

# Cielená diagnostika endometriálneho karcinómu

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.<sup>1,2</sup>, MUDr. Peter Šuran<sup>1</sup>, MUDr. Katarína Machálekóvá, PhD.<sup>1</sup>, Mgr. Lenka Kalinková, PhD.<sup>2</sup>, RNDr. Ivana Fridrichová, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patológie Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

<sup>2</sup>Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

**Endometriálny karcinóm (EK) je najčastejšia malignita ženských pohlavných orgánov a predstavuje heterogénnu skupinu nádorov, ktorých biologické správanie je závislé od mnohých klinicko-patologických charakteristík (vek, typ, stupeň diferenciácie a štádium ochorenia), ale aj od viacerých genetických a epigenetických alterácií, na základe ktorých EK vznikol a ďalej progredoval.**

**Predložený článok prezentuje súčasný prehľad diagnostiky a klasifikačných systémov EK až po implementáciu najnovších poznatkov z oblasti molekulovej patológie do komplexnej taxonómie EK s jej uplatnením v diagnosticko-terapeutickom manažmente pacientok s EK. Genomická klasifikácia, ktorá bola vytvorená projektom TCGA (The Cancer Genome Atlas) a následne modifikovaná do praktického modelu, dopĺňa, spresňuje a upravuje klinicko-patologické prognostické charakteristiky a poskytuje informácie o genetickom podklade a stave nádorového mikroprostredia, ktoré sú nevyhnutné na ďalší terapeutický manažment EK. Nemenej významnými sú aj poznatky z oblasti epigenetiky, ktoré objasňujú mnohé procesy karcinogenézy a progresie ochorenia.**

**Kľúčové slová:** endometrium, karcinóm, klasifikácia, molekulová patológia, terapia

## Targeted diagnosis of endometrial cancer

**Endometrial carcinoma (EC) is the most common malignancy of the female genital organs and represents a heterogeneous group of tumors whose biological behavior depends on many clinicopathological characteristics (age, type, grade and stage of the disease), but also on several genetic and epigenetic alterations, on the basis of which the EC was established and further progressed.**

**The article presents the current overview of diagnostics and classification systems of EC up to the implementation of the latest knowledge in the field of molecular pathology in the complex taxonomy of EC with its application in diagnostic-therapeutic management of patients with EC. The genomic classification, which was created by the TCGA project (The Cancer Genome Atlas) and subsequently modified into a practical model, complements, refines and modifies clinicopathological prognostic characteristics and provides information on the genetic basis and state of the tumor microenvironment necessary for further therapeutic management of the EC. Equally important are the findings in the field of epigenetics, which clarify many processes of carcinogenesis and disease progression.**

**Key words:** endometrium, cancer, classification, molecular pathology, therapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(5):316-323

## Úvod

Endometriálny karcinóm (EK) je šiestou najčastejšou malignitou u žien na svete a zároveň je najčastejším zhubným ochorením ženských pohlavných orgánov. V roku 2018 bolo vo svete zaznamenaných 382 069 nových prípadov a 89 929 úmrtí spojených s EK (1). Incidencia EK rapídne narastá, najvyššia je v Severnej Amerike a v západnej Európe, čo je spôsobené starnutím populácie, vyššou prevalenciou obezity a metabolických syndrémov (1). Viac ako 90 % prípadov s EK sa vyskytuje u žien starších ako 50 rokov, s mediánom veku 63 rokov. Len približne 4 % pacientok je mladších ako 40 rokov. Dominantná časť prípadov je zachytených vo včasnom štádiu ochorenia podľa klasifikácie FIGO - The International Federation of Gynecology and Obstetrics (2). U týchto pacientok je prognóza dobrá, napr. pri FIGO štádiách

I alebo II až 75 – 90 % žien preživa 5 rokov, avšak pri pokročilých štádiách alebo pri rekurentných nádoroch je klinický priebeh veľmi zlý a celkové prežívanie je krátke – približne 66 % a 26 % vo FIGO III. a IV. štádiu (3).

Predložený článok prezentuje súčasný prehľad diagnostiky a klasifikačných systémov EK až po implementáciu najnovších poznatkov z oblasti molekulovej patológie do komplexnej taxonómie EK s jej uplatnením v diagnosticko-terapeutickom manažmente pacientok s EK.

## Histologická klasifikácia

EK predstavuje heterogénne nádorové ochorenie s viacerými histomorfologickými podtypmi vzniknutými na podklade rôznych rizikových faktorov a prekursorových lézií, ktoré vykazujú aj rozdielnu prognózu. Na základe cytomorfologických charakteristík je EK

podľa platnej klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2014 rozdelený na endometroidný endometriálny karcinóm (EEK), serózný endometriálny karcinóm (SEK), svetlobunkový karcinóm (SBK), nediferencovaný karcinóm, karcinosarkóm (KS), skupinu neuroendokrinných nádorov a zmiešaných typov (4). EEK sú navyše na základe stupňa diferenciácie (FIGO grading) rozdelené do troch stupňov FIGO grade 1 až 3, pričom vo všeobecnosti platí dvojestupňový systém, pri ktorom EEK s FIGO grade 1 a 2 sú považované za nádory s nízkym stupňom malignity – low-grade a tie s FIGO grade 3 predstavujú nádory s vysokým stupňom malignity high-grade (5). Všetky ostatné (neendometroidné karcinómy – NEEK) sú považované za EK s vysokým stupňom malignity (4). Keďže histomorfologické vyšetrenie EK je spojené so slabou reprodukčnosťou, a to najmä v skupi-

ne EK s vysokým stupňom malignity (6), hľadali sa dodatočné biologické markery, ktoré by dokázali zlepšiť histotypizáciu EK. Pomocou imunohistochemie (IHC) sa analyzovali p53, PTEN (Phosphatase and tensin homolog), ER/PR (estrogénový a progesterónový receptor), p16, Napsin A/HNF-1 (Hepatocyte nuclear factor-1), ARID1A (AT-Rich Interaction Domain 1A), vimentin a WT1 (Wilm's tumor-1), avšak na rozdiel od ovariálnych karcinómov, v ktorých molekulová subtypizácia našla uplatnenie, nebol žiaden zo sledovaných markerov natoľko senzitívny a špecifický, že by dokázal zlepšiť histotypizáciu EK a odstránil tak variabilitu medzi pozorovateľmi (7,8).

### Patogenetická (duálna) klasifikácia EK

Takmer pred 40 rokmi bol EK rozdelený na základe klinicko-patologických a molekulových charakteristík do dvoch patogenetických podtypov, a to na typ I a typ II. Prvý typ predstavuje EEK, ktorý tvorí približne 70 – 80 % všetkých EK, prezentuje sa nízkym stupňom malignity, diploiditou a pozitívitou hormónových receptorov. Vyskytuje sa u obéznych žien a je spojený s dobrou prognózou. Druhý typ je NEEK, ktorý je charakterizovaný vysokým stupňom malignity, zahŕňa SEK (~10 %), SBK (~3 %), zmiešaný EK a ďalšie zriedkavé podtypy karcinómov. Tieto nádory sú aneuploidné a bez dôkazu hormónových receptorov. Vyskytujú sa u chudých žien a sú spojené s vyšším rizikom metastáz a zlou prognózou (9, 10). Základné charakteristiky oboch typov EK sú uvedené v tabuľke 1.

Duálna klasifikácia bola v čase vzniku nesporne veľmi pokroková, bola využitá vo viacerých štúdiách a viedla k lepšiemu pochopeniu patogenézy EK. V kontexte súčasných poznatkov o karcinogéze EK sa však jej význam stal značne limitovaný, pretože charakteristiky oboch podtypov sa prekrývajú a našla sa biologická a prognostická heterogenita v rámci jednotlivých typov, keď napríklad približne 20 % EEK relabuje a na druhej strane okolo 50 % NEEK nie je spojených so zlou prognózou. Navyše 20 – 25 % EEK je s vysokým stupňom malignity, vykazuje expresiu p53 a správa sa ako SEK (1).

**Tabuľka 1.** Klinicko-patologické charakteristiky typu I a typu II endometriálnych karcinómov (upravené podľa 9, 10)

	TYP I	TYP II
Vek	premenopauza a včasná postmenopauza	neskorá postmenopauza
Hyperestrogenizmus	áno	nie
Menštruačné zmeny	anovulačné krvácanie	nie
Reprodukčná funkcia	častá infertilita	nie
Prekursorové lézie	atypická hyperplázia / EIN	serózný EIK
Obezita	áno	nie
Hyperlipidémia	áno	nie
Diabetes mellitus	áno	nie
Hypertenzia	asociovaná s obezitou a/alebo s DM	nie / alebo nie asociovaná s obezitou a/alebo DM
Stav hormónových receptorov	väčšinou pozitívne	pozitívne alebo negatívne
Prognóza	väčšinou dobrá	zlá
Molekulové alterácie	CTNNB1, PTEN, KRAS, PIK3CA, ARID1A, MSI	TP53, PIK3CA, PPP2R1A

Vysvetlivky: EIN – endometriálna intraepitelová neoplázia; EIK – endometriálny intraepitelový karcinóm; DM – diabetes mellitus; MSI – mikrosatelitová instabilita

### Klasifikácia EK do rizikových skupín

Správne vyjadrenie biologického správania je nevyhnutnou požiadavkou na zabránenie nedostatočnej alebo na druhej strane nadbytočnej liečby. Súčasné odporúčania pre diagnostiku a liečbu EK podľa ESMO-ESGO-ESTRO (European Society for Medical Oncology-European Society of Gynaecological Oncology-European Society for Radiotherapy & Oncology) sú založené na klinicko-patologických ukazovateľoch, a to veku, štádiu ochorenia a stupni diferenciácie podľa FIGO, histologickom type, myometriálnej a lymfovaskulárnej invázii (LVI). Na základe kombinácie týchto parametrov sú prípady EK rozdelené do šiestich základných rizikových skupín (nízke; stredné; vysoké/stredné a vysoké riziko; a skupiny pokročilých a metastatických nádorov), podľa ktorých je určený odporúčaný terapeutický manažment (2, 11, 12). EK je štandardne liečený chirurgickým zákrokom (hysterektómiou s obojstrannou adnexotómiou pri včasných štádiách), ktorý môže byť doplnený disekciou lymfatických uzlín a omentektómiou pri rizikovejších nádoroch. U žien so zvyšujúcim sa stupňom rizika rekurencie (zle diferencované formy a nepriaznivé typy EK, s lokálnou, resp. lokoregionálnou propagáciou, a pod.) sa chirurgická liečba dopĺňa adjuvantnou rádioterapiou a/alebo chemoterapiou podľa platných odporúčení ESMO (2, 11-13).

### Molekulové markery a ich úloha v cielej liečbe

Nedávne pokroky na poli molekulovej biológie viedli k rozvoju cielej terapie ako novej liečebnej stratégie pre ľudské malignity (13). Na základe rôznych molekulovo-genetických techník a metód (IHC, fluorescenčná in situ hybridizácia – FISH, polymerázová reťazová reakcia – PCR, rôzne sekvenčné metodiky) boli študované a detegované rôzne nádorovo-špecifické biomarkery. Medzi najčastejšie mutované alebo inak alterované gény v EK patria TP53, PTEN, PIK3CA, ARID1A, CTNNB1, KRAS, FBXW7, PPP2R1A, HER2 (8). Identifikácia zmien v týchto génoch poskytla možnosti pre racionálnu cieľovú terapiu pomocou kinaázových inhibítorov, pretože tieto gény sú dôležitými komponentmi pri regulácii PI3K/AKT/mTOR, RAS-MAPK a angiogenetických signálnych dráh (13). PI3K/AKT/mTOR-ová signálna dráha je najčastejšie aktivovaná v EK (až v 93 % EEK), čo je spojené s bunkovým rastom, metabolizmom, proliferáciou, prežívaním, migráciou, inhibíciou apoptózy a angiogéneou. V liečbe je možné uplatniť inhibitory mTOR alebo PI3K, resp. duálne inhibitory PI3K/mTOR a AKT. Tieto liečebné prístupy vo forme ovplyvnenia jednotlivých markerov sa však ukázali málo efektívne, pretože blokáda jednej dráhy vedie k prepojeniu a aktivácii alternatívnych signálnych dráh, napr. aktiváciu MAPK, resp. RAS/RAF/MEK dráhy (13). Sľubným terapeutickým cieľom je aj

**Tabuľka 2.** Expresia vybraných biomarkerov v typoch I a II endometriálnych karcinómov (upravené podľa 15)

Cieľ	Funkcia	Alterácia	Typ I (%)	Typ II (%)	Prognóza	Potenciálna cieľná terapia
HER2	onkogén	zvýšená expresia	zriedkavý	18 – 80	zlá	Inhibítory HER2 (afatinib, trastuzumab, lapatinib)
ER/PR	transkripčný faktor	zvýšená expresia	70 – 73	19 – 24	zlepšuje celkové prežívanie	TMX, megestrol acetát, medroxyprogesterone acetát, letrozol)
TP53	nádorový supresor	mutácia	5 – 10	80 – 90	zlá	Anti-VEGF (bevacizumab)
PIK3CA	onkogén	mutácia	26 – 90	26 – 36	bez asociácie s prežívaním (mut. v exóne 9 = zlá prognóza)	Inhibítory mTOR (everolimus, temzirolimus ± letrozol)
PTEN	tumor supresor	mutácie, delécie, metylácie	35 – 55	0 – 11	zlá	Inhibítory mTOR (everolimus, temzirolimus, + olaparib)
EZH2	transkripčný faktor	zvýšená expresia	16	36	zlá	Inhibítory EZH2
KRAS	onkogén	mutácie	13 – 26	0 – 10	zlá	Inhibítory MEK (trametinib, cobimetinib, selumetinib)
MLH1	oprava DNA	metylácia	20 – 35	33	bez asociácie s prežívaním	Inhibítory imunitných kontrolných bodov (pembrolizumab)
PD-L1	ligand pre PD-1	expresia na nádor. bb.	14 – 48	33	trend na úpravu prežívania	Inhibítory imunitných kontrolných bodov (pembrolizumab)
MSI	deficientný DNA MMR mechanizmus	mikrosatelity	33 – 40	2	bez asociácie s prežívaním	Inhibítory imunitných kontrolných bodov (pembrolizumab)

Vysvetlivky: HER2 – receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor; ER/PR – estrogénový a progesterónový receptor; TMX – tamoxifén; PIK3CA – Phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN – Phosphatase and tensin homolog; KRAS – Kirsten RAT Sarcoma; EZH2 – Enhancer of zeste homolog 2; MLH1 – mutL homolog 1; PD-L1 – ligand pre receptor programme-death; MSI – mikrosatelitná instabilita; VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor; mTOR – mammalian target of rapamycin; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase

HER2, ktorého aktivácia indukuje prenos signálu cez MAPK a PI3K signálne dráhy a vedie k zvýšenému prežívaniu nádorových buniek, proliferácii, angiogenéze a metastázovaniu. Amplifikácia génu HER2 a/alebo nadmerná expresia HER sa vyskytuje v SEK v 14 – 80 % prípadov a predstavuje potenciálny cieľ pre anti-HER2 inhibítory u pacientok s rekurentným alebo pokročilým EK. Vysoká variabilita v incidencii je navodená chýbaním štandardného skórovacieho systému HER2 pre EK a omnoho väčšou heterogenitou expresie HER2 v EK (11, 14, 15).

Expresia hormónových receptorov (ER a PR) je častá v EEK, v ktorom sa vyskytuje v 72 – 81 % prípadov (11). ER a PR môžu ovplyvňovať transkripciu viacerých génov a vo všeobecnosti sú spojené s nádormi s nízkym stupňom malignity a s priaznivou prognózou. Strata expresie ER a PR je spojená so zle diferencovanými EK a so skráteným bezchorobným prežívaním. Cieľná liečba hormónovou terapiou sa uplatňuje u žien, ktoré si želajú zachovať fertilitu a pri nádoroch s nízkym stupňom malignity pri metastázach do pľúc alebo oligometastázach (11). Medzi ďalšie biomarkery využívané v personalizovanej liečbe patria HRD (homologous recombination deficiency) a mikrosatelitná instabilita (MSI), ktoré budú spomenuté v ďalšom texte (12). Vybrané cieľové biomarkery v EK sú uvedené v tabuľke 2 aj s uvedením potenciálnej cieľovej liečby (15).

### Genomická klasifikácia

Ukázalo sa, že cieľová liečba zameraná na jednotlivé (izolované) molekuly alebo signálne dráhy má značné limitácie, a preto bola potrebná nová stratégia založená na komplexných poznatkoch o genetickom podklade alebo informáciách o nádorovom mikroprostredí. V roku 2013 multiinštitucionálny projekt TCGA (The Cancer Genome Atlas Research) prezentoval výsledky komplexnej genomickej, transkriptomikkej a proteomickej analýzy 373 prípadov EEK a SEK. Na základe tohto testovania boli získané informácie o somatických mutáciách, MSI a somatických alteráciách počtu kópií celých génov alebo úsekov DNA (somatic copy – number alterations – SCNA), na základe ktorých boli EK rozdelené do štyroch molekulových tried, a to na polymerase ε (POLE) – ultramutované EK; mikrosatelitne nestabilné (MSI-H)/hypermutované EK; EK s malou variáciou počtu kópií (CN low) a EK s veľkou variáciou počtu kópií (CN high) (6, 16).

POLE-ultramutované EK vykazujú mutácie v exonukleázovej doméne (EDM) génu POLE (podjednotka DNA polymerázy ε), ktorá má úlohu pri replikácii DNA. Tieto nádory sú geneticky charakterizované veľkou mutačnou náložou, malou variáciou počtu kópií, narastaním C→A transverzií, mutácií v PTEN, PIK3CA a KRAS. Histologicky

ide o EEK s vysokým stupňom malignity, ktoré majú široký front invázie, početné obrovské bunky a početné lymfocyty infiltrujúce tumor – TIL (6). Veľká mutačná nálož je asociovaná so zvýšenou cytotoxickou T-bunkovou odpoveďou na prítomnosť neoantigénov (13). MSI-H/hypermutované EK predstavujú nádory s defektmi v postreplikačnom kontrolnom a opravnom „mismatch-repair – MMR“ mechanizme, t. j. v génoch zodpovedných za opravu DNA, ako sú MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 (13, 16, 17). Väčšina (približne 95 %) všetkých MSI je spôsobená hypermetyláciou promotora MLH1 s následnou stratou expresie MLH-1 proteínu. Zostávajúcich 3 – 6 % EK má defekt MMR navodený bi-alelickými somatickými mutáciami alebo zárodočnými mutáciami v jednom z MMR génov s následným vyradením druhej alely a táto hereditárna forma EK je súčasťou spektra nádorov, ktoré sa vyskytujú u pacientok s Lynchovým syndrómom – LS (11). Z histologického hľadiska v tejto skupine prevažujú nádory s endometroidnými črtami, s veľkým počtom TIL, častou LVI a s mikrocystickým a fragmentovaným vzorom invázie (6). Nádory s MSI-H sú spojené s veľkou mutačnou náložou, malou variáciou počtu aberácií, s častými mutáciami KRAS a PTEN a s ojedinelými mutáciami FBXW7, CTNNB11, PPP2R1A a TP53 (13). EEK v tejto skupine sa vy-



značujú expresiou ER a PR (5). Táto molekulová skupina je taktiež asociovaná s veľkou náložou neoantigénov, ktoré vedú ku kumulácii zvýšeného počtu TIL spojených s nadmernou expresiou PD-L1 na povrchu buniek (13). Skupina EK s malou variáciou počtu kópií (CN low) je najväčšou kategóriou (tvorí až 40 % všetkých EK). Sú v nej zastúpené dobre a stredne diferencované EEK, ktoré sú s malou mutačnou náložou, ale častými mutáciami v génoch CTNNB1 (52 %), PTEN, KRAS a ARID1A a alteráciami v PI3K/Akt (až v 92 %) a vo Wnt signálnych dráhach. Nádory sú mikrosatelitne stabilné a bola v nich zaznamenaná vysoká expresia hormónových receptorov (6, 13). EK s veľkou variáciou počtu kópií (CN high) zahŕňajú takmer všetky SEK a jednu štvrtinu EEK s vysokým stupňom malignity. Tieto nádory sa prezentujú početnými amplifikáciami a deléciami, malou mutačnou náložou, s rekurentnými mutáciami génov TP53 (cca 92 %), FBXW7 a PPP2R1A a so zriedkavými mutáciami PTEN a KRAS. V tejto molekulovej triede sú tiež častejšie amplifikácie HER2 a HRD.

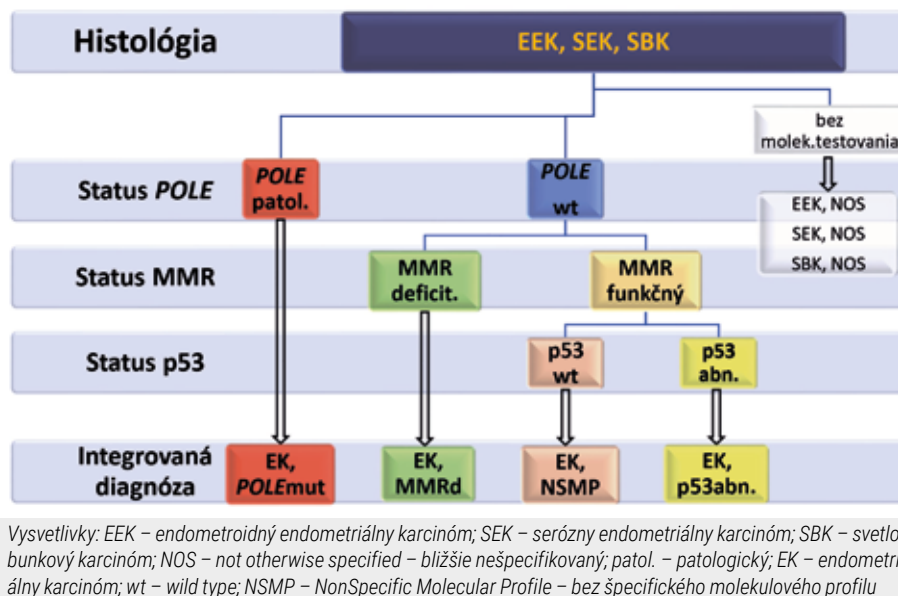
V pôvodnej štúdii TCGA z roku 2013 (16) neboli zahrnuté SBK a KS, ktoré spolu tvoria približne 5 % všetkých EK a predstavujú agresívnejšie formy v porovnaní s EEK (18, 19). Pri nedávnej analýze SBK sa ukázalo, že ide o histologicky aj geneticky heterogénnu skupinu nádorov s rôznou prognózou a so zastúpením všetkých molekulových tried (18). V roku 2017 v rámci projektu TCGA boli tiež analyzované KS, ktoré boli rozložené vo všetkých molekulových triedach, ale najčastejšie v skupine s veľkou variáciou počtu kópií (CN high), a to až v 78 % KS. Naproti tomu KS v triedach MSI-H a POLE- ultramutovaného EK boli v KS zaznamenané len ojedinele (19), takže pri klasifikácii KS je klinická relevancia týchto tried otázná (20).

### Modifikovaná (histomolekulová) genomická TCGA klasifikácia

Keďže TCGA klasifikácia bola založená na celogenómových analýzach, ktoré sú značne finančne nákladné, časovo náročné a ťažko aplikovateľné v rutínnej praxi, dve nezávislé výskumné

**Schéma.** Diagnostický algoritmus pre „histomolekulovú“ klasifikáciu endometroidného karcinómu (upravené podľa 14)

Patologické varianty *POLE* zahŕňajú P286R, V211L, S29F, A456P, S459F; Deficitný MMR mechanizmus je definovaný stratou IHC expície jedného alebo viacerých MMR proteínov (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6); IHC detekcia p53 je náhradným markerom pre dôkaz mutačného stavu *TP53* pri funkčnom MMR systéme pri *POLE* wild type EK.



skupiny (z Vancouveru a Leidenu) položili základy pragmatickým, a najmä menej nákladným algoritmom na klasifikáciu EK do molekulových tried, ktoré sú alternatívou taxonómie TCGA a zároveň sú aplikovateľné aj pre ostatné EK s vysokým stupňom malignity (21, 22). Vancouverská skupina vypracovala algoritmus označovaný ako ProMisE klasifikácia (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), ktorý je založený na primárnom IHC testovaní MMR proteínov (MLH1, PMS2, MSH2 a MSH6), po ktorom sa pokračuje sekvenčnou analýzou *POLE* s následným IHC testovaním p53. Druhá (Leidenská) klasifikačná schéma je výsledkom medzinárodného konzorcia TransPORTEC a preferuje molekulovo-genetické testovanie MSI namiesto IHC analýzy MMR proteínov a hodnotenie p53 je realizované len pri stredne rizikových prípadoch. Upravený diagnostický algoritmus pre „histomolekulovú“ klasifikáciu začínajúci testovaním *POLE* a následnou IHC analýzou MMR a p53 je zobrazený v schéme (14).

Na základe ProMisE modelu boli EK zatriedené do a) *POLE* EDM (*POLE* Exonuclease Domain Mutant) alebo *POLE*mut, ktorý zodpovedá *POLE*-ultramutovanej skupine podľa TCGA; b) *MMR*d, t. j. EK s defektným MMR mechanizmom, čo je ekvivalent MSI-H;

c) p53wt/NSMP (p53 wild type/Non Specific Molecular Profile), čo je ekvivalent skupiny s malou variáciou počtu kópií (CN low) a d) p53abn (s abnormálnou expresiou p53), ktorý zodpovedá triede s veľkou variáciou počtu kópií (CN high) podľa TCGA (23). Základné klinické charakteristiky, rizikové faktory, molekulové črty, diagnostiku (výber testov), terapeutické možnosti a prognózu pri jednotlivých molekulových triedach, resp. skupinách podľa TCGA a modifikovanej molekulovej klasifikácie sú v tabuľke 3.

### Význam genomickej/molekulovej klasifikácie z prognostického hľadiska

Genomická/molekulová klasifikácia EK (integrovaná z TCGA a modifikovaných modelov) sa ukázala ako revolučná, pretože poukázala na molekulovú diverzitu EK vo všetkých štyroch podtypoch a poskytla nové prognostické informácie. Táto klasifikácia potvrdila, že historické delenie EK do dvoch typov je v súčasnosti už neadekvátne. Ak typ I zahŕňa prevažne nádory s p53wt/NSMP a v type II sú väčšinou EK s p53abn, tak takmer 30 % EK v triedach *MMR*d a *POLE* EDM je nesprávne zaradených do jedného z týchto typov, a pritom tvoria samostatné molekulové skupiny (17). Podľa histologickej typizácie

**Tabuľka 3.** Komplexné charakteristiky molekulových tried podľa TCGA a modifikovaných modelov (upravené podľa 1, 6)

TCGA	Pole-ultramutovaný	MSI-hypermutovaný	CN LOW / MSS	CN high / serózný
TCGA analogické označenie	POLE EDM / POLEmut	MMRd	p53wt / NSMP	p53abn
<b>Klinické charakteristiky</b>				
Prevalencia	5 – 15 %	25 – 30 %	30 – 40 %	5 – 15 %
Asociované črty	mladšie pacientky, ↓ BMI	možná asociácia s LS, ↑ BMI	↑ BMI	pokročilé štádium, ↓ BMI
<b>Rizikové faktory</b>				
Histologický podtyp	najmä EEK			SEK + EEK
Grade	G3 > G/G2		G1/G2 > G3	G3
Štádium	I, II, III, IV			zvyčajne pokročilé
Histologické črty	nejednoznačná morfológia, obrovské bunky, TIL, široký invazívny front	mucinózna diferenciácia, LVI+, TIL, „Crohn-like“ peritumorálna invázia, MELF invázia	skvamózna diferenciácia, ER+ / PR+, chýbanie TIL	LVI+, deštruktívna invázia, ↑ cytomorfol. atypia, obrovské nádor. bunky, „hobnailing“, štrbinovité priestory
<b>Molekulové charakteristiky</b>				
Mutačná nálož	>100 mutácií/Mb	100-10 mutácií/Mb	malá	veľká
SCNA nálož	veľmi malý počet	malý počet	malý počet	veľký počet
PI3K alterácie	časté	menej časté	menej časté	zriedkavé
KRAS mutácie	časté	menej časté	menej časté	zriedkavé
TP53 mutácie	35 %	5 %	1 %	> 90 %
Špec. molekul. alterácie	„hotspots“ mutácie v POLE	strata expresie MMR proteínov	CTNNB1 (52 %)	TP53 (92 %), HER2 (22 %)
Ďalšie mutácie	DMD (100 %), CSMD1 (100 %), FAT4 (100 %), PTEN (94 %)	PTEN (88 %), PIK3CA (54 %), PIK3RI (42 %), RPL22 (37 %), ARID1A (37 %)	PTEN (77 %), PIK3CA (53 %), ARID1A (42 %), PI3R1 (33 %)	PIK3CA (47 %), FBXW7 (22 %), PPP2R1A (22 %), PTEN (10 %)
<b>Diagnostika</b>				
Testovanie Sekvenácia	sanger/NGS (exón 9,13,14, alebo 9-14) nádorová mutačná nálož	MSI - testovanie nádorová mutačná nálož		NGS, SCNA
IHC testovanie		strata expresie MMR	MMR funkčný/ p53wt	abnormálny p53
<b>Prognóza</b>				
Vo včasnom štádiu (FIGO I-II)	výborná	stredná	výborná/stredná/zlá	zlá
<b>Terapia</b>				
Liečba rekurentných / metastatických nádorov	inhibítory kontrolných imunitných bodov		hormónová terapia, inhibítory PI3K/AKT/mTOR	inhibítory PI3K/AKT/mTOR, regulátory bunkového cyklu, inhibítory PARP, anti-HER2

Vysvetlivky: BMI – body mass index; EEK – endometroidný endometriálny karcinóm; SEK – serózný endometriálny karcinóm; G – stupeň diferenciácie; TIL – lymfocyty infiltrujúce tumor; LVI – lymfovaskulárna invázia; ER – estrogénový receptor; PR – progesterónový receptor; MELF – microcystic, elongated and fragmented; IHC – imunohistochemia; NGS – sekvenácia novej generácie; SCNA – somatic copy number alterations; PI3K – Phosphoinositide 3-kinase; KRAS – Kirsten RAT Sarcoma; MMR – mismatch repair; PARP – polyADP ribose polymerase

sú takmer všetky p53wt/NSMP, POLE EDM a MMRd s endometroidnými črtami a väčšina EK s p53abn sú so seróznymi charakteristikami. Z toho vyplýva, že EEK s vysokým stupňom malignity sú distribuované vo všetkých štyroch molekulových podtypoch (17), a tým sa objasňuje značná prognostická heterogenita tejto najproblematickejšej skupiny EK.

Na základe výsledkov genomickej analýzy TCGA bolo možné stratifikovať nádory na EK s nízkym rizikom (POLE-ultramutované), stredným rizikom (s malou variáciou počtu kópií – CN low a MSI-H) a s vysokým rizikom rekurencie (EK s veľkou variáciou počtu kópií – CN high) (11, 20). Už výsledky prvých analýz s modifikovanými/alternatívnymi klasifikačnými modelmi ukázali, že na základe týchto schém sú charakteristiky preží-

vania jednotlivých tried takmer identické ako molekulových skupín pri klasifikácii podľa TCGA (23). Keďže väčšina EK býva zaradená do dvoch tried spojených so strednou prognózou (t. j. p53wt/NSMP a MMRd), hľadali sa možnosti, ako tieto prípady ďalej stratifikovať. Nedávne štúdie ukázali, že niektoré dobre diferencované EK vo včasnom štádiu ochorenia zaradené do p53wt/NSMP mali amplifikácie chromozómu 1q a mutácie v exóne 3 CTNNB1, ktoré boli zodpovedné za skrátené prežívanie do rekurencie – recurrence free survival – RFS (6, 11). Práve nádory s mutáciou CTNNB1 by v budúcnosti mohli byť považované za samostatnú, t. j. piatu molekulovú triedu (6, 14), ktorá by sa mohla vyselektovať z najväčšej a veľmi heterogénnej molekulovej skupiny – p53wt/NSMP (14, 16). EK spojené

s mutáciami CTNNB1 sú takmer výhradne dobre diferencované EEK so známkami skvamózneho diferenciácie a s malým počtom TIL (14). Až 83 % nádorov s mutáciami CTNNB1 vykazuje IHC nukleárnu expresiu β-kenínu, ktorý je produkt génu CTNNB1. Nedávne štúdie zaoberajúce sa IHC expresiou β-kenínu a sekvenáciou 3. exónu génu CTNNB1 dospeli k záverom, že samotná IHC analýza β-kenínu nie je vhodným markerom na identifikáciu EK s mutáciami CTNNB1 (14, 17). Jedným z dodatočných IHC markerov, ktorý poskytuje ďalšiu prognostickú informáciu, je L1CAM (L1 cell-adhesion molecule). Ide o membránový glykoproteín, ktorý zohráva dôležitú úlohu pri adhezii a migrácii nádorových buniek. Jeho nadmerná expresia (>10 % nádorových buniek) bola zaznamenaná v 16 – 28 % EK a bola čas-

tejšie spojená s mutáciami TP53, fenotypom NEEK, zlým stupňom diferenciacie, LVI a rizikom lokoregionálneho, ako aj vzdialeného šírenia. Pacientky s expresiou LICAM majú vyššie riziko fatálneho priebehu v porovnaní so skupinou s bezdôkazou LICAM (6, 11). V multifaktorových analýzach vysoko/stredne rizikových EK zo série štúdií PORTEC sa LICAM ukázal ako nezávislý prognostický faktor (21), a preto sa hodnotenie expresie LICAM a mutačného stavu CTNNB1 dostalo do molekulového profilu PORTEC-4 a klinickej štúdie (6).

Viaceré štúdie poukázali, že pacientky s nádormi v molekulovej triede s veľkou variáciou počtu kópií (CN high)/p53abn majú horšie klinické prežívanie, a to bez ohľadu na histologický typ a stupeň diferenciacie (14). Dokonca aj časť pacientok (2 – 15 %) s dobre diferencovaným EEK vo včasnom štádiu ochorenia a bez iných rizikových črt, ktoré sú zaradené do tejto molekulovej kategórie, má nepriaznivý priebeh ochorenia (14, 16).

### Význam genomickej/molekulovej klasifikácie pre výber terapie

Ako už prvé výsledky ukázali, integrované histomolekulové charakteristiky značne redukujú variabilitu, ktorá je známa v patológii medzi pozorovateľmi a zároveň sú podkladom na výber cieľenej liečby. Genomická/molekulová klasifikácia priniesla mnohé poznatky, ktoré viedli k objasneniu príčin refraktérnych EK, a to najmä v skupine EEK s vysokým stupňom malignity (13, 17, 20). Nádory v triedach POLE EDM a MMRd obsahujú početné TIL, vysokú hladinu neoantigénov a expresiu regulátorov imunitných kontrolných bodov (immune checkpoints), napr. PD-1 (proteínový receptor 1 programovanej smrti) alebo jeho ligandu PD-L1, ktoré umožňujú nádorovým bunkám únik spod imunitnej kontroly (13). Preto blokáda týchto regulátorov anti-PD1 protilátkou pembrolizumabom sa ukázala účinná u pacientov v týchto dvoch molekulových triedach (24, 25). Aj keď PD-L1 môže byť vyšetrený pomocou IHC detekcie priamo v nádorovom tkanive, optimálny hodnotiaci systém pri EK (na rozdiel od nádorov iných orgánov, ako sú pľúca, močový mechúr, krčok

maternice, a pod.) zatiaľ nebol štandardizovaný (7).

Nedávno boli prezentované informácie zo štúdie PORTEC-3, v ktorej vysokorizikovní pacienti s POLE EDM nádormi vykázali výbornú prognózu nezávislú od liečebného ramena (externá rádioterapia verus chemoterapia), a tým sa podporila úvaha o možnosti upustenia chemoterapie aj u vysokorizikových pacientok s POLE EDM (26). Táto štúdia tiež ukázala, že u vysokorizikových pacientok s p53abn EK ďalšia eskalácia liečby chemoterapiou signifikantne zlepšila klinické prežívanie (5-ročné RFS s chemo-/rádioterapiou 61 % verus 37 % pri samotnej rádioterapii) (14).

PORTEC4a (NCT03469674) je prvá multicentrická prospektívna klinická štúdia, v ktorej sú už aplikované molekulové charakteristiky v skupine pacientok, ktoré sú v súčasnosti zaradené vo vysokej/strednej rizikovej skupine na podklade klinicko-patologických ukazovateľov. Štandardná pooperačná vaginálna brachyterapia (VBT) je porovnávaná s adjuvantnou terapiou založenou na individuálnom molekulovo integrovanom rizikovom profile v troch ramenách, a to bez liečby, s VBT a s externou rádioterapiou. Výsledky štúdie by mali priniesť základné informácie o možnostiach uplatnenia histomolekulových entít v personalizácii adjuvantnej terapie s účelom redukcie nadmernej, resp. nedostatočnej liečby (14). V súčasnosti definovanú skupinu s vysokým/stredným rizikom bude možné rozdeliť do ďalších troch podskupín, a to na priaznivú, strednú a nepriaznivú. V priaznivej podskupine s POLE-mutovanými EK alebo s chýbajúcimi ostatnými rizikovými faktormi je prognóza výborná, a tak adjuvantná liečba môže byť vynechaná. Na druhej strane v nepriaznivej podskupine, ktorá je silne spojená s rizikom lokoregionálnych a vzdialených metastáz (mutácie TP53, nadmerná expresia LICAM alebo LVI), musí byť zabezpečená intenzívna adjuvantná terapia (napr. externá rádioterapia). V strednej podskupine s MMRd alebo s mutáciami CTNNB1 sa ako štandardný prístup odporúča VBT (11).

Alterácie HER2 sú najčastejšie v SEK a tento podtyp sa takmer výlučne

vyskytuje v molekulovej skupine s veľkou variáciou počtu kópií (CN high)/p53abn, preto bude potrebné intenzívnejšie štúdium zamerané na testovanie HER2 práve v tejto molekulovej skupine (14). Pacientky s amplifikáciou HER2 génu môžu byť liečené cieľovou anti-HER2 terapiou a najlepšie výsledky sú dosiahnuté, keď trastuzumab je podávaný v kombinácii s karboplatinovou-paklitaxelovou chemoterapiou pri pokročilých alebo rekurentných EK (14,27). Keďže časť pacientok v skupine p53abn je zároveň s HRD a niektoré z týchto EK môžu vzniknúť v kontexte so zárodočnými mutáciami BRCA1/BRCA2, v súčasnosti prebiehajú klinické štúdie zaoberajúce sa účinnosťou rôznych inhibítorov PARP v rekurentných a metastatických EK (14).

Približne 3 % všetkých EK vykazuje prekrývajúce známky viacerých molekulových tried (multiple-classifier), a to najčastejšie s kombináciami POLEmut-p53abn alebo MMRd-p53abn a len extrémne zriedkavo aj MMd-POLEmut-p53abn. Štúdia zaoberajúca sa týmto fenoménom dokázala, že v týchto prípadoch mutácie p53 nastali ako sekundárna udalosť v priebehu nádorovej progresie a tieto prípady je možné klasifikovať ako samostatné triedy podľa primárnej dominantnej alterácie, t. j. ako buď ako MMRd, alebo POLEmut. Tieto výsledky ešte ukázali, že mutácie TP53 neovplyvňujú klinické správanie a prípady so známkami viacerých tried by mali byť liečené ako POLEmut (14, 28).

Výhodou molekulových analýz je ich možnosť realizácie na archívnom materiáli fixovanom vo formalíne a zaliatom do parafínu. Pri aplikácii molekulovej klasifikácie do praxe je jediným problémom testovanie mutácií POLE na pracoviskách patológie, pretože IHC analýza ostatných markerov, ako sú MMR a p53, je ľahko dostupná na takmer všetkých oddeleniach patológie. Ak by sa niektoré pracoviská pokúsili testovať EK bez analýzy POLE, tak by sa mohlo stať, že prípady s POLE EDM, ktoré môžu byť asociované aj s mutáciami TP53, by boli falošne klasifikované ako p53abn. Prípady, ktoré sú s nedostatočnými informáciami o molekulovej entite, by sa mali označovať ako „bližšie nešpecifiko-



vané -NOS“ a tieto musia byť odlišené od kategórie „NSMP“ EK, ktorá označuje nádory, ktoré boli riadne vyšetrené formou molekulových analýz, ale nebola u nich zaznamenaná špecifická klasifikačná črta, t. j. sú bez mutácie POLE, bez deficientného MMR mechanizmu a bez dôkazu p53 alterácií (14). Keďže testovať je možné aj bioptický materiál (získaný kyretážou), výsledky analýzy môžu byť využité už v predoperačnom manažmente na vyselektovanie prípadov EK s agresívnejšími črtami, ktoré bude potrebné primárne riešiť radikálnejším chirurgickým zákrokom (napr. s lymfadenektómiou) (14), čo potvrdili výsledky ProMisE aj TransPORTEC štúdií (21, 23). Benefitom molekulovej klasifikácie je aj včasný záchyt žien s LS, a tým odhalenie rizika pre vznik ďalších nádorov asociovaných s LS, napr. kolorektálny karcinóm. Skrining LS je dôležitý aj pre ďalších členov rodiny (20). Význam molekulovej klasifikácie je aj v tom, že poskytuje koncept na dizajnovanie klinických štúdií s cieľom hodnotenia potenciálneho benefitu nových cieľových terapií založených na špecifickej subklasifikácii EK.

Limitáciami diagnostiky pomocou modifikovaných/alternatívnych molekulových schém sú: a) požiadavka systematického sledovania patogenicity mutácií POLE; b) nie úplná korelácia IHC stavu p53 s mutáciami TP53; c) problémová klasifikácia nádorov s prekrývajúcimi sa molekulovými črtami; d) neschopnosť vystihnúť významnú heterogenitu, ktorá je vo veľkej skupine s malou variáciou počtu kópií (CN low), alternatívne označovanej ako p53wt/NSMP (7, 28).

### Epigenetické faktory pri diagnostike EK

Poznatky z oblasti molekulovej biológie ukázali, že na vzniku a vývoji EK sa zúčastňujú okrem početných genetických aj epigenetické alterácie, ktoré menia expresiu génov. Najviac je študovaná problematika zmenenej metylácie promótorových sekvencií a expresie nekódujúcich RNA typu mikroRNA. Vysoká incidencia metylácie génov RASSP1A a GSTP1 bola dokázaná v EK s vysokým stupňom malignity a v pokročilých štádiách ochorenia (29), čo po-

tvrdzuje prognostický význam detekcie týchto alterácií. Aberantná hypermetylácia DNA v génoch MLH1, RASSF1A/2A, PTEN a APC bola zaznamenaná častejšie pri EEK nádoroch ako pri SEK (30-33), čo môže byť zapríčinené zvýšenou expresiou metyltransferáz DNMT1 a DNMT3B v EEK v porovnaní so SEK (34).

MikroRNA (miRNA) sú krátke nekódujúce RNA (22-23 nukleotidov), ktoré na posttranskripčnej úrovni kontroľujú transláciu a stabilitu mRNA, a tým aj expresiu cieľových génov. Podľa údajov z databáz bolo doteraz identifikovaných približne 2 600 humánnych miRNA, z ktorých každá môže regulovať viaceré gény a naopak, expresia jedného génu je regulovaná viacerými miRNA. V nádoroch vrátane EK bola pozorovaná aberantná expresia miRNA. Znížená expresia miRNA s tumor-supresorovým účinkom a zvýšená expresia miRNA s onkogénnou funkciou vedú k iniciácii a progresii nádorov. Výsledky niekoľkých štúdií ukázali asociáciu aberantnej expresie miRNA s vlastnosťami pokročilejších a nepriaznivých foriem EK, keď napr. znížená hladina miR-34a asociovala s vyšším štádiom ochorenia (35) a znížená expresia miR-542-3p a let-7c-5p bola zaznamenaná u EK s vysokým stupňom malignity (36). Pri štúdiu rozdielov medzi EEK a SEK bolo identifikovaných 11 zo 667 analyzovaných miRNA so signifikantne rozdielnou expresiou (37) a horšia prognóza EEK bola asociovaná s nízkou expresiou miR145/143 (38). V SEK bola zaznamenaná nižšia expresia miR-101, miR-10b, miR-139-5p, miR-152, miR-29b a miR-455-5p u pacientok s horším celkovým prežívaním (39).

Mnohé miRNA predstavujú kľúčové regulátory viacerých génov a signálov zahrnutých v procesoch zodpovedných za progresiu EK, ako sú epitelovo-mezenchýmový prechod alebo fenotyp nádorových kmeňových buniek, a to prostredníctvom regulácie PI3K/AKT signálnej dráhy, napríklad pôsobením miR-99a (40, 41). Niektoré štúdie potvrdili, že nadmerná expresia LICAM a HER2/ERBB2 génov, typická pre pokročilé formy EK, môže byť zapríčinená zníženou expresiou ich regulujúcich miR-34a a miR-125b (42, 43).

### Záver

V priebehu posledných dvoch desaťročí prebehli viaceré klinické a patologické štúdie, ako aj ex vivo, genomické a translačné výskumné projekty (napr. TCGA), ktorých výsledky obohatili naše poznatky o EK. Niektoré z týchto informácií sa premietli aj do rozvoja diagnostiky a liečebných možností pacientok s týmto ochorením. Integrácia poznatkov získaných molekulovou analýzou do súčasnej histopatologickej klasifikácie môže poskytnúť dodatočné významné prognostické a prediktívne informácie, ktoré pomôžu lepšie definovať biologicky a klinicky relevantné skupiny EK. Aj keď poznatky získané zo štúdia molekulových charakteristík TCGA zatiaľ neboli aplikované do súčasných klinických odporúčaní, už sú prezentované návrhy, aby v každom novom prípade EK bola okrem konvenčných parametrov (ako sú histologický typ a grade, stav LVI a štádium ochorenia) realizovaná aj molekulová analýza formou modifikovaného/alternatívneho testovania so zaradením EK do jedného zo štyroch podtypov, čo by mohlo viesť k výrazným zmenám v štandardnej praxi v budúcnosti (6, 14). Nový prístup povedie k vytvoreniu robustnejších stratifikačných modelov na výber racionálnej konvenčnej a cielej terapie podľa biologických charakteristík nádoru, ale aj k redukcii neprimeranej terapie (6).

Intenzívny výskum epigenetických alterácií v nádoroch umožňuje lepšie pochopenie procesov v priebehu tumorigenézy až na úroveň regulácie participujúcich génov. Problematika miRNA je u EK menej rozpracovaná ako napríklad pri nádoroch hrubého čreva alebo prsníka, avšak aj parciálne poznatky, predovšetkým pri rozpoznávaní agresívnejších foriem EK, naznačujú možné využitie na skvalitnenie diagnostiky, prognostiky a mohli by byť východiskom pre vývoj nových terapeutických molekúl.

Záverom možno skonštatovať, že molekulová klasifikácia doplní, spresňuje a upravuje klinicko-patologické prognostické charakteristiky a poskytuje informácie o genetických alteráciách a stave nádorového mikroprostredia, ktoré sú nevyhnutné na ďalší terapeutický manažment EK. Tu je potrebné zdôrazniť, že

samotná molekulová klasifikácia nedokáže nahradiť niektoré histopatologické parametre, ako sú LVI a štádium ochorenia, histologický typ a stupeň diferenciácie a tieto naďalej ostávajú esenciálnymi na určovanie rizikových skupín.

### Podakovanie

Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/45-SAV-4.

### Literatúra

- 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.
- 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.
- Talhok A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:14.
- Kurman RJ, Cancangiu ML, Herrington S, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: WHO Press, 2014.
- Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: Recommendations of International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 209;38(Suppl 1): S64-S74.
- McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244(5):538-49.
- Murali R, Delair DF, Bean SM, et al. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of women with endometrial cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):201-209.
- Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):258-79.
- Bokhman, JANV. Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17.
- Krawczyk D, Kwiatkowska A. Novel promising biomarkers in endometrial cancer – review. *J Educ, Health Sport*. 2019;9(8):783-94.
- Wortman BG, Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL. Selecting adjuvant treatment for endometrial carcinoma using molecular risk factors. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(9):83.
- Colombo N, Creutzberg C, Querleu D, et al. Endometrial cancer: eUpdate published online 8 June 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv153-iv156.
- Mitamura T, Dong P, Ihira K, et al. Molecular-targeted therapies and precision medicine for endometrial cancer. *Jap J Clin Oncol*. 2019;49(2):108-20.
- Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
- Charo LM, Plaxe SC. Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-849.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
- Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-68.
- DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017;243(2):230-41.
- Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer Cell*. 2017;31(3):411-23.
- Hussein YR, Soslow RA. Molecular insights into classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology*. 2018;50(2):151-61.
- Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310.
- Talhout A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-13.
- Mehnert JM, Panda A, Zhong H, et al. Mismatch repair deficiency predicts response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2334-40.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
- Creutzberg C, Leon del Castillo A, De Boer SM, et al. Molecular classification of the portec-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on adjuvant therapy. *ESMO Congress 2019 27 sep – 01 oct. Barcelona, Spain, 2019*.
- Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2044-51.
- León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterization of „multiple-classifier“ endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020;250(3):312-22.
- Fiolka R, Zubor P, Janusicova V, et al.: Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes RASSF1A, GSTP1 and CDH1 in endometrial cancer. *Oncology Rep*. 2013;30(6):2878-86.
- Esteller M, Catusas L, Matias-Guiu X, et al. hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol*. 1999;155(5):1767-72.
- Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, et al. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer*. 2001;91(1):22-26.
- Liao X, Siu MK, Chan KY, et al. Hypermethylation of RAS effector related genes and DNA methyltransferase 1 expression in endometrial carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2008;123(2):296-302.
- Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene*. 2002;21(52):7981-90.
- Xiong Y, Dowdy SC, Xue A, et al. Opposite alterations of DNA methyltransferase gene expression in endometrioid and serous endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):601-609.
- Wang Z, Wang W, Huang K, et al. MicroRNA-34a inhibits cells proliferation and invasion by downregulating Notch1 in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017;8(67):11258-70.
- Ye F, Tang QL, Ma F, et al. Analysis of the circular RNA transcriptome in the grade 3 endometrial cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6215-27.
- Devor EJ, Hovey AM, Goodheart MJ, et al. microRNA expression profiling of endometrial endometrioid adenocarcinomas and serous adenocarcinomas reveals profiles containing shared, unique and differentiating groups of microRNAs. *Oncol Rep*. 2011;26(4):995-1002.
- Zhang X, Dong Y, Ti H, et al. Down-regulation of miR-145 and miR-143 might be associated with DNA methyltransferase 3B overexpression and worse prognosis in endometrioid carcinomas. *Hum Pathol*. 2013;44(11):2571-80.
- Hiroki E, Akahira J, Suzuki F, et al. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas. *Cancer Sci*. 2010;101(1):241-49.
- Dong P, Konno Y, Watari H, et al. The impact of microRNA-mediated PI3K/AKT signaling on epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness in endometrial cancer. *J Transl Med*. 2014;12:231.
- Li Y, Zhang Z, Zhang X, et al. A dual PI3K/AKT/mTOR signaling inhibitor miR-99a suppresses endometrial carcinoma. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):719-31.
- Schirmer U, Doberstein K, Rupp AK, et al. Role of miR-34a as a suppressor of L1CAM in endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(2):462-72.
- Shang C, Lu YM, Meng LR. MicroRNA-125b down-regulation mediates endometrial cancer invasion by targeting ERBB2. *Med Sci Monit*. 2012;18(4):BR149-155.

**Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.**  
Ústav patológie OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
karol.kajo@ousa.sk

