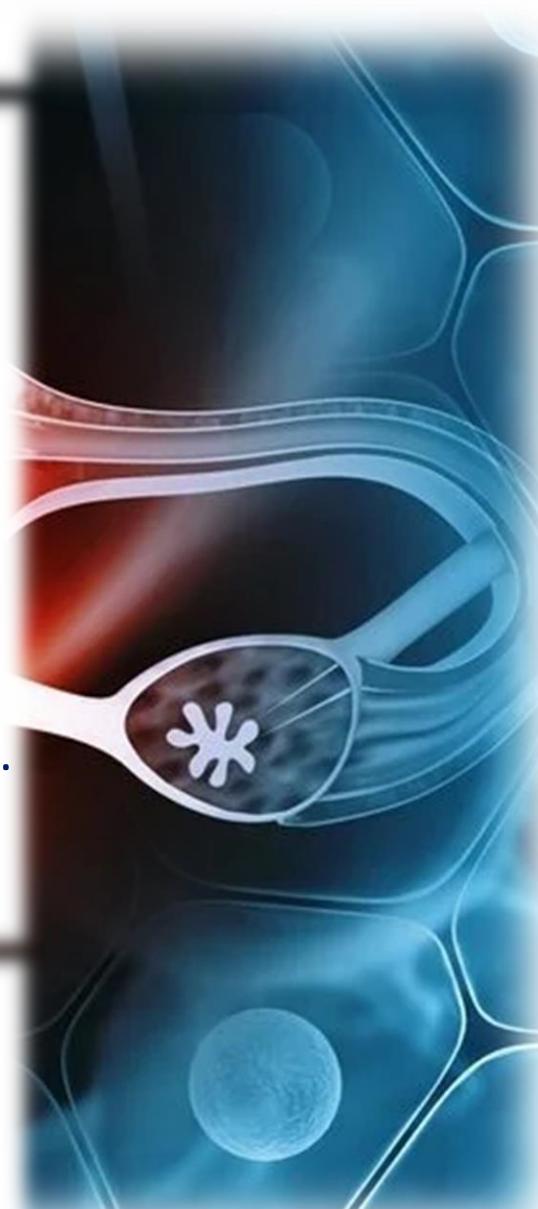


Prípad SD-IAP č.856

Referuje: Karol Kajo
OKPC OÚSA, Bratislava
karel.kajo@ousa.sk

Anamnéza

- 66-ročná žena s postmenopauzálnou metrorágiou (vaginálne krvácanie)
- pac. pre hemorrhagickú cystitídu riešená urológom, realizované CT s nálezom mierne zhrubnutej steny moč. mechúra, divertikle, uterus myomatosus, **rozšírené cavum uteri**
 - drobné nešpec. ložisko v slezine
- 5.6.2023 mala kontrolnú cystoskopiu s negat. nálezom



GA: MP 52 r.; P:1/1/; Ab:0; UPT:0; HRT: 0;
gyn. op.: len kyretáz

RA: **stará matka ca konečníka**

OA: komorbidita: art. hypertenzia



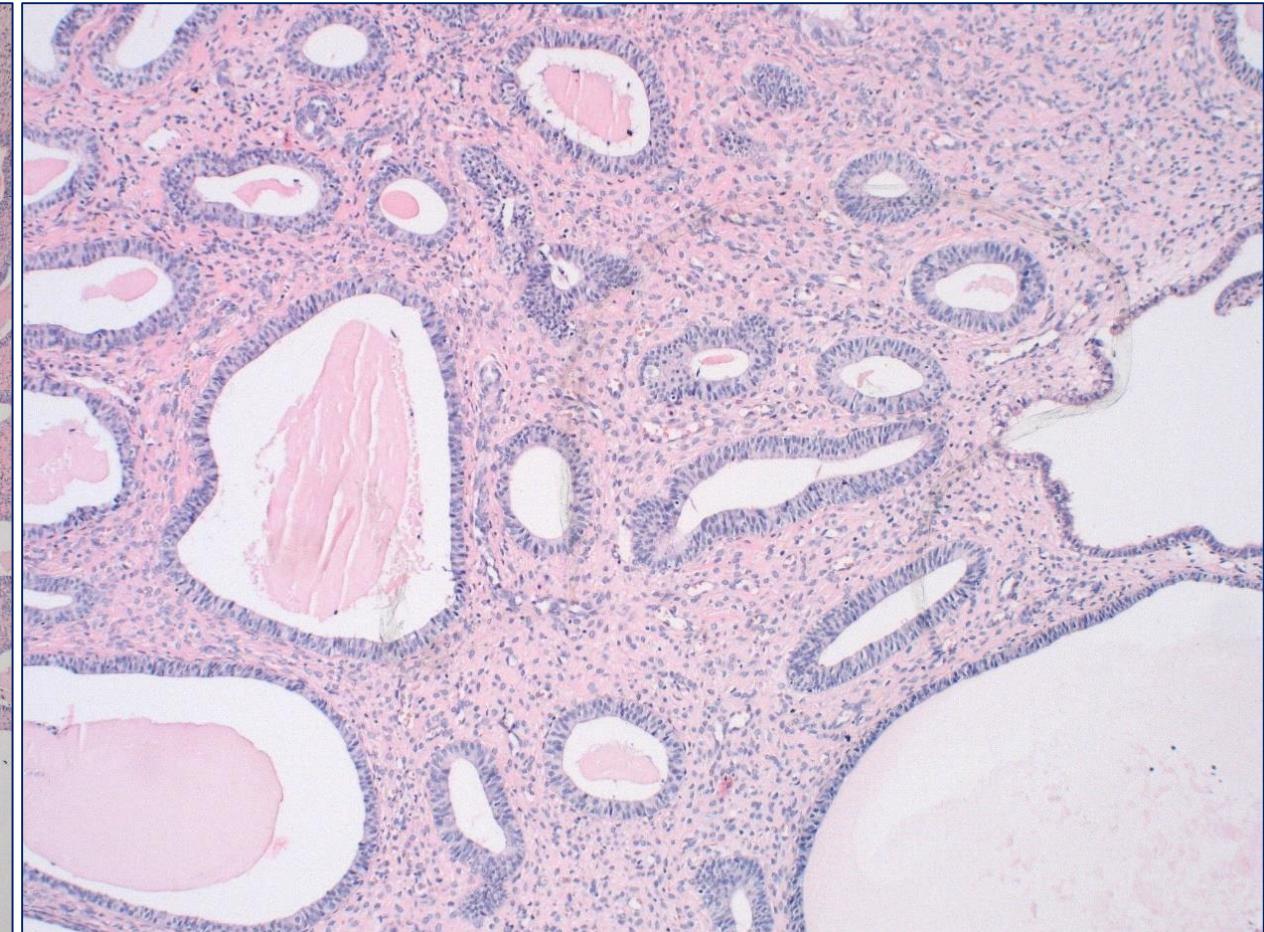
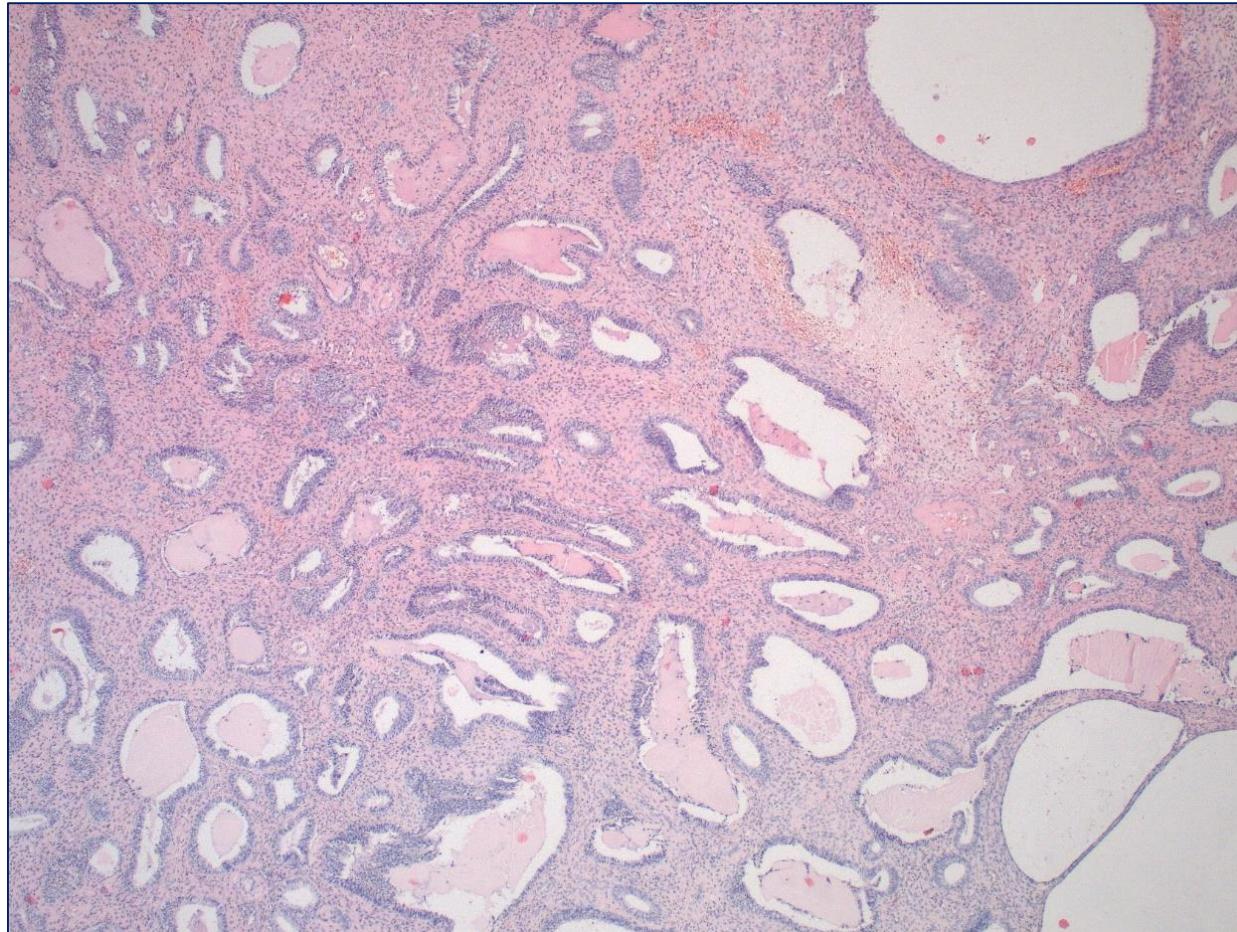
Kyretáž dutiny maternice – 03.07.2023

- spracovaná na pôvodnom pracovisku v N. Zámkoch (PAO FNPs, MUDr. Mihalková) – 17.07.2023
- u nás ako konzultačný prípad – za účelom **kompletizácie molekulovej klasifikácie**
- kyretáž dutiny maternice spracovaná v štyroch bločkoch
- **rôznorodý charakter fragmentov**



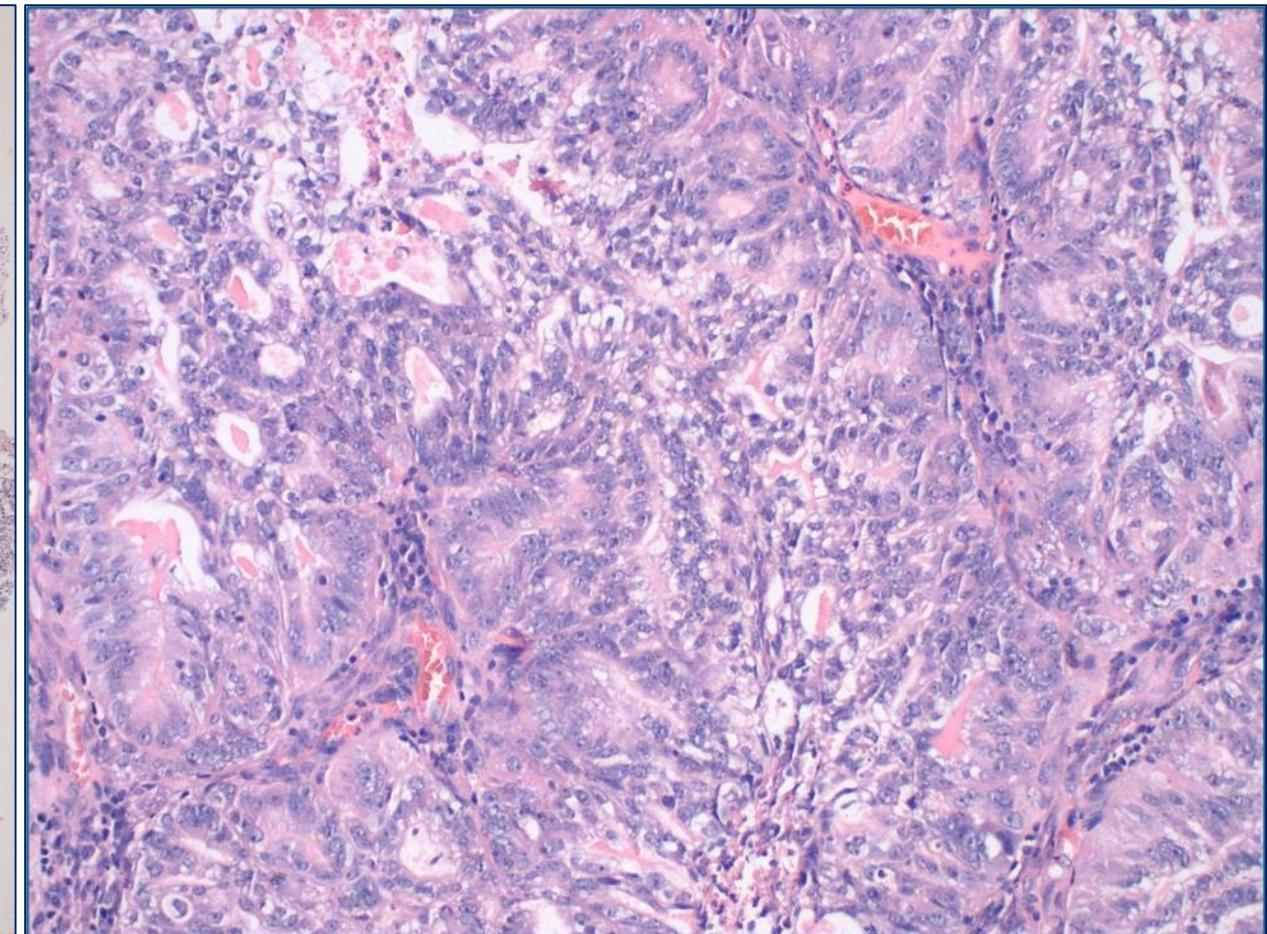
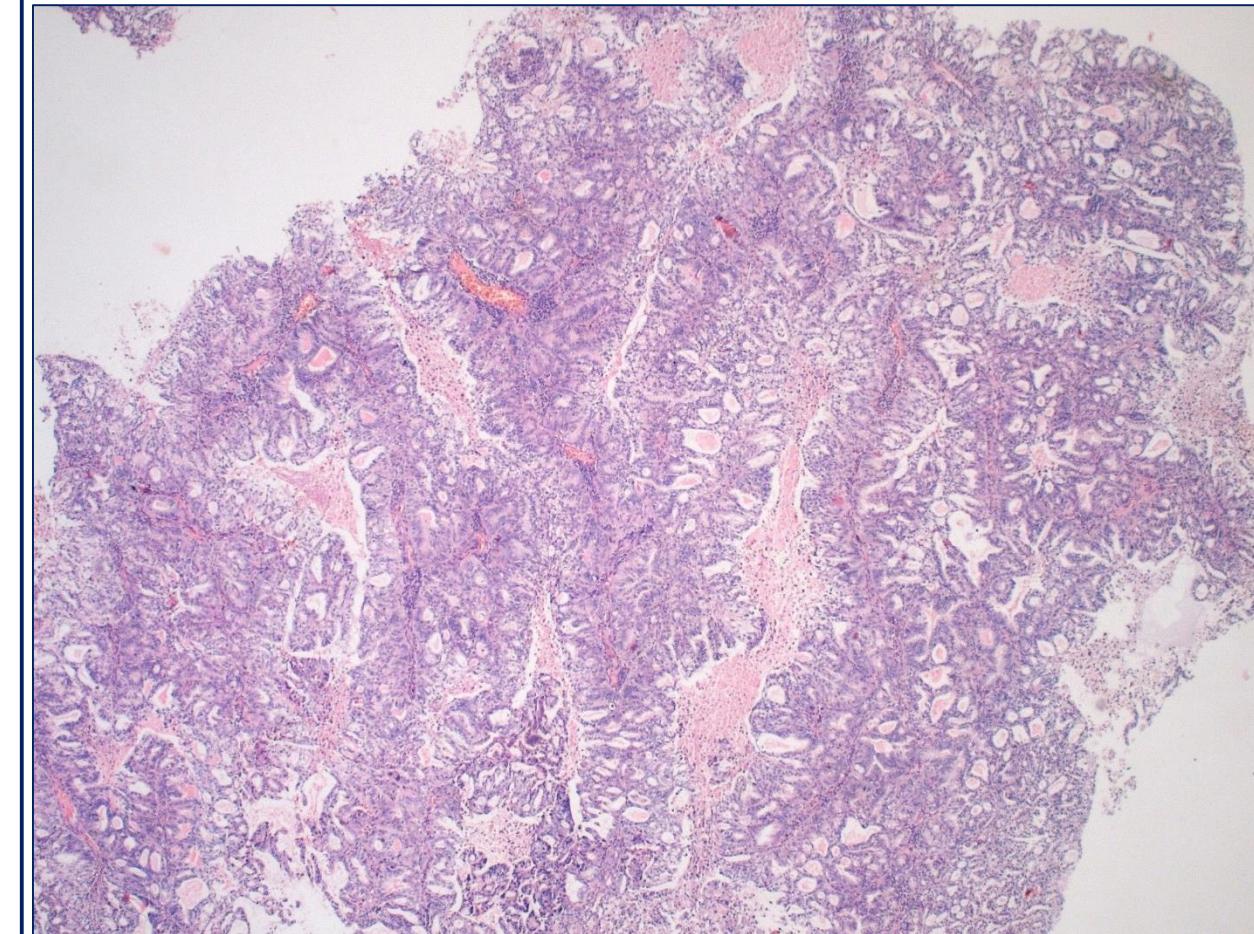


1. typ fragmentov - Endometriálny polyp



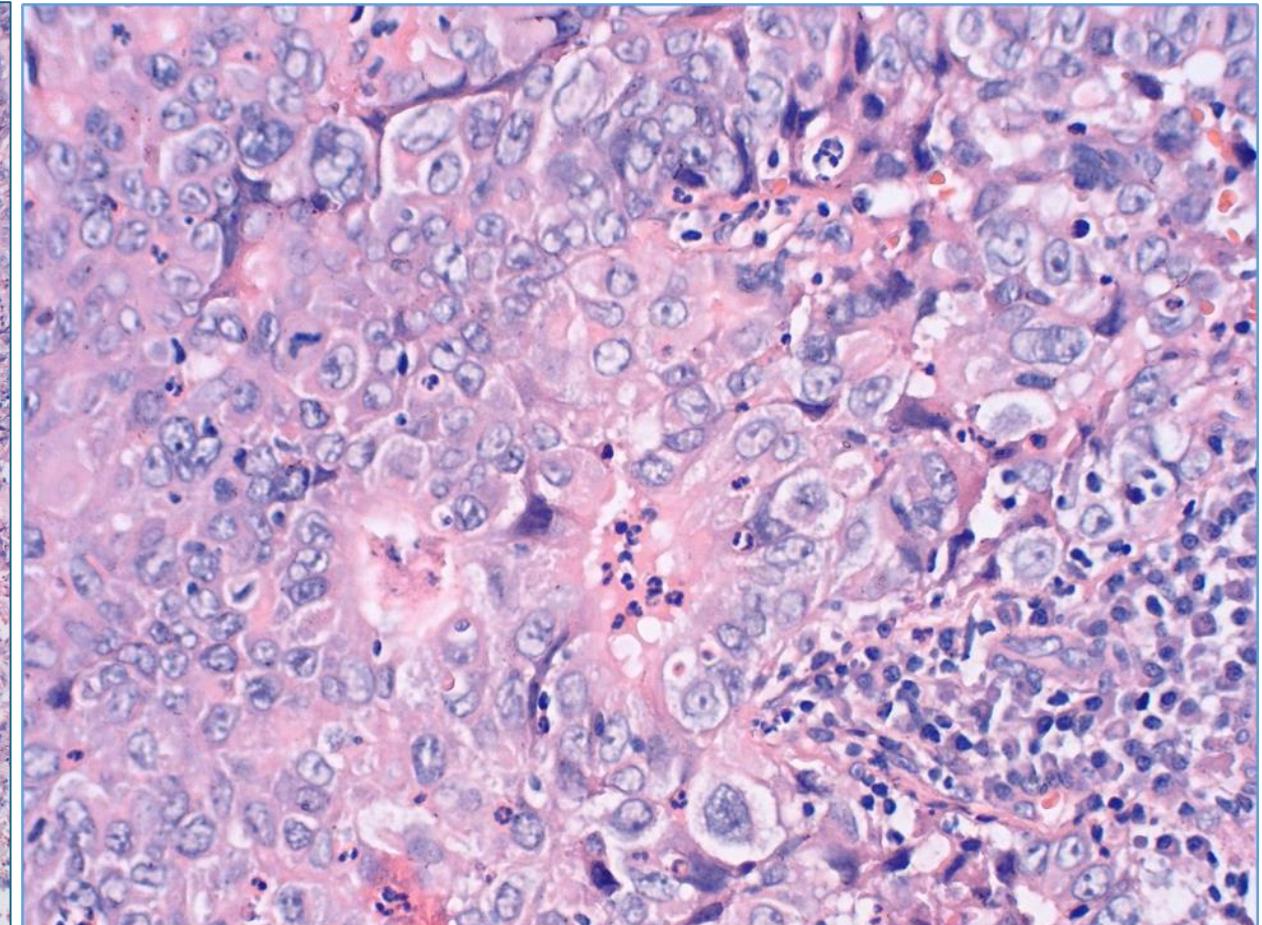
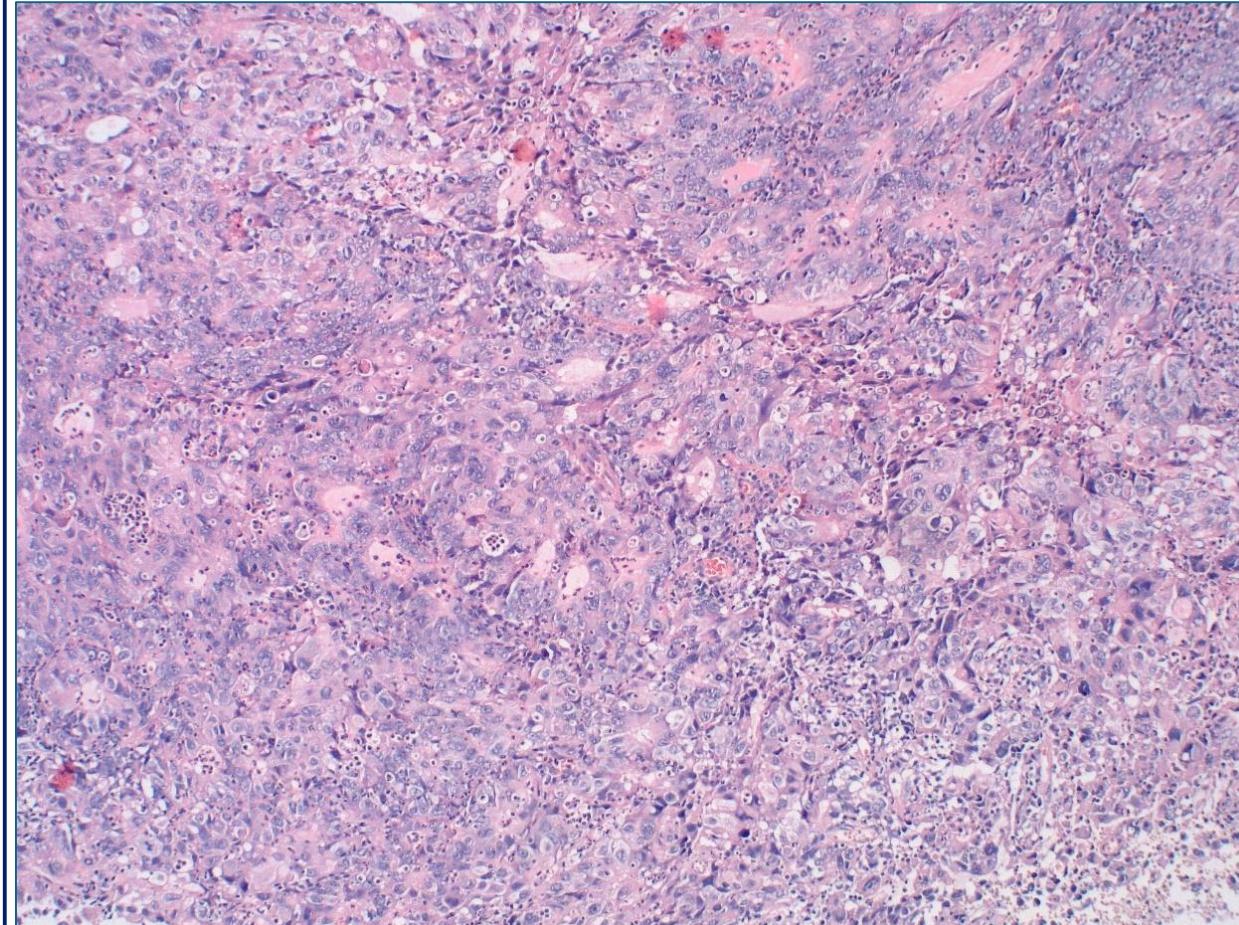


2. typ fragmentov – Endometriálna neoplazma s LG črtami





3. typ fragmentov – Endometriálna neoplazma s HG črtami



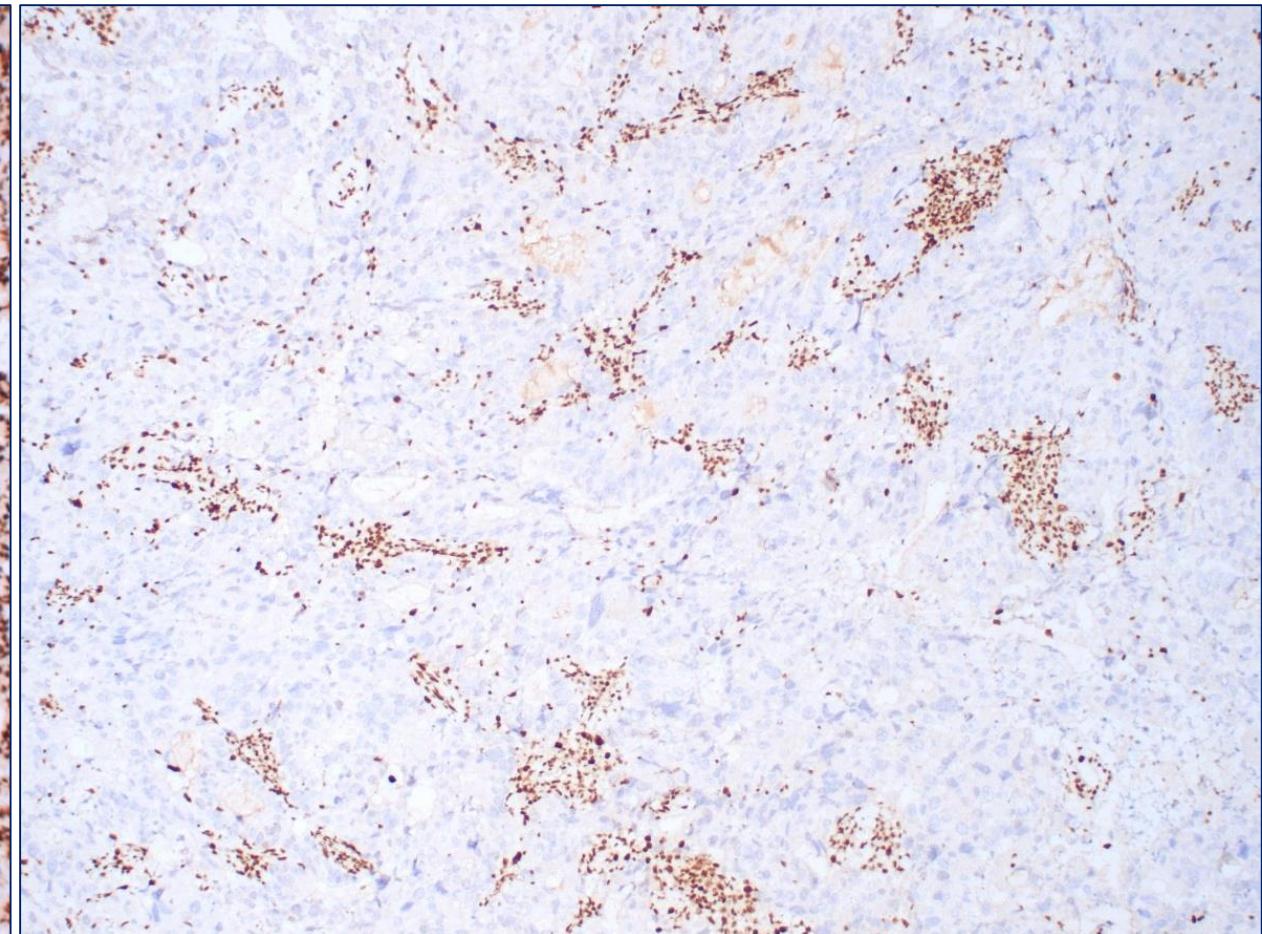
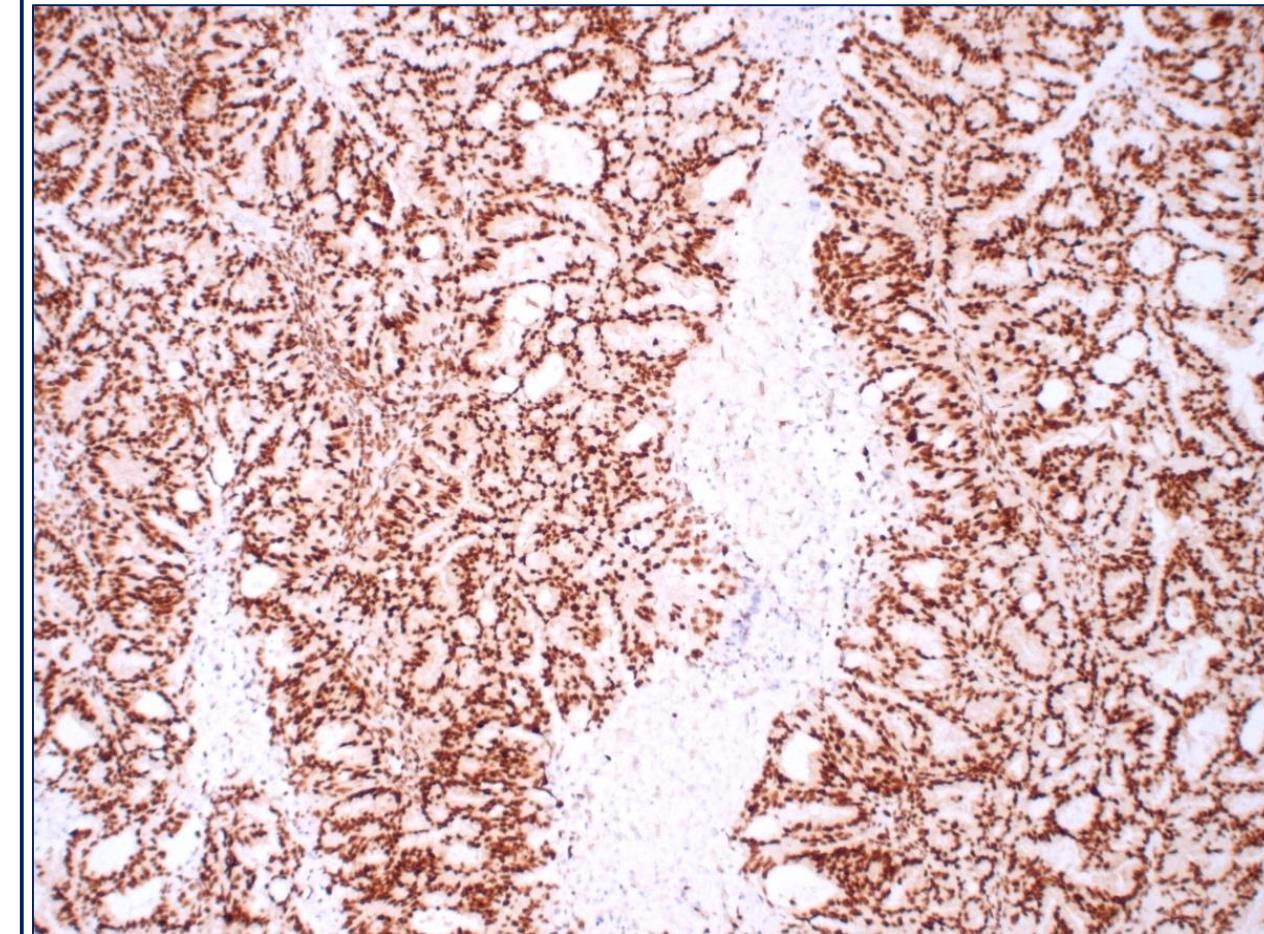




MLH1

LG

HG

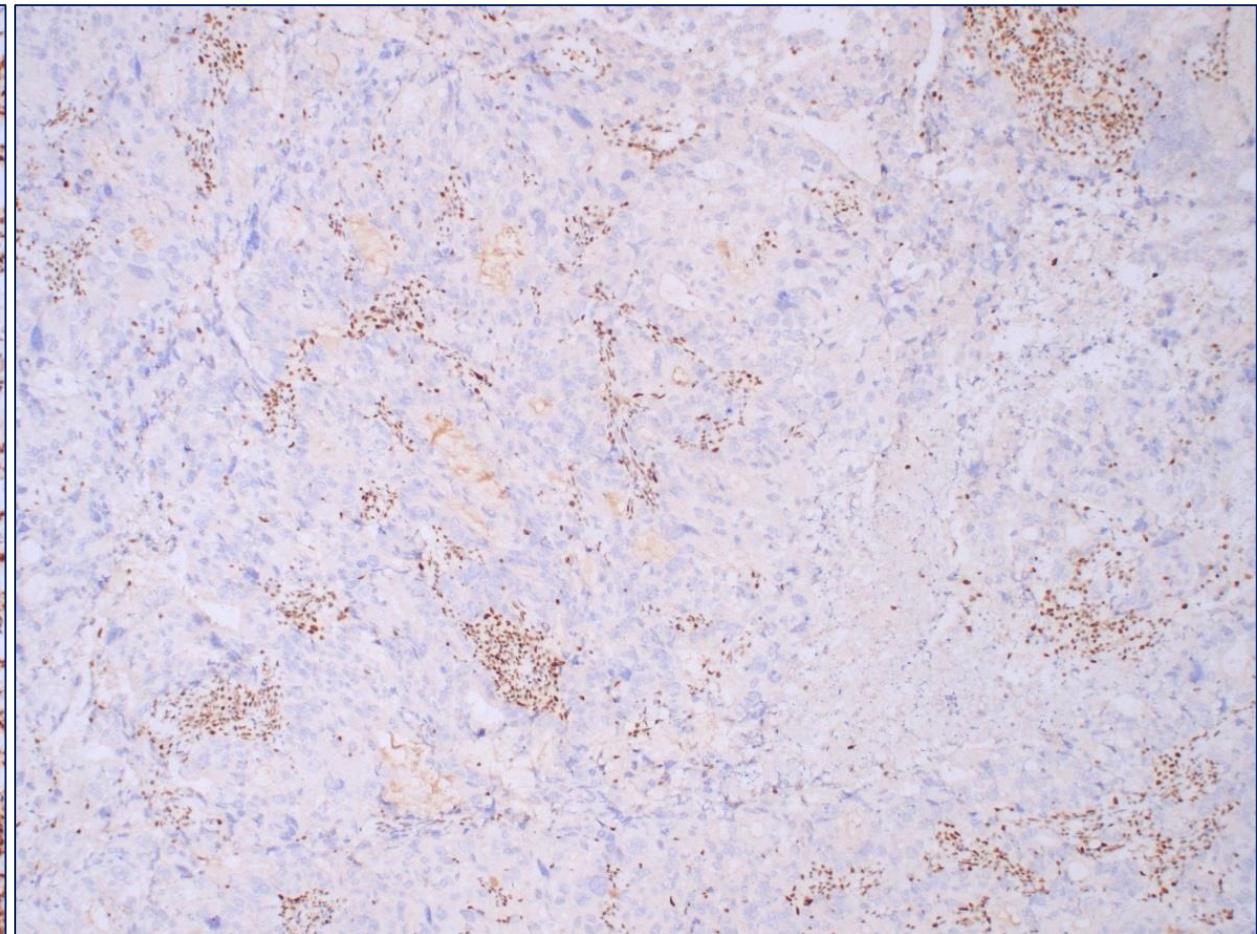
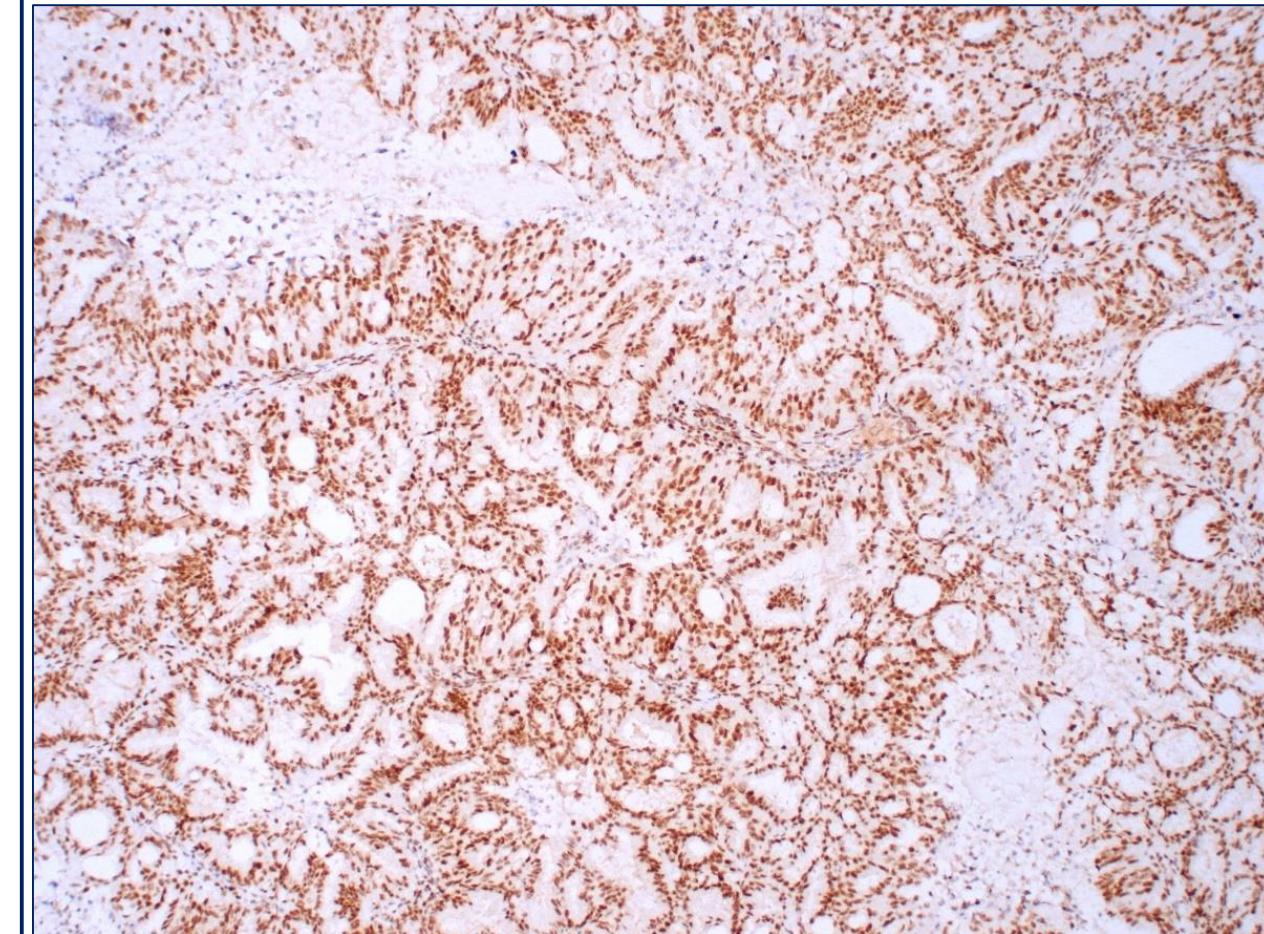




PMS2

LG

HG

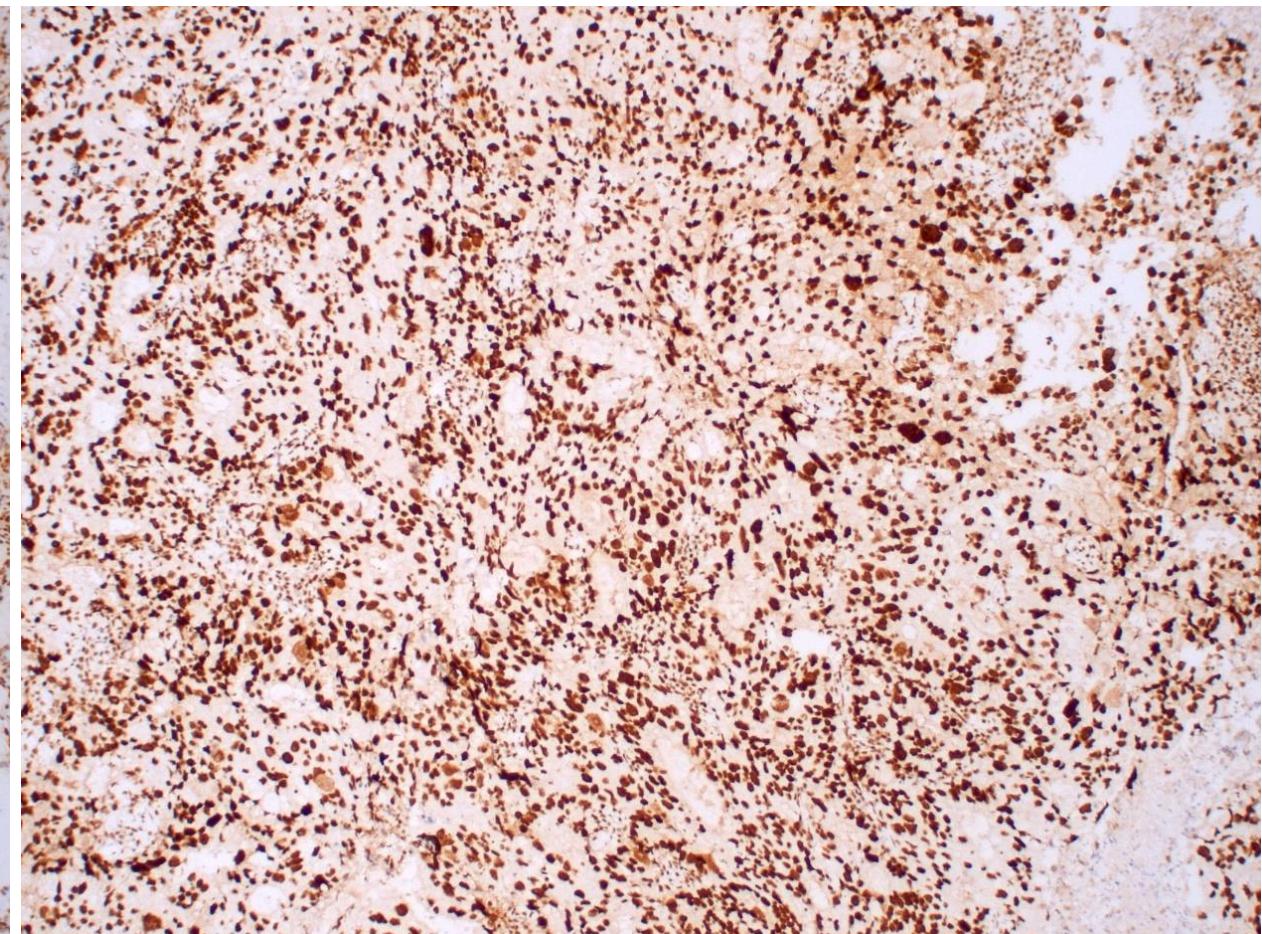
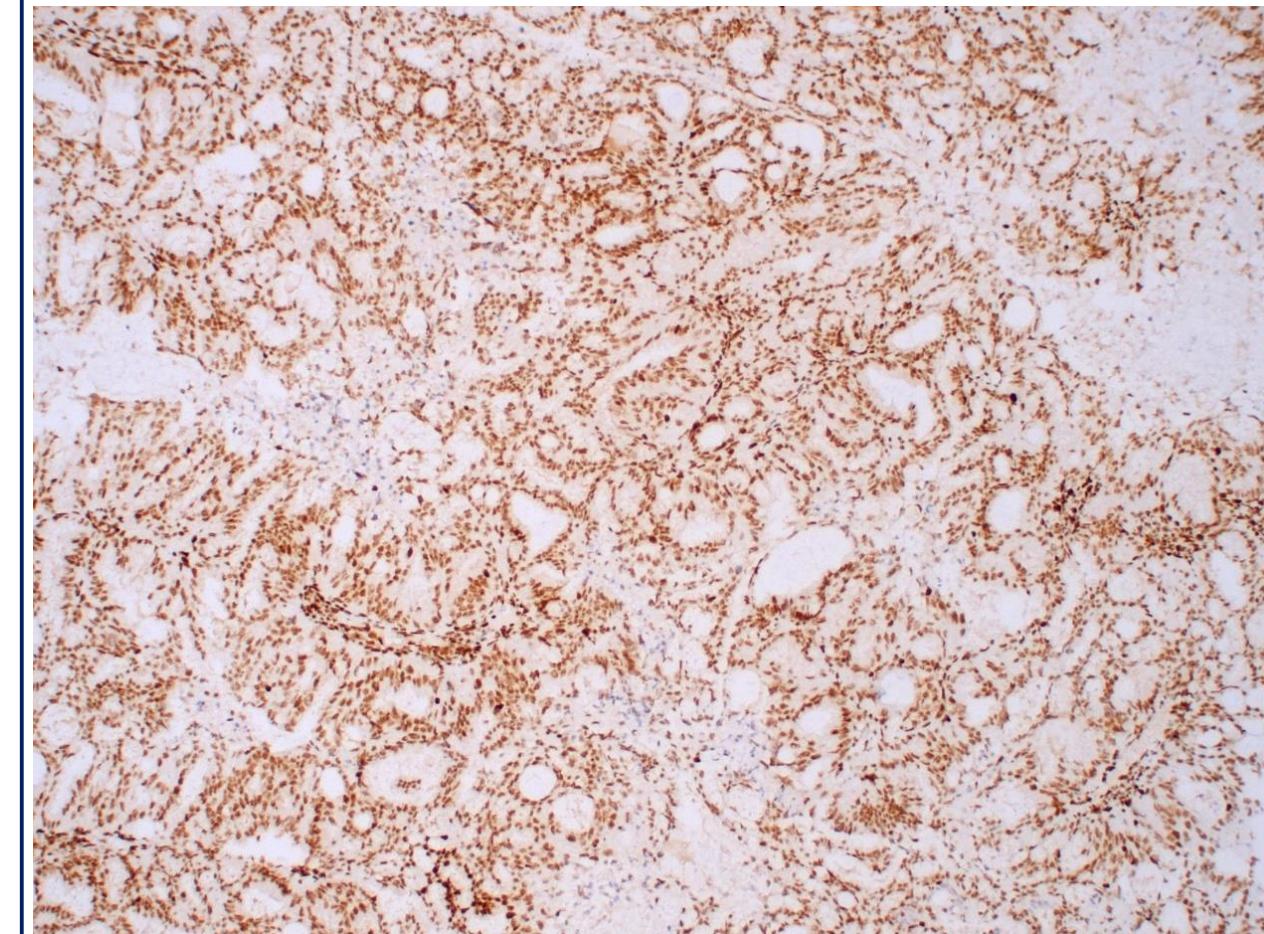




MSH2/MSH6

LG

HG

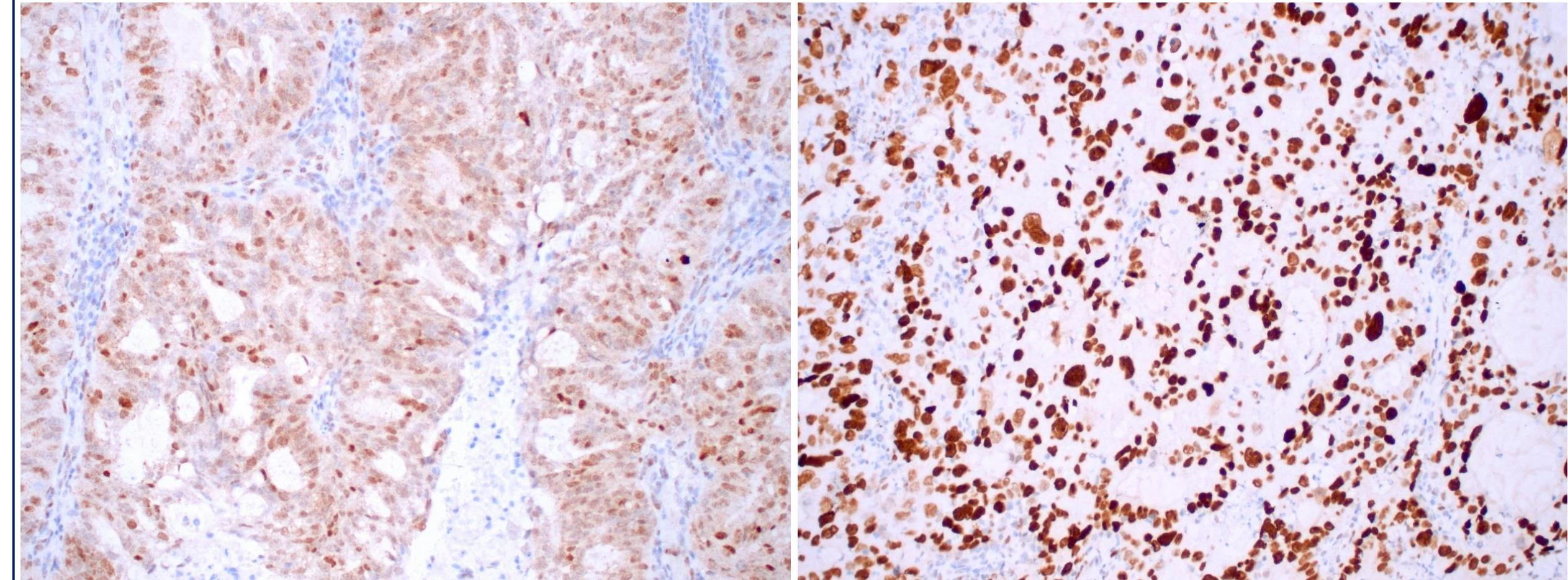




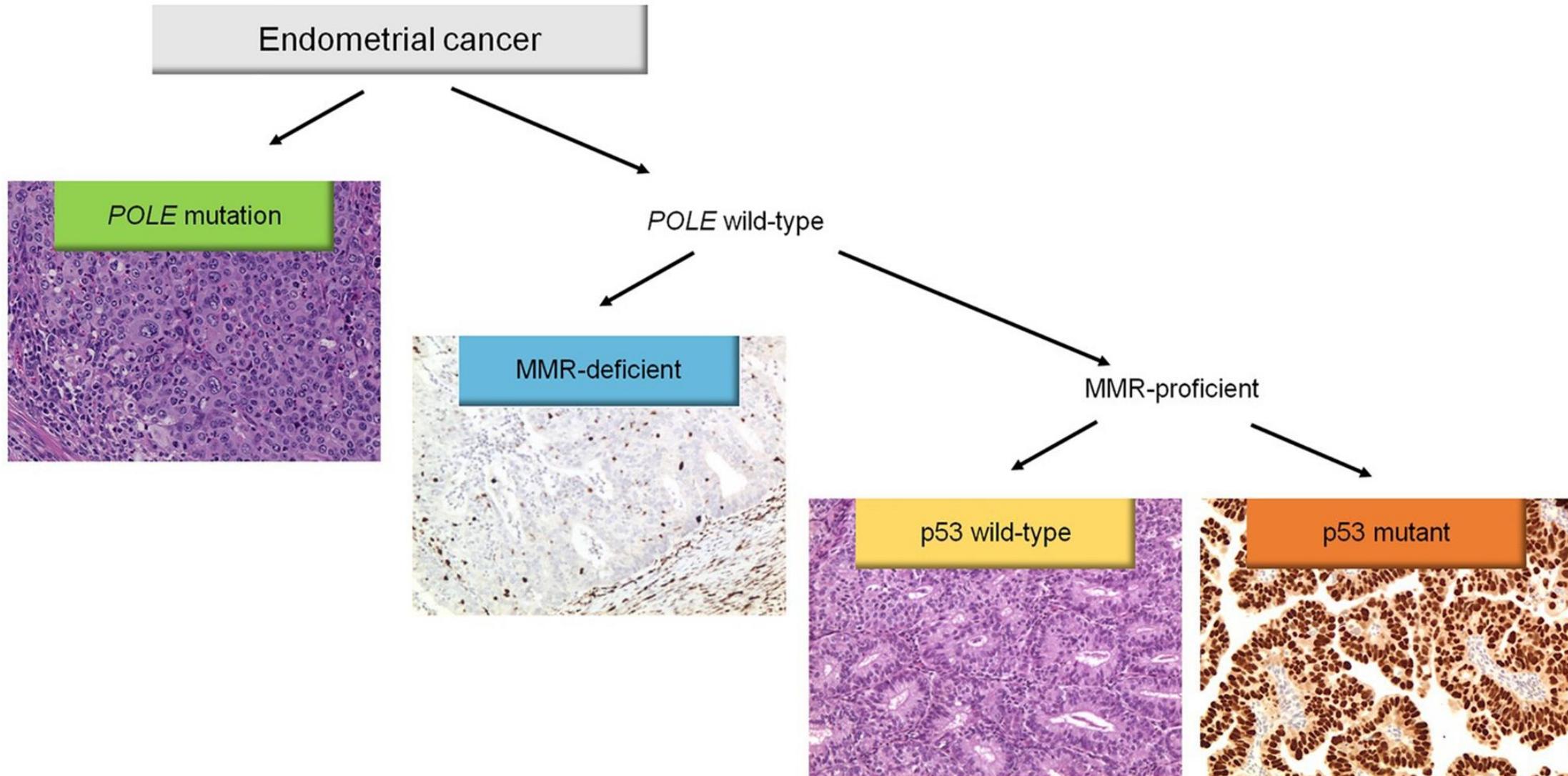
p53

LG

HG



Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA) - konzultované s dr.med.V.Urban

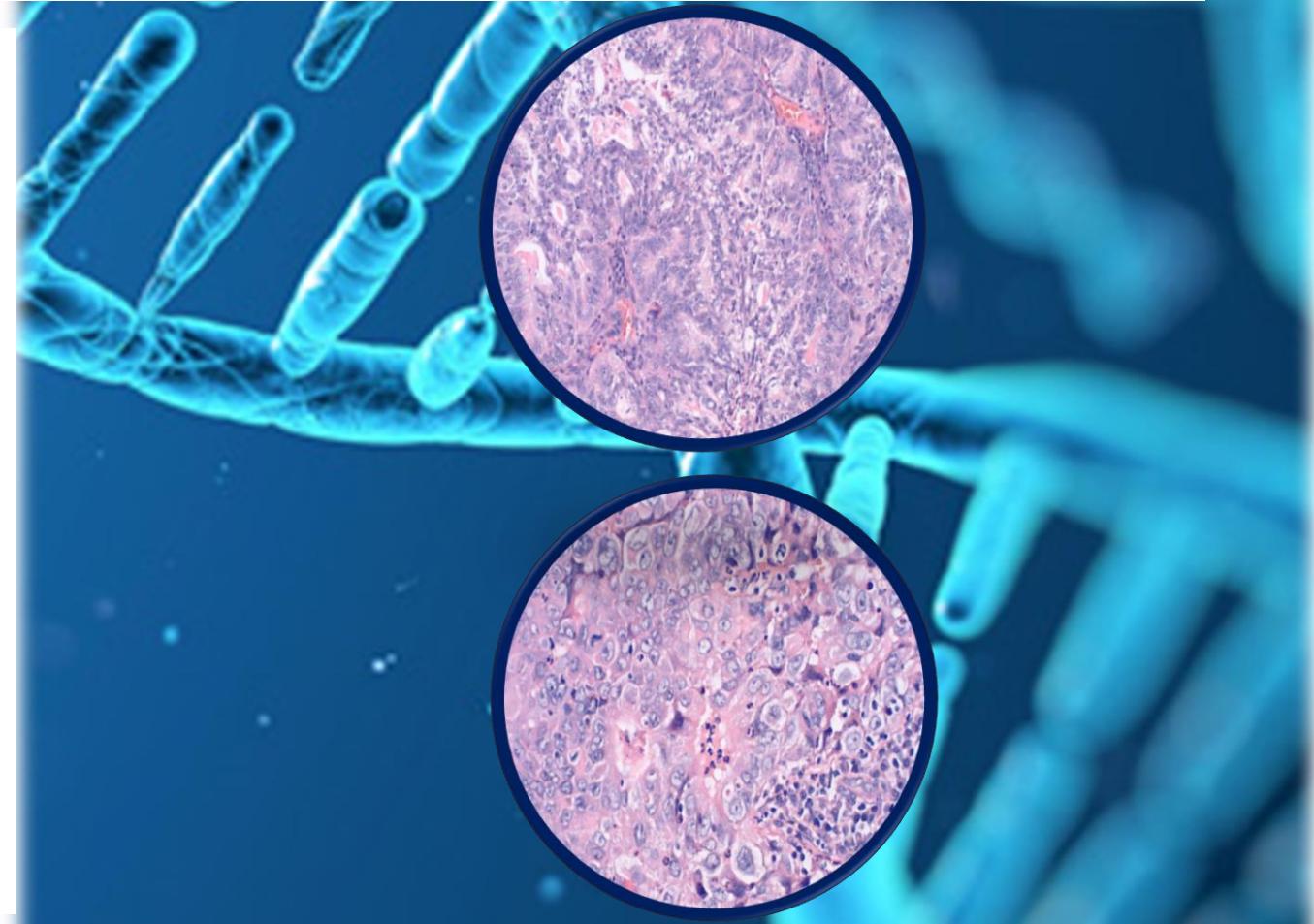




Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA)

- konzultované s dr.med.V.Urban; Mgr.Slamka, PhD.

Aký bol ďalší molekulový profil v oboch komponentách?





Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA)

- konzultované s dr.med.V.Urban; Mgr.Slamka, PhD.

SOPHiA DDM™ Solid Tumor Solution (STS)

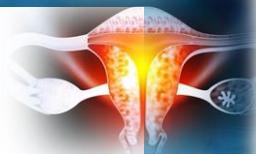
Vyšetrené gény (vybrané exóny): * - hot-spot oblasti

- AKT1 (ex3), ALK (ex21-25), BRAF (ex11,15), CDK4 (ex2), CDKN2A (ex1*,2,3), CTNNB1 (ex3), DDR2 (ex17), DICER1 (ex24,25), EGFR (ex18-21), ERBB2 (ex8,17,20), ERBB4 (ex10,12), FBXW7 (ex7-11), FGFR1 (ex12,14), FGFR2 (ex7,12,14), FGFR3 (ex7,9,14,16), FOXL2 (ex1*), GNA11 (ex4,5), GNAQ (ex4,5), GNAS (ex8), H3F3A (ex2*), H3F3B (ex2*), HIST1H3B (ex1), HRAS (ex2-4), IDH1 (ex4), IDH2 (ex4), KIT (ex8-11,13,17,18), KRAS (ex2-4), MAP2K1 (ex2,3), MET (ex2,14-20), MYOD1 (ex1), NRAS (ex2-4), PDGFRA (ex12,14,18), PIK3CA (ex2*,3,6*,8,10,21), PTPN11 (ex3), RAC1 (ex3), RAF1 (ex7,10,12,13*,14*,15*), RET (ex11,13,15,16), ROS1 (ex38*,41*), SF3B1 (ex15-17), SMAD4 (ex8-12), TERT (promotor*, ex1*,8*,9*,13*), TP53 (ex2-11).
- Vyšetrované veľké génové prestavby (vybrané exóny) (CNV – analýza Copy Number Variation): ALK (ex21-25), BRAF (ex11-15), CDK4 (ex2-5), CDKN2A (ex1,2,4), EGFR (ex18-21), ERBB2 (ex11,21,21,23,24), FBXW7 (ex6-10), FGFR1 (ex12,14,15), FGFR2 (ex7,10,12), FGFR3 (ex6,7,9,14-16), HRAS (ex2-5), KIT (ex8-13,16-19), KRAS (ex2-4), MET (ex2,13-21), MYOD1 (ex1), NRAS (ex2-4), PDGFRA (ex12,14,18), PIK3CA (ex2,3,6,8-10,21), RAF1 (ex7,10,12-15), ROS1 (ex28,41), RET (ex11,13,15,16), SF3B1 (ex15-17), TERT (ex1,8,9,13), TP53 (ex2-11)
- Vyšetrenie MSI statusu: lokusy: BAT-25, BAT26, CAT-25, NR-1, NR-22, NR-27

SOPHiA DDM™ RNAtarget Oncology Solution (ROS)

Vyšetrené gény:

- ALK, AR, BRAF, EGFR, ERG, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, MET, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PPARG, RET, ROS1 v kombinácii s akýmkoľvek neznámym fúznym partnerom



Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA)

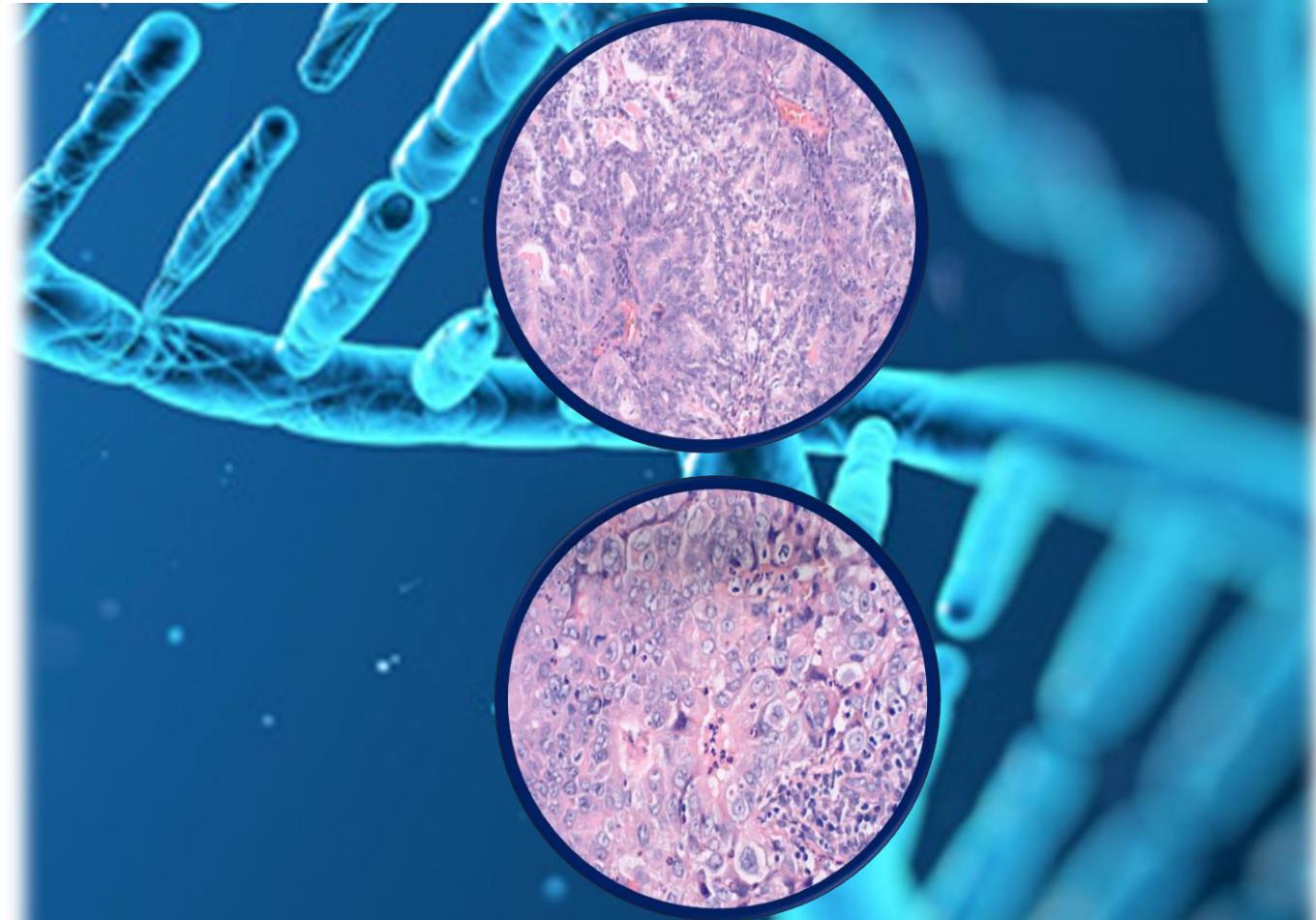
- konzultované s dr.med.V.Urban; Mgr.Slamka, PhD.

A. LOW-GRADE KOMPONENT

- **MSS, TP53 mut (R306*), KRAS mut (G13D), NRAS mut**

B. HIGH-GRADE KOMPONENT

- **MSI-H, TP53 mut (R28W, R181C), FGFR1 mut (K687E)**





Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA) - konzultované s dr.med.V.Urban

analýza somatického panelu génov asociovaných s onkologickými ochoreniami (Sophia RNAtarget Oncology Solution na dôkaz RNA fúzii v 17 génoch s možnosťou detegovať akýchkoľvek neznámych fúznych partnerov metódou RNA masívneho paralelného sekvenovania MPS/NGS)

Typ vzorky: RNA izolovaná z FFPE

Referenčné sekvencie: Locus Reference Genomic - www.lrg-sequence.org

Detekčná metóda a analýza dát NGS/MPS - next generation sequencing/masívne paralelné sekvenovanie, MiSeq/NextSeq, RNAtarget Oncology Solution (RNAtarget), SOPHiA Genetics, SOPHiA DDM

Minimálne pokrytie kontrolného génu pre identifikáciu génových fúzií 50 čítaní, minimálny počet čítaní pre detekciu fúzií 10x Read Count a 10x Unique molecular count.

Nomenklatúra variantov: HGVS (Human genome variation society); Den Dunnen et al. Human Mutat (2016) 37:564-569

Klinická klasifikácia variantov: ACMG. Richards, et al. (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants

Terapeutická klasifikácia somatických variantov: TIER. Li et al. (2017) Standard guidelines for the interpretation and reporting of sequnce variants in cancer

Vyšetrované gény: **ALK, AR, BRAF, EGFR, ERG, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, MET, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PPARG, RET, ROS1** v kombinácii s akýmkoľvek neznáym fúznym partnerom

Dokázané RNA fúzie: ŽIADNE.

Poznámka: Interpretácia variantov vychádza z údajov publikovaných v databázach a odborných publikáciách a prebieha v súlade s aktuálnymi ACMG a TIER kritériami. Vo výsledkoch nie sú uvedené benígne varianty (trieda 1), pravdepodobne benígne varianty (trieda 2) a varianty s neznáym efektom (trieda 3) podľa kritérií ACMG a takisto nie sú uvedené varianty s neznáym klinickým efektom (trieda III) a benígne/pravdepodobne benígne varianty (trieda IV) podľa kritérií TIER ale sú súčasťou laboratórneho protokolu. Výsledky sú validné len v rámci limitov použitých detekčných metód.

V predloženej správe sú obsiahnuté len výsledky z analýzy RNA fúzii. Súčasťou vyšetrenia je aj detekcia somatických RNA variantov na úrovni iných génových alterácií, ktoré je možné zhodnotiť a interpretovať na vyžiadanie.

ZÁVER: Vo vzorke RNA izolovanej z nádorového tkaniva sme nedokázali prítomnosť patogénnych a pravdepodobne patogénnych fúzií s potenciálnym/silným klinickým významom na úrovni RNA.



Naša diagnóza

- fragmenty **endometriálneho karcinómu endometroidného typu s LG aj HG črtami (proces dediferenciácie?) + endometriálny polyp**
- multiple classifier / triple classifier (**MMRd+POLEmut+p53abn**)
- bez LVSI v rozsahu vyšetrených vzoriek



indikovaná operačná liečba

Female Genital Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

<https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>

ESGO / ESTRO / ESP doporučenia - stratifikácia rizika po MK (2021)			Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 12-39
Riziková skupina	Neznáma molekulová klasifikácia	Známa molekulová klasifikácia	
Nízke riziko	Stage IA EEK +LG+ LVSI - / fok.+	Stage I-II POLEmut EK, bez zvýškového ochorenia	
Stredné riziko	Stage IB EEK+ LG+ LVSI - / fok.+ Stage IA EEK+high-grade+LVSI - / fok.+ Stage IA NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSA, mixed) bez invázie do myometria	Stage IA MMRd/NSMP EEK+LG+ LVSI - / fok.+ Stage IB MMRd/NSMP EEK+LG+ LVSI - / fok.+ Stage IA p53abn a/alebo NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSA, mixed) bez invázie do myometria	
Vysoké-stredné riziko	Stage I EEK+ extenzívna LVSI, bez ohľadu na grade a hĺbkou invázie	Stage I MMRd/NSMP EEK+extenzívna LVSI bez ohľadu na grade a hĺbkou invázie do myometria	
Vysoké riziko	Stage IB EEK HG, bez ohľadu na stav LVSI Stage II	Stage IB MMRd/NSMP EK HG, bez ohľadu na stav LVSI Stage II MMRd/NSMP EEK	
Pokročilý stav	Stage III-IVA bez zvýškového ochorenia Stage I-IVA NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSA, mixed) s inváziou do myometria a bez rezid. ochorenia	Stage III-IVA MMRd/NSMP EEK bez rezid. ochorenia Stage I-IVA p53abn EK s inváziou do myometria, bez reziduálneho ochorenia	
Metastázy	Stage III-IVA so zvýškovým ochorením Stage IVB	Stage III-IVA s rezid. ochorením ktoréhoľkoľvek molek. typu Stage IVB ktoréhoľkoľvek molekulového typu	

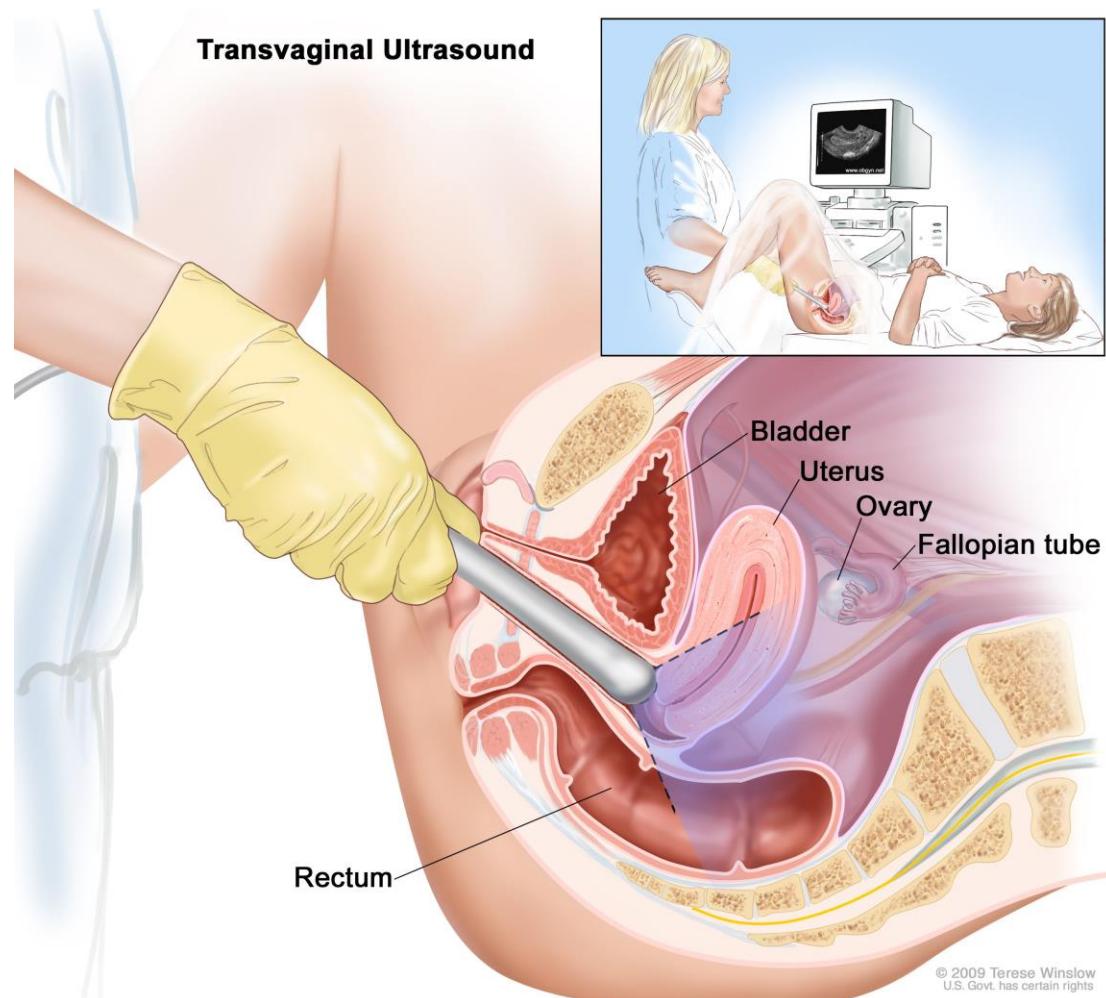


Objektívny nález

Hmotnosť: 80 kg / výška: 160 cm / BMI 31,2

- vonk. gen. bpn, vagina bez lézie, portio epitel., palpačne uterus tuhší, zdá sa norm. veľkosť, adnexe nehmatat, parametriá voľné
- 01.08.2023 gynek. ultrazvukové vyšetrenie - vyšetrenie ženskej malej panvy (bez CFI)
- uterus 49x45 mm, viaceré „fibroidy“ uteru, dominantný v zadnej stene 47 mm, **cavum uteri parciálne s hyperechogénnym obsahom výšky 9,5 mm, aj drobný hematóm, endomyometriálne rozhranie sa zdá zachovalé**, oblasť adnex bilat. bpn, CD bez výpotku
- Dg. záver: **C54.1 Zhubný nádor endometria**

Transvaginal Ultrasound





Operácia 15.08.2023

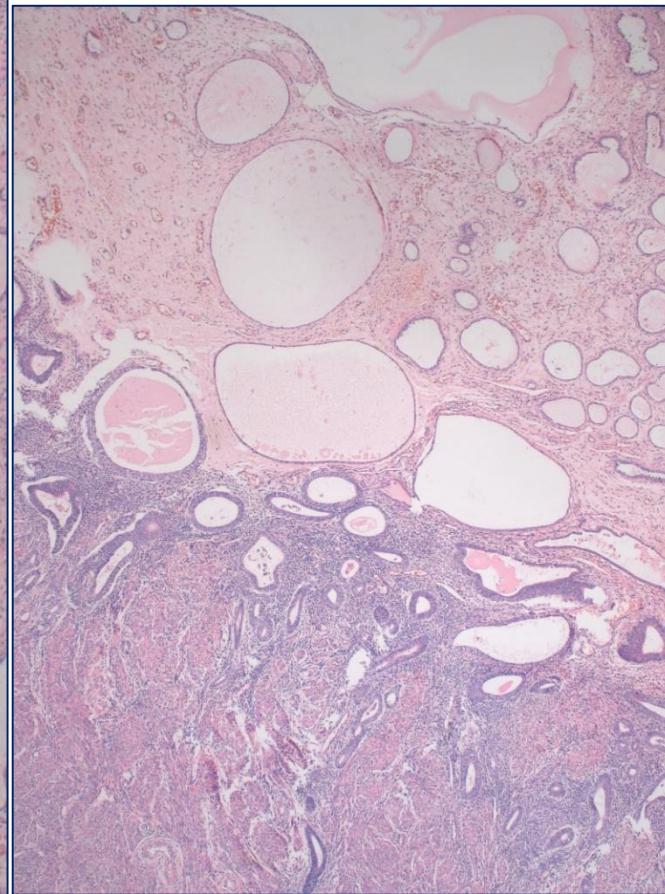
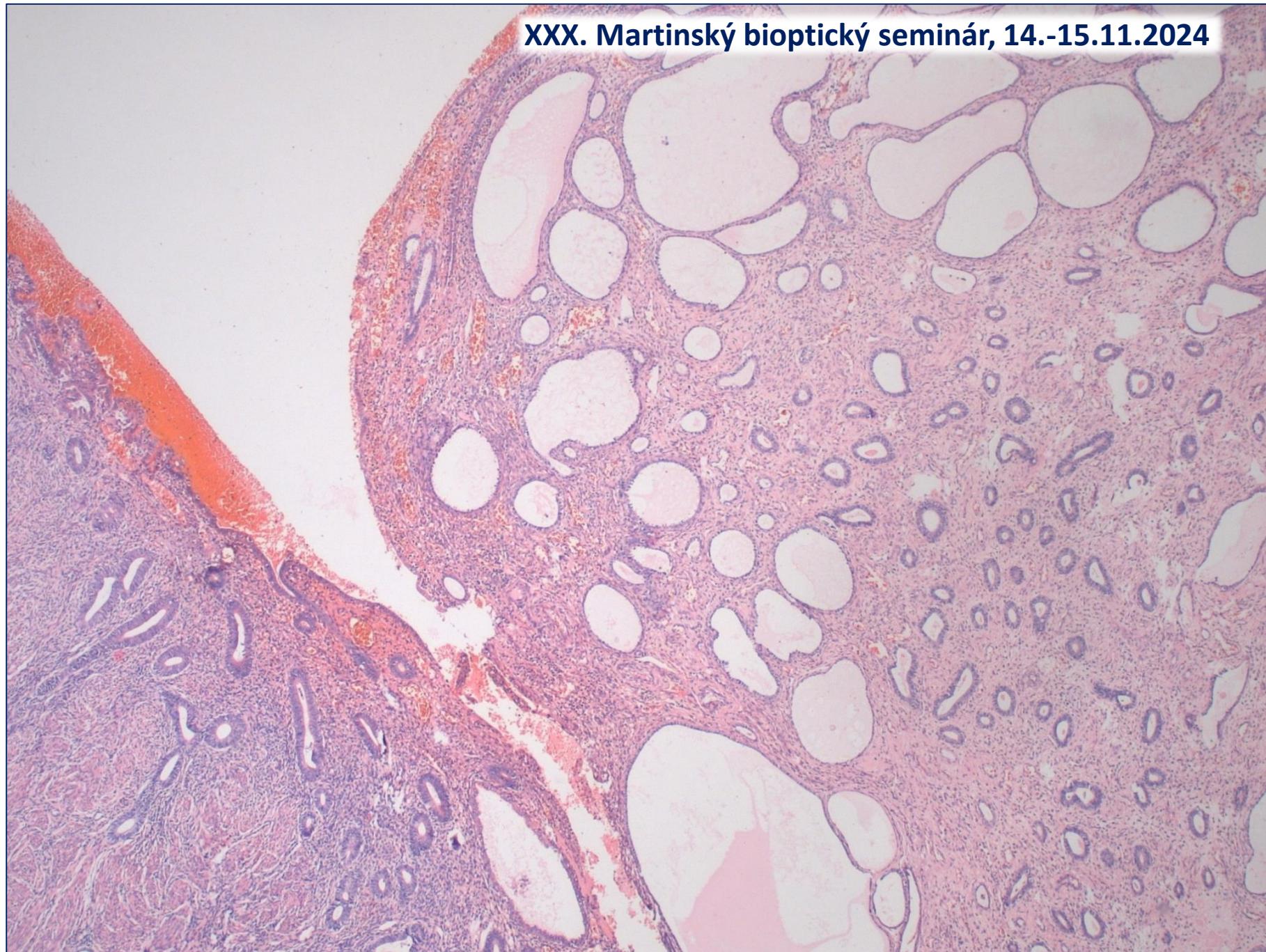
- TLH+AE bilat., SLNB cum ICG pelvis

Makroskopický nález

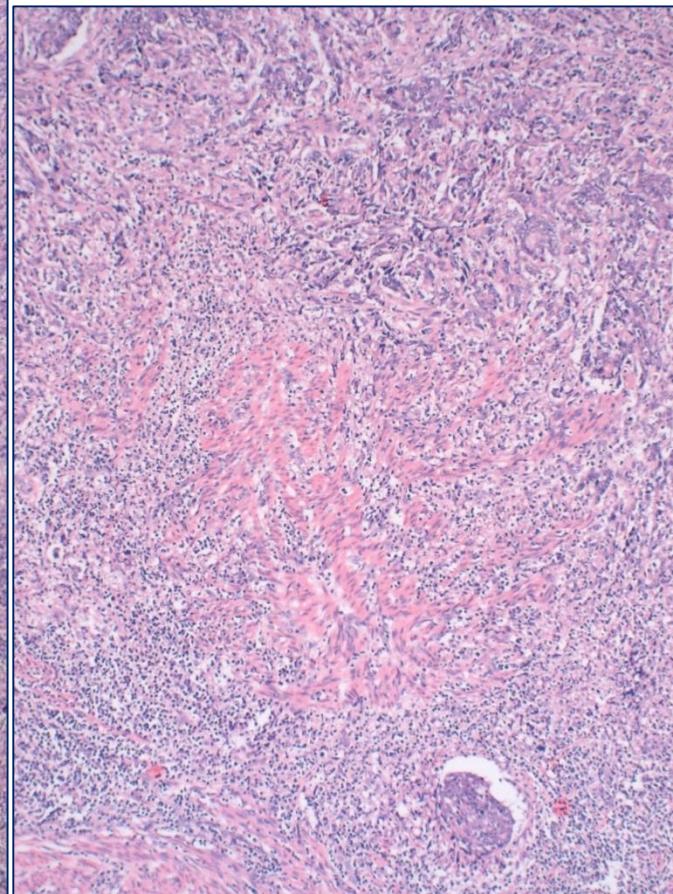
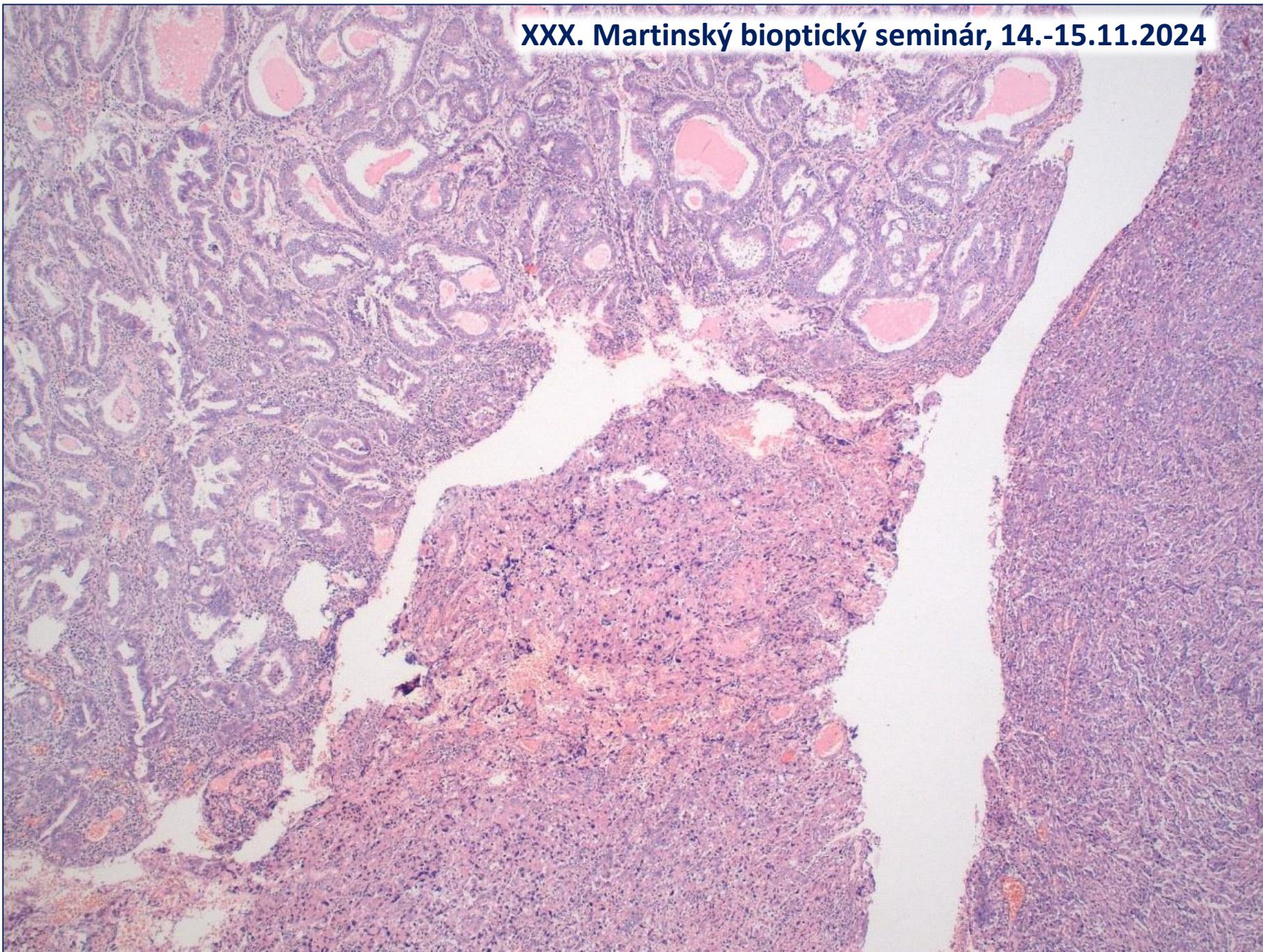
- uterus 13x9cm, telo deformované uzlami (do 4cm)
- **v dutine polyp do 1cm; endometrium hrbolovité, s exofytickou drobivou projekciou (do cca 10mm)**
- obe adnexa veľk. 5,5x4cm
- SLNB pelvis l.dx. (14 LU)
- SLNB pelvis l.sin. (2LU)



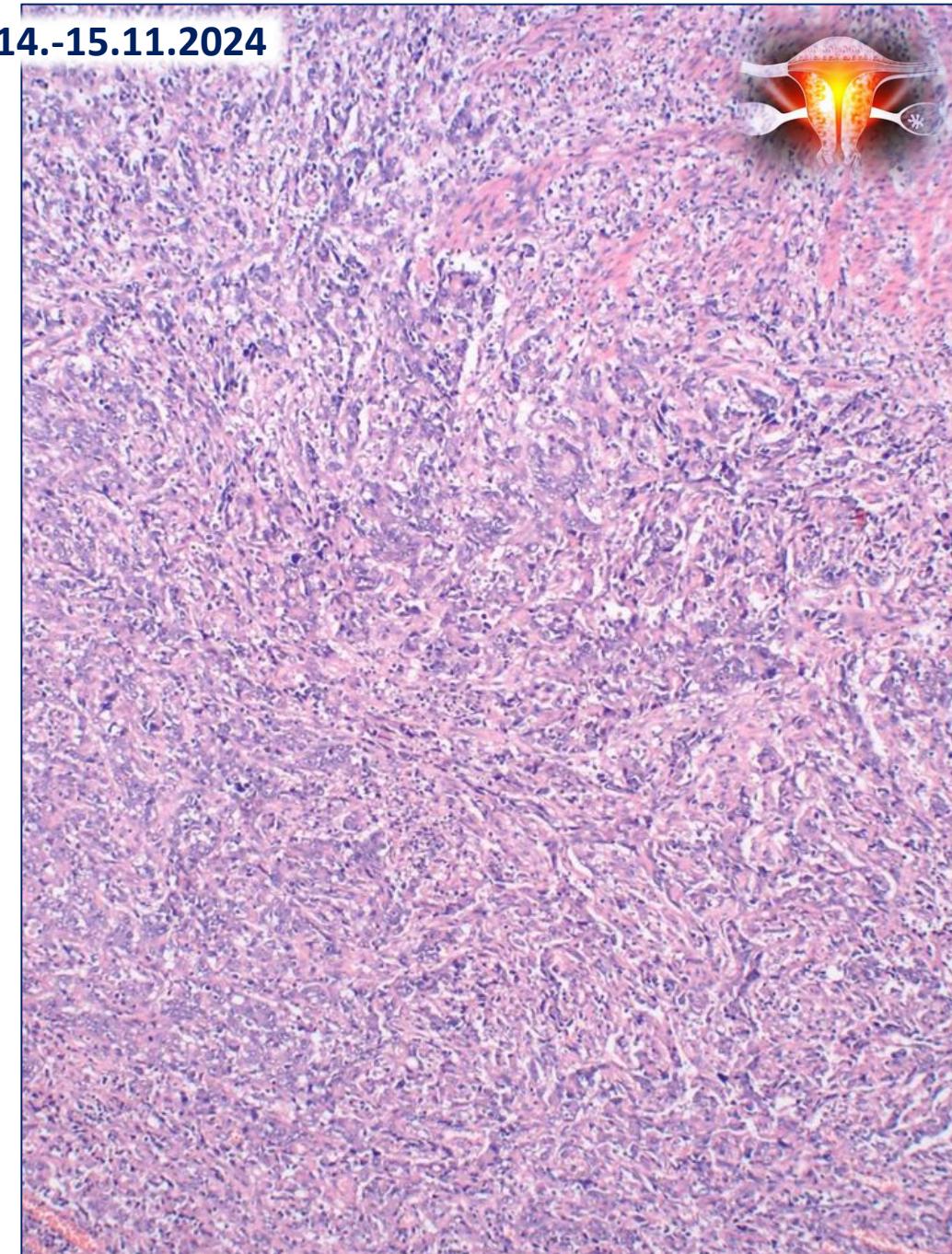
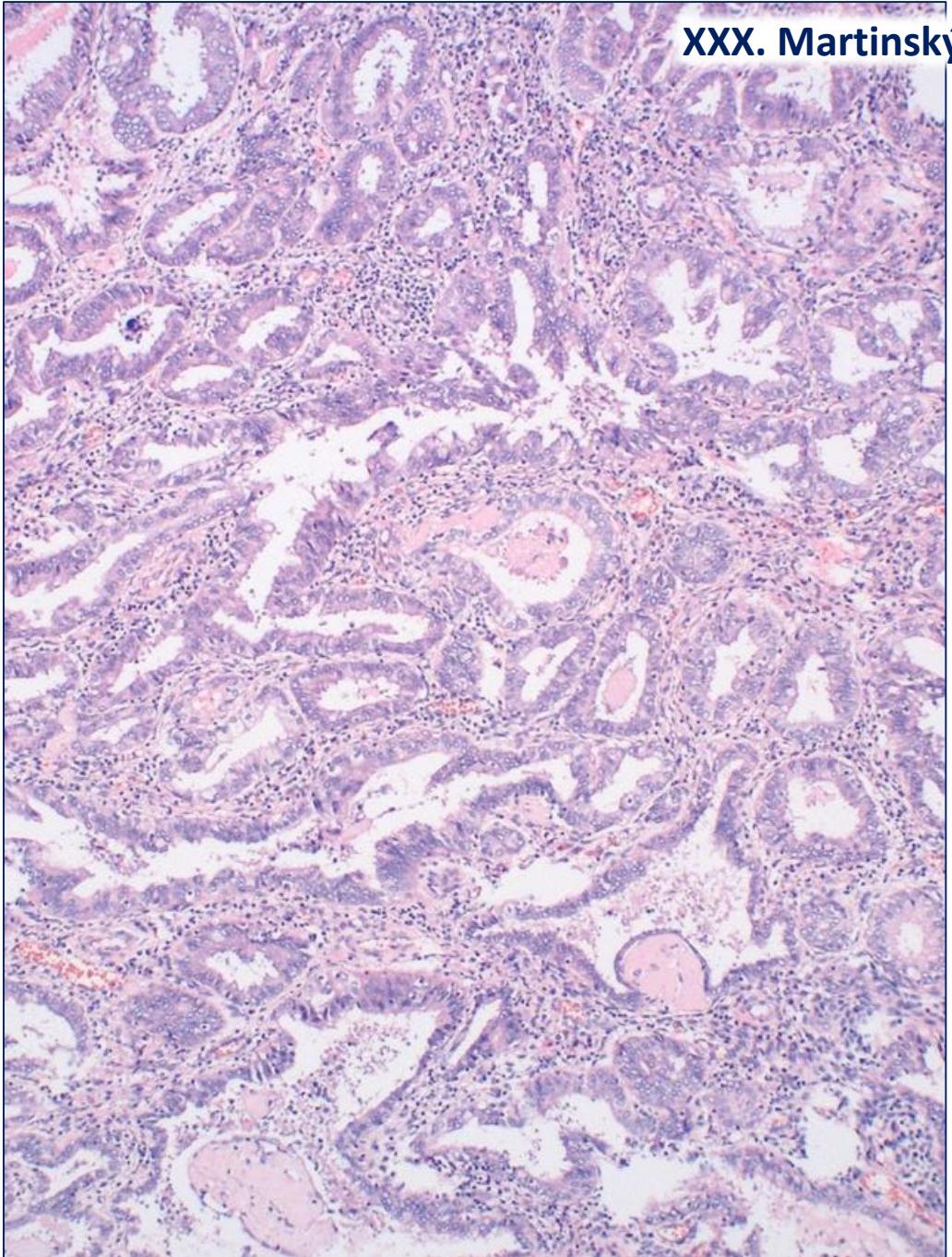
XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024



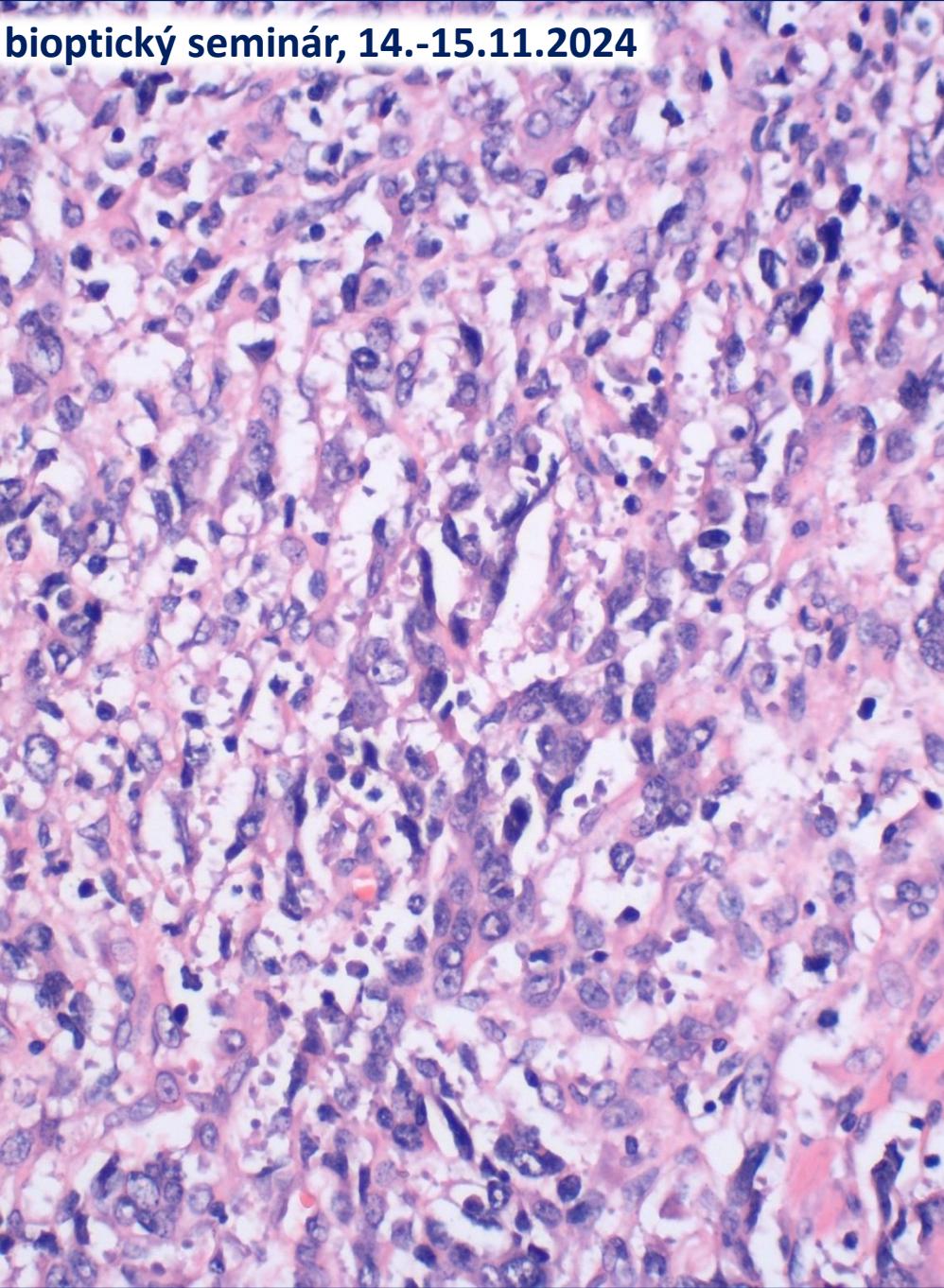
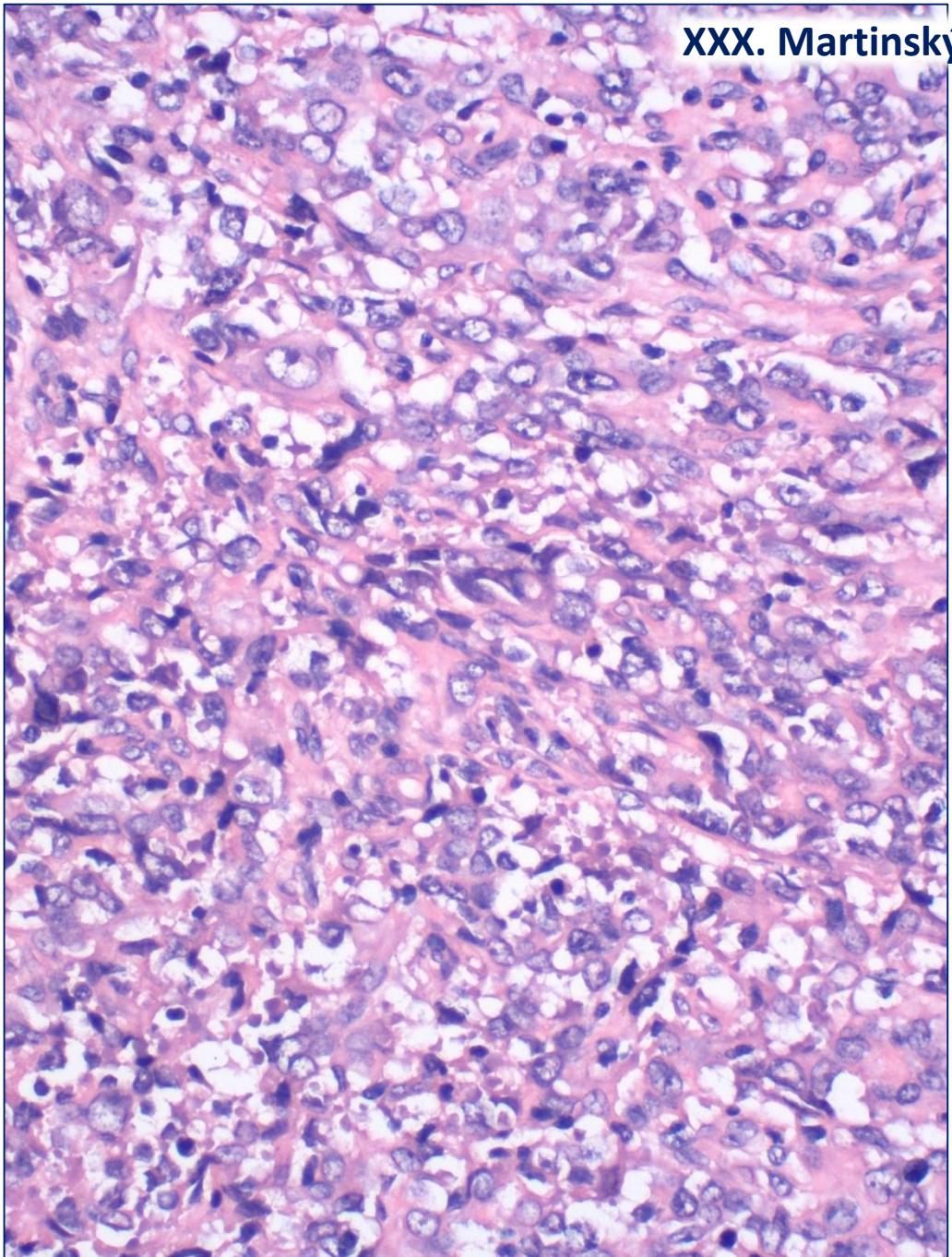
XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024



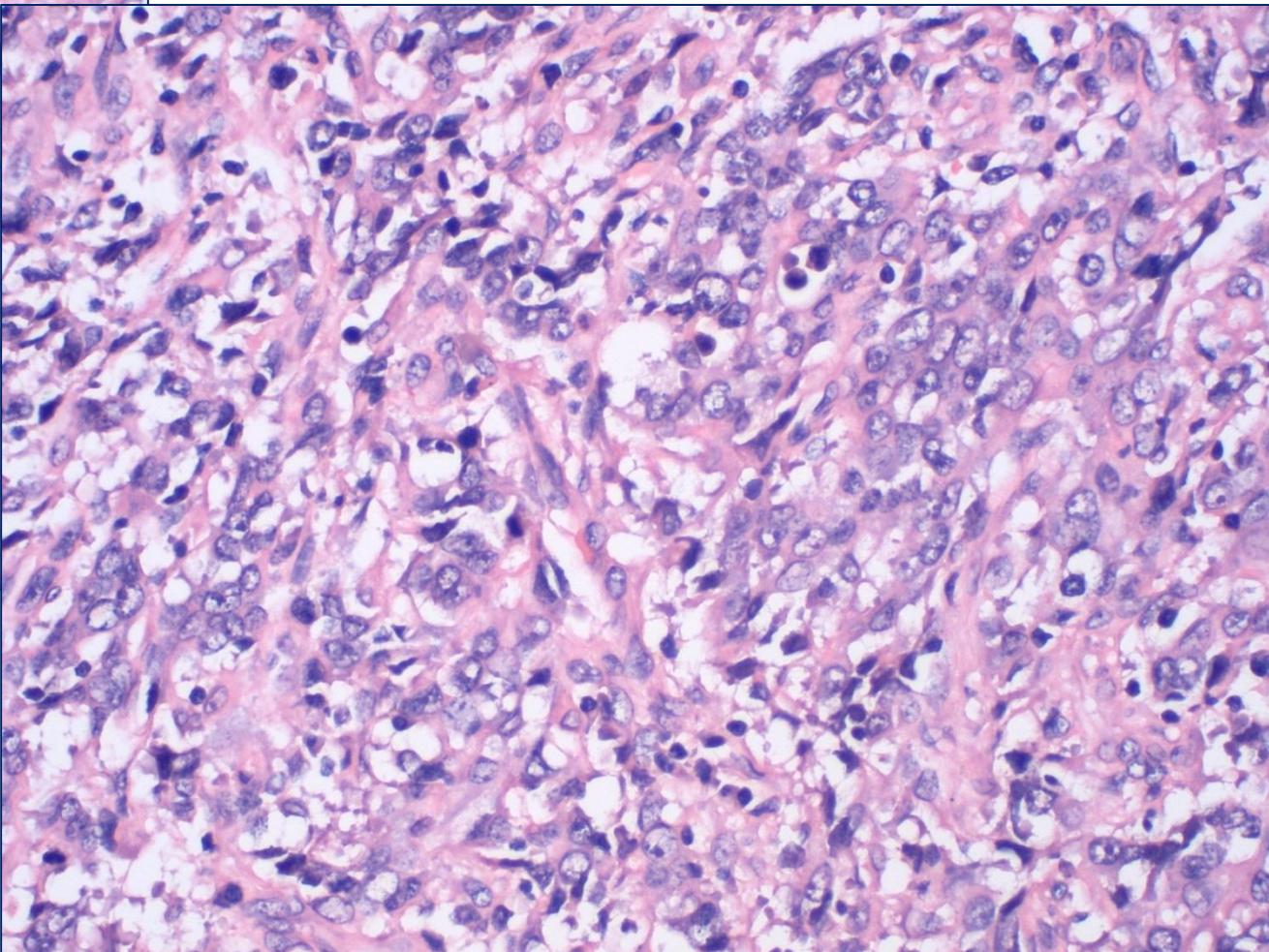
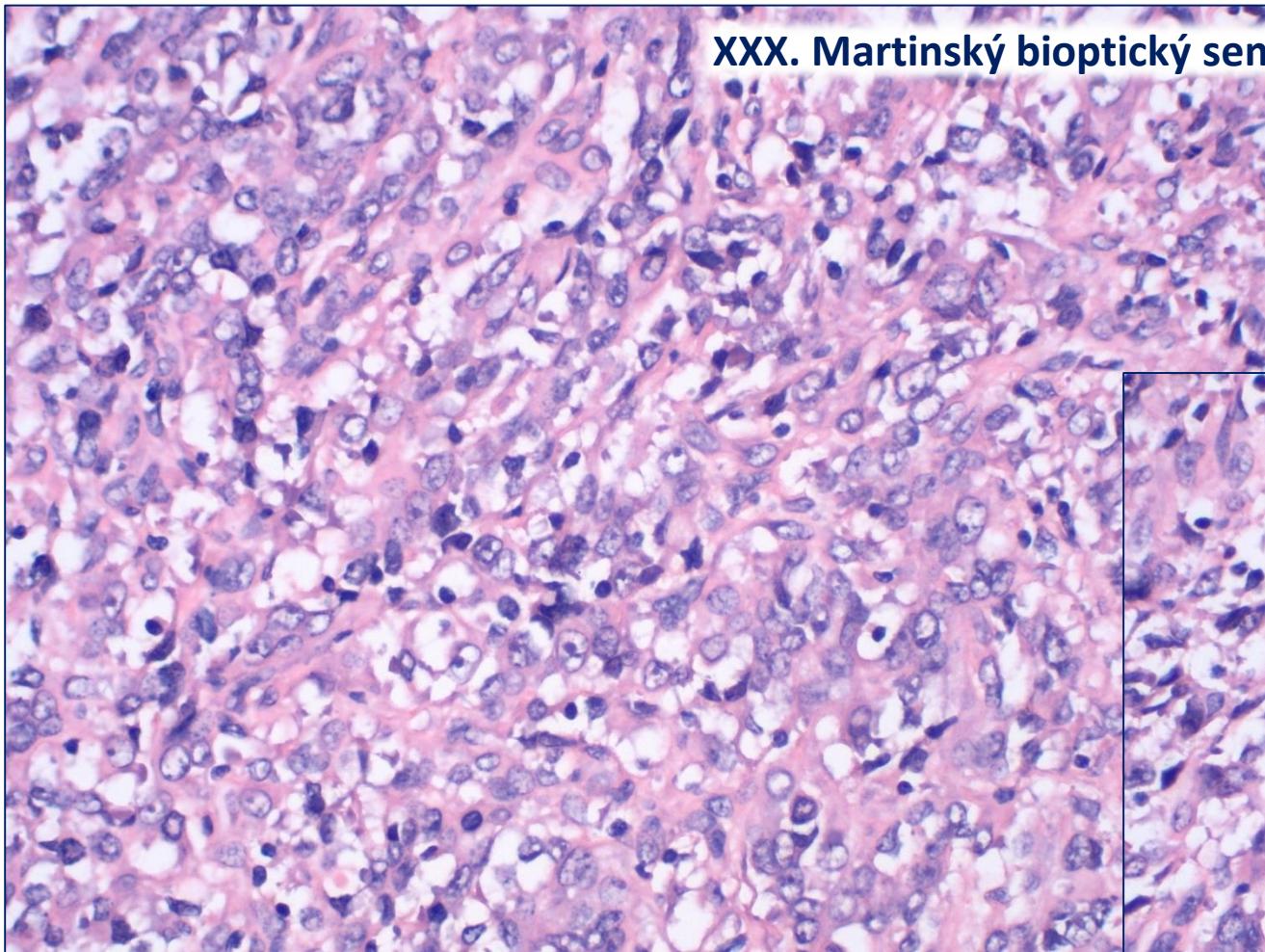
XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024



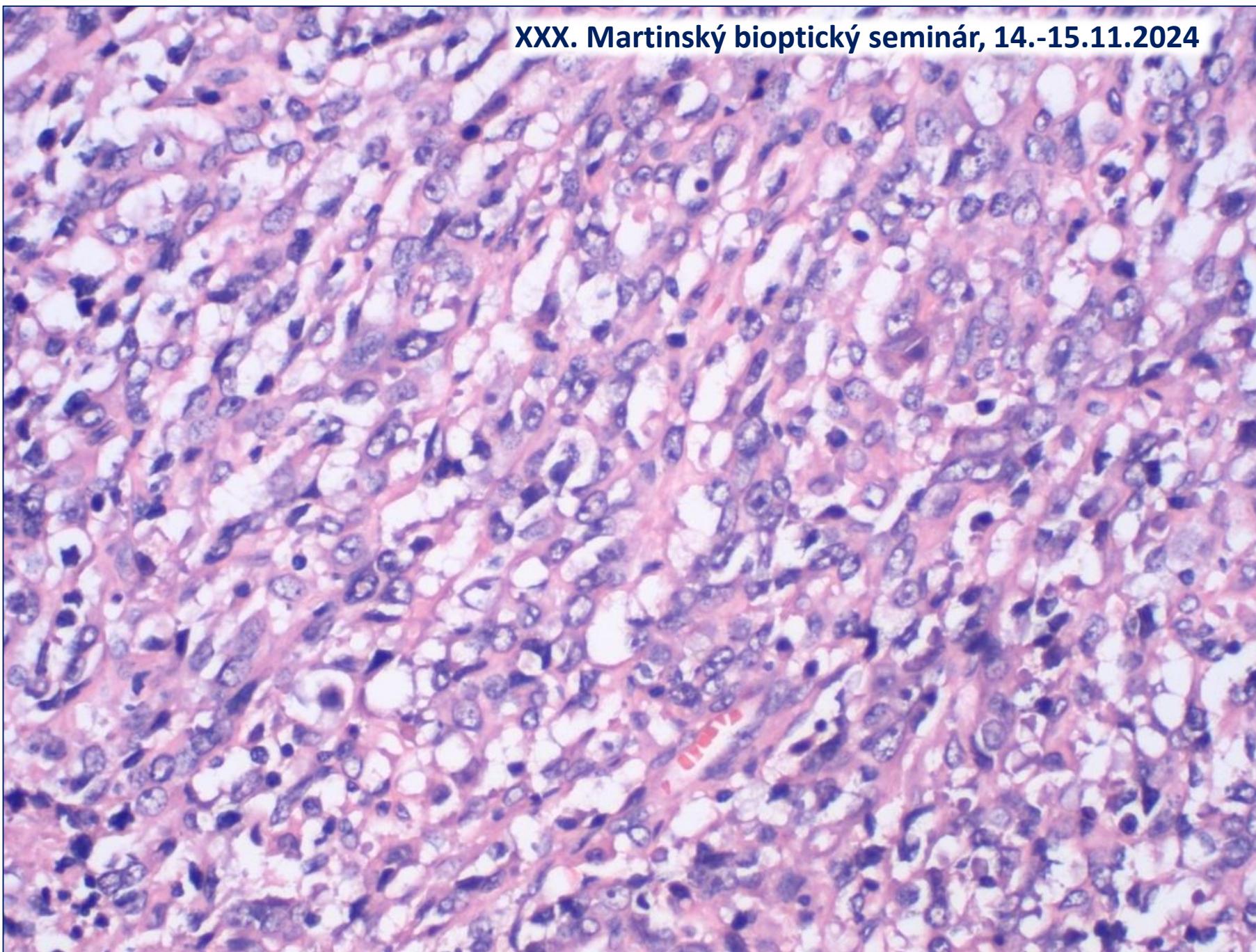
XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024



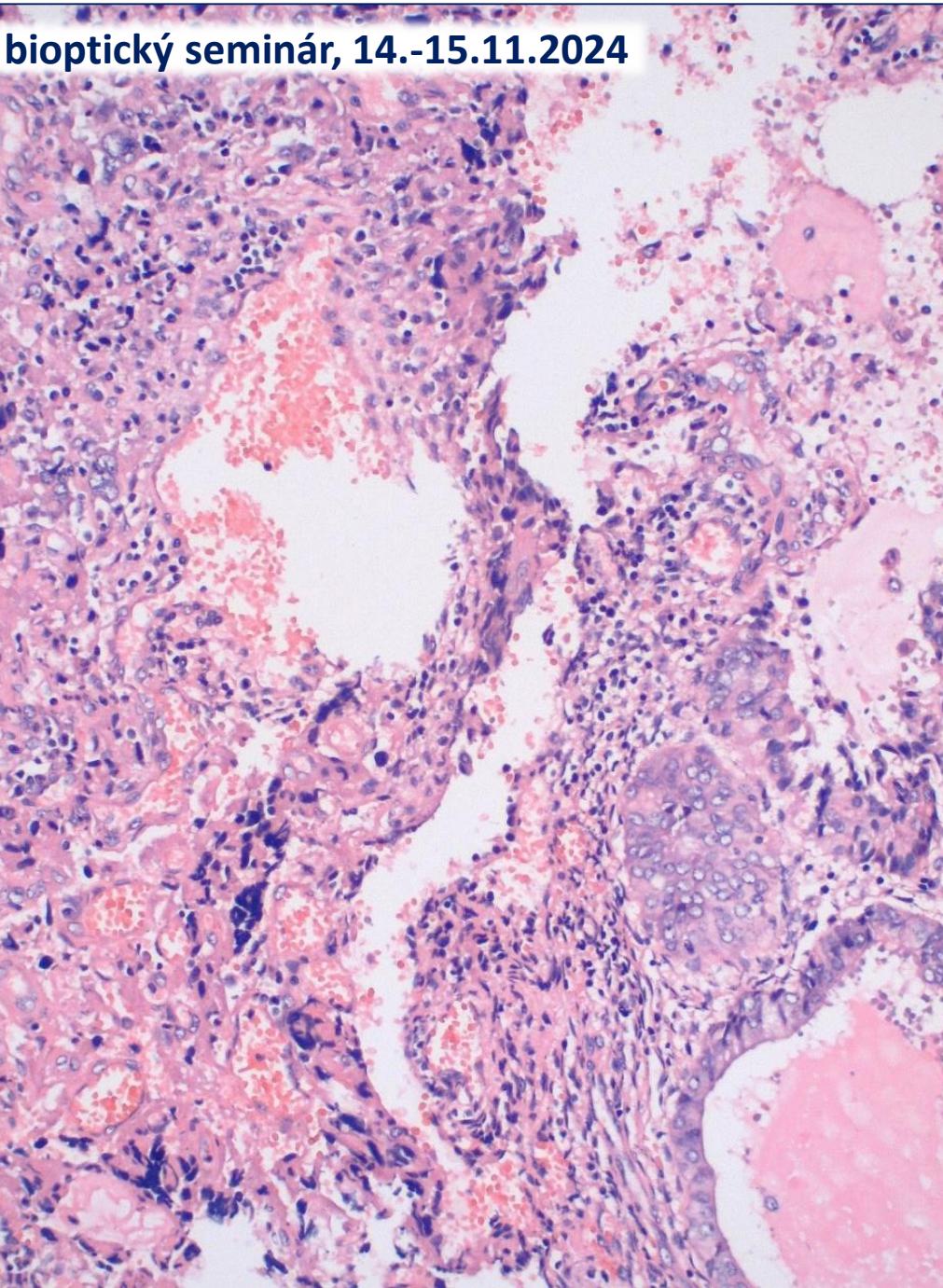
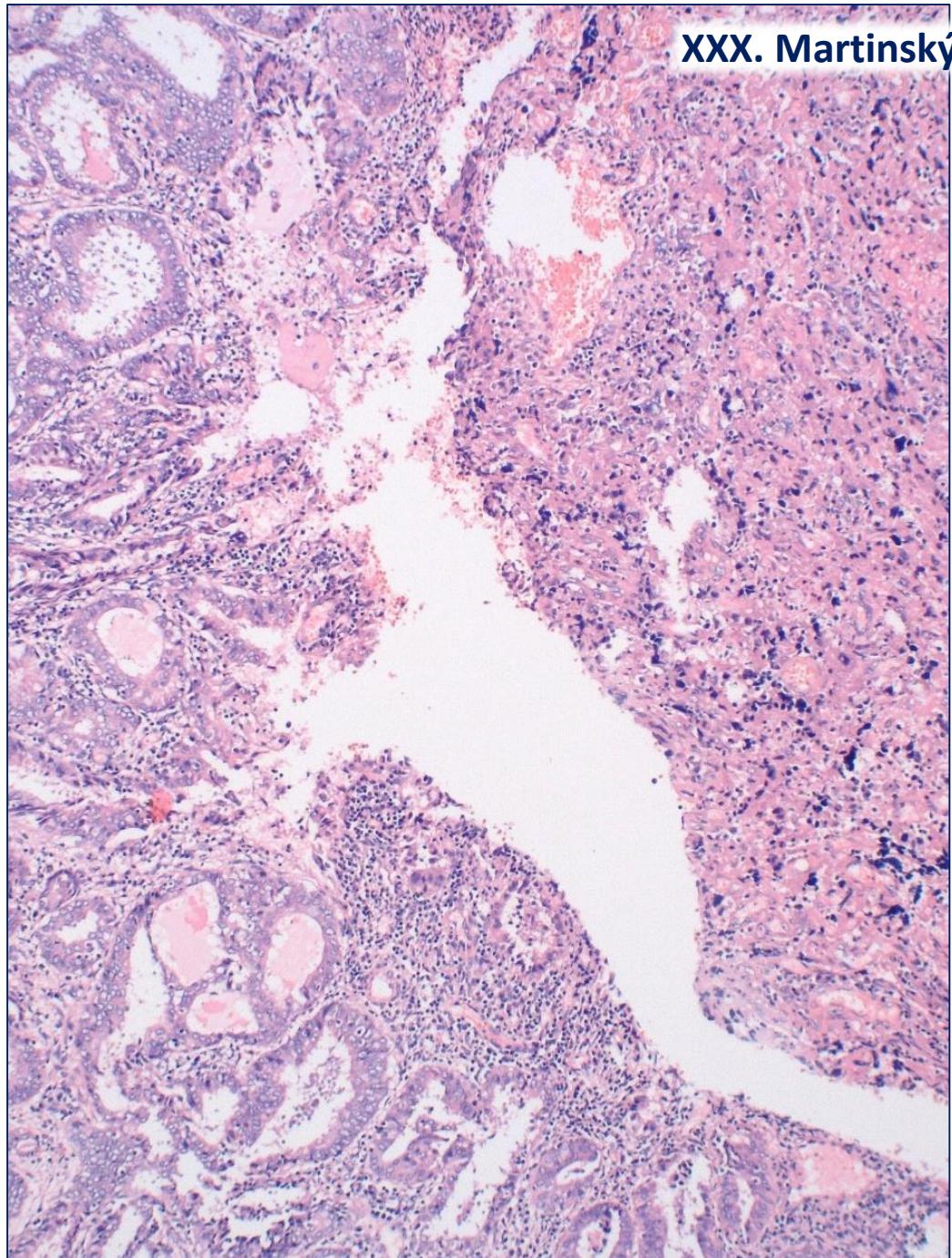
XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024

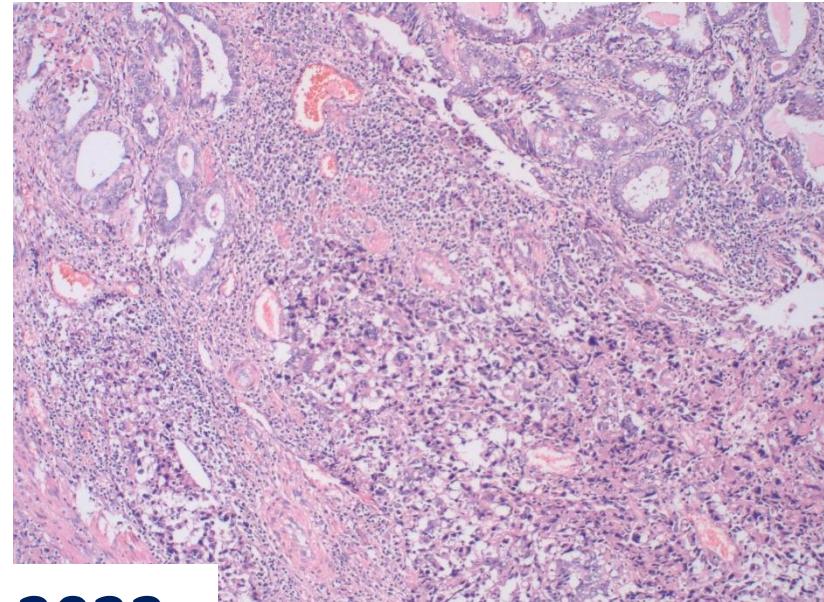
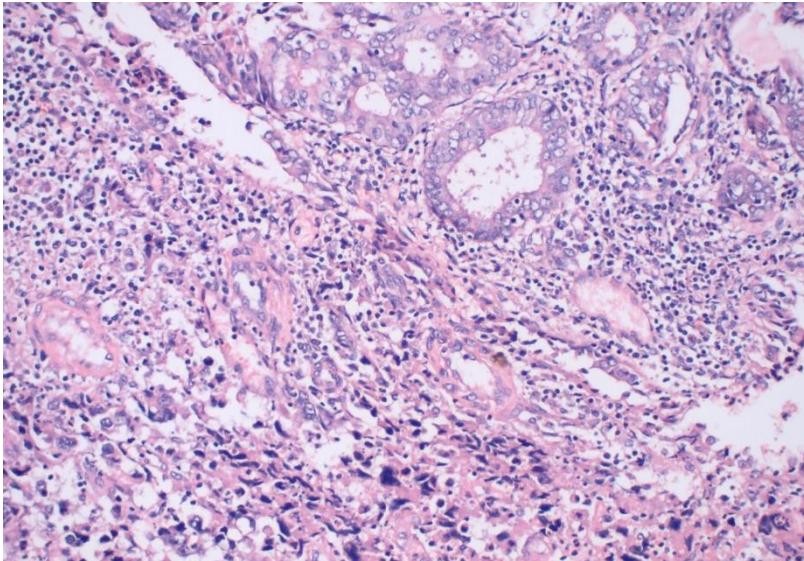
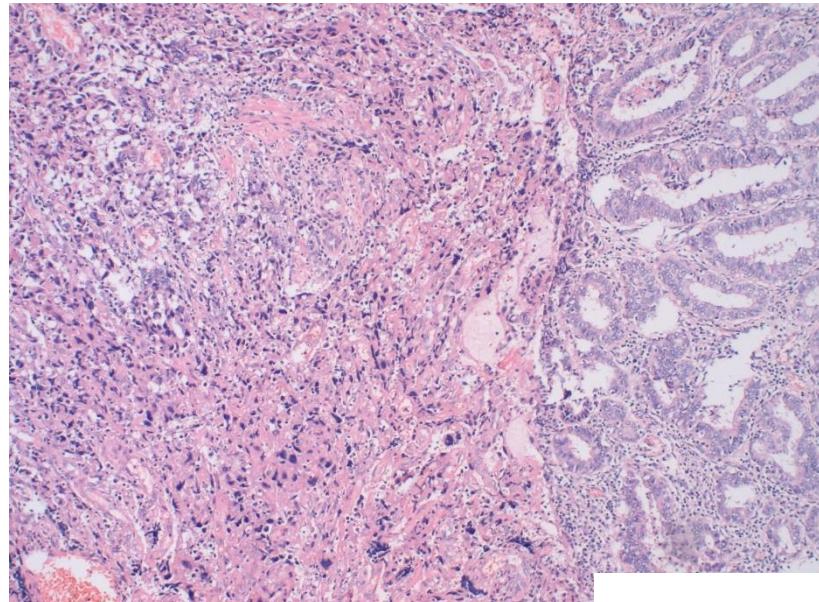


XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024

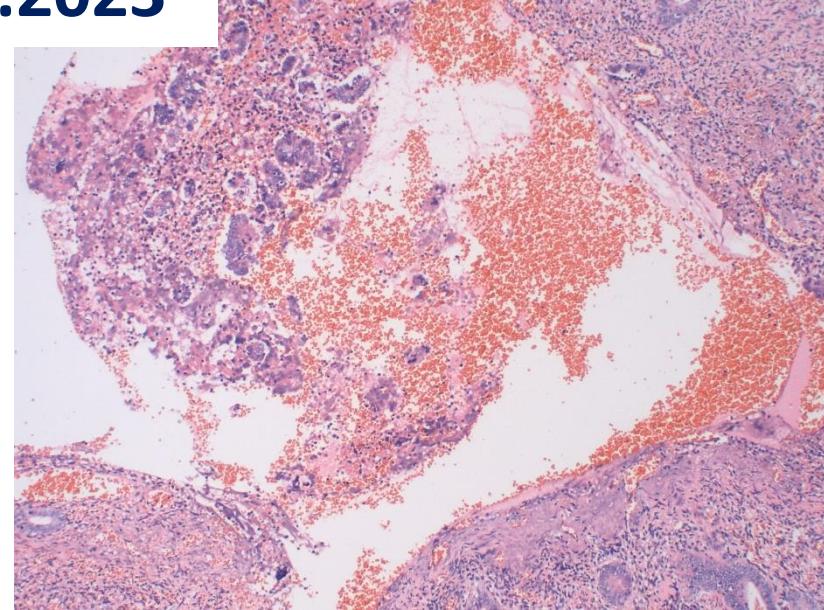
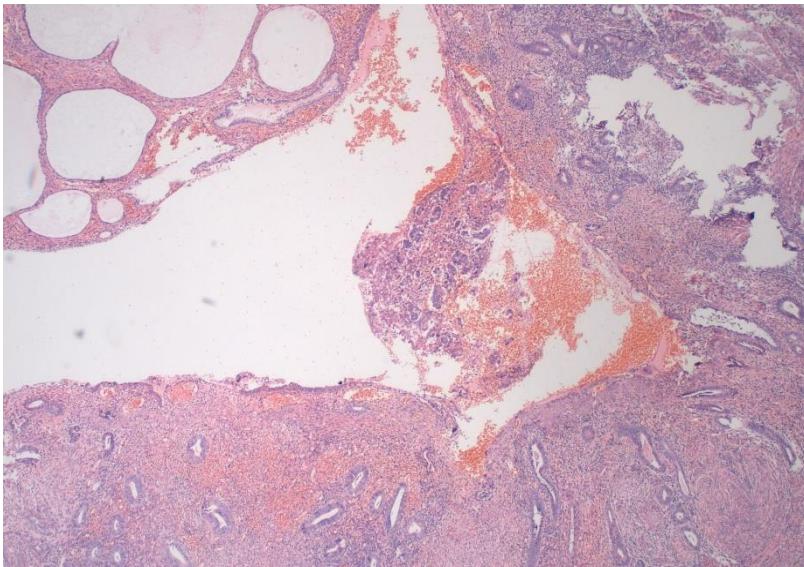
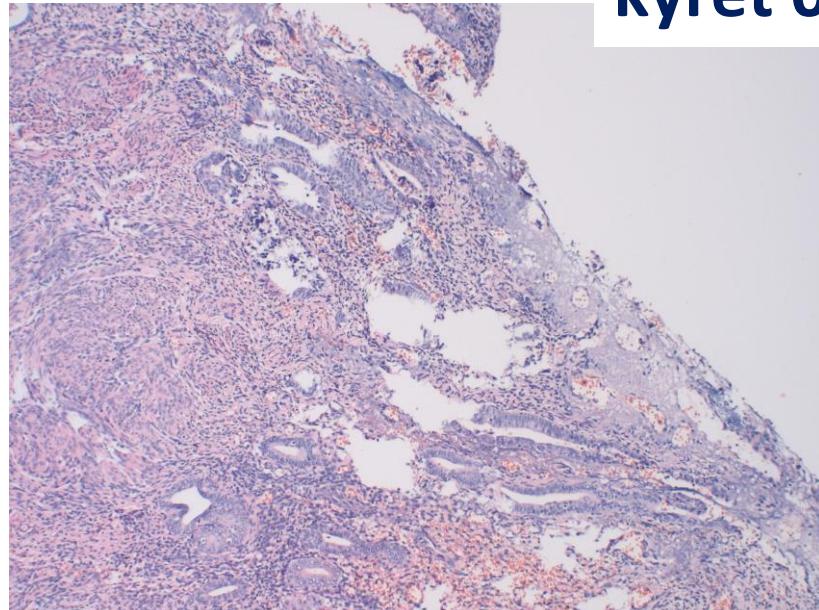


XXX. Martinský bioptický seminár, 14.-15.11.2024



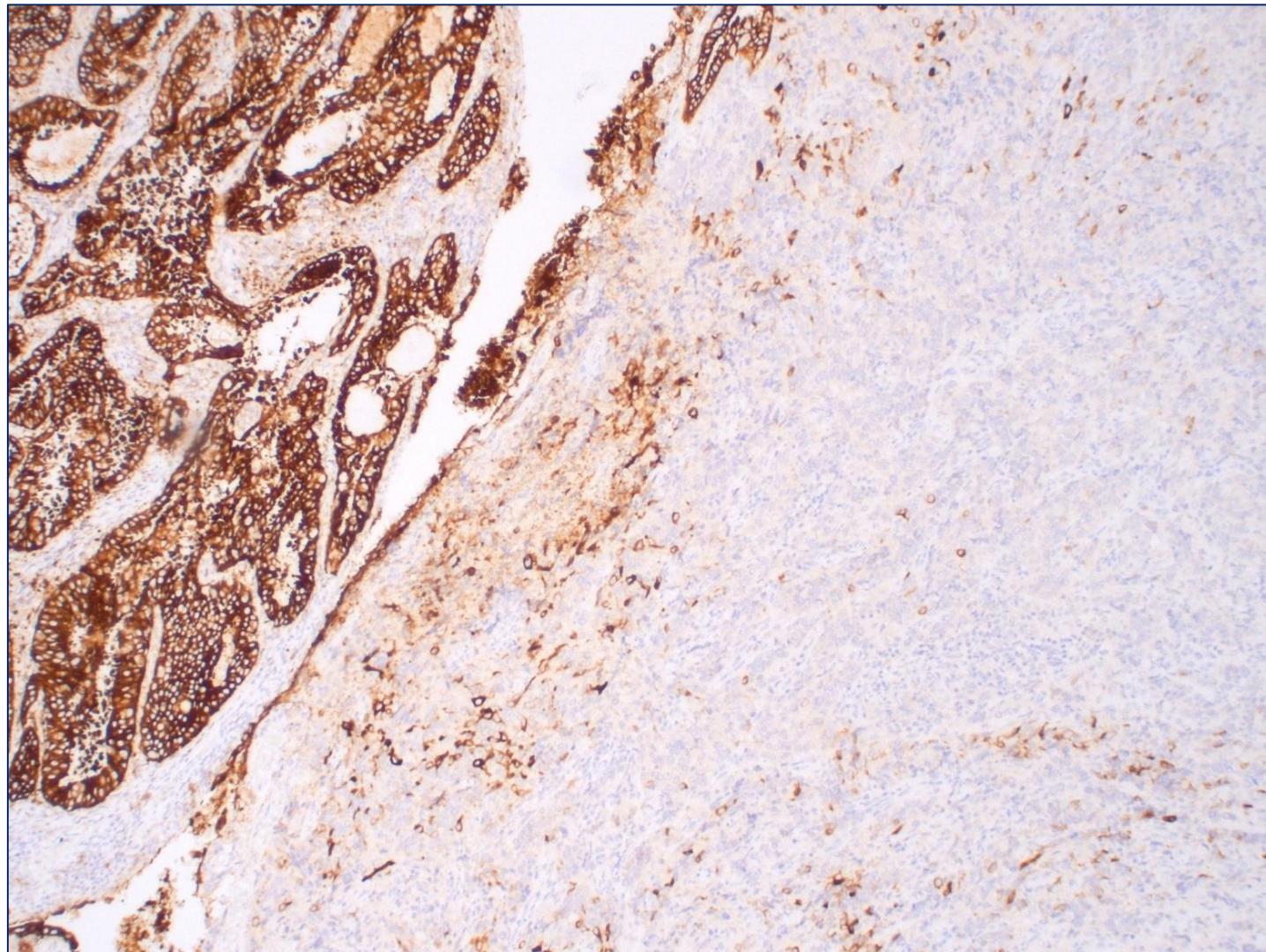
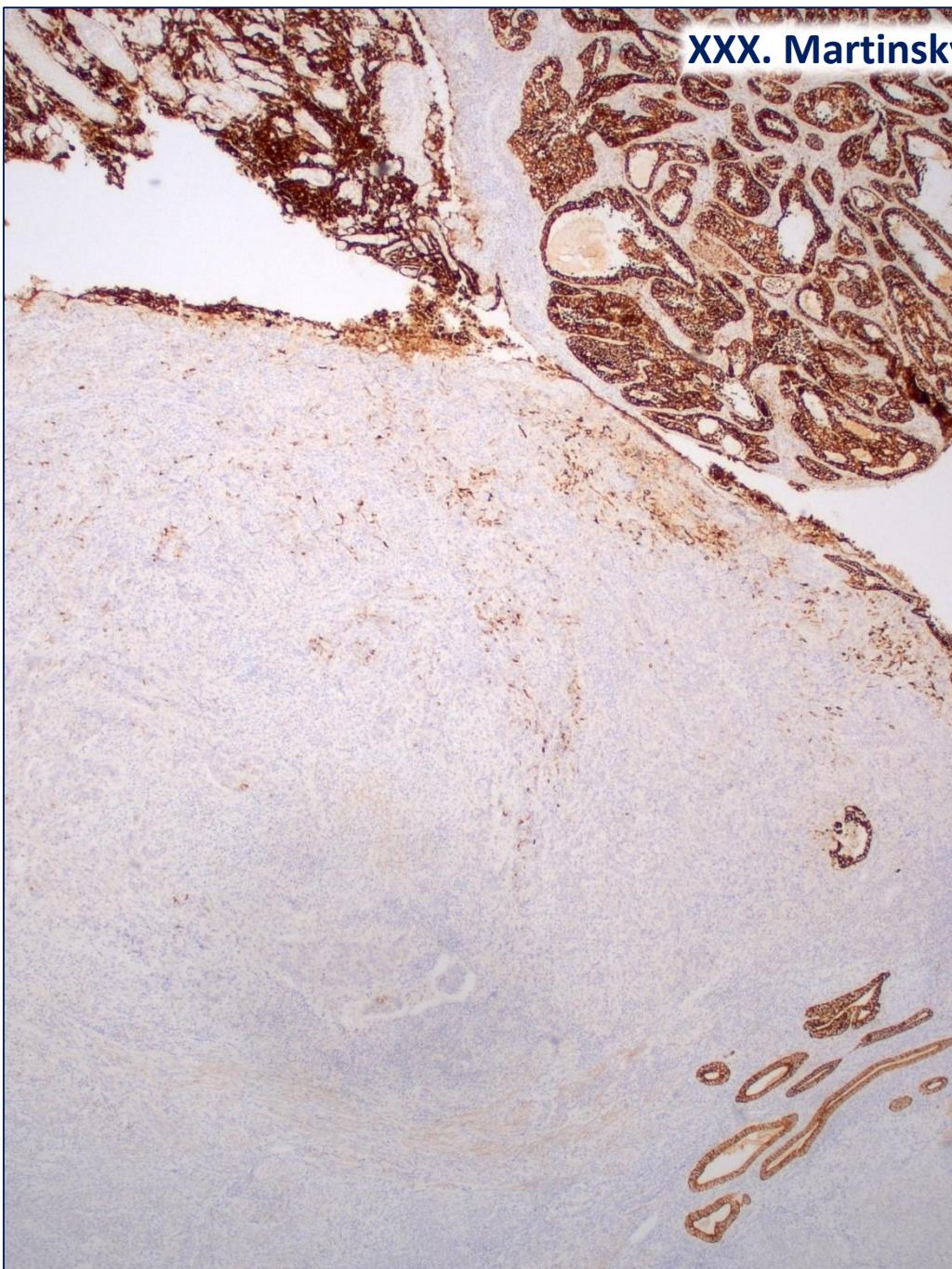


kyret 03.07.2023 / operácia 15.08.2023

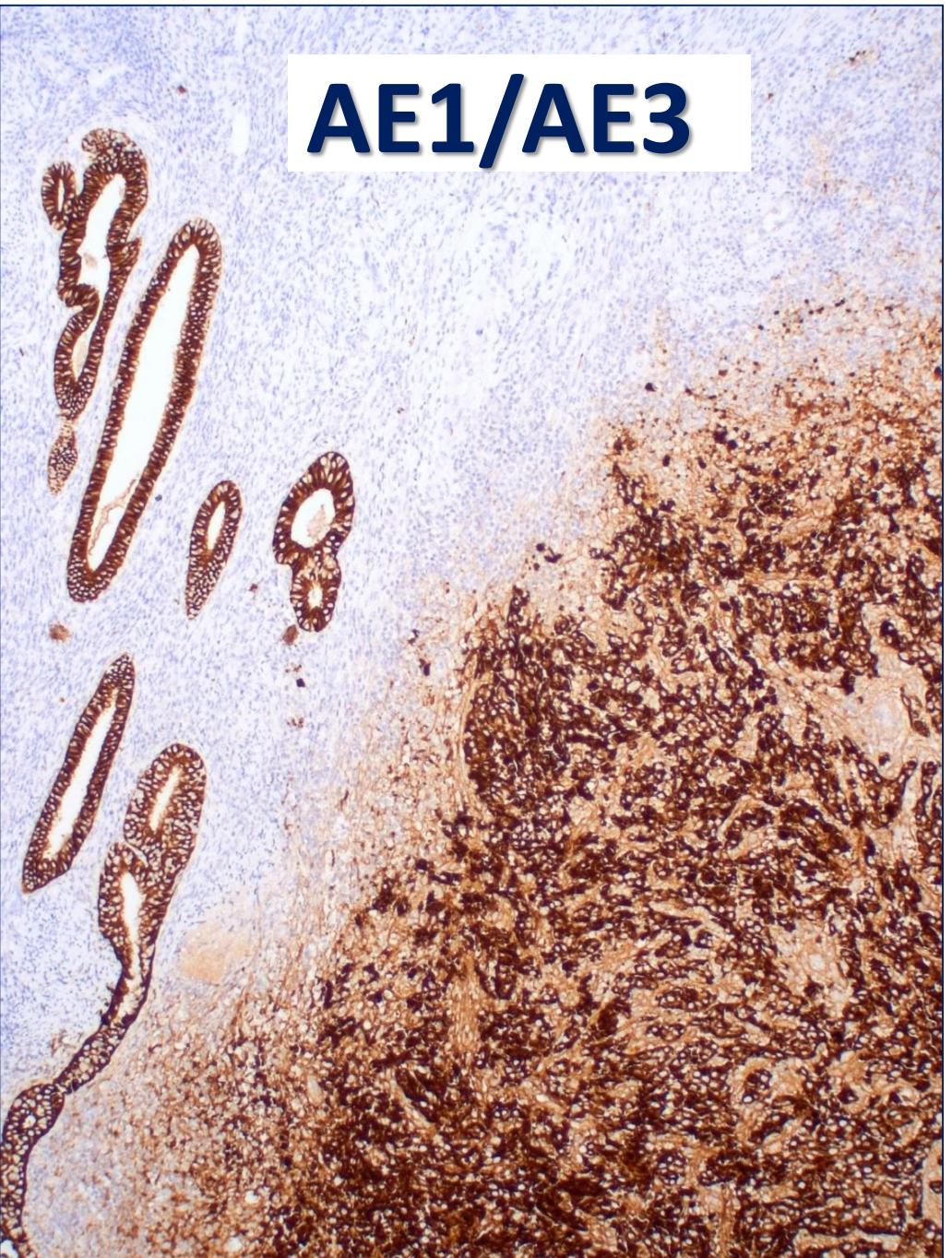




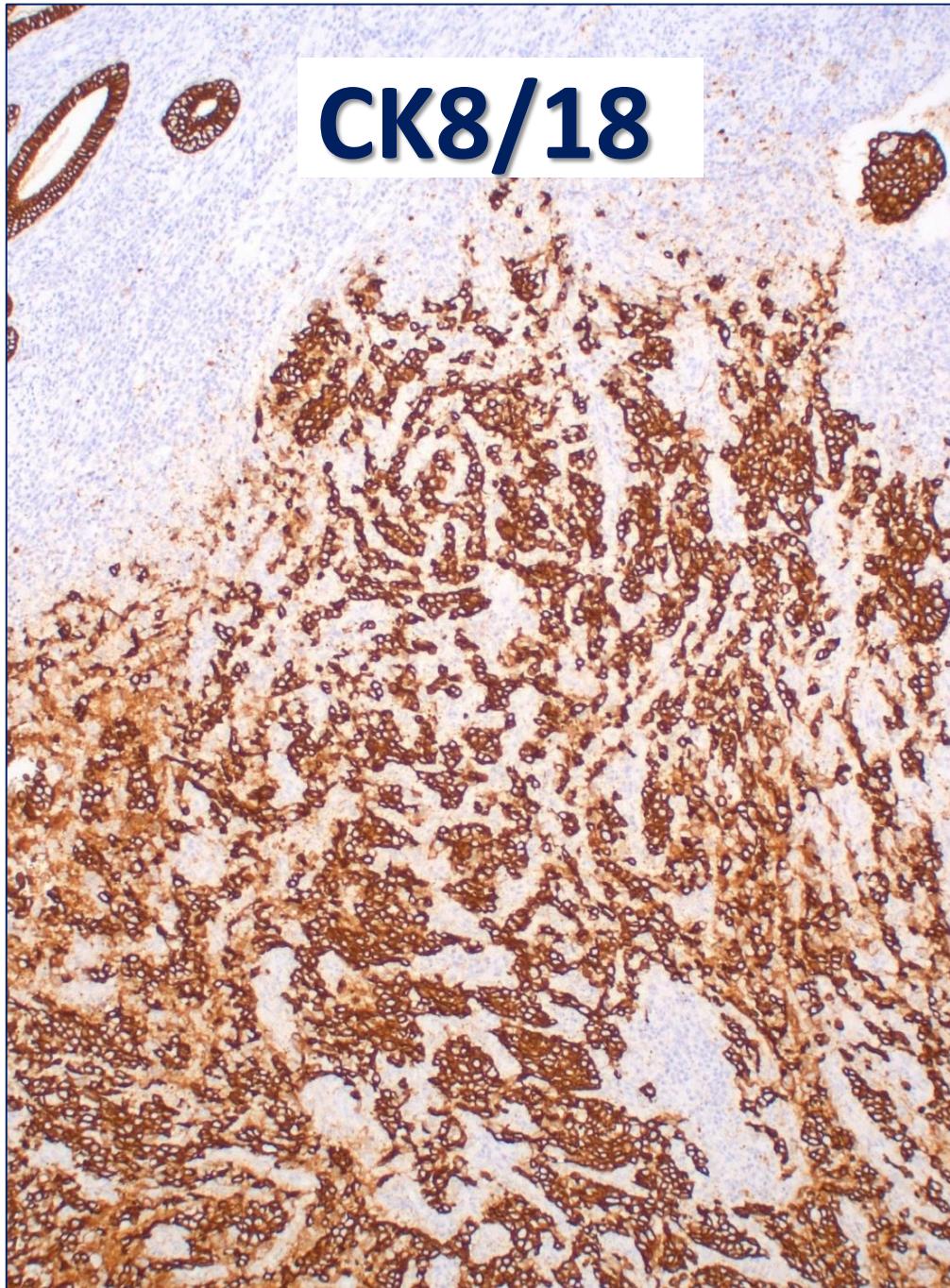
EMA



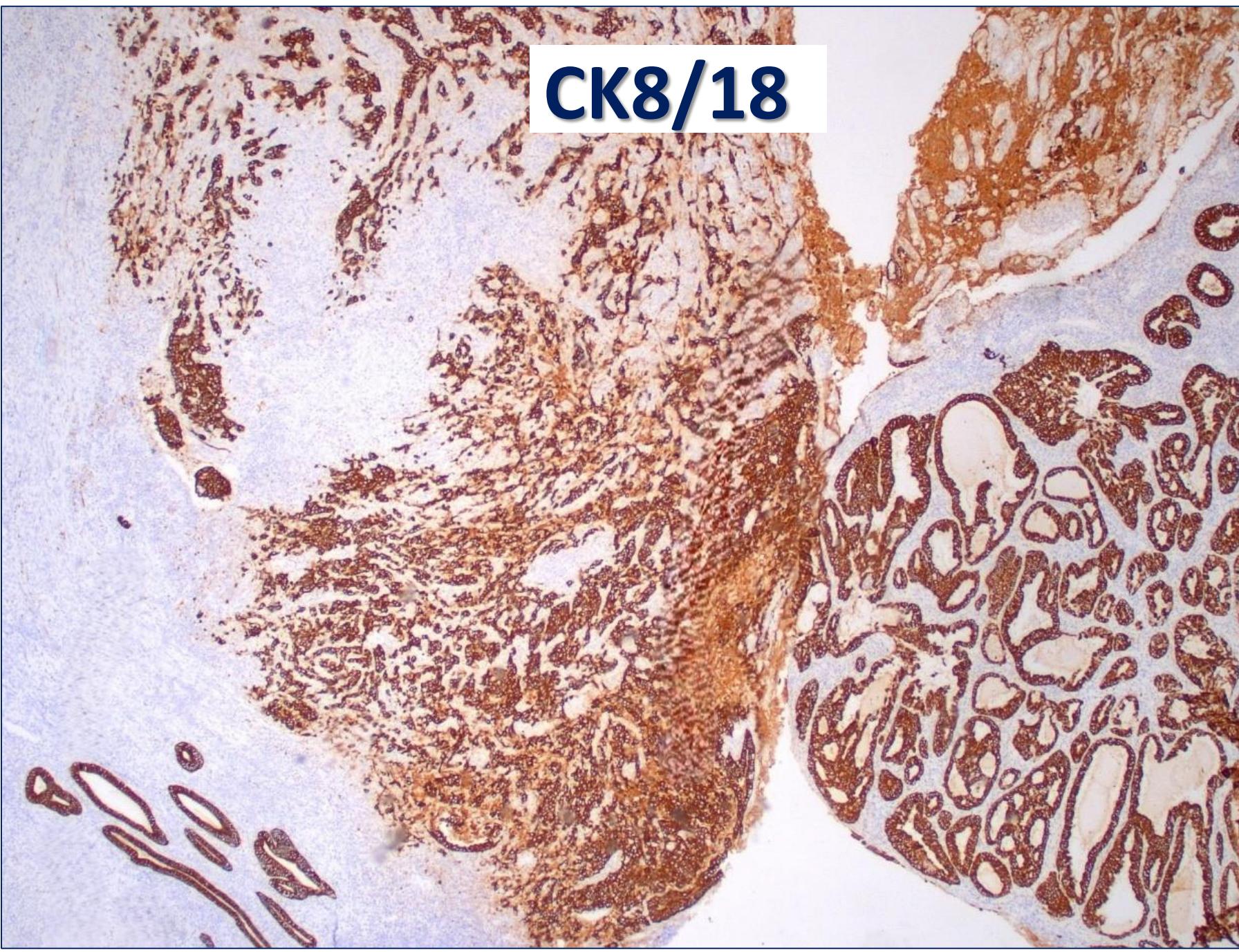
AE1/AE3



CK8/18

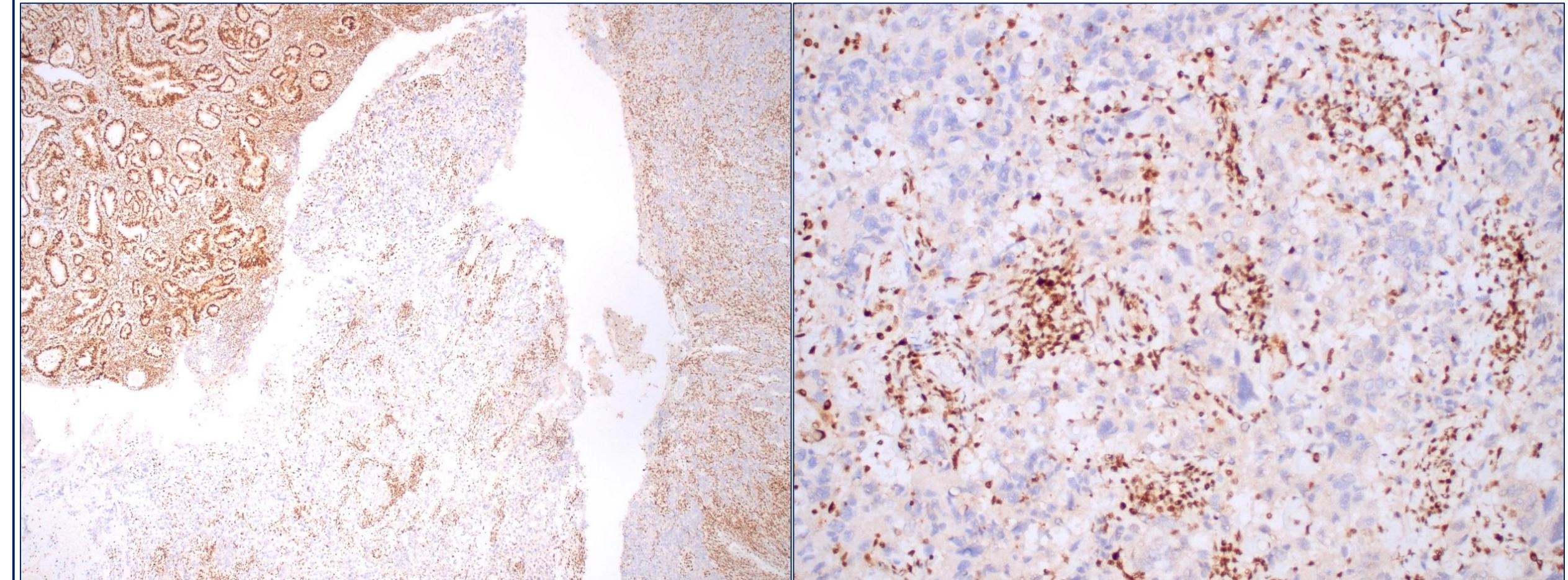


CK8/18



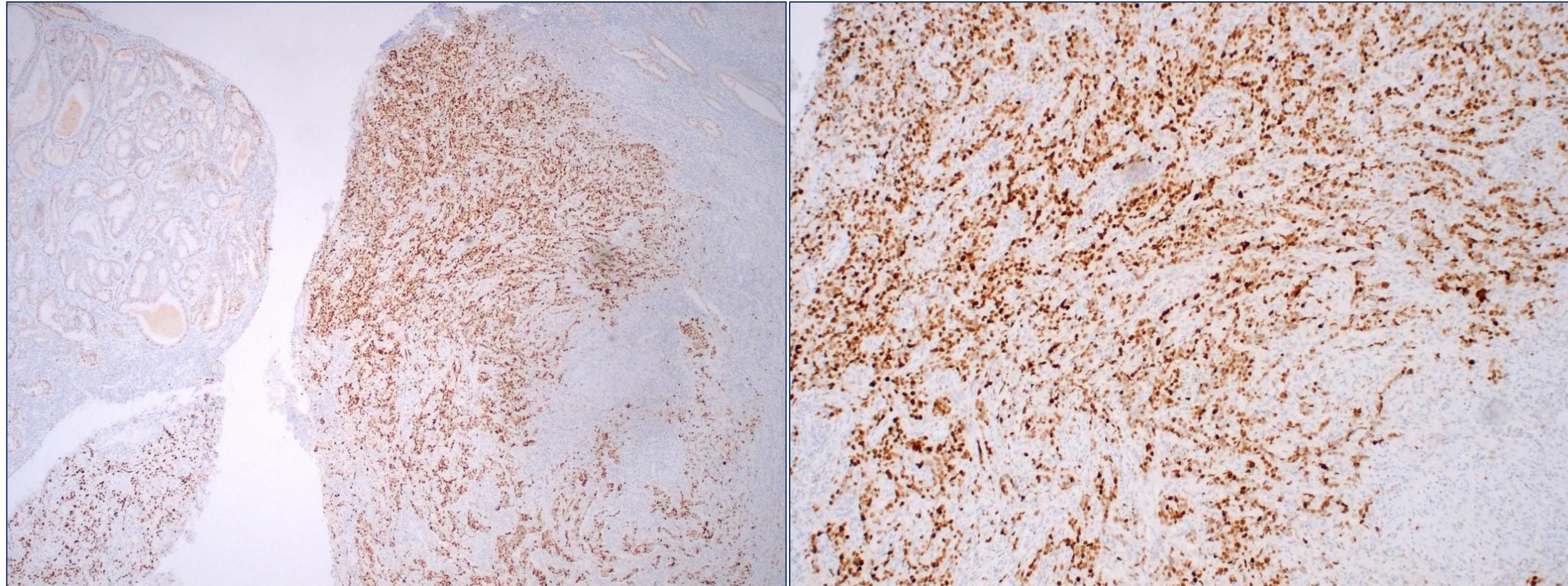


MLH1



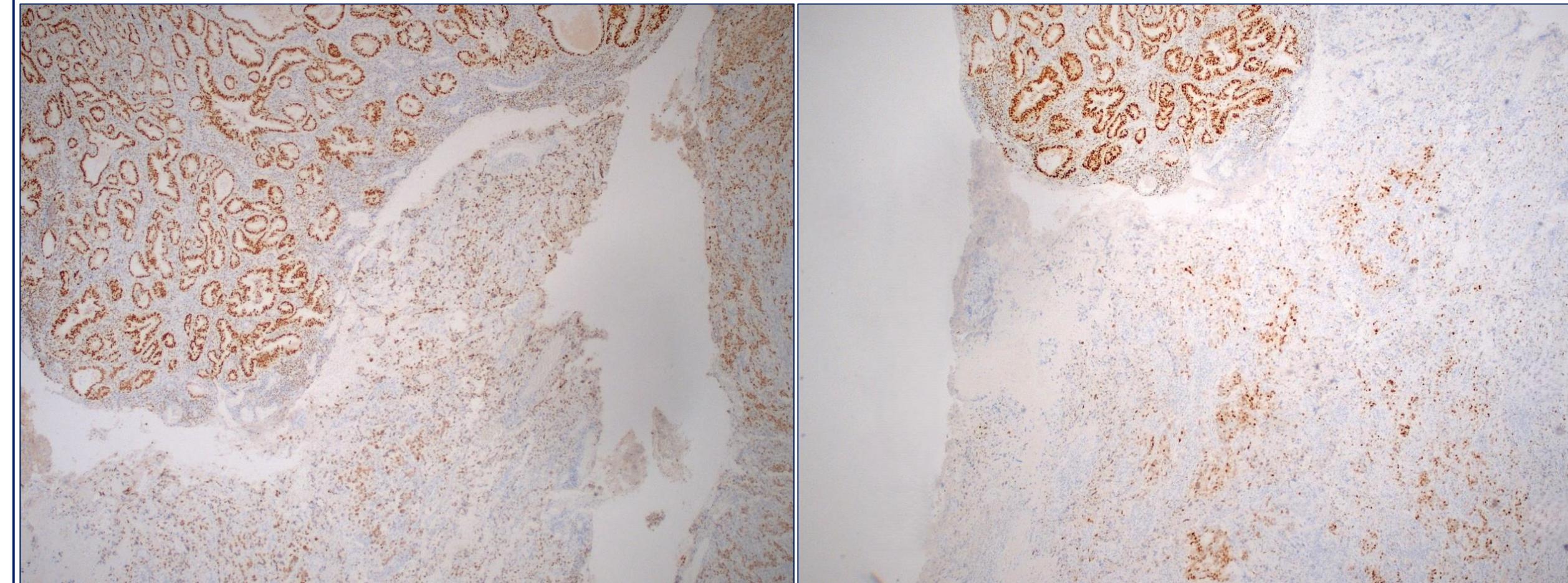


p53



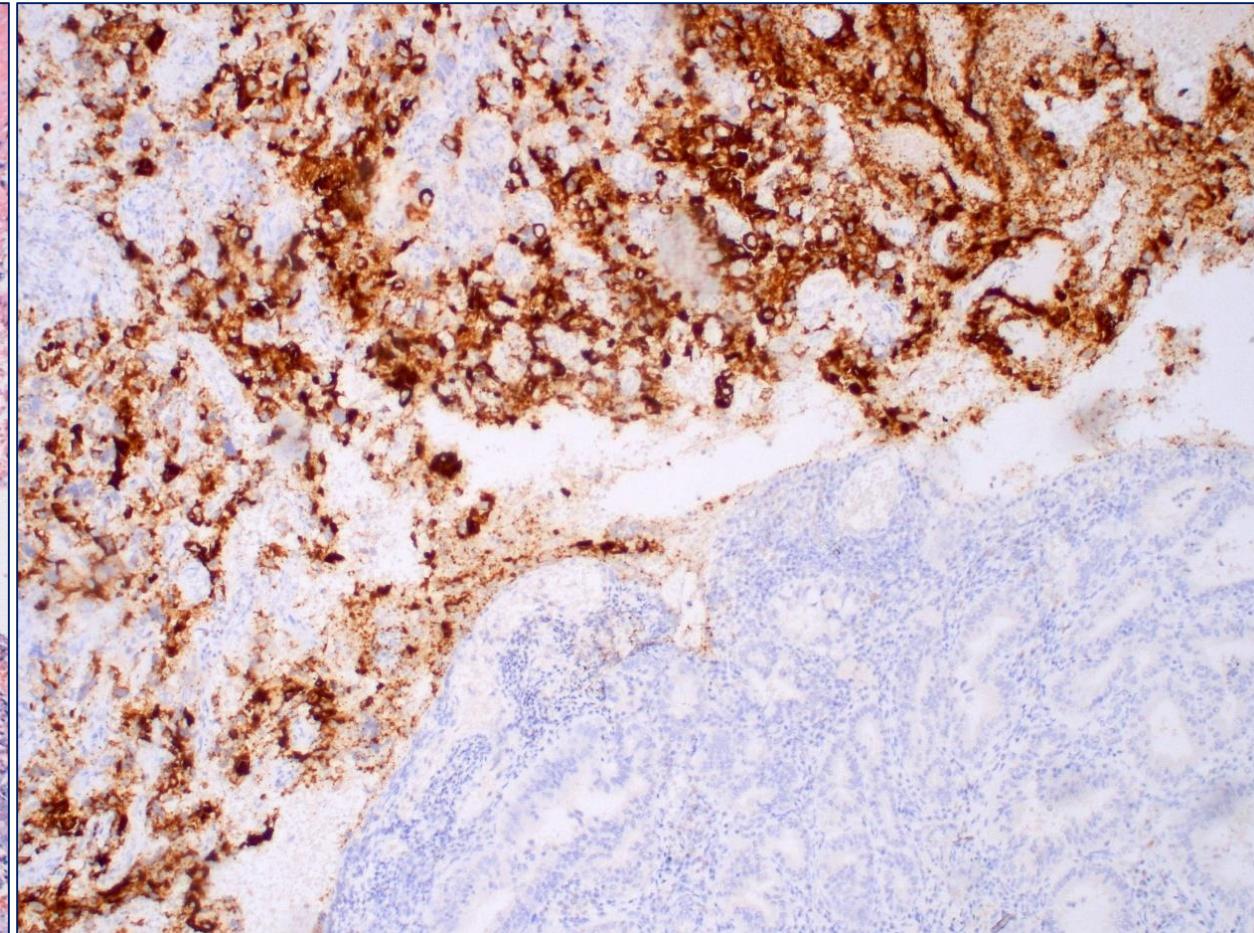
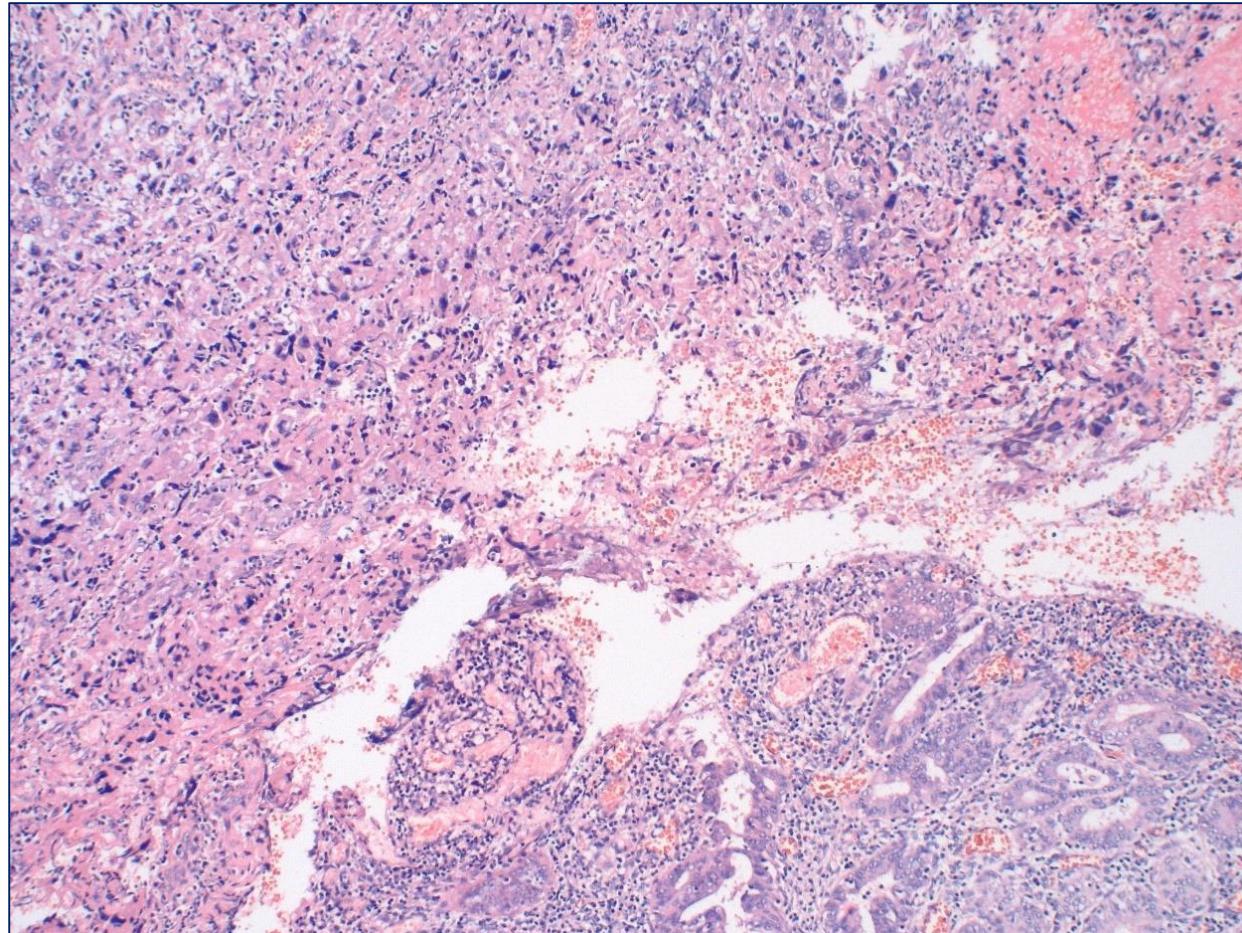


ER a PR





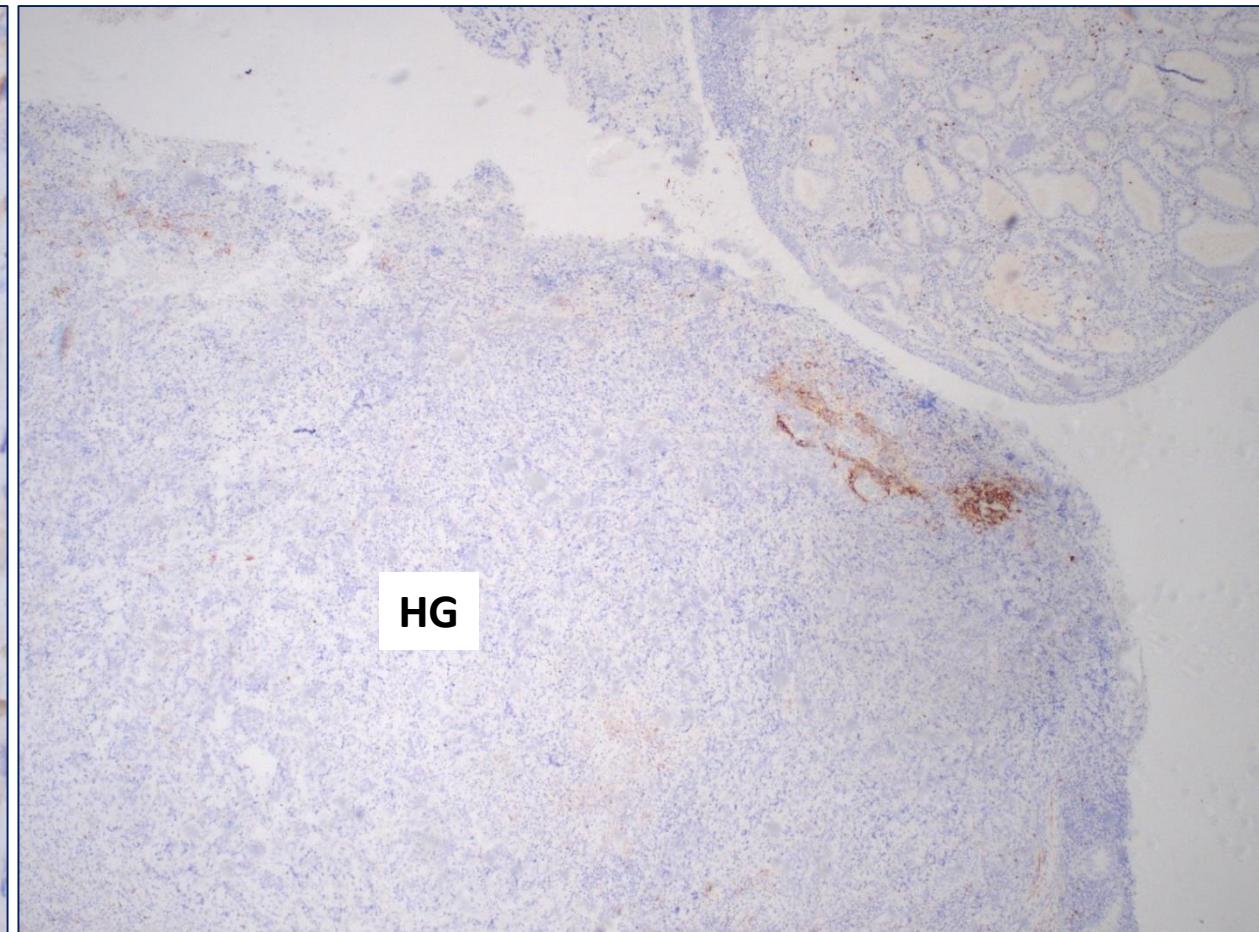
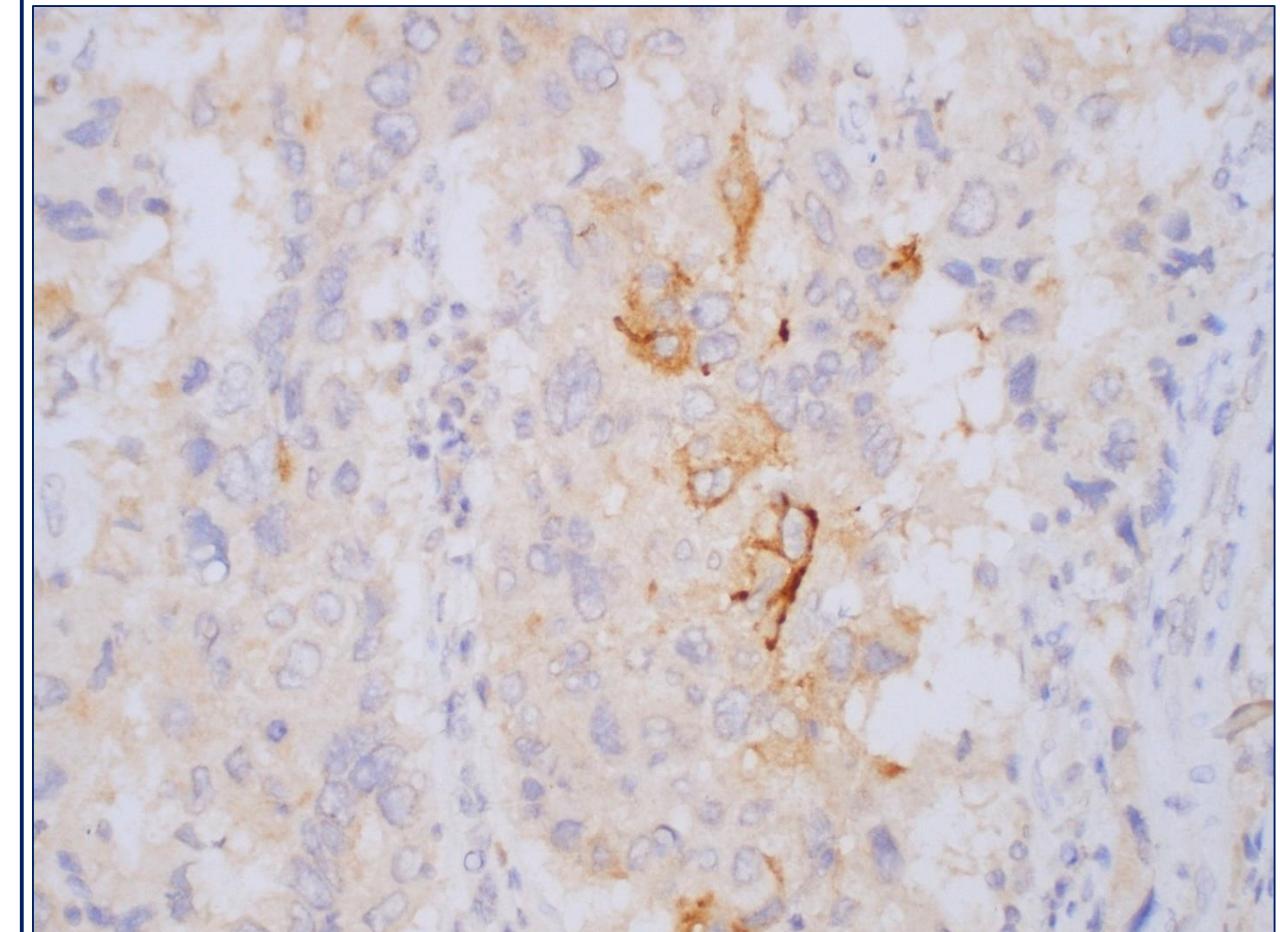
HG / CHA





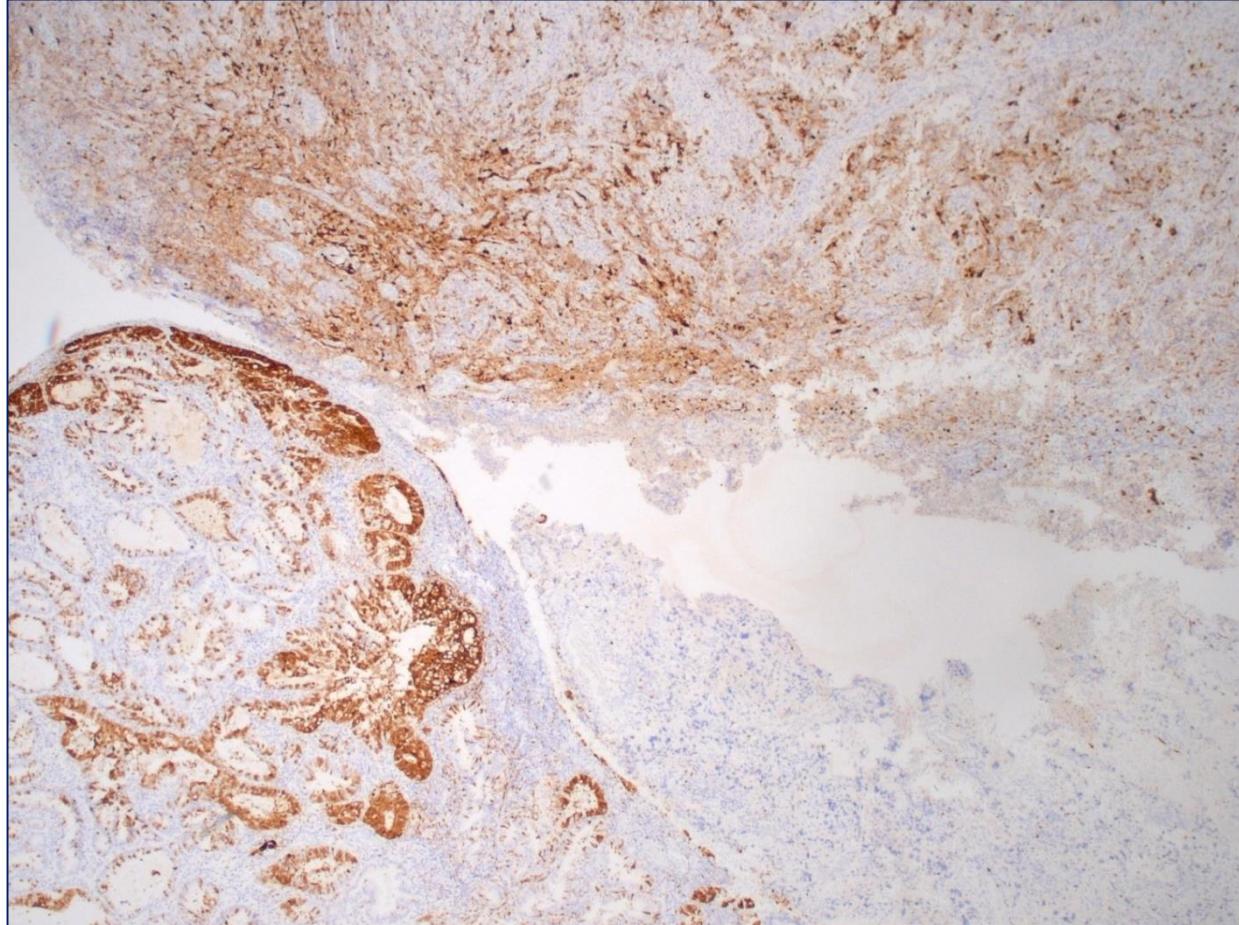
SYN

CD56

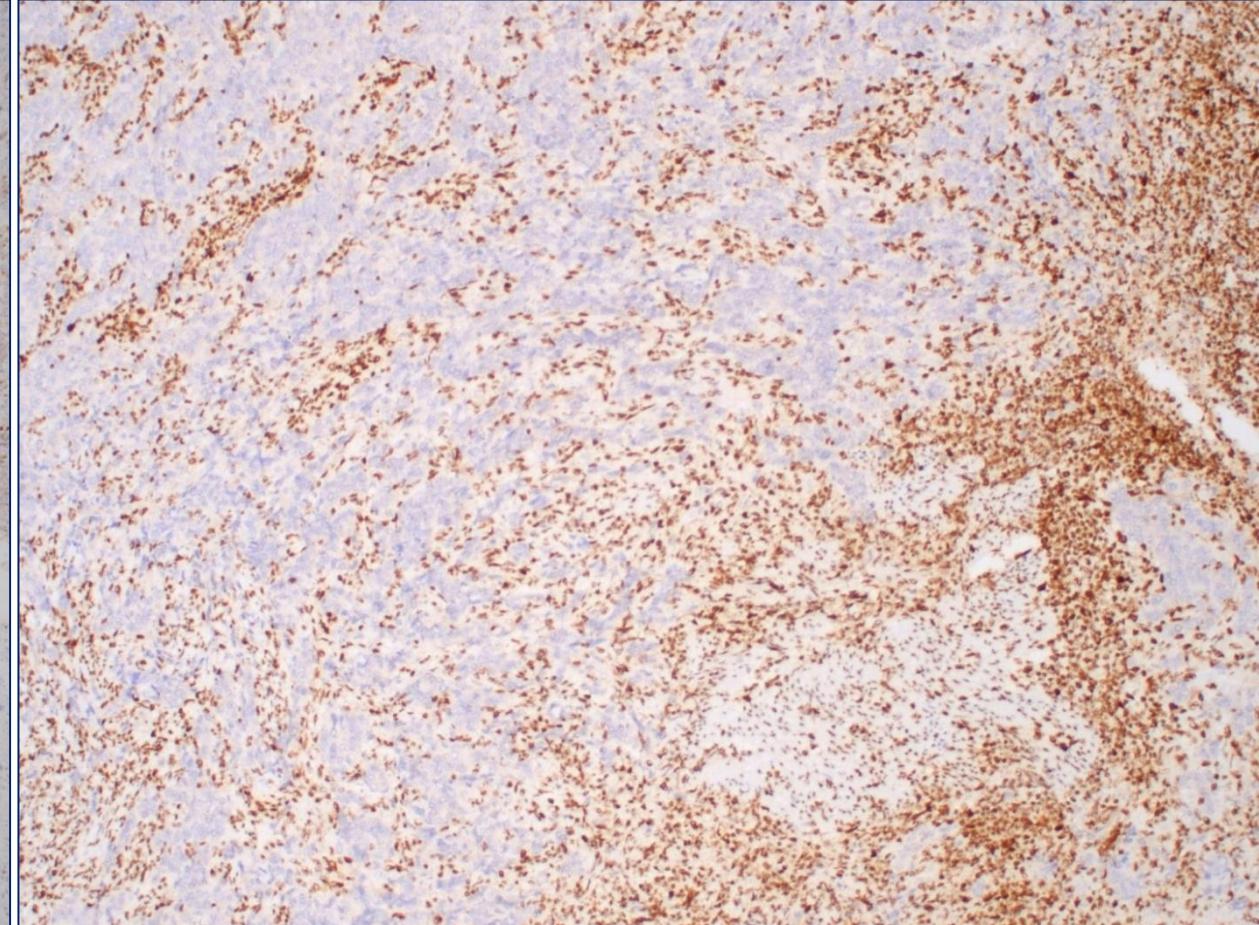




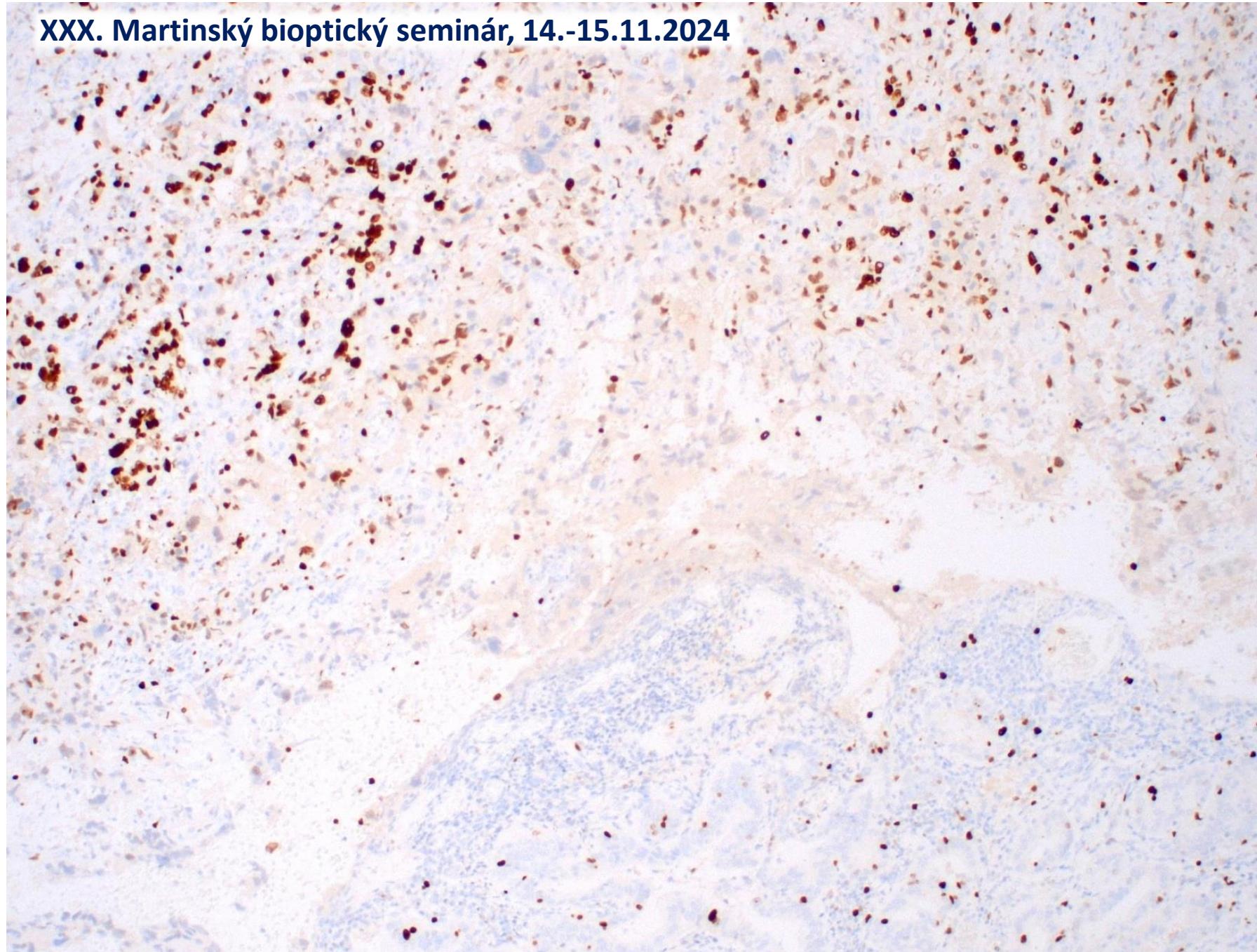
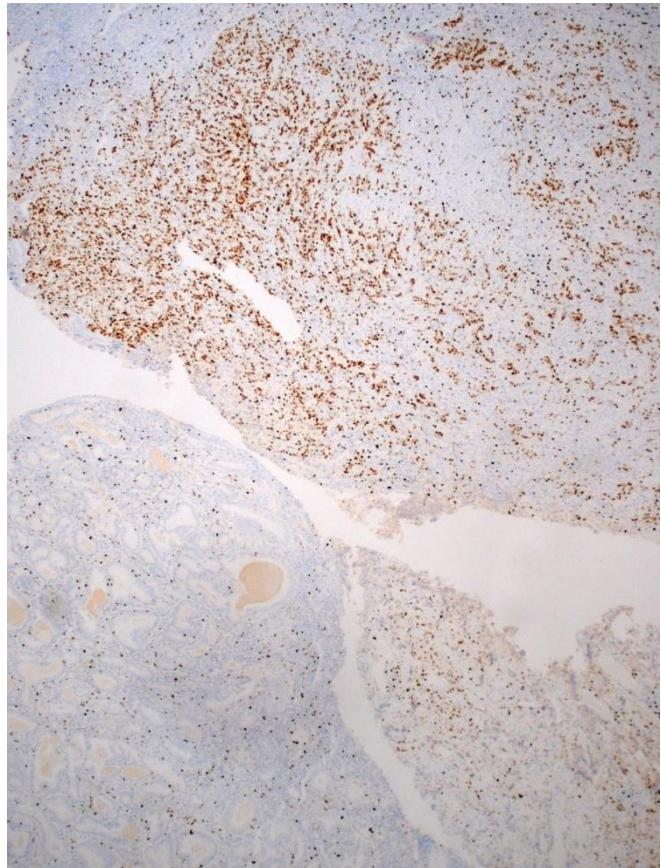
p16



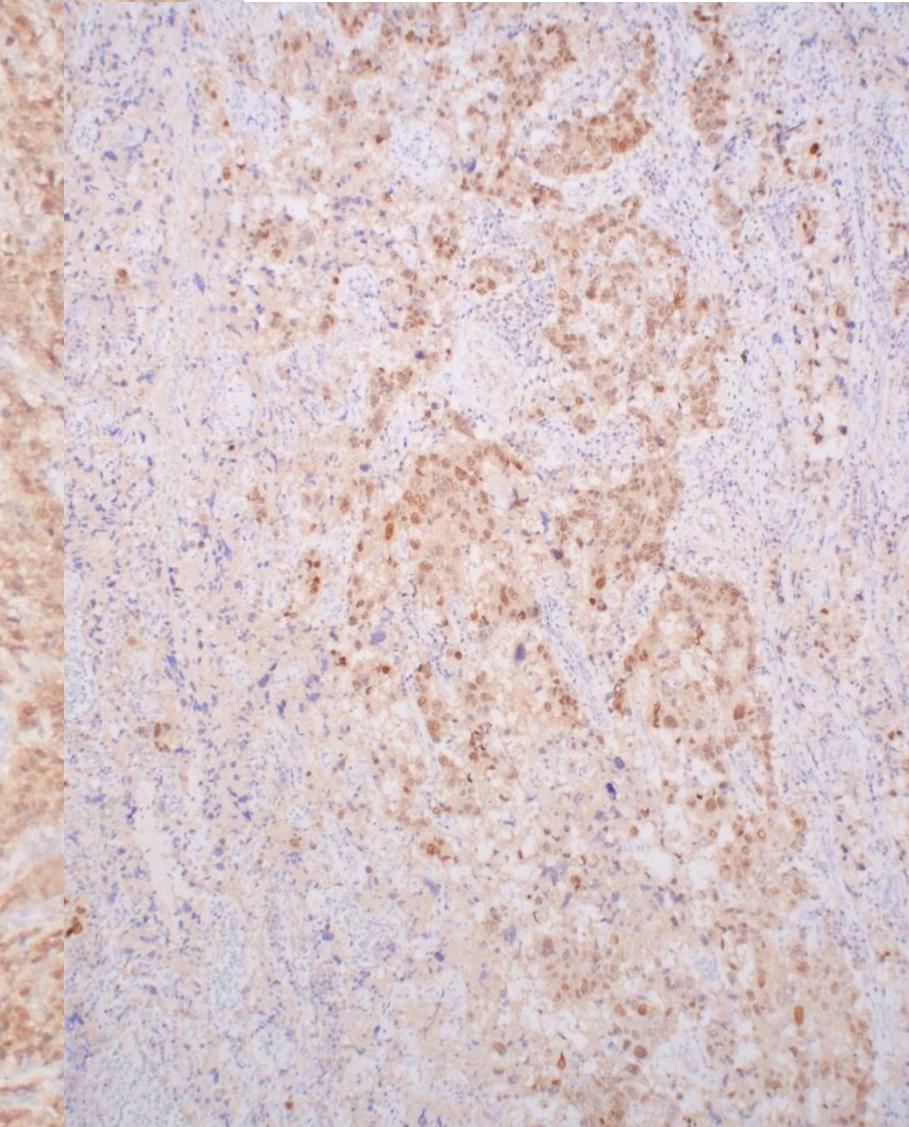
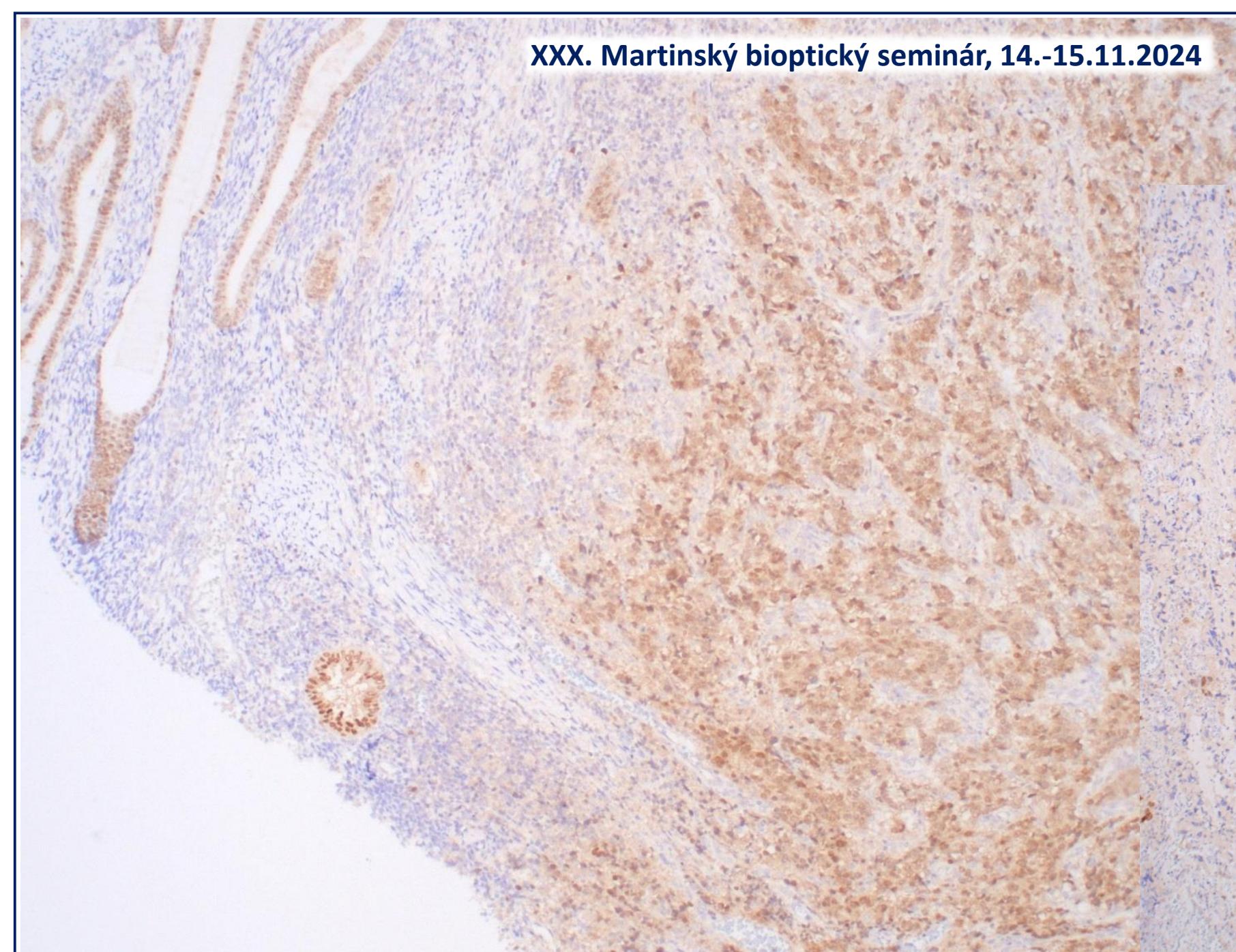
LCA



Ki67

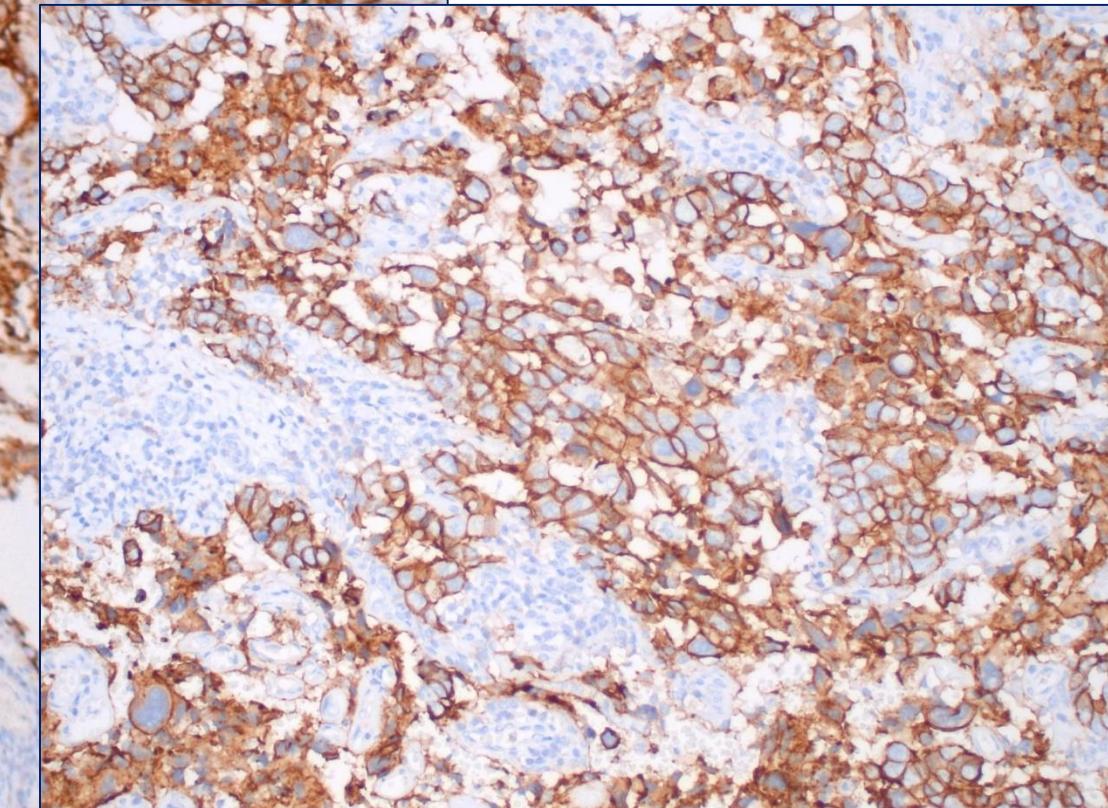
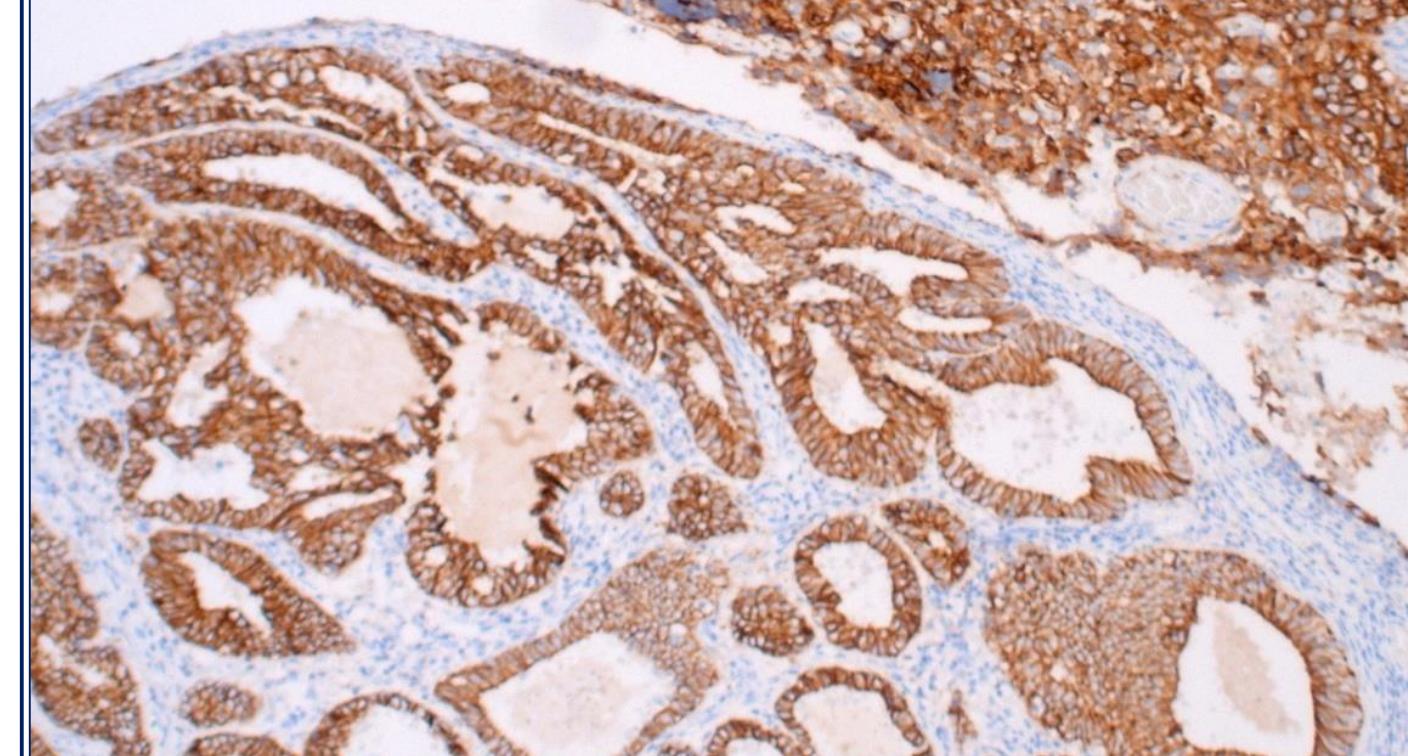
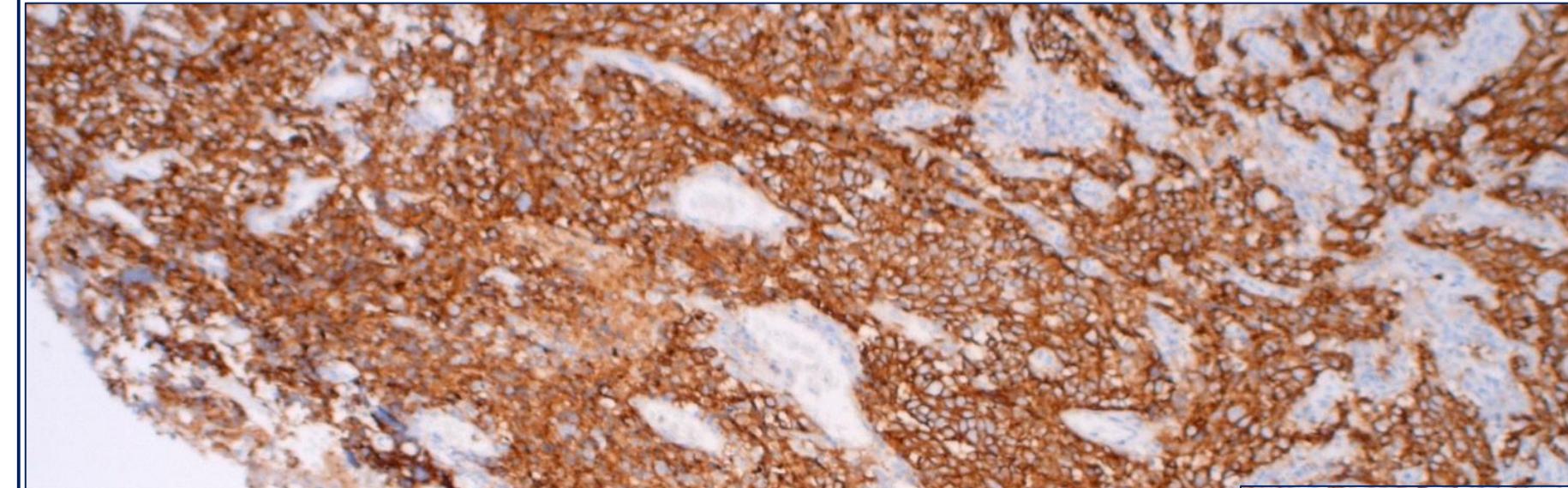


PAX8





E-cadherin





Naša diagnóza

- dediferencovaný endometriálny karcinóm
- multiple classifier (MMRd-*POLE*mut-p53abn)
- LVSI+ (fok.)
- pT1apN0(sn)pMx (FIGO št.IA)
- high-risk (sec. ESGO/ESTRO/ESP, 2021)



- indikovaná pooperačná zaistujúca liečba, odp. **kombinácia CHT a RAT podľa PORTEC 3 klin. št. IA**
- iniciálna RT na oblasť MP s konkomitantnou CHT cDDP 50 mg/m² d1 a d28 a po ukončení RT 4 cykly taxol a karboplatina



ESGO / ESTRO / ESP doporučenia - stratifikácia rizika po MK (2021)			Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 12-39
Riziková skupina	Neznáma molekulová klasifikácia	Známa molekulová klasifikácia	
Nízke riziko	Stage IA EEK +LG+ LVSI -/ fok.+	Stage I-II POLE mut EK, bez zvýškového ochorenia	
Stredné riziko	Stage IB EEK+ LG+ LVSI -/ fok.+ Stage IA EEK+high-grade+LVSI -/ fok. Stage IA NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSa, mixed) bez invázie do myometria	Stage IA MMRd/NSMP EEK+LG+ LVSI -/ fok.+ Stage IB MMRd/NSMP EEK+LG+ LVSI -/ fok.+ Stage IA MMRd/NSMP EEK+HG+ LVSI -/ fok.+ Stage IA p53abn a/alebo NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSa, mixed) bez invázie do myometria	
Vysoké-stredné riziko	Stage I EEK+ extenzívna LVSI, bez ohľadu na grade a hĺbkou invázie	Stage I MMRd/NSMP EEK+extenzívna LVSI bez ohľadu na grade a hĺbkou invázie do myometria	
Vysoké riziko	Stage IB EEK HG, bez ohľadu na stav LVSI Stage II	Stage IB MMRd/NSMP EEK HG, bez ohľadu na stav LVSI Stage II MMRd/NSMP EEK	
Pokročilý stav Metastázy	Stage III-IVA bez zvýškového ochorenia Stage I-IVA NEEK (SEK, SBK, NDK, KaSA, mixed) s inváziou do myometria a bez rezid. ochorenia	Stage III-IVA MMRd/NSMP EEK bez rezid. ochorenia Stage I-IVA p53abn EEK s inváziou do myometria, bez reziduálneho ochorenia Stage I-IVA NSMP/MMRd SEK, SBK, NDK, KaSa s inváziou do myometria, bez rezid. ochorenia	
	Stage III-IVA so zvýškovým ochorením	Stage III-IVA s rezid. ochorením ktoréhoľkoľ veľk molek. typu	
	Stage IVB	Stage IVB ktoréhoľkoľ molekulového typu	



Molekulovo-genetické vyšetrenie (OLG OÚSA) - konzultované s dr.med.V.Urban

..... krv EDTA

"OSOBNÁ a RODINNÁ ANAMNÉZA: U vyšetrovanej osoby so suspektným LS s výskytom onkologických ochorení v rodine, sme pomocou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) uskutočnili analýzu prítomnosti tzv. veľkých prestavieb (LGR - Large genomic rearrangements) v géne *PMS2*.

VÝSLEDOK:

Vyšetrované gény: *PMS2* (exón 1-15).

Referenčná sekvencia: LRG_161t1

Použitá metóda: MLPA; probemix: P008 PMS2.

Nomenklatúra variantov: HGVS 20.05. <https://varnomen.hgvs.org/> Den Dunnen et al. Human Mutat (2016) 37:564-569; Human genome variation society

Klinická klasifikácia: ACMG. Richards, et al. (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. Adaptované ACMG pre CNV. Brandt, et al. (2020) Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants.

DOKÁZANÉ VARIANTY: ŽIADNE

Poznámka: Výsledky sú valídne len v rámci limitov použitých detekčných metód. Pomocou analýzy MLPA nie je možné detegovať zmeny mimo oblasti ohrazených cielovými sondami, zmeny v prípade výskytu variantu DNA v sekvencii sondy, v prípade inverzií, balansovaných translokácií, trizómií, alebo monozómií chromozómu.

ZÁVER: V analyzovanej vzorke DNA sme v géne *PMS2* nedokázali prítomnosť veľkej génovej prestavby, ktorá súvisí s rizikom vývoja LS.



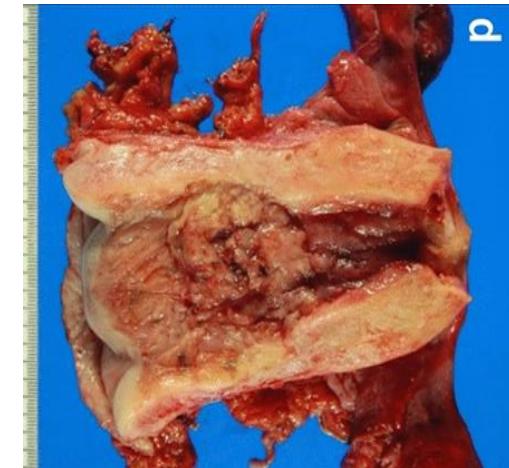
Dediferencovaný endometriálny karcinóm (DEC)

- DEC sa skladá z nediferencovaného Ca (UEC) a diferencovanej zložky (typicky z EEC FIGO grade 1 alebo 2)
 - dediferenciácia známa aj v slinno-žľazových Ca, pankreatických Ca, urotelových, ako aj v lipoSa, chonro Sa, osteoSa, a pod.
 - histologický indikátor nádorovej progresie (známka plasticity, pri ktorej nádorové bunky strácajú špecializované vlastnosti a pripomínajú včasné embryonálne štádia, resp. známky reparatívnych procesov
- UEC bol 1.x opísaný Tenti et al, 1989 (evolúcia do HG po chemoTh), v r.2003 WHO uviedlo nediferencovaný Ca (aj vo WHO 2014 a 2020) ; termín DEC zaviedli Silva et al, v r.2006
- Incidencia 1-9%; DEC v 37-87% nediferencovaných EC
- Klinické črty: vek **30-84 rokov**, **vaginálne krvácanie**, niekedy fulminantný priebeh (lokálna progresia, MTS- CNS, NO, LU, omentum, peritoneum)
 - anamnéza kolonického Ca u prvo-líniových príbuzných, strata MMR expresie

Dediferencovaný endometriálny karcinóm (DEC)

Makroskopický nález:

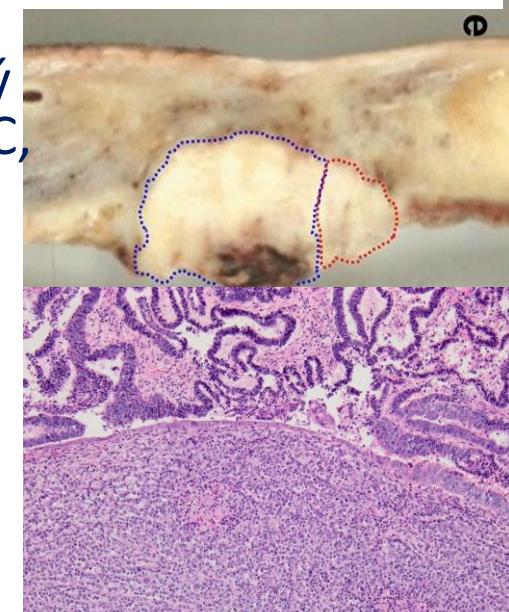
- mäkká, polypoidná/exofytická fragilná lézia s rôzne hlbokou infiltráciou (často dolný segment)
- nekrózy



Jpn J Radiol 39, 477–486 (2021)

Mikroskopický nález:

- **bifazický charakter** s 2 odlišnými histomorfologickými komponentami
- v dediferencovanej komponente solídný, nepravidelne trabekulárny rastový vzor, relatívne monomorfné bunky, často dyskohezívne, oválne jadra, ↑N/C, prominentné nukleoli, hrubozrnitý chromatín, početné mitózy, môžu byť prítomné rhabdoidné bunky, pleomorfné črty
- v LG komponente endometroidný EC gr.1-2
- NE diferenciácia (<10%)



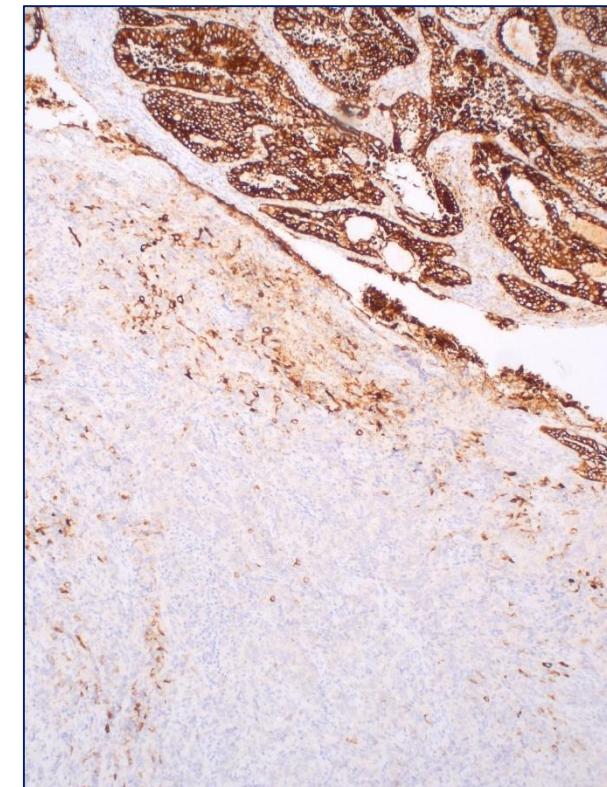
WHO,2020

Giordano G, et al. Dedifferentiated Endometrial Carcinoma: A Rare Aggressive Neoplasm-Clinical, Morphological and Immunohistochemical Features. Cancers (Basel). 2023 Oct 26;15(21):5155; Tung HJ, et al. Rare Subtype of Endometrial Cancer: Undifferentiated/Dedifferentiated Endometrial Carcinoma, from Genetic Aspects to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2022 Mar 30;23(7):3794.



UEC – imunohistochemický profil

- n=35
- strata expresie **PAX-8** v 83% prípadov
- **ER a PR** negatívne v 83% a 82% prípadov
- **AE1/AE3 a CK8/18 pozitívne v 77% prípadov**, zatiaľ čo iba 11% prípadov bolo pozitívnych na CK5/6
- p16 bol difúzne pozitívny v 34% prípadov, zatiaľ čo **p53** bol exprimovaný vo > 75 % nádorových buniek v 31 % prípadov
- **MLH1 a PMS2** sa stratili súčasne v 50 % prípadov, strata MSH2 a MSH6 v 1 prípade (3 %)
- strata expresie **E-cadherin** a **CD44** v 50 % prípadov, Her-2/neu bol negatívny vo všetkých prípadoch. EGFR vykazoval dif.membr.pozitivitu v 22% prípadov
- **UCA je high-grade karcinóm Müllerovho pôvodu, ktorý má tendenciu byť negatívny na PAX-8** - strata tohto markera sa zdá byť spoloahlivejším diskriminátorom ako strata expresie CK v dif.dg. s EEC alebo SEC





DEC/UEC – molekulové alterácie

- **mutácie génov MMR, POLE , TP53 a alterácie SWI/SNF komplexu**

- strata MMR proteínov len v nediferenc.komponente (Yokomizo et al.2017); ↑imunogenicita (TIL, PD-L1); MMRd **46,2-73,3%** UEC (v TCGA štúdii všetky EC 28%)
- mutácie *POLE* (Espinosa et al, 2016; Rosa-Rosa et al,2016); **12,4%** - vyššie ako EC v TCGA štúdii (7,3%)
- mnohé UEC obsahujú zmeny v komplexe remodelácie chromatínu **SWI/SNF (20-69%)**, a preto môžu vykazovať stratu BRG1 (*SMARC-A4*), BRM (*SMARC-A2*) a/alebo BAF47/INI-1 (*SMARC-B1*), ARID1A a/alebo PTEN
 - agresívnejšie, refraktórne na platinu a taxany
- mutácie *TP53*: „serous-like“ cesta; IHC overexpressia, null pattern, cytoplazmatická pozitivita a bloková/klonálna expresia



Molekulová klasifikácia DEC/UEC (sec.TCGA)

TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma

1413

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Country	Period of enrollment	Sample size	Methods for TCGA subgroups assessment			
				POLE	MSI	p53abn	P53wt
Rosa-Rosa 2016	Spain, USA	unclear	18 (7 undifferentiated, 11 dedifferentiated)	POLE sequencing	mismatch repair proteins immunohistochemistry	p53 immunohistochemistry, TP53 sequencing	exclusion
Espinosa 2017	Spain, Canada	unclear	21 (8 undifferentiated, 13 dedifferentiated)	POLE sequencing	mismatch repair proteins immunohistochemistry	p53 immunohistochemistry	exclusion
Koebel 2017	Canada, USA, Australia	unclear	34 (all undifferentiated)	POLE sequencing	mismatch repair proteins immunohistochemistry	p53 immunohistochemistry	exclusion

Pathology & Oncology Research (2020) 26:1411–1416

<https://doi.org/10.1007/s12253-019-00784-0>

REVIEW



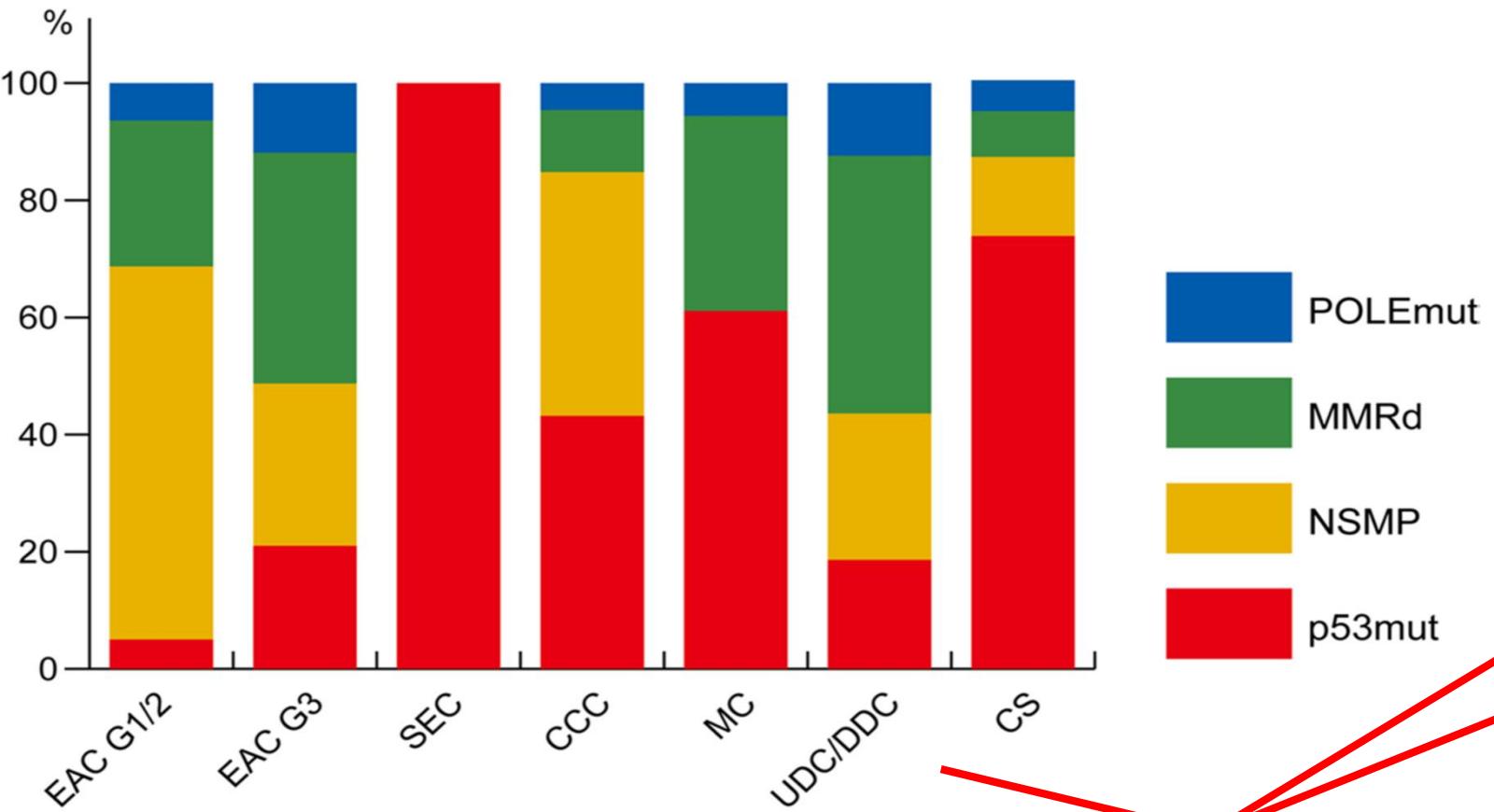
TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma

Antonio Travaglino¹ · Antonio Raffone² · Massimo Mascolo¹ · Maurizio Guida² · Luigi Insabato¹ · Gian Franco Zannoni³ · Fulvio Zullo²

štúdia	MSI	POLEmut	p53abn	p53wt
Rosa-Rosa (2016)	8/18 (44,4%)	2/18 (11,1%)	4/18 (22,2%)	
Espinosa (2017)	7/21 (33,3%)	6/21 (28,6%)	5/21 (23,8%)	
Koebel (2017)	17/34 (50%)	1/34 (2,9%)	4/34 (11,8%)	
Súhrn	44,0%	12,4%	18,6%	25%
TCGA kohorta	28%	7,3%		



Molekulová klasifikácia UEC/DEC (sec.TCGA/ProMiSe)



Received: 30 May 2024 | Accepted: 26 July 2024
DOI: 10.1111/pin.13471

REVIEW ARTICLE

Pathology International WILEY

New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles

Masanori Yasuda

UDC/DDC

12.4%
44.0%
25.0%
18.6%

	EAC G1/2	EAC G3	SEC	CCC	MC	UDC/DDC	CS
POLEmut	6.2%	12.1%	0	3.8%	5.6%	12.4%	5.3%
MMRd	24.7%	39.7%	0	9.8%	33.3%	44.0%	7.8%
NSMP	63.5%	28.0%	0	40.9%	0	25.0%	13.5%
p53mut	4.7%	21.3%	100%	42.5%	61.1%	18.6%	73.9%

Yasuda M. New clinicopathological concept of endometrial carcinoma with integration of histological features and molecular profiles. Pathol Int. 2024 Oct;74(10):557-573.

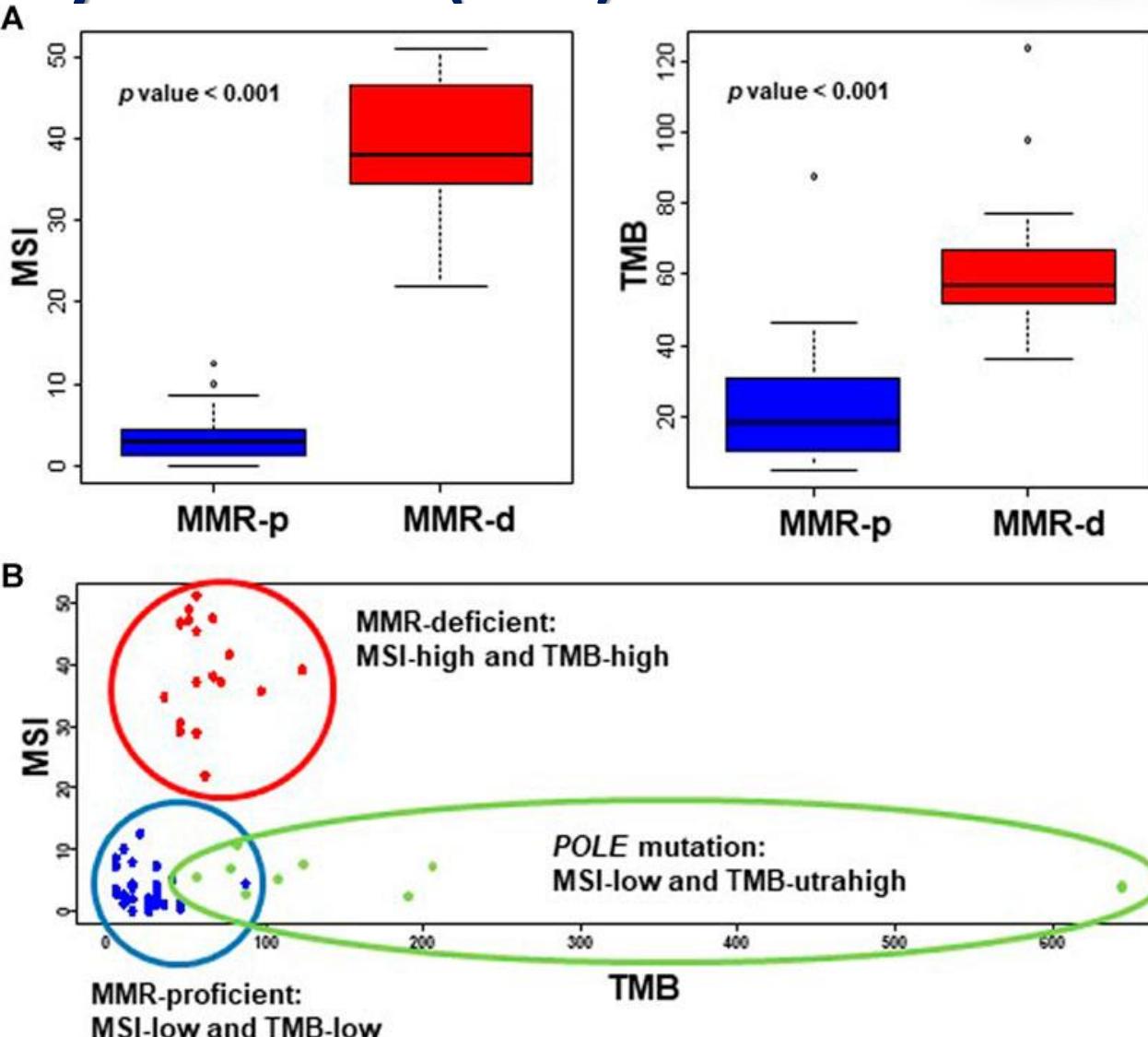


Dediferencovaný endometriálny karcinóm (DEC)

Kobayashi Y, et al. Molecular Evaluation of Endometrial Dedifferentiated Carcinoma, Endometrioid Carcinoma, Carcinosarcoma, and Serous Carcinoma Using a Custom-Made Small Cancer Panel. *Pathol Oncol Res.* 2021 Dec 23;27:1610013.

	EC	DC	CS	SC	LCNEC
POLEmut	3	0	0	0	0
MMR-d	6	3	1	1	0
p53mut	2	0	2	8	1
NSMP	8	0	1	0	0
36	19	3	4	9	1

*Case no. 27, which exhibits both p53mut and MMR-d features, is categorized as p53mut type. EC, endometrioid carcinoma; DC, dedifferentiated endometrioid carcinoma; CS, carcinosarcoma; SC, seous carcinoma; LCNEC, neuroendocrine carcinoma; POLEmut, POLE, mutation; MMR-d, mismatch repair-deficient; NSMP, no specific molecular profile; p53mut, p53 mutation.





DEC/UEC – v našom registri (od 2020-doteraz)

	Vek	FIGO št.	LV	
1	68	II	-	
2	65	IA	-	
3	77	IA	0	
4	74	IA	-	
5	68	IB	+	
6	74	IB	0	
7	54	IB	+	
8	66	IA	-	
9	78	IB	+	
10	55	IB	+	

- vek 55-78r., priem.vek **67,9r.**
- **I.-II. štádium (FIGO)**
- častá LVSI (8+/10)
- **↑TIL**
- strata expresie ER a PR
- **↑Ki67**
- **MMRd 5x, POLEmut 3x, p53abn 1x, MC 1x**
- prevaha MLH1/PMS2
- **HRS** / pri *POLEmut* LRS
- CHT + RT, BRT, pri *POLEmut* 0

RS	Th
HRS	CHT
LRS	0
HRS	BRT
LRS	0
HRS	BRT
HRS	BRT
HRS	CHT+BRT
HRS	CHT+RT
HIRS	BRT
LRS	CHT+BRT



DEC/UEC – diferenciálna diagnóza

UEC - Monofazický charakter

- grade 3 EEC
- serózny Ca
- primárny lymfóm endometria
- nediferencovaný sarkóm
- sarkóm maternice s deficitom SMARCA4

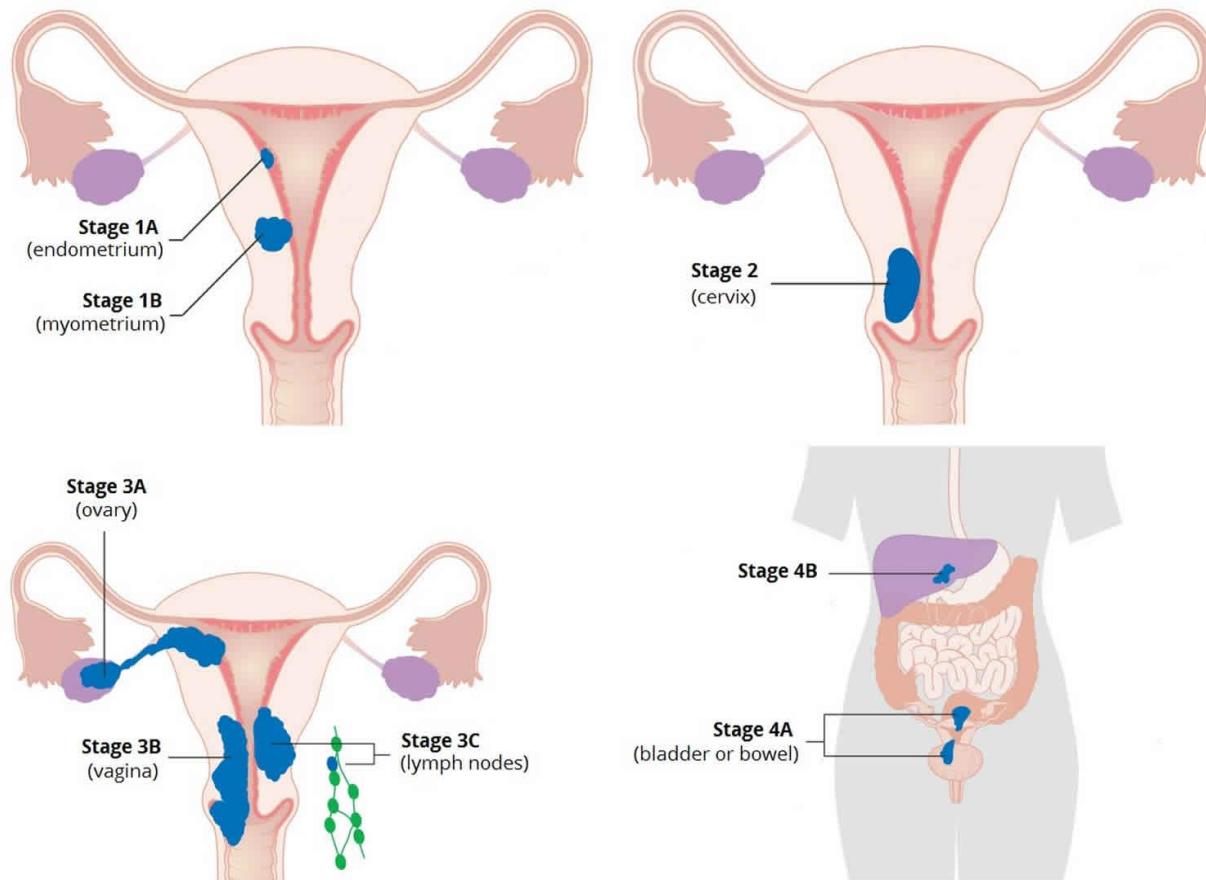
DEC - **Bifazický charakter**

- Zmiešaný EC
- Karcinosarkóm
- LG endometroidný EC s NEC



DEC/UEC - prognóza

- **Rizikové faktory:** grade, hĺbka a rozsah infiltrácie, LVSI, veľkosť nádoru a postihnutie dolného segmentu
- štadium ochorenia podľa 8.ed.TNM/UICC, resp. AJCC (2017) a FIGO (2009, resp. 2023)
- v súčasnosti **rizikové skupiny podľa ESGO/ESTRO/ESP**



Cancers (Basel). 2021 Nov 22;13(22):5848. doi: 10.3390/cancers13225848

Giordano G, et al. Dedifferentiated Endometrial Carcinoma: A Rare Aggressive Neoplasm-Clinical, Morphological and Immunohistochemical Features. Cancers (Basel). 2023 Oct 26;15(21):5155; Tung HJ, et al. Rare Subtype of Endometrial Cancer: Undifferentiated/Dedifferentiated Endometrial Carcinoma, from Genetic Aspects to Clinical Practice. Int J Mol Sci. 2022 Mar 30;23(7):3794.



DEC/UEC - prognóza

Table 5. Multivariate analysis

Variable	p-value	HR	95% CI
DFS*			
Stage IV vs. III	0.18	0.41	0.11–1.53
Stage I/II vs. III	<0.001	0.07	0.018–0.28
ECOG 1 vs. 0	0.39	1.65	0.52–5.18
ECOG 2 vs. 0	0.001	14.72	2.88–75.35
ECOG 3 vs. 0	0.004	8.46	2.01–35.53
Chemo yes vs. no	0.02	0.27	0.10–0.78
Radiation yes vs. no	0.02	0.27	0.10–0.76
OS†			
Stage IV vs. III	0.02	3.34	1.24–9.05
Stage I/II vs. III	0.001	0.11	0.030–0.43
Chemo yes vs. no	0.001	0.21	0.082–0.54

CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; OS, overall survival; SWI/SNF, switch/sucrose non-fermentable.

*Age, pathology (undifferentiated vs. dedifferentiated), SWI/SNF-deficiency were not predictive for DFS on multivariate analysis ($p>0.05$).

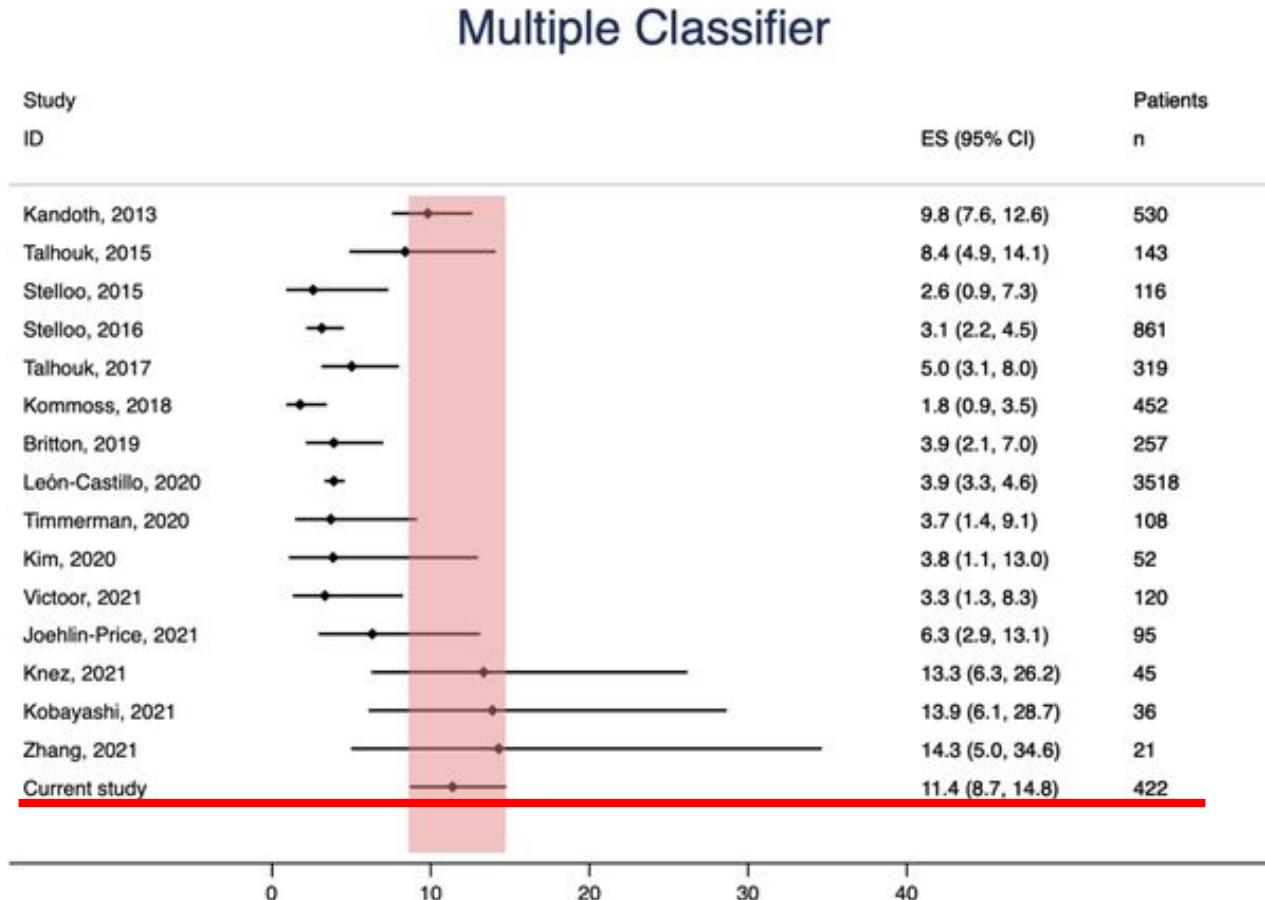
†Age, pathology (undifferentiated vs. dedifferentiated), SWI/SNF-deficiency, ECOG, radiation treatment were not predictive of OS on multivariate analysis ($p>0.05$).

Multiple classifier EC

- EC s viac ako jedným molekulovým profilom – kombinácie *POLE* mutácií (*POLEmut*) s deficitmi opravného proteínu (MMRd) a abnormalitami p53 (p53abn)
 - n= 422 pcts / nMC=48 (11,4 %) viacnásobných klasifikátorov:
 - nMMRd-p53=28 (6,6 %), nPOLE-p53abn =15 (3,6 %); nPOLE-MMRd=2 (0,5 %) a nPOLE-MMRd-p53=3 (0,7 %)
 - MMRd-p53abn a MMRd sa líšili v histotype (neendometrioidné: 14,8 % vs. 2,0 %, p=0,006), grade (HG: 55,6 % vs. 22,2 %, p=0,001) a expresii MMR proteínov, pričom sa líšili od p53abn v histotype (neendometrioidný: 14,8 % oproti 50,0 %, p=0,006).
 - *POLEmut*-p53abn a *POLEmut* sa líšili iba v grade (HG: 66,7 % vs. 22,7 %, p=0,008), pričom od p53abn sa líšili vekom (56,1 vs. 66,7 rokov, p=0,003), štádiom (pokročilý: 6,7 % vs. 53,4 %, p=0,001) a histotypom (neendometrioidný: 6,7 % oproti 50,0 %, p=0,002).
 - dvaja pcts (7,1 %) s MMRd-p53abn, 4 (4,0 %) s MMRd a 25 (34,3 %) s p53abn mali recidívu
 - v *POLEmut*-p53abn a *POLEmut* neboli pozorované žiadne recidívy



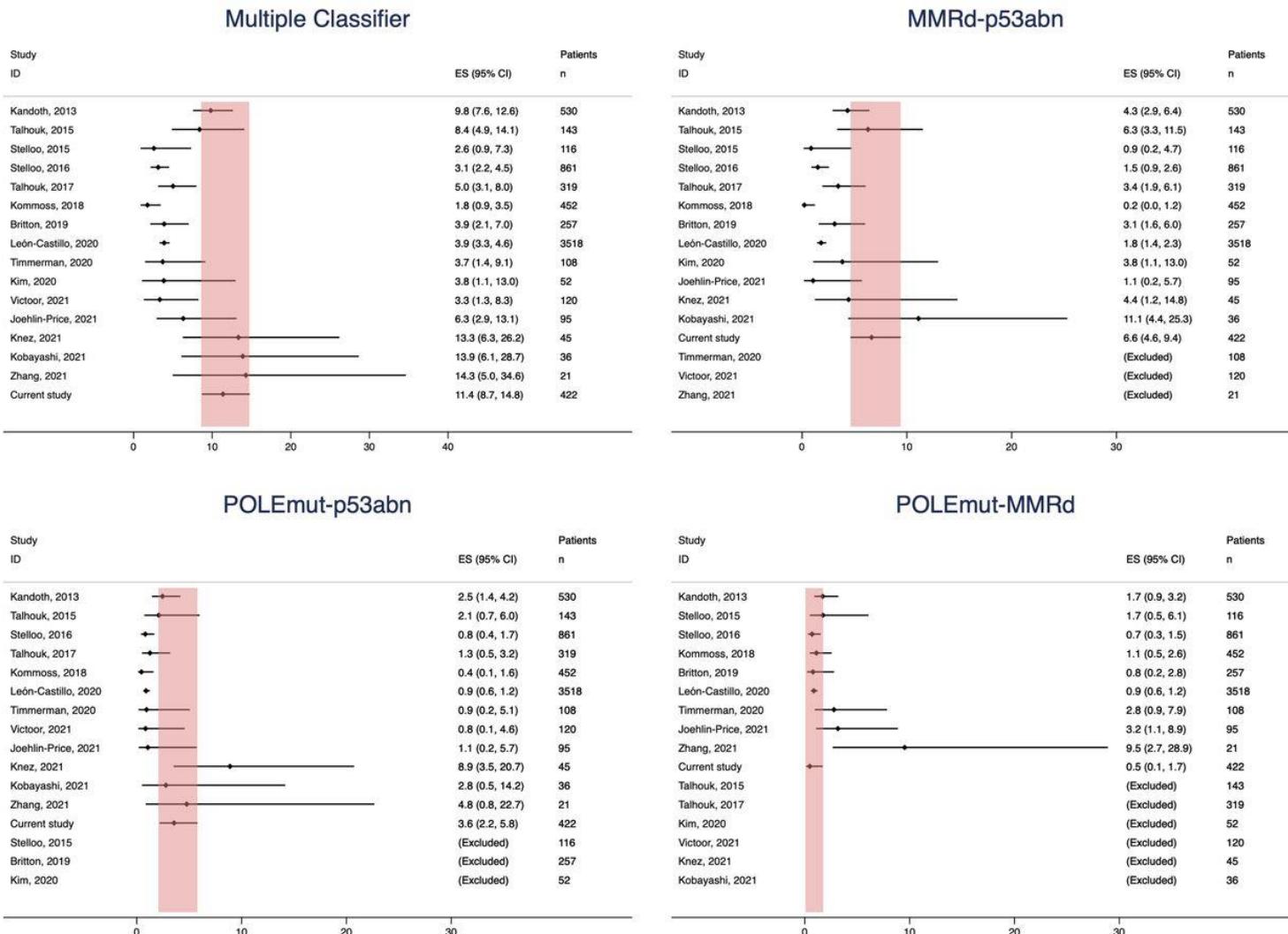
Multiple classifier EC



- 16 štúdií s **21-3618 pcts**
- incidencia MC **1,8-14,3%**
- najčastejšími MK sú **MMRd-p53abn**; ďalšie sú *POLEmut-MMRd*, *POLEmut-p53abn*, *POLEmut-MMRd-p53abn*
- štúdie boli zamerané na všetky typy EC, H1-rizikové, H-rizikové, G3 endometroidné a **len jedna štúdia bola orientovaná na UEC/DEC (Zhang et al, 2021)**; n=21 pcts/nMK= **3 (14.3%)** s 1x *POLEmut-p53abn* a 2x *POLE-MMRd*



Multiple classifier EC



- MMRd-p53abn 0,2-11,1%**
- POLEmut-p53abn 0,4-8,9%**
- POLEmut-MMRd 0,5-9,5%**
- sekvenovanie TP53 umožnilo detekciu ďalších 7 (18,9 %) MC s normálnym imunofarbením p53
- výskyt MC sa pohyboval od **1,8 % do 9,8 %** v 10 publikovaných štúdiách zahŕňajúcich > 100 pacientov. Ked' sa vykonala iba imunohistochémia p53, najvyšší výskyt MC bol len **3,9 %**



Multiple classifier – UEC/DEC

- n=21 (18 DEC+ 3 UEC)
- dve tretiny UDEC vykazovali dMMR, spôsobený hlavne metyláciou promótora MLH1. Imunofarbenie mutantného p53 sa detegovalo v zodpovedajúcich alebo subklonálnych vzorcoch.
- **traja pacienti (14,3%) s POLEmut UEC mali ochorenie v štádiu IA s abnormalitou dMMR alebo p53 - silné pozitívne signály pre PD-L1 sa detegovali hlavne vo vzorkách dMMR**
- **komplex SWI/SNF bol inaktivovaný v polovici UDEC**; variabilne kombinovaný s MMRd, POLEmut alebo p53abn
 - defekty BRG1 môžu pravdepodobne spustiť progresiu dediferenciácie superponovaním už existujúcich udalostí driver génovej mutácie alebo iniciovaním UEC de novo, zatiaľ čo inaktivácia ARID1A je podriadená a môže byť pravdepodobne sekundárna k dMMR.
 - defekty ARID1A boli väčšinou (8/9) spojené s dMMR a typicky sa vyskytovali súčasne v endometrioidných aj dediferencovaných zložkách, zatiaľ čo defekty BRG1 boli menej často (3/7) kombinované s dMMR a boli pozorované iba v dediferencovaných bunkách

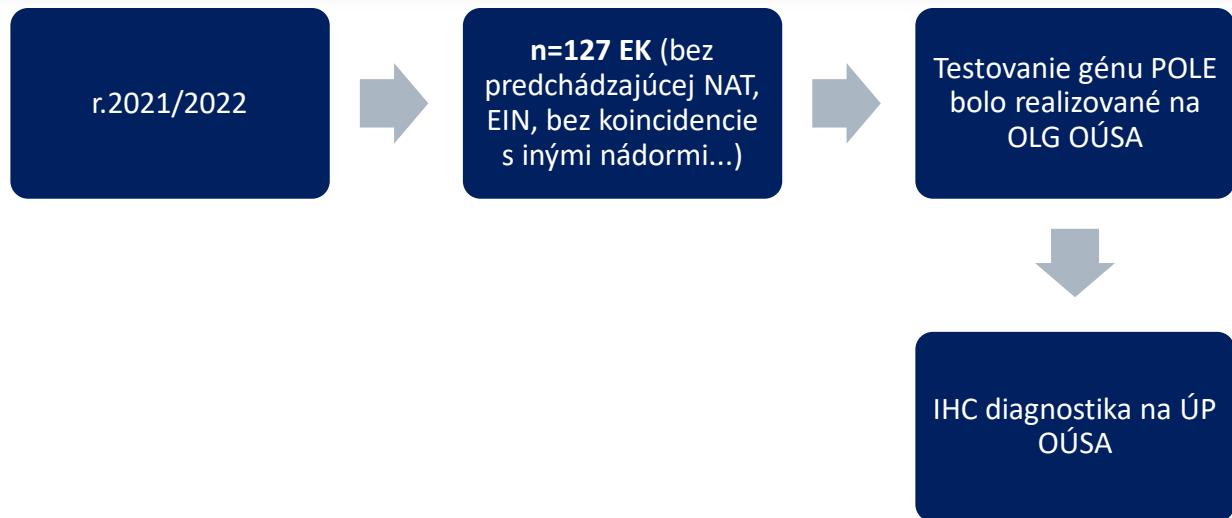


Multiple classifier (MMRd-*POLE*mut-p53abn)

Triple classifier

- De Vitis et al (2024) - **3 prípady (0,7%)** vo včasnom štádiu, high-grade, endometroidný alebo zmiešaný histotyp so 6 rôznymi mutáciami *TP53* a mutáciou *POLE* (V411L) – ako v našom prípade
- medián follow-up 17 mesiacov – bez rekurencie
- Leon-Castillo et al. (2020) s touto kombináciou zaznamenali 12 prípadov- **0,3%** (včasné 9x endometroidné + 2x zmiešané Ca, 1x SEC; ↑TIL) – limitovaný počet nedovobil analýzu prežívania
- **p53abn obvykle nemá prognostický význam pri asociácii s MMRd a *POLE*mut**
- **táto kombinácia zatiaľ nebola zaznamenaná v UEC/DEC**

Molekulová klasifikácia - naše výsledky



POLEMut

= 12 (9,4%); v lit. 5-15%)

MMRd

= 35 (27,6%); v lit. 20-30%)

NSMP

= 64 (50,4%); v lit. 30-60%)

p53abn

= 16 (12,6%); v lit. 10-25%)

Multiple classifier

= 3

2xPOLEMut+p53abn (Val411Leu+ 100% / Ala456Pro + 70%)
1x MMRd+p53abn (MLH1-/PMS2- + 100%)



Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.
812 50 Bratislava, Heydukova 10



Molekulová klasifikácia - naše výsledky

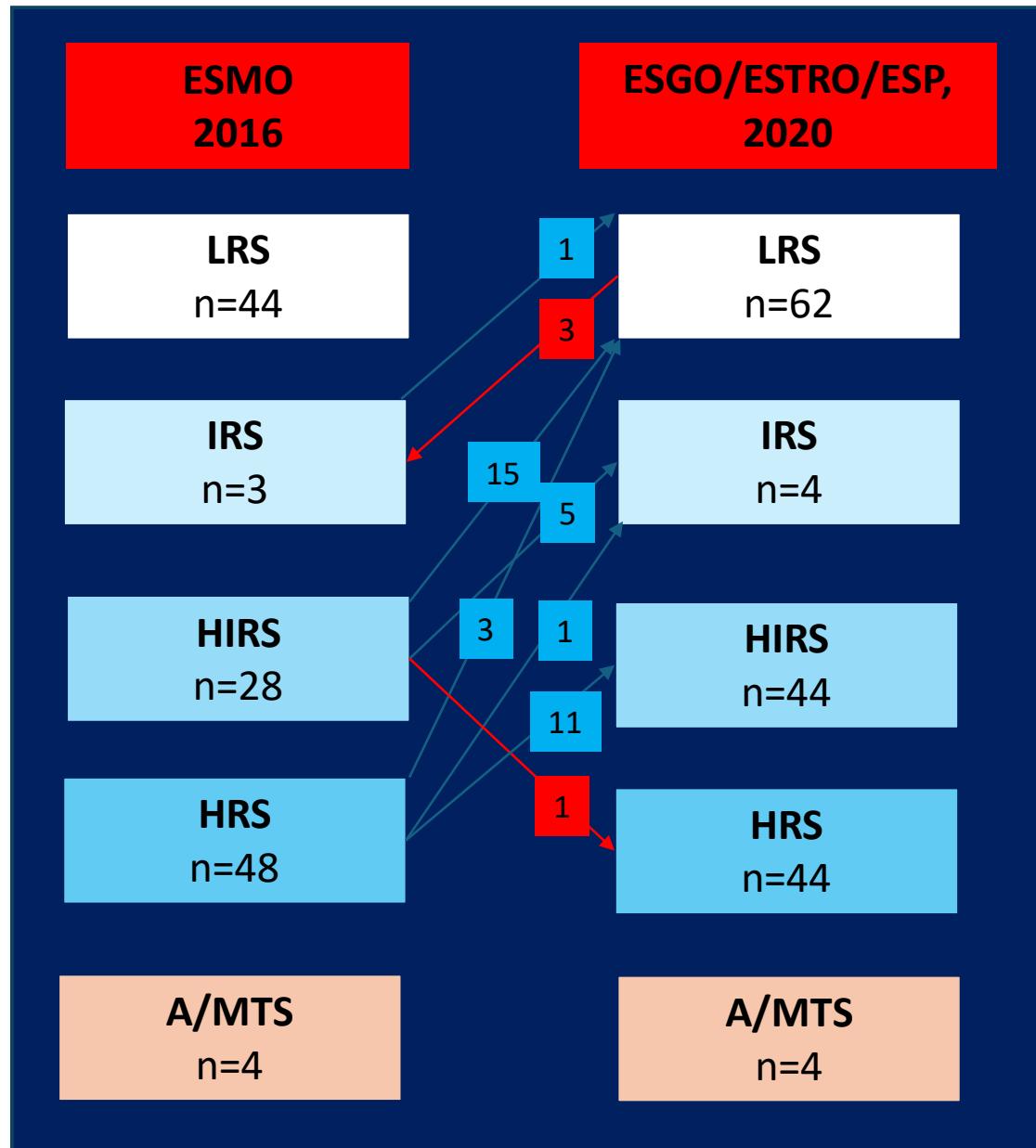
charakteristika	<i>POLEmut</i>	MMRd	NSMP	p53abn	p-value
TYP					p<0,001
• endometroid	12	32	60	7	
• non-endometroid	0	3	4	9	
GRADE					p<0,001
• low-grade	5	26	56	4	
• high-grade	7	9	8	12	
STAGE					p<0,001
• st. I	12	24	48	5	
• st. II-IV	0	11	16	11	
LVSI					p=0,28
• neprítomná	5	11	38	5	
• prítomná	7	24	26	11	
TIL					p<0,001
• ≤10%	2	4	48	7	
• >10%	10	30	18	9	

Molekulová klasifikácia - naše výsledky

charakteristika	<i>POLEmut</i>	MMRd	NSMP	p53abn	p-value
STAV ER					
• negatívny	0	3	2	6	p<0,001
• ≤50% pozit.	1	4	3	3	
• >50	11	28	59	7	
STAV PR					
• negatívny	1	3	3	8	p<0,001
• ≤50% pozit.	4	6	4	3	
• >50% pozit.	7	26	57	5	
Ki67					
• ≤33%	3	11	34	3	p<0,001
• 34-66%	4	22	27	8	
• >66	5	2	3	5	

Molekulová klasifikácia - naše výsledky

charakteristika	<i>POLEmut</i>	MMRd	NSMP	p53abn	p-value
VEK	67	66	64	66	p=0,11
MENOPAUZÁLNY STAV					p=0,9
• premenopauza	1	4	11	2	
• postmenopauza	11	31	53	14	
DIABETES MELLITUS					p=0,4
• nie	1	11	14	3	
• áno	11	24	50	13	
HYPERTENZIA					p=0,2
• nie	3	11	15	1	
• áno	7	21	45	15	
BMI					p=0,043
• 18,5 – 24,9	2	4	4	0	
• 25,0 – 29,9	6	7	11	6	
• 30,0 ≤	4	24	49	10	



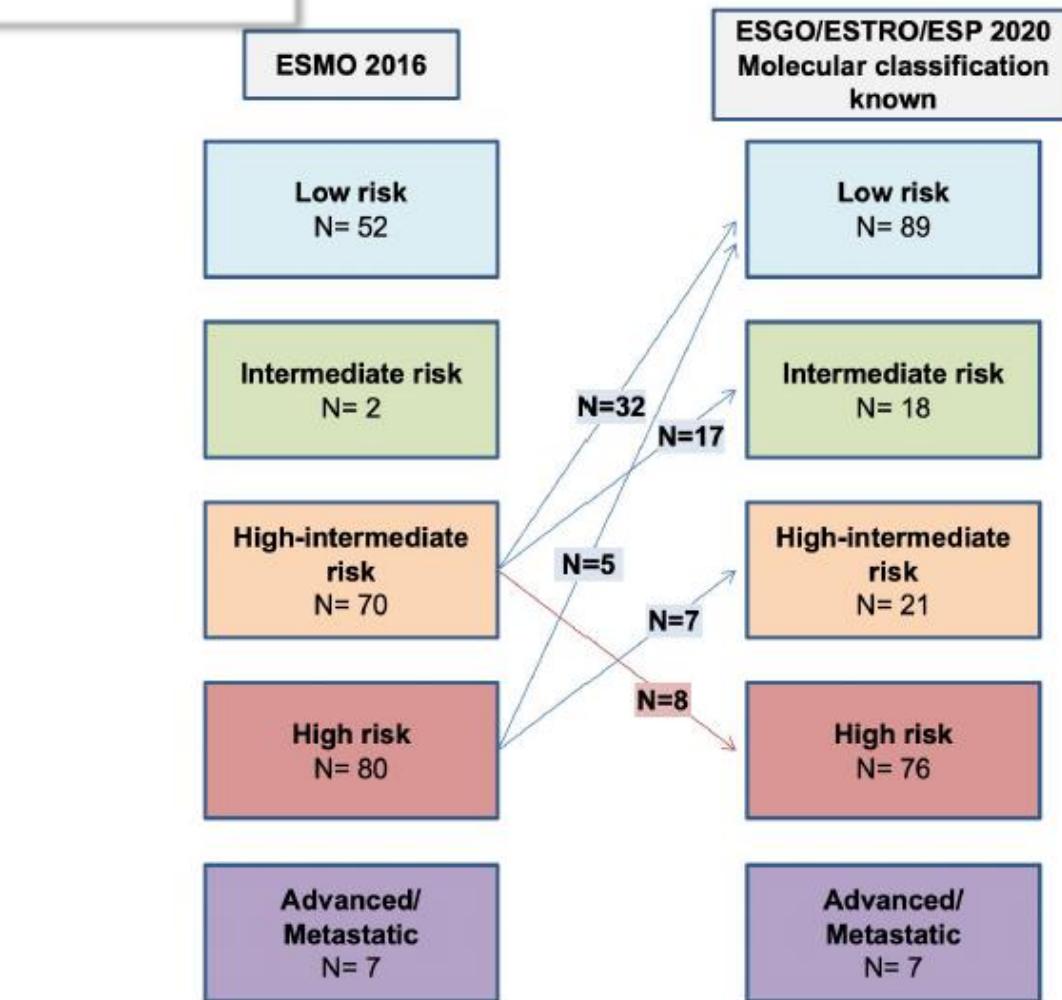
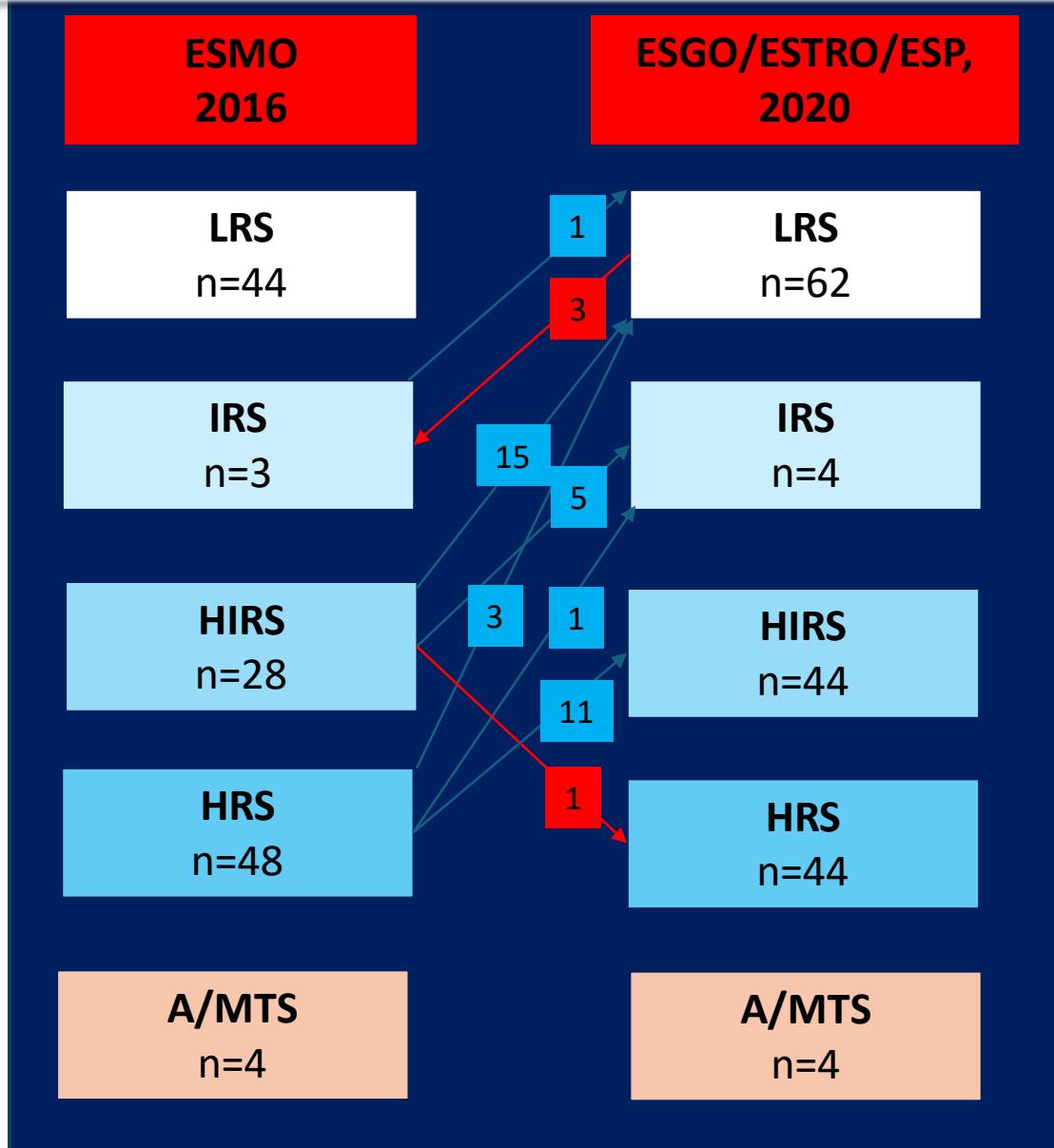
NAŠE VÝSLEDKY

- a./ pri aplikácii molekulovej klasifikácie do hodnotenia rizikových skupín došlo **v 40 prípadoch (31,5%) k presunu (prehodnoteniu rizika) v porovnaní s rizikovými skupinami** (sec.ESMO 2016)
- b./ v 36 prípadoch došlo k presunu do lepších rizikových skupín
- c./ v 4 prípadoch (všetky p53abn) došlo k presunu do vyšších rizikových skupín



- | | |
|-----------------------|------------------------------------|
| POLEmut (n=12) | → presun nadol 10 prípadov (83,3%) |
| MMRd (n=36) | → presun nadol 12 prípadov (34,3%) |
| NSMP (n=64) | → presun nadol 14 prípadov (21,9%) |
| p53abn (n=16) | → presun nahor 4 prípady (25%) |

Naše výsledky sú porovnatelné s literárnymi údajmi



de Biase D, et al. Integrated clinicopathologic and molecular analysis of endometrial carcinoma: Prognostic impact of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification and proposal of histopathologic algorithm for its implementation in clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 30:10:1146499.



Ďalší priebeh ochorenia a posledná kontrola 22.10.2024

- 10/2023 MMG (mimo náš ústav) – ložiská v prsníkoch - odbery vzoriek, histol. negatívne
- do 30/11/2023 miesto bydliska: RT na MP TD 45Gy (25x1,8Gy) + kontomint. CHT cDDP (2 podania) + 4 cykly ad CHT taxol + karboplatina (do 03/2024)
- 12.03.2024 OM - CA 125 6,7, HE4 88,5, CEA 2,95
- 03/04/2024 CT vyšetrenie H+B+MP

Záver: **bez prejavov lokálnej recidívy ochorenia**

- Hypodenzné ložisko v parenchýme sleziny (idem aj predoperančne na CT - 08/2023, bez progresie), nepravdepodobné aby sa jednalo o MTS
- 01. aj 08/2024 PET/CT vyšetrenie

Záver: **bez hypermetabolických lézií charakteru aktivity/diseminácie základného ochorenia**

- pri negat. OM kontrola o 3 mesiace (27.01.2025)





Záver

- zriedkavý typ EC s nezvyčajným molekulovým profilom – „**triple classifier**“ (nebol zatiaľ zaznamenaný v DEC)
 - UEC komponent v DEC sa vyvíja z diferencovanej komponenty
 - UEC/DEC patria do „high-rizikovej“ skupiny EC a vyznačujú sa ↑ TMB (hyper-/ultramutované), preto majú lepšiu prognózu v porovnaní s inými high-rizikovými EC (SEC, CS, a pod.), ktoré obvykle nie sú hyper-/ultramutované
 - bez ohľadu na stage vyžaduje agresívnejšiu Th (CHT a/alebo RT) – výnimku tvoria *POLEmut* (de-eskalácia Th)
 - mutačný stav je pravdepodobne zodpovedný za nediferencovaný fenotyp
 - hyper-/últramutované UEC/DEC - vhodný kandidát na imunoterapiu
 - so zlou prognózou sú **p53abn UEC/DEC**; prognóza p53 wt je otázna



**Table 1.** Genetic alterations in EDC and its impact on target therapy.

Genetic Alterations	Treatment for EDC or Other Neoplasms with Same Mutations
MMR mutations [15,28,76,82–84]	Immune-checkpoint inhibitors (anti PD-1/ antibodies) [28]. AntiPD-L1antibodies with other chemotherapeutic agents [84]. Pembrolizumab plus Lenvatinib or Dostarlimab (anti PD-1 antibody) in recurrent or advanced MMrd Ecs [KEYNOTE-146] [87,88].
POLE domain mutations [76,89,90]	In EDC and EUC with concomitant POLEMut p53abn the same treatment of patients with POLEMut neoplas, since the prognosis remained good [91,92]
SWI/SNF complex mutations [17,35,99–102]	AU-15330 in xenograft models of prostate cancer [104]. Aurora A (ARIDIA-deficit colorectal cancer cells) [106]. Tazemetostat epithelioid sarcoma with loss of INII/SMARCCB1, with doxorubicin (Clinical Trials.gov. identifier: NCT04204944) [107].
Tp53 mutations [75,76,82]	APR-246 (Eprenetapop) in Tp53-mutant myeloproliferative neoplasms such as acute myeloid leukaemis (Clinical Trials.gov. identifier NCT03072043) [75,76,81,110]. APR-246 (Eprenetapop) with carboplatin in advanced Tp53 mutated ovarian cancer at phase II (Clinical Trials.gov. identifier: NCT01164995) [111].

Table Legend: Ecs: Endometrial carcinomas. EDC: Endometrial Dedifferentiated Carcinoma, MMR: Mismatch Repair, PD-1/PD-L: Programmed Death ligand 1/Programmed Death receptor, POLE: Polymerase Exonuclease-ε, SWI/SNF: Switch/Sucrose Non-Fermentable, Tp53: Tumoral p53.