

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Rydrychová Tereza

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

Tereza Rydrychová

**ENDOMETRIÁLNÍ KARCINOM, TYP 3 DLE MOLEKULÁRNÍ
KLASIFIKACE ENDOMETRIÁLNÍCH KARCINOMŮ.
MORFOLOGICKÉ A IMUNOHISTOCHEMICKÉ
VLASTNOSTI TÉTO SKUPINY NÁDORŮ.**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Ondič, PhD.

Plzeň 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 21. 3. 2024.

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Rydrychová Tereza

Katedra: záchranářství a diagnostických oborů.

Název práce: Endometriální karcinom, typ 3 dle molekulární klasifikace endometriálních karcinomů. Morfologické a imunohistochemické vlastnosti této skupiny nádorů.

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Ondič, PhD.

Počet stran – číslované: 49

Počet stran – nečíslované: 28

Počet příloh: 12

Počet titulů použité literatury: 25

Klíčová slova: Endometriální karcinom, dělení karcinomů, karcinomy bez specifického molekulárního profilu, příznaky, příčiny vzniku, diagnóza, léčba.

Souhrn:

Práce se zaměřuje na Endometriální karcinomy. Konkrétně na endometriální karcinom typu 3, neboli karcinom bez specifického molekulárního profilu. V teoretické části se práce zaměřuje na rozdělení endometriálních karcinomů, popisu jednotlivých skupin, dále na příznaky onemocnění, jeho diagnostiku a možnosti léčby. V praktické části jsou vyhodnoceny nasbíraná data o jednotlivých pacientkách s endometriálním karcinomem typu 3. Všechny údaje jsou anonymní.

Abstract

Surname and name: Rydrychová Tereza

Department: Paramedicine and diagnostic disciplines.

Title of thesis: Endometrial carcinoma, type 3 according to the molecular classification of endometrial carcinomas. Morphological and immunohistochemical characteristics of this group of tumors.

Consultant: MUDr. Ondřej Ondič, PhD.

Number of pages – numbered: 49

Number of pages – unnumbered: 28

Number of appendices: 12

Number of literature items used: 25

Keywords: Endometrial carcinoma, division of carcinomas, carcinomas without specific molecular profile, symptoms, causes, diagnosis, treatment.

Summary: The bachelor thesis focuses on Endometrial Carcinomas. Specifically on endometrial carcinoma type 3, or carcinoma without a specific molecular profile. The theoretical part of the thesis focuses on the classification of endometrial carcinomas, description of individual groups, symptoms of the disease, its diagnosis and treatment options. In the practical part the collected data on individual patients with endometrial carcinoma type 3 are evaluated. All data are anonymized.

Předmluva

Cílem práce je zhodnocení morfoloogických a imunohistochemických znaků vybraných tumorů. Získat follow-up (informace o dalším průběhu onemocnění) u co největšího počtu pacientek s následnou korelací těchto dat s histopatologickými znaky sledovaných tumorů. Detailní morfoloogická a imunohistochemická znalost vybrané skupiny endometriálních karcinomů může přispět k vyčlenění určité uniformní skupiny tumorů. Tato podskupina pak může potenciálně vykazovat odlišné biologické chování vyžadující specifický terapeutický přístup.

Poděkování

Děkuji panu MUDr. Ondřeji Ondičovi, PhD. za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů. Také děkuji Fakultní Nemocnici Plzeň a paní doc. MUDr. Květoslavě Michalové Ph.D. za poskytnutí dat použitých v praktické části práce.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	9
SEZNAM TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD.....	12
TEORETICKÁ ČÁST	13
1 ENDOMETRIUM.....	13
1.1 Anatomie	13
2 ENDOMETRIÁLNÍ KARCINOM.....	14
2.1 Epidemiologie.....	15
2.2 Dělení karcinomů	16
2.2.1 Čtyři skupiny endometriálních karcinomů	18
2.3 Doporučení k molekulárnímu testování	23
2.4 Příznaky	25
2.5 Příčiny vzniku.....	25
2.5.1 Význam pohlavních hormonů	26
2.5.2 Další rizikové faktory	26
2.5.3 Další poznatky o molekulární genetice endometriálních karcinomů	27
2.6 Diagnostika.....	29
2.7 Léčba	30
2.7.1 Chirurgický zákrok.....	30
2.7.2 Radioterapie.....	31
2.7.3 Chemoterapie.....	31
2.7.4 Hormonoterapie	31
2.7.5 Imunoterapie.....	31
2.8 Sledování nemocných.....	33
2.9 Prognóza	33
PRAKTICKÁ ČÁST	34
3 HISTOPATOLOGICKÉ VLASTNOSTI EC NSMP	35
3.1 Histologický typ nádoru	35
3.2 Grading nádoru.....	37
3.3 Velikost nádoru v mm	39
4 INUMOHISTOCHEMIE	40
4.1 MMR	40
4.2 p53	40
4.3 L1-CAM	41

5	KLINICKÉ ÚDAJE	42
5.1	Věk pacientek	42
5.2	Přežívání pacientek (Follow-up)	44
5.3	Progression Free Survival – PFS (months).....	45
5.4	Clinical status (klinický stav pacientky).....	46
5.5	Stage	47
6	MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VLASTNOSTI	50
6.1	MSI	50
6.2	MLH1met	52
6.3	TMB.....	53
6.4	TP53.....	54
6.5	POLE	56
6.6	Další molekulárně genetické změny	57
7	DISKUZE.....	59
8	ZÁVĚR.....	60
	BIBLIOGRAFIE.....	61
	PŘÍLOHY	66

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Histologický typ nádoru, zdroj vlastní	36
Graf 2 Grade nádoru, zdroj vlastní	38
Graf 3 Velikost nádorů, zdroj vlastní.....	39
Graf 4 Věk pacientek, zdroj vlastní	43
Graf 5 Věk pacientek, zdroj SVOD.cz	43
Graf 6 Clinical status pacientek, zdroj vlastní	46
Graf 7 Stage nádorů, zdroj vlastní	49
Graf 8 Stage nádorů, zdroj SVOD.cz	49
Graf 9 MSI, zdroj vlastní	51
Graf 10 MLH1, zdroj vlastní	52
Graf 11 Mutační zátěž, zdroj vlastní.....	53
Graf 12 Mutace genu TP53, zdroj vlastní.....	55
Graf 13 Další molekulárně genetické změny, zdroj vlastní.....	58

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Histologický typ nádoru, zdroj vlastní.....	36
Tabulka 2 Grade nádoru, zdroj vlastní.....	37
Tabulka 3 Velikost nádorů, zdroj vlastní.....	39
Tabulka 4 Věk pacientek 1, zdroj vlastní	42
Tabulka 5 Věk pacientek 2, zdroj vlastní	42
Tabulka 6 PFS 1, zdroj vlastní.....	45
Tabulka 7 PFS 2, zdroj vlastní.....	45
Tabulka 8 Clinical status pacientek, zdroj vlastní	46
Tabulka 9 Stage nádorů, zdroj vlastní	48
Tabulka 10 MSI, zdroj vlastní	50
Tabulka 11 Mutační zátěž, zdroj vlastní.....	53
Tabulka 12 Mutace genu TP53, zdroj vlastní	54
Tabulka 13 Mutace POLE, zdroj vlastní	56
Tabulka 14 Další molekulárně genetické změny, zdroj vlastní.....	57
Tabulka 15 Výchozí tabulka, zdroj FN plzeň.....	77

SEZNAM ZKRATEK

TCGA.....	The Genome Atlas
POLE	Polymeráza epsilon
MSI	Mikrosatelitní nestabilita
EC	Endometriální karcinom
MMR.....	Mismatch repair protein
DNA.....	Deoxyribonukleová kyselina
MMRd.....	Mismatch repair deficiency
LS.....	Lynchův syndrom
PCOS	Syndrom polycystických vaječníků
PFS.....	Progression Free Survival
AW.....	Alive and well
AWD.....	Alive with disease
DOD.....	Death of disease
ND.....	Not done
d	Deficientní
p	Proficientní
wt	Wild type
TMB.....	Tumor mutational burden
NA.....	Žádné informace
MSS	Mikrosatelitně stabilní nádory
MSI-L.....	Nízká hodnota mikrosatelitní nestability
MSI-H.....	Vysoká hodnota mikrosatelitní nestability
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
CTNNB1.....	Catenin Beta 1
TP53.....	Tumor protein p53 gene
L1-CAM.....	L1 Cell Adhesion Molecule
MLH1.....	Human MutL homolog
MLH1met.....	metylace s následnou ztrátou exprese genu
VUS	Variant of unknown significance

ÚVOD

Hodnocení karcinomu endometria zaznamenalo od roku 2018 významný posun. Původně byla diagnostika založená na histomorfologii a imunohistochemii. V současnosti se na mezinárodní úrovni stává standardem molekulárně genetická analýza endometriálních karcinomů a stává se součástí diagnostického procesu. Její očekávaný přínos spočívá v lepším odhadu prognózy a predikce účinku léčby. Mělo by to vést k přesnějšimu výběru léčby u konkrétních pacientek. Rovněž je důležité prohlubování vědomostí o biologii endometriálních karcinomů. To se následně v budoucnu zpětně promítne do dalšího zlepšování léčby. Hodnocení karcinomu endometria se tak v současnosti stává součástí managementu pacientek spíše, než jenom úvodním krokem. Přes velký přínos molekulární klasifikace a její doporučené užití, praktické vyšetřování karcinomů naráží na organizační a finanční překážky v mnoha zdravotních systémech na světě. Unikátní je proto systematické komplexní molekulárně-genetické vyšetřování karcinomů endometria u pacientek operovaných ve Fakultní nemocnici Plzeň od roku 2020. Získaná data jsou základem této bakalářské práce. Údaje jsou srovnávány s údaji Národního onkologického registru a s údaji nedávno publikovaných zahraničních studiích.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ENDOMETRIUM

1.1 Anatomie

„Děloha (uterus) je dutý svalový orgán uložený v pánvi, který má hruškovitý tvar. Dělohu rozdělujeme na dvě základní části: tělo děložní (corpus uteri) a hrdlo děložní (cervix uteri). Z těla děložního vystupuje na každé straně jeden vejcovod. Děložní stěna se skládá ze tří vrstev: sliznice – endometrium, dále pak svalovina (myometrium) a vnější vrstva peritonea (perimetrium).“ (NÁLEŽINSKÁ, CHOVANEC, 2007) „Děložní sliznice je tkáň, která vystýlá dutinu děložní. Tvoří ji endometriální žlázy a stroma. Žlázy obsahují epitelové buňky se schopností tvořit sekret. Tvar, počet a funkční stav těchto buněk se za fyziologických okolností mění v průběhu menstruačního cyklu. To vede spolu se změnami stromatu k tomu, že se endometriální sliznice zvyšuje v první polovině menstruačního cyklu. Pokud dojde k oplození a následnému uhnízdění vajíčka, výška sliznice se nemění. Pokud k tomuto nedojde, odloučí se při menstruaci.“ (CORNFORTH, RAINFORD, aktualizace 2023, přeloženo autorkou)

2 ENDOMETRIÁLNÍ KARCINOM

Karcinom endometria je zhoubný nádor dělohy. Je výsledkem abnormálního růstu epitelových buněk endometriálních žlázek. *Hromadění genetických poruch v buňkách vede k vytvoření buněčné populace, která již nepodléhá tkáňovým regulačním mechanismům a autonomně se množí. Stádium rakoviny závisí na stupni invaze do okolních tkání a přítomnosti metastáz. Je klasifikován podle TNM klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání, česká verze 2011. Od června 2023 je k dispozici také aktualizovaná verze podle FIGO.* (Berek, et al., 2023, přeloženo autorkou)

Stádia dle TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání, česká verze 2011, v zjednodušené verzi dle rozsahu užívaného SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat)

„Stádia:

Stádium 1: Nádor se vyskytuje pouze v děloze, nerozšířil se do jiných částí těla.

Stádium 2: Nádor se rozšířil z dělohy do děložního hrdla, nikoli však do jiných částí těla.

Stádium 3: Nádor se rozšířil mimo dělohu, ale stále je omezen na oblast pánve.

Stádium 4: Nádor metastázoval do konečníku, močového měchýře a/nebo vzdálených orgánů.“ (GESUNDHEIT.gv.at, Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024)

2.1 Epidemiologie

Endometriální karcinom je nejčastější gynekologickou malignitou a jeho incidence globálně roste. „Tvoří přes 40 % všech gynekologických zhoubných nádorů. V České republice byla v roce 2020 incidence (počet nových případů na 100 000 žen za rok) tohoto onemocnění 34,89/100000, to znamená, že bylo diagnostikováno 1893 nových případů zhoubných nádorů těla děložního.“ (NÁLEŽINSKÁ, CHOVANEC, 2007)

U žen nad 75 let se riziko vzniku karcinomu endometria pohybuje okolo 1,6 % ve vyspělých zemích a 0,6 % v rozvojových zemích. Například v Anglii se počet pacientek s endometriálním karcinomem zvýšil o 40 % od roku 1993. Nejvyšší výskyt je u žen po menopauze v 6. a 7. decenniu, a také se uvádí rozpětí věku mezi 50 a 65 lety. „Celkově se 75 % případů karcinomu endometria objevuje po menopauze. 5 % případů tvoří ženy mladší 40 let a 10-15 % případů se vyskytuje u žen mladších 50 let. Tato věková skupina je zároveň nejvíce ohrožena vznikem karcinomu vaječníků.“ (MANAP et al., 2022, str 1, přeloženo autorkou)

2.2 Dělení karcinomů

Zásadním průlomem vedoucím ke změně klasifikačního paradigmatu bylo zveřejnění výsledků projektu The Cancer Genome Atlas (TCGA) v roce 2013.

TCGA pomocí integrované genomické a proteomické analýzy 373 endometriálních karcinomů elegantně ukázal molekulární rozmanitost EC, v níž byly rozpoznány čtyři odlišné molekulární podskupiny na základě somatických změn počtu kopií a mutační zátěže nádoru.

Tyto čtyři podskupiny zahrnují:

- „*ultra-mutované EC charakterizované patogenními variantami v exonukleázové doméně DNA polymerázy epsilon (POLE), (dobrá prognóza)*
- *hyper-mutované EC charakterizované mikrosatelitní nestabilitou (MSI), (intermediální prognóza)*
- *skupinu s nízkým počtem kopií s nízkou mutační zátěží, bez jiných specifických znaků – skupina bez specifického molekulárního profilu, “copy-number low” (intermediální prognóza)*
- *skupinu s vysokým počtem kopií s častými mutacemi TP53. “copy-number high” (špatná prognóza). “ (VERMIJ et al., 2020;76(1), str. 52-53, přeloženo autorkou)*

Následné studie ukázaly a potvrdily prognostický význam tohoto molekulárního rozdělení.

Jednoznačný prognostický význam je zatím prokázán zvláště u 1. skupiny – ultramutované EC s patogenní mutací genu *POLE*, tyto nádory mají i přes high grade morfolonii a často i přes pokročilost onemocnění výbornou prognózu bez nutnosti zatěžovat pacientku adjuvantní agresivní léčbou.

Tyto nové integrované "histomolekulární" diagnostické jednotky tak poskytují nejen přesnější prognostické informace, ale také příležitost zlepšit současný klinický management pacientů s EC. Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů se ukazuje jako slibná při zpřesňování doporučení pro adjuvantní léčbu (radio, nebo chemoterapie).

Před zavedením molekulární klasifikace do praxe byla adjuvantní léčba doporučována na základě individuálního rizika pacienta (nízké, střední a vysoké riziko), které se skládalo z kombinace klinických (věk) a patologických faktorů (stadium, typ nádoru – pouze dle morfologie, grade a přítomnost jednoznačných faktorů lymfovaskulární invaze (LVSI)).

V aktuální, 5. edici klasifikace nádorů ženských reprodukčních orgánů Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2020 jsou již molekulárně genetické vlastnosti karcinomů endometria pevnou součástí klasifikace, vedle základních morfologických subtypů a imunohistochemických vlastností.

Molekulární klasifikace má dopady na léčbu významného procenta pacientek a představuje důležitý posun v diagnostice endometriálních karcinomů. Důležité přitom je, že molekulární klasifikace není náhradou současných diagnostických postupů, ale jejím doplněním. Nenahrazuje histopatologické vyšetření, které je nutné pro stanovení stadia onemocnění a vyhodnocení dalších důležitých parametrů, jako je histologický typ nádoru, grading a zhodnocení nádorové LVSI.

2.2.1 Čtyři skupiny endometriálních karcinomů

Ve většině vyspělých zemí, včetně České republiky, se postupně nahrazuje morfologická klasifikace molekulární klasifikací. Ta rozlišuje již zmíněné čtyři skupiny nádorů:

- 1) Typ 1 – *POLE* mutované (Ultramutované) endometriální karcinomy
- 2) Typ 2 - Hypermutované (MMR-deficientní) endometriální karcinomy
- 3) Typ 3 – Bez specifického molekulárního profilu (Copy number low)
- 4) Typ 4 - *TP53* mutované endometriální karcinomy (Copy number high).

2.2.1.1 *POLE* mutované (ultramutované) endometriální karcinomy

Jedná se o nejdůležitější skupinu nádorů s prokázaným prognostickým významem. Patogenní varianty genu *POLE* jsou mutované v exonukleázové doméně genu *POLE*. Tvoří přibližně 10 % všech EC. Je zde velký počet somatických mutací díky inaktivaci DNA polymerázy ϵ (*POLE*), která je za normálních okolností zodpovědná za správnou replikaci DNA. Proto se jim říká *POLE*-ultramutovaná skupina nebo „*POLEmut EC*“. Morfologicky se jedná převážně o high-grade a nezhádka i high-stage nádory (přítomnost lymfovaskulární invaze, metastázy v lymfatických uzlinách, hluboká invaze do myometria). Charakteristické je nápadné lymfocytární nádorové mikroprostředí. I přes tyto nepříznivé znaky vykazují tyto nádory vynikající biologické chování, a to i bez adjuvantní léčby. Vzácně se mohou chovat agresivně, tyto případy potom nereagují na konvenční léčbu – radioterapii a chemoterapii. Naopak byl prokázán efekt imunoterapie checkpoint inhibitory (PD-1 a PD-L1). Mezi typické znaky *POLEmut EC* patří prezentace v relativně nižším věku. Jak je již zmíněno výše, pro správné zařazení nádoru do této skupiny je nezbytné sekvenování nové generace (NGS), jelikož jde o senzitivní metodu s vysokou pravděpodobností záchytu *POLE* mutace, navíc se schopností rozpoznat patogenní mutaci genu *POLE* od nepatogenní (přítomnost nepatogenní *POLE* mutace je považována za doprovodnou a může se vyskytovat v kterékoliv skupině karcinomů endometria, neopravňuje tudíž zařadit nádor do této skupiny).

2.2.1.2 Hypermutované endometriální karcinomy (MMRd deficientní)

Deficit mismatch repair (MMR) proteinů je u EC častý (25-30 %) a je definován ztrátou jaderné exprese jednoho nebo více proteinů MMR (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6* a *PMS2*) nádorovými buňkami. „Mismatch repair“ systém je postreplicační mechanismus opravující chybně nasyntetizovanou DNA. Pokud tento systém nefunguje, vznikají spontánní mutace a tumorigeneze je výrazně usnadněna. Krátké opakující se sekvence DNA, nazývané mikrosatelity, jsou nejnáchylnější na vznik chyb. Při „mismatch repair“ deficienci (MMRd) tak charakteristicky vzniká tzv. mikrosatelitní instabilita (MSI). Tato skupina nádorů rovněž nese velký počet mutací, ačkoliv řádově nižší než *POLE* mutované EC. MMRd karcinomy endometria zahrnují převážně sporadické tumory (nejčastěji vznikající u pacientek se somatickou metylací promotoru *MLH1*), ale mohou sem patřit i pacientky s Lynchovým syndromem (pacienti s germinální mutací genů kódujících MMR proteiny; tvoří asi 10 % MMRd karcinomů). Detekce MMRd endometriálních karcinomů probíhá většinou již na úrovni imunohistochemie, tato skupina nádorů vykazuje ztrátu exprese některého (nebo některých) MMR proteinů. Imunohistochemické vyšetření je spolehlivé a relativně senzitivní (až 94 %), nerozliší však mezi sporadickým tumorem a tumorem s rodinnou zátěží. Rovněž je tudíž nezbytné molekulárně genetické vyšetření, v tomto případě jednak analýza somatické metylace promotoru *MLH1* a/nebo NGS analýza k diskriminaci somatické a germinální mutace mismatch repair genů.

Histologicky je tato skupina nádorů reprezentována převážně endometroidními adenokarcinomy (všech gradů), v menší míře se sem řadí i světlobuněčné a nediferencované karcinomy a karcinosarkomy. Nádory vznikající v rámci Lynchova syndromu přichází u mladších pacientek, sporadicky u starších (6.-7.dekáda věku). Prognóza této skupiny je intermediální, závisí na stadiu onemocnění a na syndromické asociaci. Nádory v této skupině dobře reagují na imunoterapii.

2.2.1.3 Endometriální karcinomy bez specifického molekulárního profilu (copy number low)

*Jedná se o heterogenní skupinu nádorů zahrnující endometriální karcinomy nezařaditelné do zbývajících jasně definovaných třech skupin. V rámci molekulární klasifikace endometriálních karcinomů jde o největší skupinu nádorů (cca 40 %). Patří sem tumory s nízkým množstvím početních změn chromozomů a nízkým počtem somatických početních alterací (copy number low). Tyto nádory často vykazují mutace genu *CTNNB1* a alterace *PI3K* signální cesty. Jedná se většinou o nízce maligní tumory prezentující estrogenní i progesteronové receptory. Starší žena s vysokým BMI je typickou pacientkou. Prognóza je závislá na histologickém typu, stadiu onemocnění a další charakteristice nádoru. Lze ji hodnotit jako intermediální až dobrou. Vzhledem k heterogenitě této skupiny a vysokému poměrnému zastoupení endometriálních karcinomů v ní je zřejmé, že se s postupujícím výzkumem bude do budoucna štěpit na menší a lépe definované celky. Již nyní se ukazuje jistá stratifikace této skupiny dle molekulárních alterací. Například, nádory s nadpočetným chromozomem 1q, absencí mutace genu *PTEN* či imunohistochemické pozitivitě s protilátkou proti *LI-CAM* jsou asociovány s horší prognózou. Naopak, endometriální karcinomy s mutacemi v genech *ARID1* a u *PIK3CA* mají dle současných studií příznivější biologické chování. (Momeni-Boroujeni et al., 2022, přeloženo autorkou)*

V dřívějších malých studiích bylo rovněž poukazováno na jistý prognostický význam mutací genu *CTNNB1*, jejíž přítomnost se zdála být negativním prognostickým ukazatelem. Toto je však nutné upřesnit na větších sestavách pacientek.

Výzkum zaměřený na rozpoznání dalších změn na úrovni proteinů či genů je tudíž nezbytný nejen pro lepší porozumění této skupině, přesnější klasifikaci, ale může mít i prognostický význam s praktickým dopadem na management pacientek.

2.2.1.4 Endometriální karcinomy s mutací genu *TP53* (copy number high)

Jedná se o skupinu nádorů s nejagresivnějším biologickým chováním v rámci těchto 4 skupin. Nachází se u nich vysoké množství početních změn chromozomů. Jedná se o 15–25 % nádorů endometria. Typické jsou mutace nebo delece v genu *TP53*. Tento gen kóduje protein s biochemickým označením p53. (Proto se někdy obě značení zaměňují). Celkově se v těchto nádorech nachází malé množství mutací. Definující mutace genu *TP53* může nezdědka být doprovázena mutacemi genů vyskytujícími se ve skupině 3 endometriálních karcinomů (skupina bez specifického molekulárního profilu). Jde např. o mutace genů *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNGB1*, které jsou zde považovány za doprovodné (passenger) mutace a klasifikaci i prognózu nádoru řídí přítomnost mutace genu *TP53*. Alterace genu *TP53* způsobuje rovněž abnormální expresi proteinu p53, čehož se využívá při imunohistochemickém vyšetření. Normální exprese proteinu p53 je nukleární pozitivita ve velmi malém procentu nádorových buněk (odhadem do 5 %). Nejčastějším patologickým imunohistochemickým obrazem je overexprese proteinu p53 (difúzní nukleární pozitivita), která je způsobena aktivační mutací genu *TP53*. Patologická je však rovněž kompletní absence exprese proteinu p53, která spočívá v delecí genu *TP53*. Vzácně vede rearanže genu *TP53* k produkci abnormálního proteinu, který je potom v imunohistochemickém vyšetření cytoplazmaticky pozitivní, což je rovněž považováno za patologické. Za nejvzácnější se považuje jev, kdy se alterace genu *TP53* nepropíše do změny imunofenotypu a exprese proteinu p53 je tudíž normální. Z uvedeného je zřejmé, že imunohistochemické vyšetření proteinu p53 je relativně přínosné k detekci nádorů této skupiny. Nicméně pro spolehlivé zařazení nádorů do skupiny 4 je molekulárně genetické vyšetření rovněž nezbytné.

Morfologicky jsou *TP53* mutované endometriální karcinomy zastoupeny high grade nádory charakteristicky typu serózních karcinomů a karcinosarkomů, mohou sem však patřit nádory jakékoliv morfologie včetně low grade endometroidních nádorů – určující je přítomnost driver mutace v genu *TP53*. Pacienti s p53mut EC, nezávisle na histotypu, grade nebo stadiu, vykazují špatné klinické výsledky.

„Většinu EC lze zařadit do jedné ze čtyř molekulárních podskupin. U malé skupiny (3-5 %) pacientů však molekulární analýza prokáže více než jednu klasifikující změnu (např. POLEmut-MMRd EC, POLEmut-p53abn EC, MMRd-p53abn EC nebo POLEmut-MMRd-p53abn EC), což se také označuje jako "vícečetný klasifikátor" EC.“ (VERMIJ et al., 2020;76(1), str. 54, přeloženo autorkou)

Je třeba vědět, že v případě nádorů s patogenní mutací genu *POLE* a zároveň mutací genu *TP53* a/nebo MMR deficiencí je mutace genu *POLE* „driver mutací“, tudíž nadřazená dalším alteracím, a tyto případy se tak řadí do 1., ultramutované skupiny nádorů. Případy s MMR deficiencí a mutací genu *TP53* patří do skupiny 2, hypermutovaných nádorů – alterace genu *TP53* se považuje za doprovodnou změnu („passenger mutací“). Je výhodné nádory analyzovat pomocí NGS a nikoliv Sangerovou sekvenací. NGS díky své vysoké senzitivě zabezpečuje, že všechny molekulárně genetické změny přítomné v nádoru budou velmi pravděpodobně zároveň i odhaleny. Dále má schopnosti rozlišit patogenní *POLE* mutaci od nepatogenní. Jedině tak se nádory do jednotlivých skupin zařadí správně, což je zejména u *POLE* skupiny zásadní, jelikož tyto tumory mají i přes high grade morfologii a často vysoké stadium onemocnění dobrou prognózu a pacientky není nutno zatěžovat agresivní adjuvantní terapií.

„Na rozdíl od EC s nízkým rizikem je stále jasnější, že u EC s vysokým rizikem mají molekulární podskupiny nejen vliv na prognózu, ale měly by také ovlivňovat rozhodnutí o adjuvantní léčbě. Příkladem je POLEmut EC v populaci vysoce rizikových EC, které vykazují vynikající prognózu, pokud je adjuvantní léčba omezena na radioterapii, což silně naznačuje, že tito pacienti nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie.“ (VERMIJ et al., 2020;76(1), str. 60, přeloženo autorkou)

2.3 Doporučení k molekulárnímu testování

Optimální je molekulárně geneticky testovat všechny karcinomy endometria. Molekulárně genetické testování je však finančně náročné a v současné době je rovněž technologie NGS na mnoha pracovištích nedostupná. Je tudíž nutné zohlednit dostupnost testování, což činí implementaci molekulárního testování do rutinního vyšetření problematickým. (Concin et al., 2021, přeloženo autorkou) V současnosti má největší význam testovat endometriální karcinomy s tzv. vysokým rizikem („high risk“, dle stratifikace do rizikových skupin podle ESGO kritérií jde o nádory ve stadiu III-IVA dle FIGO klasifikace, či nádory s non-endometroidním histologickým typem (jakéhokoliv stadia) s invazí do myometria). Doporučený algoritmus v rámci České republiky obsahuje testování metodou NGS. Bioinformatická analýza získaných dat vyhodnocuje nejprve přítomnost samotné *POLE* mutace, v případě její detekce je nádor rovnou zařazen do 1. skupiny ultramutovaných karcinomů. V případě absence *POLE* mutace se indikuje imunohistochemické vyšetření MMR proteinů. Pokud se zde prokáže deficiencie některého komplexu MMR systému, je tumor zařazen do 2. skupiny hypermutovaných nádorů. Pokud je nádor MMR proficientní, indikuje se imunohistochemické vyšetření proteinu p53 a na základě normální či aberantní exprese se nádor zařadí do 3. skupiny nádorů (bez specifického molekulárního profilu), respektive do 4. skupiny (*TP53* mutovaný). Je zjevné, že tento algoritmus má své slabiny, jakou je např. absence jednoznačného určení NGS analýzy jako nástroje testování. NGS je pouze doporučována, lze však testovat i Sangerovým sekvenováním, případně PCR vyšetřením (PCR: polymerase chain reaction; v tomto případě je však nutné pokrýt celou „hot spot“ oblast genu *POLE*, konkrétně exony 9-14).

Testování se doporučuje až po vyšetření resekátu, nikoliv hned v rámci diagnostického odběru. Vyšetření je prováděno na žádost klinika z onkologického centra nebo Onkogynekologického centra.

Ve Fakultní nemocnici Plzeň se díky spolupráci s Bioptickou laboratoří, s.r.o. a díky týmu progresivních gynekologů rutinně testují všechny endometriální karcinomy. V prvním kroku (po morfologickém zhodnocení nádoru) je indikováno imunohistochemické vyšetření zahrnující vyšetření všech 4 MMR proteinů (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), p53 a nově i L1-CAM. Po zhodnocení výsledků imunohistochemie je indikováno molekulárně genetické vyšetření: NGS analýza pomocí Archer kitu (tzv. „Gyncore“ panel sestavený „na míru“ endometriálním karcinomům: analyzuje 16 genů často alterovaných v těchto nádorech a důležitých pro jejich subklasifikaci: *BRCA1, BRCA2, BCOR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, NRAS, TP53, POLE, POLD1, ARID1A1, CTNNB1, KRAS, PIK3CA, PTEN*). V případě imunohistochemické ztráty exprese proteinu MLH1 (většinou v komplexu MLH1-PMS2) je indikována navíc analýza somatické metylace promotoru *MLH1*, která je v MMRd karcinomech častá a většinou dostatečná k diskriminaci sporadických a hereditárních nádorů ve skupině MMRd (hypermutovaných) karcinomů. Po molekulárně genetické analýze dochází k zařazení endometriálního karcinomu do molekulární skupiny. V případě detekce nádoru se suspektní asociací s Lynchovým syndromem se výsledek osobně hlásí gynekologovi. Popsaný diagnostický algoritmus s reflexním testováním všech endometriálních karcinomů se ve FN Plzeň rozběhl v průběhu roku 2020 a bez přerušení pokračuje dodnes. Kromě nejmodernějšího způsobu diagnostiky EC se tak nabízí i možnost analýzy získaných unikátních dat.

2.4 Příznaky

Mezi nejčastější příznaky endometriálního karcinomu patří abnormální krvácení různé intenzity – převážně od slabého špinění až po silné krvácení. Díky těmto příznakům je velká část EC, až 65 %, zachycena v prvním stádiu. Mezi další příznaky patří hnisavý nebo krvavý výtok, zvýšená tělesná teplota, nebo i známky peritoneálního dráždění. Tyto příznaky může způsobit rozpadající se tkáň nádoru. Přesto okolo 20 % žen nepocítuje v době stanovení diagnózy žádné symptomy.

Jiné příznaky, než krvácení nejsou běžné. Pokročilejší stádium onemocnění se může projevit zjevnějšími příznaky nebo známkami, které lze zjistit při fyzikálním vyšetření. Může dojít ke zvětšení dělohy, popřípadě k výskytu bolestí v podbřišku nebo pánevních křečích, způsobených rozšířením karcinomu. Mezi méně časté příznaky endometriálního karcinomu patří obtížné, nebo dokonce i bolestivé močení a bolestivý pohlavní styk. Z žen s tímto méně častým typem příznaků, jako je například vaginální výtok, pánevní bolest a hnis, má EC okolo 10–15 % žen.

Karcinom těla děložního začíná růst na ohraničeném místě. Poté se může rozšířit přes svalovou stěnu až do malé pánve, nebo může růst do dutiny děložní jako polyp. Nádor se také může projevit až vzdálenými ložisky (metastázami) v jiných orgánech.

2.5 Příčiny vzniku

Rizikových faktorů karcinomu endometria je mnoho. Patří sem obezita, diabetes mellitus, karcinom prsu, pozdní menopauza, užívání tamoxifenu, to že žena nikdy neměla dítě, vysoká hladina estrogenů, nebo také zvyšující se věk. Vysoký krevní tlak, cukrovka typu 2, nebo nadměrné působení estrogenů bývá také spojováno s endometriálními karcinomy. Jestliže žena užívá jen estrogen, má zvýšené riziko karcinomu endometria. Pokud ovšem užívá estrogen v kombinaci s progesteronem, její riziko karcinomu se nijak nezvyšuje. Určité procento případů, konkrétně okolo 2-5 %, má souvislost s geny, které žena zdědí po rodičích.

2.5.1 Význam pohlavních hormonů

Vysoké hladiny estrogenů jsou součástí většiny rizikových faktorů, cca 40 % případů má souvislost s obezitou. „I když vaječníky po menopauze již neprodukují estrogen jako kdysi, estrogen se v těle stále nachází v tukové nebo adipózní tkáni. To je normální u všech žen. Vědci se domnívají, že vzhledem k tomu, že obézní ženy mají více tukové tkáně, je u nich vyšší riziko vzniku karcinomu děložní sliznice v důsledku vyšší hladiny estrogenu. Bohužel ženy, které jsou obézní a zároveň mají karcinom endometria, trpí zvýšeným rizikem úmrtí na toto onemocnění. Syndrom polycystických vaječnicků (PCOS), který rovněž způsobuje nepravidelnou nebo žádnou ovulaci, je spojen s vyšším výskytem karcinomu endometria z podobných důvodů jako obezita.“ (FAYED, DORU, 2021, přeloženo autorkou)

Dalším rizikovým faktorem je estrogenová substituční terapie během menopauzy, pokud není vyvážena progestinem. Vyšší dávky nebo delší období estrogenové terapie mají vyšší riziko vzniku karcinomu endometria. (Wiederpass et. al., 1999, přeloženo autorkou) Neoponovaný estrogen zvyšuje u žen riziko karcinomu endometria 2 - 10krát v závislosti na tělesné hmotnosti a délce léčby. (International Agency for Research on Cancer, 2014, přeloženo autorkou) Jako další rizikový faktor se uvádí dlouhé plodné období, ať už z důvodu časně první menstruace, nebo pozdní menopauzy.

2.5.2 Další rizikové faktory

„Ačkoli je tamoxifen mimořádně účinnou léčbou karcinomu prsu, má tento lék také závažné nežádoucí účinky. Jedním z nejvýznamnějších nežádoucích účinků postmenopauzální léčby tamoxifenem je vyšší riziko vzniku endometriálních lézí, včetně hyperplazie, polypů, karcinomů a sarkomu.“ (HU et al., 2015, str. 1495, přeloženo autorkou) Jedno, až dvouletá léčba tamoxifenem přibližně zdvojnásobuje riziko vzniku karcinomu endometria a pětiletá léčba toto riziko zvyšuje čtyřnásobně. V minulosti prodělaná radioterapie pánve, nebo už dříve diagnostikovaný karcinom vaječnicků a také nízká imunita patří mezi další rizikové faktory.

Hyperplazie je jedním z rizikových faktorů endometriálního karcinomu. Hyperplazie je proliferace endometriálních žlázek nepravidelného tvaru a velikosti. Hyperplazii

dělíme atypickou a jednoduchou „neatypickou“. U jednoduché hyperplazie je riziko karcinomu cca do 3 %, avšak u atypické hyperplazie až cca 30 %.

2.5.3 Další poznatky o molekulární genetice endometriálních karcinomů

Lynchův syndrom (LS) je jedním z nejčastějších autozomálně dominantních nádorových syndromů lidské patologie. Lynchův syndrom výrazně zvyšuje riziko vzniku karcinomu endometria. Stává se také, že okolo 20 % žen má karcinom endometria a vaječnicků najednou. Bylo zjištěno, že karcinom tlustého střeva se projeví o v průměru 11 let později než karcinom endometria. *Karcinogeneze u Lynchova syndromu vychází z mutace v MLH1 nebo MLH2: genech, které se podílejí na procesu opravy chyb v DNA.* (LAPORE SIGNORIE et al. 2021, přeloženo autorkou) „*Karcinom endometria u žen s LS je častěji spojen s mutacemi MSH2 a MSH6 než s mutacemi v genech MLH1 nebo PMS2. U žen nesoucích mutaci MSH6 se odhaduje celoživotní riziko vzniku EC ve věku 70 let na 71 %. Průměrná žena má celoživotní riziko karcinomu endometria (sporadický ED) 2 až 3 % ve srovnání s výrazně zvýšeným rizikem u žen s LS.*“ (MA et al., 2013, přeloženo autorkou) V závislosti na genové mutaci mají ženy s Lynchovým syndromem různé riziko vzniku EC. U mutací *MLH1* je riziko 54 %, u *MSH2* 21 % a u *MSH6* 16 %. Výskyt karcinomu endometria v rodině zvyšuje u ženy riziko karcinomu. *Cowdenův syndrom, je genetická porucha způsobující zvýšené riziko vzniku zejména karcinomu endometria, prsu, tlustého střeva a konečníku, ledvin a štítné žlázy.* (FAYED, DORU, 2021, přeloženo autorkou)

Mezi další geny souvisejícími s karcinomem endometria patří *K-ras*, *B-raf*, *Her2/neu*, β – *katenin*, *AKT* a *FGFR2*. *PTEN*, geny *MMR*

K-ras je označení pro protoonkogen. Jeho mutace se vyskytují přibližně ve 15–25 % EC. Tato mutace je stejně častá u karcinomů s hyperplazií jako u karcinomů bez ní.

Her2/neu (erbB2). Jedná se o onkogen, jeho funkcí je kódování transmembránové tyrozinkinázy. Tyrozinkináza se zapojuje do procesu buněčné signalizace. Nadměrná exprese tohoto onkogenu se vyskytuje u zhruba 15 % EC, nacházejících se ve 2 nebo 3 stupni.

Fosfatidylinositol-3-kinázová (*PI3K*) dráha *AKT* hraje zásadní roli v proliferaci buněk a jejich přežívání. Mutace *PIK3CA* se vyskytuje podle plzeňských údajů u téměř 20 % EC.

Gen fibroblastového růstového faktoru 2 (*FCFR2*) způsobuje aktivitu receptorů a tím proliferaci buněk. Mutace tohoto genu byly vypořádány u přibližně 15 % endometroidního karcinomu. Karcinomy s touto mutací jsou citlivější na inhibitor pan-FGFR. Tento poznatek může být přínosný pro léčbu pacientek.

Gen *PTEN* napomáhá vzniku enzymu, který slouží jako nádorový supresor. Brání příliš rychlému růstu a dělení. Mutace tohoto genu je spojována s pokročilejším stádiem a metastázemi.

MMR (mismatch repair proteiny) jsou částečně zodpovědné za opravy neshody mezi bázemi při replikaci v DNA. Při mutaci některého z *MMR* genů dochází k poruše nebo ztrátě funkce kódovaného proteinu a je zde vyšší riziko vzniku karcinomu.

Zkoumání genetických změn, které vedou ke vzniku nebo progresi karcinomu může být přínosné pro diagnostiku a léčbu pacientek.

2.6 Diagnostika

Diagnostický algoritmus počíná klinickým a ultrazvukovým vyšetřením, v případě suspektního nálezu následuje kyretáž děložní dutiny. Diagnózu endometriálního karcinomu potvrdí bioptické vyšetření prováděné patologem. Pokud je výsledek pozitivní, může žena podstoupit zobrazovací vyšetření. S jehož pomocí se dá zjistit, jestli se nemoc šíří, nebo napadá okolní tkáň.

Screeningový test děložního čípku, jako například Papův stěr nepatří mezi nejlepší možnost diagnózy karcinomu endometria, protože bude v polovině případů normální. Papův stěr ale může odhalit onemocnění, které se rozšířilo do děložního čípku.

Ženám s Lynchovým syndromem se doporučuje zvážit podstoupení každoročního bi-optického screeningu, který začíná ve věku 35 let. Některé ženy s Lynchovým syndromem se navíc mohou rozhodnout pro preventivní hysterektomii, aby výrazně snížily své šance na rozvoj karcinomu endometria. Z hlediska celoživotního rizika je výskyt karcinomu endometria přibližně 3 % v běžné populaci, ale může se zvýšit až na 40–60 % u jedinců s Lynchovým syndromem, nebo genetickými mutacemi BRCA1/BRCA2. (HOFFMAN et al., 2012, přeloženo autorkou)

Endometriální karcinomy byly tradičně klasifikovány pouze dle histomorfologických znaků zahrnujících typing, grading a staging. Histopatologické hodnocení je i v současné době nepostradatelným základem klasifikace karcinomu endometria. Historicky byly endometriální karcinomy dualisticky členěny na typ I (low grade estrogen-dependentní nádory s dobrou prognózou vznikající typicky u obézních perimenopuzálních žen) a typ II (high grade estrogen-independentní nádory s agresivním biologickým chováním vznikající u starších pacientek bez známek obezity). Rápidní rozvoj molekulárně-genetických metod a generace velkého množství dat však odhalily slabiny čistě histopatologické stratifikace EC. Dnes je již zcela zřejmé, že histologicky podobné EC mohou mít velmi odlišný molekulárně genetický podklad (týká se to zejména high-grade karcinomů endometria).

Ukazuje se, že právě molekulárně genetické pozadí je určující pro prognózu EC a molekulárně genetické vlastnosti je tudíž zcela nezbytné inkorporovat do moderního diagnostického algoritmu karcinomů endometria.

Diagnostický algoritmus umožňující přesnou molekulární klasifikaci endometriálních karcinomů využívá jako prvního kroku vyšetření exprese vybraných pomocných imunohistochemických markerů (MMR-mismatch repair proteiny, případně p53), následně doplněné o vhodnou molekulárně genetickou analýzu. Vhodnou molekulárně genetickou analýzou se myslí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS). Metoda Sangerova sekvenování není pro tyto účely vhodná, jelikož je málo senzitivní (nezachytí až 50% *POLE*-mutovaných EC) a nedovede rozlišit mezi patogenní a nepatogenní *POLE* mutací. Zákonitě tudíž dochází k chybnému zařazení EC do molekulární skupiny.

2.7 Léčba

Léčba je individuální a může se u pacientek lišit. Záleží, v jakém stádiu se onemocnění nachází a samozřejmě na celkovém stavu pacientky.

Léčba se může skládat z chirurgického zákroku, radioterapie – neboli ozáření, chemoterapie a hormonální léčby.

Výběr metody závisí na:

- stádiu nádoru
- umístění nádoru a jeho velikosti
- věku pacientky
- zdravotním stavu
- typu nádoru
- nově zjištěném nádoru nebo recidivě
- Předcházející léčbě (operace, radioterapie).

2.7.1 Chirurgický zákrok

Jednou z možností léčby je úplné odstranění dělohy chirurgem, tento výkon nazýváme také jako hysterektomie. Další možností je odebrat vejcovody a vaječníky, část pochvy nebo lymfatické uzliny. Před zákrokem nebo po něm může pacientka podstoupit chemoterapii nebo ozařování, aby se zabránilo šíření karcinomu.

2.7.2 Radioterapie

„Tento typ léčby zahrnuje vystavení abnormálních buněk vysokoenergetickému záření. Ozařování může být dodáváno zevně pomocí přístroje, který směřuje záření na požadovanou tkáň, nebo pomocí semen, jehel nebo katetrů, které jsou umístěny uvnitř a jsou v přímém kontaktu s tkání.“ (GALAN et al., 2022, přeloženo autorkou)

2.7.3 Chemoterapie

„Tento typ léčby zahrnuje léky, které ničí buňky. Mohou být užívány ústy nebo nitrožilně. Někdy může být chemoterapie umístěna do tělní dutiny, aby se přímo zaměřila na nádor.“ (GALAN et al., 2022, přeloženo autorkou)

2.7.4 Hormonoterapie

„Pozitivní účinek gestagenů na karcinom děložního těla je vysvětlován tím, že i nádorové buňky si částečně ponechávají vlastnost vyžrávat pod vlivem těchto hormonů. Hormonální léčba se spolu s chemoterapií používá především pro metastatické formy nemoci.

Možnou perspektivou je biologická léčba.“ (NÁLEŽINSKÁ, CHOVANEC, 2007)

2.7.5 Imunoterapie

„Imunitní systém nemusí karcinom napadnout, protože rakovinné buňky produkují bílkoviny, které buňky imunitního systému v podstatě oslepují. Imunoterapie do tohoto procesu zasahuje. Imunoterapii lze zvážit, pokud je karcinom v pokročilém stádiu a jiné způsoby léčby nepomohly.“ (GALAN et al., 2022, přeloženo autorkou)

Znalost molekulárního typu karcinomu endometria má a bude mít významný dopad na určování prognózy a terapeutický přístup ke karcinomům endometria. Od první chvíle, od zavedení této klasifikace do praxe, je zásadní znalost statutu *POLE* genu. Pacientky patřící dle molekulární klasifikace do 1., ultramutované skupiny endometriálních karcinomů ve včasných stádiích většinou není nutno zatěžovat adjuvantní terapií, neboť *POLE* mutované endometriální karcinomy mají v rozhodné většině výbornou prognózu. Možnosti léčby pacientek s ojedinělým, pokročilým *POLE* mutovaným EC jsou omezené.

U těchto nádorů byl prokázán určitý efekt imunoterapie (anti PD-1, anti-PD-L1). MMRd EC díky své vysoké mutační zátěži získávají vysoké množství neoantigenů a tumor infiltrujících lymfocytů (TIL), což z nich činí atraktivní kandidáty pro imunoterapii. U této skupiny nádorů nabývá na důležitosti znalost nádorového mikroprostředí (imunitní infiltrát, imunitní „check point“ inhibitory, angiogeneze...). Je pravděpodobné, že detailní znalost nádorového mikroprostředí bude mít do budoucna prognostický význam, v současnosti je předmětem výzkumu. Imunoterapie tzv. „check point“ inhibitory (anti-PD-1 a anti-PDL-1 léčiva fungují na principu odblokování nádorem „zamčené“ imunitní reakce organismu proti nádorovým buňkám). V našich podmínkách není tato léčba zatím v této indikaci schválena, do praxe jsou tato léčiva uvedena např. v terapii vhodných nemalobuněčných karcinomů plic. Další možností, kterou skýtá molekulární klasifikace pro terapii, je lepší selekce pacientek s možnou příznivou odpovědí na chemoterapii. To se týká zvláště 3. a 4. skupiny nádorů (nádory bez specifického molekulárního profilu a *TP53* mutované).

2.8 Sledování nemocných

Pacientky po ukončení léčby dochází na pravidelné kontroly k onkologovi. První dva roky po ukončení léčby by se měly dostavit každé tři měsíce, poté se intervaly mezi prohlídkami prodlužují.

2.9 Prognóza

„Pacientky v I. klinickém stádiu dosahují 5letého přežití v 85 %, pacientky ve II. klinickém stádiu v 70 %, ve III. klinickém stádiu ve 49 % a ve IV. klinickém stádiu pouze v 19 %.“ (NÁLEŽINSKÁ, CHOVANEC, 2007) Následná kvalita života po prodělení endometriálního karcinomu je pozitivně spojována se zdravým životním stylem.

PRAKTICKÁ ČÁST

Praktická část práce se bude věnovat vyhodnocení dat z Fakultní nemocnice v Plzni.

Hodnotit se bude několik parametrů, a to histopatologické vlastnosti, imunohistochemie, klinické vlastnosti a molekulárně genetické vlastnosti.

Z důvodu objemu údajů je základní zdrojová tabulka umístěná v kapitole „Přílohy“.

3 HISTOPATOLOGICKÉ VLASTNOSTI EC NSMP

3.1 Histologický typ nádoru

Ze získaných dat je vidět, že nejčastějším histologickým typem nádoru je endometriální karcinom, a to 73 z 75 sledovaných případů. Další kategorie jsou světlobuněčný adenokarcinom a endometriální mezonephric-like karcinom. Obě ze zmíněných kategorií měli mnohem menší výskyt, a to 1 případ ze 75.

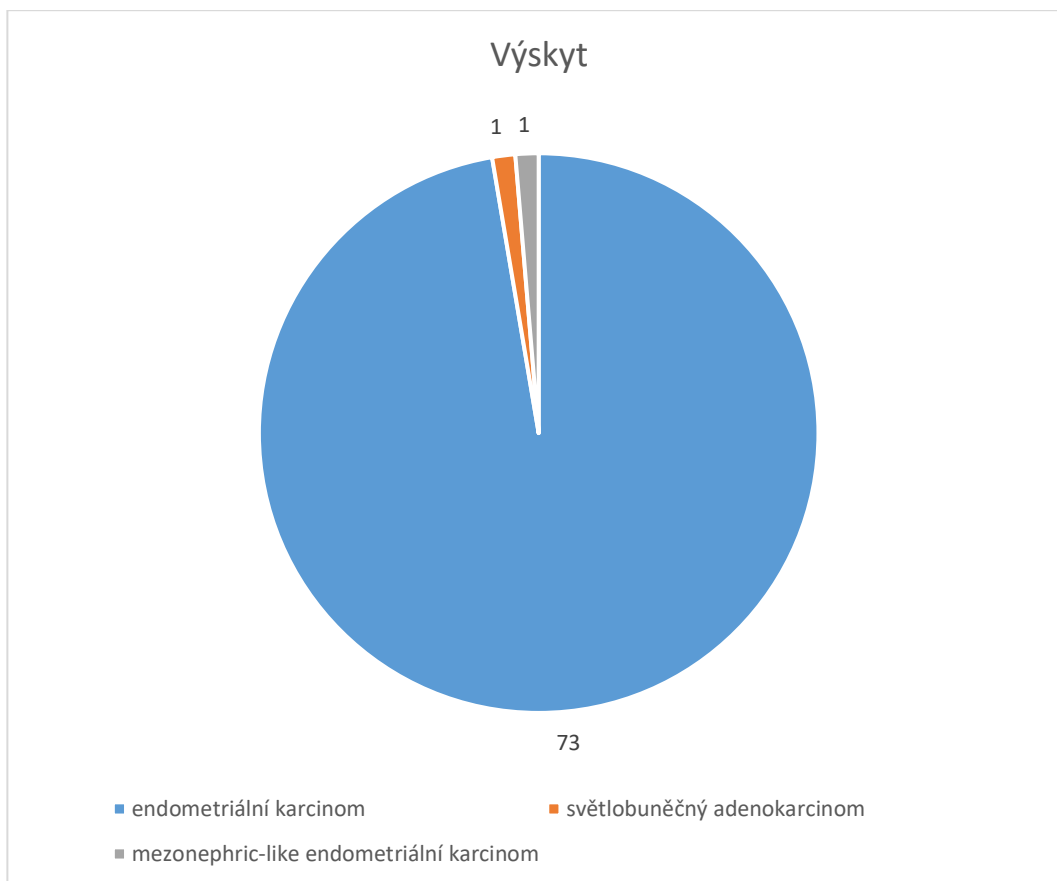
Endometriální karcinom je spojován s poměrně dobrou prognózou, a to díky tomu, že se obvykle projeví v časném stádiu.

Světlobuněčný adenokarcinom je často spojovaný s výrazně horší prognózou než high grade karcinomy. V době diagnózy se většinou jedná o pokročilé a invazivní nádory. Je to vzácnější typ karcinomu. 5leté přežití se pohybuje okolo 55 %, pokud je ovšem nádor velký nebo metastázoval mimo dělohu, 5leté přežití prudce klesá.

Mesonephric-like endometriální karcinom, je vzácný a nedávno popsáný podtyp. Řadí se k agresivnějším typům se špatnou prognózou, časté jsou také metastázy a recidiva onemocnění.

Histologický typ nádoru	Výskyt
endometriální karcinom	73
světlobuněčný adenokarcinom	1
mezonephric-like endometriální karcinom	1

Tabulka 1 Histologický typ nádoru, zdroj vlastní



Graf 1 Histologický typ nádoru, zdroj vlastní

3.2 Grading nádoru

Grading je určení stupně diferenciacie (vyzrálosti) nádoru pomocí mikroskopie. Nejčastěji se vyskytoval grade 1, celkem u 57 z celkových 75 sledovaných případů. Jako druhý nejčastější je grade 2 s 12 případy z 75. Celkem 5 případů připadalo na grade 3 a 1 případ na nestanovený grade.

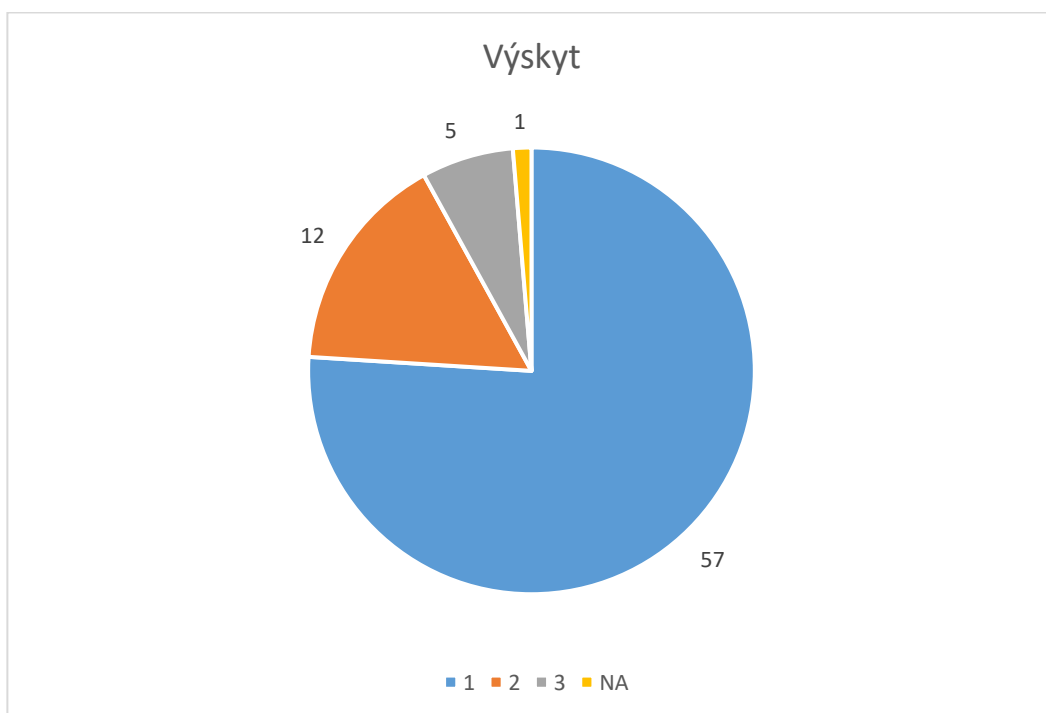
Grade 1 nádory mají velmi dobrou prognózu, a často nevyžadují adjuvantní léčbu.

Grade 2 nádory se vyléčí v přibližně 70 % případů za pomoci operace a následné radioterapie.

Grade 3 nádory jsou vysoce rizikové. Často metastázuje mimo dělohu. Stejně jako u grade 2 nádorů, i zde léčba probíhá formou operace a následné radioterapie. Vyléčí se přibližně 50 % pacientek.

Grade	Výskyt
1	57
2	12
3	5
NA	1

Tabulka 2 Grade nádoru, zdroj vlastní



Graf 2 Grade nádoru, zdroj vlastní

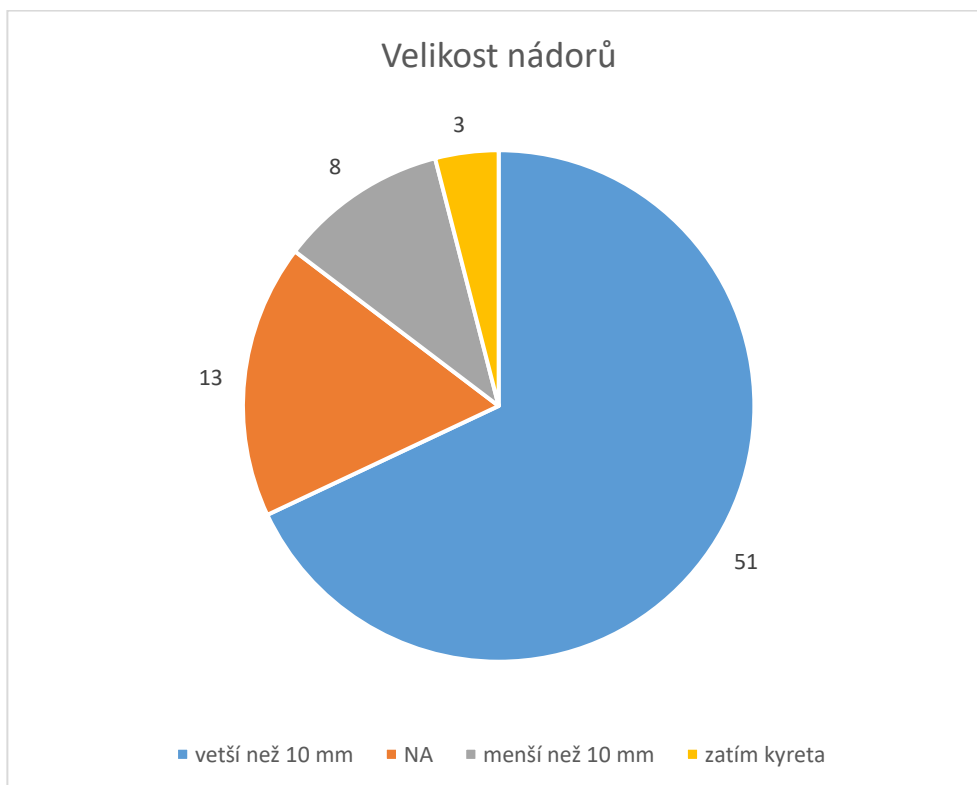
3.3 Velikost nádoru v mm

Velikost nádorů byla velmi odlišná. Jednotlivé nádory jsou zařazeny do kategorií větší/méně než 10 mm, neurčeno a kyretáže. Nejvíce nádorů spadalo do kategorie nad 10 mm a to 51 ze 75 případů. Naproti tomu nádory menší než 10 mm byly o něco méně časté a to 8 případů. Poměrně početnou skupinu tvořili neurčené velikosti, a to 13 případů. Nejméně bylo vzorků, které mají zatím odebranou pouze kyretáž.

Největší nádor měřil 110x80x110 mm, ten nejmenší 3x3x1,5 mm.

Velikost v mm	Počet
větší než 10 mm	51
NA	13
menší než 10 mm	8
zatím kyreta	3

Tabulka 3 Velikost nádorů, zdroj vlastní



Graf 3 Velikost nádorů, zdroj vlastní

4 INUMOHISTOCHEMIE

4.1 MMR

„MMRd neboli mismatch repair protein deficiencie. Při replikaci DNA v ploriferujících buňkách může dojít k neshodě mezi bázemi, na jejich opravách se podílí jaderné enzymy zvané MMR. Při ztrátě nebo poruše funkce MMR se při replikaci DNA hromadí chyby. MMR vytvoří komplex, ten se naváže na poškozenou DNA a vyvolá její odstranění.“ (KHEIRELSEID et al., 2013, přeloženo autorkou) Při MMRd je vyšší riziko vzniku karcinomu.

U jednoho případu byla zjištěna heterogenní exprese MLH1 a PMS2.

4.2 p53

Protein p53 patří mezi transkripční faktory, vzniká z tumor supreserového genu *TP53*. Tento protein se podílí na záchytu poškozené DNA. Protein je neaktivní do chvíle, než se vyskytne poškozená DNA. V tu chvíli se spustí kaskáda a dojde k aktivaci proteinu. Ten poté ovlivňuje protein p21, který působí jako inhibitor cyklin-dependentních kináz. Dojde k zastavení dělení a pokud se chyba opraví, buňka pokračuje v dělení, v případě, že k tomuto nedojde nastane apoptóza buňky. Pacienti s p53mut EC, vykazují špatné klinické výsledky

U většiny případů byl protein p53 normální, V 7 případech tento protein nebyl stanoven. U jednoho případu byl nádor vykrájen. Další případy byly testovány s výsledkem: aberantní-null exprese a heterogenní exprese.

P53 null exprese jsou charakteristické úplnou absencí exprese antigenu p53. Tento typ exprese souvisí s konkrétním typem mutace genu *TP53*.

P53 heterogenní exprese, znamená mozaikovitou expresi antigenu p53, kdy *některé nádorové buňky v tumoru představují samostatný subklon a mohou mít genetické mutace (změny), které nejsou přítomny v jiných nádorových buňkách v tomto tumoru. Heterogenita nádoru může hrát důležitou roli při diagnostice, léčbě a reakci na léčbu* (NATIONAL CANCER INSTITUTE: tumor heterogeneity, přeloženo autorkou)

4.3 L1-CAM

L1-CAM je protein patřící do imunoglobulinů, ovlivňuje proliferaci abnormálních (nádorových) buněk. „První rozpoznanou úlohou *L1-CAM* byla klíčová role ve vývoji nervového systému, regulace mezibuněčné interakce a růstu neuronů.“ (KLÁT et al., 2018, str. 30) Pozitivita naznačuje špatné přežití a je častěji spojena s pokročilejším stádiem nádoru.

Exprese byla vyšetřena u 5 z 80 případů a všechny s negativním výsledkem.

5 KLINICKÉ ÚDAJE

5.1 Věk pacientek

Jak už bylo zmíněno v teoretické části práce, věk je jedním z rizikových faktorů karcinomu endometria. Pacientky sledovaného souboru byly rozděleny do tabulky ve věkovém rozmezí mladší 35 let, až do 90 let vždy po 10 letech.

věk	Počet
30 let	1
40 let	3
50 let	10
60 let	24
70 let	27
80 let	8
90 let	2

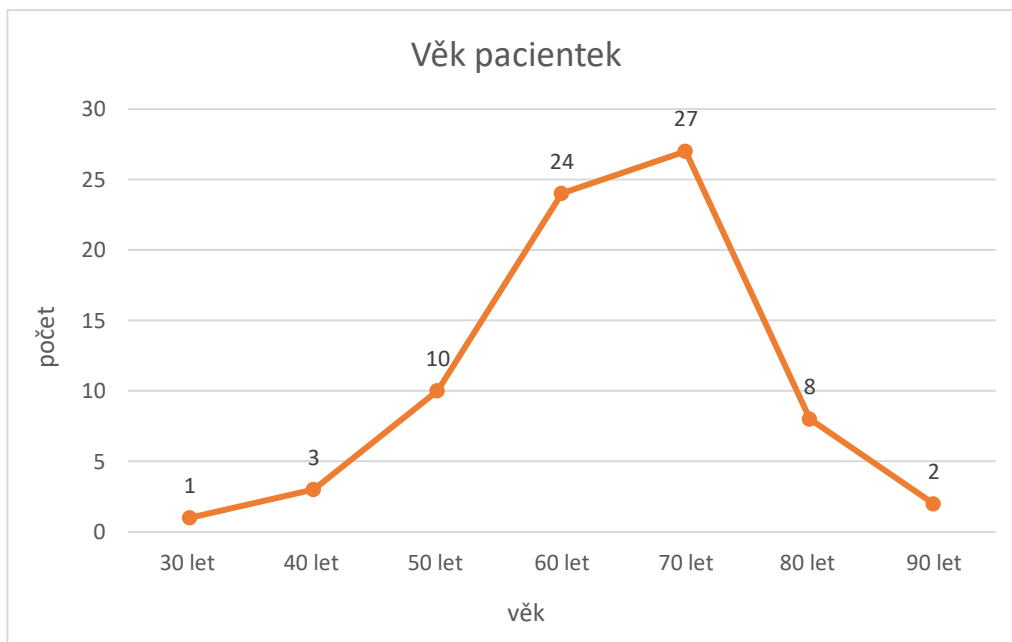
Tabulka 4 Věk pacientek 1, zdroj vlastní

Potvrzujeme, že vyšší věk je opravdu rizikovým faktorem. Čím vyšší je věk pacientky tím vyšší je i riziko EC. Z výsledků plyne, že ženy nad 60 let měly EC mnohem častěji než ženy ve věku mezi 50-60 lety.

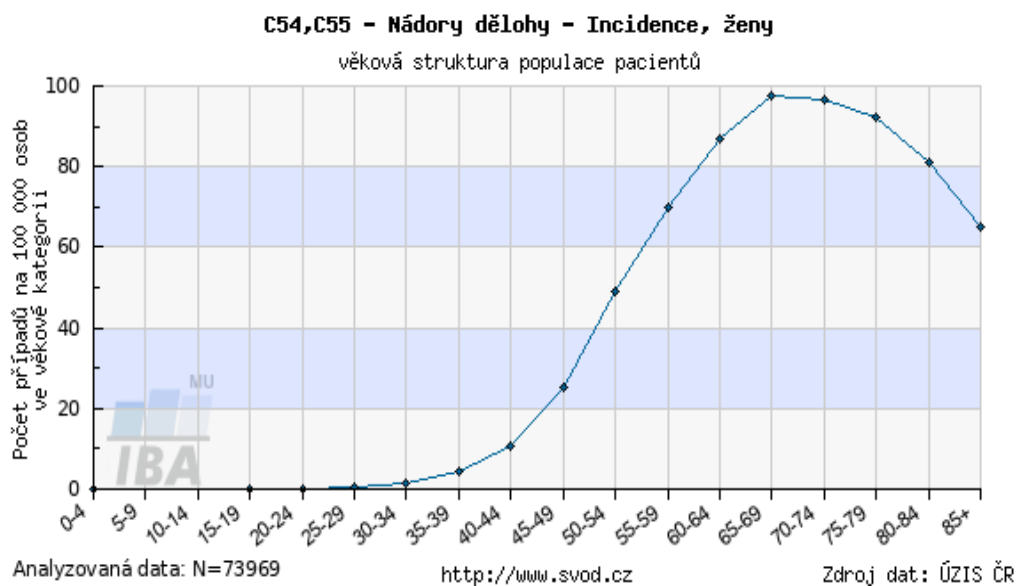
Nejstarší pacientce bylo 87 let, nejmladší pacientce bylo 34 let. Průměrný věk vytvořený ze všech 75 případů je 63 let. Medián byl vypočítán na 64 let.

Nejstarší	87
Nejmladší	34
Průměr	63,14538
Medián	64

Tabulka 5 Věk pacientek 2, zdroj vlastní



Graf 4 Věk pacientek, zdroj vlastní



Graf 5 Věk pacientek, zdroj SVOD.cz

5.2 Přežívání pacientek (Follow-up)

Vzhledem ke krátkému trvání studie nehodnotíme celkové přežívání (overall survival – OS), ale pokusily jsme se doložit délku přežívání bez recidivy (PFS – progression free survival, viz dále.)

Po ukončení léčby pro karcinom endometria pacientka dochází na pravidelné kontroly. Během prvních 2 až 3 let může být prohlídka každých 3 až 6 měsíců. Během pravidelných prohlídek se lékař ptá, jestli se neobjevili nějaké potíže, následuje fyzikální prohlídka. Lékař, popřípadě udělá testy, aby zjistil známky karcinomu, nebo vedlejších účinků léčby. Dalším z cílů pravidelných prohlídek je zjistit zdravotní stav po chirurgickém zákroku.

Ve sledovaném souboru nejdelší sledování trvalo 45 měsíců u pacientky s endometriálním karcinomem gradu 3 a následným relapsem onemocnění. Nejkratší doba sledování byla 1 měsíc, a to u více pacientek. (Průměr byl 9 měsíců.)

5.3 Progression Free Survival – PFS (months)

PFS (Progression Free Survival) je statistický parametr používaný k hodnocení účinnosti onkologické léčby.

Nejdelší doba bez progrese byla 45 měsíců, naopak nejkratší 1 měsíc. Průměrná doba byla 9 měsíců a medián byl vypočítaný na 8 měsíců. Údaj je ovlivněn délkou studie a nekoreluje s biologickými vlastnosti nádorů.

Nejdelší	45
Nejkratší	1
Průměr	9,365
Medián	8

Tabulka 6 PFS 1, zdroj vlastní

PFS	Počet
1	11
2	6
3	1
4	6
5	5
6	2
7	7
8	4
9	4
10	3
11	1
12	4

PFS	Počet
13	3
14	6
15	4
17	3
18	2
19	1
21	1
22	1
23	1
25	1
45	1
NA	1

Tabulka 7 PFS 2, zdroj vlastní

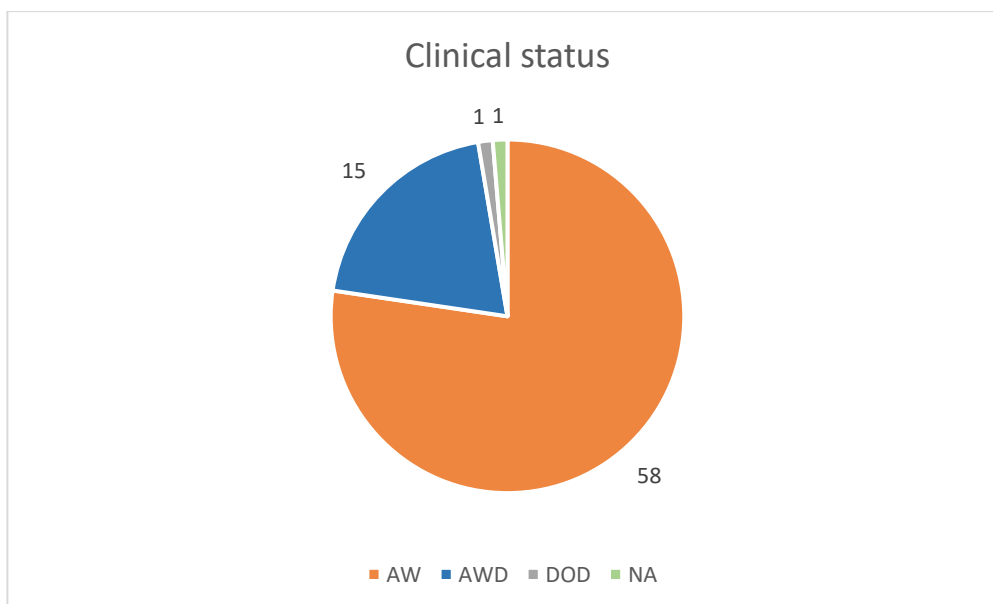
5.4 Clinical status (klinický stav pacientky)

Tento parametr sleduje klinický stav pacientky. Zda – žije a je bez onemocnění, - žije, ale s onemocněním, nebo jestli – zemřela na následky nemoci.

Z dat v tabulce vyplívá, že 58 z celkových 75 pacientek žije a je bez nemoci (AW), 15 žije, ale s nemocí (AWD), 1 pacientka zemřela (DOD) a u 1 pacientky nemáme žádné informace (NA).

Clinical status	Výskyt
AW	58
AWD	15
DOD	1
NA	1

Tabulka 8 Clinical status pacientek, zdroj vlastní



Graf 6 Clinical status pacientek, zdroj vlastní

5.5 Stage

Stage nádoru udává rozsah nádoru a jeho rozšíření. K určení stage nádoru se používá několik systémů. V této práci byl použit systém TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání, česká verze 2011. Písmeno T určuje velikost samotného nádoru. Písmeno N říká, zda se karcinom rozšířil do okolních lymfatických uzlin. M poukazuje na vzdálené metastázy. R upřesňuje v jakém stavu je nádor po proběhnutí léčby.

T se dělí na:

- TX – nádor není možné změřit
- T0 – Nádor nebyl nalezen
- T1, T2, T3, T4 – poukazuje na velikost hlavního nádoru, vyšší číslo = větší nádor, nebo tím více zasáhl do tkání okolo.

Dále můžeme dělit pro více informací:

- „T1a – Karcinom se nachází v endometriu (vnitřní výstelce dělohy) a může prorůst méně než do poloviny svalové vrstvy dělohy (myometria).
- T1b – Karcinom prorůstá z endometria do myometria. Prorostl více než do poloviny myometria, ale nerozšířil se mimo tělo děložní.
- T2 – Karcinom se rozšířil z těla dělohy a prorůstá do podpůrné vazivové tkáně děložního hrdla (tzv. stroma děložního hrdla). Nešíří se však mimo dělohu.
- T3a – Karcinom se rozšířil na vnější povrch dělohy a/nebo na vejcovody a vaječníky
- T3b – Karcinom se rozšířil do pochvy nebo do tkání kolem dělohy“ (THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2019, str 14-15, přeloženo autorkou)

N se dělí na:

- NX – nelze změřit
- N0 – karcinom se nerozšířil do okolních lymfatických uzlin
- N1, N2, N3 – nám udává do kolika a jakých uzlin se karcinom rozšířil. Jako u předchozího dělení, čím vyšší N, tím více lymfatických uzlin je napadeno

M se dělí na:

- MX – nelze změřit
- M0 – karcinom se nešíří do jiných míst po těle
- M1 – karcinom se rozšířil i do jiných míst v těle

R dělí na:

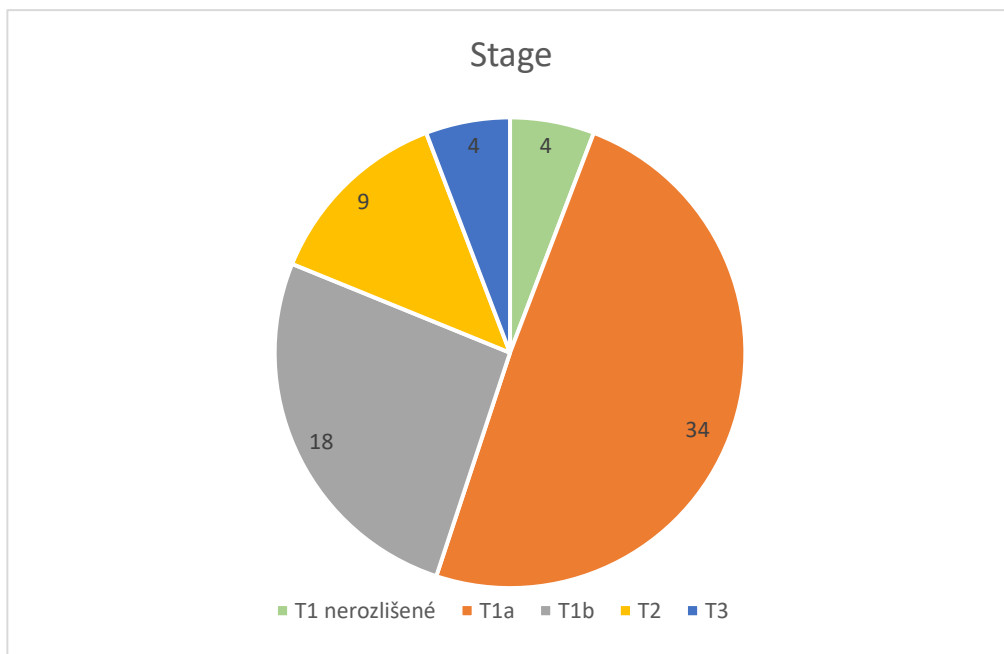
- R0 – nádor po léčbě zmizel
- R1 – nádor je mikroskopický
- R2 – nádor je makroskopický

Nejvíce případů bylo zařazeno do kategorie T1a N0, což znamená, že se „*karcinom nachází v endometriu (vnitřní výstelce dělohy) a může prorůst méně než do poloviny svalové vrstvy dělohy (myometria) a karcinom není rozšířen do okolních lymfatických tkání*“ (THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2019, str 14, přeloženo autorkou).

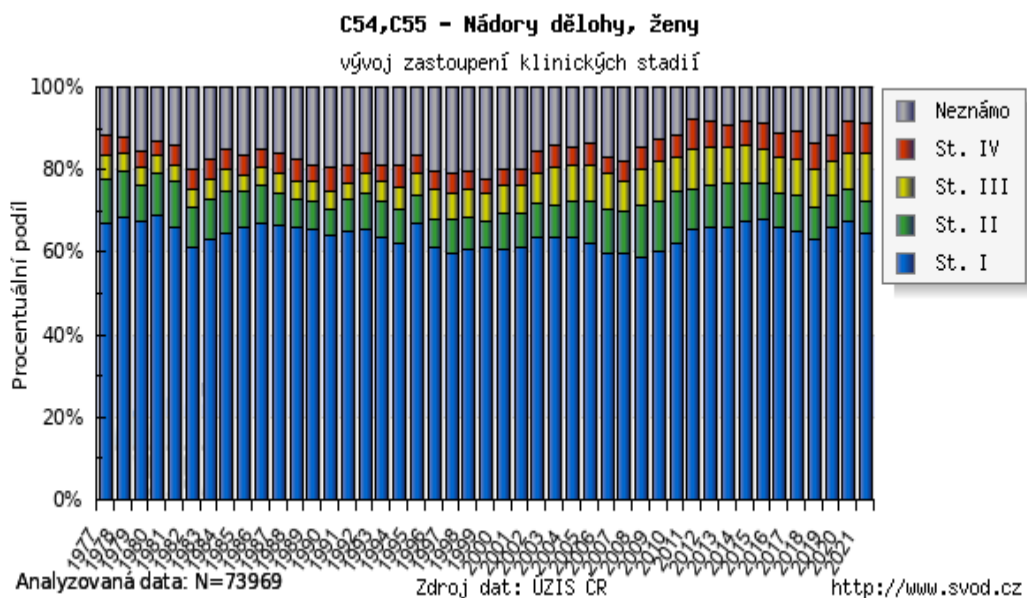
Druhá nejpočetnější kategorie byla T1b, to znamená, že se „*karcinom nachází v endometriu (vnitřní výstelce dělohy) a může prorůst méně než do poloviny svalové vrstvy dělohy (myometria)*.“ (THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM, 2019, str 14, přeloženo autorkou)

Stage	Počet
T1 nerozlišené	4
T1a	34
T1b	18
T2	9
T3	4

Tabulka 9 Stage nádorů, zdroj vlastní



Graf 7 Stage nádorů, zdroj vlastní



Graf 8 Stage nádorů, zdroj SVOD.cz

6 MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VLASTNOSTI

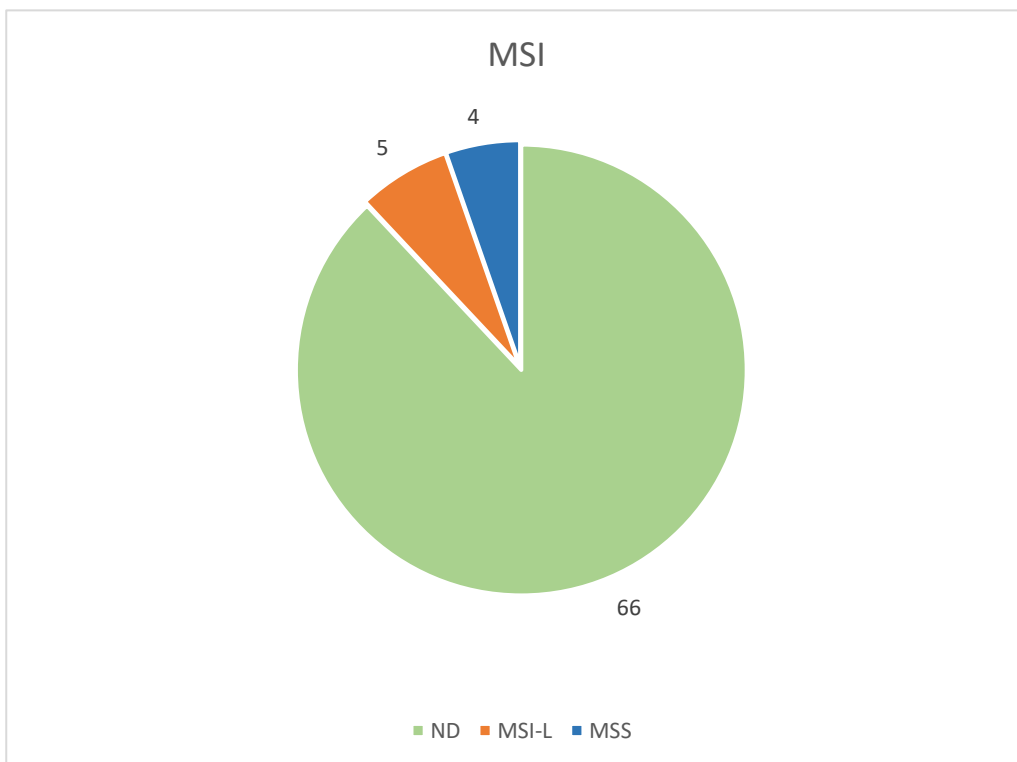
6.1 MSI

MSI (mikrosatelitní nestabilita). „*Mikrosatelity jsou oblasti opakující se DNA, které mění svou délku (vykazují nestabilitu), pokud oprava chyb nefunguje správně. Testování MSI zkoumá délku určitých mikrosatelitů DNA ze vzorku nádoru a zjišťuje, zda se prodloužily nebo zkrátily, což je měřítkem nestability.*“ (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018, přeloženo autorkou) Mnoho studií zkoumalo MSI, ovšem s rozdílnými výsledky. V některých výzkumech bylo vysoké MSI spojováno s vyšším gradem tumoru, nebo také vyšším stádiem (stage) nádoru. Jiné práce nenašli žádný vztah mezi MSI a gradem nebo stádiem nádoru. Tato skupina nádorů rovněž nese velký počet mutací, ačkoliv řádově nižší než *POLE* mutované EC

Z tabulky uvedené níže vyplývá, že největší počet případů připadá na neprovedené vyšetření (ND). U 5 případů byla zjištěna MSI-L, to znamená nízká hodnota a u 4 případů byla zjištěna MSS, což je mikrosatelitně stabilní nádor.

MSI	Počet
ND	66
MSI-L	5
MSS	4

Tabulka 10 MSI, zdroj vlastní

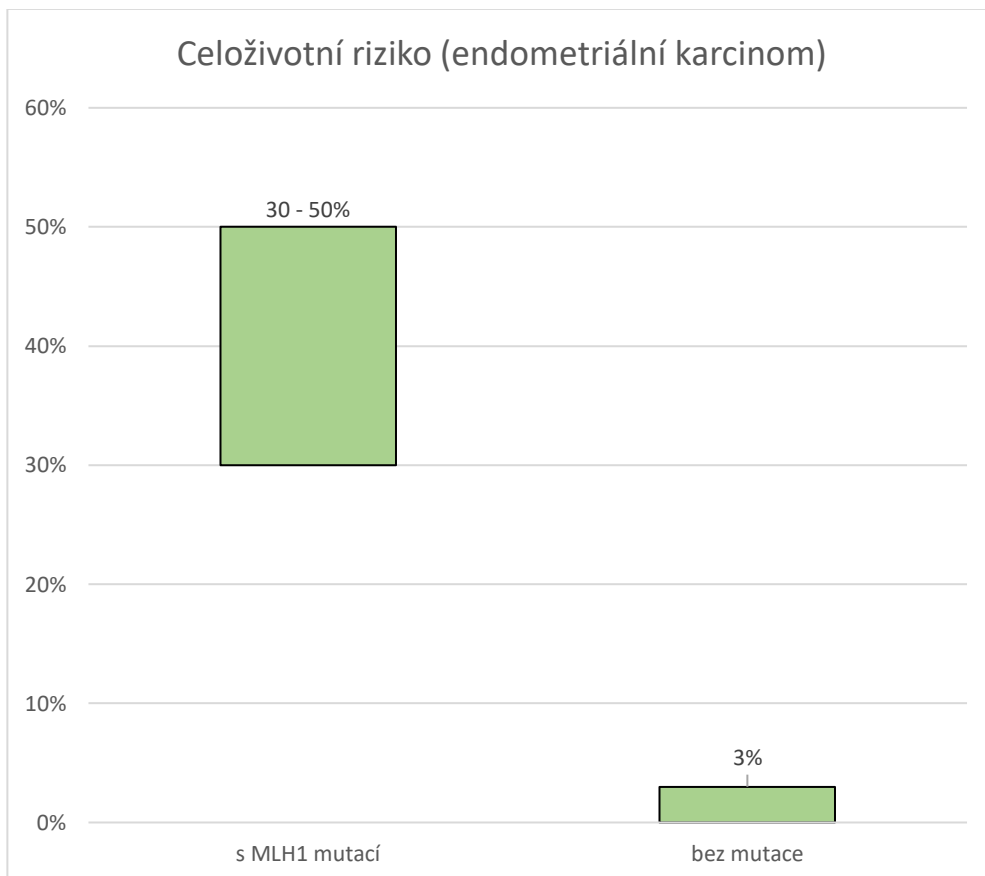


Graf 9 MSI, zdroj vlastní

6.2 MLH1met

Gen *MLH1*, je umístěn na 3. chromozomu. Patří mezi tzv. mismatch-repair geny, které se podílí na opravách chyb vzniklých při replikaci DNA.

*MLH1*met je metylace s následnou ztrátou exprese genu. U lidí, kteří mají dědičnou *MLH1* mutaci se většinou nachází nádorový biomarker MSI-H (vysoká mikrosatelitní nestabilita). Testování je nápomocné k tomu, že tyto nádory mohou s větší pravděpodobností reagovat na imunoterapii, konkrétně na inhibitory kontrolních bodů imunitního systému. Lidé s mutací mají o něco větší riziko karcinomu, především endometria a tlustého střeva. Celoživotní riziko pro ženy s touto mutací je u endometriálního karcinomu mezi 30 až 50 %. Pro ženy bez mutace jsou to 3 %.



Graf 10 *MLH1*, zdroj vlastní

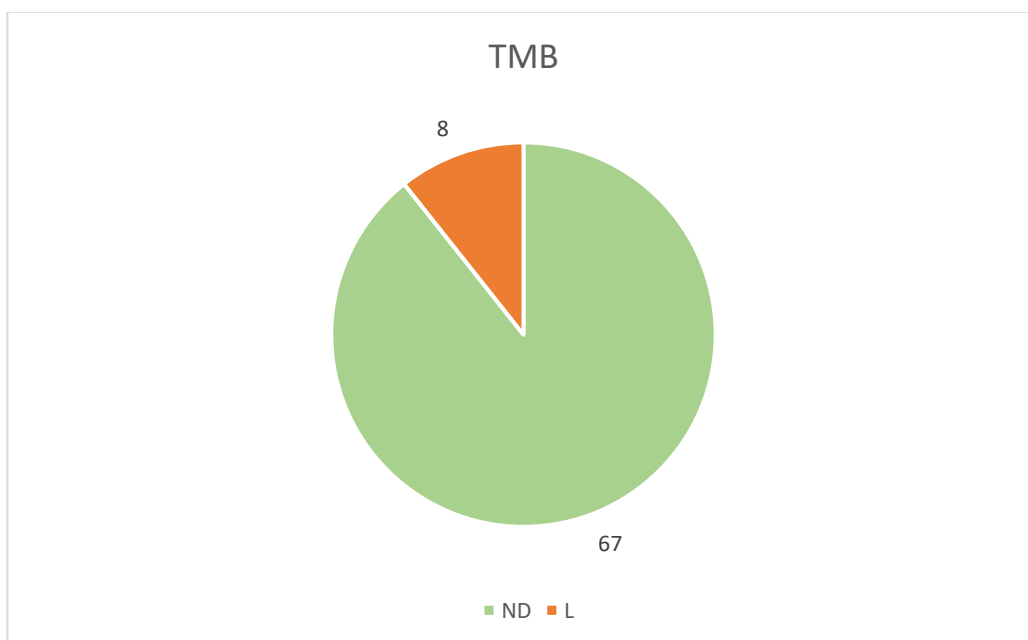
6.3 TMB

„TMB, zkratka pro tumor mutational burden neboli mutační zátěž. TMB udává celkový počet mutací v DNA abnormálních (nádorových) buněk. Znalost mutační zátěže může potencionálně ovlivnit léčbu. Pokud je mutační zátěž vysoká (vysoký počet mutací), je zde pravděpodobnost, že tyto nádory budou reagovat na jisté typy imunoterapie.“ (NCI DICTIONARY OF CANCER TERMS: tumor mutational burden, přeloženo autorkou).

V tabulce vidíme, že u většiny pacientek se toto vyšetření neprovádělo. U 8 případů vyšla hodnota TMB nízká.

TMB	Počet
ND	67
L	8

Tabulka 11 Mutační zátěž, zdroj vlastní



Graf 11 Mutační zátěž, zdroj vlastní

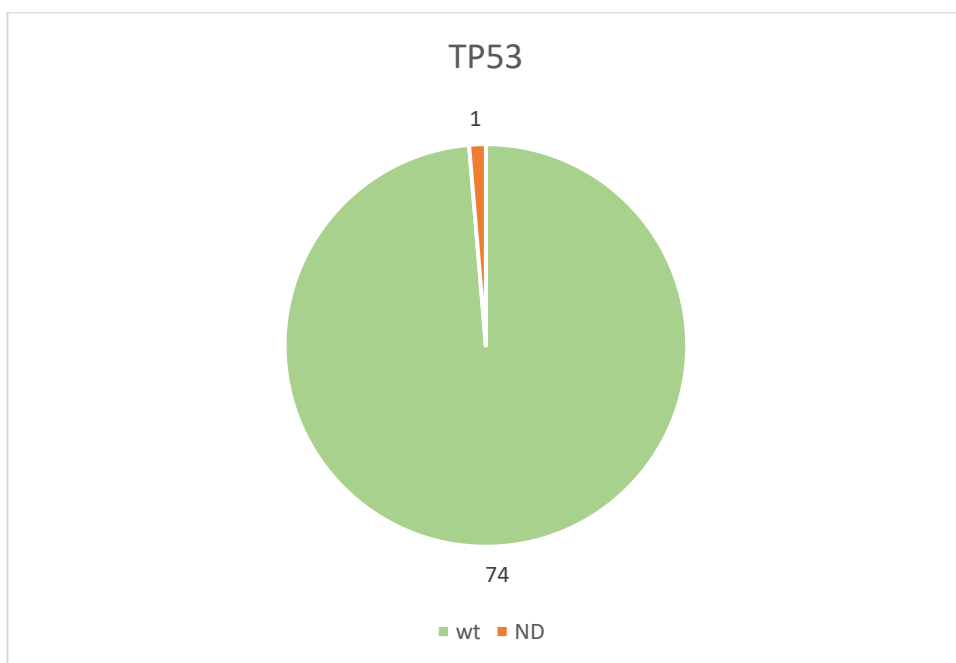
6.4 TP53

TP53 je tumor supreseový gen. Jeho produktem je protein p53, který byl v práci zmíněný v předchozí kapitole 4.2 – p53. Pro připomenutí protein p53 funguje jako transkripční faktor a v buňce rozpoznává poškozenou DNA. Mutace tohoto genu je detekována u čtvrtiny pacientek s diagnostikovaným endometriálním karcinodem. Mutací genu může dojít k inaktivaci proteinu p53 a ten pak není schopen zapojit se do procesu odstranění poškozené DNA a nekontrolovaný růst buněk může vést ke karcinomu. Pacientky s mutací *TP53* mají špatné výsledky, co se týče přežití a morfologicky jsou *TP53* mutované endometriální karcinomy zastoupeny high grade nádory

U 74 případů byl diagnostikovaný takzvaný wt neboli wild type, to znamená bez mutace. U 1 případu se test neprováděl.

<i>TP53</i>	Počet
Wt	74
ND	1

Tabulka 12 Mutace genu *TP53*, zdroj vlastní



Graf 12 Mutace genu TP53, zdroj vlastní

6.5 POLE

POLE, nebo také polymeráza epsilon. *POLE* se podílí na replikaci vedoucího vlákna DNA, tím, že kóduje DNA polymerázu ϵ . Poškozením této polymerázy se snižuje efektivita replikace. Mutace *POLE* nejsou tak časté, jejich výskyt se pohybuje okolo 10 % karcinomů endometria a jsou obvykle spojeny s dobrou prognózou i přes vysoký grade a stádium nádoru (přítomnost lymfovaskulární invaze, metastázy v lymfatických uzlinách, hluboká invaze do myometria). Pacientky s prokázanou mutací *POLE* měli větší mutační zátěž než pacientky bez této mutace. Mezi typické znaky *POLE*mut EC patří prezentace v relativně mladém věku. Testování poskytne možnost ovlivnit léčbu, protože pacientky s touto mutací často nevyžadují agresivní adjuvantní léčbu i přes vysoký grade a stádium.

U všech případů byl zjištěn wild type.

<i>POLE</i>	Počet
Wt	75

Tabulka 13 Mutace *POLE*, zdroj vlastní

6.6 Další molekulárně genetické změny

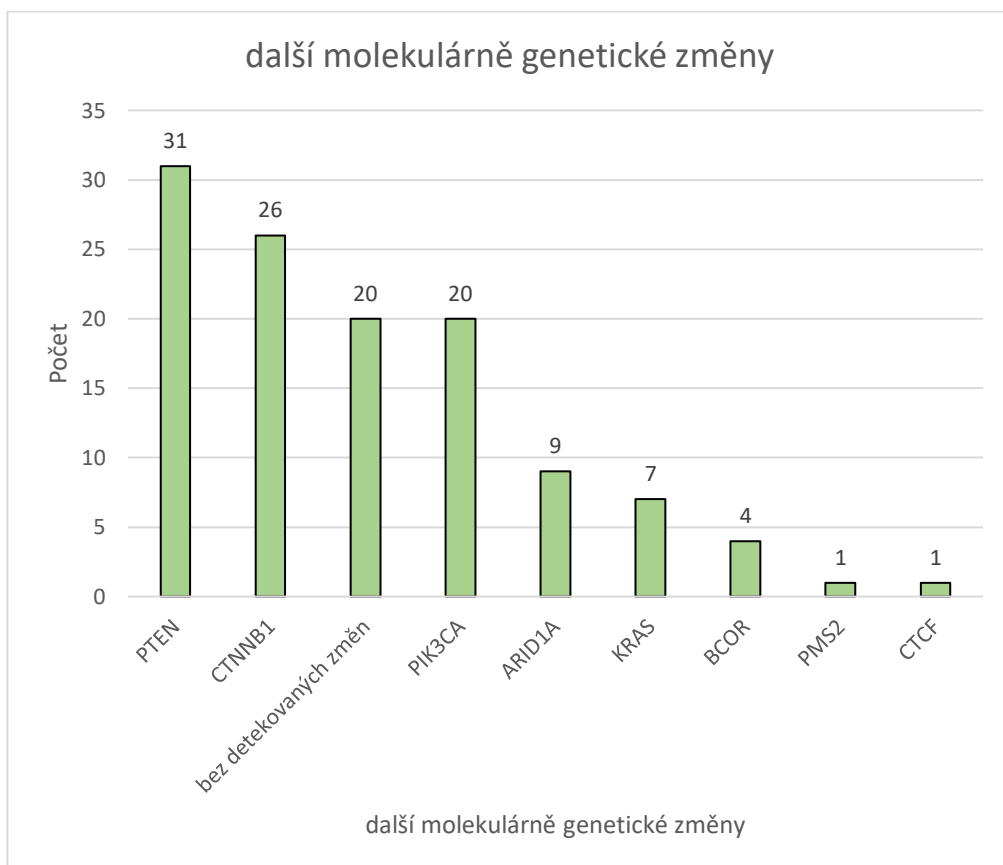
Nejpočetnější kategorií byly případy s mutací *PTEN*, často šlo o vícečetné mutace v jednotlivém nádoru. Analýza těchto výsledků je předmětem dalších výzkumných projektů plzeňského pracoviště. Dalších 26 případů připadalo na mutace *CTNNB1*. Jako třetí nejpočetnější byly dvě skupiny s 20 případy, a to skupina bez dalších molekulárně genetických změn, spolu s mutacemi genu *PIK3CA*.

„Gen CTNNB1 poskytuje instrukce pro tvorbu proteinu zvaného beta-kenin. Tento protein je přítomen v mnoha typech buněk a tkání, kde se nachází především na spojích, které spojují sousední buňky (adherenční spoje). Beta-kenin hraje důležitou roli při slepování buněk (buněčná adheze) a při komunikaci mezi buňkami.“ (MEDLINEPLUS – *CTNNB1* gene, 2018, str. 1, přeloženo autorkou) Nádory s prokázanou mutací genu *CTNNB1* mají nižší míru lymfatické invaze a větší možnost, že se onemocnění bude nacházet v grade 1 nebo 2.

„Gen PTEN se podílí na vzniku enzymu, který slouží jako nádorový supresor. Což znamená, že se podílí na regulaci buněčného dělení. Brání buňkám v příliš rychlém nebo nekontrolovaném růstu a dělení.“ (MEDLINEPLUS – *PTEN* gene, 2021, str. 1, přeloženo autorkou). Mutaci tohoto genu se přisuzuje pokročilejší stádium a metastatické chování.

další molekulárně genetické změny	Počet
<i>PTEN</i>	31
<i>CTNNB1</i>	26
bez detekovaných změn	20
<i>PIK3CA</i>	20
<i>ARID1A</i>	9
<i>KRAS</i>	7
<i>BCOR</i>	4
<i>PMS2</i>	1
<i>CTCF</i>	1

Tabulka 14 Další molekulárně genetické změny, zdroj vlastní



Graf 13 Další molekulárně genetické změny, zdroj vlastní

7 DISKUZE

V souladu se zjištěními velkých publikovaných studií a údajů českého národního registru nádorů, nejčastějším histologickým typem karcinomu endometria v naší sestavě byl endometriální karcinom. Nejčastěji se jednalo o dobře diferenciované adenokarcinomy grade 1. Většinou šlo o tumory větší než 10 mm u pacientek nad 60 let. Konkrétně, nejvyšší počet případů byl zaznamenán v rozmezí 60 až 70 let. Dle údajů národního registru byl nejvyšší počet případů diagnostikován u pacientek věku 69 až 79. I přes mírný rozdíl, průběh křivky kopíruje celonárodní data.

Po srovnání grafu 14 Stage nádorů ze stránek SVOD.cz a vlastního grafu 8, jsou si data ohledně Stage karcinomů velice podobná. Nejpočetnější skupinou jsou v obou grafech karcinomy se stage I.

Vzhledem k aktuálnosti tématu a začátku klinických studií po celém světě nejdříve od roku 2020 je délka klinického sledování u všech pacientek s molekulárně geneticky vyšetřovaným karcinomem endometria omezená. V naší sestavě je průměrná délka sledování 9 měsíců. Komplexní vyhodnocování tak může přinášet ještě další výsledky v budoucnosti.

Způsob vyšetřování nádoru endometria v laboratoři se v jednotlivých institucích liší a závisí od konkrétních podmínek systému zdravotní péče a možností dané laboratoře, tím jsou určené detaily použitého vyšetřovacího algoritmu i typ vyšetřovaného vzorku. Zejména, jestli se jedná o materiál z kyretáže dutiny děložní, nebo o využití vzorku z hysterektomie.

„Jednou z největších skupin endometriálních karcinomů je skupina s nesespecifickým molekulárním profilem (NSMP). Zjistili jsme přítomnost mutací mnoha sledovaných genů v těchto karcinomech a je možné předpokládat, že dojde k vyčleňování dalších podskupin na základě přítomnosti konkrétních mutací v kombinaci se specifickými biologickými vlastnostmi daného typu karcinomu. Přínos molekulární klasifikace se již projevil i v nověji publikované klasifikaci Stage karcinomu endometria dle FIGO z roku 2023, která kombinuje tradiční parametry s molekulárně genetickými a dochází díky tomu k významným změnám a k posunům jednotlivých typů karcinomů do různých kategorií biologického rizika.“ (BEREK et al., 2023)

8 ZÁVĚR

Nejnovější vývoj v klasifikaci endometriálních karcinomů, který nastal po zadání projektu této bakalářské práce potvrzuje význam tématu. Změny v klasifikaci a managementu pacientek publikované v roce 2023 a 2024 podle doporučení světových organizací FIGO, ESMO, ESGO a ESP zdůrazňují význam molekulárně-genetického testování endometriálních karcinomů.

Zjištění této práce jsou v souladu se všemi důležitými doposud publikovanými závěry mezinárodních studií. Endometriální karcinomy jsou diagnostikovány ve FN Plzeň od roku 2020 tak, že výsledky jsou přímo použitelné k aplikaci nové verze stratifikace pacientek podle FIGO 2023 a k výběru pacientek vhodných pro cílenou léčbu v rámci klinických studií.

BIBLIOGRAFIE

ABDOL MANAP Nurliza, KWANG NG Beng, PHON Su Ee, ABDUL KARIM Abdul Kadir, LIM Pei Shan et al. Endometrial Cancer in Pre-Menopausal Women and Younger: Risk Factors and Outcome. [online]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022, vol. 19, issue. 15, 9059, str 1 [cit. 2024-03-12]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijerph19159059>.

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):383-394. [cit. 2023-03-21]. doi: 10.1002/ijgo.14923.

Centers for Disease Control and Prevention. Hereditary Colorectal (Colon) Cancer: Microsatellite Instability (MSI) screening. [online]. 13.9.2018 [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: https://www.cdc.gov/genomics/disease/colorectal_cancer/MSI.htm

CORNFORTH, Tracee, RAINFORD, MD, Monique, ed. The Endometrium and Its Role in Reproductive Health: Periods, Pregnancy, and Potential Problems. *Verywellhealth* [online]. Updated on April 13, 2023 [cit. 2023-04-14]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/what-is-the-endometrium-2721857>

CONCIN N, MATIAS-GUIU X, VERGOTE I et al. ESGO/ ESTRO/ ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39. [cit. 2023-03-21]. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230

FAYED, Lisa, DORU, MD, Paul, ed. Endometrial cancer guide: Causes and Risk Factors of Endometrial Cancer. *Verywellhealth* [online]. [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/endometrial-cancer-risk-factors-514017>

GESUNDHEIT.GV.AT. Rakovina dělohy: co to je? *Národní zdravotnický informační portál* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1342-rakovina-delohy-co-to-je>. ISSN 2695-0340.

GALAN, RN, Nicole, GAGANDEEP Brad, MD, ed. Endometrial Cancer Guide: What Is Endometrial Cancer? *Verywellhealth* [online]. Updated on February 11, 2022 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/endometrial-cancer-overview-2616643>

HOFFMAN Barbara, SCHORGE John, SCHAFFER Joseph, HALVORSON Lisa, BRADSHAW Karen, CUNNINGHAM F. *Williams gynecology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2012. [cit. 2023-03-12]. ISBN 978-0-07-171672-7

HU, HILAKIVI-CLARKE leena a CLARKE robert. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncology Letters* [online]. Department of Oncology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington D.C. 20057, USA, 2015, 12. 2. 2015, **9**(4), 1495 [cit. 2023-03-12]. ISSN 1792-1074. doi:10.3892/ol.2015.2962

International Agency for Research on Cancer (2014). *World Cancer Report 2014*. World Health Organization. Chapter 5.12. [cit. 2023-03-12]. ISBN 978-92-832-0429-9

KHEIRELSEID, Dr. Elrasheid A. H., Nicola MILLER, Kah Hoong CHANG, Catherine CURRAN, Emer HANNESSEY, Margaret SHEEHAN a Michael J. KERIN. Mismatch repair protein expression in colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology* [online]. Department of Surgery, National University of Ireland Galway, Ireland, Prosinec 2013, **4**(4), [cit. 2023-03-20]. ISSN 2078-6891. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.021

KLÁT, Jaroslav, MLADĚNKA Aleš a MATEJKOVÁ Eva. The role of L1CAM as a prognostic factor in endometrial cancer. *Onkologie* [online]. 2018, **12**(1), str. 30 [cit. 2023-03-21]. ISSN 18024475. doi:10.36290/xon.2018.007

LEPORE SIGNORILE, Martina; DISCIGLIO, Vittoria; DI CARLO, Gabriella; PISANI, Antonio; SIMONE, Cristiano et al. From Genetics to Histomolecular Characterization: An Insight into Colorectal Carcinogenesis in Lynch Syndrome. [online]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, roč. 22, č. 13. [cit. 2024-03-16]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms22136767>.

MA Jun, LEDBETTER Nancy, GLENN Lyn. Testing Women With Endometrial Cancer for Lynch Syndrome: Should We Test All? *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* [online]. 2013, **4**(5) [cit. 2023-03-12]. ISSN 21500878. doi:10.6004/jadpro.2013.4.5.4

MedlinePlus. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). CTNNB1 gene: catenin beta 1. *MedlinePlus* [online]. Updated 2018, str. 1 [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/ctnnb1/>

MedlinePlus. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). PTEN gene: phosphatase and tensin homolog. [online]. 1. 6. 2021, str 1 [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/pten/>

MOMENI-BOROUJENI A, NGUYEN B, VANDERBILT Cm, LADANYI M, ABU-RUSTUM Nr, AGHAJANIAN C, ELLENSON Lh, WEIGELT B, SOSLOW Ra. Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile. *Mod Pathol*. 2022 Sep;35(9). [cit. 2023-03-21]. doi: 10.1038/s41379-022-01066-y. PMID: 35365770; PMCID: PMC9427676.

NÁLEŽINSKÁ, MUDr. Monika a MUDr. CHOVANEC Josef, PH.D. Pacient a rodina: Nádorové onemocnění těla děložního. *Www.linkos.cz* [online]. MOÚ, odd. gynekologické onkologie (OGYN), 27. 1. 2007, aktualizováno 10. 12. 2022 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/gynekologicke-nadory-c51-54-c56-57/nadorove-onemocneni-tela-delozniho/>

National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms: tumor mutational burden. *National Cancer Institute* [online]. [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-mutational-burden>

National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms: variant of uncertain significance. *Cancer.gov* [online]. [cit. 2023-03-21]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/variant-of-uncertain-significance>

National Cancer Institute: tumor heterogeneity. *Www.cancer.gov* [online]. United States of America [cit. 2023-03-24]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-heterogeneity>

The American Cancer Society medical and editorial content team. *Endometrial Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging: Endometrial Cancer Stages* [online]. United States of America, 27.3.2019, 11-14 [cit. 2023-03-21]. 1.800.227.2345. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>

VERMIJ Lisa; SMIT Vincent; NOUT Remi a BOSSE Tjalling. Incorporation of molecular characteristics in to endometrial cancer management. Online. *Histopathology*. 2020, roč. 76, č. 1, s. 52-53. [cit. 2024-03-12]. ISSN 0309-0167. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/his.14015>.

WEIDERPASS E, ADAMI Ho, BARON Ja, MAGNUSSON C, BERGSTRÖM R, LINDGREN A, CORREIA N, PERSSON I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999. 7;91(13). [cit. 2024-03-12]. doi: 10.1093/jnci/91.13.1131. PMID: 10393721.

PŘÍLOHY

Výchozí tabulka

	HISTOPATOLOGICKÉ VLASTNOSTI		
	histologický typ nádoru	grade	velikost nádoru (mm)
1	endometroidní karcinom	1	NA
2	endometroidní karcinom	1	3x2x1,5
3	endometroidní karcinom	1	8x5x5
4	endometroidní karcinom	1	40x30x18
5	endometroidní karcinom	1	6x4x3
6	endometroidní karcinom	1	(30x10x5) + (4,5x3,5x1,8)
7	světlobuněčný adenokarcinom	NA	5x4x1
8	endometroidní karcinom	1	18x7x10
9	endometroidní karcinom	1	15x28
10	endometroidní karcinom	1	20x8x5
11	endometroidní karcinom	1	25x32x15
12	endometroidní karcinom	1	35x10x3
13	endometroidní karcinom	1	110x80x110
14	endometroidní karcinom	1	NA
15	endometroidní karcinom	2 až 3	15x7x5
16	endometroidní karcinom, mezo-nephric-like	3	22x18
17	endometroidní karcinom	1	49x47x30
18	endometroidní karcinom	1	(55x55x30) + (60x35x20)
19	endometroidní karcinom	1	45x40x25
20	endometroidní karcinom	1	18x10x3
21	endometroidní karcinom	1	15x10x10
22	endometroidní karcinom	2	20x8x25
23	endometroidní karcinom	3	(60x32x20) +(35x30x35)
24	endometroidní karcinom	1	35x17x30
25	endometroidní karcinom	1	NA
26	endometroidní karcinom	1	32x26x33
27	endometroidní karcinom	1	NA
28	endometroidní karcinom	1	NA
29	endometroidní karcinom	3	25x20x5
30	endometroidní karcinom	1	40x40x6
31	endometroidní karcinom	1	27x18x8
32	endometroidní karcinom	2	15x10x3
33	endometroidní karcinom	1	4x4x2
34	endometroidní karcinom	1	9x8x5
35	endometroidní karcinom	2	38x13x8
36	endometroidní karcinom	1	30x20x20
37	endometroidní karcinom	1	40x20x15
38	endometroidní karcinom	1	35x20x12
39	endometroidní karcinom	2	20x12x3
40	endometroidní karcinom	1	10, 15, 5

41	endometroidní karcinom	1	NA
42	endometroidní karcinom	1	NA
43	endometroidní karcinom	1	NA
44	endometroidní karcinom	1	30x38
45	endometroidní karcinom	1	16x7x3
46	endometroidní karcinom	2	23x14x12
47	endometroidní karcinom	2	25x15x12
48	endometroidní karcinom	1	37x35x20
49	endometroidní karcinom	1	34x29x30
50	endometroidní karcinom	1	NA
51	endometroidní karcinom	2	12x6x13
52	endometroidní karcinom	2	NA
53	endometroidní karcinom	1	NA
54	endometroidní karcinom	1	12x5x2
55	endometroidní karcinom	1	NA
56	endometroidní karcinom	1	NA
57	endometroidní karcinom	2	35x15x25
58	endometroidní karcinom	1	35
59	endometroidní karcinom	1	23x23x5
60	endometroidní karcinom	1	20x10x10
61	endometroidní karcinom	1	25x24x8
62	endometroidní karcinom	1	40
63	endometroidní karcinom	1	6x3x2
64	endometroidní karcinom	3	30x35x25
65	endometroidní karcinom	1	35x5x14
66	endometroidní karcinom	1	10x8x5
67	endometroidní karcinom	1	27x16x40
68	endometroidní karcinom	1	8, 6
69	endometroidní karcinom	1	diam. 25
70	endometroidní karcinom	2	zatím pouze kyreta
71	endometroidní karcinom	1	44x27x48
72	endometroidní karcinom	2	10x3x5
73	endometroidní karcinom	1	zatím pouze kyreta
74	endometroidní karcinom	2	zatím pouze kyreta
75	endometroidní karcinom	1	22x22x10

	IMUNOHISTOCHEMIE		
	MMR	p53	L1-CAM
1	P	Normal	ND
2	P	Normal	ND
3	P	Normal	ND
4	P	Normal	ND
5	P	Normal	ND
6	p	Normal	ND
7	p	Normal	ND
8	p	Normal	ND
9	p	Normal	ND
10	p	Normal	ND
11	p	Normal	ND
12	p	Normal	ND
13	p	Normal	ND
14	p	Normal	ND
15	p	Normal	ND
16	p	Normal	ND
17	p	Normal	ND
18	p	Normal	ND
19	p	Normal	ND
20	p	Normal	ND
21	p	Normal	ND
22	p	Normal	ND
23	p	ND	ND
24	p	Normal	ND
25	p	Normal	ND
26	p	Normal	ND
27	p	ND	ND
28	p	Normal	ND
29	p	Normal	ND
30	p	Normal	ND
31	p	Normal	ND
32	p	Normal	ND
33	p	Normal	ND
34	p	normal	ND
35	p	normal	ND
36	p	Normal	ND
37	p	Normal	ND
38	p	Normal	ND
39	p	Normal	ND
40	p	nádor vykrájen	ND
41	p	Normal	ND
42	p	Normal	ND

43	p	Normal	ND
44	p	Normal	ND
45	p	Normal	ND
46	p	Normal	ND
47	p	Normal	ND
48	p	heterogenous	ND
49	p	Normal	ND
50	p	Normal	ND
51	p	Normal	ND
52	p	Normal	ND
53	p	Normal	ND
54	p	Normal	ND
55	p	Normal	ND
56	p	Normal	ND
57	p	ND	ND
58	p	Normal	ND
59	p	Normal	ND
60	p	Normal	ND
61	p	Normal	ND
62	p	ND	ND
63	p	ND	ND
64	p	Normal	ND
65	p	Normal	ND
66	p	Normal	ND
67	p	Normal	ND
68	p	ND	ND
69	p	Normal	Negat
70	p	Normal	Negat
71	p	Normal	Negat
72	p	Normal	Negat
73	p	Normal	Negat
74	p	Normal	ND
75	p	Normal	ND

	KLINICKÉ VLASTNOSTI		
	věk	Follow-up (months)	PFS (months)
1	71	(24/9/20) 25	25
2	61	(13/1/21) +(29/1/21) 17	17
3	57	(15/1/21) 23	23
4	68	(22/1/21)22	22
5	64	(27/1/21)21	21
6	71	(22/2/21) +(18/3/21)8	8
7	73	(22/2/21)14	14
8	52	(26/3/21)18	18
9	62	(6/4/21) 17	17
10	34	(16/4/21) 18 + (4/3/21)	18
11	74	(22/4/21) 14	14
12	63	(26/4/21) 12	12
13	71	(4/5/21) 19	19
14	58	(14/5/21)13	13
15	85	(31/5/21) 17	17
16	72	(3/6/21) 15	15
17	78	(4/6/21)15	15
18	68	(30/6/21) + (16/7/21) 15	15
19	43	(8/7/21)14	14
20	66	(17/5/21) + (9/7/21) 9	9
21	57	(26/7/21) + (10/9/21) 14	14
22	65	(29/7/21)15	15
23	61,63	(15/12/18) + (31/8/21)	45
24	75	(8/9/21)	NA
25	56	(10/9/21)14	14
26	87	(29/9/21)13	13
27	61	(24/9/21)12	12
28	56	(30/9/21)14	14
29	68	(30/9/21)1	1
30	52	(11/10/21) 2	2
31	84	(15/10/21) 1	1
32	73	(19/10/21) 4	4
33	83	(25/10/21) 13	13
34	67	(15/11/21) 12	12
35	57	(3/12/21) 8	8
36	70	(10/12/21) 9	9
37	56	(17/12/21) 11	11
38	71	(14/1/22) 9	9
39	63	(20/1/22) 10	10
40	55	(10/1/22) 6	6
41	67	(13/1/22) 10	10
42	83	(20/1/22) 9	9
43	58	(28/1/22) 8	8
44	50	(17/2/22) 7	7

45	59	(8/2/22) 10	10
46	79	(11/3/22) 7	7
47	62	(2/3/22) 7	7
48	54	(14/3/22) + (29/4/22) 4	4
49	46	(14/3/22) 7	7
50	48	(29/4/22) 7	7
51	77	(11/4/22) + (27/5/22) 8	8
52	43	(22/4/22) 4	4
53	56	(13/5/22) 1	1
54	39	(18/5/22) 7	7
55	46	(19/5/22) 5	5
56	61	(2/6/22) 6	6
57	75	(24/6/22) 5	5
58	66	(8/7/22) 5	5
59	64	(28/6/22) 5	5
60	68	(19/4/22) 7	7
61	73	(10/8/22) 2	2
62	57	(12/8/22) 4	4
63	65	(29/8/22) 3	3
64	72	(12/10/22) 2	2
65	45	(4/11/22) 1	1
66	71	(22/11/22) 1	1
67	50	(9/11/22) 1	1
68	65	(4/11/22) 1	1
69	45	(26/1/2023) 1	1
70	69	(3/1/2023) 2	2
71	60	(12/2/2023) 1	1
72	68	(10/1/2023) 2	2
73	67	(31/1/2023) 1	1
74	68	(9/2/2023) 1	1
75	57	(14/1/2023) 2	2

	KLINICKÉ VLASTNOSTI	
	Clinical status (AW, AWD, DOD)	Stage (pT, at the time of DG)
1	(25/10/22) AW	T1a N0
2	(21/6/22) AW	T1b N0 M0
3	(8/12/22) AW	T1 N0
4	(23/11/22) AWD	T1b NX MX
5	(13/10/22) AW	T1b N0
6	(4/11/21) AW	T2 N0
7	(11/5/22) AWD	NA
8	(15/9/22) AW	T1b N0
9	(8/9/22) AW	T1a
10	(3/11/22) AW	T1a N0
11	(16/6/22) AW	T1a N0
12	(26/4/22) AW	T1a N0
13	(1/12/22) AW	T1b
14	(28/6/22) AW	T1a N0
15	(1/11/22) AW	T1a N0 M0
16	15/9/22 DOR	T1b2
17	(9/9/22) AW	T2 N0 M0
18	(19/9/22) AW	T1b N0
19	(15/9/22) AW	T2 N0
20	(24/2/22) AW	T1a
21	(3/10/22) AW	T1b N0
22	(13/10/22) AW	T1a
23	(13/9/22) AWD	T1b N1(mi) (sn), MX, R0
24	NA	T2 N1
25	(2/11/22) AW	T1a N0 (sn)
26	(14/11/22) AWD	T1b N0 M0
27	(3/10/22) AW	T2 N0 M0
28	(25/11/22) AW	T1a N0 M1
29	(23/10/21) AWD	inoperabilní
30	(30/12/21) AW	T1 N0 (0/2 sn) M0
31	(4/11/21) AW	T1a N0
32	(24/2/22) AW	T2 N0 (sn) M0 R0
33	(12/12/22) AW	T1 N0
34	(13/12/22) AWD	T1a N0
35	(27/9/22) AW	T3a N0
36	(17/10/22) AW	T1b N0
37	(14/11/22) AW	T1b N0
38	(17/10/22) AW	T1a N0
39	(14/12/22) AW	T1b N0 (0/4 sn)
40	(4/8/22) AW	T1a NX MX
41	(30/11/22) AW	NA
42	(20/10/22) AW	T2 N0 M0
43	(3/10/22) AW	T1a N0
44	(6/10/22) AW	T1a

45	(16/12/22) AW	T1a
46	(17/10/22) AW	T1b N0 M0
47	(10/10/22) AW	T1a N0
48	(21/7/22) AW	T1b N0
49	(22/10/22) AWD	T1a N0
50	(1/12/22) AW	T1a N0
51	(20/12/22) AW	T3b N0
52	(1/9/22) AW	T1b NX
53	(1/6/22) AW	T1a N0
54	(5/12/22) AW	T3a
55	((9/11/22) AW	T1a
56	(14/12/22) AWD	T1a N0
57	(25/11/22) AW	T3a N0
58	(19/12/22) AW	T1a
59	(21/12/22) AWD??	NA
60	(13/12/22) AW	T1a
61	(8/11/22) AW	T1a
62	(12/12/22) AW	T1a N0
63	(6/12/22) AWD	T1a N0 (0/1 sn)
64	(20/12/22) AW	T2 N0 R0
65	(21/12/22) AW?	T1a
66	(22/12/22) AWD	T1 N0 M0
67	(7/12/22) AWD?	T1a
68	(6/12/22) AWD	T1a N0
69	(26/1/2023) AW	T1a N0
70	(3/1/2023) AW	Unknown
71	(12/2/2023) AW	T1b
72	(10/1/2023) AWD	T1a N0
73	(31/1/2023) AW	T2
74	(9/2/2023) AWD	Unknown
75	(14/1/2023) AW	T1b

	MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VLASTNOSTI			
	MSI	MLH1met	TMB	TP53
1	MSI-L	ND	L	wt
2	MSS	ND	L	wt
3	MSI-L	ND	L	wt
4	MSI-L	ND	L	wt
5	MSI-L	ND	L	wt
6	MSS	ND	L	wt
7	MSI-L	ND	L	wt
8	ND	ND	ND	wt
9	ND	ND	ND	wt
10	MSS	ND	L	wt
11	ND	ND	ND	wt
12	ND	ND	ND	wt
13	ND	ND	ND	wt
14	ND	ND	ND	wt
15	ND	ND	ND	wt
16	ND	ND	ND	wt
17	ND	ND	ND	wt
18	ND	ND	ND	wt
19	ND	ND	ND	wt
20	ND	ND	ND	wt
21	ND	ND	ND	wt
22	ND	ND	ND	wt
23	MSS	ND	ND	wt
24	ND	ND	ND	wt
25	ND	ND	ND	wt
26	ND	ND	ND	wt
27	ND	ND	ND	wt
28	ND	ND	ND	wt
29	ND	ND	ND	wt
30	ND	ND	ND	wt
31	ND	ND	ND	wt
32	ND	ND	ND	wt
33	ND	ND	ND	wt
34	ND	ND	ND	wt
35	ND	ND	ND	wt
36	ND	ND	ND	wt
37	ND	ND	ND	wt
38	ND	ND	ND	wt
39	ND	ND	ND	wt
40	ND	ND	ND	wt
41	ND	ND	ND	wt
42	ND	ND	ND	wt
43	ND	ND	ND	wt
44	ND	ND	ND	wt
45	ND	ND	ND	wt

46	ND	ND	ND	wt
47	ND	ND	ND	wt
48	ND	ND	ND	wt
49	ND	ND	ND	wt
50	ND	ND	ND	wt
51	ND	ND	ND	wt
52	ND	ND	ND	wt
53	ND	ND	ND	wt
54	ND	ND	ND	wt
55	ND	ND	ND	wt
56	ND	ND	ND	wt
57	ND	ND	ND	wt
58	ND	ND	ND	wt
59	ND	ND	ND	wt
60	ND	ND	ND	ND
61	ND	ND	ND	wt
62	ND	ND	ND	wt
63	ND	ND	ND	wt
64	ND	ND	ND	wt
65	ND	ND	ND	wt
66	ND	ND	ND	wt
67	ND	ND	ND	wt
68	ND	ND	ND	wt
69	ND	ND	ND	wt
70	ND	ND	ND	wt
71	ND	ND	ND	wt
72	ND	ND	ND	wt
73	ND	ND	ND	wt
74	ND	ND	ND	wt
75	ND	ND	ND	wt

	MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VLASTNOSTI	
	POLE	další molekulárně genetické změny
1	wt	None
2	wt	CTNNB1, PTEN
3	wt	None
4	wt	PIK3CA
5	wt	CTNNB1, PTEN
6	wt	CTNNB1
7	wt	None
8	wt	PTEN
9	wt	KRAS, PTEN
10	wt	CTNNB1, PIK3CA, PTEN, PTEN, CTCF
11	wt	PTEN
12	wt	CTNNB1, PIK3CA
13	wt	ARID1A, BCOR, KRAS, PIK3CA
14	wt	PIK3CA
15	wt	ARID1A, KRAS, PIK3CA, PTEN
16	wt	PIK3CA
17	wt	CTNNB1, PIK3CA, PTEN
18	wt	CTNNB1
19	wt	CTNNB1
20	wt	BCOR
21	wt	None
22	wt	CTNNB1, PTEN
23	wt	PIK3CA, PTEN, PMS2
24	wt	none
25	wt	none
26	wt	CTNNB1, PIK3CA
27	wt	none
28	wt	KRAS
29	wt	ARID1A, BCOR, CTNNB1, PTEN
30	wt	CTNNB1
31	wt	PTEN
32	wt	CTNNB1
33	wt	ARID1A, CTNNB1, PTEN
34	wt	CTNNB1, PTEN
35	wt	CTNNB1
36	wt	PIK3CA
37	wt	CTNNB1
38	wt	PTEN
39	wt	CTNNB1
40	wt	PTEN
41	wt	none
42	wt	PIK3CA, PTEN
43	wt	none
44	wt	CTNNB1

45	wt	PIK3CA, PTEN
46	wt	none
47	wt	PIK3CA
48	wt	CTNNB1, PIK3CA, PTEN
49	wt	ARID1A, PIK3CA, PTEN, KRAS
50	wt	none
51	wt	PTEN
52	wt	PTEN
53	wt	none
54	wt	PIK3CA, CTNNB1
55	wt	none
56	wt	none
57	wt	PIK3CA, CTNNB1, BCOR
58	wt	none
59	wt	ARID1A, PIK3CA, CTNNB1
60	wt	none
61	wt	PTEN, KRAS
62	wt	none
63	wt	PTEN, PIK3CA
64	wt	KRAS
65	wt	PTEN
66	wt	none
67	wt	CTNNB1, PTEN
68	wt	PTEN
69	wt	none
70	wt	PTEN, ARID1A, CTNNB1
71	wt	CTNNB1
72	wt	none
73	wt	ARID1A, PTEN
74	wt	PTEN
75	wt	ARID1A, PTEN

Tabulka 15 Výchozí tabulka, zdroj FN plzeň