

Skupina 1. (ultramutované endometriální karcinomy) tvoří asi 6-12% všech nádorů endometria. Vykazují inaktivaci DNA polymerázy ϵ (POLE), což rezultuje ve velký počet somatických mutací. Proto se také označují jako POLE ultramutovaná skupina. Jedná se většinou o vysoce maligní nádory (grade 3) v časném stádiu, u mladších žen s nízkým BMI. Typická je pro ně vynikající prognóza nezávislá na stádiu onemocnění a dlouhodobé přežívání i bez adjuvantní terapie dosahující ve většině publikací 98%-100%. U této skupiny pacientů bylo zjištěno, že radioterapie a chemoterapie má na tuto skupinu nádorů minimální až žádný efekt. U těch několika výjimečných případů, kdy POLE mutované nádory progredovaly, byla zjištěna velká citlivost těchto nádorů na imunoterapii. Velmi důležitý při detekci těchto nádorů je výběr genetické metody pro detekci POLE mutací. POLE mutované nádory lze detekovat jednak klasickou Sangerovskou sekvenací, anebo modernější NGS sekvenací. Sangerovská detekce je pro detekci POLE mutací mnohem méně citlivá než NGS sekvenace a je schopná detekovat pouze poloviční množství těchto pacientů (5-6% u Sangerovské sekvenace versus 10-12% u NGS sekvenace, což souvisí s vyšší analytickou citlivostí NGS). My jsme se vydali výhradně cestou NGS sekvenace a pro tento účel jsme si nechali customizovat u společnosti ArcherDX NGS onkopanel zahrnující mutace a numerické variace celkem 16 genů (BRCA1, BRCA2, BCOR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, NRAS, TP53, POLE, POLD1, ARID1A1, CTNNB1, KRAS, PIK3CA, PTEN). Velkou výhodou tohoto NGS onkopanelu je nejenom mnohem vyšší diagnostická citlivost než při Sangerovské sekvenaci, ale možnost současně detekovat s POLE mutacemi i jiné mutace a numerické aberace, které jsou terapeuticky targetabilní, např. BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, PTEN. NGS sekvenace navíc, díky analýze v panelu přítomných MMR genů, dovoluje geneticky posoudit přítomnost Lynchova syndromu u těchto pacientů. Nevýhodou NGS sekvenace je nutnost vybavení laboratoře NGS sekvenátorem, což je finančně nákladné, a tým genetiků, který má s touto sofistikovanou metodikou zkušenosti.

Velmi důležité je geneticky rozpoznat patogenní POLE mutace od nepatogenních POLE mutací. Jako patogenní se dnes uznávají mutace POLE genu v těchto codonech: P286R, V411L, S297F, A456P, S459F, F367S, L424I, M295R, P436R, M444K, D368Y. Je zřejmé, že množství patogenních POLE mutací bude časem přibývat. Při nálezů neznámé POLE mutace u endometriálního karcinomu se u něj posuzuje tzv. tumorózní mutační nálož a proporce C>A, T>G a C>G substitucí. Posouzení těchto parametrů se v našich podmínkách provádí následnou NGS sekvenací nádorů za použití TS500 onkopanelu od firmy Illumina. S tímto sestavením vyšetření jsme dosáhli zatím nejlepších výsledků.

Skupina 2. (hypermutované endometriální karcinomy) tvoří kolem 25-30% nádorů. Zahrnuje MSI karcinomy (karcinomy s mikrosatelitární instabilitou) s vysokým počtem mutací. Prakticky výhradně se jedná o endometrioidní nádory, všech grade stupňů, i když převažuje grade 3. Často je přítomna lymfovaskulární invaze. Jejich prognózu lze charakterizovat jako intermediární, závislou na stádiu onemocnění. Část těchto nádorů mají pacienti s Lynchovým syndromem, kteří spadají do této skupiny. Nádory v této skupině vykazují mutace v genech MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, nebo hypermetylaci promotoru pro MLH1 gen. Tyto změny prokazujeme buďto geneticky NGS sekvenací, anebo imunohistochemicky neboť tyto nádory vykazují imunohistochemickou negativitu s protilátkami proti MMR proteinům (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Velice důležité je to, že nádory v této skupině velmi dobře reagují na imunoterapii.

Skupina 3. (copy number low endometriální karcinomy – název odráží nízké množství početních změn chromozómů) zahrnuje největší množství nálezů – 40-60%. Patří sem endometriální karcinomy s nízkým počtem somatických početních alterací (copy number low) a nízkou mutační náloží. Jsou také označovány jako tumory s nespecifickým molekulárním profilem (NSMP). Jedná se často o nízcí maligní tumory nesoucí estrogenní i progesteronové receptory. Typická pacientka je starší žena s vysokým BMI. Její prognóza je tedy závislá na stádiu onemocnění, další charakteristice nádoru a lze jí opět označit jako intermediární až dobrou. Tato skupina obsahuje geneticky heterogenní skupinu nádorů, a je zřejmé, že právě tato skupina se bude v budoucnosti nejspíš dále členit a bude dávat vznik dalším skupinám. Již dnes je možné zde nalézt mutace, které mohou tuto poměrně heterogenní skupinu nádorů v budoucnu dále rozdělit. Např. přítomnost mutace v CTNNB1 zhoršuje prognózu patientek a zkracuje přežívání patientek oproti NSMP nádoru bez mutace CTNNB1. Dále je možno u této skupiny nalézt mutace v genech PI3K, PTEN, KRAS.

Skupina 4. (copy number high endometriální karcinomy - název odráží vysoké množství početních změn chromozómů) čítající 15-25% nádorů jsou pacienti s nádory s mutacemi nebo delecemi v genu TP53. Skupina je označována jako copy number high group a patří do ní zejména serózní karcinomy, karcinosarkomy, asi 50% světlobuněčných karcinomů a některé vysoce maligní endometrioidní karcinomy. Jedná se zpravidla o pacientky s pokročilými nálezy mající špatnou prognózu. Aberace v TP53 genu prokazujeme jak geneticky, tak imunohistochemicky.