receptor, L1CAM – L1 cell adhezivní molekula, n – počet

Obr. 3. Celkové přežití (OS) dle ER positivity.

Fig. 3. Overall survival (OS) according to ER positivity.

G2 nenastolil význam). Pokročilé FIGO (III–IV) zásadně zhoršovalo OS (~50 % vs. > 85 %; $p < 0,001$) i DSS (méně výrazně). Pozitivita uzlin (FIGO IIIC) byla silným prediktorem nepříznivé prognózy

(5leté OS < 50 % vs. ~80 %; $p < 0,001$) a prakticky vždy koexistovala s dalšími nepříznivými rysy (vyšší grade, LVSI, L1CAM+), čímž vymezovala nejrizikovější skupinu.

Přežití podle přítomnosti příznaků

Asymptomatická diagnóza byla spojena se signifikantně delším OS (rozdíl v DSS nebyl výrazný). Nejhorší prognózu měly pacientky s vaginálním krvácením a zejména s projevy vzdálené diseminace (např. maligní výpotek, metastatické projevy), zatímco asymptomatické či s nevýraznými nespecifickými obtížemi měly prognózu příznivější (obr. 5).

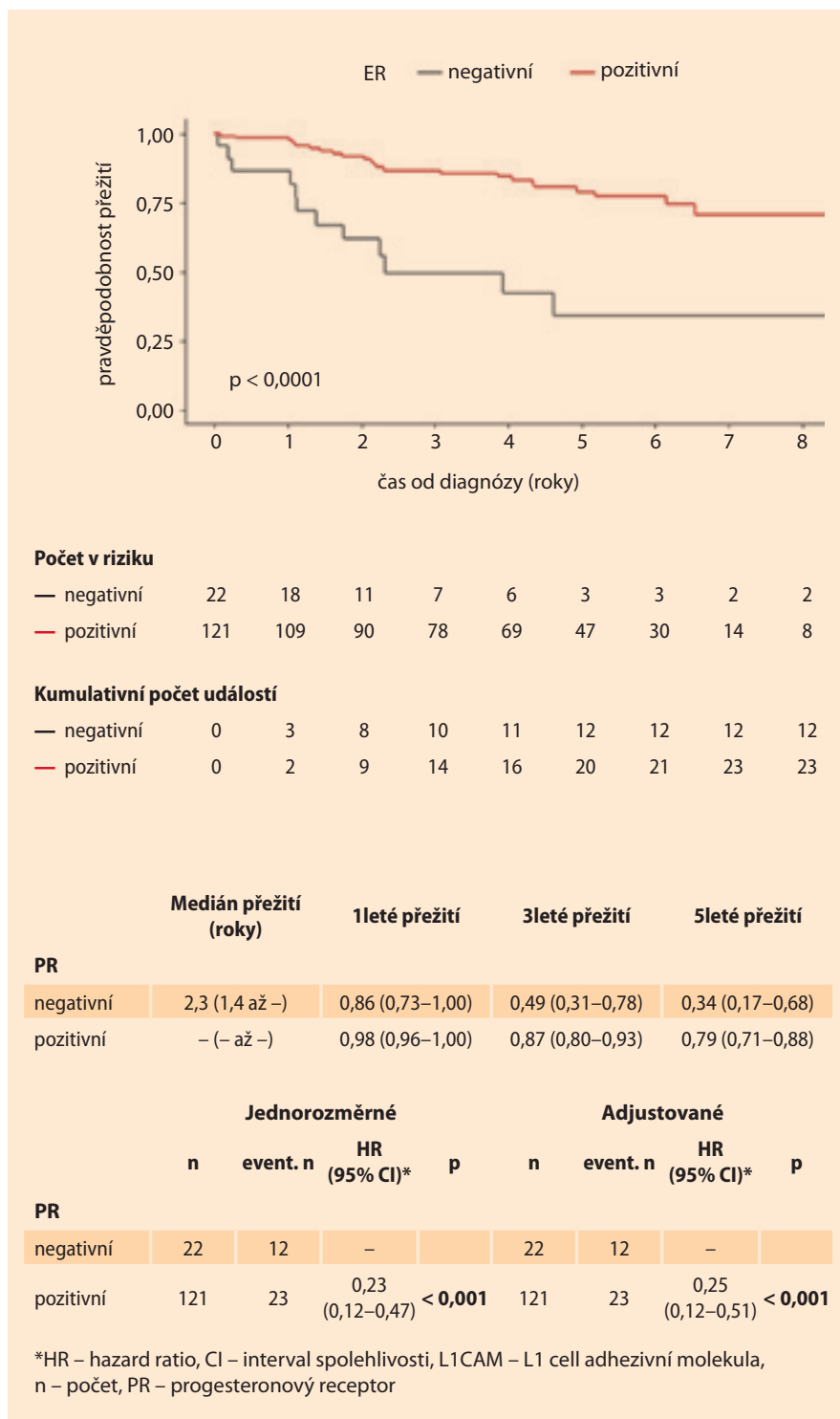
Diskuze

Naše data potvrzují váhu zavedených prognostických ukazatelů a zároveň rozšiřují důkazy o významu L1CAM a steroidních receptorů ve vztahu k přežití u karcinomu endometria. V souladu s literaturou se exprese L1CAM pojí s agresivním biologickým fenotypem a nepříznivým klinickým průběhem; publikace uvádějí výskyt L1CAM positivity přibližně u 10–20 % nádorů, zejména u high-grade a non-endometroidních histologických typů, s tendencí k časně diseminaci a vyššímu riziku relapsu [12,13,19]. Naše zjištění tento obraz potvrzují a navíc ukazují, že nepříznivý dopad L1CAM přetrvává i v časných stadiích, což koresponduje se závěry ENITEC a jejich úvahami o adjuvantní léčbě i u časných karcinomů s vysokou expresí L1CAM [20]. Patobiologicky je L1CAM úzce provázán s aberantní p53 drahou; silná korelace s TP53 mutacemi a abnormální expresí p53 u vysoce rizikových nádorů naznačuje, že L1CAM-positivní tumory často spadají do TCGA podtypu copy-number high (serous-like) se špatnou prognózou [12,21]. Z praktického hlediska lze L1CAM chápat jako imunohistochemický surrogate marker pro p53-abnormní biologii; některé moderní protokoly (PORTEC-4a) [22] s jeho statusem již pracují při individualizaci adjuvantní radioterapie. Do budoucna se nabízí i terapeutické zacílení L1CAM–preklinické programy s protilátkami či inhibitory mohou rozšířit možnosti léčby u této vysoce rizikové podskupiny.

U ER/PR pozorujeme klasický vzorec: zachovaná exprese typicky provází endometroidní G1–2 nádory a souvisí s příznivější prognózou, zatímco ztráta receptorů se kumuluje s dalšími rizikovými rysy a predikuje horší výsledek. Naše data tento vztah potvrzují i na úrovni přežití; v literatuře je negativita PR dokonce popisována jako jeden z nejsilnějších prediktorů časně recidivy (silněji než jiné IHC markery) [23,24]. Aktuální doporučení ESGO-ESTRO-ESP zohledňují receptorový status v klinickém rozhodování [4]; naše výsledky podporují jeho rutinní stanovení pro přesnější stratifikaci rizika a volbu adjuvantní léčby.

Z „klasických“ faktorů se v očekávaném směru uplatnily grade, cervikální stromální invaze, LVSI, N-status a FIGO stadium. Význam grade 3 přetrvává, byť v éře molekulární klasifikace klesá váha samotného histologického grade ve prospěch biologického podtypu; grade však zůstává rychlým a dostupným vodítkem tam, kde molekulární data nejsou k dispozici. Myometriální invaze se v našem souboru statisticky neprojevila, což vysvětluje krajně nerovnoměrné rozložení (minimum případů bez invaze) – nelze z toho vyvozovat absenci jejího významu. Cervikální invaze jednoznačně vymezila rizikovější kategorii, často v koexistenci s dalšími nepříznivými rysy. LVSI byla spojena s horším celkovým přežitím, přičemž nejednoznačný dopad na karcinom-specifické přežití může souviset s nízkým počtem nádorových úmrtí a konkurenční mortalitou; klinicky je však „substantial LVSI“ klíčovou komponentou vymezení high-intermediate risk u časných stadií a má dopad na indikaci adjuvance [4]. Pozitivita uzlin a pokročilé FIGO nadále představují dominantní negativní determinanty prognózy; reziduální nemoc po primární operaci, byť vzácná, se pojí s extrémně nepříznivým vyústěním.

Pozoruhodným a klinicky dobře interpretovatelným nálezem je role

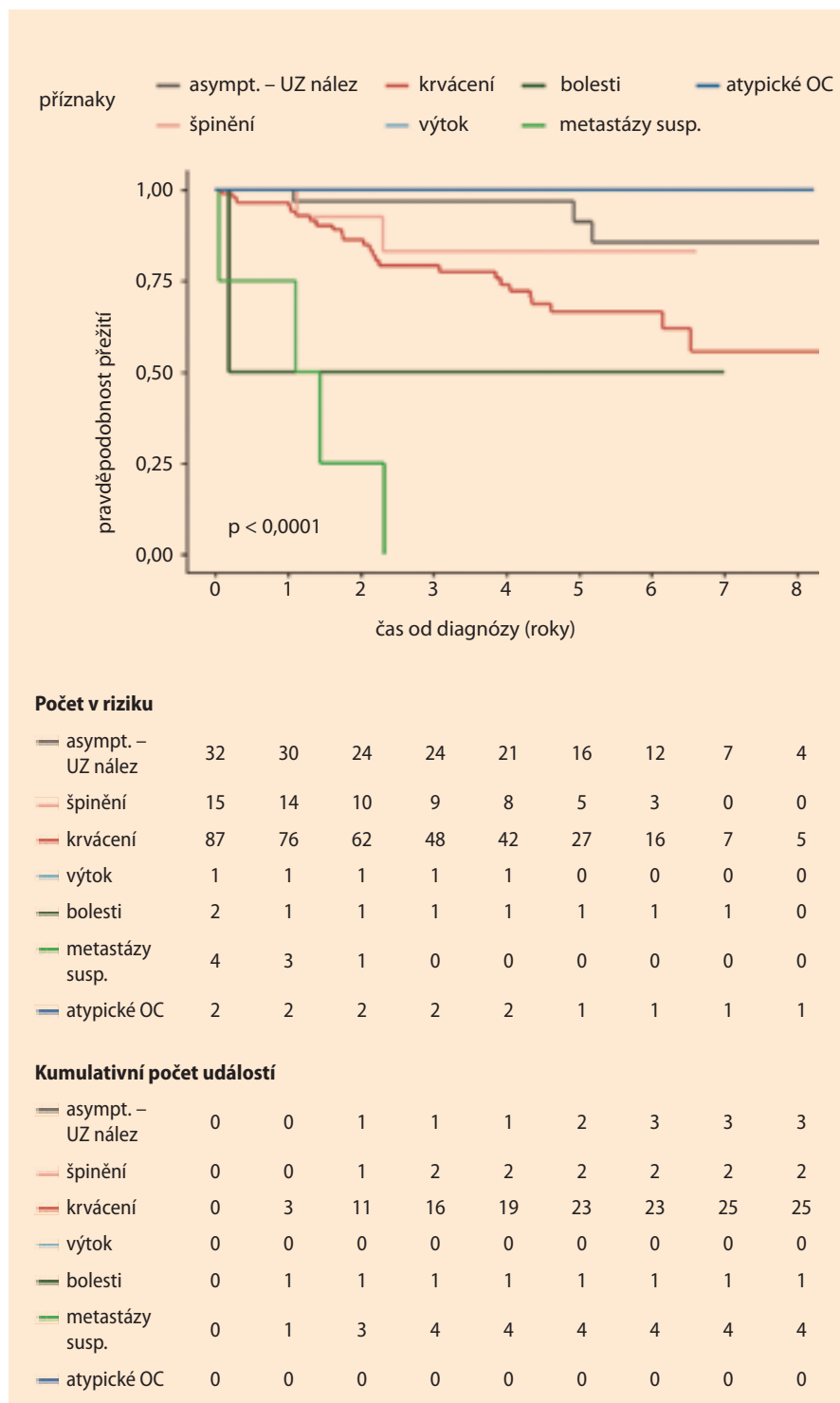


Obr. 4. Celkové přežití (OS) dle PR positivity.

Fig. 4. Overall survival (OS) according to PR positivity.

symptomatologie: asymptomatický záchyt se váže k časně nemoci a vynikající prognóze, zatímco přítomnost obtíží funguje jako marker pokročilosti především na úrovni OS (rozdíly v DSS jsou

méně zřetelné). V kontextu literatury, kde je většina pacientek symptomatická (abnormální krvácení až u ~90 %), může náš vyšší podíl asymptomatických odražet vyšší sonografický záchyt v dané



Obr. 5. Celkové přežití (OS) dle výskytu příznaků.

Fig. 5. Overall survival (OS) according to symptom occurrence.

populaci; dřívější práce ukázaly, že část karcinomů lze odhalit sonograficky ještě před klinickou manifestací [9]. Tento poznatek posiluje důraz na pravidelné gynekologické kontroly v postmenopauze

a racionální využití zobrazovacích metod u rizikových skupin.

Omezení studie vyplývají z její retrospektivní, single-center povahy a relativně malého souboru s nízkým počtem

nádorových úmrtí v některých podskupinách, což limituje sílu závěrů (zejm. pro DSS) a možnost robustně modelovat vzájemně provázané faktory v plně adjustovaných multivariabilních analýzách. Vysoká kolinearita mezi markery (např. L1CAM ↔ p53-abnormní biologie; ER/PR ztráta ↔ high-grade, non-endometroidní typ) navíc komplikuje interpretaci nezávislosti efektů. Prospektivní validace na větších kohortách stratifikovaných dle TCGA (POLE-mut, MMRd, NSMP, p53-abn) je žádoucí – vč. testu, zda je L1CAM prognostický i uvnitř p53-abn skupiny a jaký je prediktivní/stratifikační význam ER/PR napříč molekulárními podtypy.

Implikace pro praxi

Integrace L1CAM a ER/PR do rozhodovacích algoritmů společně s klíčovými klinicko-patologickými znaky (FIGO, uzliny, LVSI, grade, cervikální invaze) umožňuje jemnější rizikovou stratifikaci a individualizaci adjuvantní léčby v intencích současných doporučení a protokolů [4,20,23]. Tato práce přináší další argumenty pro standardizované IHC hodnocení L1CAM a hormonálních receptorů a pro důslednou kvantifikaci LVSI, které mohou reálně ovlivnit volbu adjuvance i intenzitu dispenzarizace.

Závěr

V naší retrospektivní analýze 143 případů karcinomu endometria jsme potvrdili význam řady tradičních i novějších prognostických markerů. Mezi nejvýznamnější nepříznivé faktory patřila exprese adhezivní molekuly L1CAM – pacientky s L1CAM pozitivními nádory měly oproti L1CAM negativním přibližně čtyřnásobně vyšší riziko úmrtí. Naopak přítomnost estrogenových a progesteronových receptorů byla spojena s lepší prognózou; negativita ER a PR znamenala zhoršení přežití. Kvantifikovali jsme i vliv symptomů: prokázali jsme, že pacientky diagnostikované na základě klinických příznaků mají horší celkové

	Medián přežití (roky)	1leté přežití	3leté přežití	5leté přežití
Příznaky				
asympt. UZ nález	– (– až –)	1,00 (1,00–1,00)	0,97 (0,90–1,00)	0,91 (0,79–1,00)
špinění	– (– až –)	1,00 (1,00–1,00)	0,83 (0,64–1,00)	0,83 (0,64–1,00)
krvácení	– (6,1 až –)	0,97 (0,93–1,00)	0,79 (0,70–0,89)	0,67 (0,56–0,79)
výtok	– (– až –)	1,00 (1,00–1,00)	1,00 (1,00–1,00)	– (– až –)
bolesti	3,6 (0,19 až –)	0,50 (0,13–1,00)	0,50 (0,13–1,00)	0,50 (0,13–1,00)
metastázy susp.	1,3 (0,05 až –)	0,75 (0,43–1,00)	– (– až –)	– (– až –)
atypické OC	– (– až –)	1,00 (1,00–1,00)	1,00 (1,00–1,00)	1,00 (1,00–1,00)

Příznaky	Jednorozměrné				Adjustované			
	n	event. n	HR (95% CI)*	p	n	event. n	HR (95% CI)*	p
asympt. UZ nález	32	3	–		32	3	–	
špinění	15	2	1,74 (0,29–10,4)	0,55	15	2	1,61 (0,27–9,67)	0,60
krvácení	87	25	3,77 (1,14–12,5)	0,030	87	25	3,40 (1,01–11,4)	0,048
výtok	1	0	0,00 (0,00 až –)	> 0,99	1	0	0,00 (0,00 až –)	> 0,99
bolesti	2	1	6,57 (0,68–63,6)	0,10	2	1	11,6 (1,15–117)	0,038
metastázy susp.	4	4	34,0 (7,29–158)	< 0,001	4	4	49,5 (10,3–239)	< 0,001
atypické OC	2	0	0,00 (0,00 až –)	> 0,99	2	0	0,00 (0,00 až –)	> 0,99

*HR – hazard ratio, CI – interval spolehlivosti, L1CAM – L1 cell adhezivní molekula, n – počet, PR – progesteronový receptor

Obr. 5 – pokračování. Celkové přežití (OS) dle výskytu příznaků.

Fig. 5 – continuing. Overall survival (OS) according to symptom occurrence.

přežití než pacientky asymptomatické, což odráží fakt, že asymptomatické nádory bývají zachyceny v časnějším stadiu. Do klinické praxe z toho plyne, že **imunohistochemické markery jako L1CAM, ER a PR přispívají k lepší identifikaci vysoce rizikových nádorů**. Naše data podporují trend personalizace terapie.

Věříme, že lepší stratifikace rizika pomocí vybraných markerů, jako je L1CAM a hormonální receptory, povede k optimalizaci léčebné péče – intenzifikaci tam, kde je to potřeba, a naopak

deeskalaci terapie u nízkorizikových pacientek – a tím ke zlepšení celkových výsledků léčby karcinomu endometria.

Literatura

- Amant F, Mirza MR, Koskas M et al. Cancer of the corpus uteri. Int J Gynecol Obstet 2018; 43(Suppl 2): 37–50. doi: 10.1002/ijgo.12612.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. J Gynecol Oncol 2023; 34(5): e85. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e85.
- Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.

4. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol 2025; 26(8): e423–e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.

5. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(1): 16–41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Erratum in: Ann Oncol 2017; 28(suppl_4): iv167–iv168. doi: 10.1093/annonc/mdx258.

6. International Agency For Research on Cancer: Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed, vol. 4. USA: WHO 2020: 391–418.

7. SVOD. 2025 [online]. Dostupné z: www.svod.cz.

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: uterine neoplasms. 2025 [online]. Available from: www.nccn.org.

9. Zikán M et al. Onkogynekologie. Praha: Maxdorf 2024.

10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

11. Kandoth C, Schultz N, Cherniack A et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.

12. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. Mod Pathol 2016; 29(2): 174–181. doi: 10.1038/modpathol.2015.147.

13. Bosse T, Nout R, Stelloo E et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. Eur J Cancer 2014; 50(15): 2602–2610. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.014.

14. Weinberger V, Bednarikova M, Hausnerova J et al. A novel approach to preoperative risk stratification in endometrial cancer: the added value of immunohistochemical markers. Front Oncol 2019; 9: 265. doi: 10.3389/fonc.2019.00265.

15. Frühauf F, Dvořák M, Haaková L et al. Ultrazvukový staging karcinomu endometria – doporučená metodika vyšetření. Ceska Gynekol 2014; 79(6): 466–476.

16. Frühauf F, Zikán M, Semerádová I et al. The diagnostic accuracy of ultrasound in assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: subjective assessment versus objective techniques. Biomed Res Int 2017; 2017: 1318203. doi: 10.1155/2017/1318203.

17. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed, vol 6. USA: WHO 2014: 208–227.

18. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR et al. Uterine neoplasms, version 1.2014. J Natl

Compr Canc Netw 2014; 12(2): 248–280. doi: 10.6004/jnccn.2014.0025.

19. Smogeli E, Davidson B, Cvancarova M et al. L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. BMC Cancer 2016; 16: 596. doi: 10.1186/s12885-016-2631-4.

20. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. Br J Cancer 2016; 115(6): 716–724. doi: 10.1038/bjc.2016.235.

21. Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. Br J Cancer 2018; 119(4): 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.

22. van den Heerik AS, Horeweg N, Nout RA et al. PORTEC-4a: international randomized

trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2020; 30(12): 2002–2007. doi: 10.1136/ijgc-2020-001929.

23. Vrede SW, Van Weelden WJ, Bulten J et al. Hormonal biomarkers remain prognostically relevant within the molecular subgroups in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2025; 192: 15–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.10.028.

24. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K et al. Added value of estrogen receptor, progesterone receptor, and L1 cell adhesion molecule expression to histology-based endometrial carcinoma recurrence prediction models: an ENITEC collaboration study. Int J Gynecol Cancer 2018; 28(3): 514–523. doi: 10.1097/IGC.0000000000001187.

ORCID autorů

P. Herboltová 0000-0003-3689-1004

P. Ovesná 0000-0002-3547-5896

P. Stráňík 0009-0009-7077-2448

V. Smoligová 0009-0006-4614-5418

J. Kostun 0000-0003-4077-9031

J. Presl 0000-0001-7632-4069

Doručeno/Submitted: 14. 9. 2025

Přijato/Accepted: 16. 9. 2025

MUDr. Petra Herboltová

Gynekologicko-porodnické oddělení

Nemocnice Jihlava, p. o.

Vrchlického 59

586 01 Jihlava

petraherb@email.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.