

XXX. Martinský bioptický seminár

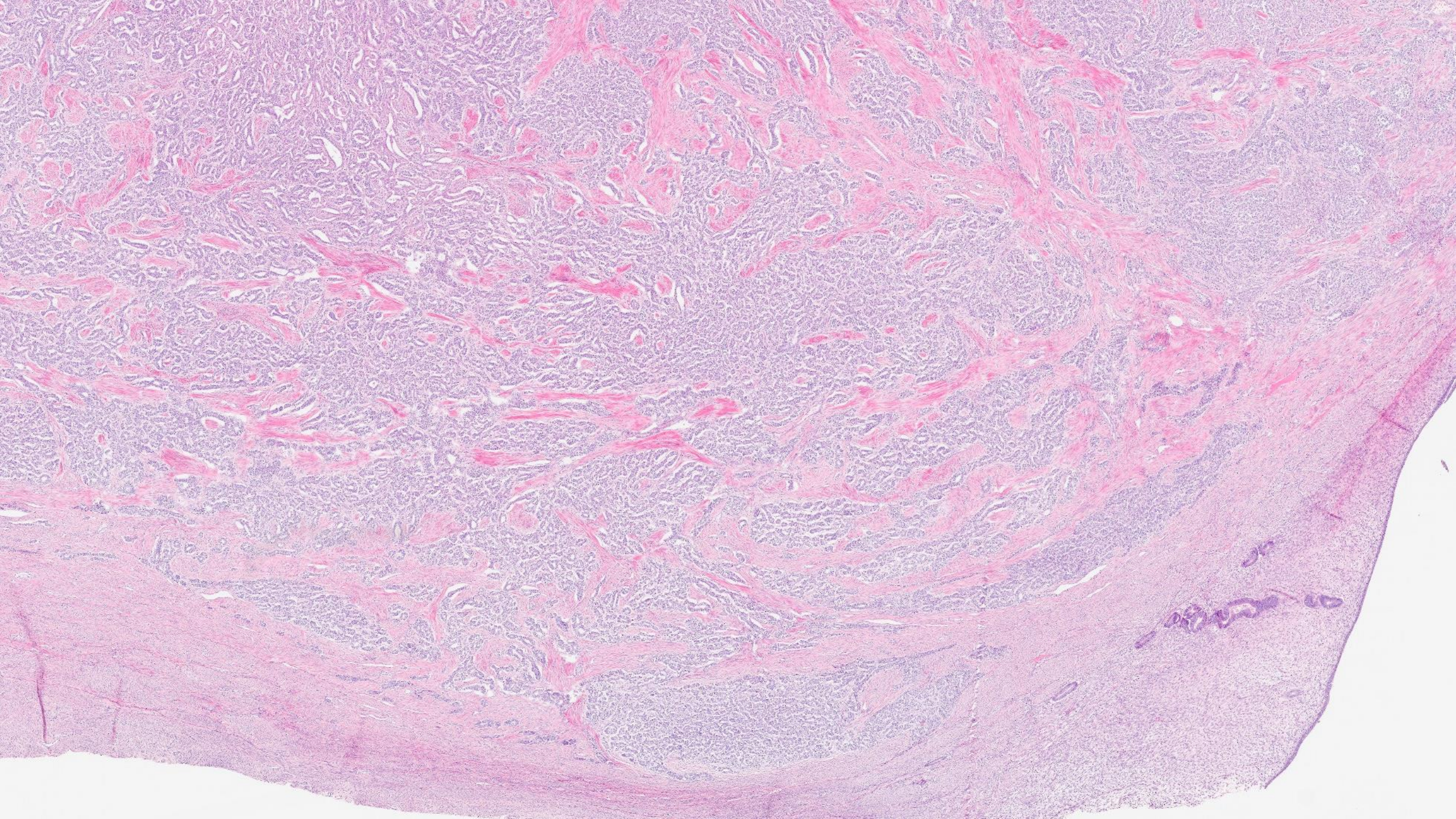
Prípad SD-IAP č.859

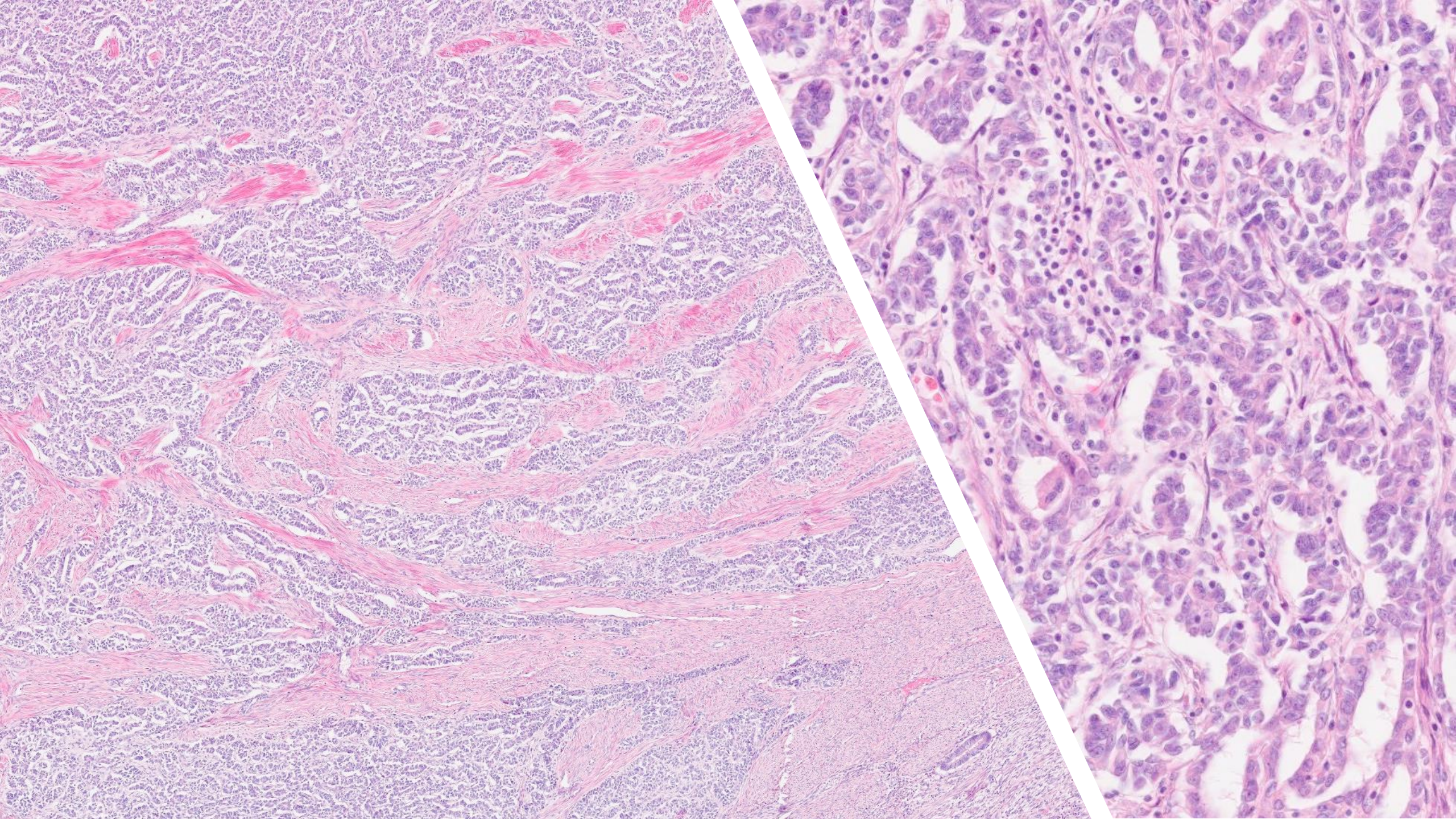
Georgína Kolníková

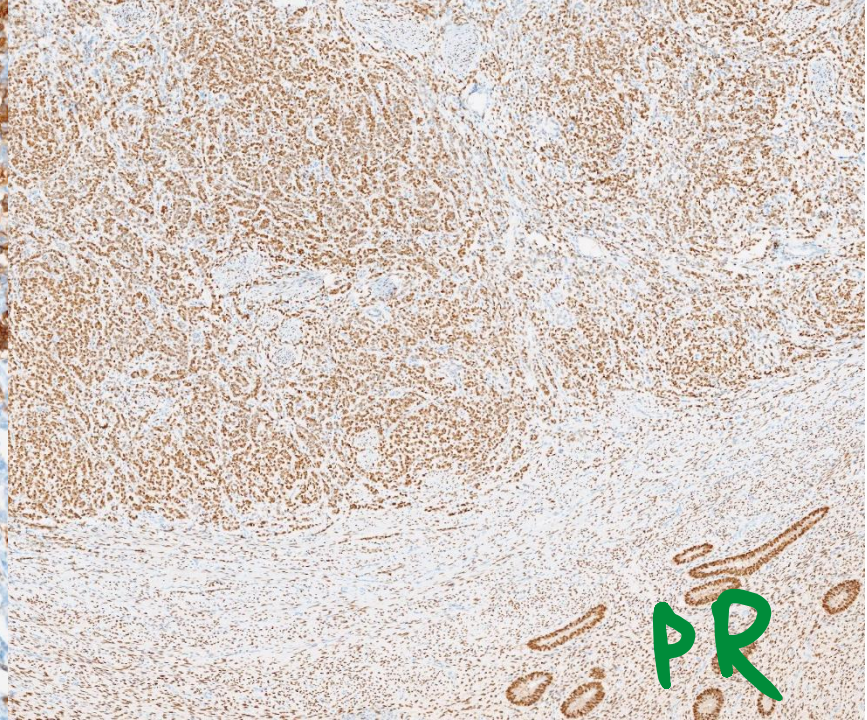
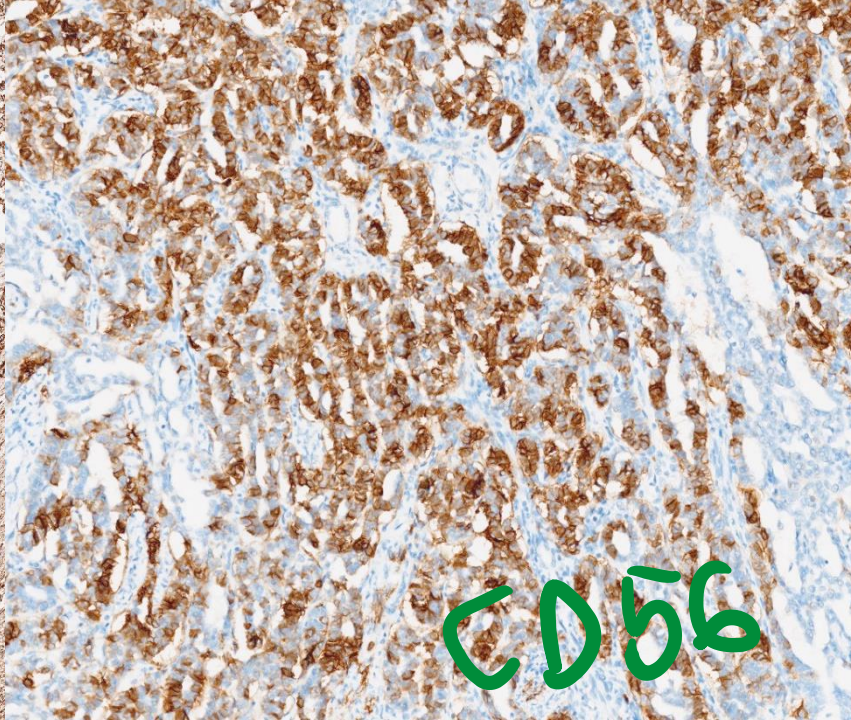
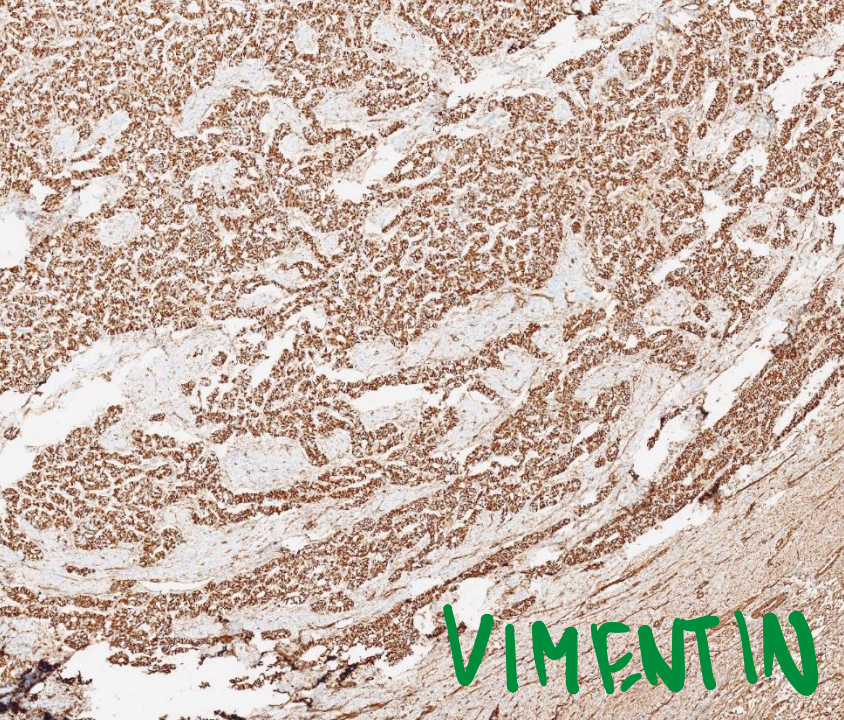
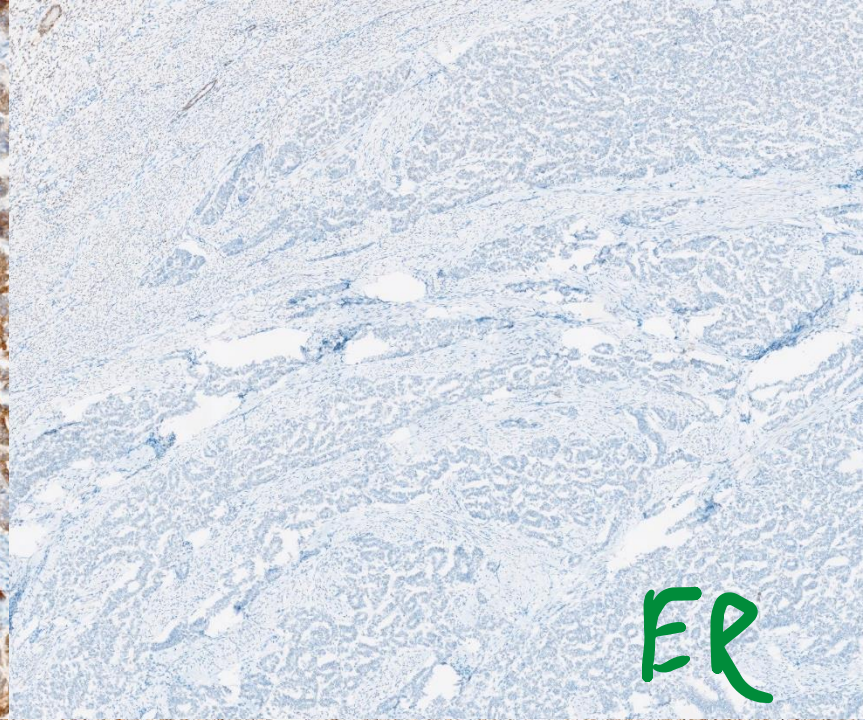
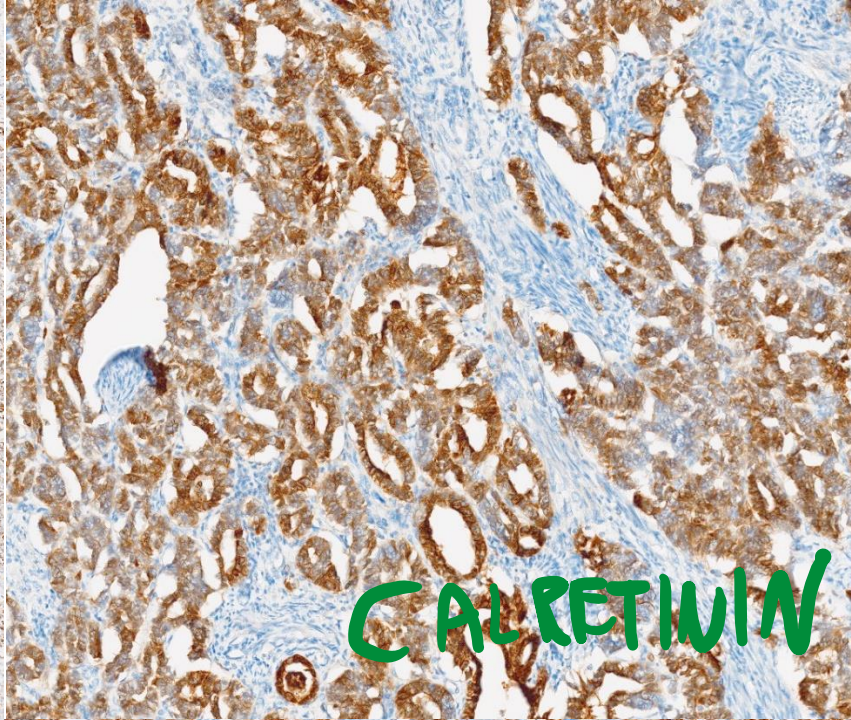
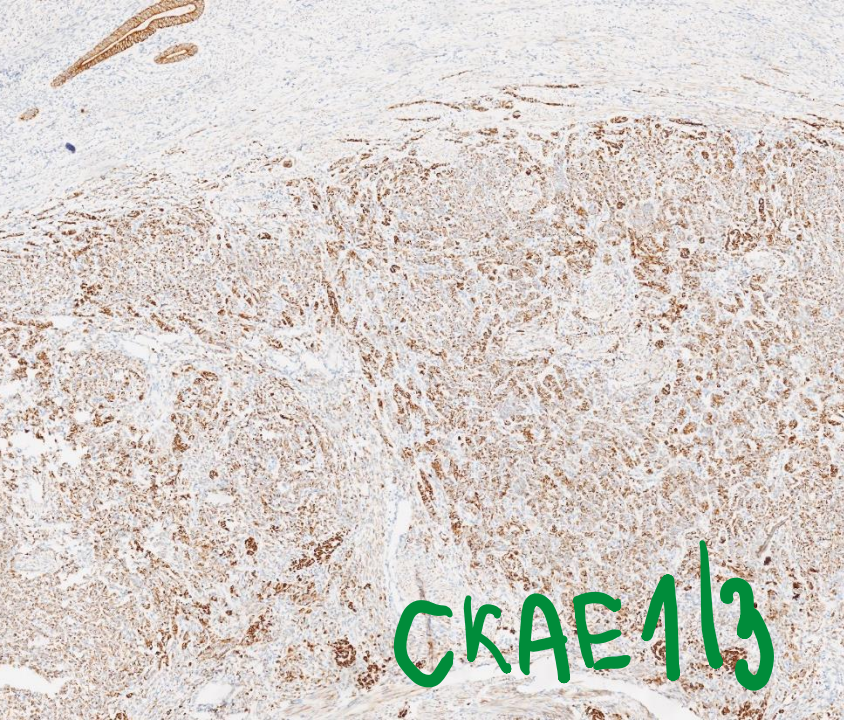
- 49 ročná pacientka v anamnéze častá a nadmerná menštruácia so sekundárnou anémiou, s nepravidelnými cyklami, podľa UZ so submukóznymi a intramurálnymi nodulami, dutina maternice a endometrium bez patologického nálezu.
- Opakovane kyretovaná s negatívnym nálezom.
- Vykonaná simplexná hysterektómia a bilaterálna salpingektómia.
- Predmetom vyšetrenia sú maternica s tubami, resp. nález v submukóze.

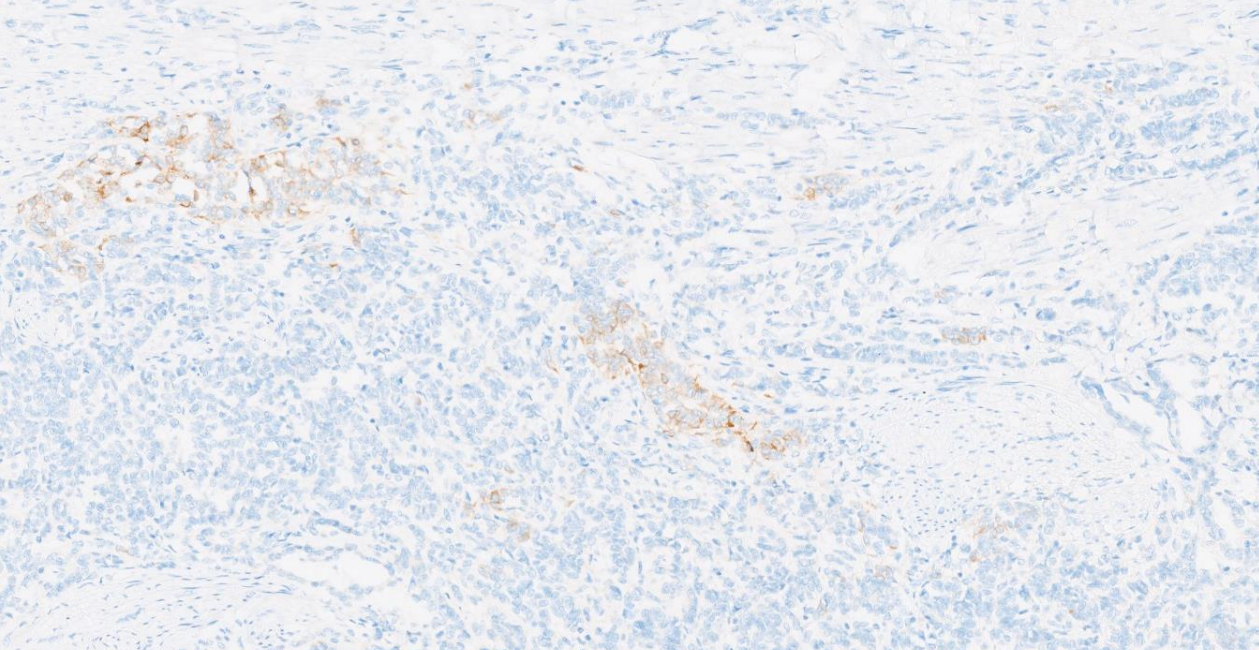
Makroskopický náález

- Cervix – bpn
- Isthmus – nodule (leiomyóm)
- Endometrium - bpn
- Submukózne – noduly d max 15 mm (???)
- Adnexa -bpn

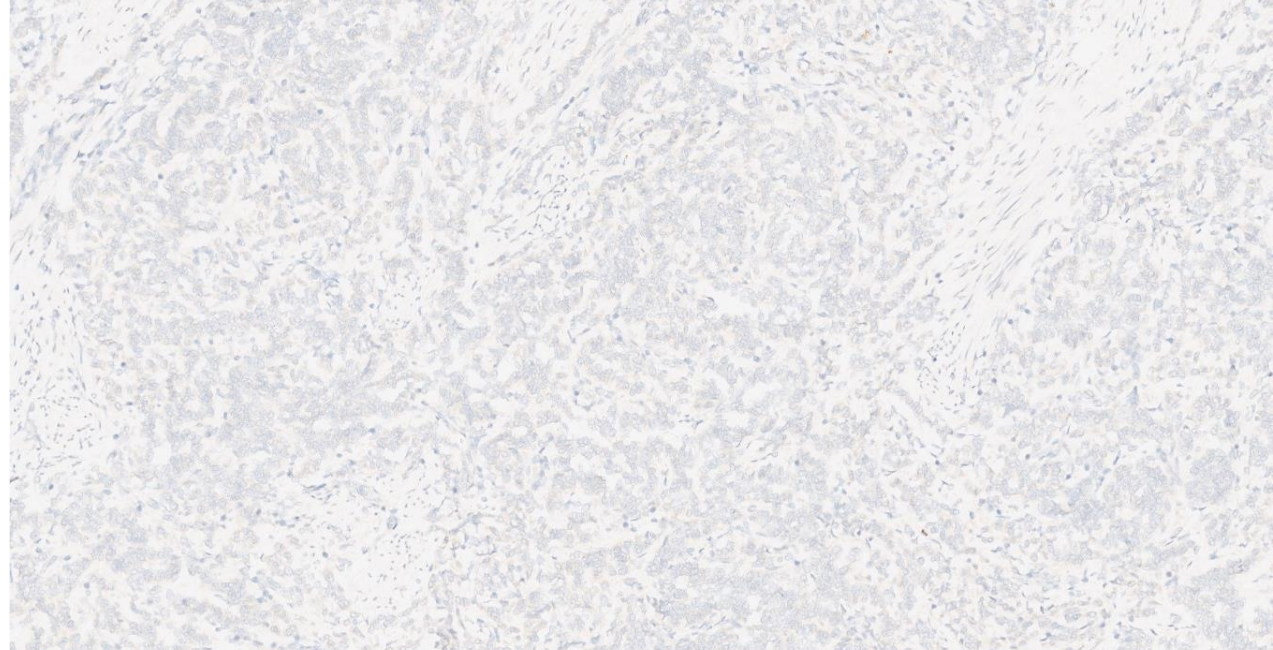




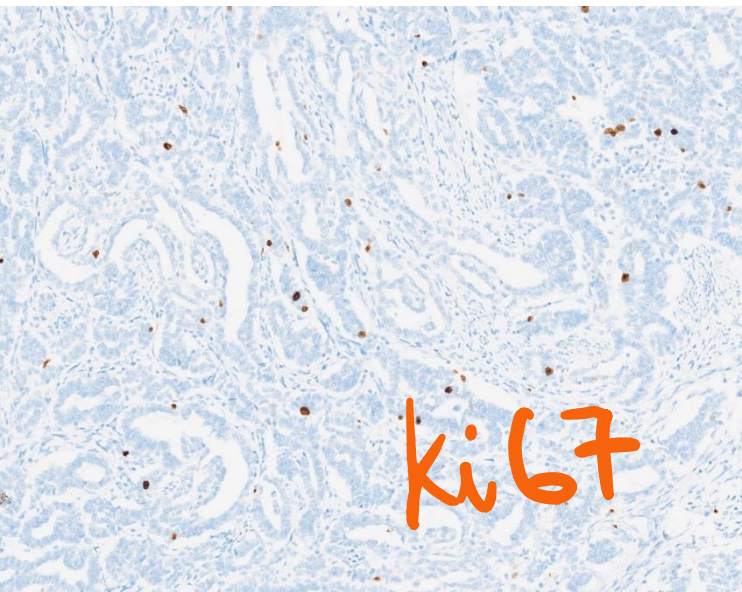




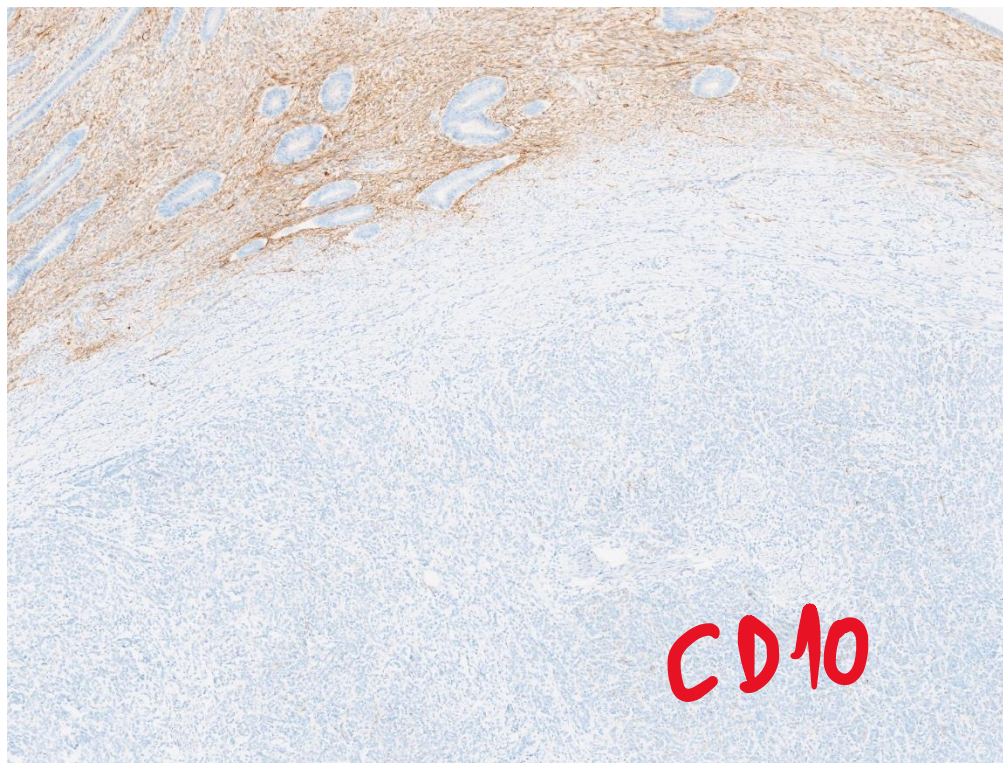
INHIBIN



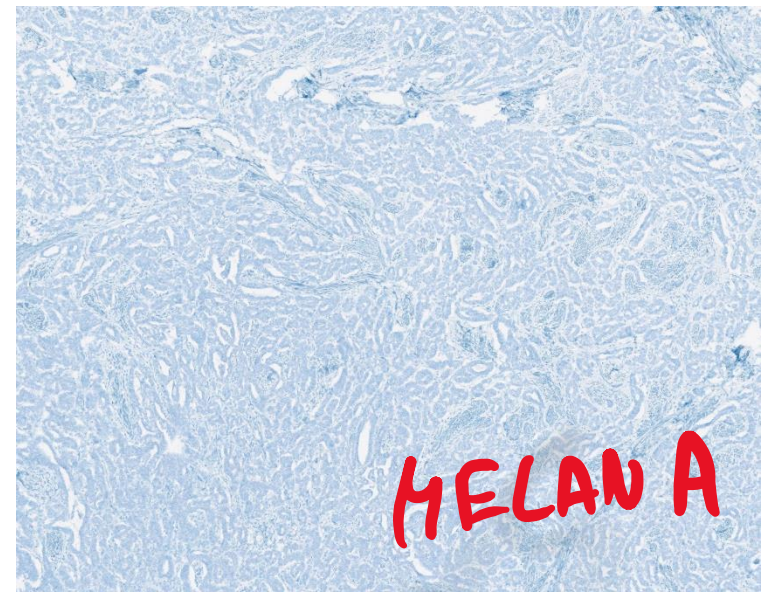
FOXL2



Ki67



CD10



MELAN A

- Všetci ste múdri, takže viete, že ide o.... 😊

U našej pacientky bola dokázaná ESR1::NCOA3 fúzia

INTERPRETÁCIA A ODPORÚČANIE:

Podľa medzinárodne akceptovaných kritérií **ACMG** klasifikujeme fúziu **ESR1::NCOA3** ako patogénny variant **s potenciálnym klinickým významom podľa kritérií TIER IID**.

ESR1::NCOA3 je často sa vyskytujúcim fúznym produktom u pacientov s UTROSCT („Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor“) (NCCN Uterine Neoplasms v3.2024; Dickson a kol., 2019; Goebel a kol., 2021; Lu a kol., 2023). Výsledkom fúzie je vznik onkoproteínu, ktorý má zachovanú doménu estrogénového receptora z ESR1 a NRC doménu z NCOA3 (Dickson a kol., 2019). Daná fúzia nie je uvedená v databázach OncoKB, Cosmic ani ChimerDB.

Momentálne neexistuje personalizovaná terapia pre UTROSCT asociovaná s RNA fúziou **ESR1::NCOA3**.

ZÁVER:

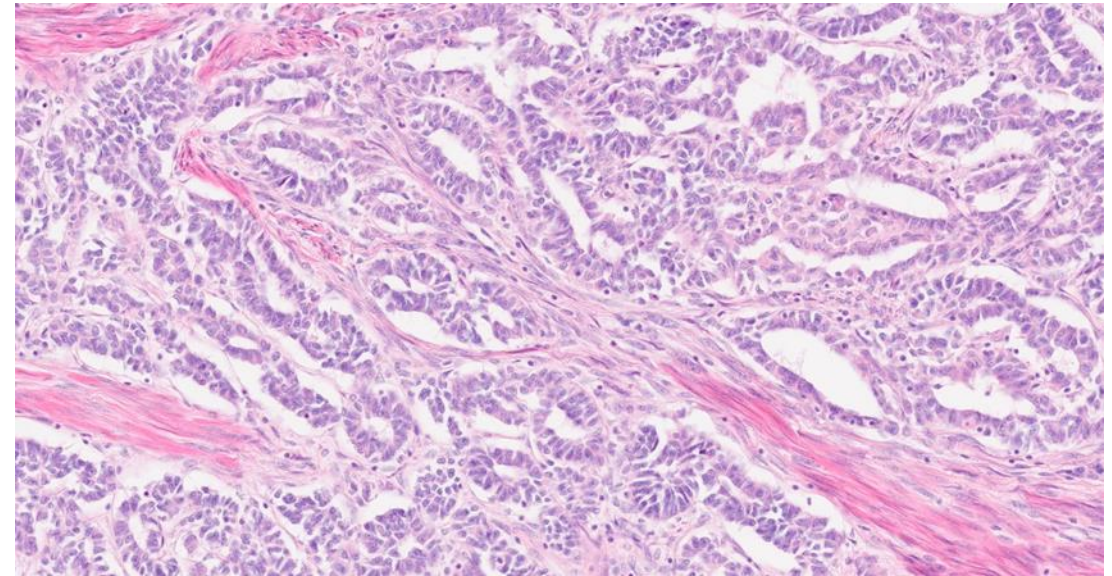
Vo vzorke RNA izolovanej z nádorového tkaniva sme **DOKÁZALI**:

- Prítomnosť RNA fúzie **ESR1::NCOA3** s **potenciálnym klinickým významom TIER IID**.

Vo vzorke RNA izolovanej z nádorového tkaniva sme **NEDOKÁZALI** prítomnosť patogénnych a pravdepodobne patogénnych fúzií so silným/potenciálnym klinickým významom na úrovni RNA vrátane fúzií v génoch: **FGFR1/2/3, RET, NTRK1/2/3, GREB1, NCOA2**.

UTROSCT – uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor M-8590/1

- Zriedkavý tumor < 1% všetkých mezenchymálnych tumorov maternice;
- S nejasným biologickým potenciálom;
- Etiológia nejasná, etiopatogenéza – rôzne teórie vzniku tumoru: odvodene od (A) sex cord buniek - relokácia počas embryogenézy, (B) od mezenchymálnych kmeňových buniek, (C) od pluripotentných stromálnych buniek – túto teóriu cytogenetická analýza nepotvrdila;
- Vek 21-84 (medián 52 r.)
- Klinika: nepravidelný cyklus, abnormálne krvácanie, pelvic pain;
- Prevažne náhodný nález;
- Kyret/endometrial sampling – nie je diagnosticky výťažný;
- Makroskopicky – tumorózna masa prevažne v korporálnej časti maternice (submukózne, intramurálne, subserózne, polypoidné formácie);



UTROSCT – uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor

Po prvý krát bol popísaný v r. 1976 (Clementa a Scully)
– ako sex cord like tumors – a podľa percentuálneho
zastúpenia bolo rozdelené na 2 skupiny:

I – ESTCLES (endometrial stromal tumors so sex cord
like elementmi do 50%)

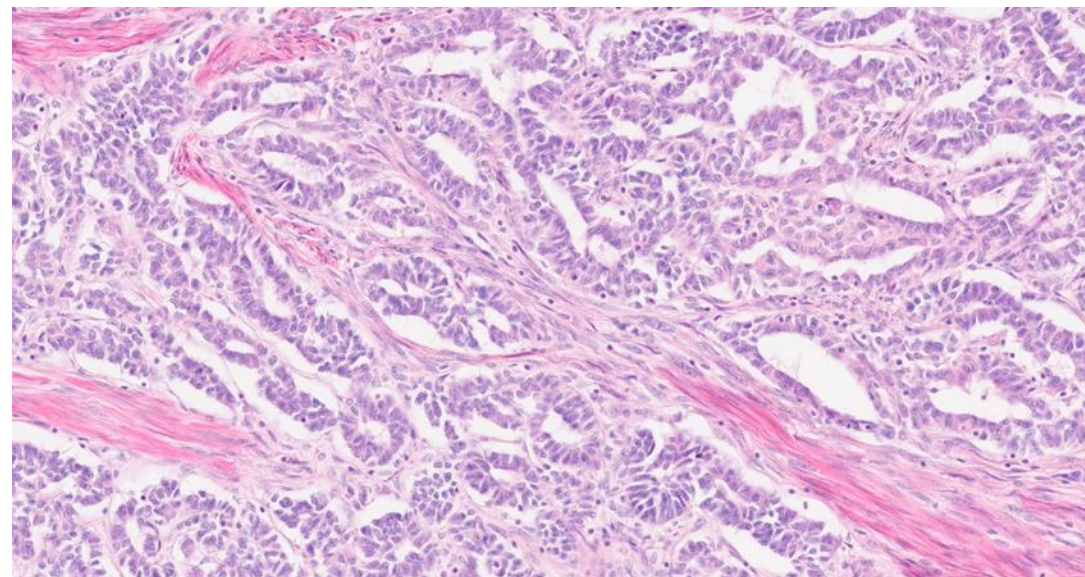
II – nad 50% (klasický UTROSCT)

S objavením gén. Fúzií JAZF1 a PHF1 mutácie (kt. nie
sú prítomné v skupine UTROSCT) sa vyčlenila
samostatná skupina UTROSCT.

WHO 2020 –

v sk. I sú zahrnuté low grade endometriálne stromálne
sarkómy

v sk. II - UTROSCT, pričom je definovaný ako
neoplazma, kt. morfológicky pripomína ovariálne sex
cord tumors, avšak bez endometriálnej stromálnej
zložky.



UTROSCT – uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor

Mikroskopicky:

- Dobre ohraničená, ale neokapsulovaná masa, so pseudoinfiltráciou, zriedkavo infiltrácia do myometria
- Rastový vzor: solídne hniezda, pseudoglandulárne, trabekulárne, papilárne, Cord-like (šnúry) usporiadanie NB
- Nádorové bunky sú drobné, okrúhle, s menšími okrúhlymi, mierne hyperchrómnymi jadrami, minimálne cytologické atypie
- Call-Exnerove telieska (zriedkavo prítomné)
- Minimálna mitotická aktivita
- LVI, nekróza, heterológne elementy etc.

„High grade“ znaky:

- *Veľkosť tumoru >5cm*
- *Cytologické atypie*
- *Mitotická aktivita > 3MF/10HPF*
- *Myometriálna invázia, infiltrácia serózy*
- *Nekrózy*

Boyraz et al.: Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a clinicopathological study o 75 cases emphasizing features predictive adverse outcome and differential diagnoses Am J of Surg Patol. 2023;47(2):234-47.

IHC

Pozit:

- Pozit. pre ovariálne SC markery

Calretinín, WT1, CD99, MelanA, FOXL2, SF1, (CD56)

- Pozit. epitelové markery

CKAE1/3

- Pozit. Hladkosvalové markery

H-Caldesmon, SM myosin heavy chain

- Hormonálne receptory: ER, AR, PR

- Vim, Bcl2

Negat:

- HMB45

- ChromA

- CD34

- Inhib (48%)

- SMA, Des

- CD117, S100

Dif. dg

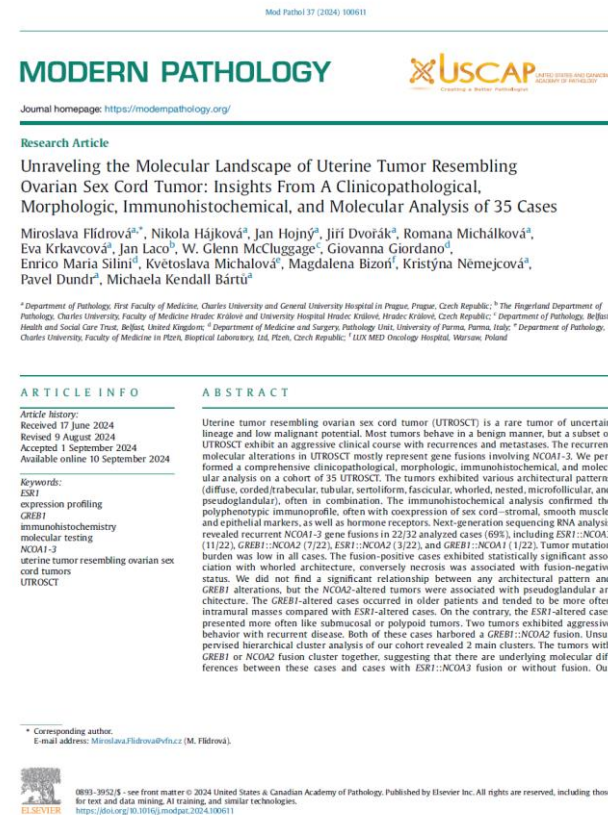
- Endometriálny stromálny tumor so sex cord elementmi, LGSS so sex cord diferenciáciou (prevaha stromálnej zložky; 60% obsahuje JAZF1::SUZ12 g. fúziu, PHF1 mutácia)
- Leiomyómy (napr. epiteloidné)
- MTS ovariálnej sex c. tumor (EMA negat. pri OV. SCT, dokázaný OV. SCT)
- Adenosarkóm so sex cord like areami (Bez SC elementov)
- Endometrioidný karcinóm (Beta cat jadrová +)
- PEComa (HMB45 +)
- Adenomatoidný tumor (Glut – 1 cytopl. +, prítomná TRAF mutácia)

Cytogenetika

- DICER1 mutácia nie je prítomná (*DICER1* syndróm: Autosomálne dominantne dedičné ochorenie (incidencia 1:100 000, u onkolog. Pacientov, 1:4600 – zvýšené riziko benígnych a malígnych tumorov predovš. v detskom veku –
 - (a) *V detskom veku (pod 10 r. veku) prítomnosť urč. typov tumorov ako napr. pleuropulmonálny blastóm, cysty pľúc, Ca ŠŽ, cystický nefróm, pituitárny blastóm, pineoblastóm, hamart. Polypy HČ, Embryonálny rhabdomyosarkóm, Juvenil. Granulosa cell tumor, Gynandroblastóm;*
 - (b) *V dospelosti: Nasálny hamartóm, Ca ŠŽ, cystický nefróm, Sertolli-Leydig cell tu ovária, Embryonálny rhabdomyosarkóm.*
- FOXL2 mutácia nie je prítomná (AGCT)
- Fúzia génov JAZF1::SUZ12 nie je prítomná (60% EST)
- **NCOA1-3 rearanžment a NCOA2/3 fúzia v publikáciach pravidelne reportovaná – najčastejšie f. partnery ESR1 a GREB1**

Cytogenetika – UTROSCT, v tlači, v dec. 2024

- Flídrová et al., Modern pathology 2024
 - Retrospektívna analýza 35 pacientok s dg. UTROSCT
 - NGS analýza: 22 pacientok NCOA1-3 fúziu
 - ESR1::NCOA3 - 11 pacientok (11/22)
 - ESR1::NCOA2 - 3 pacientky (3/22)
 - GREB1::NCOA2 - 7 pacientok (7/22)
 - GREB1::NCOA1 - 1 pacientka (1/22)
- 2 pacientky s **GREB1**::NCOA2 fúziou mali tumor s agresívnou biologickou povahou a rekurenciou.



Cytogenetika UTROSCT

Watrowski et al (2024):

Retrospektívna analýza 511 pacientok (2024)

Xiong et al (2023):

Retrospektívna analýza 11 pacientok (2023)

GREB1::NCOA2 fúzia a PDL1
expresia predikovalo rekurenciu,
agresívnu biologickú povahu a
horšiu prognózu.

► *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jan 19;60(1):179. doi: [10.3390/medicina60010179](https://doi.org/10.3390/medicina60010179) 

Uterine Tumors Resembling Ovarian Sex Cord Tumors (UTROSCTs): A Scoping Review of 511 Cases, Including 2 New Cases

[Rafat Watrowski](#)^{1,2,*†}, [Mario Palumbo](#)^{3,†}, [Serena Guerra](#)³, [Alessandra Gallo](#)³, [Brunella Zizolfi](#)³, [Pierluigi Giampaolino](#)³, [Giuseppe Bifulco](#)³, [Attilio Di Spiezio Sardo](#)³, [Maria Chiara De Angelis](#)³

Editor: Benito Chiofalo

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC10820159 PMID: [38276058](#)

Xiong et al. *Journal of Ovarian Research* (2023) 16:102
<https://doi.org/10.1186/s13048-023-01183-5>

Journal of Ovarian Research

RESEARCH

Open Access

PD-L1 expression, morphology, and molecular characteristic of a subset of aggressive uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor and a literature review



Si-Ping Xiong^{1,2,3†}, Rong-Zhen Luo^{1,2†}, Fang Wang^{1,4†}, Xia Yang^{1,2}, Jun-Peng Lai^{1,2}, Chao Zhang^{1,2} and Li-Li Liu^{1,2*}

	GREB1 fúzia	ESR1 fúzia
Vek	Peri- a postmenopauzálne pacientky	Premenopauzálne pacientky
Makroskopický nález	Intramurálne	Polyp
Mikroskopický nález	Infiltratívne okraje, LVSI, Rastový vzor: trabekulárny, pseudoangiomatoidný, pseudopapilárny, NB: epiteloidné, rhabdoidné, spindle cell elementy, vesikulárne jadrá, nápadné jadierka	Dobre ohraničený, cord-like štruktúry, tubuly, trabekuly, solídne hniezda, Sertoli a granulosa like bunky
IHC	Pozit: ER, PR (ER<PR), CD99, CD56 Variabilne: Des, SMA, Calret, Inhib, FOXL2 CKAE1/3, EMA, CK8/18 Melan A, CD10, WT1	Pozit: Calret, Inhib, WT1, CD56, CD99, CKAE1/3
Rekurencia	6/12 pelvická rekurencia 2/6 DOD	1/10 pelvická rekurencia 0 DOD

Ďalší manažment ???

- Shibara et al.: retrospektívna štúdia – 147 pacientok (2024);
- Medián vek 50 r., 28 pacientok (19%) malo menej ako 40 r., prevažná väčšina absolvovala hysterektómiu a bilaterálnu salpingektómiu;
- Tumorektómia (TE) u 15 pacientok, 6 pacientok po TE – bolo gravidných, pôrod;
- Ukázalo sa, že **nebol významný rozdiel medzi DFS (disease free survival) u pacientok po HYE a u pacientok po (TE)** – sledovali 5 a 10 ročné prežívanie;
- Súčasný trend: nad 40r. v. HYE, pod 40 r. v. tumorektómia (pokiaľ plánuje graviditu), následne HYE do 5 rokov, ak nie, priamo HYE.
- V prípade rekurencie alebo metastáz: Neoadjuvantná CHT (Paclitaxel, Carboplatin) a RAT.



UTROSCT

- Diagnostika môže byť náročná z dôvodu rozmanitosti rastových vzorov lézie;
- **Dôležité je identifikovať high grade morfologické znaky;**
- Morfológia a imunofenotyp rekurentného tumoru môže byť mierne odlišné od primárnej lézie;
- Dôležité je zrevidovať predošlé biopsie (ak sú);
- Cytogenetika (resp. NGS analýza) je dôležitá z hľadiska dif. Dg.
- **Dva hlavné fúzne partnery – GREB1 a ESR1, dôležitá je identifikácia z hľadiska prognózy.**

Pod'akovanie

- Prim. RNDr. Regina Behulová, PhD., Oddelenie lekárskej genetiky OÚSA
- MUDr. Andrej Jurík, PhD. , Oddelenie klinickej onkológie A, NOÚ.

Pozvánka ☺

Deň tkanivovej diagnostiky:

21.05.2025

Bienále v onkopatológii,
dermatopatológia:

22.05.2025

Letný sklíčkový seminár

23.05.2025

Kde ?

BA, Hlavná budova NOÚ,
4. poschodie,
prednášková sála

