

MOLEKULARE KLASSIFIKATION DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Im Rahmen des „Cancer Genome Atlas“-Projektes (TCGA) und weitergehender Validierungsstudien wurden vier molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms identifiziert: Der *POLE* ultramutierte, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte, der mikrosatellitenstabile sowie der seröse Subtyp (*TP53*-mutiert). Auf diesen Ergebnissen basierend ist eine morpho-molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms erarbeitet worden, die prognostisch relevant ist und zunehmend für therapeutische Entscheidungen genutzt wird. Der diagnostische Algorithmus ist auf unserer Webseite in der Abbildung „Molekularpathologie zur S3-Leitlinie Endometriumkarzinom“ zusammengefasst.

INDIKATION

Entsprechend der neuen S3-Leitlinie vom September 2022 für die molekulare Diagnostik beim Endometriumkarzinom ist die Bestimmung des *POLE*-Mutationsstatus, zusammen mit der immunhistochemischen Analyse des Tumorsuppressor-Proteins p53 und der Mismatch-Repair (MMR)-Proteine wichtig. Bei den MMR-Proteinen erfolgt optimalerweise eine parallele Testung der vier Marker MLH-1, PMS-2, MSH-2 und MSH-6. Der bei uns durchgeführte Analyse-Algorithmus entspricht der S3-Leitlinie und erfasst darüber hinaus die zur individualisierten und risiko-adaptierten Therapiegestaltung wichtigen Marker L1CAM (Immunhistochemie) und *CTNNB1* (Mutationsanalyse des Exon 3).

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die oben genannten immunhistochemischen Analysen sowie *POLE*- (und ggf. *CTNNB1*)-Mutationsanalysen können an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntem Paraffinmaterial.

NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe geeignete Fälle für die Immunhistochemie auswählen und zudem Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die DNA-Isolation in ein Gefäß überführt werden. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der genomischen DNA die relevanten Bereiche des *POLE*-Gens (und bei Auswahl des *CTNNB1*-Gens) vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. Für diese Untersuchungen werden die Exone 9, 10, 11, 12, 13 und 14 des *POLE*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

Vermij L et al. (2020): *Histopathology* 76:52-63. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management.

Carlson J & McCluggage WG (2019): *Curr Opin Oncol.* 31:411-419. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach.

Talhok A et al. (2015): *Br J Cancer* 113:299-310. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers.