

# Klinicky významné histopatologické charakteristiky a biomarkery karcinomu endometria

## Clinically relevant histopathological features and biomarkers in endometrial cancer

B. Sehnal<sup>1</sup>, J. Drozenová<sup>2</sup>, L. Vaněk<sup>1</sup>, M. O. Ndukwe<sup>3</sup>, M. J. Halaška<sup>1</sup>, M. Hruda<sup>1</sup>, L. Rob<sup>1</sup>, R. Matěj<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup> Ústav patologie, 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup> Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a FTN, Praha

**Souhrn: Cíl studie:** Poskytnout přehled nejdůležitějších histopatologických charakteristik a biomarkerů endometriálního karcinomu, které mají klinický význam pro prognózu, predikci odpovědi na léčbu a rozhodování o adjuvantní terapii. **Metodika a výsledky:** Endometriální karcinom je nejčastější malignitou ženského reprodukčního traktu v rozvinutých zemích. Prognóza onemocnění je určena nejen anatomickým rozsahem onemocnění, ale i řadou neanatomických faktorů. Významnou roli hraje histologický typ nádoru, přítomnost lymfovaskulární invaze nebo specifický vzorec invaze do myometria (MELF). Současná molekulární klasifikace rozděluje karcinomy do čtyř skupin (POLEmut, MMRd, NSMP a TP53mut), které se liší prognózou i odpovědí na terapii. Mezi další klinicky využitelné biomarkery patří estrogenové a progesteronové receptory, L1CAM, HER2, CA125 a HE4. Perspektivní výzkum se zaměřuje na nové biomarkery, jako jsou TROP2, cirkulující nádorová DNA (ctDNA), kruhové RNA (circRNA), TILs a folátový receptor alfa (FR $\alpha$ ). Tyto markery umožňují lepší stratifikaci rizika a identifikaci pacientek vhodných pro cílenou léčbu. Kombinace více biomarkerů s klinicko-patologickými charakteristikami zvyšuje přesnost stratifikace rizika a predikce odpovědi na zvolenou terapii. **Závěr:** Integrace histopatologických znaků a biomarkerů do rutinní praxe umožňuje přesnější odhad prognózy a racionálnější volbu adjuvantní terapie. Stále větší počet neanatomických biomarkerů se u karcinomu endometria stává nedílnou součástí rozhodovacího algoritmu.

**Klíčová slova:** endometriální karcinom – histopatologie – biomarkery – molekulární klasifikace – prognóza – cílená léčba

**Summary: Objective:** To provide an overview of the most important histopathological characteristics and biomarkers of endometrial carcinoma that have clinical relevance for prognosis, prediction of treatment response, and decision-making regarding adjuvant therapy. **Methods and results:** Endometrial carcinoma represents the most common malignancy of the female reproductive tract in developed countries. Disease prognosis is determined not only by the anatomical extent, but also by a number of non-anatomical factors. The histological tumour type, presence of lymphovascular space invasion, and specific patterns of myometrial invasion (such as the MELF pattern) play major roles. Current molecular classification divides endometrial carcinomas into four groups (POLEmut, MMRd, NSMP, and TP53mut), which differ in prognosis as well as in therapeutic response. Additional clinically applicable biomarkers include oestrogen and progesterone receptors, L1CAM, HER2, CA125, and HE4. Emerging research focuses on novel biomarkers such as TROP2, circulating tumour DNA (ctDNA), circular RNA (circRNA), tumour-infiltrating lymphocytes (TILs), and folate receptor alpha (FR $\alpha$ ). These markers enable more precise risk stratification and identification of patients suitable for targeted therapies. Integration of multiple biomarkers with clinicopathological parameters further enhances the accuracy of risk assessment and prediction of treatment response. **Conclusion:** Incorporating histopathological features and biomarkers into routine clinical practice allows for a more accurate estimation of prognosis and a more rational selection of adjuvant therapy. An increasing number of non-anatomical biomarkers are becoming an integral part of the decision-making algorithm in endometrial carcinoma management.

**Key words:** endometrial carcinoma – histopathology – biomarkers – molecular classification – prognosis – targeted therapy

### Úvod

Karcinom endometria (EC – endometriální karcinom) je ve vyspělých zemích nejčastější malignitou ženského reprodukčního

traktu [1]. Globální incidence malignit děložního těla zůstává v posledních letech relativně stabilní, v roce 2022 byl počet nově diagnostikovaných případů stanoven na

420 242 (97 704 úmrtí), což odpovídá kumulativnímu celoživotnímu riziku 1,01 % do věku 74 let [2]. Česká republika vykazuje jednu z nejvyšších incidencí – v roce

2019 dosáhla nejvyšší hodnoty 37,1 nových případů na 100 000 žen [3].

Zatímco většina případů EC má dobrou prognózu, určité podtypy se chovají agresivně a často recidivují. Prognóza pacientek je zásadně ovlivněna nejen anatomickým rozsahem onemocnění (velikost tumoru, hloubka myometrální invaze, infiltrace stromatu děložního hrdla, postižení lymfatických uzlin), ale i celou řadou neanatomických faktorů, které jsou předmětem intenzivního výzkumu. V roce 2021 vydaly tři evropské odborné společnosti – Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (ESGO – European Society of Gynaecological Oncology), Evropská společnost pro radioterapii a onkologii (ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology) a Evropská patologická společnost (ESP – European Society of Pathology) – společné doporučené postupy pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek s karcinomem endometria, které při definování rizikových skupin inkorporovaly – mimo anatomický

rozsah onemocnění i další neanatomické prognostické faktory. Definice rizikových skupin se liší, pokud je znám výsledek molekulární klasifikace nádoru [4,5]. Velkou změnou v nahlížení na etiopatogenezi EC bylo začlenění histokopatologických a molekulárních veličin do definice stadií I a II v novém stagingovém systému karcinomu endometria FIGO 2023 [6,7]. Neustále se studují další nonanatomické parametry, které by vedle stanovení spolehlivé diagnostiky mohly umožnit přesnější odhad prognózy, poskytnout cílelou terapii a sledovat úspěšnost léčby v rámci follow up [8].

### Histopatologický typ nádoru

Histologický typ EC zůstává zásadním prognostickým faktorem [5,6]. EC představuje histologicky heterogenní malignitu, která byla v roce 1983 rozčleněna podle svých vlastností a prognózy na typ I a typ II [8,9]. Typ I EC (80–90 % všech případů), estrogen dependentní endometrioidní adenokarcinom s absencí

specifických genetických determinant, je spojen s příznivou prognózou a etablovanými rizikovými faktory (hyperestrogenismus, obezita, metabolický syndrom, syndrom polycystických ovarií, nulliparita). Typ II EC, nonestrogen dependentní, zahrnuje histologicky různorodou skupinu agresivních nádorů s výrazně horší prognózou a 5letým přežitím okolo 50 % [8]. Přestože je tato klasifikace široce využívána, nedokáže plně postihnout heterogenitu EC [8]. Také Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (FIGO – International Federation of Gynaecology and Obstetrics) rozlišuje neagresivní histologické typy s dobrou prognózou (low-grade 1 a 2 endometrioidní karcinom) a agresivní histologické typy s horší prognózou (grade 3 endometrioidní, serózní, světlobuněčný, smíšený, nediferencovaný, karcinosarkom a některé další vzácné histiotypy) [6]. Tyto histologické podtypy vykazují odlišné molekulární profily, histopatologické znaky, prekursorové léze i klinické chování

**Tab. 1. Histologické typy karcinomu endometria a jejich morfologické a molekulární charakteristiky [6,10,23].**

Tab. 1. Histological types of endometrial carcinoma and their morphological and molecular characteristics [6,10,23].

Histologický podtyp	Morfologické znaky	Molekulární odtypy (četnost)	Významné molekulární znaky
<b>Low-grade (G 1-2) endometrioidní adenokarcinom 80 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>žlázové buňky s oválnými, mírně zvětšenými jádry s rovnoměrně distribuovaným chromatinem</li> <li>grade se stanoví podle podílu solidní komponenty (G1 ≤5 %, G2 6–50 %), architektonický grade hodnotí pouze glandulární složku</li> <li>přítomnost HG jaderných atypií (u více než 50% nádoru) zvyšuje grade o 1 stupeň</li> </ul>	POLEmut: 6,2 % MMRd: 24,7 % p53abn: 4,7 % NSMP: 63,5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>mutace PTEN, PIK3CA, ARID1A, PIK3R1, KRAS, TP53, CTNBN1, POLE</li> <li>ztráta MMR proteinů</li> <li>nadměrná exprese L1CAM</li> <li>silná exprese ER/PR</li> </ul>
<b>High-grade (G 3) endometrioidní adenokarcinom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dtto</li> <li>podíl solidní komponenty &gt; 50 %</li> </ul>	POLEmut: 12,1 % MMRd: 39,7 % p53abn: 21,3 % NSMP: 28 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>výrazně molekulárně heterogenní tumor, odhad prognózy významně ovlivněn výsledkem molekulární klasifikace (mutace <i>POLE</i> vs. p53abn)</li> <li>slabá exprese ER/PR</li> </ul>
<b>Serózní karcinom &lt; 10 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>architektura nehraje roli (papilární, žlázová, solidní)</li> <li>vysoce atypická jádra (high-grade jaderné atypie)</li> <li>vysoká mitotická aktivita</li> </ul>	POLEmut: 0 % MMRd: 0 % p53abn: 100 % NSMP: 0 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>etiologie: mutace <i>TP53</i> (i v atrofickém endometriu)</li> <li>mutace PIK3CA, PPP2R1A, FBXW7, ARID1A, ERBB2; amplifikace ERBB2</li> <li>HER2 nadexprese</li> <li>aberantní p53, difúzní p16</li> <li>variabilní exprese ER/PR</li> <li>agresivní průběh, cca 40 % všech úmrtí na EC</li> </ul>

ER/PR – estrogenový/progesteronový receptor, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, MMRd – deficeience mismatch repair, NSMP – nespecifický molekulární profil, p53abn – aberantní exprese p53, POLEmut – mutace v exonukleázové doméně DNA polymerázy ε

**Tab. 1 – pokračování. Histologické typy karcinomu endometria a jejich morfologické a molekulární charakteristiky [6,10,23].**

Tab. 1 – continuing. Histological types of endometrial carcinoma and their morphological and molecular characteristics [6,10,23].

Histologický podtyp	Morfologické znaky	Molekulární podtypy (četnost)	Významné molekulární znaky
<b>Světlobuněčný (clear-cell) karcinom</b> 2–10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>papilární, tubulocystický nebo solidní růst</li> <li>cytoplazma čirá nebo eozinofilní</li> <li>variabilní rozsah jaderné atypie, běžná fokální atypie variabilní mitotická aktivita a zřetelnou mitotickou aktivitou</li> <li>specifické markery: HNF1β, napsin A, AMACR/p504s</li> </ul>	POLEmut: 3,8 % MMRd: 9,8 % p53abn: 42,5 % NSMP: 40,9 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>mutace TP53, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, ARID1A</li> <li>často mutace TP53 (p53abn)</li> <li>markery: HNF1β, napsin A, AMACR/p504s</li> <li>agresivní průběh</li> <li>variabilní (často nízká) exprese ER/PR</li> </ul>
<b>Smíšený (mixed) karcinom</b> 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>přítomny dva či více jednoznačně odlišné histotypy, nejčastější kombinace světlouněného a serózního nebo světlouněného a endometrioidního karcinomu</li> <li>postačuje přítomnost ≥ 5 % dalšího histotypu k diagnóze smíšeného karcinomu</li> </ul>	p53abn (serózní histiotyp) MMRd (endometrioidní histiotyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>podle přítomných histotypů</li> </ul>
<b>Karcinosarkom</b> < 5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>tvořen HG epiteliální komponentou (až v 70 % serózního typu, ve 20–25 % endometrioidní, &lt; 5 % světlouněný nebo nediferencovaný karcinom) a HG mezenchymální (sarkomovou) složkou, která může být homologní (fibrosarkom, endometriální stromální sarkom, nediferencovaný sarkom) nebo heterologní (rhabdomyosarkom, chondrosarkom, osteosarkom či vzácně liposarkom)</li> <li>sarkomová komponenta bývá obvykle agresivnější a určuje klinický průběh onemocnění</li> </ul>	POLEmut: 5,3 % MMRd: 7,3 % p53abn: 73,9 % NSMP: 13,5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>dříve klasifikované jako sarkomy</li> <li>mutace TP53, FBXW7, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN; p53 aberantní ve většině případů</li> <li>imunohistochemie závislá na složkách nádoru</li> <li>velmi špatná prognóza</li> </ul>
<b>Mesonefric-like karcinom</b> 1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>malé jednoduché žlázy s eozinofilním sekretem</li> <li>vykazují rozmanité histologické vzory, architektura může být papilární, retiformní, solidní či vřetenovitá jádra s atypii</li> <li>jsou Müllerliánského původu s mesonefrickým fenotypem</li> </ul>	POLEmut: 0 % MMRd: 0 % p53abn: 0 % NSMP: 100 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>mutace KRAS 70–90 %, NRAS (5–10%), ARID1A, PTEN negat, PIK3CA (10–15%), CTNNB1</li> <li>ER/PR negativní (pomáhá odlišit od endometrioidních)</li> <li>exprese GATA3, TTF1, kalretininu, CD10</li> </ul>
<b>Nediferencovaný a dediferencovaný karcinom</b> 3–9 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>solidně uspořádané malé až střední monotónní buňky bez tvorby žlázových struktur</li> <li>slabá exprese epiteliálních markerů</li> <li>při jejich koexistenci s oblastmi endometrioidního karcinomu grade 1–2 jsou klasifikovány jako dediferencované karcinomy</li> </ul>	POLEmut: 12,4 % MMRd: 44 % p53abn: 18,6 % NSMP: 25 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>mutace ARID1A, PTEN</li> <li>ztráta MMR proteinů; často negativní ER/PR, PAX8 možné neuroendokrinní markery (chromogranin, synaptofyzin)</li> <li>u 1/3 případů ztráta SMARCA4</li> <li>vysoce agresivní</li> </ul>
<b>Dlaždicobuněčný karcinom</b> 1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>vzácný histologický podtyp, diagnostikuje se po vyloučení endometrioidního adenokarcinomu s extenzivní dlaždicovou diferenciací</li> <li>není HPV asociovaný</li> </ul>	POLEmut: 0 % MMRd: 0–10 % p53abn: 20–50 % NSMP: 50–80 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP53 30–50 %, PIK3CA 20–30 %, KRAS vzácně, ARID1A, PTEN nepřítomný, ER/PR negativní</li> </ul>
<b>Mucinózní karcinom gastrointestinálního typu</b> < 1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>podtyp EC na základě sdílených molekulárních charakteristik s intestinálním mucinózním karcinomem, který je agresivnější [3 in Berek 2023, WHO klasifikace z roku 2020]</li> <li>složen z žlázek vystlaných mucin-produkujícím epitelem, který může obsahovat pohárkové buňky</li> <li>jádra jsou typicky níže stupně</li> </ul>	POLEmut: 5–10 % MMRd: 20–30 % p53abn: 10–20 % NSMP: 50–60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>KRAS 30–60 %, PTEN 30–50 %, ARID1A 10–20 %, PIK3CA 10–20 %, HER2 0–5 %</li> <li>častá exprese ER/PR 70–90 %</li> </ul>

ER/PR – estrogenový/progesteronový receptor, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, MMRd – deficeience mismatch repair, NSMP – nespecifický molekulární profil, p53abn – aberantní exprese p53, POLEmut – mutace v exonukleázové doméně DNA polymerázy ε

**Tab. 2. Definice podstatné lymfangioinvasze podle jednotlivých odborných společností.**

Tab. 2. Definition of significant lymphangi invasion according to individual professional societies.

Odborná společnost	Počet postižených lymfatických cév
WHO Classification of Female Genital Tumours	≥ 5 cévy
ESGO/ESTRO/ESP guidelines	
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	≥ 4 cévy
ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting)	≥ 3 cévy
ISGyP (International Society of Gynaecological Pathologists)	
CAP (College of American Pathologists)	
DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	≥ 3 cévy
DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)	

(tab. 1) [6,10,11]. Zcela odlišné chování agresivních a neagresivních histologických typů je tak zásadní, že se toto dělení promítlo i do stagingového systému FIGO 2023 [6,7].

### Lymfovaskulární invaze

Lymfovaskulární invaze (LVSI – lymphovascular space invasion) je při histopatologickém hodnocení charakterizována přítomností nádorových buněk ve strukturách vystlaných endotelem mimo primární nádorovou masu (tzn. v lymfatických či krevních cévách). Ačkoli je LVSI přítomna pouze u menšiny případů endometriálního karcinomu, její průkaz představuje klíčový prognostický ukazatel rizika recidivy a metastáz. Např. v dánské kohortové studii zahrnující 3 377 pacientek s EC byla přítomnost podstatné LVSI nezávislým 5letým prediktorem recidivy (39,0 vs. 10,5 %; HR – hazard ratio 4,7) [12]. V jiné kohortě 524 pacientek ve stadiu I (FIGO 2009) byla podstatná LVSI spojena se signifikantně nižším 5letým celkovým přežitím (OS – overall survival) (70,6 vs. 99,5 %;  $p < 0,001$ ) a byla identifikována jako vůbec nejsilnější rizikový prognostický parametr pro OS (HR = 11,9;  $p = 0,001$ ) [13].

Klinicky významné je rozlišení mezi podstatnou (substantial) neboli extenzivní (extensive) a fokální (focal) LVSI [6,14]. Podstatná LVSI jako důležitý nezávislý a významný negativní

prognostický faktor byla začleněna do společných doporučených postupů evropských odborných společností ESGO/ESTRO/ESP [4,5] a také do stagingu FIGO 2023 [6]. Nicméně i fokální LVSI bývá spojována s nepříznivou prognózou. Ve studii zahrnující 1 555 pacientek s EC ve stadiu I dle FIGO 2009 byla zaznamenána 5letá míra přežití bez progresu u 68,7 % pacientek s podstatnou LVSI, u 70,5 % pacientek s fokální LVSI a u 90,7 % případů bez přítomnosti LVSI ( $p < 0,001$ ) [15]. Jiné výsledky přinesla studie PORTEC. Mezi pacientkami s EC bez zevní radioterapie byla 5letá frekvence recidivy v pánevních lymfatických uzlinách u 3,3 % LVSI negativních případů, u 6,7 % případů s fokální LVSI (postižení 1–3 cév;  $p = 0,51$ ) a u 26,3 % u případů s podstatnou LVSI (postižení  $\geq 4$  cév;  $p < 0,001$ ) [16]. Problémem zůstává nejednotná definice pro podstatnou LVSI mezi různými odbornými společnostmi (tab. 2) [14].

### MELF

Microcystic, elongated and fragmented (MELF) představuje specifický histopatologický typ myometriální invaze u endometroidního karcinomu endometria. Žlázová architektura procházejí morfológickou přeměnou do mikrocystických (dilatovaných), protáhlých a fragmentovaných (nepravidelných) struktur. Tyto žlázy mohou pronikat do myometria

jako jednotlivé buňky nebo mohou vytvářet malé shluky buněk [17]. Prognostický význam MELF vzorců u endometroidního endometriálního karcinomu (EEC) zůstává předmětem probíhající diskuze. Většina studií neprokázala statisticky významný negativní dopad MELF invaze na klinické výsledky, avšak několik studií uvádí opačné závěry [17–20]. Někteří autoři dokonce doporučují, aby přítomnost MELF byla zohledněna při rozhodování o adjuvantní terapii [19]. Přestože je MELF často spojován s jinými nepříznivými prognostickými faktory (LVSI, hlubokou invazí do myometria, metastázami do lymfatických uzlin) a s agresivním biologickým chováním nádoru, jeho definitivní prognostický význam zůstává nejasný vzhledem k rozporuplným datům a absenci rozsáhlých prospektivních studií [20].

### Molekulární klasifikace

Cancer Genome Atlas (TCGA) dělí EC do čtyř molekulárních skupin s odlišnou prognózou [4–6,10,21–23]:

1. POLEmut (inaktivace DNA polymerázy  $\epsilon$  POLE, ultramutovaný);
2. MMRd (mismatch repair deficient, hypermutované s mikrosatelitovou nestabilitou – MSI);
3. NSMP (no specific molecular profile, copy number low);
4. TP53mut (mutace/abnormalita genu *TP53*, označovaná také jako p53abn, copy number high).

Problematika molekulární klasifikace EC byla na stránkách České gynekologie publikována opakovaně [7,21,22,24,25].

### Estrogenové a progesteronové receptory

Estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory představují u EC klíčové biomarkery, jejich pozitivita je spojována s příznivou prognózou, a naopak ztráta s agresivními EC [26,27]. Jedná se o jaderné proteiny vázající hormony estrogen a progesteron, čímž regulují genovou expresi a ovlivňují buněčnou

**Tab. 3. Prognostický význam exprese ER a PR v endometriálním karcinomu.**

Tab. 3. Prognostic significance of ER and PR expression in endometrial carcinoma.

Hladina exprese ER a PR	Prognostický význam	Molekulární kontext
0–10 %	nepříznivá prognóza (↓DSS, ↑recidiva)	častá v p53mut EC, ztráta v NSMP s horším výsledkem
20–80 %	střední prognóza	heterogenní výskyt, predikční hodnota sporná
90–100 %	příznivá prognóza (↑DFS, ↑DSS)	typická pro low-grade a typ I EC

EC – karcinom endometria, ER – estrogenové receptory, DFS – přežití bez známek onemocnění, DSS – přežití specifické pro dané onemocnění, PR – progesteronové receptory

proliferaci a diferenciaci. ER existuje ve více izoformách, přičemž ER $\alpha$  obvykle stimuluje proliferaci buněk, zatímco ER $\beta$  má spíše antiproliferativní a proapoptický účinek a může tlumit funkci ER $\alpha$  [28]. V časných stadiích EC bývá exprese ER $\alpha$  vyšší, zatímco v pokročilých stadiích je patrný pokles ER $\beta$ . Ztráta ER (zejména ER $\alpha$ ) je spojena s horší prognózou, vyšším rizikem recidivy a častější metastázou do lymfatických uzlin. PR se vyskytuje ve více jaderných i membránových izoformách a jeho exprese je ovlivněna estrogenovou signalizací – exprese ER $\alpha$  stimuluje PR, zatímco ER $\beta$  ji může potlačovat. Ztráta PR může být důsledkem nádorové transformace, vede k relativní převaze estrogenového stimulu a podporuje proliferaci [28].

Podle výsledků recentní studie umíraly pacientky s EC s molekulární skupinou NSMP během 5 let od stanovení diagnózy výrazně častěji, pokud byly ER negativní a/nebo měly histologický grade 3 (HR 16,3) [29]. Jiná studie na 648 případech ukázala, že pouze ER pozitivita byla nezávisle spojena se sníženým rizikem recidivy (HR 0,33) u vysoce rizikových endometriálních karcinomů ve skupině NSMP [30]. Aktuálně používaný práh pozitivní exprese ER a PR není u EC jednotný (nejčastěji > 1 %, nebo > 10 %) a je převzat z výzkumu karcinomu prsu [27]. V poslední době se prosazuje upravený tříúrovňový model rizikové stratifikace, který prokázal zlepšení predikční hodnoty ve srovnání s běžně používaným 10% prahem (tab. 3) [27]. Pacientky s expresí ER 90–100 % dosáhly signifikantně

lepší specifické přežití (DSS – disease-specific survival) ve srovnání se skupinami s expresí ER 20–80 % ( $p < 0,001$ ) a ER 0–10 % ( $p < 0,001$ ), a to jak v celé kohortě, tak v jednotlivých molekulárních skupinách. Dokonce i pacientky s prokázanou p53abn a s expresí PR 90–100 % vykázaly vynikajícího 5letého DSS. Kupodivu v molekulární skupině NSMP byl na rozdíl od ostatních molekulárních skupin identifikován jako signifikantní práh ztráty exprese ER < 10 % a využití tříúrovňové stratifikace nemá v této molekulární skupině význam [27]. Proto někteří autoři navrhují u pacientek s ER pozitivitou a profilem NSMP EC zvážit deeskalaci léčby [29].

### L1CAM

L1 buněčná adhezní molekula (L1CAM – L1 cell adhesion molecule) je transmembránový imunoglobulinový glykoprotein, který hraje zásadní roli ve vývoji nervové soustavy při migraci neuronů a navigaci axonů [31]. U nádorů se L1CAM podílí na podpoře buněčné motility, invazivity, chemorezistence a metastazování. Nadměrná exprese L1CAM je v EC častěji pozorována u agresivnějších (neendometroidní histologické typy, grade 3, LVSI) a pokročilejších EC s extrauterinním šířením a slouží jako prediktor nepříznivého klinického výsledku [31,32].

V multivariační analýze 1 021 pacientek s EC ve stadiu I byla exprese L1CAM nezávislým prediktorem pravděpodobnosti vzniku recidivy (HR 16,33;  $p < 0,001$ ) a úmrtí (HR 15,01;  $p < 0,001$ ). Na základě těchto výsledků autoři konstatují,

že zařazení L1CAM do preoperačního rizikového skóre může pomoci identifikovat pacientky, u nichž je vhodnější rozšířená chirurgická stagingová operace nebo časnější indikace adjuvantní terapie [33]. Giannini et al. zahrnuli do své studie 548 pacientek s EC ve stadiu I a pozitivita L1CAM byla zaznamenána u 10–15 % všech pacientek. Výsledky této studie prokázaly, že vyšší exprese L1CAM (> 10 % nádorových buněk) prokázaná již v preoperačních vzorcích z endometriální biopsie byla asociována s přítomností mikrometastáz v pánevních lymfatických uzlinách (OR – odds ratio 5,76;  $p = 0,015$ ), přítomností vzdálených metastáz (HR 4,08;  $p = 0,001$ ) a časného relapsu do 3 let ( $p < 0,001$ ). Horší prognóza byla i u pacientek, které podle běžných parametrů spadaly do nízkorizikové skupiny [31]. Také publikovaná metaanalýza prokázala, že vysoká exprese L1CAM je významně spojena se zkráceným celkovým přežitím (HR 2,16;  $p < 0,001$ ) i přežitím bez recidivy (DFS – disease-free survival;  $p < 0,001$ ) a tento vztah přetrvává nezávisle na stadiu nemoci, metodě detekce a použitém cut-off [32]. Výsledky studií podporují zařazení L1CAM mezi doplňkové biomarkery jak pro předoperační stratifikaci rizika při rozhodování o rozšířeném chirurgickém stagingu, tak při rozvaze o adjuvantní terapii. Na druhou stranu zatím není ujasněna role L1CAM v monitoraci po ukončení léčby a je předmětem probíhajícího výzkumu [31,32].

### HER2 protein

HER2 protein (human epidermal growth factor – receptor 2 kódovaný genem

HER2) je transmembránový tyrosinkinázový receptor, který se v posledních letech stal významným terapeutickým cílem u karcinomu prsu, gastrointestinálního traktu a serózního karcinomu endometria. HER2 aktivuje signální dráhy MAPK a PI3K, čímž podporuje karcinogenezi ovlivněním buněčné proliferace, diferenciace a apoptózy. Vysoká exprese HER2 byla zaznamenána u přibližně 1 % všech pacientek s endometrioidním EC, ale až u 44 % serózních EC [10,34].

Mimo prognostickou hodnotu poskytuje HER2 jako cílový marker i terapeutický potenciál. Randomizovaná studie fáze II prokázala, že kombinace trastuzumabu s karboplatina-paklitaxelem a následnou udržovací léčbou vedla u pacientek s pokročilým nebo recidivujícím HER2 pozitivním serózním EC k významnému prodloužení přežití bez progresu (PFS – progression-free survival; HR 0,44;  $p = 0,015$ ) a celkového přežití OS (HR 0,49;  $p = 0,04$ ) [10]. Podle doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network USA) by měl být trastuzumab součástí první linie systémové léčby u pacientek s pokročilým HER2 pozitivním serózním EC. U HER2 pozitivních neserózních nádorů by se jeho podání mělo rovněž zvážit, i když terapeutický potenciál v high grade endometrioidních EC je dosud nejasný [34].

### CA125 a HE4

Cancer antigen 125 (CA125) a human epididymis protein 4 (HE4) jsou biomarkery často využívané při diagnostice, prognóze a sledování léčby ovariálních a také endometriálních karcinomů. Cirkulující biomarker CA125 je kódován genem *MUC16*, jedná se o antigenní determinant (epitop) na extracelulární části proteinu MUC16 (membránově vázaný glykoprotein ukotvený v membráně epitelových buněk). Sérový glykoprotein HE4 je kódován genem *WFDC2* a patří do rodiny proteinů s WAP doménou (Whey Acidic Protein domain, proteázové inhibitory) [26]. Vysoké hladiny HE4 i CA125 v séru korelují s horší

prognózou EC, vč. agresivnějších forem s metastázami do lymfatických uzlin, invazí do myometria a postižením cervixu [35–37]. CA125 se jako makromolekulární antigen podílí na tumorigenezi, buněčné proliferaci a metastázování u různých typů malignit. Metaanalýza 25 studií zahrnující 7 716 pacientek s EC vypočítala, že zvýšené hladiny CA125 jsou statisticky významně asociovány jak s kratším celkovým přežitím OS (HR 1,848;  $p < 0,001$ ), tak s přežitím specifickým pro onemocnění (DSS – disease-specific survival) (HR 2,854;  $p < 0,001$ ) [36]. Podle jiné studie predikují vyšší hodnoty CA125 metastázy do lymfatických uzlin se senzitivitou a specificitou 0,78 [38]. Nicméně přestože se jedná o poměrně senzitivní nádorový marker, hladiny CA125 jsou často zvýšené i při neonkologických stavech (menstruace, gravidita, zánět, endometrióza, neonkologický ascites) [36].

Vyšší senzitivitu než CA125 vykazuje pro EC sérový marker HE4, a to jak pro diagnostiku (senzitivita 0,71 vs. 0,35) [39], tak pro invazi do myometria (senzitivita 0,76 vs. 0,65) [40] a pro metastázy do lymfatických uzlin (senzitivita 0,82 vs. 0,72) [41]. HE4 je nadměrně exprimován převážně v serózních a endometrioidních typech ovariálního karcinomu. Ačkoli přesná funkce HE4 není dosud plně objasněna, jeho nadměrná exprese podporuje buněčnou adhezi a migraci, zatímco jeho potlačení významně inhibuje růst tumoru [42]. Význam monitorování hladin HE4 se zvyšuje při fertilitě zachovávaných terapií EC. V prospektivní studii sérové hladiny HE4 nezávisle predikovaly selhání léčby progestinem ve studii 76 žen s EC nebo atypickou hyperplazií endometria (adjustovaný HR 0,97;  $p = 0,008$ ) [43]. V jiné multicentrické randomizované studii na 153 ženách s hyperplazií endometria změny v expresi HE4 významně korelovaly s odpovědí na terapii progestiny ( $p < 0,001$ ), i když nepredikovaly riziko recidivy ( $p > 0,05$ ) [42]. Biomarkery HE4 a CA125 tedy představují nástroje pro diagnostiku, prognózu

a sledování průběhu léčby EC, vč. fertility zachovávaných postupů, ale jejich role je doplňková a měly by být interpretovány v kontextu dalších klinických parametrů.

### TROP2

Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) je transmembránový glykoprotein typu I kódovaný genem *TACSTD2*. TROP2 se za fyziologických podmínek vyskytuje pouze v malé míře ve vybraných epitelích (původně identifikován v lidských trofoblastech), avšak je nadměrně exprimován v mnoha typech solidních malignit včetně EC. Hraje určitou roli v proliferaci, obnově a migraci buněk, a tím ovlivňuje karcinogenezi [44]. Vysoká exprese TROP2 je spojena s agresivními EC (převážně serózní karcinom, karcinosarkom) a také s rezistencí k chemoterapii [45,46]. Tento biomarker by mohl sloužit jako potenciální prognostický faktor a hlavně jako perspektivní terapeutický cíl a prediktor odpovědi na cílenou léčbu. Pacientky s exprimovaným TROP2 mohou profitovat z léčby pomocí specifických protilátek nebo terapie ADC (antibody-drug conjugate, léčivo konjugované s protilátkou). ADC sacituzumab govitecan (např. Trodelvy®) byl již schválen pro léčbu metastatického karcinomu prsu a uroteliálního karcinomu a intenzivně se studuje jeho použití i u jiných malignit včetně EC. Integrace TROP2 do klinické praxe představuje slibný krok směrem k personalizované onkologické péči [44,46].

### ctDNA

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA – circulating tumor DNA) je tvořena malými fragmenty DNA uvolněnými z nádorových buněk. Pokrok v oblasti sekvenčních technologií umožnil detekci již minimálních množství volné DNA cirkulující v séru a analýza těchto fragmentů byla schopna identifikovat různé genetické mutace nádoru. Vysoké hladiny ctDNA jsou asociovány s vyšší agresivitou tumoru, pokročilým stadiem onemocnění a zvýšeným rizikem recidivy [47,48]. Negativita ctDNA byla

u pacientek s EC identifikována jako nezávislý prognostický faktor pro DFS (HR 3,864) spolu s grade 1 (HR 1,976) a pooperační hladinou CA125 < 19 U/ml (HR 3,740) [49]. A naopak nedetekovatelná hladina ctDNA byla po adjuvantní terapii signifikantně asociována s delším PFS ( $p = 0,0011$ ) a OS ( $p = 0,0194$ ) v retrospektivní studii na 44 pacientkách [50]. Slibný biomarker ctDNA nabízí určitý potenciál pro diagnostiku, odhad prognózy i sledování odpovědi na léčbu u některých pacientek s EC. Jeho přesný význam a implementaci do klinické praxe je ale potřeba verifikovat dalšími prospektivními studiemi.

### circRNAs

Kruhové RNAs (circular RNAs, circRNAs) představují transkripty či segmenty nekódujících RNA, které regulují široké spektrum biologických procesů v buňce. CircRNAs ovlivňují proliferaci, migraci, angiogenezi i imunitní odpověď, čímž modifikují nádorové mikroprostředí a ovlivňují invazivní šíření malignit. Předpokládá se, že molekuly circRNAs hrají významnou roli také v patofyziologii EC, a to mimo jiné prostřednictvím regulace genové exprese a modulace signální dráhy PI3K/AKT/mTOR [8]. Např. bylo zjištěno, že u obézních pacientek s EC je exprese circRNAs v nádorové tkáni snížena přibližně o 40 % oproti zdravé tkáni [51] a rozdíl v expresi byl patrný obzvláště v nížce diferencovaných karcinomech [52]. Vzhledem ke své kovalentně uzavřené kruhové struktuře jsou circRNAs mimořádně stabilní v tělních tekutinách a uvolňují se do krevního oběhu zabalené v exozomech nebo mikrovezikulách. Tato stabilita z nich činí perspektivní neinvazivní diagnostické, prognostické a terapeutické biomarkery využitelné nejen u EC, ale i u dalších solidních nádorů (karcinom prsu, jater, žaludku) [8]. Nicméně jejich úloha v patogenezi EC zatím není plně objasněna, ale klinické využití circRNAs představuje u EC slibnou oblast výzkumu (např. klinické studie NCT04464122 a NCT05771337).

Pozornost se rovněž soustředí na využití circRNAs v imunoterapii při tvorbě protinádorových vakcín, při podpoře účinnosti inhibitorů imunitních kontrolních bodů (ICI – immune checkpoint inhibitors, např. PD-1/PD-L1) či při terapiích založených na uměle vytvořených chimérických antigenních receptorech (CAR – chimeric antigen receptor). Tyto receptory umožňují imunitním buňkám, vč. T-lymfocytů, NK buněk či makrofágů, cíleně rozpoznat a eliminovat nádorové buňky [8].

### TILs

Lymfocyty infiltrující nádor (TILs – tumor-infiltrating lymphocytes) představují imunitní buňky (zejména CD8+ T-lymfocyty), které migrují z okolní tkáně do nádorového parenchymu v rámci protinádorové imunitní odpovědi organismu [53]. V posledních letech se ukazuje, že pouhá kvantifikace počtu imunitních buněk nepostačuje pro přesnou predikci odpovědi na imunoterapii – zásadní význam má prostorová distribuce imunitních buněk ve vztahu k nádorovým strukturám. Rozdílné prostorové uspořádání imunitních buněk by mohlo vysvětlit značnou heterogenitu EC v rámci jedné molekulární skupiny, a to včetně rozdílů v odpovědi na identickou léčbu.

Hattori et al. popsali tři základní imunofenotypy EC:

1. inflamed (zánětlivý) – s bohatou intratumorální infiltrací CD8+ T-buněk, typicky v POLEmut/MMRd, spojený s příznivější prognózou;
2. excluded (imunitně vyloučený, opuštěný) – CD8+ T-buňky přítomné pouze v peritumorálním stromatu, nikoli uvnitř nádorového parenchymu;
3. desert (desertní, imunitně pustý) – téměř úplná absence T-buněk, typická pro molekulární skupinu NSMP, predikuje horší prognózu [54].

Tyto imunofenotypy se jeví jako nezávislé prediktory také v kontextu léčby inhibitory imunitních kontrolních bodů ICI,

jako jsou protilátky proti PD-1 a PD-L1. Pacientky s pokročilým endometriálním karcinomech by při určení správného fenotypu mohly profitovat z imunoterapie i v případě nevhodné molekulární skupiny, což naznačily výsledky studie NRG-GY018 s pembrolizumabem [55]. Další výzkumy v této oblasti by mohly vést k vývoji nových personalizovaných léčebných strategií u pacientek s pokročilým EC.

### FR $\alpha$

Folate receptor alfa (FR $\alpha$ ) je membránově kotvený glykosylfosfatidylinositolový protein zajišťující transport folátu do buňky mechanismem receptorově zprostředkované endocytózy. V normálních tkáních je jeho exprese omezená, avšak u některých solidních nádorů, včetně EC, dochází k její výrazné nadregulaci. U EC je nadměrná exprese zaznamenána přibližně ve 64 % případů, zejména u serózních a high grade endometrioidních histologických typů, často v souvislosti s molekulární skupinou p53abn [56]. Přítomnost FR $\alpha$  bývá asociována s nepříznivou prognózou, vyšší agresivitou nádoru a zvýšenou rezistencí k chemoterapii. Některé studie prokázaly souvislost mezi nadměrnou expresí FR $\alpha$  a kratším PFS i OS, a to nezávisle na jiných prognostických faktorech [57]. Stabilita exprese FR $\alpha$  v průběhu onemocnění podporuje jeho využití jako potenciálního prognostického biomarkery, současně se jeví perspektivní jako selektivní biomarker pro cílenou terapii a v predikci odpovědi na tuto cílenou léčbu [56]. Klinické hodnocení léčiv cílených na FR $\alpha$  probíhá především u pacientek s pokročilým nebo recidivujícím onemocněním a s vysokou expresí tohoto receptoru. Nejvíce rozpracovanou terapeutickou strategií jsou některé ADC, zejména mirvetuximab soravtansin, který byl již schválen americkou Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu ovariálního karcinomu [57]. Nově vyvíjený ADC proti FR $\alpha$  je luveltamab tazevibulin a počáteční data o jeho

účinnosti prokázala u 16 pacientek s recidivujícím EC celkovou mírou odpovědi (ORR – overall response rate) 37,5 % s přijatelným toxickým profilem [58]. Do vývoje dále vstupují i radioimuno-terapeutické přístupy a folát-konjugovaná chemoterapie. Probíhá několik klinických studií, ve kterých jsou tyto přípravky obecně dobře tolerovány [56].

## Diskuze

Nejdůležitějším prognostickým neanatomickým parametrem zůstává u EC histopatologický typ nádoru (tab. 1). Např. původní česká studie hodnotící předoperační stratifikaci rizika pacientek s EC odhalila, že zatímco začlenění molekulární klasifikace změnilo rizikovou skupinu pouze ve 14 % případů, podrobné pooperační histopatologické vyšetření vedlo ke změně rizikové skupiny téměř 2krát častěji (u 26 % případů při srovnání s původní histologií založenou na biopsii) [59]. Nicméně původní binární systém histopatologického hodnocení (nízké vs. vysoké riziko) je nahrazován víceúrovňovým systémem, který umožňuje podrobnější stratifikaci rizika při hodnocení dalších biologických znaků (přítomnost LVSI, molekulární skupina, exprese L1CAM a HER2 apod.) [5,6,60]. Existuje ale mnoho dalších biomarkerů, u kterých se předpokládá velký potenciál pro využití u pacientek s EC. Rozsáhlá metaanalýza zaměřená na potenciální biomarkery u EC identifikovala 398 relevantních studií, které popsaly celkem 255 proteinů spojených s prognózou EC [26]. Tento systematický přehled zjistil, že nejvíce validovanými biomarkery pro zlepšení posouzení rizika a s tím související léčebná rozhodnutí jsou u pacientek s EC proteiny CA125, ER, PR, p53, HE4, proliferační markerový protein Ki-67, tyrosinkináza 2 receptoru Erb-B2 (ERBB2), imunoglobulin L1CAM, E-kadherin (CDH1), tumorový supresor PTEN a MMR proteiny (MSH2, MSH6, MHL1, PMS2) [26].

Výsledky studií jsou ale často protichůdné. Např. systematický přehled

pěti studií prokázal, že exprese L1CAM je spojena se zhoršením OS (HR 3,62;  $p = 0,012$ ) a DFS (HR 4,11;  $p = 0,047$ ) u pacientek ve stadiu I (FIGO 2009) [31]. Naproti tomu význam L1CAM jako prognostického faktoru pro OS a DFS u pacientek ve stadiu I nepotvrdila jiná práce [61]. Nicméně metaanalýza zahrnující 17 starších studií s 7 146 pacientkami vypočítala, že exprese L1CAM je významně asociována s horším celkovým přežitím OS (HR 2,87;  $p < 0,001$ ) a zhoršeným přežitím bez nemoci (DFS) (HR 3,32;  $p < 0,001$ ) bez ohledu na stadium nemoci [32]. Jiným příkladem je prognostický význam specifické invaze nádoru do myometria MELF. Ve skupině 43 pacientek s MELF se středním a vyšším rizikem bylo podání adjuvantní chemoterapie statisticky významně spojeno s delším PFS oproti pacientkám bez chemoterapie ( $p = 0,047$ ) [19]. Jiná studie zahrnující 172 pacientek s EC zjistila, že kombinace MELF vzorce s tumor buddingem představuje nezávislý prediktor nepříznivých výsledků [62]. Naproti tomu v kohortě 979 pacientek s EC zařazených do studií PORTEC-1/-2 bylo riziko recidivy nižší u MELF pozitivních případů ve srovnání s MELF negativními (4,9 vs. 12,7 %;  $p = 0,026$ ) [18].

Dalším příkladem je vypočítaný signifikantnější význam pro OS pacientek s EC pro sérový HE4 (HR 4,56; 95% CI 2,32–9,00) než pro biomarkery ER (HR 3,51; 95% CI 2,22–5,57) a TP53 (HR 2,80; 95% CI 2,00–3,92) v metaanalýze z roku 2022 [26]. Přitom s biomarkery TP53 a ER se na rozdíl od HE4 běžně pracuje při výpočtu rizika a zvažování adjuvantní terapie [5]. Na druhou stranu tato metaanalýza nenašla dostatek důkazů, které by potvrdily, že např. CA125 a PR jsou jednoznačně přínosné prognostické biomarkery EC [26]. A jiná recentní studie potvrdila nízkou expresi PR 0–10 % (vedle podstatné LVSI a p53abn) jako nezávislý negativní prognostický faktor pro kratší přežití (DSS) u pacientek s EC FIGO III–IV bez ohledu na molekulární skupinu [27].

Větší význam má při výpočtu rizika inkorporace více biomarkerů. Autoři z brněnského onkogynekologického centra do předoperační stratifikace 132 pacientek s EC zahrnuli mimo standardní kritéria (věk, stadium, histologický typ, grade, LVSI) také výsledek exprese některých biomarkerů (L1CAM, ER, PR a p53). Při inkorporaci všech těchto biomarkerů se významně zvýšila senzitivita pro stanovení skupiny s vysokým rizikem (48,4 vs. 75,8 %;  $p < 0,001$ ) se statisticky nevýznamným poklesem specifity na 80 % ( $p = 0,238$ ). Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) byla pro obě metody podobná, zatímco negativní prediktivní hodnota (NPV), tj. pravděpodobnost extrémně nízkého rizika v negativních testovacích případech, se statisticky signifikantně zlepšila (66,0 vs. 78,9 %;  $p < 0,001$ ) [63].

Podobně jiná studijní skupina na základě výsledků retrospektivní multicentrické analýzy 763 pacientek vyvinula model předoperační stratifikace rizika zahrnující grade nádoru, expresi ER a PR, p53, L1CAM, sérovou hladinu CA125, počet trombocytů, zhodnocení lymfadenopatie pomocí zobrazovacích metod a výsledek cervikální cytologie [64]. Tento nástroj odhadu předoperačního rizika ENDORISK dokázal klasifikovat 55,8 % pacientek s < 5% rizikem postižení lymfatických uzlin, přičemž míra falešně negativních výsledků (false-negative rate) činila pouze 1,6 %. Autoři nicméně konstatují, že před potenciálním zavedením tohoto nástroje do klinické praxe je třeba výsledky ověřit prospektivními studiemi proveditelnosti [64].

Perspektivním směrem do budoucna je kombinovaný přístup, který integruje různé biomarkery s klinicko-patologickými charakteristikami s cílem stanovení přesnější prognózy a indikace individualizované adjuvantní terapie [26,36]. V systematickém přehledu 398 studií analyzovala jen polovina prací současně více než dva biomarkery a pouze 21 % studií hodnotilo proteiny v netkáňových vzorcích [26]. Dalším podstatným

problémem je, že prognostický význam biomarkerů bývá často jen sekundárním cílem výzkumu. To vede k tvorbě vysoce heterogenních souborů pacientek a k riziku falešně pozitivních výsledků. V současnosti tedy neexistuje žádný biomarker schopný predikovat odpověď na konzervativní léčbu nad rámec standardního zobrazovacího a histopatologického vyšetření endometria [43].

Významnou přidanou hodnotu některých biomarkerů představuje možnost cílené léčby. Mezi těmito možnostmi v současnosti dominuje imunoterapie v léčbě pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria, u kterých byla prokázána mikrosatelitová nestabilita (MSI) nebo defekt mismatch repair systému (MMRd). V České republice zatím byly schváleny pro léčbu těchto pacientek dva preparáty: pembrolizumab (Keytruda) a dostarlimab (Jemperli). Další slibně se rozvíjející oblastí jsou léčiva konjugovaná s protilátkou (ADC – antibody-drug conjugates). Tyto přípravky se skládají z léčebného cytostatika, které je navázáno chemickým linkerem na vysoce selektivní monoklonální protilátku namířenou proti specifickému antigenu asociovanému se zhoubným nádorem. Cílem technologie ADC je zajistit silný efekt cytotoxické terapie při minimalizaci nežádoucích účinků na zdravé tkáně [65]. Řada ukončených i probíhajících klinických studií úspěšně zkoumala ADC cílené na HER2, FR $\alpha$  a TROP2, nyní se čeká na zavedení ADC do rutinní praxe [56].

## Závěr

Karcinom endometria představuje skupinu vysoce heterogenních nádorů přesahující tradiční dualistický model histologického dělení. Intenzivní výzkum molekulárních, imunologických a cirkulujících biomarkerů umožnil stratifikaci karcinomu endometria do skupin s odlišnou prognózou a specifickými možnostmi terapie. Různé neanatomické charakteristiky nabízejí nové možnosti cílené léčby a predikce výsledků. Další

prospektivní studie by měly být zaměřeny na lepší pochopení biologie EC včetně vzácných podtypů, jako je mesonefric-like karcinom nebo mucinózní karcinom s intestinální diferenciací a převážně biomarkerů souvisejících se specifickou cílenou terapií.

## Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Svod.cz. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). 2026 [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
4. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 2021; 154: 327–353. doi: 10.1016/j.radonc.2020.11.018.
5. 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.
6. 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.
7. Hrudá M, Sehnal B, Halaška MJ et al. Nový staging karcinomu endometria – FIGO 2023. *Ceska Gynekol* 2024; 89(2): 120–127. doi: 10.48095/cccg2024120.
8. Włodarczyk K, Kurylo W, Pawłowska-Lachut A et al. circRNAs in endometrial cancer – a promising biomarker: state of the art. *Int J Mol Sci* 2024; 25(12): 6387. doi: 10.3390/ijms25126387.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10–17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
10. How JA, Jazaeri AA, Westin SN et al. Translating biological insights into improved management of endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21(11): 781–800. doi: 10.1038/s41571-024-00934-7.
11. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primer* 2021; 7(1): 88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.
12. Ørtoft G, Lausten-Thomsen L, Høgdaal C et al. Lymph-vascular space invasion (LVSI) as a strong and independent predictor for non-locoregional recurrences in endometrial cancer: a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(5): e84. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e84.
13. Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2021; 32(2): e11. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e11.
14. Sehnal B, Hrudá M, Matej R et al. New FIGO 2023 staging system of endometrial cancer: an updated review on a current hot topic. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2025; 85(4): 405–416. doi: 10.1055/a-2494-8395.
15. Dagher C, Bjerre Trent P, Alwaqfi R et al. Oncologic outcomes based on lymphovascular space invasion in node-negative FIGO 2009 stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(10): 1485–1492. doi: 10.1136/ijgc-2024-005746.
16. Peters EE, León-Castillo A, Smit VT et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2022; 41(3): 220–226. doi: 10.1097/PGP.0000000000000806.
17. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF et al. Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Hum Pathol* 2017; 70: 6–13. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.026.
18. van den Heerik AS, Aiyer KT, Stelloo E et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecol Oncol* 2022; 166(3): 530–537. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.027.
19. Jia P, Zhang Y. Molecular classification and adjuvant treatment in endometrioid endometrial cancer with microcystic elongated and fragmented (MELF) invasion pattern. *BMC Womens Health* 2024; 24(1): 607. doi: 10.1186/s12905-024-03449-6.
20. Okcu O, Askan G, Sen B et al. Prognostic significance of Microcystic Elongated and Fragmented (MELF) myometrial invasion pattern: a retrospective study. *Medeni Med J* 2022; 37(3): 212–219. doi: 10.4274/MMJ.galenos.2022.40336.
21. Presl J, Vaněček T, Michal M et al. Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů převedená do praxe. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 258–262. doi: 10.48095/cccg2021258.
22. 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. doi: 10.48095/cccg2021264.
23. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant ther-

- apy. *J Clin Oncol* 2020; 38(29): 3388–3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549.
24. Michalová K, Presl J, Straková-Peteřiková A et al. Výhody sekvenování nové generace (NGS) v molekulární klasifikaci endometriálních karcinomů – naše zkušenosti s 270 případy. *Ceska Gynekol* 2024; 89(5): 349–359. doi: 10.48095/cccg2024349.
25. Ballová Z, Gašparová P, Sitáš M et al. Pohľad na klasifikáciu a manažment endometriálneho karcinómu v kontexte molekulárnych subtypov. *Ceska Gynekol* 2024; 89(2): 128–132. doi: 10.48095/cccg2024128.
26. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G et al. Prognostic biomarkers in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1900. doi: 10.3390/jcm9061900.
27. Vrede SW, Van Weelden WJ, Bulten J et al. Hormonal biomarkers remain prognostically relevant within the molecular subgroups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2024; 192: 15–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.10.028.
28. Przewoźny S, Rogaliński J, de Mezer M et al. Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) expression in endometrial cancer – an immunohistochemical assessment. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(3): 322. doi: 10.3390/diagnostics14030322.
29. Jamieson A, Huvila J, Chiu D et al. Grade and estrogen receptor expression identify a subset of no specific molecular profile endometrial carcinomas at a very low risk of disease-specific death. *Mod Pathol* 2023; 36(4): 100085. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100085.
30. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023; 128(7): 1360–1368. doi: 10.1038/s41416-023-02141-0.
31. Giannini A, D’Oria O, Corrado G et al. The role of L1CAM as predictor of poor prognosis in stage I endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2024; 309(3): 789–799. doi: 10.1007/s00404-023-07149-8.
32. Guo M, Gong H, Nie D, et al. High L1CAM expression predicts poor prognosis of patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(13): e25330. doi: 10.1097/MD.00000000000025330.
33. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(15): 1142–1150. doi: 10.1093/jnci/djt144.
34. Abada E, Kim S, Jang H et al. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) expression in FIGO3 high-grade endometrial endometrioid carcinoma: clinicopathological characteristics and future directions. *Gynecol Oncol* 2024; 185: 25–32. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.01.048.
35. Shawn LyBarger K, Miller HA, Frieboes HB. CA125 as a predictor of endometrial cancer lymphovascular space invasion and lymph node metastasis for risk stratification in the preoperative setting. *Sci Rep* 2022; 12(1): 19783. doi: 10.1038/s41598-022-22026-1.
36. Yu Z, Sun Y, Guo C. Evaluating pretreatment serum CA-125 levels as prognostic biomarkers in endometrial cancer: a comprehensive meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1442814. doi: 10.3389/fonc.2024.1442814.
37. Presl J, Novotny Z, Topolcan O et al. CA125 and HE4 levels in a Czech female population diagnosed with endometrial cancer in preoperative management. *Anticancer Res* 2014; 34(1): 327–331.
38. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 396. doi: 10.1186/s12885-015-1260-7.
39. Li J, Wang X, Qu W et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: a meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2019; 488: 215–220. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.011.
40. Brennan DJ, Hackethal A, Metcalf AM et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer – a population based study. *Gynecol Oncol* 2014; 132(1): 159–165. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.036.
41. Wang Y, Han C, Teng F et al. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 136(1): 58–63. doi: 10.1002/ijgo.12010.
42. Ørbo A, Arnes M, Lyså LM et al. HE4 is a novel tissue marker for therapy response and progesterin resistance in medium- and low-risk endometrial hyperplasia. *Br J Cancer* 2016; 115(6): 725–730. doi: 10.1038/bjc.2016.247.
43. Barr CE, Sergeant JC, Agnew HJ et al. Serum HE4 predicts progestin treatment response in endometrial cancer and atypical hyperplasia: a prognostic study. *BJOG* 2023; 130(8): 941–948. doi: 10.1111/1471-0528.17417.
44. Liu X, Li J, Deng J et al. Targeting Trop2 in solid tumors: a look into structures and novel epitopes. *Front Immunol* 2023; 14: 1332489. doi: 10.3389/fimmu.2023.1332489.
45. Moufarrij S, Dopeso H, Brown DN et al. TROP2 expression and therapeutic targeting in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2025; 197: 129–138. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.04.590.
46. Wen Y, Ouyang D, Zou Q et al. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target. *Ann Transl Med* 2022; 10(24): 1403. doi: 10.21037/atm-22-5976.
47. Bellone S, McNamara B, Mutlu L et al. Monitoring treatment response, early recurrence, and survival in uterine serous carcinoma and carcinosarcoma patients using personalized circulating tumor DNA biomarkers. *Int J Mol Sci* 2023; 24(10): 8873. doi: 10.3390/ijms24108873.
48. Moss EL, Gorsia DN, Collins A et al. Utility of circulating tumor DNA for detection and monitoring of endometrial cancer recurrence and progression. *Cancers (Basel)* 2020; 12(8): 2231. doi: 10.3390/cancers12082231.
49. Liu Y, Lu XN, Guo HM et al. Development and validation of a circulating tumor DNA-based optimization-prediction model for short-term postoperative recurrence of endometrial cancer. *World J Clin Cases* 2024; 12(18): 3385–3394. doi: 10.12998/wjcc.v12.i18.3385.
50. Pereira E, Camacho-Vanegas O, Anand S et al. Personalized circulating tumor DNA biomarkers dynamically predict treatment response and survival in gynecologic cancers. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145754. doi: 10.1371/journal.pone.0145754.
51. Takenaka K, Olzomer EM, Hoehn KL et al. Investigation of circular RNA transcriptome in obesity-related endometrial cancer. *Gene* 2023; 855: 147125. doi: 10.1016/j.gene.2022.147125.
52. Ye F, Tang QL, Ma F et al. Analysis of the circular RNA transcriptome in the grade 3 endometrial cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 6215–6227. doi: 10.2147/CMAR.S197343.
53. Guo F, Dong Y, Tan Q et al. Tissue infiltrating immune cells as prognostic biomarkers in endometrial cancer: a meta-analysis. *Dis Markers* 2020; 2020: 1805764. doi: 10.1155/2020/1805764.
54. Hattori S, Yoshikawa N, Liu W et al. Understanding the impact of spatial immunophenotypes on the survival of endometrial cancer patients through the ProMisE classification. *Cancer Immunol Immunother* 2025; 74(2): 70. doi: 10.1007/s00262-024-03919-8.
55. Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025; 31(5): 1539–1546. doi: 10.1038/s41591-025-03566-1.
56. Matoba Y, Devins KM, Milane L et al. High-grade endometrial cancer: molecular subtypes, current challenges, and treatment options. *Reprod Sci* 2024; 31(9): 2541–2559. doi: 10.1007/s43032-024-01.
57. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2023; 41(13): 2436–2445. doi: 10.1200/JCO.22.01900.
58. Soberanis Pina P, Lheureux S. Novel molecular targets in endometrial cancer: mechanisms and perspectives for therapy. *Biologics* 2024; 18: 79–93. doi: 10.2147/BTT.S369783.
59. Bretová P, Ndukwe MI, Laco J et al. Preoperative risk stratification in endometrial cancer using ESGO/ESTRO/ESP 2021 guidelines: accuracy with and without molecular classification. *BMC Cancer* 2025; 25(1): 1302. doi: 10.1186/s12885-025-14741-5.
60. Soslow RA, Tornos C, Park KJ et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gy-*

necol Pathol 2019; 38(Suppl 1): S64–S74. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.

**61.** Klat J, Mladenka A, Dvorackova J et al. L1CAM as a negative prognostic factor in endometrioid endometrial adenocarcinoma FIGO stage IA–IB. *Anticancer Res* 2019; 39(1): 421–424. doi: 10.21873/anticancer.13128.

**62.** Qi X, Zhu L, Zhang B. Clinicopathologic association and prognostic impact of microcystic, elongated and fragmented pattern invasion, combined with tumor budding in endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; 48(9): 2431–2441. doi: 10.1111/jog.15335.

**63.** 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.

**64.** Reijnen C, Gogou E, Visser NC et al. Preoperative risk stratification in endometrial cancer (ENDORISK) by a Bayesian network model: a development and validation study. *PLoS Med* 2020; 17(5): e1003111. doi: 10.1371/journal.pmed.1003111.

**65.** Kuhn E, Gambini D, Runza L et al. Unsolved issues in the integrated histo-molecular classification of endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2024; 16(13): 2458. doi: 10.3390/cancers16132458.

#### ORCID autorů

B. Sehnal 0000-0003-2622-2181

J. Drozenová 0009-0005-5695-1221

L. Vaněk 0009-0006-1908-2052

M. O. Ndukwe 0000-0001-8900-8057

M. J. Halaška 0000-0001-6055-2569

M. Hruda 0000-0002-7606-5164

L. Rob 0000-0003-3770-651X

R. Matěj 0000-0002-6152-6343

*Doručeno/Submitted: 30. 10. 2025*

*Přijato/Accepted: 9. 12. 2025*

*MUDr. Borek Sehnal, Ph.D.*

*Gynekologicko-porodnická klinika*

*3. LF UK a FNKV*

*Šrobárova 1150/50*

*100 34 Praha 10*

*boreksehnal@seznam.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.

**Dedikace:** Ministerstvo zdravotnictví ČR, programový projektu číslo NW24-09-00505 (Gynekologicko-porodnické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova). Cooperatio, oblast Péče o matku a dítě, číslo 207035 (3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova). Cooperatio, oblast Lékařská diagnostika (3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova). Ministerstvo zdravotnictví ČR, programový projektu číslo FTN 00064190 (Fakultní Thomayerova nemocnice a 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova).

**Dedication:** Ministry of Health of the Czech Republic, project program number NW24-09-00505 (Gynecology and Obstetrics Clinic of the Faculty Hospital Královské Vinohrady, 3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine, Charles University). Cooperatio, area of Maternal and Child Care, number 207035 (3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine, Charles University). Cooperatio, area of Medical Diagnostics (3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine, Charles University). Ministry of Health of the Czech Republic, project program number FTN 00064190 (Faculty Thomayer Hospital and 3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine, Charles University).