

Molekulová patológia endometriálneho karcinómu – prehľad

Karol Kajo¹, Miroslava Vallová¹, Csaba Biró¹, Gabriel Bognár¹, Katarína Macháleková¹, Katarína Závodná², Štefan Galbavý^{1,3}, Pavol Žúbor⁴

¹Ústav patológie SZU a OÚSA, Bratislava

²Oddelenie lekárskej genetiky Ústavu laboratórnej medicíny OÚSA, Bratislava

³Ústav súdneho lekárstva LF UK, Bratislava

⁴Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a UNM, Martin

SÚHRN

Endometriálny karcinóm (EC) je vo vyspelých krajinách sveta najčastejšou malignitou ženského genitálneho traktu. EC sa na základe histomorfologických charakteristík delí na endometroidný a serózný karcinóm, resp. na ďalšie zriedkavejšie podtypy (svetlobunkový, mucinózny, neuroendokrinný, nediferencovaný karcinóm a carcinosarkóm). Endometroidný a serózný EC boli podkladom pre tzv. duálnu klasifikáciu EC (typ I a typ II), ktorá zohľadňovala najmä ich epidemiologické, klinické a endokrinné charakteristiky. Ukázalo sa, že časť high-grade seróznych karcinómov (typ II) môže vznikáť z endometroidných EC ďalším hromadením genomických zmien a že existujú aj EC, v ktorých sa prekrývajú oba základné typy. Dnes je známe, že za klinickú a histomorfologickú prezentáciu EC sú zodpovedné genetické a epigenetické alterácie, ktoré najčastejšie postihujú gény *PTEN*, *PIK3CA*, *KRAS*, *CTNNB1* a *TP53*, resp. rezultujú do mikrosatelitnej instability. Tieto zmeny sú variabilne zastúpené v oboch typoch EC, a preto sa duálne delenie EC ukázalo ako veľmi rigidné.

Nové klasifikácie by mali predstavovať integrovaný systém, ktorého súčasťou budú aj výsledky analýz génovej expzie a multiparalelného sekvenovania DNA. Na základe súčasných poznatkov boli EC rozdelené do 4 molekulových skupín: a) *POLE*/ultramutované; b) hypermutované mikrosatelitne instabilné; c) „copy number low“ a d) „copy number high“ podobné seróznym karcinómom. Toto rozdelenie lepšie vystihuje biologické charakteristiky každého EC a je prípravou na individualizáciu terapie.

Kľúčové slová: endometrium – karcinóm – imunohistochemia – genetika

Molecular pathology of endometrial carcinoma – a review

SUMMARY

Endometrial carcinoma (EC) is the most common malignancy of the female genital tract in developed countries. According to its histomorphologic characteristics EC is divided into endometroid and serous carcinoma; among less common subtypes there are clear cell, mucinous, neuroendocrine and undifferentiated carcinoma and carcinosarcoma. Endometroid and serous EC were essential for the so-called dual classification of EC (type I and type II), which considered mainly epidemiological, clinical and endocrine characteristics.

It was shown that part of the high-grade serous carcinomas (type II) can develop from the endometroid EC by a multiplication of genomic changes and there are also EC, in which both basic types are overlapping. Today it is known that clinical and histological presentation of the EC reflects the genetic and epigenetic alterations affecting mainly *PTEN*, *PIK3CA*, *KRAS*, *CTNNB1* and *TP53* genes, or leading to microsatellite instability. However, these changes are variably present in both types of EC; therefore dual division of EC has appeared very rigid.

The novel classifications should represent an integrated system which also incorporates the results of the gene expression analyses and multiparallel DNA sequencing. Based on these findings EC were divided into four molecular categories: a) *POLE*/ultra mutated; b) hyper mutated microsatellite instable; c) „copy number low“ d) „copy number high“ serous-like carcinoma. This division better reflects the biological characteristics of each EC and represents a base for the individual therapy.

Keywords: endometrium – carcinoma – immunohistochemistry – genetics

Cesk Patol 2015; 51(2): 65 – 73

Endometriálny karcinóm (EC) je vo vyspelých krajinách sveta najčastejšou malignitou ženského genitálneho traktu (1-4). Ročne je na celom svete diagnostikovaných približne 150 000 nových prípadov EC. Závažným epidemiologickým fenoménom pri EC je neustály nárast jeho incidencie (2,4). Preto je potrebné

✉ Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Karol Kajo, Ph.D.

Ústav patológie SZU a OÚSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava

tel.: +421 2 3224 9536, fax: +421 2 3224 9515

e-mail: karol.kajo@ousa.sk

zintenzívniť štúdium etiopatogenetických a rizikových faktorov a hľadať možnosti adekvátnej individualizovanej liečby založenej na identifikácii prognosticky a prediktívne relevantných molekulových parametrov.

Väčšina prípadov (až 75 %) EC je diagnostikovaná vo včasných štádiách ochorenia, t.j. v štádiách I a II FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), v ktorých 5 rokov prežijú 74 - 91 % pacientok. Na druhej strane v pokročilom štádiu ochorenia, t.j. v IV. štádiu podľa FIGO, sa 5 rokov dožijú len jedna štvrtina, resp. jedna pätina pacientok s EC (4).

Predkladaná práca prezentuje prehľad historických, súčasných a perspektívnych pohľadov na taxonómiu EC, zohľadňujúci úroveň súčasného poznania najmä so zameraním sa na molekulovú podstatu tohto ochorenia.