

Kamila Krejczy<sup>1</sup>, Aneta Cymbaluk-Płoska<sup>1</sup>,  
Sebastian Kwiatkowski<sup>2</sup>, Anita Chudecka-Głaz<sup>1</sup>

Received: 02.11.2018

Accepted: 15.11.2018

Published: 31.12.2018

## Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?

Molecular characteristics of endometrial cancer and their potential effect on clinical management

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

<sup>2</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, prof. PUM, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel./faks: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecological Surgery and Gynecological Oncology of Adults and Adolescents, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

Correspondence: Associate Professor Anita Chudecka-Głaz, MD, PhD, Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Poland, tel./fax: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

### Streszczenie

Rak trzonu macicy to najczęstszy złośliwy nowotwór żeńskich narządów płciowych w krajach wysoko rozwiniętych, w którego przypadku w ciągu ostatnich kilku dekad obserwuje się populacyjny wzrost zachorowalności. Aktualne standardy leczenia oraz zakres postępowania opierają się głównie na typie histopatologicznym guza, stopniu zróżnicowania oraz zaawansowania klinicznego. Postępowanie takie nie do końca odzwierciedla dzisiejsze potrzeby i chęć personalizacji leczenia w tej trudnej grupie chorych, a wraz z rozwojem medycyny molekularnej wydaje się wręcz przestarzałe. Zaawansowany wiek, otyłość oraz liczne schorzenia dodatkowe mogą być powodem rezygnacji z bardzo radykalnego leczenia operacyjnego lub obciążającej terapii adiuwantowej, z drugiej strony w przypadku pierwotnego podejrzenia niskiego stopnia zaawansowania choroby można spotkać się z niedoszacowaniem potrzebnego zakresu leczenia. Nowe metody diagnostyczne oparte na badaniu genomu nowotworów złośliwych endometrium były do tej pory niedostępne dla powszechnego użytku ze względu na wysoki koszt wynikający głównie z potrzeby użycia specjalistycznego sprzętu niezbędnego do oceny molekularnej guzów. Wraz z rozwojem tej dziedziny medycyny pojawiły się doniesienia o możliwości wykorzystania, przynajmniej w częściowym zakresie, znacznie tańszych metod immunohistochemii jako alternatywnych dla sekwencjonowania DNA, co pozwala na wdrożenie takiej diagnostyki w wielu ośrodkach klinicznych. Diagnostyka molekularna raka endometrium niesie ze sobą nadzieję na wyodrębnienie grup chorych, którym będziemy mogli zaproponować bardziej indywidualne podejście terapeutyczne.

**Słowa kluczowe:** rak trzonu macicy, zmiany molekularne, polimeraza  $\epsilon$  (*POLE*), nowe metody prognostyczne

### Abstract

Endometrial cancer is the most common malignancy of the female genital tract in highly developed countries. Over the past few decades, there has been a population-wide increase in the incidence of this type of cancer. Current treatment standards and scope of management are based primarily on the histopathological type of the tumor, the degree of differentiation and clinical staging. However, this approach does not fully reflect contemporary requirements and the need for personalized treatment in this challenging group of patients, and given the development of molecular medicine, it seems fairly outdated. Advanced age, obesity and multiple coexisting diseases are among potential reasons for deciding against very radical surgical treatment or extensive adjuvant therapy. On the other hand, the extent of necessary treatment may be underestimated in cases with primary suspected low-grade disease. New diagnostic methods based on the genomic analysis of malignant endometrial tumors used to be inaccessible for general use because of high costs associated primarily with the need to employ specialized equipment for the molecular evaluation of tumors. However, as this area of medicine developed, evidence emerged for the benefits of using, at least to a partial extent, markedly cheaper immunohistochemical methods as an alternative to DNA sequencing, which offers a possibility to implement this diagnostic modality in a large number of clinical treatment centers. Molecular diagnostics of endometrial cancer raises hope for the identification of groups of patients who will be offered a more personalized therapeutic approach.

**Keywords:** endometrial cancer, molecular changes, polymerase  $\epsilon$  (*POLE*), new prognostic methods

**R**ak endometrium jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodniczej u kobiet w krajach rozwiniętych. W Europie w roku 2012 zachorowało na niego 98 900 kobiet, a zmarło 23 700<sup>(1)</sup>. Szczyt zachorowań przypada na okres pomenopauzalny. W samej Polsce w 2015 roku raka endometrium wykryto u 6243 kobiet. Zarówno zachorowalność, jak i umieralność z powodu tego nowotworu w Polsce jest nieco wyższa niż dla innych krajów Unii Europejskiej. Zachorowalność w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła prawie dwukrotnie<sup>(2)</sup>, szczególnie ze względu na populacyjny wzrost występowania czynników ryzyka<sup>(3)</sup>. Kluczowe dla dyskusji o nadchodzących wraz z rozwojem medycyny molekularnej możliwościach diagnostycznych, leczniczych i prognozowaniu dla pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium jest przypomnienie narzędzi, jakimi posługujemy się powszechnie w chwili obecnej. W tab. 1 podano podtypy histologiczne raka endometrium zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2014. Najpowszechniej używanym systemem do oceny grupy ryzyka i dalszego zaleźnego od wyniku postępowania z pacjentką z rozpoznaniem rakiem endometrium jest klasyfikacja zaproponowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology, ESMO)<sup>(4)</sup>. W kontekście leczenia adiuwantowego zostały w niej wyróżnione cztery podgrupy: wysokiego, wysokiego pośredniego, pośredniego oraz niskiego ryzyka. W zależności od zakwalifikowania do jednej z powyższych grup podejmuje się decyzję co do konieczności i zakresu dalszego leczenia.

Niestety powyższy system nie jest idealny i nie odzwierciedla rosnącego klinicznie zapotrzebowania – nie tylko dla nowotworów endometrium – na jak najbardziej adekwatne i celowane leczenie pacjentek, szczególnie u tych z grupy wysokiego i wysokiego pośredniego ryzyka. Ponadto istnieje potrzeba pozyskania lepszych markerów prognostycznych

**E**ndometrial cancer is the most common malignancy of the female genital tract in developed countries. In Europe, a total of 98,900 women were affected by this cancer in 2012, and 23,700 died<sup>(1)</sup>. The peak incidence is observed among postmenopausal women. In Poland alone in 2015 endometrial cancer was diagnosed in 6,243 women. Both incidence and mortality due to this type of cancer in Poland are slightly higher than in other European Union countries. The incidence has almost doubled over the past three decades<sup>(2)</sup>, which can be attributed mainly to the population-wide increase in risk factors<sup>(3)</sup>.

Before discussing novel diagnostic, therapeutic and prognostic modalities for patients diagnosed with endometrial cancer, which are emerging together with the development of molecular medicine, it seems useful to review tools which are currently in widespread use. Tab. 1 lists histological subtypes of endometrial cancer according to the World Health Organization classification (2014).

The most commonly used system for risk assessment and further management of patients diagnosed with endometrial cancer is the classification proposed by the European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>(4)</sup>. With respect to adjuvant treatment, four subgroups have been distinguished: high, high intermediate, intermediate and low risk. Depending on the patient's classification, a decision is made regarding the need to introduce treatment and the extent of therapeutic interventions.

Unfortunately, the above system is not perfect, and fails to reflect the growing clinical demand – seen not only in endometrial cancer – for the most appropriate and targeted treatment of patients, especially in the high and high intermediate risk groups. In addition, there is a need to develop better prognostic markers than the result of histopathological examination. Serous and G3 endometrioid carcinoma pose a considerable challenge to histopathologists, as they are

1	Rak endometrialny, typowy <i>Endometrioid carcinoma, typical</i>
2	Rak endometrialny, warianty (z różnicowaniem płaskonabłonkowym, z różnicowaniem sekrecyjnym, kosmkowo-gruczołowy, z komórkami rzęskowymi) <i>Endometrioid carcinoma, variants (with squamous differentiation, secretory variant, villoglandular variant, ciliated cell variant)</i>
3	Gruczołakorak śluzowy <i>Mucinous adenocarcinoma</i>
4	Rak surowiczy <i>Serous carcinoma</i>
5	Gruczołakorak jasnokomórkowy <i>Clear cell adenocarcinoma</i>
6	Rak neuroendokryny <i>Neuroendocrine carcinoma</i>
7	Mieszany typ raka <i>Mixed cell carcinoma</i>
8	Nieróżnicowany typ raka <i>Undifferentiated carcinoma</i>

Tab. 1. Typy histopatologiczne raka trzonu macicy  
Tab. 1. Histopathological types of endometrial cancer

niż tylko wynik badania histopatologicznego. Raki surowicze oraz endometrialne G3 są sporym wyzwaniem dla histopatologów – pozostają trudne w prawidłowej kwalifikacji i istnieje duży stopień rozbieżności między pierwszą i powtórą oceną przez danego patomorfologa<sup>(5-7)</sup>.

W roku 2013 grupa badawcza The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) opracowała nową klasyfikację raków endometrium, badając genom guzów endometrium metodą mikromacierzy i sekwencjonowania, dzieląc ostatecznie heterogeniczną genetycznie grupę raków endometrium na cztery podgrupy<sup>(8)</sup> (tab. 2).

Niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability*, MSI) oznacza obecność hiperzmutowanego fenotypu komórek charakteryzującego się polimorfizmem występującym w krótkich powtarzających się sekwencjach DNA, jako efektu nieprawidłowego funkcjonowania mechanizmu naprawy niesparowanych nukleotydów (*mismatch repair*, MMR)<sup>(9)</sup>. Germinalna mutacja białek mechanizmu MMR (MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2) jest charakterystyczna dla zespołu Lynch, a jej identyfikacja to standardowe postępowanie wykorzystywane w skriningu genetycznym pacjentek z podejrzeniem tego zespołu genetycznego. Niestety skrining ten zarezerwowany jest dla przypadków raka jelita grubego, podczas gdy częstość występowania mutacji białek MMR u pacjentek z rakiem endometrium wynosi 1,8–2,1% wszystkich przypadków (w grupie poniżej 50. roku życia odsetek ten wzrasta do 9%), co jest porównywalne z częstością występowania zespołu Lynch przy nowotworach złośliwych jelita grubego<sup>(10)</sup>.

Mutacja genu polimerazy epsilon – *POLE* wzbudziła z kolei największe zainteresowanie wśród klinicystów jako całkowicie nowa wyodrębniona podgrupa raków endometrium, nieopisywana wcześniej, w przeciwieństwie do wspomnianej MSI. *POLE* to podjednostka katalityczna polimerazy DNA zaangażowana w replikację i naprawę jądrowego DNA. Badanie TCGA dostarczyło wstępnych danych wskazujących na to, że nowotwory z wyżej wymienioną mutacją mają znakomite rokowanie, występują w około 10% przypadków raka endometrium, obejmując histologicznie głównie typ endometrialny, oraz wydają się być potencjalnym kandydatem do niestosowania terapii adiuwantowych, co oszczędziłoby pacjentkom z tej grupy

notoriously difficult to interpret, and there is a high degree of discrepancy between the first and subsequent assessments performed by any given pathologist<sup>(5-7)</sup>.

In 2013, the Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) developed a new classification of endometrial cancers, based on studying the tumor genome by microarrays and sequencing. By applying these methods, this genetically heterogeneous group of endometrial cancers was divided into four subtypes<sup>(8)</sup> (Tab. 2).

Microsatellite instability (MSI) refers to the presence of a hypermutated cell phenotype characterized by the polymorphism of short tandem DNA repeats resulting from a defect in the mechanism of mismatch repair (MMR)<sup>(9)</sup>. A germinal mutation in MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) is a characteristic feature of Lynch syndrome, and its identification represents a standard strategy used for the genetic screening of patients with a suspicion of this genetic syndrome. Unfortunately, screening is restricted to cases of colorectal cancer, even though the rate of mutations in MMR proteins in endometrial cancer patients ranges from 1.8% to 2.1% (and rises to 9% in patients aged under 50 years), which is comparable to the prevalence of Lynch syndrome in malignant colorectal cancer<sup>(10)</sup>.

Also, a mutation in the polymerase epsilon (*POLE*) gene has aroused considerable interest among clinicians as a newly identified, previously unreported (unlike the MSI referred to above), subgroup of endometrial cancer. *POLE* is a DNA polymerase epsilon catalytic subunit involved in the replication and repair of nuclear DNA. A TCGA analysis has provided preliminary data indicating that tumors with the above-mentioned mutation are associated with an excellent prognosis, and they account for approximately 10% of cases of endometrial cancer, corresponding histologically mainly to endometrioid carcinoma. Patients with such tumors seem to be potential candidates for avoiding adjuvant therapies, which in turn might spare them the adverse side effects of systemic treatment or radiotherapy.

The interest generated in the above findings has led to further multicentered clinical trials<sup>(11-14)</sup>. All subsequent studies have applied the same division of endometrial cancer into four subgroups. The ProMisE study (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) published

<b><i>POLE</i> ultramutated (ultramutacja genu <i>POLE</i>)</b>	Grupa ultrazmutowana o liczbie mutacji $232 \times 10^{-6}/\text{Mb}$ z obecną mutacją typu hotspot regionu egzonukleazy genu <i>POLE</i> kodującego polimerazę DNA epsilon <i>Ultramutated group with <math>232 \times 10^{-6}/\text{Mb}</math> mutations and a hotspot mutation in <i>POLE</i> exonuclease gene coding for epsilon DNA polymerase</i>
<b>MSI – <i>microsatellite instability</i> hypermutated (niestabilność mikrosatelitarna)</b>	Grupa hiperzmutowana o liczbie mutacji $18 \times 10^{-6}/\text{Mb}$ z defektem naprawy niesparowanych nukleotydów ( <i>mismatch repair</i> defect, MMR) o typie niestabilności mikrosatelitarnej <i>Hypermutated group with <math>18 \times 10^{-6}/\text{Mb}</math> mutations and microsatellite instability mismatch repair (MMR) defect</i>
<b><i>Copy number low</i> (wariant małej liczby kopii)</b>	Polimorfizm liczby kopii obejmujący małą liczbę kopii <i>Copy number alteration with low copy number</i>
<b><i>Copy number high</i> (wariant dużej liczby kopii)</b>	Polimorfizm liczby kopii obejmujący dużą liczbę kopii z obecną w 90% przypadków mutacją <i>TP53</i> <i>Copy number alteration with high copy number and <i>TP53</i> mutation present in 90% of cases</i>

Tab. 2. Klasyfikacja molekularna raka trzonu macicy  
Tab. 2. Molecular classification of endometrial cancer

szkodliwych skutków ubocznych związanych z leczeniem systemowym bądź radioterapią.

Zainteresowanie powyższymi wynikami zaowocowało publikacją dalszych wieloośrodkowych badań klinicznych<sup>(11-14)</sup>. Wszystkie kolejne badania również zastosowały ten sam podział raków na cztery podgrupy. Szczególnie interesujące wydaje się badanie ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) opublikowane w 2017 roku, które swoje wyniki oparło na metodach prostszych i tańszych niż sekwencjonowanie egzonomów z analizą MSI i badaniem zmienności liczby kopii całego genomu, a przez to możliwych do szerokiego zastosowania klinicznego w niedalekiej przyszłości. Do badania guzów z defektem MMR użyto metod immunohistochemii z badaniem ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2, co ma potwierdzony wcześniejszymi badaniami<sup>(15)</sup> związek z niestabilnością mikrosatelitarną<sup>(12)</sup>. Podobnie w przypadku guzów z somatycznym polimorfizmem liczby kopii (*copy number alteration*, CNA) skupiono się na immunohistochemicznym badaniu ekspresji p53. W połączeniu z klasyfikacją ESMO ProMisE cechuje się lepszą możliwością prognozowania wyników leczenia (wyrażanych jako OS, *overall survival* – czas całkowitego przeżycia, DSS, *disease-specific survival* – zgon wywołany daną chorobą i PFS, *progression-free survival* – czas wolny od nawrotu choroby). Badanie to potwierdziło doskonałe rokowanie pacjentek z mutacją *POLE*, mimo że nowotwory te są diagnozowane w większości u pacjentek w młodszym wieku w stadium FIGO I, stopniu G3, u 1/3 nich z głęboką inwazją miometrium.

Badanie TransPORTEC z roku 2015 miało na celu określenie ryzyka, konieczności stosowania terapii adiuwantowej oraz identyfikację możliwych odstępstw od ogólnie przyjętych schematów leczenia u pacjentek z rakiem endometrium o wysokim stopniu ryzyka według ESMO. Dokonano analizy 116 przypadków, również posługując się metodami immunohistochemii. Dla grupy guzów z mutacją *POLE* oraz z MSI nie zaobserwowano w ciągu 5 lat przerzutów odległych, a 5-letni czas do nawrotu choroby (*recurrence-free survival*, RFS) wynosił odpowiednio 93% oraz 95%. Wyniki tego badania sugerują nawet, że zarówno w przypadku guzów z mutacją *POLE*, jak i tych obarczonych niestabilnością mikrosatelitarną należałoby zastanowić się nad pooperacyjną radio-/chemioterapią z uwagi na znakomite rokowanie. Badanie to potwierdziło również wcześniejsze obserwacje, że „rak endometrium wysokiego ryzyka” w dotychczasowym rozumieniu to tak naprawdę bardzo heterogenna grupa guzów wymagających indywidualnego podejścia<sup>(13)</sup>.

Pozostaje w związku z tym potrzeba dalszego zbadania, czy dobre rokowanie pacjentek z mutacją *POLE* jest związane z doskonałą odpowiedzią na leczenie adiuwantowe, czy też wynika wyłącznie z samej charakterystyki tych typów raka – z dużej liczby mutacji w guzie, wysokiej ekspresji neoantygenów oraz zwiększonej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Od dawna wiadomo, że ludzki układ immunologiczny posiada pewną zdolność supresji nowotworów<sup>(16)</sup>, natomiast dopiero w ostatnich latach możliwe

in 2017 seems particularly interesting, as the results were obtained using much simpler and cheaper methods than exon sequencing with MSI and copy number alteration analysis within the entire genome, indicating a potential for wide clinical applications of the techniques in the foreseeable future. Tumors with a MMR defect were evaluated by immunohistochemical methods with an assessment of the expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 proteins, which had previously been shown<sup>(15)</sup> to be associated with microsatellite instability<sup>(12)</sup>. Similarly to tumors with somatic copy number alterations (CNAs), the focus was on the immunohistochemical analysis of p53 expression. Combined with the ESMO classification, ProMisE has superior prognostic value for treatment outcomes (expressed as OS – overall survival, DSS – disease-specific survival, and PFS – progression-free survival). The study demonstrated a very good prognosis in patients with *POLE* mutations, even though these tumors are diagnosed primarily in younger patients with FIGO stage I and G3 cancer, and deep myometrial invasion in one-third of cases.

The 2015 TransPORTEC study was aimed at determining the risk and rationale for adjuvant therapy, and identifying potential non-adherence to generally established therapeutic protocols in patients with high-risk endometrial cancer according to the ESMO classification. A total of 116 cases were analyzed by immunohistochemical techniques. For tumors with *POLE* mutations or MSI, no distant metastases were found during a 5-year follow-up, and the 5-year recurrence-free survival (RFS) rates were 93% and 95%, respectively. The findings of the study even suggest that postoperative radio-/chemotherapy should be considered both in tumors harboring *POLE* mutations and microsatellite instability because of an excellent treatment prognosis. The study also confirmed previous observations that endometrial cancers currently classified as high-risk are, in fact, a heterogeneous group of tumors which require an individual approach<sup>(13)</sup>.

Consequently, further research is necessary to determine whether a good prognosis in patients with *POLE* mutations is associated with an excellent response to adjuvant treatment or should be attributed to the inherent characteristics of this type of cancer including a high number of mutations in the tumor, increased neoantigen expression and enhanced immune response. It has long been known that the human immune system has a certain ability to suppress tumor growth<sup>(16)</sup>, however, it is only recently that more detailed insights into this process have been achieved following advances in medical technologies. It has been found that in endometrial cancer patients the presence of *POLE* mutations is accompanied by considerable lymphocytic infiltration in the tumors, with an inflammatory response in tissues resembling Crohn's disease<sup>(17)</sup>. Interestingly, a similar body response in other analyzed malignancies has been shown to correlate with a better prognosis. The authors of the study made an attempt to account for the mechanism of “immune escape” in *POLE*-mutated endometrial cancer. In 83.9% of cases, the tumor showed an increased number

było dokładniejsze poznanie tego procesu z uwagi na postęp w technologiach medycznych. W kontekście pacjentek z rakiem endometrium dowiedziano, że w przypadku obecnej mutacji *POLE* w guzach obserwuje się znaczny naciek limfocytarny z reakcją zapalną tkanek podobną do choroby Leśniowskiego–Crohna<sup>(17)</sup> – podobnego typu reakcja organizmu w przypadku innych zbadanych nowotworów wiązała się zawsze z lepszym rokowaniem. W przytoczonym badaniu podjęto próbę wytlumaczenia mechanizmu „ucieczki immunologicznej” guzów endometrium z mutacją *POLE*. Stwierdzono, że w 83,9% przypadków mają one zwiększoną liczbę determinant antygenowych – prawdopodobnie w związku z ultrawysoką liczbą mutacji – modyfikujących odpowiedź immunologiczną organizmu. Badanie to pokazuje jednak tylko korelację, a nie związek przyczynowo-skutkowy. Nie można wykluczyć, że immunologia guzów z mutacją *POLE* jest główną przyczyną dobrej odpowiedzi na chemioterapię, co należałoby wziąć pod uwagę, ustalając wytyczne dotyczące postępowania pooperacyjnego w tej grupie chorych.

W styczniu 2018 roku zostało opublikowane kolejne badanie NRG Oncology/GOG na bardzo dużej, w porównaniu z poprzednimi, grupie pacjentek – przebadano aż 982 przypadki raka endometrium pod kątem mutacji *POLE*, defektu MMR oraz utraty heterozygotyczności. Podobnie jak w poprzednich badaniach guzy z utratą heterozygotyczności w postaci zmiennej liczby kopii (CNA) charakteryzowały się największą agresywnością biologiczną, a w związku z tym najgorszym rokowaniem wyrażonym jako PFS i OS. Wśród nich 55% posiadało mutację *TP53*. Celem tego badania było ponadto sprawdzenie, czy istnieje zależność między „klasą” molekularną a leczeniem adiuwantowym. Niestety, nie wykazano istotnych korelacji w tej kwestii. Jest to jednakże kolejne badanie, które mimo wielu wyników mówiących o lepszym rokowaniu wśród pacjentek z mutacją *POLE*<sup>(8,11–13,18,19)</sup> nie potwierdziło istotnych statystycznie różnic w rokowaniu<sup>(14,20,21)</sup>. W 2015 roku grupa europejskich badaczy wykonała metaanalizę danych z badań PORTEC-1 i PORTEC-2<sup>(13)</sup>, porównując wyniki z badaniami na własnej grupie pacjentek<sup>(21)</sup>. Spośród 109 chorych z guzem G3 nie zaobserwowano nawrotów choroby ani zgonów w grupie z mutacją *POLE* (u 15 pacjentek z tym typem guza) w porównaniu z 30,9% nawrotów oraz 26,6% zgonów u pozostałych pacjentek, co znalazło statystyczne odzwierciedlenie wyrażone jako czas do nawrotu choroby (RFS). Istotnie statystycznie różnice opisane jako RFS oraz CSS (*cancer-specific survival* – czas przeżycia związany z chorobą) zaobserwowano jednak tylko w grupie guzów G3, przy czym w danym badaniu większość guzów z mutacją *POLE* była w stopniu złośliwości G1 oraz G2.

Podsumowując powyższe dane, można stwierdzić z całą pewnością, że istnieje potrzeba dalszych badań nad biologią molekularną guzów endometrium. Informacje, którymi dysponujemy obecnie, są zbyt niejednoznaczne, by mogły być rzetelnym indykatozem personalizacji leczenia raków endometrium, natomiast niewątpliwie stanowią

of antigen determinants – likely attributable to an ultra-high number of mutations – modifying the body’s immune response. However, the study only reveals a correlation, but no conclusion on causality. It cannot be ruled out that the immunology of *POLE*-mutated tumors is the main factor underlying a very good response to chemotherapy, which should be taken into account when setting guidelines for postoperative management in this group of patients.

In January 2018, the findings of NRG Oncology/GOG study were published. Compared to previous research, the study group was very large, with a total of 982 female patients with endometrial cancer evaluated for the presence of *POLE* mutations, MMR defect and loss of heterozygosity (LOH). Similarly to prior studies, tumors with LOH in the form of copy number alterations (CNAs) were characterized by the highest degree of biological aggressiveness, and hence the worst prognosis in terms of PFS and OS. A total of 55% of the tumors exhibited *TP53* mutations. Another goal of the study was to determine whether there exists a relationship between the molecular “class” of the tumor and adjuvant treatment. Unfortunately, no significant correlations were detected. However, it is yet another study which, despite multiple findings of better prognosis in patients with a *POLE* mutation<sup>(8,11–13,18,19)</sup> failed to demonstrate any statistically significant differences in patient outcome<sup>(14,20,21)</sup>. In 2015, a group of European researchers conducted a meta-analysis of data derived from the PORTEC-1 and PORTEC-2 studies<sup>(13)</sup>, and compared them with the findings obtained in their group of patients<sup>(21)</sup>. Among 109 patients with G3 tumors, there were no cases of disease recurrence or deaths in the *POLE*-mutated group (15 patients), compared to the recurrence rate of 30.9% and the mortality rate of 26.6% observed in the remaining patients, which was reflected statistically in recurrence-free survival (RFS). However, statistically significant differences in terms of RFS and CSS (*cancer-specific survival*) were noted exclusively in the group with G3 tumors, while the majority of *POLE*-mutated cancers in the study were classified as grades G1 and G2.

To sum up the above data, it is clear that there is a need for further research on the molecular biology of endometrial tumors. The currently available data are too ambiguous to serve as a reliable indicator of personalized endometrial cancer treatment. Nevertheless, they constitute a solid foundation for developing a new classification system. The introduction of a uniform and reproducible diagnostic system can give patients hope that there will be no differences in treatment offered by various clinical facilities.

Characterization of molecular abnormalities can be successfully performed in patients with suspected cancer already at the stage of evaluation of samples taken from the endometrium as a method of providing the earliest and most comprehensive information determining the choice of further therapy. The approach is beneficial especially in younger patients who want to preserve fertility, but also in older women with many comorbidities in order to avoid prolonged and extensive surgery.

niezbędne podwaliny do rozwoju nowego systemu klasyfikacji. Wprowadzenie jednolitego i powtarzalnego systemu diagnostycznego daje pacjentkom nadzieję na to, że nie będzie różnic w leczeniu proponowanym przez różne ośrodki kliniczne.

Badanie zmian molekularnych może zostać skutecznie wdrożone u pacjentek z podejrzeniem raka już na etapie oceny próbki materiału z endometrium, jako mogące zapewnić najpełniejszą i najwcześniejszą informację co do wyboru sposobu dalszego leczenia. Jest to istotne zwłaszcza u młodszych pacjentek chcących zachować płodność, jak również u kobiet starszych z licznymi chorobami współistniejącymi, u których może to zapobiec przedłużającemu się i rozległemu zabiegowi chirurgicznemu.

Wdrażanie leczenia w zależności od molekularnej specyfikacji guza pozostaje jeszcze w sferze przyszłości, ale obecne badania dostarczają obiecujących danych – zwiększona ekspresja receptora progesteronowego w podgrupie z CNA z dużą liczbą kopii sugeruje lepszą odpowiedź na leczenie hormonoterapią<sup>(8)</sup>. Guzy z mutacją *POLE* odporne na chemioterapię reagują doskonale na leczenie inhibitorami odpowiedzi immunologicznej<sup>(22)</sup>, takimi jak niwolumab, monoklonalne przeciwciało anti-PD-1 (*programmed death receptor 1* – receptor programowanej śmierci komórki). Podobne doniesienia o zwiększonej wrażliwości na leczenie immunologiczne dotyczą raków endometrium z obecną niestabilnością mikrosatelitarną<sup>(23)</sup>.

#### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

#### Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
2. Nowotwory trzonu macicy (C54). Available from: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzonu-macicy-kobiet-c54/> [cited: 15 November 2018].
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al.: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.
4. eUpdate: Endometrial Cancer Algorithms. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/ESMO-ESGO-ESTRO-Consensus-Conference-on-Endometrial-Cancer/eUpdate-Algorithms> [cited: 15 November 2018].
5. Clarke BA, Gilks CB: Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010; 63: 410–415.
6. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA: Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 874–881.
7. Scholten AN, Smit VT, Beerman H et al.: Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer* 2004; 15: 764–772.
8. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.

Treatment based on the molecular features of the tumor remains a thing of the future, however, currently available studies provide promising data. An increased expression of progesterone receptor in tumors with CNAs (high copy number) indicates a better response to hormone therapy<sup>(8)</sup>. In addition, *POLE*-mutated tumors which are resistant to chemotherapy respond very well to immune response inhibitors<sup>(22)</sup> including nivolumab, a monoclonal PD-1 (programmed death receptor 1) antibody. Similar reports on increased sensitivity to immune therapy have been published for endometrial cancers with microsatellite instability<sup>(23)</sup>.

#### Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

9. Baretta M, Le DT: DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 45–62.
10. Garg K, Soslow RA: Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 679–684.
11. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al.: A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 299–310.
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S et al.: Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123: 802–813.
13. Stelloo E, Bosse T, Nout RA et al.: Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015; 28: 836–844.
14. Cosgrove CM, Trichtler DL, Cohn DE et al.: An NRG Oncology/GOG study of molecular classification for risk prediction in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 148: 174–180.
15. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH et al.: Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 306–310.
16. Burnet M: Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J* 1957; 1: 779–786.
17. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L et al.: *POLE* proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3347–3355.
18. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB et al.: *POLE* exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 15–19.
19. McConechy MK, Talhouk A, Leung S et al.: Endometrial carcinomas with *POLE* exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2865–2873.
20. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG et al.: Polymerase  $\epsilon$  (*POLE*) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer* 2015; 121: 386–394.
21. Church DN, Stelloo E, Nout RA et al.: Prognostic significance of *POLE* proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107: 402.
22. Santin AD, Bellone S, Buza N et al.: Regression of chemotherapy-resistant polymerase  $\epsilon$  (*POLE*) ultra-mutated and MSH6 hypermutated endometrial tumors with nivolumab. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5682–5687.
23. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M et al.: Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 9: 5652–5664.