

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**  
**POSGRADO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA**

**PPEM**

---

Programa de  
**Posgrado en  
Especialidades Médicas**

**CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL: UN SISTEMA  
DE CLASIFICACIÓN EMERGENTE CON IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y  
PREDICTIVAS SIGNIFICATIVAS**

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios de posgrado en especialidades médicas para optar al grado y título de especialista en Anatomía patológica

**Daniel Fernández Chacón**

**Anatomía Patológica, Hospital Calderón Guardia**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio**

**San José, Costa Rica 2021**

## **Dedicatoria**

A mi madre, la cual ha sido un ejemplo a seguir durante toda mi vida, me enseñó que no existe límite ni techo cuando de soñar se trata.

A mi padre, que desde el cielo con su amor y apoyo incondicional ha sido un referente para tratar de ser mejor cada día.

A mis hermanos, que han estado ahí todos y cada uno de mis días.

A Lucía y Camila, la razón por la cual me levanto todos los días a seguir luchando.

## **Agradecimientos**

A todos y cada uno de los integrantes del servicio de Patología del Hospital Calderón Guardia, los cuales de una u otra forma han formado parte de este proceso de aprendizaje. Más que compañeros de trabajo y mentores han sido y seguirán siendo como una familia para mí.

A todos los patólogos y compañeros de residencia, que sin obligación alguna han transmitido con dedicación y amor a la patología todos sus conocimientos y experiencias a lo largo de estos 4 años.

**“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica/ Doctorado Académico en Anatomía Patológica”**



---

Dr. Pedro Madriz De Haan.  
Tutor



---

Dra. Ana Margarita Mena Marín  
Lectora



---

Dra. Eva Moreno Medina  
Representante del Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica



---

Daniel Fernández Chacón  
Sustentante



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Daniel Fernández Chacón, con cédula de identidad 503840395, en mi condición de autor del TFG titulado Clasificación molecular del Carcinoma Endometrial: Un sistema de clasificación emergente con implicaciones pronósticas y predictivas significativas

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Tabla de contenidos

Dedicatoria	i
Agradecimientos	ii
Tabla de contenidos	iii
Índice de tablas y figuras	iv
Lista de acrónimos y abreviaturas	v
Objetivos	vi
Introducción	1
Marco teórico	2
<b>Epidemiología y factores de riesgo</b>	<b>2</b>
<b>Clasificación de los carcinomas endometriales según la Organización mundial de la salud</b>	<b>3</b>
<b>Hallazgos histopatológicos del carcinoma endometrial de tipo endometriode y seroso</b>	<b>4</b>
<b>Perfil inmunohistoquímico del carcinoma endometrial de tipo endometriode y seroso</b>	<b>6</b>
<b>Clasificación tradicional del carcinoma endometrial</b>	<b>7</b>
<b>Clasificación molecular del carcinoma endometrial</b>	<b>8</b>
<b>Implicación pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular del carcinoma endometrial</b>	<b>17</b>
<b>Otras opciones terapéuticas dirigidas</b>	<b>21</b>
Conclusiones	24
Bibliografía	25

## **Índice de tablas y figuras**

Tabla 1. Clasificación de los carcinomas endometriales según la OMS 2020.

Figura 1. Carcinoma endometrioide FIGO grado 3.

Figura 2. Carcinoma seroso.

Figura 3. Inmunohistoquímica carcinoma endometrioide vs carcinoma seroso.

Figura 4. Espectros de mutación en carcinomas endometriales.

Figura 5. Resumen de las características de los 4 grupos moleculares.

Figura 6. Clasificación molecular con el Clasificador de riesgo molecular proactivo para el cáncer de endometrio (ProMisE).

Figura 7. Algoritmo diagnóstico para la clasificación histomolecular integrada del carcinoma de endometrio.

Figura 8. Grupo de riesgo pronóstico para guiar el uso de terapia adyuvante, ESGO/ESTRO/ESP guías 2020.

## **Lista de acrónimos y abreviaturas**

TCGA: Atlas del genoma del cáncer.

POLE: ADN polimerasa épsilon.

POLE EDM: dominio de exonucleasa de POLE.

NOS: no otro tipo especificado.

CEE: carcinomas endometriales de tipo endometriode.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

IMC: índice de masa corporal.

HNPCC: carcinoma colorrectal hereditario no polipósico.

MMR-D: Déficit de los genes reparadores de ADN.

Wt: wild type.

Abn: anormal.

MSI: inestabilidad microsatelital.

CN: número de copias.

IHQ: inmunohistoquímica.

FISH: hibridación in situ fluorescente.

CE: carcinomas endometriales.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

TILs: linfocitos intratumorales.

LVSI: invasión del espacio linfovascular.

SLR: supervivencia libre de recurrencia.

VBT: braquiterapia vaginal.

EBRT: radioterapia de haz externo.

ESGO: Sociedad Europea de Ginecología y Obstetricia.

ESTRO: Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología.

ESP: Sociedad Europea de Patología

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica.



### **OBJETIVO GENERAL:**

Describir y analizar la clasificación molecular de los carcinomas endometriales, su importancia clinicopatológica y su implicación pronóstica y terapéutica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Revisar la clasificación histopatológica del carcinoma endometrial según la organización mundial de la salud, en base a la 5ta edición de la Clasificación de los tumores del tracto genital femenino, publicado en 2020.
- Describir y comparar la clasificación histomorfológica tradicional del carcinoma endometrial (tipo I y tipo II) versus el nuevo sistema de clasificación molecular, así como su correlación clinicopatológica.
- Documentar las diferentes anomalías moleculares presentes en el carcinoma endometrial, así como su inmunofenotipo.
- Discutir la clasificación molecular de los carcinomas endometriales en base a los diferentes estudios, principalmente del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y sus características individuales según cada subgrupo molecular.
- Destacar la importancia de la integración de la patología molecular del carcinoma endometrial en el esquema de clasificación patológico actual

## **Introducción**

La clasificación tradicional de los carcinomas endometriales ha sido y sigue siendo una herramienta de diagnóstico deficiente y con muchísima variabilidad interobservador y con una pobre reproducibilidad diagnóstica incluso entre patólogos experimentados, cuando de carcinomas endometriales de alto grado se trata.

Los estudios han demostrado que el escenario que representa un mayor nivel de complejidad y un mayor nivel de desacuerdo entre ginecopatólogos es cuando se tiene la presencia de un carcinoma endometriode FIGO grado 3 versus un carcinoma seroso de alto grado. Ya que muchas veces estas dos neoplasias comparten características histopatológicas e inmunohistoquímicas, lo cual dificulta realizar un diagnóstico oportuno.

Durante décadas los tumores de alto grado se han tratado mediante esquemas tradicionales de quimioterapia y radioterapia independientemente del subtipo histopatológico. Sin embargo, se ha demostrado que estos tumores de alto grado no siempre comparten el mismo perfil biológico y que por ende si bien es cierto son neoplasias de alto grado, tienen comportamientos clínicos y respuestas a tratamiento distintas.

La reciente clasificación molecular de los carcinomas endometriales ha logrado identificar las vías molecularmente alteradas, y ha permitido crear panoramas distintos de tratamiento para cada subtipo histológico independientemente de su grado, ya que por ejemplo se ha visto que carcinomas endometrioides de alto grado según su perfil molecular podrían verse beneficiados de un tratamiento no tan agresivo, y así poder evitar sobretratamientos o subtratamientos en este grupo de pacientes.

La mayoría de los estudios que han permitido desarrollar la nueva clasificación molecular introducida en la nueva edición de la OMS de los tumores del tracto genital femenino se basan principalmente en carcinomas endometrioides y carcinomas serosos, y son actualmente las únicas dos neoplasias que se han logrado clasificar molecularmente. Razón por la cual esta revisión bibliográfica hará un énfasis en los carcinomas endometrioides y carcinomas serosos únicamente, ya que para el resto de los carcinomas endometriales no existe ni se ha validado aún un perfil molecular aplicable a la práctica patológica diaria.

## Marco teórico

### Epidemiología y factores de riesgo.

El cáncer de útero es el segundo cáncer ginecológico más común en todo el mundo, solamente por detrás del cáncer de cérvix, si tomamos en cuenta tanto los países desarrollados como en vías de desarrollo. Más del 90% de las neoplasias de útero se originan del epitelio endometrial, mientras que el resto se originan del miometrio y con menos frecuencia del estroma endometrial (4-5).

Por año se diagnostican más de 60 mil casos nuevos de cáncer de endometrio en los Estados Unidos y representa cerca de 11 mil muertes al año. Entre el 1 y el 2% de las mujeres en los Estados Unidos van a desarrollar esta neoplasia a lo largo de su vida, afectando principalmente a mujeres postmenopáusicas entre los 60 y 70 años, sin embargo, en los últimos años se ha visto que hasta un 2 a 5% de los casos van a ocurrir en mujeres menores de 40 años (6-7-8).

El principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio es una exposición prolongada a estrógenos, ya sean endógenos o exógenos. Algunos de los factores que se asocian a una mayor exposición son menarca temprana, menopausia tardía, terapia de reemplazo hormonal sin oposición, ovario poliúístico, tamoxifeno, entre otros (9).

La obesidad es un problema de salud mundial la cual su incidencia y prevalencia han incrementado significativamente a lo largo de los últimos años. En los Estados Unidos, el 57% de todos los cánceres de endometrio son atribuibles a la obesidad. Las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal tienen un riesgo de por vida del 3% de cáncer de endometrio, pero por cada aumento de 5 unidades en el IMC, el riesgo de cáncer aumenta en más del 50%. El cáncer de endometrio se diagnostica cada vez más en mujeres jóvenes obesas (10).

Además, existen factores de riesgo hereditarios, siendo uno de los más conocidos el Síndrome de Lynch, desorden autosómico dominante causado por mutaciones de genes reparadores del ADN. Las mujeres con mutaciones en el MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 tienen un 40 a 60% de posibilidades de desarrollar un cáncer de endometrio o de colon a lo largo de su vida y un 9-12% de desarrollar un cáncer de ovario (9).

Tradicionalmente, el carcinoma de colon ha sido la neoplasia maligna más intensamente estudiada en el síndrome de cáncer familiar hereditario del carcinoma colorrectal sin poliposis (HNPCC). Sin embargo, se sabe que las mujeres con HNPCC tienen una probabilidad igual o mayor de desarrollar un cáncer de endometrio. De hecho, en más del 50% de las mujeres con HNPCC, el carcinoma de endometrio es el primer cáncer o 'centinela' (11).

## **Clasificación de los carcinomas endometriales según la Organización mundial de la salud.**

Como bien se sabe para el año 2020 la Organización mundial de la salud publicó su más reciente versión de los tumores del tracto genital femenino, dicha versión corresponde a la quinta edición de la clasificación de los tumores del tracto genital femenino, y con ella se publicaron una serie de cambios en los cuales la introducción de una subclasificación molecular de los carcinomas endometrioides representan uno de los cambios más representativos (1).

Actualmente los tumores epiteliales endometriales se clasifican en: adenocarcinoma endometrioide, carcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma mixto, carcinosarcoma y otros carcinomas endometriales menos frecuentes tales como adenocarcinoma mesonéfrico, carcinoma de células escamosas, carcinoma mucinoso de tipo primario gástrico y adenocarcinoma de tipo mesonéfrico (1).

A su vez el adenocarcinoma endometrioide se subclasificó en cuatro subtipos moleculares siendo estos: POLE ultramutado, con inestabilidad microsatelital, p53 mutado y con perfil molecular no específico. Esto gracias a la incorporación de parámetros moleculares bien establecidos, los cuales permiten separar cuatro adenocarcinomas endometrioides biológicamente distintos. Además, la presencia de marcadores de inmunohistoquímica sustitutos para algunos de los subtipos moleculares, los cuales están disponibles en la gran mayoría de centros diagnósticos, ha permitido la incorporación de dicha clasificación en la práctica patológica diaria, agregando información pronóstica relevante (1).

Tabla 1. Clasificación de los carcinomas endometriales según la OMS 2020.

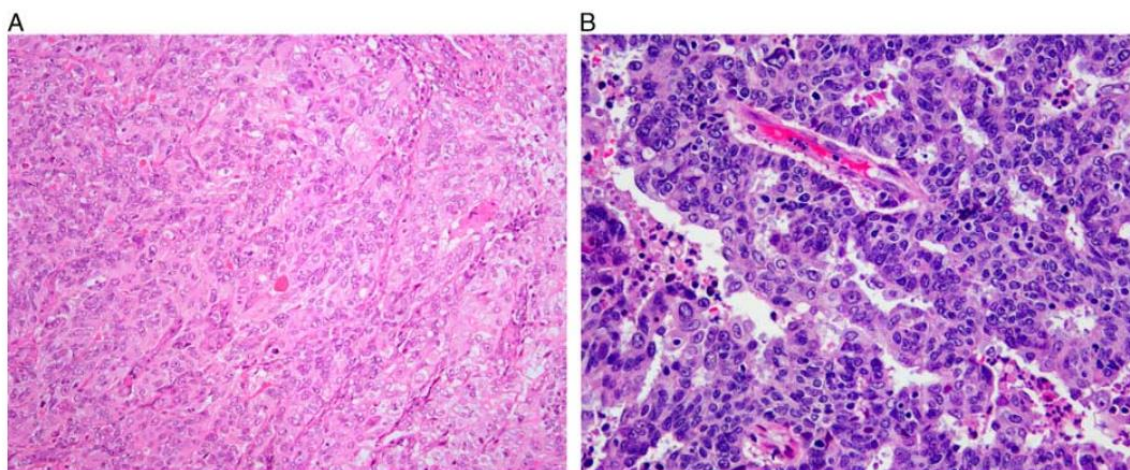
<b>Adenocarcinoma endometrioide NOS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Carcinoma endometrioide POLE ultramutado</li><li>- Carcinoma endometrioide con inestabilidad microsatelital<ul style="list-style-type: none"><li>- Carcinoma endometrioide p53 mutado</li></ul></li><li>- Carcinoma endometrioide con perfil molecular no específico</li></ul>
<b>Carcinoma seroso NOS</b>
<b>Adenocarcinoma de células claras NOS</b>
<b>Carcinoma indiferenciado NOS</b>
<b>Adenocarcinoma de células mixtas</b>
<b>Adenocarcinoma mesonéfrico</b>
<b>Carcinoma de células escamosas NOS</b>
<b>Carcinoma mucinoso tipo primario gástrico</b>
<b>Adenocarcinoma tipo mesonéfrico</b>
<b>Carcinosarcoma NOS</b>

### Hallazgos histopatológicos del carcinoma endometrial de tipo endometriode y seroso.

Los carcinomas endometriales de tipo endometriode (CEE) se caracterizan histopatológicamente por presentar una arquitectura típicamente (villo)glandular, compuesta por células columnares con núcleos pseudoestratificados y un contorno luminal liso. El citoplasma es eosinofílico y granular, mientras que el núcleo presenta una atipia de leve a moderada con un nucleolo inconspicuo, a excepción de los CEE de alto grado. El conteo mitótico puede ser muy variable. En un 25% de los casos se puede observar diferenciación escamosa, la cual se identifica en forma de mórulas o sabanas sólidas de células eosinofílicas incluso con queratinización (1).

Es importante recordar que los CEE se gradúan de acuerdo con los criterios de FIGO, en tumores grado 1, grado 2 y grado 3, en base a la presencia de un 5% o menos, 6 a 50% y más del 50% de patrón sólido (no glandular ni escamoso) respectivamente. Además, se debe subir de grado en un nivel ante la presencia de atipia citológica marcada en más del 50% de las células neoplásicas. O bien usar un sistema binario de graduaje en donde los tumores grado 1 y 2 son clasificados como de bajo grado, mientras que los tumores grado 3 son de alto grado (1).

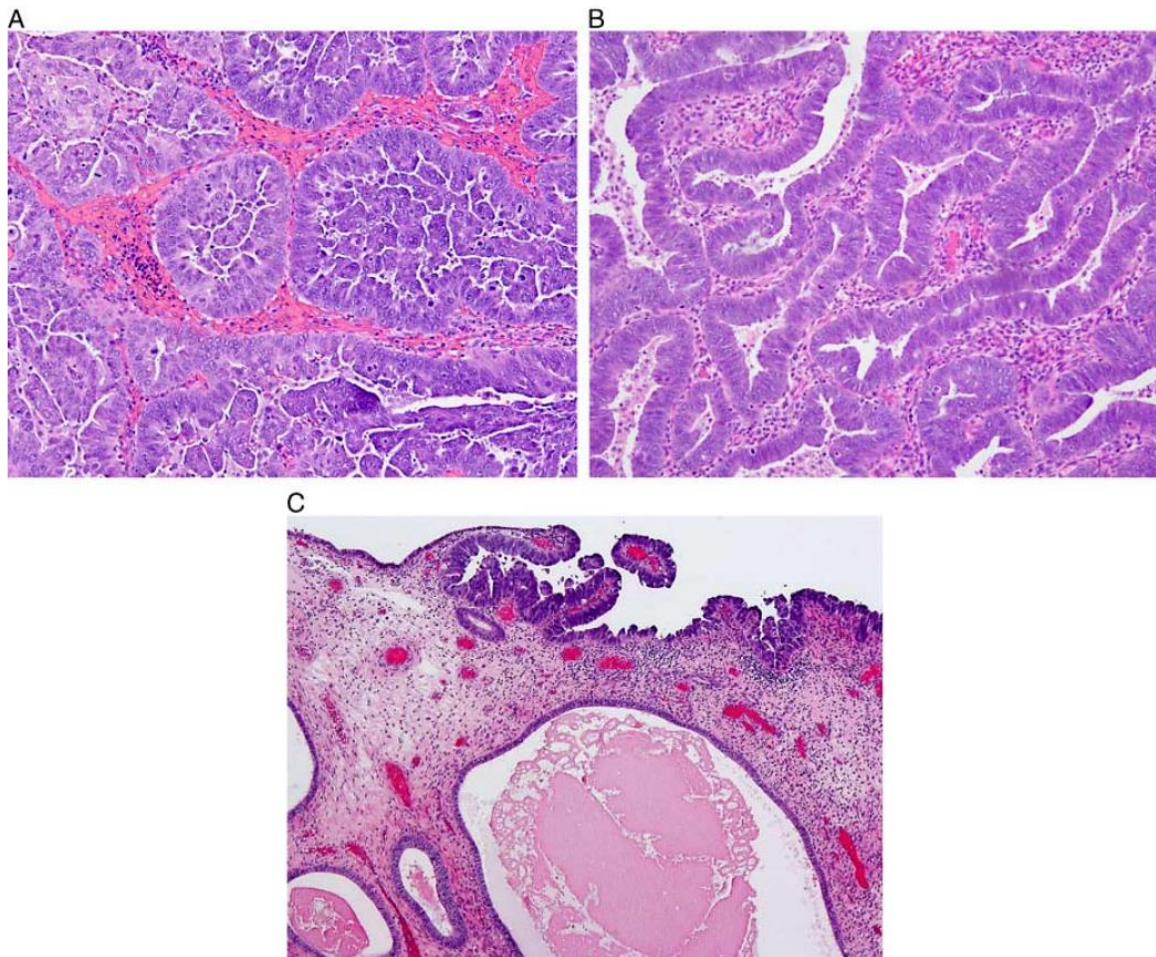
Los CEE de alto grado, representan un verdadero reto diagnóstico incluso para patólogos experimentados, por lo que existen algunas claves diagnósticas que podrían contribuir a diagnosticar de forma adecuada estos casos complejos. Los CEE de alto grado a pesar de que son tumores predominantemente solidos casi siempre van a mostrar al menos focalmente formación glandular, las células que componen las áreas sólidas van a recordar a las células del componente glandular, la metaplasia escamosa va a ser frecuente y frecuentemente van a crecer en asociación a una hiperplasia endometrial (2).



**Figura 1.** Carcinoma endometriode FIGO grado 3. (A) arquitectura sólida, (B) arquitectura glandular con grado nuclear alto. Imagen tomada y modificada de R. Murali et Al 2019.

Por otro lado, los carcinomas serosos se caracterizan por presentar una arquitectura glandular y/o papilar compleja. Los lúmenes glandulares son irregulares con espacios tipo hendidura, y en algunas ocasiones incluso podría observarse un patrón de crecimiento sólido. Típicamente las células neoplásicas son de alto grado, con pleomorfismo nuclear marcado, macronúcleo y mitosis conspicuas (1).

Al igual que el CEE de alto grado, existen algunas claves diagnósticas que podrían ayudar a orientar el diagnóstico en casos complejos de carcinomas serosos, tales como la presencia al menos focal de crecimiento papilar con tallos fibrovasculares, células con citoplasma escaso con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, cuerpos de psammoma en hasta un tercio de los casos, formas atípicas y pleomórficas están frecuentemente presentes y numerosas figuras mitóticas, así como la presencia de un endometrio atrófico de fondo o un pólipo endometrial (2).



**Figura 2.** Carcinoma seroso. (A) Típica arquitectura papilar y micropapilar, (B) carcinoma seroso glandular reconocido por su núcleo altamente atípico y pérdida de la relación núcleo:citoplasma y (C) carcinoma seroso intraepitelial en pólipo endometrial atrófico. Imagen tomada y modificada de R. Murali et Al 2019.

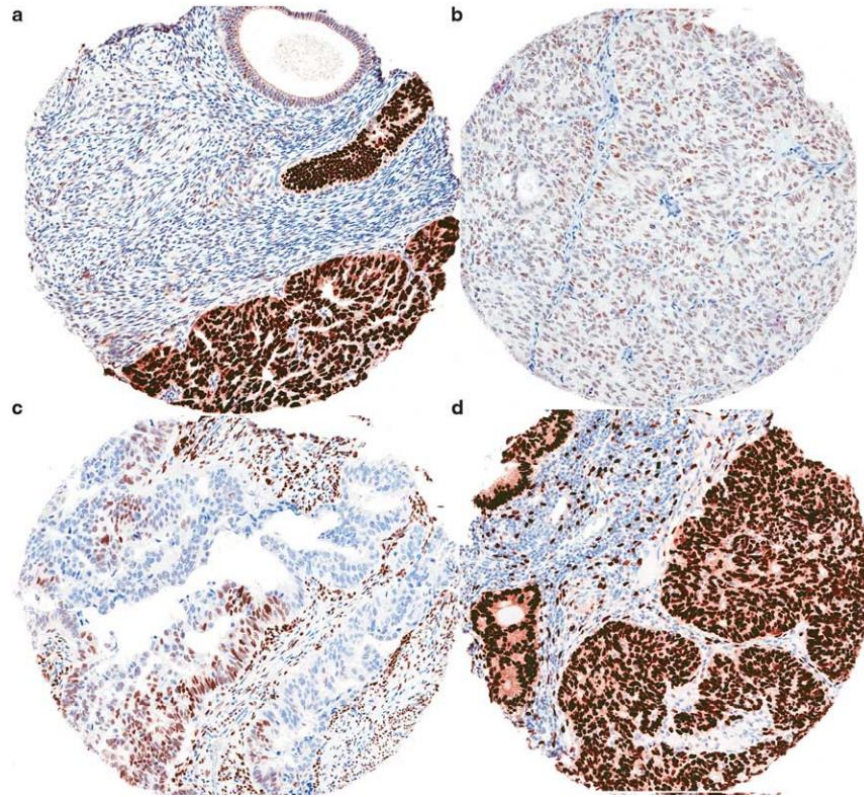
### **Perfil inmunohistoquímico del carcinoma endometrial de tipo endometriode y seroso.**

Típicamente los CEE van a ser positivos para PAX-8, receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en más del 90% de los casos, negativos o en parche para p16 y un ki67 variable dependiendo del grado. Los carcinomas serosos van a ser positivos para PAX-8, receptores de estrógenos y progesterona positivos en el 50% de los casos aproximadamente, van a expresar p53 anormal (difuso o completamente ausente), p16 fuerte y difuso y un ki67 alto (3).

El perfil inmunohistoquímico de los carcinomas endometrioides y serosos puede sobreponerse en algunas situaciones, sobre todo en CEE de alto grado versus carcinomas serosos, aunque los inmunomarcadores individuales se expresan de manera diferencial en estos tumores, ningún marcador único es absolutamente diagnóstico de carcinoma endometriode de grado 3 o carcinoma seroso. Alcanzar un diagnóstico preciso y reproducible parece ser factible en la mayoría de los casos usando una combinación de evaluación morfológica cuidadosa complementada por el uso juicioso de inmunohistoquímica con un panel de tinciones en lugar de un solo marcador (2).

Con un panel básico de inmunohistoquímica que incluya al menos RE o PTEN, p53 y p16, se podría tratar de llegar de forma oportuna a un diagnóstico adecuado, logrando diferenciar entre CEE de alto grado y serosos en la mayoría de los casos. Usando una técnica de doble positivo o doble negativo, en donde doble negativo se refiere a un p16 y PTEN negativos o p16 negativo y p53 wild type orientan hacia CEE, y doble positivo se refiere a p53 mutado y p16 fuerte y difuso es orientador a carcinoma seroso. Sin embargo, hay que recordar que un pequeño grupo de CEE de alto grado pueden expresar un p53 anormal/mutado o incluso perder expresión de receptores de estrógenos. Por lo que podría ser necesario en algunos casos extender el panel de inmunohistoquímica (2-3).





**Figura 3.** Inmunohistoquímica carcinoma endometrioide vs carcinoma seroso. (a) carcinoma seroso p53 abn (fuerte y difuso) en prácticamente todas las células, (b) carcinoma endometrioide con expresión de p53 en parche. (c) carcinoma seroso con expresión de RE en menos del 50% de las células y (d) carcinoma endometrioide con expresión difusa para RE. Imagen tomada y modificada de G. Han et al 2013.

### **Clasificación tradicional del carcinoma endometrial.**

A lo largo de los años los hallazgos histopatológicos han sido la herramienta utilizada por los patólogos para diagnosticar y clasificar este tipo de neoplasias, en base a características morfológicas e inmunohistoquímicas. Desde la década de los 80's ya existía la impresión de que el carcinoma de endometrio se acompañaba de un grupo de síntomas que se manifestaban por un mal funcionamiento del hipotálamo, incluida la disminución de la tolerancia a la glucosa y la obesidad. Esto permitió mediante un estudio prospectivo de 20 años de duración poder llegar a la conclusión de que existen dos tipos patogénicos de carcinoma de endometrio dentro de una forma nosológica de la enfermedad (12).

Tomando en cuenta estos hallazgos los carcinomas endometriales tradicionalmente se han clasificado ampliamente en dos grupos. Siendo los de tipo I aquellos tumores con histología endometrioide grado 1 y grado 2, estos están relacionados con una exposición prolongada a estrógenos, obesidad, positividad para receptores hormonales y por lo general tienden a presentar un pronóstico favorable. Mientras tanto los de tipo II en comparación con los de



tipo I, principalmente serosos, son más comunes en mujeres mayores, no obesas y tienen un peor pronóstico. Este sistema de clasificación a lo largo de los años ha permitido guiar la terapia adyuvante adecuada, ya que los cánceres endometrioides en estadio temprano a menudo se tratan con radioterapia adyuvante, mientras que los tumores serosos se tratan con quimioterapia, similar a los cánceres en estadio avanzado de cualquier subtipo histológico (13).

Poco después de la publicación de Bokhman, el carcinoma de endometrio comenzó a clasificarse como tipo I y tipo II, no como los tipos patogénicos originalmente previstos, sino según las líneas histológicas. Este uso continúa en la literatura actual con el tipo I que incluye con frecuencia todos los tumores endometrioides y el tipo II, incluidas las histologías no endometrioides, mejor representadas por el carcinoma seroso prototípico (14).

Varias líneas de evidencia han demostrado que no solo existe una superposición entre los tumores de tipo I y de tipo II, sino que también existe heterogeneidad dentro de cada uno de estos tipos. Son necesarias consideraciones especiales para los carcinomas endometrioides FIGO 3 y los carcinomas de células claras a la luz de este modelo dualista. El modelo de Bokhman tampoco tiene en cuenta los cánceres endometrioides que ocurren en pacientes con síndrome de Lynch, que en general son delgadas y cuyos tumores no se asocian a menudo con hiperplasia. Se ha descubierto que los carcinomas endometrioides FIGO 3 comparten características fenotípicas y moleculares con los carcinomas serosos, incluidos los casos de sobreexpresión de p53 y p16, aspectos comunes en los perfiles de expresión génica y comportamiento clínico. Por lo tanto, la inclusión explícita o implícita de carcinomas endometrioides FIGO 3 en una categoría de tipo I en la que la mayoría de los tumores consisten en carcinomas indolentes de grado inferior es problemática y puede ser una fuente de error en estudios publicados y en curso. Razón por la cual actualmente muchos autores encasillan a los carcinomas endometrioides grado 3 dentro del grupo de los tumores tipo II, por su comportamiento mucho más agresivo, su pronóstico más desfavorable y en algunas ocasiones su comportamiento biológico muy similar al de los carcinomas serosos. (2-14-15).

### **Clasificación molecular del carcinoma endometrial.**

En los últimos años se ha destacado que no toda neoplasia que comparte características morfológicas e inmunohistoquímicas necesariamente comparten el mismo perfil genómico, y que por ende neoplasias clasificadas histopatológicamente de la misma forma se comporten clínicamente diferente y con variaciones significativas en la respuesta al tratamiento. Está claro que existen casos complejos, principalmente en los carcinomas endometriales de alto grado, en los que existe una gran variabilidad interobservador y por ende una reproducibilidad subóptima en el diagnóstico patológico de estas neoplasias epiteliales, incluso aún con el uso de inmunohistoquímica. Por lo que la implementación del estudio molecular de estas neoplasias ha venido a incorporar información clínicopatológica

fundamental, la cual permite clasificar genómicamente estos tumores de una forma más consistente, y aportando información pronóstica y potencialmente terapéutica significativa.

En el año 2013, Gilks y colaboradores, publicaron un estudio en el que hacían énfasis en que en los casos de carcinoma endometrial de alto grado existía poca reproducibilidad entre patólogos cuando de diagnosticar un subtipo se trataba. Ellos identificaron 56 casos diagnosticados como un subtipo de carcinoma de endometrio de alto grado en los archivos de patología del Hospital General de Vancouver. Todos los portaobjetos para cada caso fueron revisados de forma independiente por 3 patólogos, quienes diagnosticaron el subtipo de tumor específico y asignaron el porcentaje de cada subtipo para tumores mixtos. Construyeron una micromatriz de tejido a partir de estos casos y se les aplicó inmunohistoquímica para p16, ER, PR, PTEN y p53. (16).

En 35 de 56 casos (62,5%), hubo acuerdo entre los 3 revisores con respecto al diagnóstico del subtipo del componente de alto grado exclusivo (en tumores puros) o predominante (en tumores mixtos). De estos casos, hubo un desacuerdo menor (es decir, desacuerdo sobre el subtipo del componente menor de alto grado en un tumor mixto) en 4 casos (7,1%). En 20 de 56 (35,8%) casos hubo un desacuerdo importante; en 17 de estos casos (30,4%) no hubo consenso sobre el diagnóstico del subtipo principal, mientras que en 3 casos (5,4%) hubo desacuerdo sobre la presencia de un componente de carcinoma de endometrio de alto grado (16).

Las áreas de desacuerdo más frecuentes fueron el carcinoma seroso versus el de células claras (7 casos) y el carcinoma seroso versus endometrioides grado 3 (6 casos). Los resultados de la inmunotinción utilizando el inmunopanel de 5 marcadores se utilizaron luego para adjudicar en los 6 casos en los que hubo desacuerdo entre los revisores con respecto al carcinoma seroso versus el endometrioides (16).

El consenso diagnóstico entre 3 revisores sobre el subtipo exclusivo o mayor de carcinoma de endometrio de alto grado se alcanzó en solo 35 de 56 casos (62,5%), y en 4 de estos casos hubo desacuerdo sobre el componente menor presente. Dicho estudio confirmó la mala reproducibilidad de carcinomas endometriales del alto grado que existe y confirmó la necesidad de herramientas moleculares para ayudar en el diagnóstico preciso y reproducible del subtipo de carcinoma de endometrio de alto grado (16).

Otro estudio también publicado en 2013 por Guangming Han y colaboradores, destacaba que la subclasificación del carcinoma de endometrio según el tipo histológico muestra una concordancia interobservador variable. Por lo que ellos quisieron evaluar la concordancia interobservador del tipo histológico en carcinomas de endometrio de alto grado registrada por ginecopatólogos de cinco centros académicos de Canadá. Además, en segundo plano se evaluó la concordancia del diagnóstico de consenso con combinaciones de marcadores inmunohistoquímicos incluyendo seis de rutina (TP53, CDKN2A (p16), ER, PGR, Ki67 y VIM)

y seis marcadores inmunohistoquímicos experimentales (PTEN, ARID1A, CTNNB1, IGF2BP3, HNF1B y TFF3) (17).

La concordancia entre observadores apareados según valor kappa osciló entre 0,50 y 0,63 (mediana 0,58) y la concordancia intraobservador entre 0,49 y 0,67 (mediana 0,61). El consenso sobre el tipo histológico basado en la evaluación morfológica se alcanzó en el 72% de los carcinomas de endometrio de alto grado. Un panel inmunohistoquímico de siete marcadores diferenciaba el endometriode de grado 3 de la FIGO del carcinoma seroso con una tasa de concordancia del 100% en comparación con el diagnóstico de consenso. Por lo que este estudio demostró que la reproducibilidad interobservador e intraobservador del tipo histológico basada solo en la morfología es en su mayoría moderada. Por lo que es muy probable que se necesiten técnicas auxiliares como los paneles de marcadores inmunohistoquímicos para mejorar la reproducibilidad diagnóstica de los tipos histológicos en los carcinomas endometriales de alto grado (17).

Por último, en 2017, Lien N. Hoang y colaboradores, hizo un estudio implementando la clasificación molecular publicada por el TCGA en 2013 para reproducir la variabilidad que existe entre los diferentes patólogos a la hora de evaluar estos casos complejos de carcinomas endometriales de alto grado, evaluando la concordancia entre observadores en el diagnóstico histopatológico versus el subgrupo molecular basado en el Atlas del genoma del cáncer (18).

Ellos tomaron 151 carcinomas de endometrio, los cuales se categorizaron molecularmente mediante la secuenciación de las mutaciones del dominio de exonucleasa de POLE e inmunohistoquímica para las proteínas p53 y reparación de errores de apareamiento (MMR). Esto separó los casos en 1 de 4 grupos: POLE EDM, MMR-D, p53 wildtype (p53 wt) o p53 anormal (p53 abn). Se pidió a siete ginecopatólogos que asignaran cada caso a una de las siguientes categorías: carcinoma endometriode de grado 1 a 2, CEE de grado 3, carcinoma mucinoso, seroso, de células claras, desdiferenciado, carcinosarcoma, mixto y otros (18).

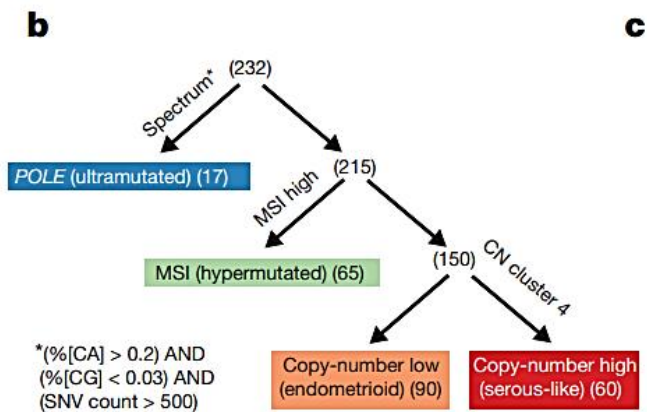
El diagnóstico de consenso entre los 7 patólogos fue más alto en el grupo de p53 wt (37/41, 90%), más bajo en el grupo de p53 abn (14/36, 39%) e intermedio en el POLE EDM (22/34, 65%) y grupos MMR-D (23/40, 58%). Aunque la mayoría de los carcinomas endometriales p53 wt son carcinomas endometrioides de grado 1-2 (sensibilidad: 90%), menos de la mitad de los carcinomas endometrioides de grado 1-2 cayeron en la categoría de p53 wt (valor predictivo positivo: 42%). El carcinoma seroso puro casi siempre residía en el grupo de p53 abn (valor predictivo positivo: 96%), pero era insensible como marcador de p53 abn (sensibilidad del 64%) y la reproducibilidad del diagnóstico de carcinoma seroso era subóptima (18).

En este estudio se logró confirmar los problemas previamente bien documentados en la evaluación reproducible del tipo histológico en el carcinoma de endometrio. También se

confirmó la distribución de diferentes tipos histológicos en los 4 subgrupos moleculares de carcinoma de endometrio, siendo la mayoría de los tumores p53 wt carcinomas endometrioides de grado 1 o 2, la mayoría de los tumores p53 abn carcinomas serosos y los tumores POLE EDM y MMR-D una mezcla de grados e histotipos, pero que consisten predominantemente en carcinomas endometrioides. Cabe señalar que la reproducibilidad del diagnóstico del tipo histológico de carcinoma de endometrio sigue siendo subóptima a pesar del uso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud, y que por ende la concordancia interobservador en el diagnóstico de histotipo de carcinoma de endometrio sí varía dependiendo de su clasificación molecular y que el tipo histológico no se correlaciona estrechamente con anomalías genómicas subyacentes. (18).

Varios informes previos sugieren que las mutaciones PTEN ocurren temprano en el proceso neoplásico de los tumores de tipo I y coexisten frecuentemente con otras mutaciones en la vía fosfatidilinositol-3-OH quinasa (PI(3)K/AKT). Otros genes comúnmente mutados en los tumores de tipo I incluyen FGFR2, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1 y KRAS. La inestabilidad de microsatélites (MSI) se encuentra en aproximadamente un tercio de los tumores de tipo I, pero es poco frecuente en los tumores de tipo II. Las mutaciones TP53, PIK3CA y PPP2R1A son frecuentes en los tumores de tipo II. La mayoría de estos estudios se han limitado a la secuenciación de ADN solo con muestras de subtipos histológicos y grados tumorales heterogéneos (13).

Razón por la cual, en 2013, el Atlas del genoma del cáncer (TCGA) utilizó análisis genómicos, transcriptómicos y proteómicos para caracterizar más de 370 carcinomas endometriales, incluidos 307 casos de endometrioides y 66 casos serosos (53) o de histología mixta (13). De estos, los tumores serosos uterinos y el 25% de los tumores endometrioides de alto grado tenían alteraciones extensas en el número de copias, pocos cambios en la metilación del ADN, niveles bajos de receptor de estrógeno / receptor de progesterona y mutaciones frecuentes de TP53. La mayoría de los tumores endometrioides tenían pocas alteraciones en el número de copias o mutaciones en TP53, pero mutaciones frecuentes en PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A y KRAS y mutaciones novedosas en el gen ARID5B del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF. Un subconjunto de tumores endometrioides que se identificaron tenían una frecuencia de mutación de transversión notablemente aumentada y mutaciones de puntos calientes recientemente identificadas en POLE (13).



**Figura 4.** Espectros de mutación en carcinomas endometriales. Imagen tomada y modificada de TCGA 2013.

En base a esto, se lograron identificar cuatro subtipos moleculares basados en la arquitectura genómica de las células tumorales con distintos resultados pronósticos y características clinicopatológicas. Estos cuatro subtipos moleculares: polimerasa ultramutada (POLE), inestabilidad microsatelital, número de copias bajo/estabilidad microsatelital y número de copias alto/tipo seroso, proporcionan información sobre la patogenia de los carcinomas endometriales y un marco para la subclasificación de estos tumores, pero no se integraron completamente en la práctica clinicopatológica rutinaria debido a preocupaciones sobre el costo y la aplicabilidad (13).

Subtype (Synonyms)	POLE-Mutant POLE EDM	MMRd MSI	p53 wt, MSS, CN Low NSMP	p53 Abn CN High
Mutational frequency	>100 mutations/Mb	100–10 mutations/Mb	<10 mutations/Mb	<10 mutations/Mb
Somatic copy-number alterations	Very low	Low	Low	High
Top five recurrent gene mutations (%)	POLE (100%) DMD (100%) CSMD1 (100%) FAT4 (100%) PTEN (94%)	PTEN (88%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (42%) RPL22 (37%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) PIK3CA (53%) CTNNB1 (52%) ARID1A (42%) PIK3R1 (33%)	TP53 (92%) PIK3CA (47%) FBXW7 (22%) PPP2R1A (22%) PTEN (10%)
Associated histological feature	Endometrioid Grade 3 Ambiguous morphology Broad front invasion TILs, peri-tumoral Lymphocytes Giant tumoral cells	Endometrioid Grade 3 LVSI substantial MELF-type invasion TILs, Crohn's-like peri-tumoral reaction lower uterine segment involvement	Endometrioid Grade 1–2 Squamous differentiation ER/PR expression	Serous Grade 3 LVSI Destructive invasion High cytonuclear atypia Giant tumoral cells Hobnailing, Slit-like spaces
Associated clinical features	Lower BMI Early Stage (IA/IB) Early onset	Higher BMI Lynch Syndrome	Higher BMI	Lower BMI Advanced stage/Late onset
Prognosis in early stage (I–II)	Excellent	Intermediate	Excellent/intermediate/poor	Poor
Diagnostic test	Sanger/NGS Tumor mutation burden	MMR-IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) MSI assay Tumor mutation burden		p53-IHC NGS Somatic copy-number aberrations

Microsatellite instability (MSI), microsatellite stable (MSS), no specific molecular profile (NSMP), copy-number (CN), tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), immunohistochemistry (IHC), next-generation sequencing (NGS).

**Figura 5.** Resumen de las características de los 4 grupos moleculares. Imagen tomada y modificada de M. Alexa 2021.

Posteriormente, ante la necesidad de herramientas moleculares biológicamente informativas para mejorar tanto la reproducibilidad de la categorización de carcinomas endometriales, así como la estratificación del riesgo para guiar la cirugía óptima, la terapia adyuvante y los regímenes de vigilancia del cáncer para mujeres con carcinoma endometrial, se desarrolló un sistema de clasificación molecular clínicamente aplicable que se puede realizar en material estándar fijado en formalina e incluido en parafina y que sirve como sustituto para el diagnóstico de los cuatro subtipos moleculares de TCGA (19-20).

En 2015, Aline Talhouk y colaboradores, utilizaron el conjunto de datos de TCGA para desarrollar ensayos sustitutos que pudieran replicar la clasificación de TCGA, pero sin la necesidad de una metodología genómica que requiere mucha mano de obra y costos prohibitivos. Se llevaron a cabo combinaciones de los ensayos más relevantes y se probaron en una nueva cohorte independiente de 152 casos de carcinoma de endometrio y se comparó la estratificación del grupo de riesgo molecular versus clínico (19).

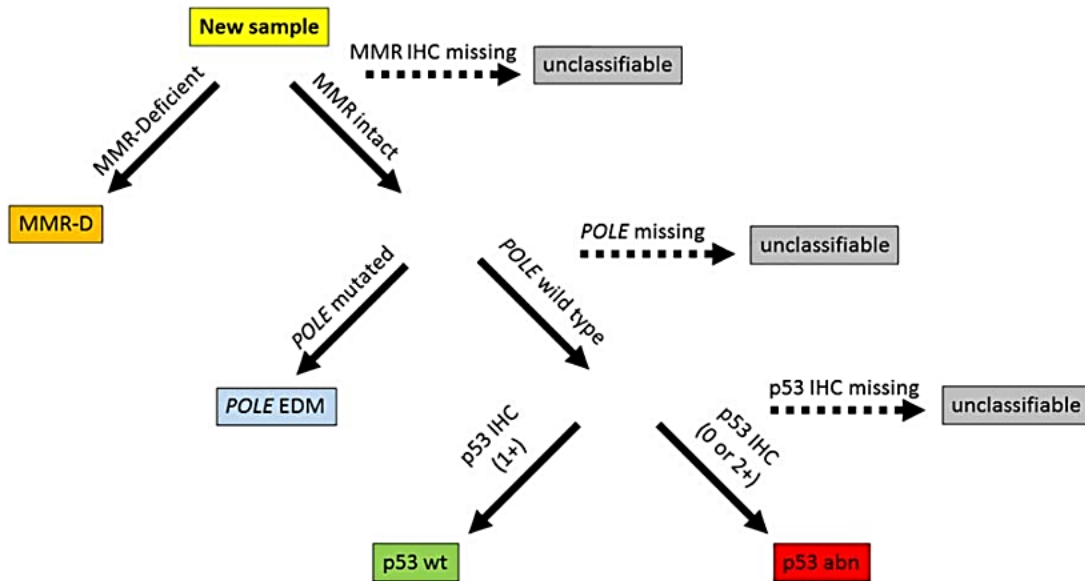
Con el fin de reproducir los grupos moleculares del TCGA, se tomaron las siguientes consideraciones: para el grupo POLE, PTEN se incluyó inicialmente en la evaluación de los modelos junto con las mutaciones POLE, porque en el análisis mutacional TCGA, aunque se observaron mutaciones PTEN en algún grado en los subgrupos de MSI y CN bajo, se observó que las mutaciones PTEN y POLE coocurren en casi todo el subgrupo 'ultramutados' y parecen definir mejor esta categoría. El grupo de MSI en el análisis TCGA se basó en los resultados del ensayo MSI utilizando siete marcadores. En el modelo de Talhouk y colaboradores, identificaron el fenotipo MSI posterior a POLE ultramutado, como se hizo en TCGA y también se consideró cambiar el orden para identificar primero el grupo MSI. Además, pasaron de usar el ensayo de MSI a usar las pruebas de IHQ de MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), las cuales demostraron ser muy concordantes con el ensayo de MSI y más rentable y práctico. Por último, el grupo del estado de número de copias se determinó de la siguiente manera: primero determinación FISH del estado del número de copias en los tres loci más asociados con el subgrupo CN alto en TCGA (FGFR (4p16.3), SOX17 (8q11.23) y MYC (8q24.12)), puntuado en dos umbrales, y segundo el estado de p53 determinado por secuenciación IHQ o TP53 (19).

La validación interna apoyó la realización de un clasificador basado en los siguientes componentes: inmunohistoquímica de la proteína de reparación de desajustes, análisis mutacional de POLE e inmunohistoquímica de p53 como sustituto del estado de "número de copias". El clasificador molecular propuesto se asoció con los resultados clínicos, al igual que el estadio, el grado, la invasión del espacio vascular linfático, la afectación ganglionar y el tratamiento adyuvante. Este estudio ayudó a recalcar que la clasificación molecular de los CE se puede lograr utilizando métodos clínicamente aplicables en muestras incluidas en parafina fijadas con formalina y proporciona información de pronóstico independiente más

allá de los factores de riesgo establecidos. Esta pragmática herramienta de clasificación molecular tiene potencial para usarse de forma rutinaria para guiar el tratamiento de personas con carcinoma de endometrio y para estratificar casos en futuros ensayos clínicos (19).

En seguimiento a este estudio, Aline Talhouk y colaboradores en 2017, confirmaron el desarrollo de un sistema de clasificación molecular denominado “ProMiSe” (Clasificador de riesgo molecular proactivo para el cáncer de endometrio), que asigna a las pacientes con cáncer de endometrio en 1 de 4 grupos en función de una combinación de análisis de mutación y expresión de proteínas. Este esquema de clasificación se basó en los resultados del proyecto colaborativo del Atlas del genoma del cáncer (TCGA) que produjo 4 subgrupos del carcinoma endometrial definidos molecularmente, pero utilizó métodos de inhibición de costos para la asignación de grupos en la práctica clínica de rutina, de igual forma que en el estudio del 2015 se utilizaron los siguientes parámetros: inmunohistoquímica para la presencia o ausencia de proteínas de reparación de errores de apareamiento (MMR) para identificar la deficiencia de MMR [MMR-D], secuenciación para mutaciones del dominio de exonucleasa de la polimerasa-E (POLE) (POLE EDM) e IHC para la proteína tumoral 53 (p53) (mutaciones de tipo salvaje frente a nulas / sin sentido; p53 wt y p53 abn, respectivamente) y estos parámetros se aplicaron en 319 nuevas muestras de CE. (20).

La clasificación molecular de ProMiSe es un árbol de decisiones de parámetros binarios: la presencia o ausencia de una proteína o de una mutación. En este estudio se observó un subconjunto muy pequeño de pacientes (3,4%) que tenían más de 1 parámetro molecular discernidor identificado. Será importante saber cómo clasificar estos casos poco comunes en la práctica, pero probablemente se necesitará un estudio multicéntrico para recopilar suficientes casos para comprender completamente su historia natural. Se ha informado que POLE EDM y MMR-D son mutuamente excluyentes (20).



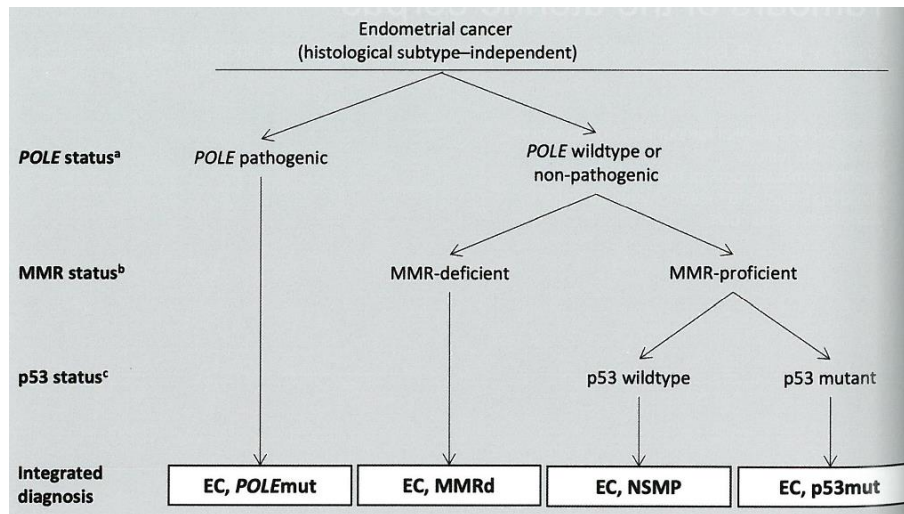
**Figura 6.** Clasificación molecular con el Clasificador de riesgo molecular proactivo para el cáncer de endometrio (ProMisE). Imagen tomada y modificada de A. Talhouk 2017.

La clasificación molecular parece ofrecer información de pronóstico superior a los estándares actuales. Las deficiencias en todos los sistemas de estratificación de riesgo para el CE se han destacado en publicaciones recientes. Al utilizar el clasificador ESMO 2013, que supuestamente es el más sólido de los sistemas tradicionales disponibles, los datos revelaron que esencialmente solo 2 grupos de resultados eran discernibles, con superposición de las curvas de supervivencia de los grupos de riesgo bajo y riesgo intermedio. Por el contrario, la clasificación molecular produjo 4 subgrupos distintos con curvas de supervivencia significativamente diferentes. La tabulación cruzada de ESMO y ProMisE reveló una superposición significativa de casos en los subgrupos de alto riesgo y p53 abn, pero por lo demás, una tremenda diversidad de asignación de grupos de riesgo dentro de los subgrupos moleculares. Está claro que puede haber tanto sobretamamiento como subtratamiento de mujeres basándose únicamente en la aplicación de la herramienta de evaluación de riesgos de la ESMO. Específicamente, el subgrupo POLE, que se sabe que está asociado con excelentes resultados, tiene una distribución casi igual entre los grupos de riesgo, con una amplia variación resultante en la terapia (20).

En resumen, ProMisE proporciona información biológicamente relevante a pacientes y médicos, utilizando datos moleculares para agrupar a los pacientes con carcinoma endometrial en función de su riesgo de recurrencia y muerte. Se logró desarrollar un método que es lo suficientemente simple como para ser realizado en cualquier centro oncológico en material incrustado en parafina fijado con formalina y a un costo relativamente bajo, lo que permite una fácil traducción a la clínica (20).



Tomando en cuenta estos y muchos otros estudios realizados en los últimos años, se ha logrado desarrollar un sistema de clasificación molecular base, el cual se incorporó en la 5ta edición de la clasificación de los tumores del tracto genital femenino de la Organización Mundial de la Salud, publicada en 2020. Se ha demostrado que esto es particularmente útil para evaluar el pronóstico en el carcinoma endometriode grado 3 y también es potencialmente útil en otros tipos de carcinoma endometrial. La integración de características microscópicas con características moleculares es el mejor enfoque para estratificar a los pacientes para predecir el pronóstico en regiones con los recursos disponibles para incorporar tales técnicas (1).



**Figura 7.** Algoritmo diagnóstico para la clasificación histomolecular integrada del carcinoma de endometrio. Imagen tomada y modificada de la 5ta edición de la OMS 2020.

Como ya se había mencionado previamente el adenocarcinoma endometriode se subclasificó en cuatro subtipos moleculares: POLE ultramutado, con inestabilidad microsatelital, p53 mutado y con perfil molecular no específico. La prevalencia de estos subgrupos es del 40% para los tumores con inestabilidad microsatelital, 30% para los tumores con un perfil molecular no específico, 18% para los tumores con p53 mutado y 12% para los carcinomas endometrioides POLE ultramutado (1).

Los carcinomas endometrioides POLE ultramutado son frecuentemente tumores de alto grado y suelen presentar una morfología ambigua con dispersas células gigantes tumorales y prominentes linfocitos intratumorales (TILs). Tienden a afectar a mujeres en una edad más temprana y se caracterizan por un pronóstico excelente (1).

Los carcinomas endometrioides con inestabilidad microsatelital son a menudo tumores de alto grado y con TILs prominentes, así como también pueden presentar diferenciación mucinosa, invasión linfovascular e invasión tipo microquística, elongada y fragmentada. Podrían estar asociados con el Síndrome de Lynch y tienen un pronóstico intermedio (1).

Por otro lado, los tumores con p53 mutado típicamente son de alto grado, con atipia citonuclear difusa y pueden coexistir formas glandulares y sólidas. Tienden a manifestarse en etapas avanzadas y por ende tener un pronóstico muy desfavorable (1).

A diferencia de estos 3 subtipos moleculares los carcinomas endometrioides con perfil molecular no específico se caracterizan por presentarse como tumores de bajo grado con frecuente diferenciación o mórulas escamosas, así como ausencia de TILs. Clínicamente estas pacientes presentan un índice de masa corporal alto y el pronóstico va de intermedio a excelente (1).

Ahora bien, los carcinomas serosos desde un punto de vista molecular la gran mayoría de los tumores presentan mutaciones en TP53. Las alteraciones genéticas comunes adicionales involucran a PIK3CA, PP2R1A y FBXW7. La amplificación de ERBB2 (HER2) está presente en el 30% de los casos, con frecuencia distribuida de forma heterogénea. En la cohorte del Atlas del genoma del cáncer (TCGA), todos los carcinomas serosos se incluyeron en el subgrupo de número alto de copias. La presencia de mutaciones en TP53, detectadas por análisis molecular o indirectamente con inmunohistoquímica, es compatible con el carcinoma seroso (1).

### **Implicación pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular del carcinoma endometrial.**

La clasificación de riesgo de los carcinomas de endometrio se basa en una combinación de factores clínicos e histopatológicos y se utiliza para guiar la terapia adyuvante. Un 15-20% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen una enfermedad de alto riesgo y un curso clínico agresivo. Ha existido una incertidumbre generalizada entre los médicos sobre el mejor enfoque de tratamiento para este subgrupo de pacientes, incluida la extensión de la cirugía, el tipo y la extensión de la radioterapia y la quimioterapia. Es necesario identificar las alteraciones moleculares específicas que determinan el comportamiento del tumor y el potencial metastásico para mejorar la clasificación del riesgo, informar las decisiones de tratamiento e identificar las vías dirigidas en los cánceres de endometrio de alto riesgo (21).

En 2019, se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis de seis estudios con 2818 pacientes, con el fin de proporcionar estimaciones agrupadas para la supervivencia general, supervivencia específica de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión en cada grupo pronóstico según la clasificación molecular de TCGA. En este estudio se encontró que el grupo p53abn es sistemáticamente el grupo con peor pronóstico, con un riesgo de muerte o enfermedad progresiva/recurrente de 3 a 5 veces mayor que el del grupo p53wt, y 2 veces mayor después de ajustar por factores clínico-patológicos. Esto indica, por un lado, que la mutación TP53 tiene un valor pronóstico fuerte e independiente, por otro lado, que otros factores clínico-patológicos todavía tienen su papel en el empeoramiento del pronóstico. El grupo MSI muestra un riesgo 1,5 a 2 veces mayor en comparación con el grupo p53wt, que se vuelve no significativo después de ajustar por factores clínico-patológicos. Por tanto,

también este grupo se ve afectado por otros factores pronósticos; sin embargo, la superposición pronóstica con el grupo p53wt podría deberse a la heterogeneidad de este último, lo que respalda la necesidad de una mayor estratificación del grupo p53wt. El grupo POLEmut muestra sistemáticamente el pronóstico más favorable y aparece como el grupo menos afectado por otros factores clínico-patológicos (22).

Es importante recalcar que se han estudiado una gran cantidad de marcadores o mutaciones moleculares, así como alteraciones histológicas para determinar su relevancia para el riesgo y el resultado del cáncer de endometrio, aparte de los grupos de riesgo moleculares ya mencionados previamente. La molécula de adhesión celular L1 (L1CAM) es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en el 7-18% de los CE. Los estudios retrospectivos han demostrado una correlación significativa con la recurrencia a distancia y la supervivencia general de los tumores con una expresión de L1cam mayor al 10%. La invasión del espacio linfvascular (LVSI) se ha identificado como un factor predictor independiente de recidiva local y a distancia. LVSI ocurrió con más frecuencia en tumores de alto grado y tumores con invasión profunda del miometrio (> 50%), desde entonces, la LVSI se ha establecido como un predictor decisivo para determinar la necesidad de terapia adyuvante en el cáncer de endometrio temprano de bajo grado. El gen de la  $\beta$ -catenina (CTNNB1) se ha detectado como una mutación frecuente en los CE y un punto caliente mutacional en múltiples tipos de cáncer. La mutación CTNNB1 se ha asociado con un aumento de la enfermedad recurrente en los CE tempranos de bajo grado y una peor supervivencia general en algunos estudios, mientras que otros no mostraron una diferencia significativa (23).

Como bien se sabe, uno de los principales hallazgos del TCGA en su estudio del 2013, fue que dicha clasificación molecular podría tener una aplicación terapéutica inmediata. Los tumores endometrioides tipo I en estadio temprano a menudo se tratan con radioterapia adyuvante, mientras que los tumores serosos tipo II en estadio similar se tratan con quimioterapia. Los carcinomas endometriales endometrioides y serosos de alto grado son difíciles de subtipificar correctamente, y la concordancia intraobservador entre patólogos especializados es baja. Los datos de caracterización molecular demuestran que, el 25% de los tumores clasificados como endometrioides de alto grado por los patólogos tienen un fenotipo molecular similar a los carcinomas serosos uterinos, que incluyen mutaciones frecuentes de TP53 y alteraciones somáticas en el número de copias extenso. Por lo que las convincentes similitudes entre este subconjunto de tumores endometrioides y carcinomas serosos uterinos sugieren que la clasificación genómica puede conducir a un mejor manejo de estos pacientes (13).

Uno de los estudios más importantes y que mejor ha recopilado y traducido la información pronóstica y terapéutica ha sido la iniciativa TransPORTEC, un consorcio internacional relacionado con el ensayo PORTEC3. Ellen Stelloo y colaboradores en el año 2015, publicaron un estudio con el objetivo de investigar si el análisis molecular se puede utilizar

para refinar la evaluación de riesgo, la terapia adyuvante directa e identificar alteraciones procesables en el cáncer de endometrio de alto riesgo (21).

En este estudio exploratorio se incluyeron muestras de 116 pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo: 86 endometrioides, 12 seroso, y 18 células claras. Se utilizaron análisis moleculares de rutina para detectar subgrupos pronósticos: inmunohistoquímica de p53, inestabilidad de microsatélites y mutación de corrección de pruebas de POLE. Además, se analizó el ADN en busca de mutaciones hotspot en 13 genes adicionales (BRAF, CDKNA2, CTNNB1, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FOXL2, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A y PTEN) y expresión de proteínas de ER, PR, PTEN, y se analizó ARID1a. Además, se calcularon las tasas de metástasis a distancia, libre de recurrencia y supervivencia general (21).

Para los cánceres endometrioides, serosos y de células claras, las tasas de supervivencia sin recidiva a 5 años fueron del 68%, 27% y 50% y las tasas de metástasis a distancia del 23%, 64% y 50%, respectivamente. Se identificaron cuatro subgrupos de pronóstico: (1) un grupo de tumores mutantes de p53; (2) tumores inestables de microsatélites; (3) tumores mutantes correctores de pruebas POLE; y (4) un grupo sin perfil molecular específico (NSMP). En los pacientes del grupo 3 (mutante POLE) y del grupo 2 (microsatélite inestable), no se produjeron metástasis a distancia, en comparación con una tasa de metástasis distante del 50% en el grupo 1 (mutante p53) y 39% en el grupo 4 (NSMP). La supervivencia libre de recurrencia a cinco años fue del 93% y del 95% para el grupo 3 (mutante POLE) y el grupo 2 (microsatélite inestable) frente al 42% (grupo 1, mutante p53) y el 52% (grupo 4, NSMP). Se encontraron con frecuencia mutaciones dirigidas a FBXW7 y FGFR2 (6%), alteraciones en la vía PI3K-AKT (60%) y positividad del receptor hormonal (45%) (21).

Esta investigación muestra que la subclasificación molecular del cáncer de endometrio de alto riesgo se puede utilizar eficazmente para identificar distintos subconjuntos con importancia pronóstica. Se encontraron diferencias altamente significativas y clínicamente relevantes en las tasas de recaída y supervivencia entre los subgrupos moleculares, que pueden usarse para determinar la terapia adyuvante en la práctica clínica. Además, es importante recalcar que dentro de los subgrupos moleculares se identificaron alteraciones de vías potencialmente diana. La mayoría de los casos en el grupo NSMP tenían alteraciones en la vía PI3K-AKT o eran receptores hormonales positivos y potencialmente dirigibles con inhibidores de mTOR de PI3K-AKT, terapias antihormonal o terapias de combinación con inhibidores duales. Un grupo seleccionado de cánceres puede ser dirigido con inhibidores de HDAC o inhibidores de FGFR basándose en las frecuencias de mutación de FBXW7 y FGFR2 (21).

Para el año 2020, Alicia León Castillo y colaboradores, también basados en el ensayo aleatorizado PORTEC-3 el cual investigó el beneficio de la quimioterapia y radioterapia adyuvantes combinadas (CTRT) versus la radioterapia sola (RT) para mujeres con cáncer de endometrio (CE) de alto riesgo, investigaron el pronóstico y el impacto de la quimioterapia para cada subgrupo molecular utilizando muestras de tejido de los participantes del ensayo

PORTEC-3, y utilizaron como criterio de valoración principal la supervivencia libre de recurrencia (SLR) (24).

Tomaron 423 muestras incluidas en parafina y se les realizó inmunohistoquímica para p53 y proteínas de reparación de errores de apareamiento (MMR), y secuenciación de ADN para el dominio de exonucleasa POLE para clasificar los tumores como p53 anormal (p53abn), ultramutados en POLE (POLEmut), deficientes en MMR (MMRd) o sin perfil molecular específico (NSMP). El análisis molecular fue exitoso en 410 CE de alto riesgo (97%), identificando los 4 subgrupos: p53abn (23%), POLEmut (12%), MMRd (33%) y NSMP (32%). La SLR a cinco años fue del 48% para los pacientes con p53abn, 98% para POLEmut, 72% para MMRd y 74% para NSMP. La SLR a 5 años con CTRT versus RT para p53abn fue del 59% frente al 36%; 100% versus 97% para pacientes con POLEmut; 68% versus 76% para MMRd; y 80% versus 68% para NSMP (24).

Los pacientes con CE p53abn tuvieron un pronóstico desfavorable, en contraste con los excelentes resultados de supervivencia de los pacientes con CE POLEmut, incluso entre cánceres de grado alto y en estadio avanzado. Los pacientes con CE MMRd o NSMP tuvieron un resultado clínico intermedio. Además, los pacientes con CE p53abn obtuvieron un beneficio muy significativo de la CTRT con un beneficio absoluto del 22,4% y 23,1% para la SLR y la supervivencia general a 5 años, respectivamente, mientras que los pacientes con CE POLEmut tuvieron una excelente supervivencia en ambos brazos de tratamiento. No se observó ningún beneficio de la CTRT frente a la RT sola en pacientes con CE MMRd. Los pacientes con CE de NSMP tuvieron una tendencia hacia el beneficio de la CTRT (24).

En conclusión, este estudio mostró la fuerte información pronóstica que conlleva la clasificación molecular de los carcinomas endometriales, así como su gran potencial para guiar el tratamiento adyuvante. Es fundamental implementar la clasificación molecular en el diagnóstico clínico y la toma de decisiones. Los pacientes con CE p53abn pueden considerarse para tratamiento adyuvante, incluida la quimioterapia, mientras que la reducción del tratamiento adyuvante debe considerarse para aquellos con CE POLEmut (24).

Actualmente, la tasa de supervivencia estimada a cinco años en los países desarrollados del cáncer de endometrio es de aproximadamente el 80% con el tratamiento primario que consiste en combinaciones de cirugía, braquiterapia vaginal (VBT), radioterapia de haz externo (EBRT) y quimioterapia adyuvante. Existen varios métodos de clasificación de grupos de riesgo que las sociedades internacionales recomiendan para determinar las pacientes que necesitan tratamiento adyuvante. En 2014 se celebró una conferencia de consenso que incluyó la representación de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO) y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) con el objetivo de producir múltiples guías disciplinarias basadas en evidencia con el fin de complementar las guías de práctica clínica de la ESMO publicadas anteriormente (23-25).

A finales de 2020 ESGO, ESTRO y la Sociedad Europea de Patología (ESP) decidieron conjuntamente actualizar estas guías basadas en evidencia y, además, cubrir nuevos temas con el fin de proporcionar directrices integrales sobre todas las cuestiones relevantes de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio en un entorno multidisciplinario, y se incentivó la determinación del subtipo molecular y clasificación de todos los pacientes con CE. Para los pacientes con CE POLE EDM temprano, la reducción del tratamiento adyuvante puede ser factible y se recomienda tratar como de bajo riesgo, mientras que los pacientes con p53 abn, excepto en estadio IA, se consideran de alto riesgo y reciben tratamiento adyuvante prolongado. Para los grupos MMRd y NSMP, la determinación de otras características como LVSI y clasificación se emplea para decidir el riesgo y la necesidad de tratamiento de los pacientes individuales (23-25).

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage IA endometrioid, grade 1–2, LVSI negative or focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage I–II POLE EDM endometrial carcinoma, no residual disease</li> <li>Stage IA MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma + low grade + LVSI negative or focal</li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage IB endometrioid, grade 1–2, LVSI negative or focal</li> <li>Stage IA endometrioid, grade 3, LVSI negative or focal</li> <li>Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage IB MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma + low-grade + LVSI negative or focal</li> <li>Stage IA MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma + high-grade + LVSI negative or focal</li> <li>Stage IA p53 abn and/or non-endometrioid without myometrial invasion</li> </ul>
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage I endometrioid, substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion</li> <li>Stage IB endometrioid, grade 3, regardless of LVSI status</li> <li>Stage II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage I MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>Stage IB MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma high-grade regardless of LVSI status</li> <li>Stage II MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage III–IVA with no residual disease</li> <li>Stage I–IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage III–IVA MMRd/p53 wt endometrioid carcinoma with no residual disease</li> <li>Stage I–IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> <li>Stage I–IVA p53 wt/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> </ul>
Advanced	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage III–IVA with residual disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage III–IVA with residual disease of any molecular type</li> </ul>
Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage IVB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stage IVB of any molecular type</li> </ul>

**Figura 8.** Grupo de riesgo pronóstico para guiar el uso de terapia adyuvante, ESGO/ESTRO/ESP guías 2020. Imagen tomada y modificada de M. Alexa 2021.

### Otras opciones terapéuticas dirigidas.

Además del tratamiento convencional con quimioterapia y radioterapia se ha destacado en los últimos años diferentes opciones de tratamiento dirigido en base a genes o vías moleculares específicas alteradas. Durante el primer semestre de este año en curso (2021), Amy Jamieson y colaboradores, publicaron un estudio en el cual hacen énfasis en como la clasificación molecular puede ser usada para dirigir tanto el tratamiento convencional como la terapia dirigida. Es preocupante la variación significativa en la práctica clínica que se

observa actualmente en la administración de terapia adyuvante en CE. Una revisión reciente de la Base de Datos Nacional del Cáncer mostró que de 19.594 pacientes de CE que cumplieron con los criterios de las guías nacionales para la radiación adyuvante, el 47% no recibió radiación, que se asoció con una peor supervivencia general. (26).

Se sabe que los CE POLE ultramutados y los CE MMRd hipermutados son tumores altamente inmunogénicos. Se ha demostrado que los cánceres que tienen una alta carga mutacional tienen una producción sustancialmente mayor de antígenos mutados tumorales (neoantígenos), lo que se correlaciona significativamente con una mejor supervivencia del paciente. El aumento de neoantígenos da como resultado una gran abundancia de linfocitos intratumorales (TILs), en particular, linfocitos T citotóxicos CD8 +, con una respuesta antitumoral mediada por linfocitos T regulada al alza. Los cánceres pueden desarrollar mecanismos de escape inmunitario, principalmente a través de la regulación al alza de los receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores, como el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que posteriormente bloquean la muerte de células tumorales mediada por células T activadas. Estas interacciones de los puntos de control inmunológico entre los receptores PD-L1 de las células tumorales y la proteína de muerte programada 1 (PD-1) en las células T pueden bloquearse mediante el uso de anticuerpos, lo que hace que estos tumores sean susceptibles a la reactivación de la respuesta inmunitaria cuando se tratan con terapia de bloqueo de un punto de control inmunitario (26).

Hasta la fecha, la eficacia de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios se ha evaluado en los CE solo en el entorno avanzado o recurrente, con al menos una línea previa de quimioterapia basada en platino. Aún se desconoce si los pacientes con CE MMRd se beneficiarían de la adición de inmunoterapia a los regímenes de terapia adyuvante convencional. Actualmente hay dos ensayos en marcha, RAINBO TransPORTEC y ADELE los cuales buscan evaluar la eficacia de estos medicamentos (26).

Con respecto a los CE p53 abn, otra oportunidad de tratamiento sistémico es la terapia anti-factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). A diferencia del cáncer de mama y gástrico, no existe un sistema de puntuación estandarizado de HER2 en los CE y, en consecuencia, lo que se informa como "CE positivo para HER2" varía considerablemente entre los estudios y dificulta la interpretación de la literatura. El ensayo de fase II de Fader y colaboradores mostró la adición de trastuzumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel para mujeres con carcinoma seroso uterino avanzado o recurrente, que eran HER2 positivas (3+ IHC o 2 + IHC con amplificación confirmada por fluorescencia en hibridación in situ) mejoró significativamente tanto la supervivencia libre de progresión (12,6 meses frente a 8,0 meses) como la supervivencia global (29,6 meses frente a 24,4 meses) en comparación con la quimioterapia sola. El mayor beneficio se observó en pacientes con enfermedad en estadio III / IV, con una supervivencia libre de progresión de 17,9 meses con quimioterapia más trastuzumab versus 9,3 meses con quimioterapia sola (26-27-28).

En la reunión de ASCO 2020 se presentó un estudio de fase II que analizó el uso del inhibidor de Wee1 como agente único Adavosertib en pacientes con carcinoma seroso uterino recurrente y al menos una línea previa de quimioterapia basada en platino. Wee1 es una proteína quinasa que regula el punto de control G2 y previene la entrada en mitosis en respuesta al daño del ADN. Este punto de control G2 es importante para las células mutantes TP53 que han alterado la reparación del punto de control G1 y, por lo tanto, dependen de la vía G2 para la reparación del ADN. En este estudio encontraron una tasa de respuesta objetiva del 29,4% y una tasa de beneficio clínico del 50%, que es más alta que la observada con la monoterapia en otros sitios de la enfermedad (26-29).

Los CE NSMP, derivados del subtipo TCGA número de copias bajo, se caracterizan por un número bajo de alteraciones del número de copias somáticas, baja carga mutacional y altos niveles de expresión del receptor de estrógeno y progesterona. Podría decirse que son el subtipo molecular más desafiante, dada la falta de biomarcadores predictivos que puedan identificar a los pacientes dentro de este gran grupo heterogéneo que tienen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y pueden beneficiarse de una terapia más agresiva (26-29).

La terapia hormonal combinada con agentes terapéuticos dirigidos que se sabe que interrumpen las vías del RE parece ser un mecanismo eficaz para aumentar las tasas de respuesta en este subgrupo molecular. Un ejemplo es el uso de inhibidores de mTOR. Las mutaciones en la vía PI3K/Akt/mTOR se observan con frecuencia en los CE, y específicamente en los CE NSMP, la pérdida de PTEN y las mutaciones en PIK3CA se observan en el 77% y el 53% de los casos, respectivamente. En un estudio publicado por Slomovitz en 2015, se evaluó la eficacia del inhibidor de mTOR Everolimus en combinación con letrozol, se encontró una tasa de respuesta objetiva del 32% y una tasa de beneficio clínico del 40% (26-29).



## Conclusiones

El carcinoma de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, afecta principalmente mujeres adultas mayores, pero con un incremento en los últimos años en las mujeres menores de 40 años. Su incidencia ha incrementado en los últimos años y su abordaje diagnóstico y terapéutico sigue siendo uno de los mayores desafíos en la medicina actual. Se ha demostrado mediante múltiples estudios que la clasificación tradicional del carcinoma de endometrio por sí sola no cumple de forma objetiva la estratificación de riesgo y por ende el eventual manejo quirúrgico y médico de estas pacientes.

En la última década se ha confirmado que la clasificación molecular del carcinoma endometrial es una herramienta más objetiva y confiable para estratificar el riesgo este grupo de pacientes. La clasificación molecular en 4 subgrupos inicialmente propuesta por la TCGA y posteriormente actualizada a una versión más accesible y económica para todos los centros médicos sigue demostrando ser el nuevo horizonte con respecto al pronóstico y tratamiento de las pacientes con carcinoma endometrial.

Los 4 subgrupos POLEmut, p53 mutado, inestabilidad microsatelital y perfil molecular no específico, se han incorporado en la nueva edición de la OMS de los tumores del tracto genital femenino, y actualmente se recomienda realizar perfil molecular con NGS para mutaciones POLE e IHQ para p53 e inestabilidad microsatelital, de forma rutinaria a todas las neoplasias endometriales de alto grado, aunado a la clasificación histopatológica ya existente para categorizar de forma más oportuna a estas pacientes según su perfil de riesgo y pronóstico, y así poder individualizar el tratamiento en cada paciente, evitando el sobre y el subtratamiento con QT y RT convencional.

Además, otro de los hallazgos importantes en esta nueva era molecular, es la oportunidad de poder ofrecer nuevos tipos de tratamientos dirigidos de acuerdo con la mutación o vía molecular alterada, tales como inhibidores de PD-1 (Pembrolizumab), anticuerpos monoclonales contra el receptor HER-2 (trastuzumab), inhibidores de mTOR (Everolimus), entre otros.

Si bien es cierto la incorporación de la biología molecular es sin duda la nueva era de la Patología moderna, aún faltan por definir algunas preguntas relacionadas a la clasificación molecular del carcinoma endometrial, así como poder definir molecularmente todos los carcinomas endometriales, ya que muchos de los estudios que existen se basan principalmente en carcinomas endometrioides y serosos.

## Bibliografía

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4.
2. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, Irving JA, Malpica A, Matias-Guiu X, McCluggage WG, Mittal K, Oliva E, Parkash V, Rutgers JKL, Staats PN, Stewart CJR, Tornos C, Soslow RA. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491. PMID: 30550483; PMCID: PMC6296248.
3. Natasha Rekhman et al. Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists, Second edition, 2019.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
5. <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>.
6. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:435-442. doi: 10.1200/EDBK\_175666. PMID: 28561715.
7. <https://training.seer.cancer.gov/cervical-uterine/uterus/intro/> (Accessed on October 10, 2019).
8. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) <https://epi.grants.cancer.gov/eec/> (Accessed on October 10, 2019).
9. G. Franco et al. Consenso de Ginecología FASGO 2019: cáncer de endometrio, 2019.
10. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2053-2064. doi: 10.1056/NEJMra1514010. PMID: 33207095.
11. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R, Lu KH. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer.* 2006 Jan 1;106(1):87-94. doi: 10.1002/cncr.21560. PMID: 16323174.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7. PMID: 6822361.
13. 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. Integrated genomic characterization of

endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.

14. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):243-249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27993480.

15. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, Cohn DE, Walker JL, Moore RG, Downs LS, Soslow RA, Zaino R. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013 May;129(2):277-84. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485770; PMCID: PMC4006113.

16. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jun;37(6):874-81. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827f576a. PMID: 23629444.

17. Han, G., Sidhu, D., Duggan, M. *et al*. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol* 26, 1594–1604 (2013). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.102>

18. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee CH, Ewanowich C, Köbel M, Cheng A, Talhouk A, McConechy M, Huntsman DG, McAlpine JN, Soslow RA, Gilks CB. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol*. 2017 Feb;41(2):245-252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000764. PMID: 28079598.

19. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26172027; PMCID: PMC4506381.

20. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, Boyd N, Pike J, Anglesio M, Kwon JS, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):802-813. doi: 10.1002/cncr.30496. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28061006.

21. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, Leary A, Edmondson RJ, Powell ME, Crosbie EJ, Kitchener HC, Mileskin L, Pollock PM, Smit VT, Creutzberg CL. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):836-44. doi: 10.1038/modpathol.2015.43. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25720322.

22. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, Zullo F. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol*. 2019

Nov;155(2):374-383. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.08.019. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31472940.

23. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 23;13(6):1478. doi: 10.3390/cancers13061478. PMID: 33806979; PMCID: PMC8005218.

24. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, Kommos S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Soslow RA, Ganesan R, Matias-Guiu X, Oliva E, Harrison BT, Church DN, Gilks CB, Bosse T. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020 Mar;250(3):312-322. doi: 10.1002/path.5373. Epub 2020 Jan 12. PMID: 31829447; PMCID: PMC7065184.

25. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33397713.

26. Jamieson A, Bosse T, McAlpine JN. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Aug 14;13:17588359211035959. doi: 10.1177/17588359211035959. PMID: 34408794; PMCID: PMC8366203.

27. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers SK, Secord AA, Havrilesky L, O'Malley DM, Backes F, Nevadunsky N, Edraki B, Pikaart D, Lowery W, ElSahwi KS, Celano P, Bellone S, Azodi M, Litkouhi B, Ratner E, Silasi DA, Schwartz PE, Santin AD. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2044-2051. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5966. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29584549.

28. 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. 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*. 2020 Aug 1;26(15):3928-3935. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601075.

29. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, Levenback C, Zhang Q, Ring K, Munsell MF, Gershenson DM, Lu KH, Coleman RL. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):930-6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3401. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25624430; PMCID: PMC4348638.