

IV Simposio

# GETHI

## NEOPLASIAS INFRECENTES DE ORIGEN GINECOLÓGICO: OVARIO Y ENDOMETRIO

Mario Prieto Pozuelo, MD PhD

Laboratorio de Dianas Terapéuticas

Hospital Universitario HM Sanchinarro

Organizado por:



## ÍNDICE

**1) INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y GENERALIDADES**

**2) NGS Y MEDICINA DE PRECISIÓN: CONCEPTO, LUCES Y SOMBRAS**

**3) NEOPLASIAS DE OVARIO:**

- TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA
- TUMORES DE SERTOLI-LEYDIG
- TUMORES DE CÉLULA PEQUEÑA

**4) NEOPLASIAS DE ENDOMETRIO**

- TIPOS HISTOLÓGICOS RAROS

**5) AVANCES TERAPÉUTICOS Y NOVEDADES EN INMUNOTERAPIA**

**6) EL PAPEL DEL PATÓLOGO EN TUMORES RAROS GINECOLÓGICOS**

## INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y GENERALIDADES

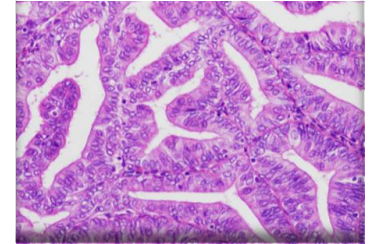
- >50% de los cánceres ginecológicos son raros.
- ESMO: Incidencia de <6 por 100,000 hab/año.
- 80.000 casos nuevos por año en Europa.
- Representan hasta el 25% de las muertes por cáncer.
- Existen más de 30 subtipos histológicos distintos.
- Dos contextos de tumores ginecológicos raros:
  - ✓ Definidos histológica y molecularmente.
  - ✓ Variantes raras de tumores frecuentes.

Ovarian and uterine carcinosarcoma
Low malignant potential tumours
Low grade serous carcinoma
Sex cord tumour
Germ cell tumour
Squamous ovarian carcinoma
Small cell carcinoma cervix
Small cell ovarian carcinoma
Vulva and vaginal melanoma
Ovarian carcinoid tumour
Mucinous carcinoma
Clear cell carcinoma ovary
Clear cell carcinoma cervix and uterus
Trophoblastic disease
Low grade endometrial stromal sarcoma
High grade uterine sarcoma
Uterine serous carcinoma
Adenosarcoma
Uterine and ovarian leiomyosarcoma
Glandular carcinoma of the cervix

## LA EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

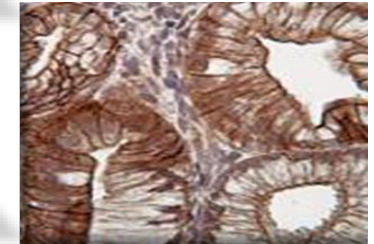
1980s

- Reconocimiento de patrones morfológicos.
- Reproducibilidad interobservador subóptima.



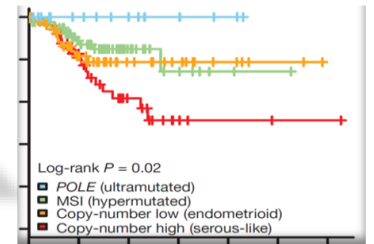
2000s

- Marcadores de inmunohistoquímica y moleculares.
- Capacidad para clasificar casos problemáticos.



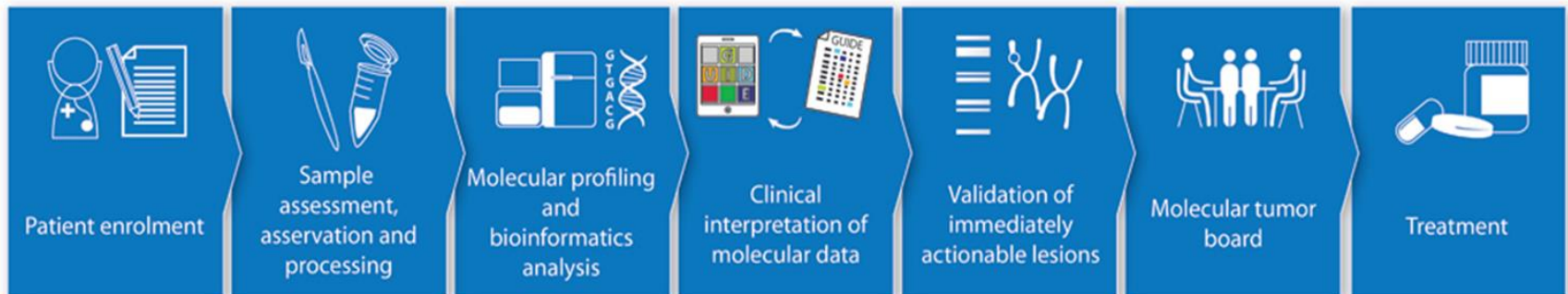
Ahora

- Subtipos basados en alteraciones moleculares.
- Categorías se correlacionan con el pronóstico.



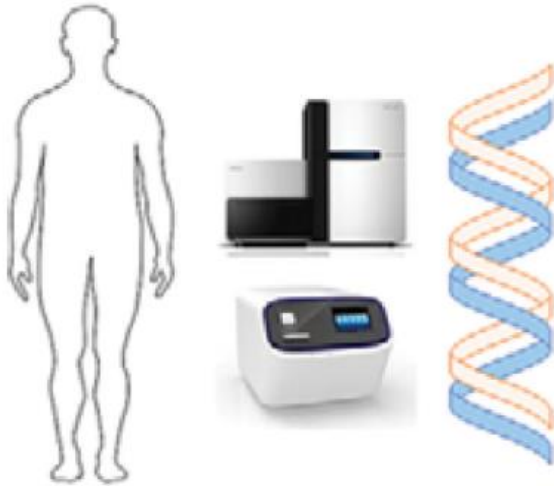
## UTILIZACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA EN TUMORES RAROS

- La NGS constituye una herramienta con un enfoque basado en el estatus mutacional, independientemente del tipo histológico.
- Muchos cánceres raros presentan un genoma simple y representan un modelo más sencillo de estudio para identificar posibles vías terapéuticas.
- Tumores raros con una carga mutacional baja permiten investigar hipótesis sobre el papel de una mutación conductora de forma más directa.



## MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRG

### POTENCIALES APLICACIONES DE PRUEBAS MOLECULARES EN CÁNCER

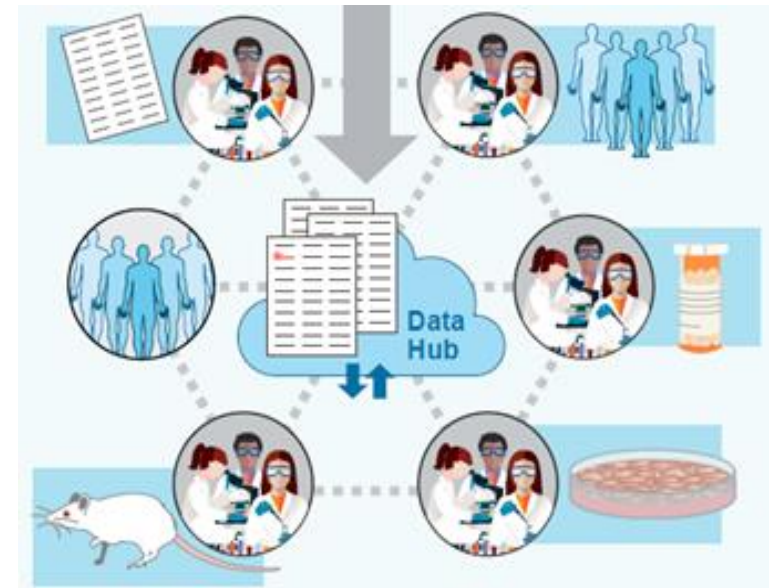


DIAGNÓSTICO

PRONÓSTICO

PREDICTIVO

SEGUIMIENTO



## «LUCES» EN LOS TRG EN LA ERA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN ACTUAL

- Mejora la eficacia y eficiencia en el desarrollo de las estrategias terapéuticas más adecuadas para cada paciente.
- Nuevas tecnologías que permiten la implementación de nuevos marcos de investigación para realizar la caracterización genómica de tumores raros.
- Resultados almacenados en bases de datos en «la nube» o plataformas que permitan la colaboración con distintos centros investigadores.
- Menor coste de las técnicas de secuenciación e investigación básica.
- Fundaciones dedicadas al avance de la investigación.
- Mayor conciencia y conocimiento en la población general.



## «SOMBRAS» EN LOS TRG EN LA ERA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN ACTUAL

- Conocimiento basado en *case-reports* o análisis retrospectivos pequeños.
- Dificultad en el reclutamiento en EC para probar terapias emergentes.
- Múltiples causas del resultado clínico subóptimo:
  - Retraso o errores diagnósticos.
  - Falta de regímenes efectivos.
  - Escasa inversión por las compañías farmacéuticas.
- Enorme información generada («*big data*»).
- Ausencia de bases de datos integrales y accesibles.
- Problemas en el marco legal y de anonimización.





**Table 1** WHO classification of ovarian sex cord-stromal tumours

Pure stromal tumours

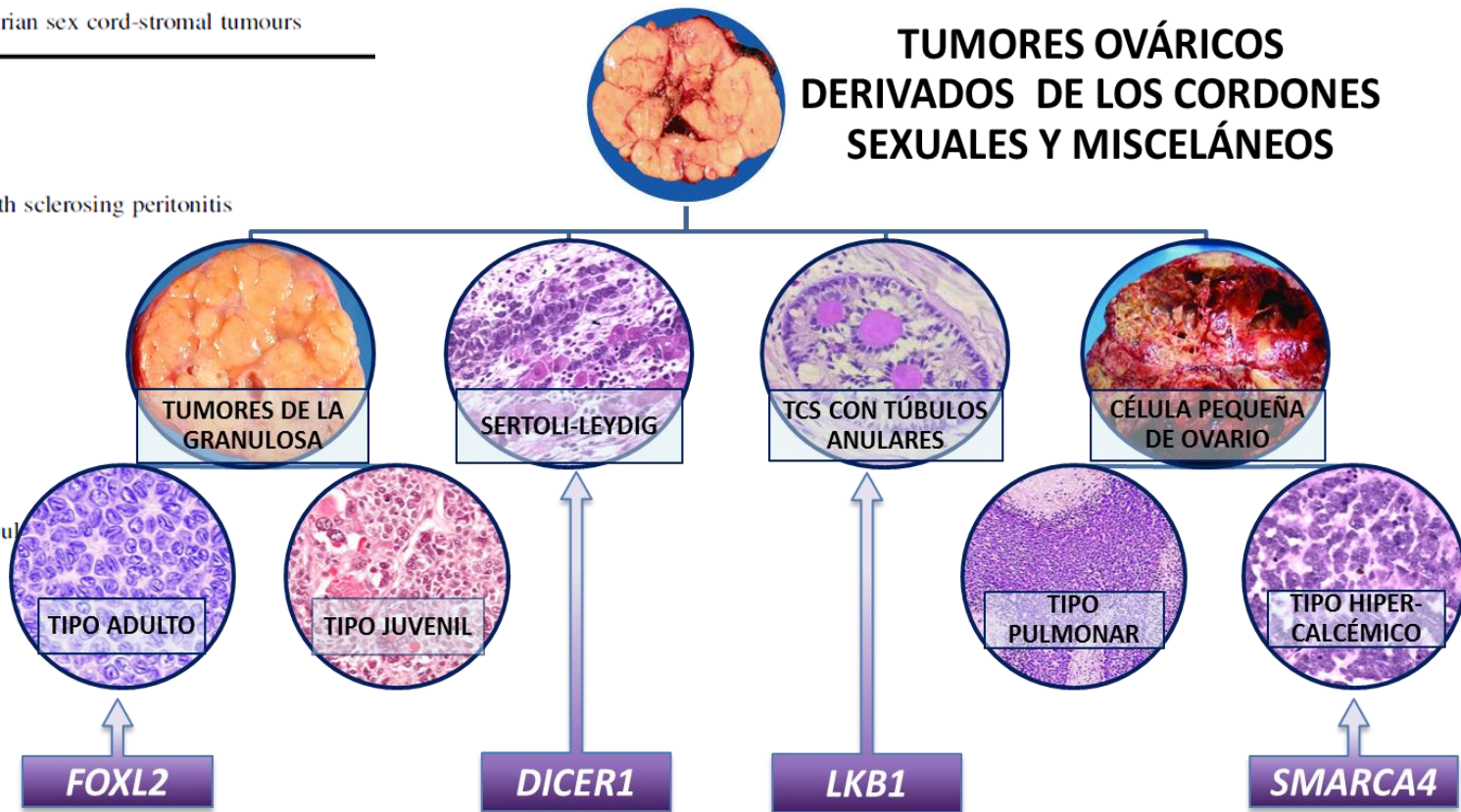
- Fibroma
- Cellular fibroma
- Thecoma
- Luteinised thecoma associated with sclerosing peritonitis
- Fibrosarcoma
- Sclerosing stromal tumour
- Signet-ring stromal tumour
- Microcystic stromal tumour
- Leydig cell tumour
- Steroid cell tumour
- Steroid cell tumour, malignant

Pure sex cord tumours

- Adult granulosa cell tumour
- Juvenile granulosa cell tumour
- Sertoli cell tumour
- Sex cord tumour with annular tubules

Mixed sex cord-stromal tumours

- Sertoli-Leydig tumours
  - Well differentiated
  - Moderately differentiated
    - With heterologous elements
  - Poorly differentiated
    - With heterologous elements
  - Retiform
    - With heterologous elements
- Sex cord tumour, NOS



## TUMORES DE LA GRANULOSA ADULTO

- Incidencia: 0,6/100.000 por año.
- Representan 2-5% de los CO.
- Presentación clínica:
  - ✓ Mujeres peri/post-menopáusicas.
  - ✓ Sangrado vaginal.
  - ✓ Masa ovárica unilateral.
  - ✓ Dx en etapas tempranas (50-80%).
  - ✓ Ambiente hiperestrogénico:
    - Hiperplasia de endometrio
    - Cáncer de endometrio



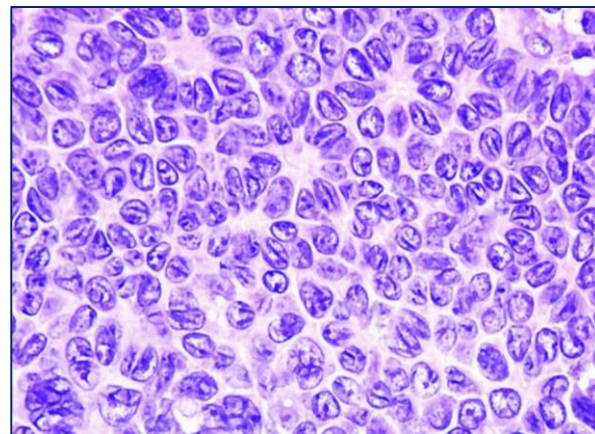
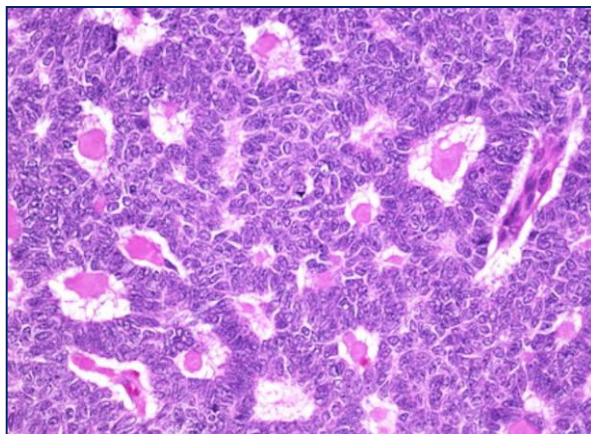
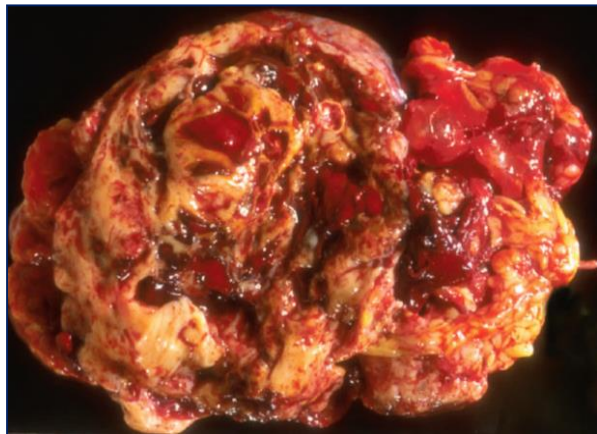


Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances

DIANA LIM<sup>1,2</sup> AND ESTHER OLIVA<sup>3</sup> Pathology. 2018 Feb;50(2):178-189



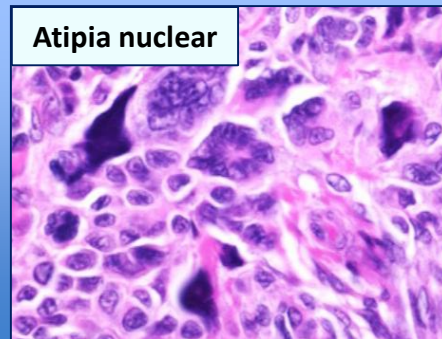
IV Simposio  
**GETHI**



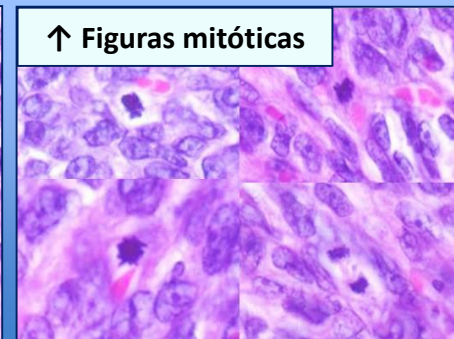
Ruptura en Qx



P. Sarcomatoide

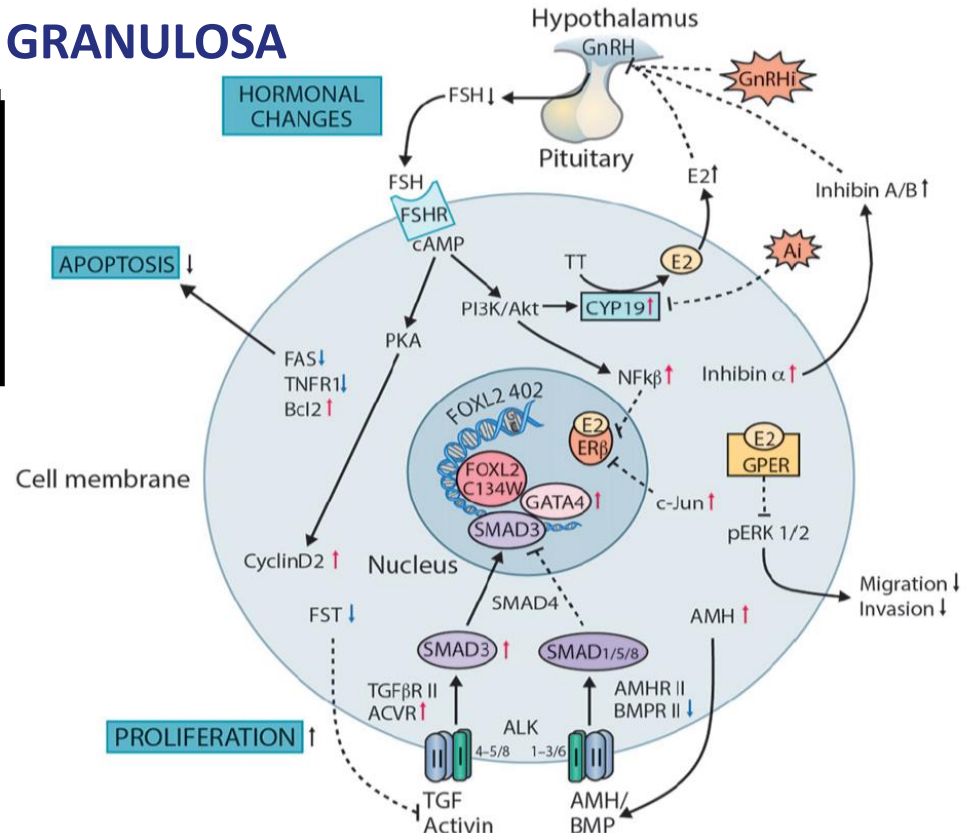
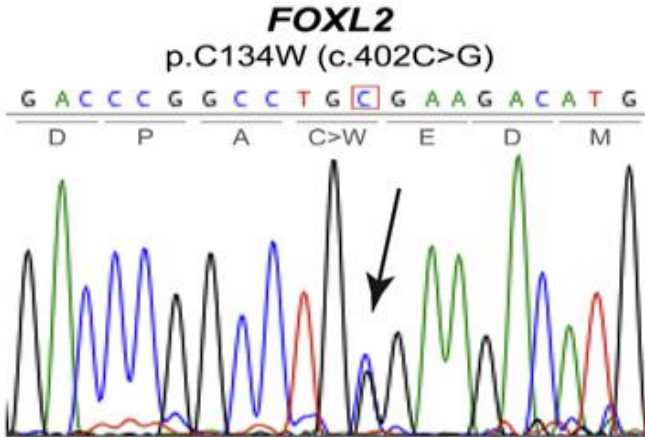
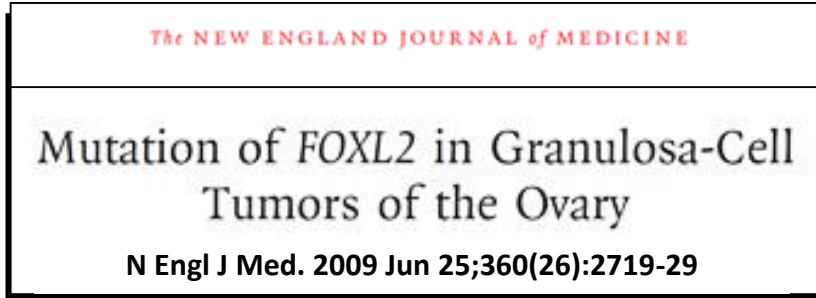


Atipia nuclear



↑ Figuras mitóticas

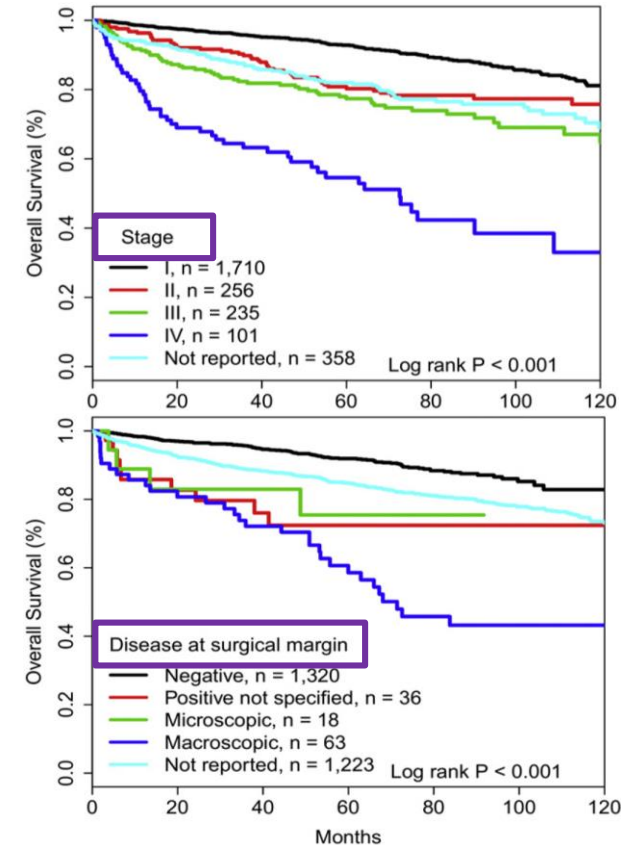
**PATOGENIA DE LOS TUMORES DE LA GRANULOSA**



## PRONÓSTICO EN TUMORES CGA

- Estudio de 2680 mujeres con TCGA de la Base de Datos Nacional de Cáncer 1998–2013.
- 1/3 pacientes → recaída → éxitus 50–80%.
- Tiempo medio de recaída: 4 y 8 años (>30).
- La Qtp, la Tp horm y la Rtp **NO** se asociaron con SV.
- Factores de riesgo de muerte por enfermedad:

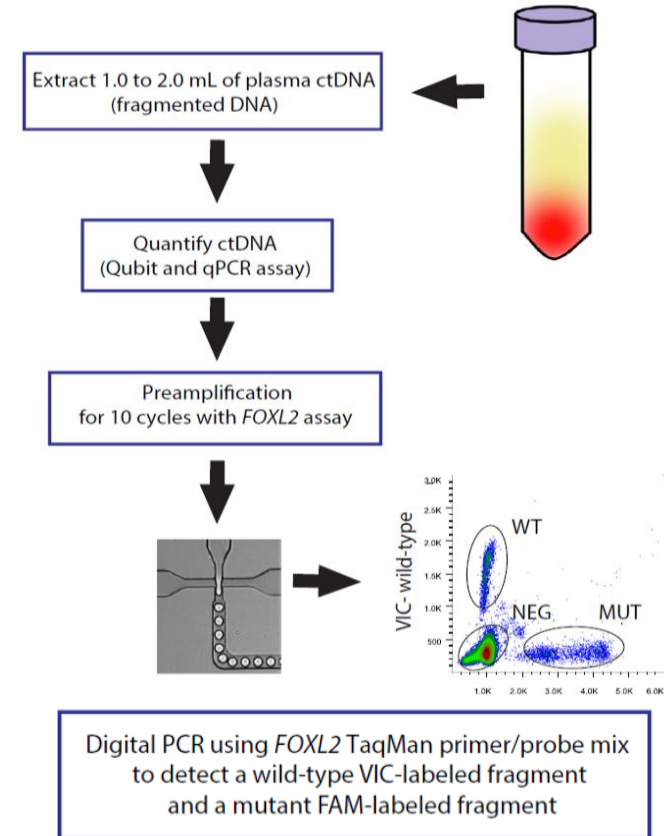
Edad avanzada	Comorbilidades
Neoplasias previas	Estadio avanzado
Grado diferenciación	Tamaño tumoral
Estadificación incompleta	Enfermedad residual





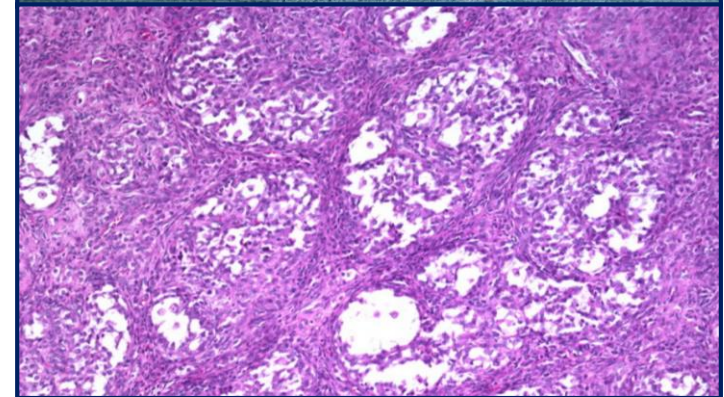
## NUEVAS TECNOLOGÍAS EN TCGA

- Ensayo de PCR digital para detectar la mutación de *FOXL2* en plasma del ADN tumoral circulante (ctDNA) de 35 pacientes con TCGA en estadios precoces.
- Aplicación de esta tecnología no invasiva:
  - ✓ Mejorar el diagnóstico
  - ✓ Control y seguimiento
  - ✓ Predecir recaídas
  - ✓ Respuesta a tratamiento



## TUMORES DE LA GRANULOSA TIPO JUVENIL

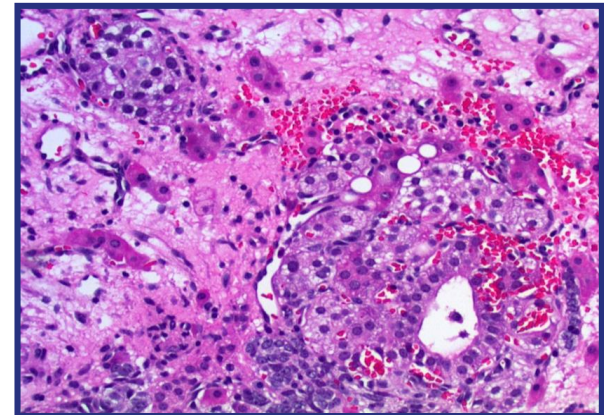
- 5% de los tumores de la granulosa.
- Pacientes jóvenes: preadolescencia.
- Presentación clínica:
  - ✓ Tumor unilateral en estadios tempranos.
  - ✓ Pubertad precoz por hiperestrogenismo (80%).
- El pronóstico del TCGJ:
  - ✓ Etapas **tempranas**: Mejor Px que el TCGA.
  - ✓ Estadios **avanzados**: Recaídas precoces y mtx.
- Patogenia: Ausencia mutaciones en *FOXL2*:
  - ✓ Mutaciones activadoras en *GNAS* (30%).
  - ✓ Alteraciones de la vía de *PIK3CA/AKT*.





## TUMORES DE SERTOLI-LEYDIG

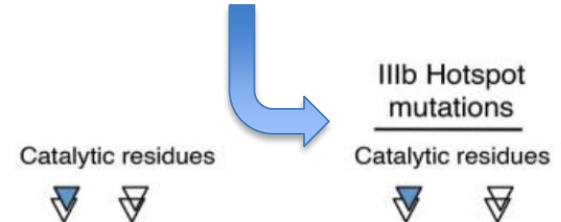
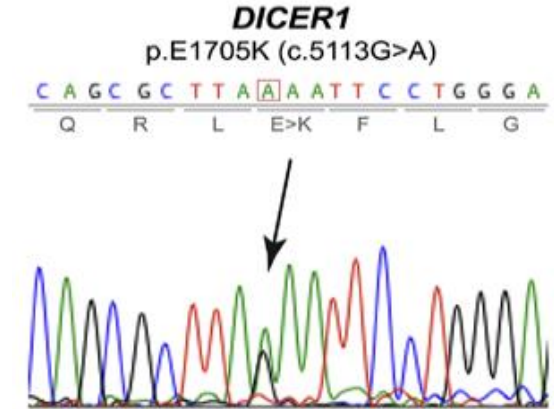
- <0,5% de las NO y ocurre en la 2ª y 3ª décadas.
- Tumores hormonalmente activos, caracterizados por la producción de andrógenos → virilización.
- Características histológicas
  - ✓ Grado de diferenciación tubular del componente de Sertoli: bien, moderada y pobremente diferenciados.
  - ✓ 20%: Elementos heterólogos (epitelial/mesenquimal).
- Pronóstico:
  - ✓ Favorable si estadios precoces y bien diferenciados.
  - ✓ Comportamiento maligno en <15%.



## PATOGENIA MOLECULAR DE LOS TUMORES DE SL

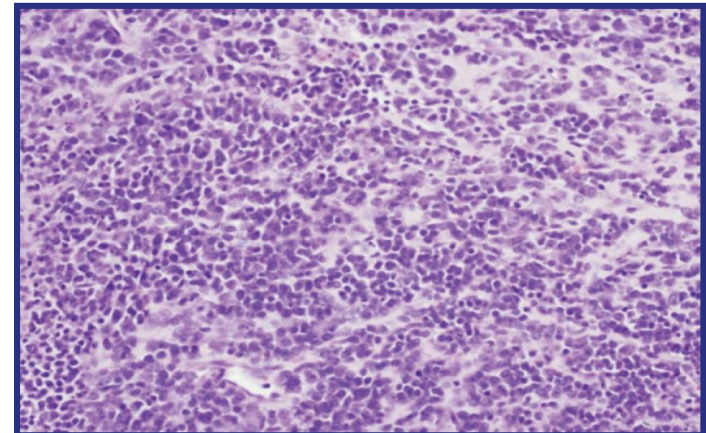
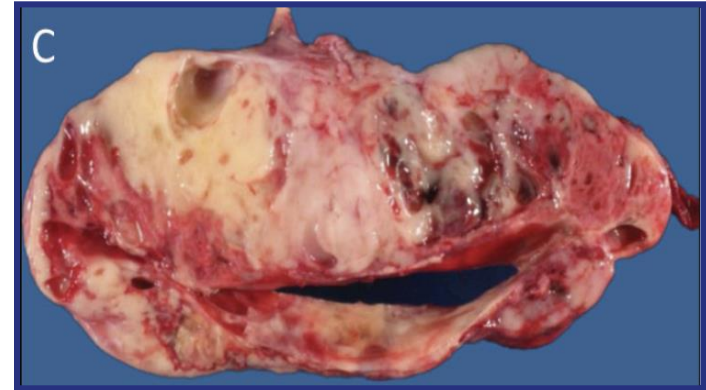
- El gen *DICER1* codifica una endorribonucleasa involucrada en la producción de microARN (miARN), que regulan la expresión génica.
- Las mutaciones *missense* de *DICER1* producen un efecto oncogénico a través de alteraciones en el procesamiento de miRNA.

Syndrome:	Pleuropulmonary blastoma Sertoli-Leydig tumors Cystic nephroma Pineoblastoma	Medulloepithelioma Cervix rhabdomyosarcoma Thyroid cancer & multinodular goiter Wilms tumors
-----------	---	---



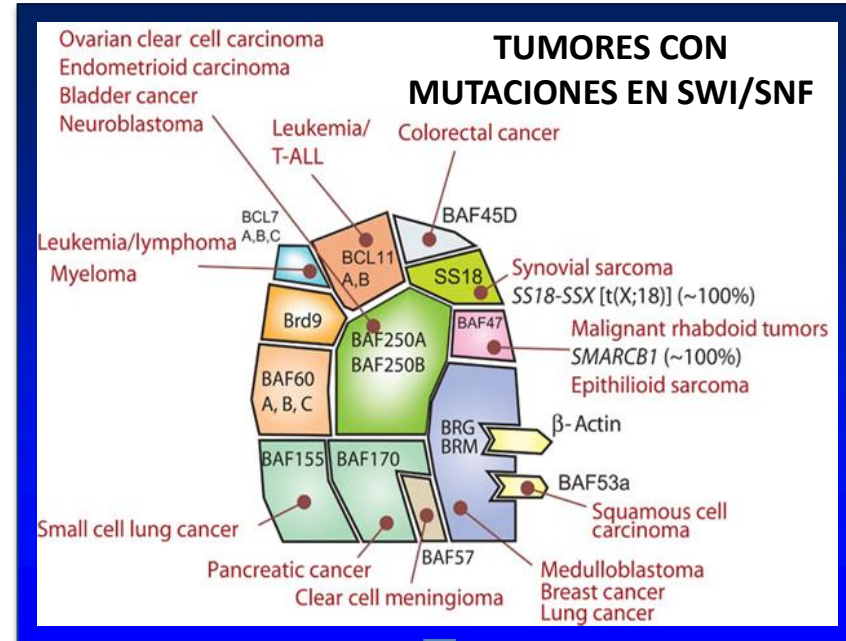
## T. DE CÉLULA PEQUEÑA TIPO HIPERCALCÉMICO

- Mujeres jóvenes, en la tercera década.
- Manifestaciones clínicas
  - ✓ Tumores unilaterales de rápido crecimiento.
  - ✓ Etapas avanzadas (FIGO III) al diagnóstico.
  - ✓ 60%: hipercalcemia paraneoplásica.
- Pronóstico: comportamiento agresivo
  - ✓ SLE del 33% en estadio IA.
  - ✓ SLE de <10% en más etapas avanzadas.
  - ✓ Progresión rápida y alta tasa de recaídas.



## PATOGENIA MOLECULAR

- Albergan mutaciones inactivadoras en *SMARCA4*, un gen supresor de tumores implicado en la remodelación de la cromatina (complejo SWI/SNF).
- *SMARCA4* codifica BRG1, que tiene un papel clave en la transcripción génica.
- *SMARCA4* es un gen atractivo para el desarrollo de dianas terapéuticas, que pueden ser aplicables en otros tipos de tumores raros.



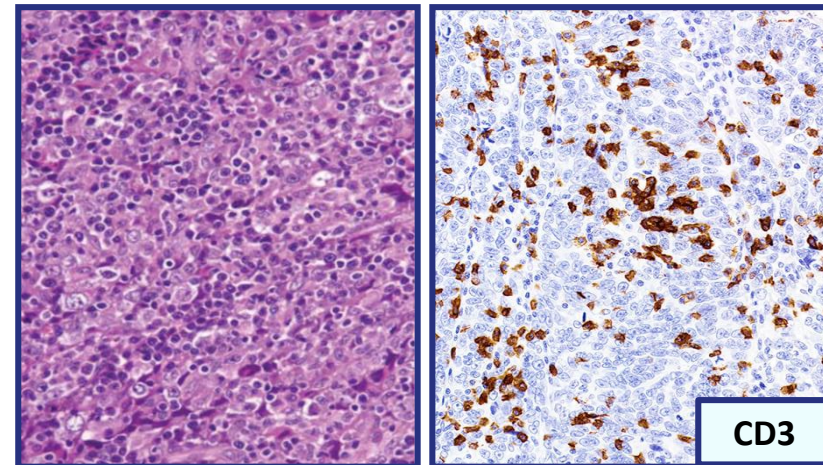
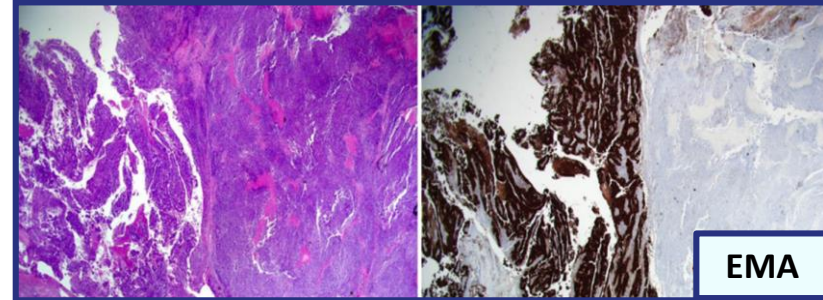
TAZEMETOSTAT y PONATINIB

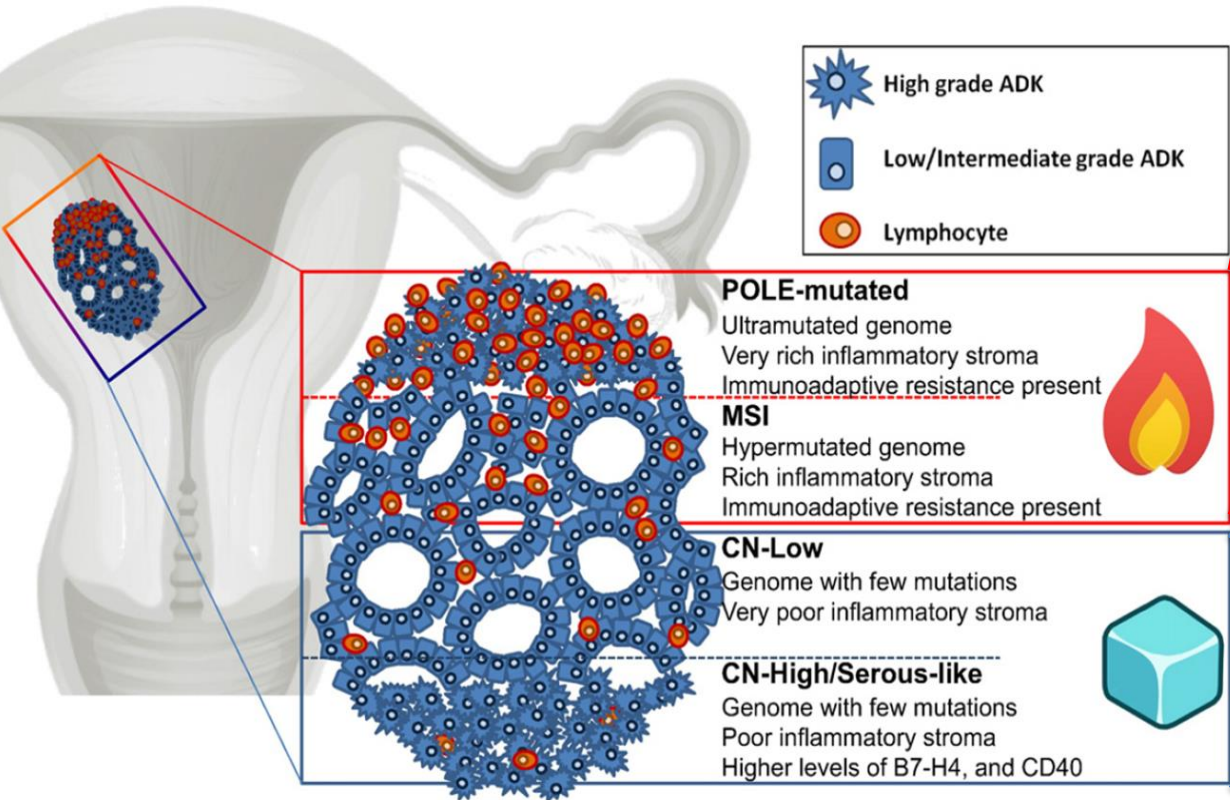
**↑ ACTIVIDAD DE EZH2 Y VÍAS RTK**



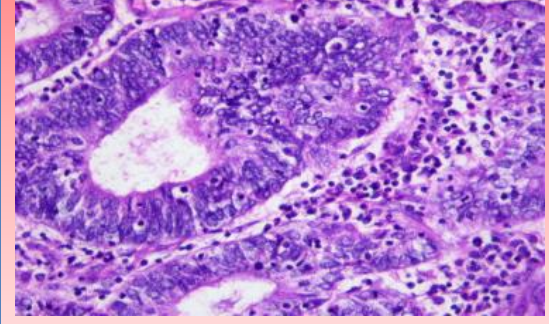
## CARCINOMAS DES/IN-DIFERENCIADOS

- El carcinoma desdiferenciado es un tipo agresivo de CE que consta de un componente de bajo grado asociado a un componente indiferenciado.
- Se han descrito mutaciones somáticas en *SMARCA4* en el componente indiferenciado de estos tumores.
- Características histomoleculares:
  - ✓ Alto componente de TILs
  - ✓ inestabilidad de microsatélites 50%

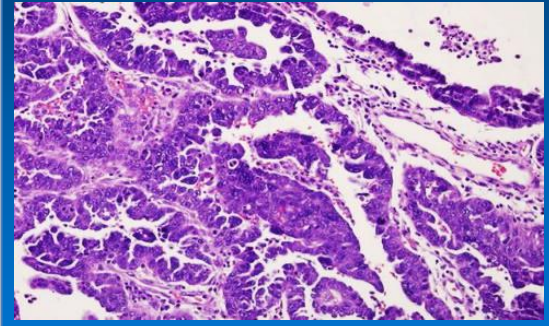




**TUMORES CALIENTES**



**TUMORES FRÍOS**





## INMUNOTERAPIA EN T. GINECOLÓGICOS

- > Coexpresión de PD1-PDL1 en TCS y CEE.
- > Expresión de PD-L1 fue en TCG y CEE.

Gynecologic cancer	PD-1 Expression	PD-L1 Expression	PD-1/PD-L1 Co-expression
Cervical cancer	63.1% (53/84)	11.0% (9/82)	11.0% (9/82)
Endometrial cancer	74.9% (337/450)	24.9% (112/450)	22.2% (100/450)
Ovarian cancer - epithelial	66.9% (622/930)	13.5% (126/930)	10.4% (97/929)
Ovarian cancer – germ cell tumors	60.0% (3/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)
Ovarian cancers – sex cord-stromal tumors	37.5% (12/32)	75.0% (24/32)	34.4% (11/32)
Uterine sarcoma	57.0% (51/85)	46.5% (40/86)	25.9% (22/85)
Vaginal cancer	66.7% (4/6)	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)
Vulvar cancer	57.1% (4/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)

### Endometrial cancer

Carcinosarcoma	80.0% (36/45)	22.2% (10/45)	22.2% (10/45)
Clear cell	69.2% (9/13)	23.1% (3/13)	23.1% (3/13)
Endometrioid	77.9% (106/136)	39.7% (54/136)	35.3% (48/136)
Mixed	89.5% (17/19)	21.1% (4/19)	21.1% (4/19)
Serous	68.2% (60/88)	10.2% (9/88)	8.0% (7/88)

### Ovarian cancer - epithelial

Carcinosarcoma	74.2% (26/35)	31.4% (11/35)	25.7% (9/35)
Clear cell	46.3% (19/41)	7.3% (3/41)	4.9% (2/41)
Endometrioid	68.2% (15/22)	9.1% (2/22)	9.1% (2/22)
Mixed	59.1% (13/22)	22.7% (5/22)	22.7% (5/22)
Mucinous	30.4% (7/23)	8.7% (2/23)	4.3% (1/23)
Serous	68.6% (394/574)	12.9% (74/573)	9.6% (55/573)

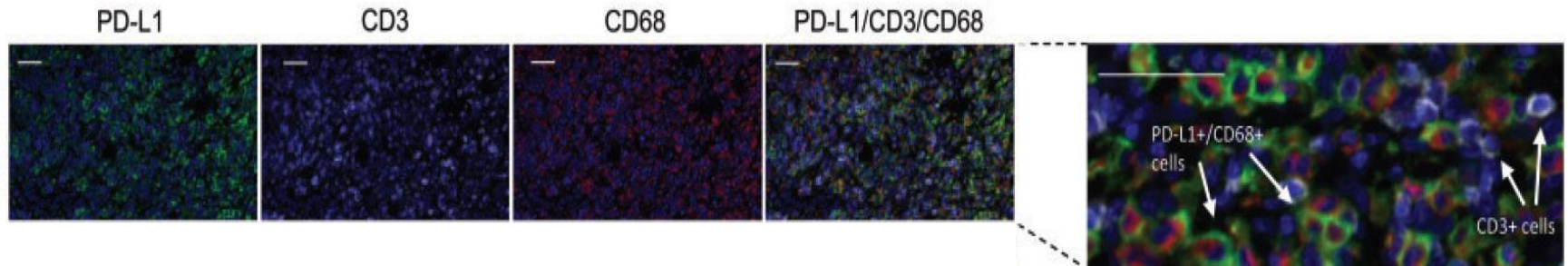
### Ovarian cancer – sex-cord stromal tumor

Granulosa cell tumor	33.3% (9/27)	77.8% (21/27)	33.3% (9/27)
----------------------	--------------	---------------	--------------



## INMUNOTERAPIA EN SCCOHT

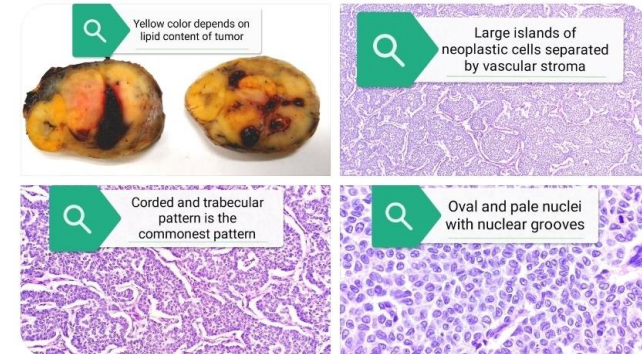
- Caracterización del ambiente inmune mediante IHQ, IFq y PEG.
- Inesperadamente para un cáncer de baja carga mutacional, 8/11 casos mostraron expresión de PD-L1 e infiltración de linfocitos T asociada.
- Se observó un aumento en la expresión de genes relacionados con la función de células citotóxicas en tumores con PD-L1+.



## EL PAPEL DEL PATÓLOGO EN LA PRÁCTICA DIARIA

- Experiencia limitada debido a que son poco comunes en el diagnóstico de rutina.
- El diagnóstico correcto es importante para establecer un pronóstico adecuado (recidivas, requerimiento de seguimiento a largo plazo...).
- Recomendación de pruebas moleculares dx, biomarcadores o estudio genético adicional.
- #SOME en la difusión de estos tumores en la población general y comunidad científica.

**Mario Prieto MD PhD** @dr\_... · 24 abr. ✓  
[#caseoftheday](#) 57yo 🧑: Adult **granulosa cell tumor** 🔬 wide variety of patterns of neoplastic cells that typically show nuclear grooves. Mitotic rate is generally not brisk. IHC: + for inhibin & calretinin  
[#gynpath](#) [#pathology](#)



# MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Mario Prieto Pozuelo, MD PhD  
Laboratorio de Dianas Terapéuticas  
Hospital Universitario HM Sanchinarro  
[mprieto@hmhospitales.com](mailto:mprieto@hmhospitales.com)

**Table 1** Features of paediatric ovarian tumours and their associated syndromes

Ovarian tumour	Common age of onset	Related CPS (gene)	% of cases associated with a CPS*	Features that increase the likelihood of a CPS	Other CPS-related tumours
Juvenile granulosa cell tumour	6–13	Ollier disease† Maffucci syndrome†	Low	P: Enchondromas (bony protuberances, skeletal angular deformities), haemangiomas F: N/A T: Unknown	Chondrosarcoma, brain tumours (glioma)
Sex cord tumour with annular tubules	10–30	Peutz-Jeghers syndrome ( <i>STK11</i> ) 25% <i>de novo</i>	High: 30%–35%	P: Younger age of onset, GI polyps, mucocutaneous hyperpigmented macules F: GI polyps, colorectal/gonadal/breast cancer, mucocutaneous hyperpigmented macules, large calcifying Sertoli tumours in males T: Bilateral, multifocal, small/microscopic tumours, microcalcifications	Mucinous ovarian and fallopian tube neoplasms and minimal deviation adenocarcinoma, GI polyps, colorectal cancer, cervical cancer, breast cancer, pancreatic carcinoma
Sertoli-Leydig cell tumour	15–30	DICER1 syndrome ( <i>DICER1</i> )	High: >50%	P+F: DICER1-associated neoplasms, younger age of onset T: Bilateral tumours	MNG, PPB, ERMS (cervical/ovarian), cystic nephroma, CBME, DTC, ASK, pineoblastoma, NCMH, PitB
SCCOHT	18–35	RTPS2 ( <i>SMARCA4</i> ) Low <i>de novo</i> rate	High: >30%	P: Young age of onset F: SCCOHT	Rhabdoid tumour (ATRT and extracranial MRT)