

Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů

Květa
Michalová

Tradiční klasifikace EC založená na histologii

- Histologický typ dle WHO
- Grade EC stanoven dle FIGO

Rizikové faktory EC:

histologický subtyp, grade 3, myometriální invaze víc než 50%, LVSI (zvláště extenzivní), metastázy v LU, průměr víc než 2 cm

-> zařazení EC do rizikových skupin na základě těchto parametrů

Tradiční klasifikace EC založená na histologii

- Histologický typ dle WHO
- Grade EC stanoven dle FIGO

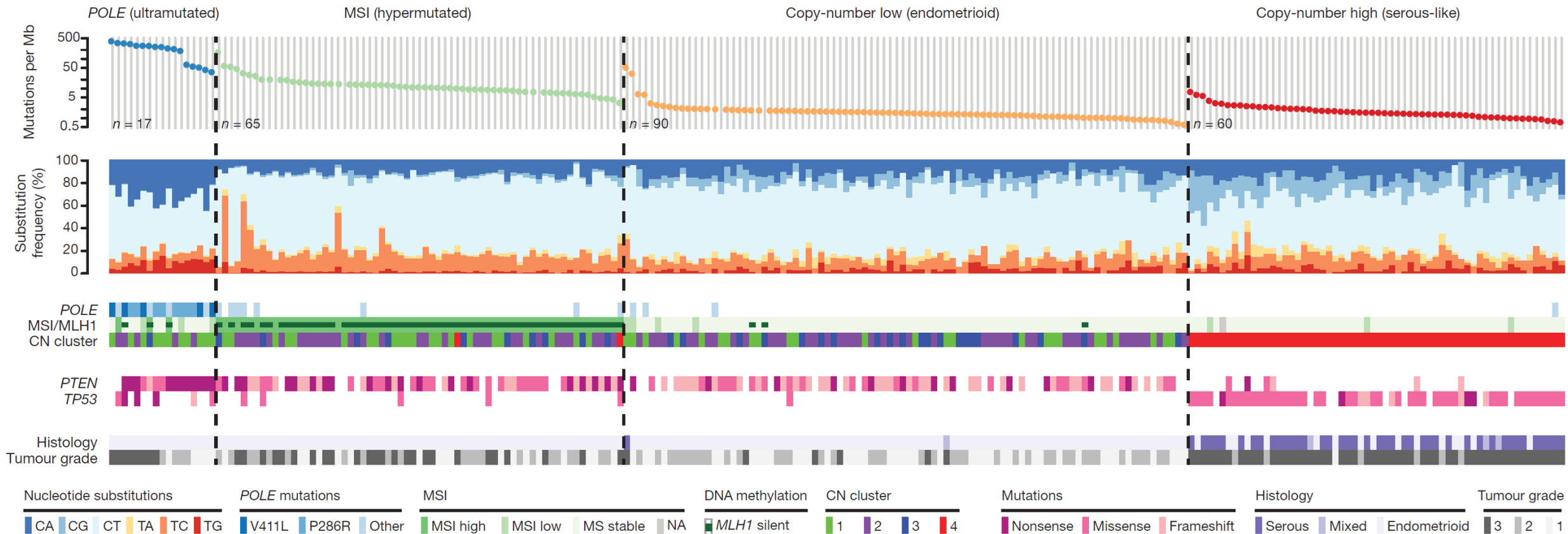
Rizikové faktory EC:

histologický subtyp, grade 3, myometriální invaze víc než 50%, LVSI (zvláště extenzivní), metastázy v LU, průměr víc než 2 cm



Prolínání klinických, patologických i molekulárně genetických vlastností

TCGA (The Cancer Genome Atlas), 2013



Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů

Typ 1 – Ultramutované EC (5-15%)

- exonukleazové hotspot mutace *POLE*
- High grade endometroidní, low stage, výborná prognóza

Typ 2 – Hypermutované EC (25-30%)

- MMR deficientní/MSI-H, bez *POLE* mutace
- Endometroidní, sporadické/Lynch sy (10%), intermediární prognóza

Typ 3 – NSPM (non specific molecular profile) /copy number low EC (30-40%)

- MMRp, bez *POLE* mutace či aberace p53
- Endometroidní, spíše low grade, ER/PR+, intermediární prognóza (stage dependentní)

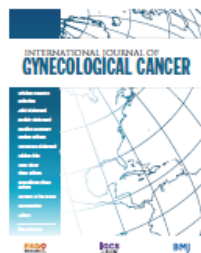
Typ 4 – *TP53* mutované /copy number high EC (10-20%)

- Aberantní exprese p53 bez *POLE* mutace či MMRd
- Všechny histologické subtypy, high grade, high stage, špatná prognóza

Praktické dopady molekulární klasifikace

2021

Joint statement



ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin^{1,2}, Xavier Matias-Guiu^{3,4}, Ignace Vergote⁵, David Cibula⁶, Mansoor Raza Mirza⁷, Simone Marnitz⁸, Jonathan Ledermann⁹, Tjalling Bosse¹⁰, Cyrus Chargari¹¹, Anna Fagotti¹², Christina Fotopoulou¹³, Antonio Gonzalez Martin¹⁴, Sigurd Lax^{15,16}, Domenica Lorusso¹², Christian Marth¹⁷, Philippe Morice¹⁸, Remi A Nout¹⁹, Dearbhalle O'Donnell²⁰, Denis Querleu^{12,21}, Maria Rosaria Raspollini²², Jalid Sehouli²³, Alina Sturdza²⁴, Alexandra Taylor²⁵, Anneke Westermann²⁶, Pauline Wimberger²⁷, Nicoletta Colombo²⁸, François Planchamp²⁹, Carlen L Creutzberg³⁰

2022

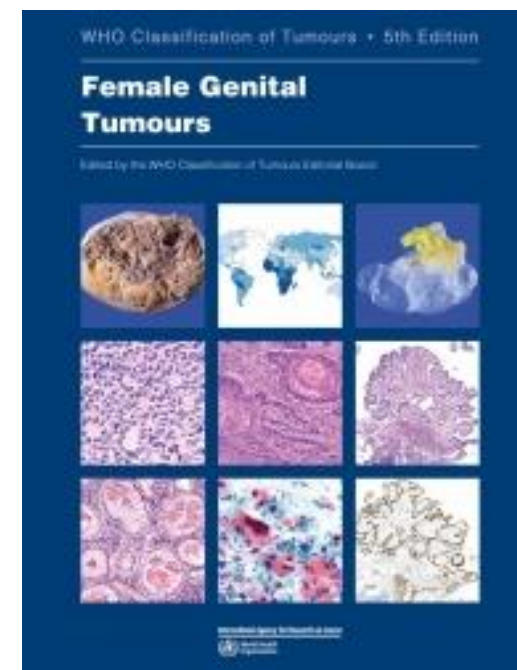
ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

SPECIAL ARTICLE

Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

A. Oaknin¹, T. J. Bosse², C. L. Creutzberg³, G. Giannelis⁴, P. Harter⁵, F. Joly^{6,7}, D. Lorusso^{8,9}, C. Marth¹⁰, V. Makker^{11,12}, M. R. Mirza¹³, J. A. Ledermann^{14,15} & N. Colombo^{16,17}, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

2020



J Gynecol Oncol. 2023 Sep;34(5):e85
<https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e85>
pISSN 2005-0380·eISSN 2005-0399

FIGO Staging Update



20

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek ¹, Xavier Matias-Guiu ², Carien Creutzberg ³,
Christina Fotopoulou ⁴, David Gaffney ⁵, Sean Kehoe ⁶, Kristina Lindemann ⁷,
David Mutch ⁸, Nicole Concin ^{9,10} Endometrial Cancer Staging Subcommittee,
FIGO Women's Cancer Committee

¹Stanford University School of Medicine, Stanford Women's Cancer Center, Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, USA

²Department of Pathology, Hospital U de Bellvitge and Hospital U Arnau de Vilanova, Universities of Lleida and Barcelona, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Barcelona, Spain

³Department of Radiation Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁴Gynaecological Oncology, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, London, UK

⁵Department of Radiation Oncology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

⁶Oxford Gynaecological Cancer Centre, Churchill Hospital, Oxford, UK

⁷Department of Gynaecological Cancer, Oslo University Hospital, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

⁸Division of Gynecologic Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

⁹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

¹⁰Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

OPEN ACCESS

Published online: Aug 8, 2023

Correspondence to

Jonathan S. Berek

Stanford University School of Medicine,
Stanford Women's Cancer Center, Stanford
Cancer Institute, Stanford, CA, USA.

Email: jberek@stanford.edu

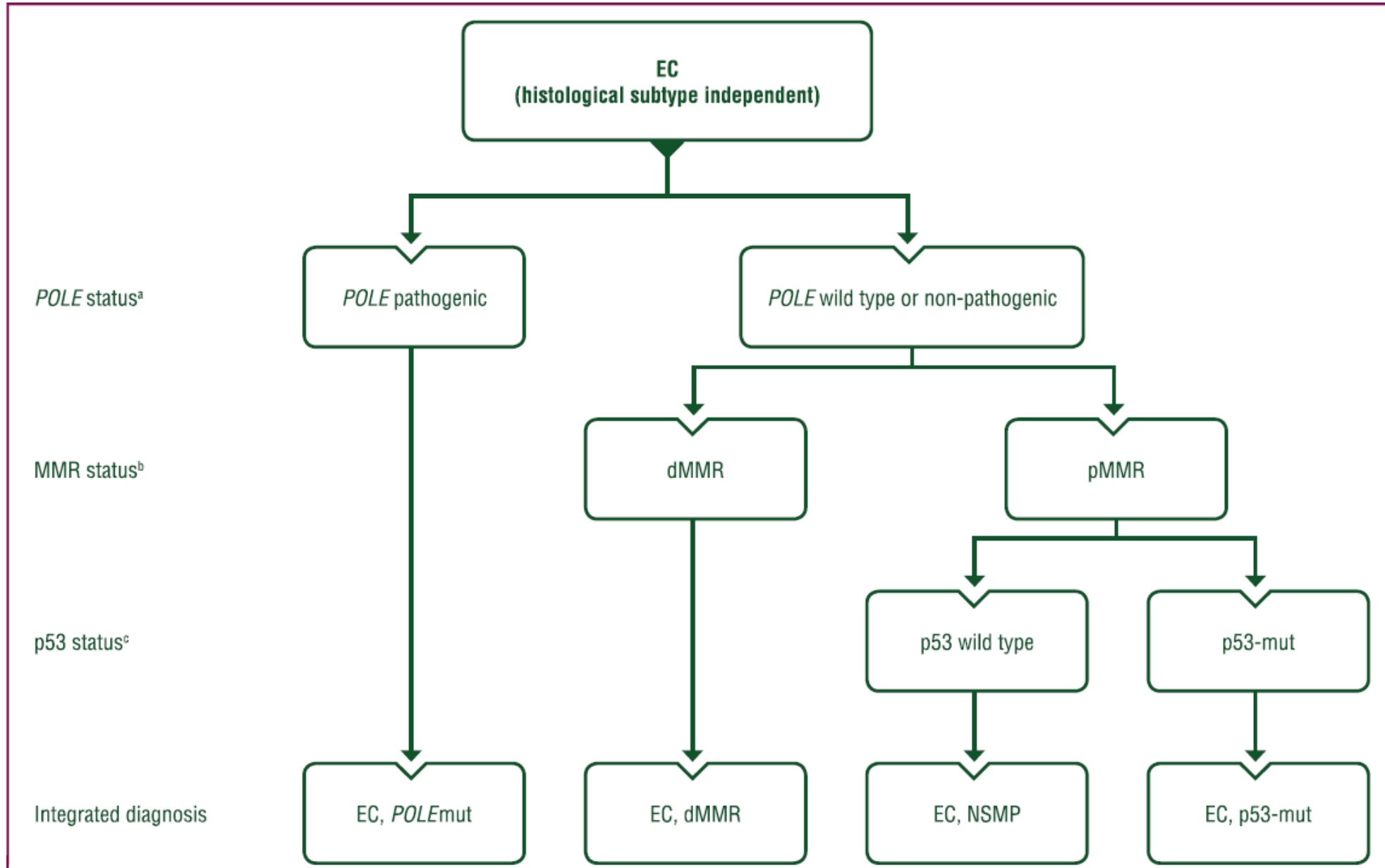
20

Integrace molekulární klasifikace a tradiční klasifikace EC – změna v zařazení některých EC do rizikových skupin

Table 2. EC risk groups

Risk group	Description ^a
Low risk	Stage IA (G1-G2) with endometrioid type (dMMR ^b and NSMP) and no or focal LVSI Stage I/II POLEmut cancer ; for stage III POLEmut cancers ^c
Intermediate risk	Stage IA G3 with endometrioid type (dMMR and NSMP) and no or focal LVSI Stage IA non-endometrioid type (serous, clear-cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) and/or p53-abn cancers without myometrial invasion and no or focal LVSI Stage IB (G1-G2) with endometrioid type (dMMR and NSMP) and no or focal LVSI Stage II G1 endometrioid type (dMMR and NSMP) and no or focal LVSI
High-intermediate risk	Stage I endometrioid type (dMMR and NSMP) any grade and any depth of invasion with substantial LVSI Stage IB G3 with endometrioid type (dMMR and NSMP) regardless of LVSI Stage II G1 endometrioid type (dMMR and NSMP) with substantial LVSI Stage II G2-G3 endometrioid type (dMMR and NSMP)
High risk	All stages and all histologies with p53-abn and myometrial invasion All stages with serous or undifferentiated carcinoma including carcinosarcoma with myometrial invasion All stage III and IVA with no residual tumour, regardless of histology and regardless of molecular subtype ^b

Doporučený diagnostický algoritmus dle ESMO (2022)



Praktické dopady molekulární klasifikace - ČR

2021

Molekulární testování u karcinomu endometria –
společné doporučení ČOS, onkogynekologické
sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP

Molecular testing in endometrial carcinoma – joint recommendation
of Czech Oncological Society, Oncogynecological Section of the Czech
Gynecological and Obstetrical Society, Society of Radiation Oncology,
Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists

P. Dundr¹, D. Cibula², M. Doležel³, P. Fabián⁴, J. Fínek⁵, T. Jirásek⁶, R. Matěj^{1,7,8}, L. Petruželka⁹, L. Rob¹⁰, A. Ryška¹¹,
M. Švajdler^{12,13}, V. Weinberger¹⁴, M. Zikán¹⁵

Aktuální doporučení pro testování EC v ČR

- Konsenzus v nutnosti integrace molekulární klasifikace do praxe
- **Optimální:** testovat všechny EC **X limitace:** dostupnost technologie, vysoká cena

Co testovat: definitivní resekát

Indikace vyšetření: na základě žádosti klinika (komplexní onkologické centrum, onkogynekolog)

Kde testovat: v laboratoři, která je součástí komplexního onkologického/onkogynekologického centra či v akreditovaných referenčních laboratořích

Jak testovat *POLE* mutace: preference NGS před ostatními metodami (Sanger, PCR)

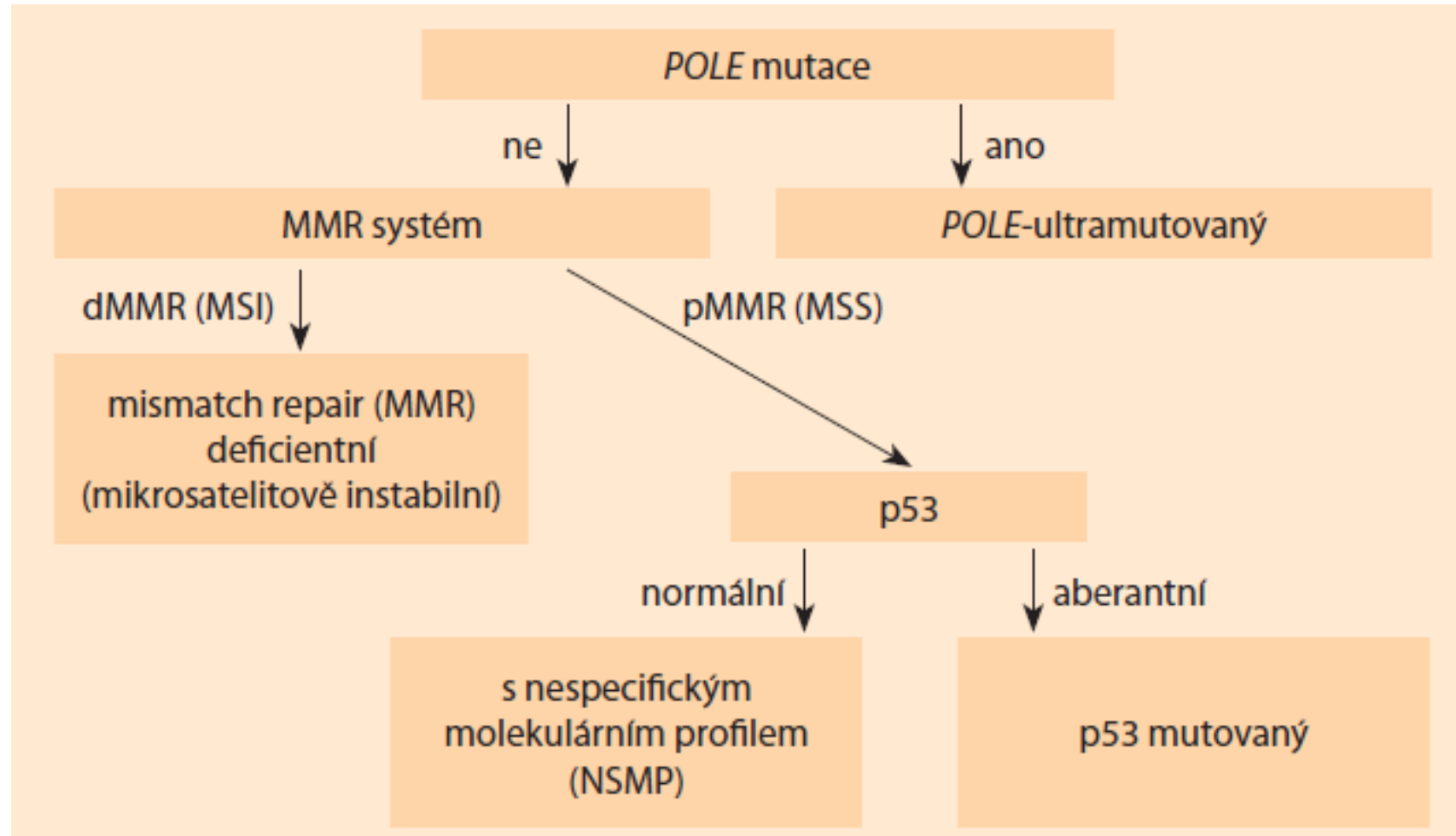
**Molekulární testování u karcinomu endometria –
společné doporučení ČOS, onkogynekologické
sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP**

Molecular testing in endometrial carcinoma – joint recommendation of Czech Oncological Society, Oncogynecological Section of the Czech Gynecological and Obstetrical Society, Society of Radiation Oncology, Biology and Physics, and the Society of Czech Pathologists

P. Dundr¹, D. Cibula², M. Doležel³, P. Fabián⁴, J. Fínek⁵, T. Jirásek⁶, R. Matěj^{1,7,8}, L. Petruželka⁹, L. Rob¹⁰, A. Ryška¹¹, M. Svajdler^{12,13}, V. Weinberger¹⁴, M. Zikán¹⁵

2021

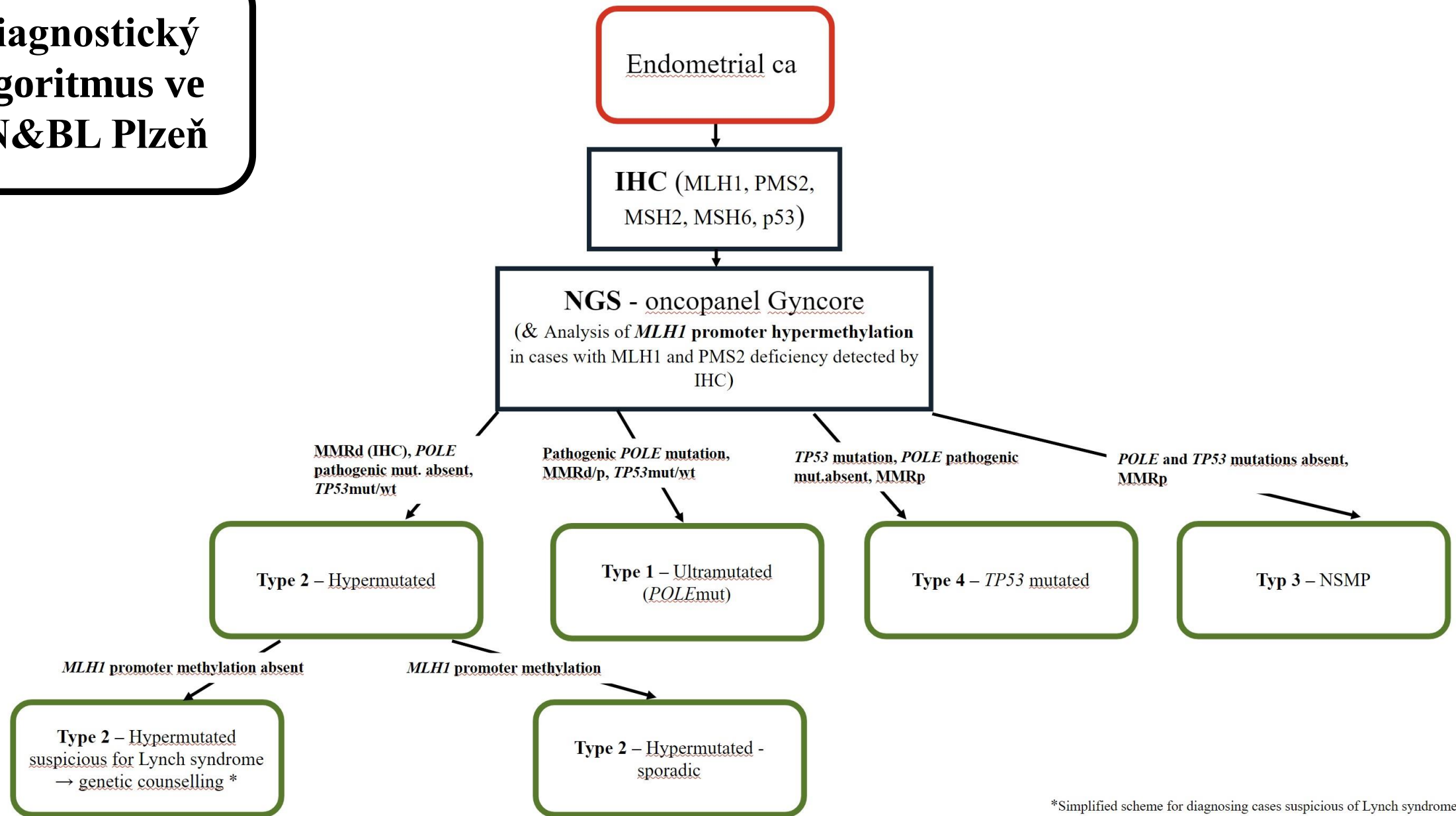
ČR: aktuální diagnostický algoritmus



Zkušenosti FN a BL Plzeň s molekulární klasifikací EC

- Od roku 2020
- Reflexní testování všech histologických subtypů EC metodou NGS
- **NGS onkopanel (ArcherDX) – customizovaný panel Gyncore**
- mutace a numerické variace celkem 18 genů (*BRCA1, BRCA2, BCOR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, KRAS, NRAS, TP53, POLE, POLD1, ARID1A1, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, ERBB2*)

Diagnostický algoritmus ve FN&BL Plzeň



*Simplified scheme for diagnosing cases suspicious of Lynch syndrome

Výsledky testování ve FN&BL Plzeň: jaro 2020 – 12/2023

270 molekulárně klasifikovaných EC

Typ 1 – Ultramutované/*POLE* mutované EC

- 18 případů (6,6 %)

Typ 2 – Hypermutované EC

- 85 případů (69 sporadických, 16 s Lynch.sy) (31,2 %)

Typ 3 – NSPM (non specific molecular profile) EC

- 137 případů (50,7 %)

Typ 4 – *TP53* mutované EC

- 30 případů (11,1 %)

Výsledky testování ve FN&BL Plzeň:

POLE mutované EC

- **3 pacientky AWD:**

- inoperabilní (interní komorbidita, věk, pokročilost onem) – 2 případy
- EC prorůstající do retroperitonea, střeva a břišní stěny, po chirurgickém výkonu s ponecháním lokálního rezidua a metastázy v LU retroperitonea, nyní (37 měs FU) bez lokální progrese/ generalizace – 1 případ
- **Všechny s AWD byly “multiple classifier” EC**

molekulární typ nádoru	počet případů	KLINICKÉ ZNAKY			
		věk	Follow-up (měsíce)	klinický status	Stage (pT, v době diagnózy)
Typ 1 <i>POLE</i> mutovaný (ultramutovaný)	18	34-92 (průměr 63)	1-24 (průměr 25,6) FU dostupný pro 8/18 (44%) pacientek	AW (5 případů) (62%) AWD (3 případy) (38%) DOD (0 případů) ND (10 případů)	T1 (7 případů) (64%) T2 (1 případ) (9%) T3 (3 případy) (27%) ND (7 případů)

Výsledky testování ve FN Plzeň: **Hypermutované EC**

- Endometroidní karcinom grade 1 (n= 51), 2 (n= 21), 3 (n= 12), dedif.ca (n=1)

❖ **8 případů s *TP53* mutací (multiple classifier)** – z toho 5 susp. z LS, FU dostupný u 2/4 pac, 2 pac.: generalizované onem. s meta

molekulární typ nádoru	počet případů	KLINICKÉ ZNAKY			
		věk	Follow-up (měsíce)	klinický status	Stage (pT, v době diagnózy)
Typ 2 Hypermutovaný (MMR deficientní)	85 (16/85 (19%) asociováno s Lynchovým syndromem)	42-91 (průměr 68)	0-37 (průměr 12,2), FU dostupný pro 72/85 (85%) pacientek)	AW (58 případů) (81%) AWD (10 případů) (14%) DOD (3 případy) (4%) DOUR (1 případ) (1%) NA (13 případů)	T1 (67 případů) (87%) T2 (6 případů) (8%) T3 (4 případy) (5%) pTx - inoperabilní/neoperována (1/6 případů) ND (13 případů)

Výsledky testování ve FN Plzeň: **NSMP**

- Endometroidní ca (n=131; *grade*, 1 (n= 96), 2 (n= 24), 3 (n= 11)) , světlobuněčný EC (n=2), mesonephric-like (n=1), nediferencovaný (n=1), dediferencovaný EC (n=1) karcinosarkom (n=1))
- Nejčastěji mutovaný gen: PTEN (44% případů)

molekulární typ nádoru	počet případů	KLINICKÉ ZNAKY			
		věk	Follow-up (měsíce)	klinický status	Stage (pT, v době diagnózy)
Typ 3 Bez specifického molekulárního profilu (copy number low)	137	28-90 (průměr 64)	1-45 (průměr 11), FU dostupný pro 109 pacientek (80%)	AW (95 případů) (87%) AWD (7 případů) (6%) DOD (0 případů) DOUC (3 případy) (3%) ND (32 případů)	T1 (81 případů) (80%) T2 (12 případů) (12%) T3 (8 případů) (8%) pTx - inoperabilní/neoperována (4/0 případů) ND (32 případů)

Možná stratifikace skupiny NSMP

- **3 genomické clustery NSMP:**

- 1) *PTEN* a *PIK3CA* mutace

- nejlepší prognóza

- 2) *PTEN* a *PIK3R1* mutace

- 3) bez *PTEN* mutace, amplifikace 1q32.4, ER negativní

- high grade, high stage, non-endometrioidní morfologie



-> do Gyncore onkopanelu přidán gen *PIK3R1*, všechny NSMP bez *PTEN* mutace testovány na přítomnost amplifikace 1q32.4 a IHC – estrogenové receptory

ARTICLE

Check for updates

Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile

Amir Momeni-Boroujeni¹, Bastien Nguyen^{2,3}, Chad M. Vanderbilt¹, Marc Ladanyi¹, Nadeem R. Abu-Rustum⁴, Carol Aghajanian⁵, Lora H. Ellenson¹, Britta Weigelt^{1,6} and Robert A. Soslow^{1,6}

© The Author(s), under exclusive licence to United States & Canadian Academy of Pathology 2022

Endometrial carcinomas (ECs) classified by The Cancer Genome Atlas (TCGA) as copy number-low (also referred to as “no specific molecular profile” [NSMP]) have a prognosis intermediate between *POLE*-mutated and copy number-high ECs. NSMP-ECs are a heterogeneous group, however, comprising both relatively indolent and aggressive ECs. We identified a total of 472 NSMP-ECs among 1,239 ECs that underwent clinical sequencing of 410–468 cancer-related genes. Somatic mutation and copy number alteration data were subjected to unsupervised hierarchical clustering, which identified three genomic clusters. Random sampling with stratification was used to choose ~80 endometrioid ECs from each cluster, resulting in a study size of 240 endometrioid ECs as well as an additional 44 non-endometrioid NSMP-ECs. Cluster 1 (C1, *n* = 80) consisted primarily of NSMP-ECs with *PTEN* and *PIK3R1* mutations. Cluster 2 (C2, *n* = 81) of tumors with *PTEN* and *PIK3CA* mutations and Cluster 3 (C3, *n* = 79) of NSMP-ECs with chromosome 1q high-level gain and lack of *PTEN* mutations. The majority (72.7%) of non-endometrioid NSMP-ECs mapped to C3. NSMP-ECs from C3 were more likely to be FIGO grade 3 (30%), estrogen receptor-negative/weak (54.5%) and FIGO stages III or IV. In multivariate analysis, molecular clusters were associated with worse overall survival outcomes with C3 tumors having the worst (hazard ratio: 4) and C1 tumors having the best outcome. In conclusion, NSMP-ECs are a heterogeneous group of tumors and comprise both aggressive and clinically low-risk ECs that can be identified based on mutation and copy number data.

Modern Pathology (2022) 35:1269–1278; <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01066-y>

Možná stratifikace skupiny NSMP

- 3 genomické clustery NSMP:

- 1) *PTEN* a *PIK3CA* mutace

- nejlepší prognóza

- 2) *PTEN* a *PIK3R1* mutace

- 3) bez *PTEN* a *PIK3R1* mutace
1q32.4, ER

- high grade,
endometroidní

- 3 případy *PTEN*-wild type EC s amplifikací 1q32.1 a negativitou estrogenových receptorů

- 2 případy měly agresivní histologický subtyp, jeden byl endometroidní karcinom grade 1

-> do Gyncore onkopanelu přidán gen *PIK3R1*, všechny NSMP bez *PTEN* mutace testovány na přítomnost amplifikace 1q32.4 a IHC – estrogenové receptory

ARTICLE

Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile

Amir Momeni-Boroujeni¹, Bastien Nguyen^{2,3}, Chad M. Vanderbilt¹, Marc Ladanyi¹, Nadeem R. Abu-Rustum⁴, Carol Aghajanian⁵, Lora H. Ellenson¹, Britta Weigelt^{1,6} and Robert A. Soslow^{1,6}

© The Author(s), under exclusive licence to United States & Canadian Academy of Pathology 2022

Endometrial carcinomas (ECs) classified by The Cancer Genome Atlas (TCGA) as copy number-low (also referred to as “no specific molecular profile” [NSMP]) have a prognosis intermediate between *POLR2A*-mutated and copy number-high ECs. NSMP-ECs are a

472 NSMP-ECs
copy number
random sampling
endometrioid ECs as
PTEN and *PIK3R1*
ECs with
mapped to C3.
stages III or IV. In
giving the worst
tumors and
data.

Výsledky testování ve FN Plzeň: **TP53** mutované (CN-high)

- Serózní ca (n=11), karcinosarkom (n=7), endometroidní grade 3 (n=6), low grade endometroidní (G1-2; n= 5)

❖ **5 případů low grade endometroidních EC !! – všechny low stage, AW**

molekulární typ nádoru	počet případů	KLINICKÉ ZNAKY			
		věk	Follow-up (měsíce)	klinický status	Stage (pT, v době diagnózy)
Typ 4 TP53 mutovaný (copy number high)	30	46-90 (průměr 71)	1-36 (průměr 9,1), FU dostupný pro 24 pacientek (80%)	AW (16 případů) (67%) AWD (6 případů) (25%) DOD (2 případy) (8%)	T1 (14 případů) (58%) T2 (2 případy) (8%) T3 (3 případy) (13%) metastazující (5 případů) (21%) ND (6 případů)

Výhody NGS

- Vyšší **diagnostická citlivost**
- Možnost detekovat doposud neznámé patogenní varianty *POLE* mutace
 - ❖ neznámá *POLE* mutace -> následná NGS sekvenace (TS500 , Illumina) -> analýza tumorózní mutační nálože a proporce C>A, T>G a C>G substitucí
- Přesná klasifikace – některé EC jsou tzv. **multiple classifiers** – př. *POLE* mutované EC mohou mít navíc MMRd a *TP53* mutaci, hypermutované EC být doprovázeny *TP53* mutací
- Kromě mutačního stavu *POLE* umožní i vyšetření dalších genů a stanovení komplexního molekulárního profilu nádoru - možnost současně detekovat i jiné terapeuticky ovlivnitelné genové alterace – např. *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2*, případně *PIK3CA* a *PTEN*

Výhody NGS

- Vyšší diagnostická citlivost
- Možnost detekovat doposud neznámé patogenní varianty *POLE* mutace
 - ❖ neznámá *POLE* mutace -> následná NGS sekvenace (TS500 , Illumina) -> analýza tumorózní mutační nálože a proporce C>A, T>G a C>G substitucí
- Přesná klasifikace – některé EC jsou tzv. **multiple classifiers** – př. *POLE* mutované EC mohou mít navíc MMRd a *TP53* mutaci, hypermutované EC být doprovázeny *TP53* mutací
- Kromě mutačního stavu *POLE* umožní i vyšetření dalších genů a stanovení komplexního molekulárního profilu nádoru - možnost současně detekovat i jiné terapeuticky ovlivnitelné genové alterace – např. *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2*, případně *PIK3CA* a *PTEN*

Multiple classifier EC

- Malá skupina (3-6%) EC nese **více než 1 molekulární klasifikační znak**
- *POLEmut*-MMRd, *POLEmut*-p53abn, MMRd-*POLEmut*-p53abn, MMRd-p53abn
- patogenní *POLE* mutace → *POLEmut* EC - s odpovídajícím managementem pacientek
- *TP53* mutace: sekundární genetická událost daná nádorovou progresí
 - *POLEmut*-MMRd, *POLEmut*-p53abn, MMRd-*POLEmut*-p53abn:
 - typ 1: ultramutovaný EC
 - MMRd-p53abn:
 - typ 2: hypermutovaný EC

Multiple classifier EC ve FN&BL Plzeň

	zařazení do skupiny dle molekulární klasifikace	POLE mutace	histologický typ karcinomu, grade	MMR status	p53 IHC exprese	TP53 mutace	Stage (pT)	Follow-up	Follow-up-délka (měsíce)
1	Typ 1 - POLE	přítomna	endometroidní, 3	d	nulový pattern	přítomna	přítomna	AWD - inoperabilní (obezita, interní komorbidity)	27
2	Typ 1 - POLE	přítomna	endometroidní, 3	d	nulový pattern	přítomna	přítomna	AWD - inoperabilní (obezita, interní komorbidity)	21
3	Typ 1 - POLE	přítomna	endometroidní, 3	d	nulový pattern	přítomna	přítomna	AWD - inoperabilní (obezita, interní komorbidity)	34
4	Typ 1 - POLE	přítomna	endometroidní, 3	d	nulový pattern	přítomna	přítomna	AWD - inoperabilní (obezita, interní komorbidity)	22
5	Typ 2 - Hypermutovaný	wild type	endometroidní, 3	d (MLH1 a PMS2)	ND	přítomna	T1a	AWD - generalizované onem.s metastázami	ND
6	Typ 2 - Hypermutovaný	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6)	subklonální pattern	přítomna	pT1b	ND	ND
7	Typ 2 - Hypermutovaný	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND
8	Typ 2 - Hypermutovaný*	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND
9	Typ 2 - Hypermutovaný*	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND
10	Typ 2 - Hypermutovaný*	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND
11	Typ 2 - Hypermutovaný*	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND
12	Typ 2 - Hypermutovaný*	wild type	endometroidní, 3	d (MSH6, MSH2)	ND	přítomna	ND	ND	ND

- “multiple classifier” EC: **potenciál chovat se agresivně** → kategorizace jako *POLE*mut EK s deeskalací léčby nemusí být bezpečná
- u MMRd/*TP53*mut nádorů navíc **pravděpodobná tendence výskytu ve spojitosti s Lynchovým syndromem**
(*nutno ověřit na větších studiích, delší doba FU (FU u nás: 24,7 měsíců)*)

Výhody NGS

- Vyšší diagnostická citlivost
- Možnost detekovat doposud neznámé patogenní varianty *POLE* mutace
 - ❖ neznámá *POLE* mutace -> následná NGS sekvenace (TS500 , Illumina) -> analýza tumorózní mutační nálože a proporce C>A, T>G a C>G substitucí
- Přesná klasifikace – některé EC jsou tzv. **multiple classifiers** – př. *POLE* mutované EC mohou mít navíc MMRd a *TP53* mutaci, hypermutované EC být doprovázeny *TP53* mutací
- Kromě mutačního stavu *POLE* **umožní i vyšetření dalších genů** a stanovení komplexního molekulárního profilu nádoru - možnost současně detekovat i jiné terapeuticky ovlivnitelné genové alterace–např. *CTNNB1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2*, *PIK3CA* a *PTEN*

Shrnutí

❖ **Integrace morfologie EC & molekulární klasifikace: nejlepší přístup pro individuální hodnocení EC a ke stratifikaci pacientek pro léčebné schéma**

- **Molekulární klasifikace EC:**

- doplňuje tradiční dg postup - **!!** nenahrazuje histopatologické vyšetření **!!** (*nutné pro stanovení histologického typu EC, grade, stage, LVI...*)
- zlepšuje management pacientek, **snižuje nad- a podléčování pacientek**
- poskytuje **nezávislou prognostickou informaci nad rámec stratifikace do prognostických skupin vycházející pouze z tradičních klinicko-patologických parametrů** -> redefinice prognostických skupin dle ESGO-ESTRO-ESP a FIGO 2023

- **Výhody komplexního genetického testování** - subtypizace karcinomů skupiny NSMP (+ budoucí cílená terapie?), multiple classifier EC, vyšší analytická senzitivita (*POLEmut*)