

Onkologie 2023 · 29:406–416
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01312-1>
 Angenommen: 13. Januar 2023
 Online publiziert: 28. Februar 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023



Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick

Grit Gesine Ruth Hiller¹ · Anne Kathrin Höhn¹ · Doris Mayr^{2,4} · Christine E. Brambs³ · Lars-Christian Horn^{1,4}

¹Arbeitsgruppe Mamma-, Gynäko- & Perinatalpathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

²Pathologisches Institut, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

³Frauenklinik, Kantonsspital Luzern, Luzern, Schweiz

⁴Kommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Berlin, Deutschland

In diesem Beitrag

- Epidemiologie des Endometriumkarzinoms
- Binäre Klassifikation
- Molekulare Klassifikation
Praktische Implementierung • Limitationen
- Additive immunhistochemische Untersuchungen außerhalb der molekularen Klassifikation
β-Catenin, L1CAM • HER2-Expression

Zusammenfassung

Hintergrund: Die histopathologische Diagnostik ist die Basis der Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms (EC). Die initial binäre Einteilung in Typ-1-EC (histopathologischer Prototyp endometrioid) bzw. Typ-2-EC (serös) hat sich als unzureichend trennscharf erwiesen.

Material und Methoden: Es erfolgte eine selektive Recherche der Literatur und Analyse der Neuerungen der überarbeiteten Version der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Basierend auf initialen Untersuchungen des The Cancer Genome Atlas Project (TCGA) sind 4 distinkte molekulare Subtypen des EC identifiziert worden: EC mit POLE-Mutation (POLEmut), mit Defizienz der Mismatch-Repair-Proteine (dMMR) oder mit p53-Mutation (p53mut) sowie solche ohne eine der genannten Veränderungen, NSMP („no special molecular profile“). Diese molekulare Klassifikation des EC erfolgt histologisch (Tumordiagnose, histologischer Subtyp, Grading), immunhistochemisch (MMR, p53) sowie molekularpathologisch (POLE) und stellt somit eine morphomolekulare Klassifikation dar. Entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften findet die molekulare Klassifikation des EC zunehmend Eingang in die klinische Versorgung. Bis dato unzureichend charakterisiert ist die große Gruppe der NSMP-EC.

Schlüsselwörter

Endometriumtumoren · Mutation · DNA-Mismatch-Repair · Molekulare Biologie · Klassifikation

Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Das Endometriumkarzinom (EC) ist in den entwickelten Industrieländern das häufigste gynäkologische Malignom [1]. Das Robert Koch-Institut hat für 2018 knapp 11.000 Neuerkrankungen für Deutschland registriert (Abb. 1; [2]). Aufgrund der Lifestyle-Assoziation eines Großteils der EC ist die Inzidenz steigend [3].

Mehr als 80% der Patientinnen mit einem EC zeigen eine gute Prognose mit

einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 95% [2, 4]. Rund 20% der Frauen weisen ungünstige Risikofaktoren mit konsekutiv ungünstigerer Prognose auf. Dennoch gibt es auch unter Patientinnen mit endometrioiden Low-Grade- und Low-Stage-EC frühe unerwartete Rezidive mit ungewöhnlichem klinischem Verlauf [5, 6]. Basierend auf der aktuellen Version der S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom, in der die molekulare Klassifikation des EC ein sehr wesentlich neuer Bestandteil ist, werden in der vorliegenden Arbeit



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.



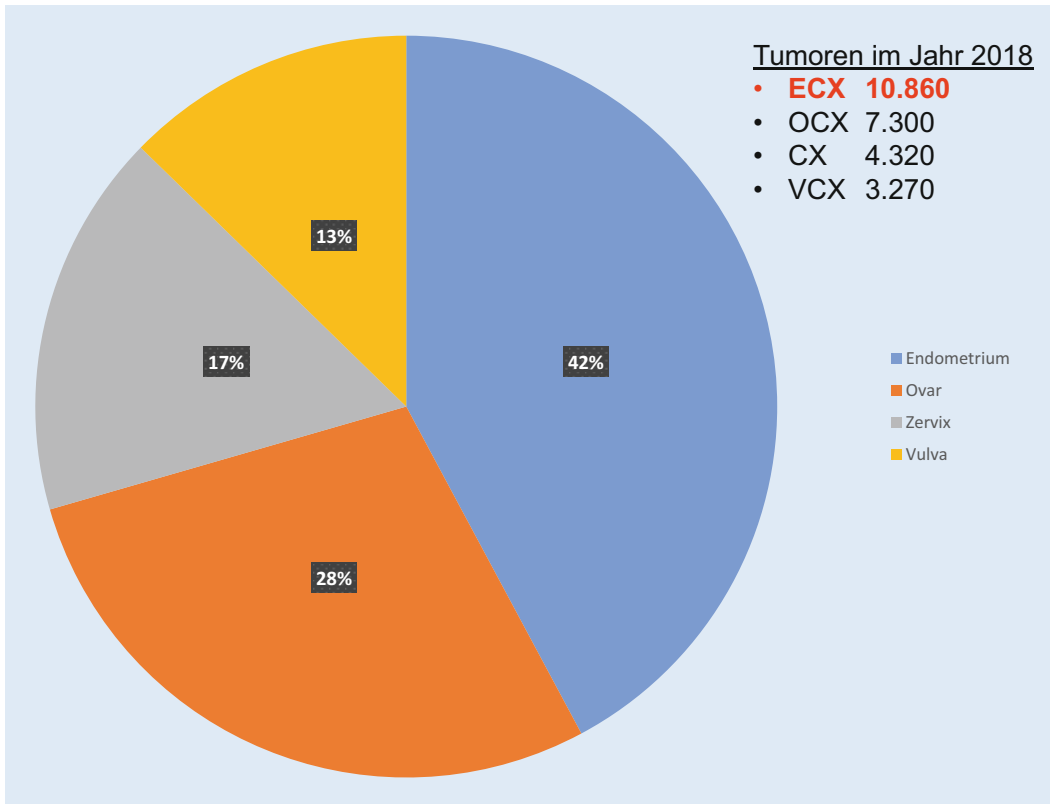


Abb. 1 ◀ Häufigkeit gynäkologischer Malignome in Deutschland. ECX Endometriumkarzinom, OCX Ovarialkarzinom, CX Zervixkarzinom, VCX Vulvakarzinom [2]

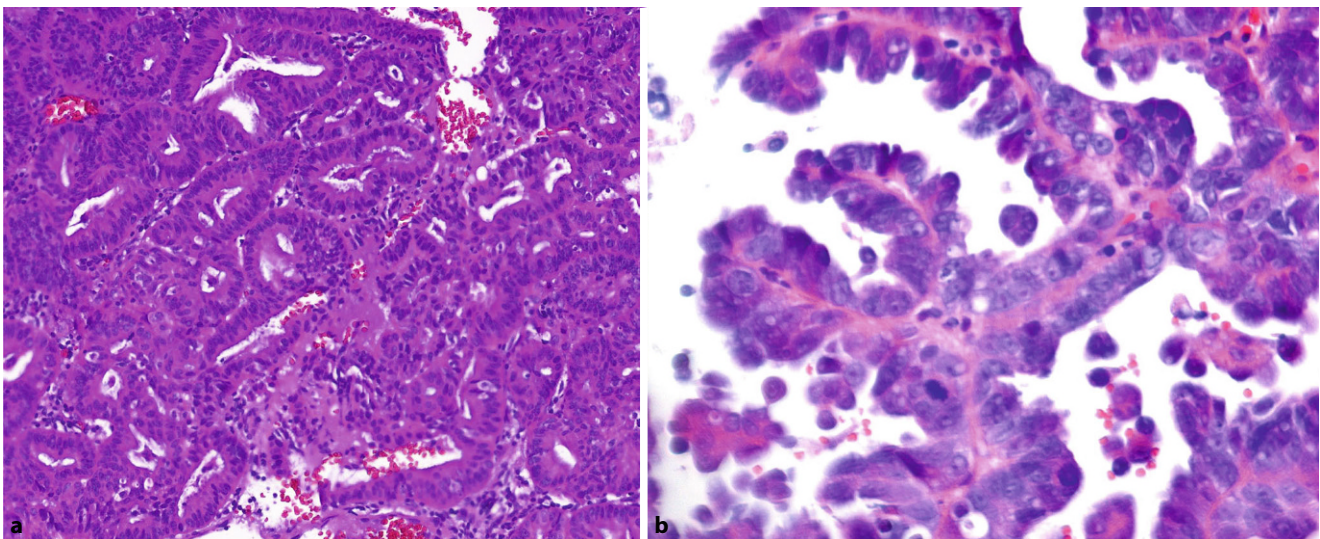


Abb. 2 ▲ Histologische Prototypen der binären Klassifikation des Endometriumkarzinoms. a Endometrioides Karzinom. b Seröses Karzinom

die molekularen Daten, auch unter dem Aspekt praktischer Gegebenheiten, zusammengefasst.

Binäre Klassifikation

Für viele Jahrzehnte basierte die Risikostratifizierung und Therapieplanung des EC im Wesentlichen auf dem histologi-

schen Subtyp, dem Grading sowie dem Staging [3, 7–9]. Das auf klinisch-pathologischen Kriterien beruhende dualistische Pathogenesemodell (Typ 1 und Typ 2) [10] hat immer noch edukative Bedeutung und ist in **Tab. 1** zusammengefasst. Der Prototyp des Typ-1-EC ist das endometrioides und der des Typ-2-EC das seröse Karzinom (**Abb. 2a, b**).

Molekulare Klassifikation

Im Rahmen des The Cancer Genome Atlas Project (TCGA) wurde Frischgewebe von 373 EC systematisch mittels verschiedener molekularer Methoden analysiert [11]. Dabei wurden verschiedene molekulare Cluster identifiziert (**Tab. 2**), die prognostische Bedeutung zeigten. Die prognosti-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Binäre Klassifikation des Endometriumkarzinoms [3, 10, 26]		
	Typ 1	Typ 2
Histologischer Subtyp	Endometrioid (muzinös)	Serös
Alter	Perimenopause/frühe Postmenopause	Späte(re) Postmenopause
Assoziation mit Hyperöstrogenismus (Symptomtrias)	Ja (Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie)	Nein (keine)
Hereditäre Assoziation	Lynch-Syndrom, Cowden-Syndrom möglich	Selten BRCA
Endometriumhyperplasie/ Vorläuferläsion	Zumeist vorhanden/atypische Hyperplasie	Keine, Auftreten in Korpuspolyp möglich
Hormonrezeptorstatus	Generell positiv (Östrogen- und Progesteronrezeptor)	Zumeist negativ (geringe Östrogenrezeptorpositivität möglich)
Prognose	Günstig	Schlecht
Molekulare Veränderungen	Mutationen: <i>CTNNB1</i> , <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>ARID1A</i> ; Mikrosatelliteninstabilität	Mutationen: <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PPP2R1A</i> , <i>ERBB2</i>

sche Relevanz dieser molekularen Klassifikation konnte mehrfach unabhängig in klinischen Studien reproduziert werden [12, 13]. Zudem wurde nachgewiesen, dass die molekulare Klassifikation robust und zuverlässig in unterschiedlichen Pathologien reproduzierbar ist [14].

Daher wird die molekulare Klassifikation von der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) und anderen Fachgesellschaften (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO; European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO; European Society for Medical Oncology, ESMO; European Society of Pathology, ESP) empfohlen [15–18].

» Mehr als einen molekularen Subtyp aufweisende EC werden als „multiple classifier“ bezeichnet

In **Tab. 2** und **Abb. 3** sind die molekularen Subtypen des EC zusammengefasst. Mehr als einen molekularen Subtyp weisen 3–5% aller EC auf [8, 11, 13], sie werden als „multiple classifier“ bezeichnet:

- POLE-mutiert und MMR-defizient,
- POLE-mutiert und p53-mutiert,
- MMR-defizient und p53-mutiert,
- POLE-mutiert, MMR-defizient und p53-mutiert.

Zum gegenwärtigen Kenntnisstand hat der Nachweis eines „Multiple-Classifer-EC“ keine praktische Bedeutung. Die POLE-mutierten EC in der „Multiple-Classifer-Gruppe“ verhalten sich prognostisch wie rein POLE-mutierte EC, bei EC mit MMR-

Defizienz und p53-Mutation führt prognostisch der MMR-Verlust [13, 19].

Praktische Implementierung

Die molekulare Klassifikation des EC erfolgt histologisch (Tumordiagnose, histologischer Subtyp, ggf. Grading), immunhistochemisch (Mismatch-Repair-Proteine, p53) und molekularpathologisch (POLE-Mutation) und stellt somit eine *morpho-molekulare Klassifikation* dar.

Wie in **Abb. 3** dargestellt, soll die molekulare Klassifikation unabhängig vom histologischen Subtyp erfolgen und ist neben dem endometrioiden auch für das klarzellige EC evaluiert [20, 21]. Nahezu alle Karzinosarkome sind p53-mutierte EC [22].

Die p53-Immunhistochemie ist ein von der aktuellen WHO-Klassifikation empfohlener Surrogatmarker für eine zugrunde liegende *TP53*-Mutation (WHO 2020) mit einer Konkordanzrate von rund 95% [8, 19, 23].

Als Surrogatmarker für den Status der Mismatch-Repair-Proteine (MMR) wird nicht nur beim EC die Immunhistochemie unter Verwendung der 4 Antikörper MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6 empfohlen [15–17, 24], die gleichfalls eine Konkordanzrate von 95% zur molekularpathologischen Analyse zeigt [25].

Liegt ein isolierter Ausfall von MLH1 vor, ist molekularpathologisch im Kontext der Lynch-Diagnostik eine MLH1-Promotormethylierung auszuschließen. Eine alleinige molekulare MMR-Testung beim EC ist *nicht* zu empfehlen, da ein Großteil

von MSH6-defizienten Tumoren nicht detektiert wird [24].

Die wesentlichen Ziele der MMR-Analyse beim EC sind in **Abb. 4** zusammengefasst. Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) hat festgelegt, dass bei unselektierten atypischen Endometriumhyperplasien *keine routinemäßige* Evaluierung der MMR-Proteine erforderlich ist, diese jedoch bei Patientinnen mit klinischem Verdacht auf ein Lynch-Syndrom erfolgen soll [26].

» Derzeit steht kein immunhistochemischer Surrogatmarker für die POLE-Mutation zur Verfügung

Derzeit steht kein immunhistochemischer Surrogatmarker für die POLE-Mutation zur Verfügung, daher ist eine molekularpathologische Analyse mittels Sanger-Sequenzierung oder Next-Generation Sequencing (NGS) unter Einschluss der Exone 9–14 [13] unumgänglich.

Laut den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sollte die molekulare Klassifikation die immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine und von p53 umfassen ([26]; **Tab. 3**). Für die vollständige Klassifizierung wird die POLE-Mutationsanalyse benötigt, deren Durchführung von der unmittelbaren klinischen Bedeutung abhängig zu machen ist.

Insbesondere die immunhistochemische MMR-Analyse wird durch eine inadäquate Gewebefixierung beeinträchtigt [14, 18, 24], daher wird von der S3-Leitlinie

Tab. 2 Klinisch-pathologische Charakteristika der einzelnen molekularen Subgruppen des Endometriumkarzinoms (EC) [3, 7, 11, 13, 16, 19, 41]				
	POLEmut	dMMR	NSMP	p53abn
<i>Häufigkeit</i>	9 %	28 %	50 %	12 %
<i>Klinik</i>	Jüngere Frauen	Weite Altersspanne	Weite Altersspanne	Jüngere Frauen
	Keine Assoziation zu BMI und Hyperöstrogenismus	Keine Assoziation zu BMI und Hyperöstrogenismus	Starke Assoziation zu BMI und Hyperöstrogenismus	Keine Assoziation zu BMI und Hyperöstrogenismus
<i>Heredität</i>	Selten	10 %	Selten	BRCA möglich
<i>Vorläuferläsion</i>	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Keine
<i>Genomik</i>	POLE-Mutation	dMMR, zumeist sporadisch	Keine POLE-Mutation	p53-Mutation
		Oft MLH1-Promotormethylierung	Keine p53-Mutation	Keine POLE-Mutation
			Keine dMMR	Keine dMMR
<i>Mutationslast</i>	Extrem hohe TMB	Hohe TMB	Variable TMB	Zumeist erhöhte TMB
	Ultramutiert	Hypermutiert		
	(> 100 Mutationen/Mb)	(> 10 Mutationen/Mb)		
<i>Initialer TCGA-Typ</i>	POLE-mutiert	Hypermutiert	„Copy number low“	„Copy number high (serous-like)“
<i>Morphologie</i>	Oft G3, einzelne Tumorzellen, prominente TIL/PER	Endometrioid, oft G3 (un- oder dedifferenzierte EC, viele TIL/PER)	Endometrioid ohne/mit Plattenepithelmetaplasie	Meist serös, MMMT, aber jede Histologie möglich
			Meist G1/2	
<i>Diagnostik</i>	POLE-Mutation, zumeist Hotspot	Immunhistochemische MSI-Proteinanalyse	Ausschlussdiagnose	Aberrante p53-Expression
	(Kein validierter, allgemein akzeptierter, kommerzieller Test verfügbar)			
<i>Immunhistochemie</i>	p53 aberrant (diffus oder subklonal), MMR-Verlust möglich	MRR-Verlust	MMR normal	p53 aberrant
		p53 aberrant (diffus oder subklonal) möglich	p53 normal	MMR normal
<i>Tumorstadium</i>	Low-Stage-Form, oft LVSI	Low-Stage-Form, oft LVSI	Low-Stage-Form	Zumeist High-Stage-Form
		Meist extensive LVSI	LVSI variabel	Oft (extensiv) LVSI Oft LKM
<i>Prognose</i>	Sehr gut	Zumeist sehr gut	Gut	Schlecht
<i>Therapieoptionen</i>	Deeskalation möglich	Operation entsprechend	Operation entsprechend	Leitliniengerechte Operation
	Checkpointinhibition	Risikokonstellation	Risikokonstellation	Platinbasierte RCX
		Checkpointinhibition	Benefit Hormontherapie	HER2-Blockade bei Positivität
		Fraglicher Benefit einer Hormontherapie	Radiatio entsprechend	PARP-Inhibition bei HRD
		Möglicherweise weniger radiosensitiv	Risikokonstellation	

BMI Body-Mass-Index, *dMMR* Defizienz der Mismatch-Repair-Proteine, *EIN* endometrioides intraepitheliales Neoplasie, *HRD* „homologous recombination deficiency“, *LKM* Lymphknotenmetastase, *LVSI* Lymphgefäßinvasion, *Mb* Megabase, *MMMT* maligner Müller-Mischtumor (Karzinosarkom), *MMR* Mismatch-Repair-Proteine, *MSI* Mikrosatelliteninstabilität, *NSMP* „no special molecular profile“, *PARP* Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, *PER* peritumorale Entzündung, *RCX* Radiochemotherapie, *TIL* „tumor infiltrating lymphocytes“, *TMB* „tumor mutational burden“

EC [26] sowie der ESMO [18] empfohlen, die molekulare Klassifikation bereits am Abradat durchzuführen. Das hat den zusätzlichen Vorteil, dass das Ergebnis schon zur Sitzung des prätherapeutischen Tumorboards vorliegt [27].

Der Algorithmus zur molekularen Klassifikation des EC ist in **Abb. 3** zusammengefasst.

Zur möglichen *Änderung des molekularen Subtyps im Rahmen der Tumorprogression* bzw. *Metastasierung* liegen

kaum Informationen vor. Limitierte Daten deuten auf eine relative Stabilität des molekularen Subtyps hin [28].

Limitationen

Zu den Limitationen der molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms ist zu sagen:

Die molekulare Klassifikation des EC ist morphomolekular [3, 7, 8, 11, 13, 15–17]. Die dazu notwendigen immunhistoche-

mischen Analysen von p53 und der Mismatch-Repair-Proteine (MMR) sind robuste, standardisierte und ubiquitär verfügbare, nicht an spezielle Laboratorien geknüpfte Untersuchungen mit kommerziell verfügbaren Antikörpern bzw. Analysekiten und international etablierten Auswertalgorithmen [14, 16, 24], die in Deutschland z.B. im Rahmen der von der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie QuIP GmbH, Berlin, durchgeführten Ringversuche einer externen Qualitätskontrolle un-

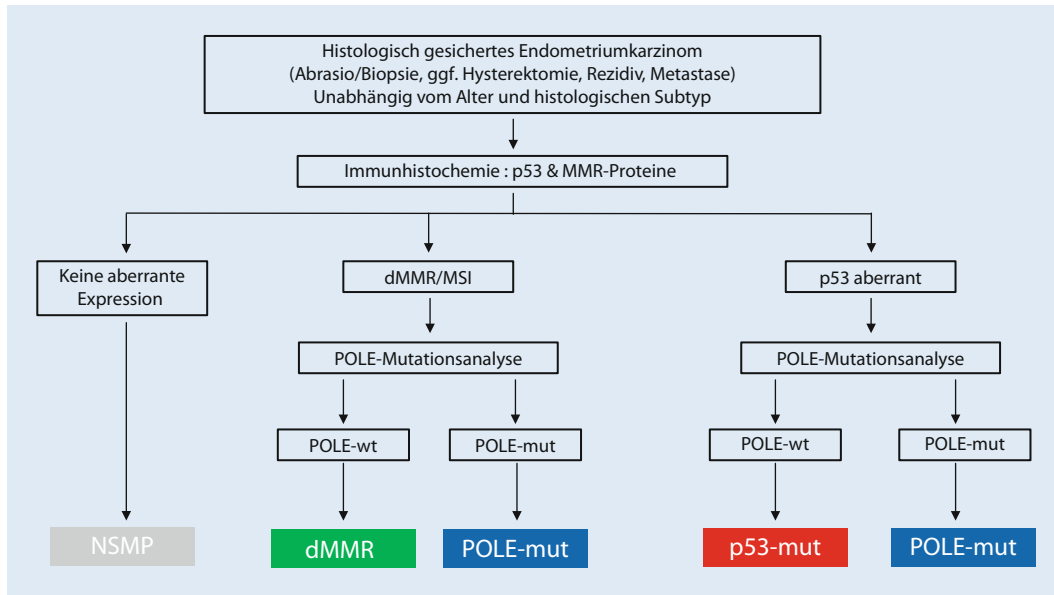


Abb. 3 ◀ Algorithmus zur Bestimmung des molekularen Subtyps des Endometriumkarzinoms entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. *dMMR* Defizienz der Mismatch-Repair-Proteine, *MSI* Mikrosatelliteninstabilität, *mut* Mutation, *NSMP* „no special molecular profile“, *wt* Wildtyp [26]

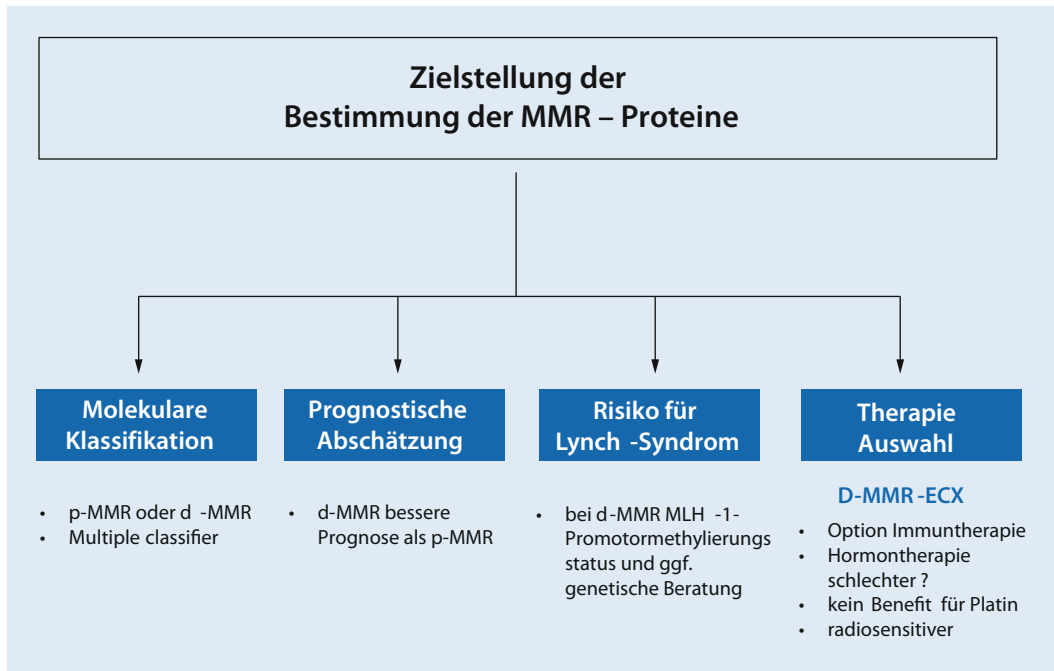


Abb. 4 ◀ Ziele der Analyse der Mismatch-Repair-Proteine (*MMR*) beim Endometriumkarzinom entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. *d-MMR* Defizienz der Mismatch-Repair-Proteine, *ECX* Endometriumkarzinom, *p-MMR* Profizienz der Mismatch-Repair-Proteine [26]

terliegen. Eine Refinanzierung durch die Krankenkassen wird i. d. R. nicht infrage gestellt.

» Die molekulare Klassifikation des EC ist morphomolekular

Die POLE-Mutationsanalyse bedarf, mangels immunhistochemischer Surrogatmarker, einer molekularpathologischen Untersuchung des Tumorgewebes mittels Sanger-Sequenzierung oder NGS. Kommerziell verfügbare Primer bzw. deren Zulas-

sung durch Fachgremien (z. B. die US-amerikanische Food and Drug Administration, FDA, oder die Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) liegen (noch) nicht vor. Allerdings besteht Konsens, dass die Exone 9–14 abgedeckt sein müssen [13]. Die Finanzierung der POLE-Mutationsanalyse (die rund 4,5fach teurer als die genannten immunhistochemischen Untersuchungen zu p53 und MMR ist) ist derzeit mit den Krankenkassen nicht abschließend geklärt und in keiner Weise in den Fallpauschalen bzw. im DRG-System hinterlegt. In der EU

und auch in Deutschland ist die Analyse auf POLE nicht flächendeckend verfügbar [29], sondern i. d. R. an größere Institute mit eigenem molekularpathologischem Labor gebunden.

Aufgrund der Einschränkungen im Kontext der POLE-Mutationsanalyse und deren unzureichenden Evidenz bezüglich der klinisch-praktischen Relevanz für Low-Grade- (G1–2), Low-Stage- (Stadium I/pT1) EC wird u. a. von der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie Endometriumkarzinom und der British Gynaecological Cancer Society

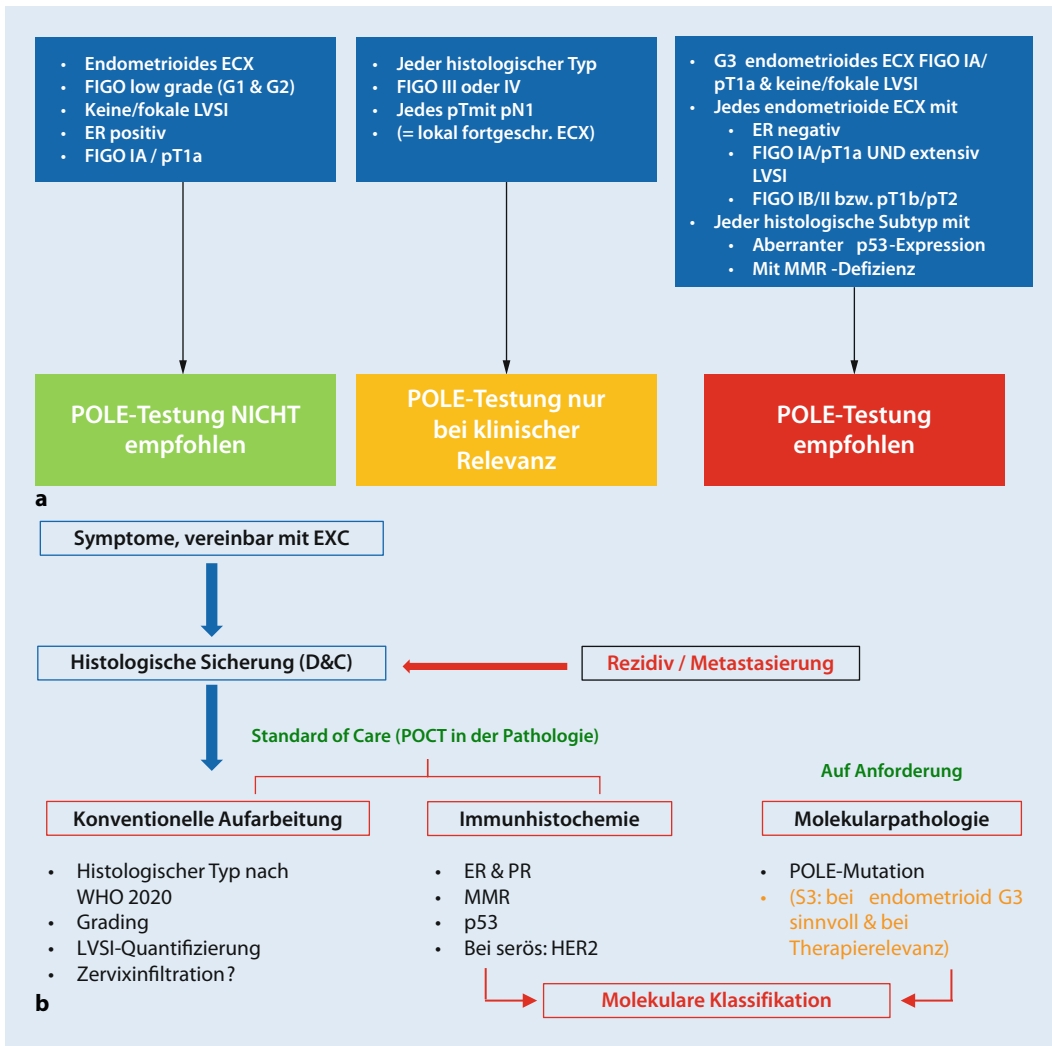


Abb. 5 ◀ Algorithmus zur Indikationsstellung der POLE-Mutationsanalyse beim Endometriumkarzinom. **a** Indikationsstellung der POLE-Mutationsanalyse beim Endometriumkarzinom. **b** Diagnostische Vorgehensweise. ECX Endometriumkarzinom, ER Östrogenrezeptor, FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, LVSI Lymphgefäßeinbrüche, MMR Mismatch-Repair-Proteine, POCT Point-of-Care-Testing, PR Progesteronrezeptor [26, 30]

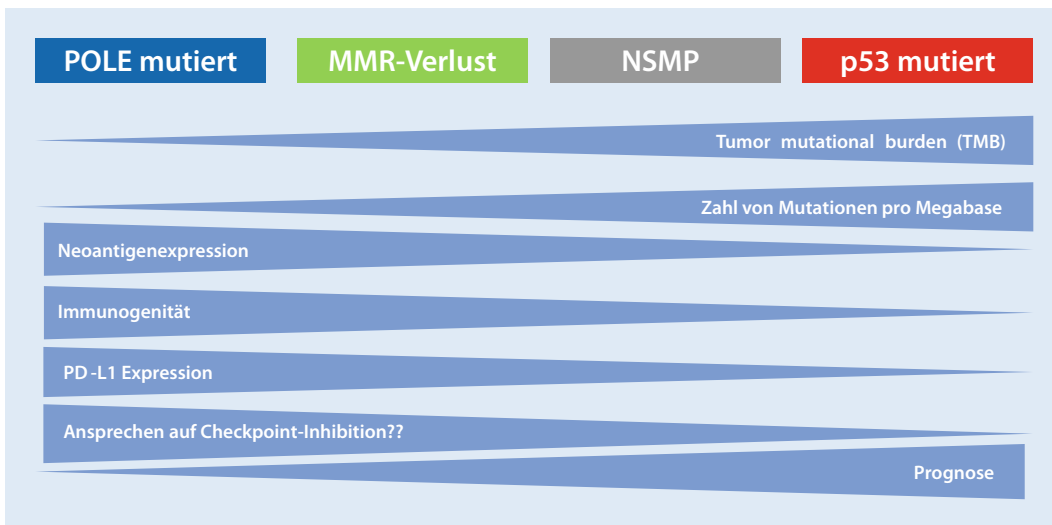


Abb. 6 ◀ Allgemeine klinisch-pathologische Charakteristika der molekularen Subtypen des Endometriumkarzinoms [3, 7, 8, 11, 13, 16, 41]

Tab. 3 Empfehlungen/Statements der S3-Leitlinie zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms [26]	
Morphomolekulare Diagnostik des EC	Die histopathologische Diagnostik des EC ergibt sich aus der Kombination von histomorphologischen und immunhistochemischen Parametern sowie ggf. ergänzenden molekularpathologischen Befunden
Zeitpunkt der molekularen Subtypisierung des EC	Die molekulare Typisierung des EC soll präoperativ erfolgen, d. h. am Abradat oder der Endometriumbiopsie
Gewebeauswahl zur molekularen Subtypisierung des EC	Die molekulare Typisierung des EC soll an optimal fixiertem Gewebe erfolgen, d. h. vorzugsweise am Abradat. Aufgrund einer hohen Konkordanzrate zwischen Abrasio und Hysterektomie soll eine nochmalige Bestimmung am Op.-Präparat nicht erfolgen, insofern keine zusätzliche Tumorkomponente am Hysterektomiepräparat nachweisbar ist
Bestandteile der molekularen Subtypisierung des EC	Bei allen histologisch diagnostizierten primären EC soll eine immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine erfolgen
	Bei G3 oder bei Intermediate-, High-intermediate- und High-Risk-EC soll eine POLE-Mutationsanalyse durchgeführt werden
	Die POLE-Mutationsanalyse kann alternativ auch postoperativ erfolgen
EC Endometriumkarzinom, MMR Mismatch-Repair-Proteine	

(BGCS) und anderen Fachgesellschaften ein algorithmisches Vorgehen zur molekularpathologischen POLE-Untersuchung empfohlen [7, 26, 29, 30], das in **Abb. 5a** dargestellt ist. Das praktische Vorgehen der morphomolekularen Analyse von EC ist in **Abb. 5b** zusammengefasst.

Wie in **Tab. 2** dargestellt, lässt sich ungeachtet einer vollständigen immunhistochemischen und molekularpathologischen Analyse ein Teil der EC nicht den Kategorien POLE-mutiert, p53-mutiert bzw. MMR-defizient zuordnen und wird daher als NSMP („no special molecular profile“) bezeichnet ([7, 8, 16, 31]; **Abb. 3**). Dies ist mit 30–50% die zahlenmäßig größte Gruppe aller EC (**Tab. 2**). Sie stellt eine heterogene Gruppe von zumeist endometrioiden (> 75%) und Low-Grade- (G1 und G2; > 50%) EC dar mit diffuser Expression von Steroidhormonrezeptoren [7, 31].

» Bei serösen EC sind LVSI häufig, bei endometrioiden EC in 10–15% der Fälle zu finden

Mittels Immunprofiling und dem Nachweis von β-Catenin als immunhistochemischem Surrogatmarker für eine CTNNB1-Exon-3-Mutation sowie L1CAM ist versucht worden, die NSMP-EC weiter zu stratifizieren (Übersicht bei [7, 32]). Auch molekularpathologisch sind die NSMP-EC heterogen [31, 32]. Die Mehrheit weist im molekularen Clustering eine Alteration von PTEN und PIK3 (PIK3CA und PIK3R1) mit syner-

gistischer Wirkung auf und die hier prognostisch ungünstigste Gruppe keine PTEN-Alterationen, wohl aber Verluste auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q) und/oder aktivierende KRAS-Mutationen [31].

Bei serösen EC sind Lymphgefäßeinbrüche (LVSI) häufig, bei endometrioiden EC in 10–15% der Fälle zu finden. Deren prognostische Bedeutung konnte verschiedentlich [33], so u. a. auch in der PORTEC-2-Studie, untermauert werden [12]. Dabei ist eine Quantifizierung der LVSI relevant [34] und wird als „extensiv“ von der aktuellen WHO-Klassifikation [15] und der AWMF-S3-Leitlinie Endometriumkarzinom [26] beim Befall von ≥ 3 Lymphgefäßen in der Übersichtsvergrößerung definiert.

Derzeit basiert also bei den NSMP-EC sowohl die prognostische Einordnung als auch die Therapieentscheidung nach wie vor auf klassischen Kriterien [9], wie Patientinnencharakteristika, histologischer Subtyp, Grading, LVSI und Stadium.

Die NSMP-EC stellen den „most challenging molecular subtype“ dar [7], der Fokus einer weiteren Substratifizierung sein muss.

Additive immunhistochemische Untersuchungen außerhalb der molekularen Klassifikation

β-Catenin, L1CAM

Die nukleäre β-Catenin-Reaktivität korreliert mit einer CTNNB-Exon-3-Mutation [35] und einer ungünstigeren Progno-

se [32, 35] – ebenso wie die L1CAM-Positivität beim NSMP-EC [36].

Die Datenlage für beide Marker wird jedoch bis dato als (noch) nicht ausreichend eingestuft, um CTNNB und L1CAM [37] in die WHO-Klassifikation oder ESMO-ESGO-ESP-Empfehlungen aufzunehmen. In der aktuellen Version der AWMF-S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird die Bestimmung von L1CAM mit dem Empfehlungsgrad 0 geführt [26]. Sie kann z. B. sinnvoll sein, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie eines frühen EC erwogen wird.

MMR-defiziente und POLE-mutierte EC sind ultra- bzw. hypermutierte Tumoren (s. **Tab. 2**) mit konsekutiv hoher genetischer Instabilität, vermehrter Neoantigenexpression und gesteigerter Immunogenität (**Abb. 6**), was mit einer erhöhten PD-L1-Expression assoziiert ist [38].

HER2-Expression

Ein Viertel bis ein Drittel aller Patientinnen mit serösem EC weisen eine HER2-Überexpression auf und können im FIGO-Stadium III/IV (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique) bzw. mit Rezidiv bezüglich des Gesamtüberlebens von einer Kombination aus Chemotherapie und HER2-Inhibition [39] profitieren. Daher wird von der aktuellen WHO-Klassifikation [15] die Evaluierung des HER2-Status beim serösen EC in Analogie zum Magen- bzw. Mammakarzinom, auch hier bevorzugt am Abradat [40], empfohlen. Da eine Änderung des HER2-Status im Vergleich von Primärtumor zu Metastase/Rezidiv in bis zu 55% vorkommen kann, ist die erneute immunhistochemische Bestimmung im Fall der Metastasierung/des Rezidivs [40] sinnvoll.

Fazit für die Praxis

- Die binäre Einteilung des Endometriumkarzinoms (EC) in Karzinome vom Typ 1 und Typ 2 besitzt immer noch Bedeutung, zeigt jedoch Einschränkungen bezüglich der prognostischen Aussagefähigkeit
- Basierend auf einer molekularen Subtypisierung zeigen sich 4 Gruppen: EC mit POLE-Mutation (POLEmut), mit Defizienz der Mismatch-Repair-Proteine (dMMR) oder mit p53-Mutation (p53mut) sowie solche ohne eine der genannten Veränderungen, NSMP („no special molecular profile“).

- Die molekulare Klassifikation des EC erfolgt kombiniert morphomolekular-histologisch (Tumordiagnose, histologischer Subtyp, Grading), immunhistochemisch (MMR, p53) sowie molekularpathologisch (POLE).
- Die molekulare Klassifikation erfolgt mit dem Ziel einer Verbesserung der prognostischen Trennschärfe und der Möglichkeit einer individuelleren Therapie.
- Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie zahlreiche nationale und internationale Gesellschaften empfehlen zunehmend diese molekulare Klassifikation für die klinische Entscheidungsfindung.
- Dabei soll diese möglichst am Abradat erfolgen.
- Bis dato unzureichend charakterisiert ist die große Gruppe der NSMP-EC.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Grit Gesine Ruth Hiller

Arbeitsgruppe Mamma-, Gynäko- & Perinatalpathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstr. 26, 04103 Leipzig, Deutschland
ruth.hiller@uniklinik-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.G.R. Hiller, A.K. Höhn, D. Mayr, C.E. Brambs und L.-C. Horn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q, Zhang C (2021) Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. *Gynecol Oncol* 161(2):573–580
- Robert Koch Institut (2022) RKI: Krebs in Deutschland für 2017/2018
- Carlson J, McCluggage WG (2019) Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. *Curr Opin Oncol* 31(5):411–419
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C, ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group (2016) ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 26(1):2–30
- Moroney MR, Davies KD, Wilberger AC, Sheeder J, Post MD, Berning AA, Fisher C, Lefkowitz C, Guntupalli SR, Behbakht K, Corr BR (2019) Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 153(3):517–520
- Matrai CE, Ohara K, Eng KW, Glynn SM, Chandra P, Chatterjee-Paer S, Motanagh S, Mirabelli S, Kurtis B, He B, Sigaras A, Gupta D, Chapman-Davis E, Holcomb K, Sboner C, Elemento O, Ellenson LH, Mosquera JM (2022) Molecular evaluation of low-grade low-stage endometrial cancer with and without recurrence. *Int J Gynecol Pathol* 41(3):207–219
- Jamieson A, Bosse T, McAlpine JN (2021) The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol* 13:17588359211035959
- Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T (2020) Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 76(1):52–63
- Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, Parkash V, Carlson J, McCluggage WG, Gilks CB (2019) Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 38(1):S64–S74
- Bokhman JV (1983) Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15(1):10–17
- TCGA—Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73
- Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Kroese MCS, van Triest B, Nijman HW, Stelloo E, Bosse T, de Boer SM, van Putten WLJ, Smit VTHBM, Nout RA, PORTEC Study Group (2018) Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 119(9):1067–1074
- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW, Singh N, Pollock PM, Bessette P, Fyles A, Haie-Meder C, Smit VTHBM, Edmondson RJ, Putter H, Kitchener HC, Crosbie EJ, de Bruyn M, Nout RA, Horeweg N, Creutzberg CL, Bosse T, TransPORTEC consortium (2020) Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 38(29):3388–3397
- Plotkin A, Kuzeljivic B, De Villa V, Thompson EF, Gilks CB, Clarke BA, Köbel M, McAlpine JN (2020) Interlaboratory concordance of ProMisE molecular classification of endometrial carcinoma based on endometrial biopsy specimens. *Int J Gynecol Pathol* 39(6):537–545
- WHO (2020) Classification of tumours of the female genital tract, 5. Aufl. IARC Press, Lyon, S246–267
- Casey L, Singh N (2021) POLE, MMR, and MSI testing in endometrial cancer: proceedings of the ISGyP companion society session at the USCAP 2020 annual meeting. *Int J Gynecol Pathol* 40(1):5–16
- Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch* 478(2):153–190
- Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, Miller R, Riaz N, Douillard JY, Andre F, Scarpa A (2019) ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 30(8):1232–1243
- Vermij L, León-Castillo A, Singh N, Powell ME, Edmondson RJ, Genestie C, Khaw P, Pyman J, McLachlin CM, Ghatage P, de Boer SM, Nijman HW, Smit VTHBM, Crosbie EJ, Leary A, Creutzberg CL, Horeweg N, Bosse T, TransPORTEC consortium (2022) p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol* 35(10):1475–1483
- DeLair DF, Burke KA, Selenica P, Lim RS, Scott SN, Middha S, Mohanty AS, Cheng DT, Berger MF, Soslow RA, Weigelt B (2017) The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol* 243(2):230–241
- Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, Storness-Bliss C, Farnell D, Huang L, Shum K, Lum A, Senz J, Lee CH, Gilks CB, Hoang L, McAlpine JN (2020) Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* 158(1):3–11
- Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Arciuolo D, Angelico G, Valente M, Scaglione G, D'alexandris N, Casadio P, Inzani F, Mollo A, Santoro A, Seracchioli R, Franco Zannoni G (2022) Prognostic value of the TCGA molecular classification in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynaecol Obstet* 158(1):13–20
- Köbel M, Kang EY (2021) The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP annual meeting. *Int J Gynecol Pathol* 40(1):32–40
- Rüschhoff J, Baretton G, Bläker H, Dietmaier W, Diel M, Hartmann A, Horn LC, Jöhrens K, Kirchner T, Knüchel R, Mayr D, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Schirmacher P, Tiemann K, Tiemann K, Weichert W, Büttner R (2021) MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten. *Pathologe* 42(4):414–423
- Timmerman S, Van Rompuy AS, Gorp T, Van Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, Han SN, Neven P, Victoor J, Laenen A, Vergote I (2020) Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol* 157(1):245–251
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022) S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0. <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (AWMF-Registernummer: 032/034-OL). Zugriffen: 06.09.2022
- Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, Al-Obaidy K, Bandyopadhyay S, Morris R, Feldman G, Ali-Fehmi R (2019) Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol* 154(3):467–474
- Ashley CW, Da Cruz Paula A, Kumar R, Mandelker D, Pei X, Riaz N, Reis-Filho JS, Weigelt B (2019) Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecol Oncol* 152(1):11–19
- Zannoni GF, Bragantini E, Castiglione F, Fassan M, Troncone G, Inzani F, Pesci A, Santoro A, Frassetto F (2022) Current prognostic and predictive biomarkers for endometrial cancer in clinical practice:

- recommendations/proposal from the Italian study group. *Front Oncol* 12:805613
30. Singh N, Jamieson A, Morrison J, Taylor A, Ganesan R (2022) BAGP POLE NGS testing guidance. The British Association of Gynaecological Pathologists
 31. Momeni-Boroujeni A, Nguyen B, Vanderbilt CM, Ladanyi M, Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Ellenson LH, Weigelt B, Soslow RA (2022) Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile. *Mod Pathol* 35(9):1269–1278
 32. De Leo A, de Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, Ravegnini G, Angelini S, Zamagni C, Coluccelli S, Dondi G, De Iaco P, Perrone AM, Tallini G, Santini D, Ceccarelli C (2021) ARID1A and CTNNB1/β-catenin molecular status affects the clinicopathologic features and prognosis of endometrial carcinoma: implications for an improved surrogate molecular classification. *Cancers (Basel)* 13(5):950
 33. Ståhlberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kähler P, Flöter-Rådestad A, Hellman K, Hjerpe E, Holmberg E, Kjølhede P, Marcickiewicz J, Rosenberg P, Tholander B, Åvall-Lundqvist E, Högberg T (2019) Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer—a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol* 58(11):1628–1633
 34. Pifer PM, Bhargava R, Patel AK, Ling DC, Vargo JA, Orr BC, Sukumvanich P, Courtney-Brooks MB, Boisen MM, Berger JL, Taylor S, Olawaiye AB, Comerci JT, Lesnock JL, Edwards RP, Beriwal S (2020) Is the risk of substantial LVSI in stage I endometrial cancer similar to PORTEC in the North American population?—a single-institution study. *Gynecol Oncol* 159(1):23–29
 35. Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE (2020) Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 39(2):119–127
 36. Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, Gilks CB, Huntsman DG, Krämer B, Brucker SY, McAlpine JN, Kommos S (2018) L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 119(4):480–486
 37. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, MacKay HJ, Leary A, Powell ME, Mileskin L, Creutzberg CL, Smit VT, Bosse T (2016) Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* 29(2):174–181
 38. Kir G, Olgun ZC, Soylemez T, Aydin A, Demircan B, Kaya IA, McCluggage WG (2021) PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinoma and tumor-associated immune cells: differences between MLH1 methylated and nonmethylated subgroups. *Int J Gynecol Pathol* 40(6):575–586
 39. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers S, Secord AA, Havrilesky L, O'Malley DM, Backes FJ, Nevadunsky N, Edraki B, Pikaart D, Lowery W, ElSahwi K, Celano P, Bellone S, Azodi M, Litkouhi B, Ratner E, Silasi DA, Schwartz PE, Santin AD (2020) Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III–IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress her2/Neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 26(15):3928–3935

Molecular classification of endometrial carcinoma—a short summary for clinical use

Background: Histopathological examination is still the backbone for the diagnosis and treatment decision making in endometrial carcinoma (EC). The binary classification of EC into type 1 (mostly endometrioid) and type 2 (mostly serous), although still helpful, showed overlapping clinical, morphological and molecular features and was not very prognostic discriminatory for all subtypes of EC.

Methods: Analysing the most recent studies dealing with the molecular classification of EC and the recommendations of the German S3-guidelines for EC.

Results and conclusion: Based on the comprehensive molecular study of The Cancer Genome Atlas Project (TCGA) four distinct molecular subtypes have been identified: EC with POLE mutation (POLEmut), with loss of mismatch repair proteins (MMR deficiency; dMMR), or with TP53 mutation (p53mut) and without any of these alterations, termed NSMP (no specific molecular profile). The molecular classification of EC presents a morphomolecular approach, based on histopathological evaluation (tumor diagnosis, subtyping, grading), immunohistochemistry (MMR, p53) and molecular analyses for POLE. The incorporation of this molecular classification is recommended for clinical use by the World Health Organisation (WHO) as well as many national guidelines and international societies. Due to the heterogeneity of NSMP-EC, which is the largest molecular group, additional research is indicated to further characterise these tumors.

Keywords

Endometrial neoplasms · Mutation · DNA mismatch repair · Molecular biology · Classification

40. Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, McHenry A, Oliva E, Ordulu Z, Parra-Herran C, Rottmann D, Turner BM, Wong S, Hui P (2021) Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multi-institutional interobserver agreement study. *Mod Pathol* 34(6):1194–1202
41. Jönsson JM, Bååth M, Björnheden I, Sahin ID, Måsbäck A, Hedenfalk I (2021) Homologous recombination repair mechanisms in serous endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 13(2):254