

# MOLEKULARNO-GENETSKA ANALIZA TUMORJEV PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

Vida Stegel

---

## Izveček

Molekularno genetskega testiranja ginekoloških tumorjev se izvaja za namen detekcije genetskih biomarkerjev pomembnih za zdravljenje ali pridobivanje dodatnih informacij, ki so lahko v pomoč pri diagnozi ali prognozi bolezni. Pri raku jajčnikov se večina molekularnogenetskih preiskav izvede na tumorjih epitelnega raka jajčnikov z namenom določanja okvare homologne rekombinacije, ki je pomemben biomarker za zdravljenje s PARP inhibitorji. Med tumorji materničnega telesa se molekularno-genetsko testiranje najpogosteje izvaja pri tumorjih karcinoma endometrija in različnih mezenhimskih tumorjih. Pri endometrioidnih karcinomih endometrija je genetsko testiranje v pomoč pri molekularni klasifikaciji tumorjev, ki ima prognostični pomen. Pri tem se najpogosteje izvaja genotipizacija *POLE*, *TP53* in MMR genov. Pri mezenhimskih tumorjih maternice se genotipizacija tumorjev izvaja z namenom določanja za podtip značilnih fuzijskih transkriptov ali mutacij v specifičnih genih. Interpretacijo rezultatov testiranja se vedno izvede glede na tip tumorja, ki je bil poslan na preiskavo. Pri interpretaciji rezultatov genetskih testov je potrebno vedno upoštevati tudi omejitve testa.

**Ključne besede:** molekularno-genetska diagnostika, raj jajčnikov, rak materničnega telesa, HRD, POLE

---

## Uvod

Namen molekularno genetskega testiranja ginekoloških tumorjev je detekcija biomarkerjev pomembnih za zdravljenje ali pridobivanje dodatnih informacij, ki so lahko v pomoč pri diagnozi ali prognozi bolezni (molekularni klasifikaciji tumorjev). Na Oddelku za molekularno diagnostiko v okviru genotipizacij ginekoloških tumorjev največji delež genotipizacij izvedemo pri raku jajčnikov in raku materničnega telesa.

## Tumorji raka jajčnikov

Pri raku jajčnikov/jajcevoda se večina molekularno-genetskih preiskav izvede na tumorjih epitelnega raka jajčnikov z namenom določanja okvare homologne rekombinacije (HRD), ki je pomemben biomarker za zdravljenje s PARP inhibitorji. Največkrat okvaro homologne rekombinacije povzroči patogena različica v genih *BRCA1/BRCA2* ali metilacija promotorja v genov *BRCA1/BRCA2*, redkeje mutacija v drugih ne-BRCA HR genih. Patogene različice (mutacije) so pri seroznem karcinomu jajčnika visokega stopnje prisotne pri 15-25% primerov, okrog 10% ima metiliran promotor gen *BRCA1*, manj kot 10% ima okvaro HR iz drugih razlogov. Skupno je okvara HRD pri seroznem karcinomu visokege stopnje prisotna v 30-40%

primerov. Pri preostalih podtipih epitelnega raka jajčnikov je delež tumorjev z okvaro HRD bistveno nižji. Pri seroznem karcinomu nizke stopnje so v 50-60% prisotne mutacije v genu *KRAS* ali *BRAF*, ki so kot biomarkerji prav tako povezane z odgovorom na zdravljenje z KRAS oz BRAF-zaviralci. Med svetloceličnimi in edometrioidnimi karcinomi jajčnika je največji delež tumorjev z okvaro »mismatch repair« (MMR) proteinov, ki so lahko povezani s sindromom Lynch. Molekularno genetsko testiranje je lahko pomembno pri diagnostiki juvenilnih granulosa celičnih tumorjev ali Sertoli-Leydig celičnih tumorjev. Pri teh z genotipizacijo določamo mutacije v genih *FOXL2* in *DICER1*. Posebno entiteto raka jajčnikov predstavljajo tumorji drobnoceličnega karcinoma hiperkalcemičnega tipa, ki običajno nosijo mutacijo v genu *SMARCA4*.

Testi, ki jih uporabljamo za genotipizacijo tumorjev jajčnika so sekvenciranje druge generacije (NGS) z uporabo večjih panelov, določanje metilacije promotorja *BRCA1/BRCA2* in test določanja za HRD-značilne okvare genoma.

### **Tumorji materničnega telesa**

Med tumorji materničnega telesa se molekularno-genetsko testiranje najpogosteje izvaja pri tumorjih karcinoma endometrija in različnih mezenhimskih tumorjih. Pri endometrioidnih karcinomi endometrija (EEC) je molekularno-genetsko testiranje v pomoč pri molekularni klasifikaciji tumorjev, ki ima prognostični pomen. Določanje mutacij v genu *POLE* v kombinaciji z določanjem mutacijami v *TP53* in IHK barvanjem TP53, ter IHK barvanjem proteinov MMR/ali MSI omogočajo molekularno klasifikacijo endometrioidnih karcinomov endometrija. *POLE* ultramutirani tumorji EEC (TMB>100 mutacij/Mb) po molekularni klasifikaciji sodijo v prognostično najugodnejšo skupino, in predstavljajo malo več kot desetino vseh karcinomov endometrija. Mikrosatelitno nestabilni ali MMR okvarjeni (dMMR) tumorji EEC sodijo v vmesno prognostično skupino. Prav tako v skupino z vmesno prognozo sodijo tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP EEC). Tumorji EEC, ki imajo mutiran ali abnormalen TP53, in nimajo veliko sprememb v številu kopij sodijo v najslabšo prognostično skupino. Serozni karcinomi endometrija imajo najvišji delež tumorjev z mutacijami v genih *BRCA1/BRCA2*.

Druga skupina tumorjev raka maternice, kjer se molekularno-genetske preiskave izvajajo za namen diagnostike, so mezenhimski tumorji maternice. V tem primeru z določanjem značilnih fuzijskih transkriptov ali mutacij v specifičnih genih, ki se pojavljajo v različnih podskupinah mezenhimskih tumorjev, informacija pridobljena z genotipizacijo lahko pripomore h opredelitvi podskupine. Npr. detekcija fuzijskih transkriptov je lahko v pomoč pri diagnostiki stromalnih tumorjev endometrija in pri vnetnih miofibroblastnih tumorjih. Določanje mutacij v genu *MED12* in *FH* je lahko dodatna informacija k diagnostiki gladkomišičnih tumorjev (leiomiomi, leiomiosarkomih..), ter določanje mutacij v *TSC1/TSC2* k diagnostiki pri perivaskularnih epiteloidno-celičnih tumorjih (PEComa).

## Tumorje raka materničnega vratu

So redko poslani na genotipizacijo, v večini primerov le z namenom določanja mutacijskega bremena tumorja za namen zdravljenja. Pri HPV-povezanih rakih materničnega vratu je priporočena tipizacija HPV.

Testi, ki jih uporabljamo za genotipizacijo tumorjev materničnega telesa so NGS z uporabo večjih panelov za določanje sprememb na DNA, NGS testi za določanje različnih fuzijskih transkriptov na RNA, določanje metilacije promotorja *MLH1* za namen izključevanja sindroma Lynch pri dMMR tumorjih ter test določanja najpogostejših mutacij v genu *POLE*.

Interpretacijo rezultatov testiranja se vedno izvede glede na tip tumorja, ki je bil poslan na preiskavo. Različice na izvidu so navedene skladno z AMP/ASCO/CAP priporočili. Rezultat molekularno genetskega testa je zelo odvisen od izbire pravilnega vzorca in od realnega deleža tumorskih celic v vzorcu. Pri interpretaciji rezultatov molekularno-genetskih testov je potrebno vedno upoštevati tudi omejitve testa, predvsem v primeru negativnega izvida.

## Literatura

1. NCCN (2025) 'Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer', version 3.
2. Mosele, F. et al. (2020) 'Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group.', *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(11), pp. 1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
3. NCCN (2025) 'Uterine Neoplasms', version 3.
4. NCCN (2025a) 'Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric', version
5. Li, M. M. et al. (2017) 'Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists.', *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 19(1), pp. 4–23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.