

3^a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLÓGICO**



Bilbao

**12-13
junio
2025**

**Clasificación molecular del cáncer de endometrio.
Implicaciones clínicas y pronósticas**

Leire Andrés Álvarez
H.U.Cruces



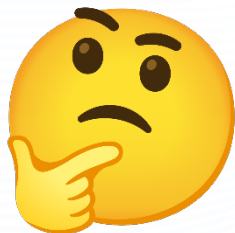
Clasificación molecular del cáncer de endometrio. Implicaciones clínicas y pronósticas

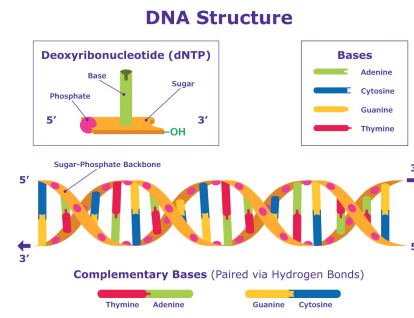
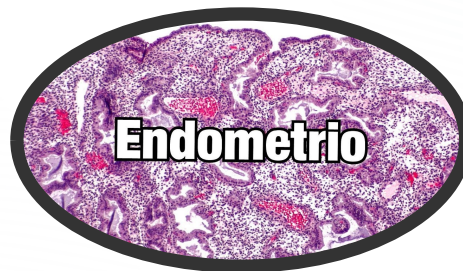
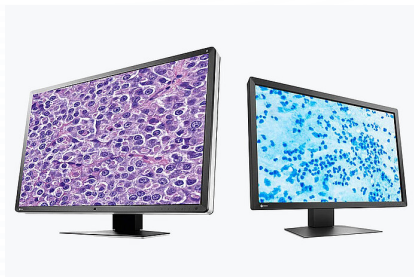
CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Impacto en la Clasificación y Estadía



Que ha cambiado en un año...





No te preocupes que puedes hacer tu por tu muestra

Pregúntate que puede hacer tu muestra por ti



FASE PREANALÍTICA: etapa crucial para garantizar la calidad de los resultados.

1. Preparación del paciente

2. Toma de muestra

3. Transporte de la muestra:

- La muestra debe ser trasladada rápidamente al laboratorio para su procesamiento.
- Es importante seguir las instrucciones específicas de manejo y conservación de la muestra

4. Recepción de la muestra en el laboratorio

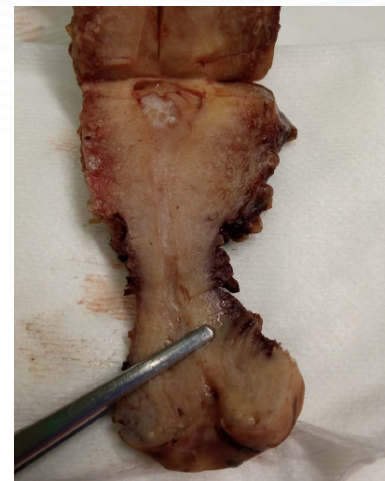
- ☐ **Identificación y trazabilidad**
- ☐ **Manejo y conservación**
- ☐ **Procesamiento**

La fase preanalítica en una biopsia de endometrio incluye todos los pasos desde la petición del examen hasta la recepción de la muestra en el laboratorio, incluyendo la preparación del paciente, la toma de la muestra y su transporte.

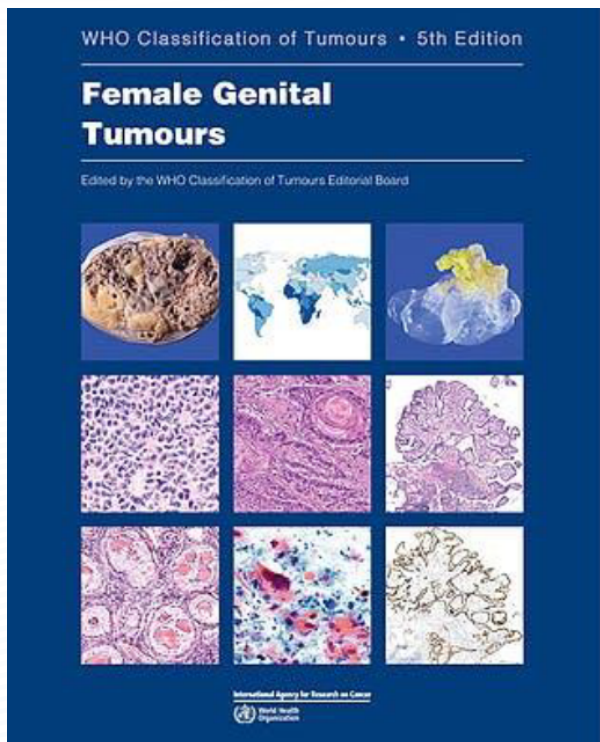


MEJOR RENDIMIENTO

Diferentes tipos de tumor
con características
morfológicas diferentes,
perfiles IHQ y características
moleculares

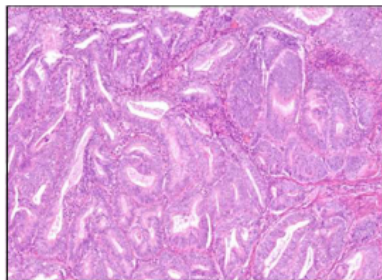


La asignación de subtipos moleculares se puede realizar tanto en muestras prequirúrgicas (toma de biopsias por histeroscopia o por aspiración) como en la pieza postquirúrgica, con un alto grado de concordancia entre ambas

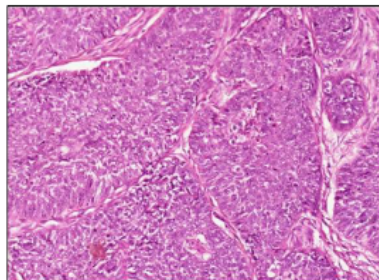


1. Carcinoma endometriode
2. Carcinoma seroso
3. Carcinoma de células claras
4. Carcinoma indiferenciado-desdiferenciado
5. Carcinomas mixtos
6. Carcinosarcoma
7. Otros

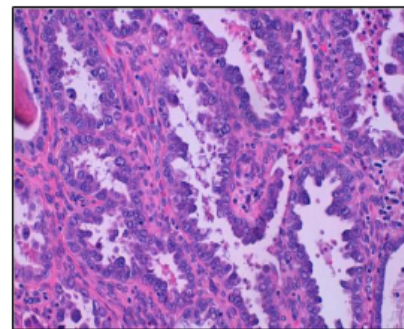
Carcinomas neuroendocrinos



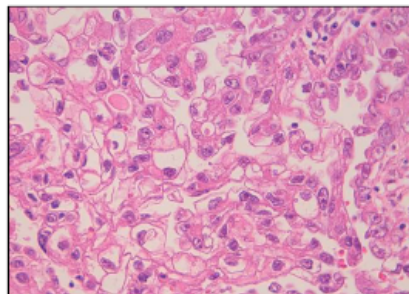
EEC (bajo grado)



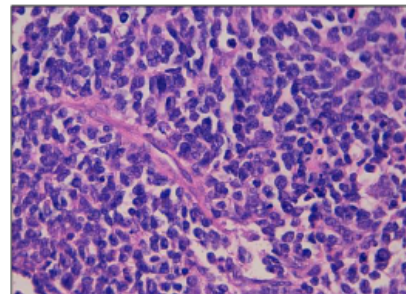
EEC (alto grado)



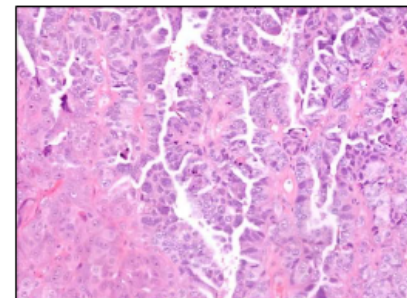
Carcinoma seroso



Carcinoma de
células claras



Carcinoma
indiferenciado



Carcinosarcoma



Carcinoma de endometrio. Biomarcadores

DIAGNÓSTICO	
EEC	ER
	MMR
	PTEN ¹
	ARID1A
CCC	NapsinA ²
	Racemase
SC	p53 ³
	p16
UC	PAX8 ⁴
	Cadherin E

PRONÓSTICO/PREDICTIVOS	
ER	
MMR	
P53	
POLE	
HER-2	
Otros (L1CAM, CTNNB1)	

La identificación de factores pronóstico i predictivos de respuesta es esencial para mejorar la estratificación de riesgo y implementar estrategias de tratamiento

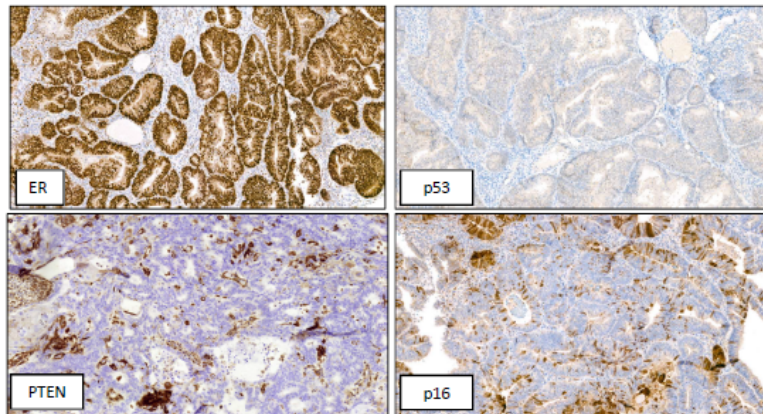
1. EEC presenta mutaciones en **PTEN** en un 40-80% de los casos
2. La expresión de **NapsinaA** es significativamente mayor en CCC
3. Las mutaciones en **p53** son dos veces más comunes en SC que en EEC
4. El 80% de los UC muestran pérdida de expresión de **PAX8**

Biomarkers

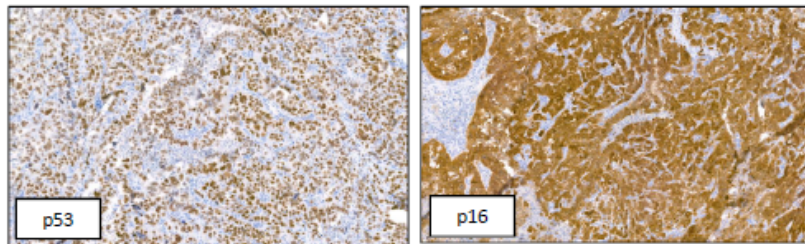
- Gene-based biomarkers
- Blood-based angiogenic factors
- Hormone receptor biomarkers
- Other potential biomarkers



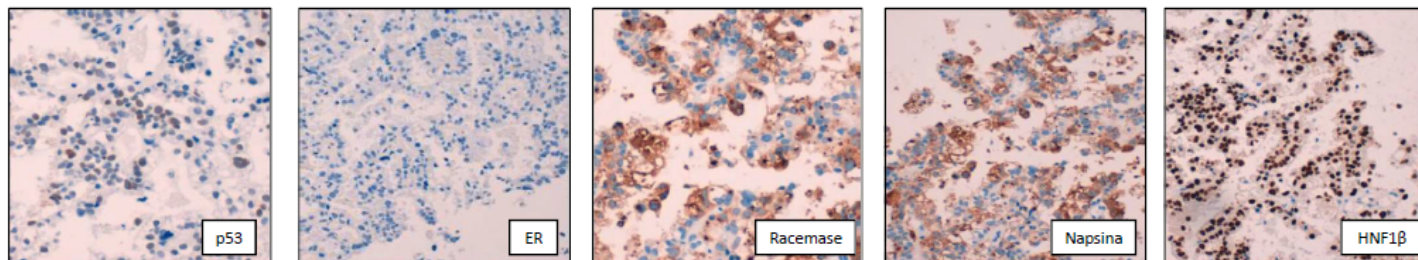
Carcinoma endometriode



Carcinoma seroso



Carcinoma de células claras

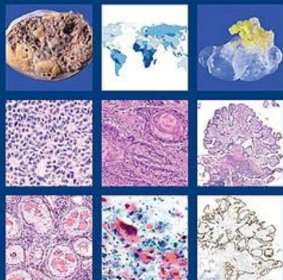




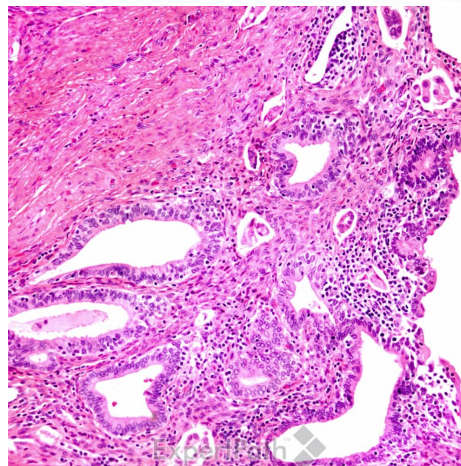
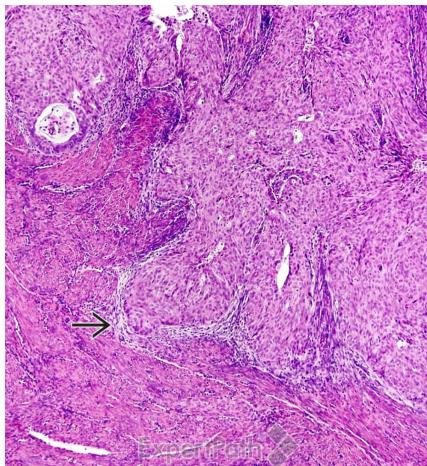
WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Female Genital Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



International Agency for Research on Cancer
World Health Organization



- Profundidad de invasión del miometrio
- Invasión estromal cervical
- Invasión de anejos
- Afectación de serosa uterina
- Status ganglionar
- ILV

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek¹ | Xavier Matias-Guiu² | Carien Creutzberg³ | Christina Fotopoulou⁴ |
David Gaffney⁵ | Sean Kehoe⁶ | Kristina Lindemann⁷ | David Mutch⁸ |
Nicole Concin^{9,10} | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer
Committee



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Gynecologic Oncology 96 (2005) 799–804

Gynecologic
Oncology

www.elsevier.com/locate/gygno

Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer

Justine M. Briët^a, Harry Hollema^b, Nathalie Reesink^a, Jan G. Aalders^a, Marian J.E. Mourits^a,
Klaske A. ten Hoor^a, Elisabeth Pras^c, H. Marika Boezen^d,
Ate G.J. van der Zee^a, Hans W. Nijman^{a,*}

^aDepartment of Gynecologic Oncology, Groningen University Medical Center, CMC E 4th floor, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands

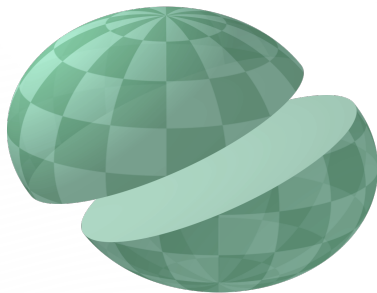
^bDepartment of Pathology, Groningen University Medical Center, Groningen, The Netherlands

^cDepartment of Radiotherapy, Groningen University Medical Center, Groningen, The Netherlands

^dDepartment of Epidemiology and Statistics, Groningen University Medical Center, Groningen, The Netherlands



¿por qué?



Estos 2 grupos no eran
suficientemente
reproducibles por su
heterogeneidad

- La **utilidad pronóstica** de la clasificación propuesta por el TCGA y las posteriores clasificaciones moleculares subrogadas han sido validadas por múltiples estudios
- En 2019, la Organización Mundial de la Salud integró las características moleculares en el algoritmo diagnóstico del CE
- En 2020 las sociedades europeas de patología, radioterapia y oncología han integrado las características patológicas y moleculares para establecer grupos de riesgo y así personalizar los tratamientos

Clasificación molecular subrogada más accesible a los laboratorios de anatomía patológica y así facilitar su aplicación clínica



WHO Recommendations

Complete molecular classification surrogate is **ENCOURAGED**

Molecular testing methods:

POLE testing, MMR proteins IHC, p53 IHC in all cases

MOLECULAR TESTING METHODS

POLE NGS



MMR IHC



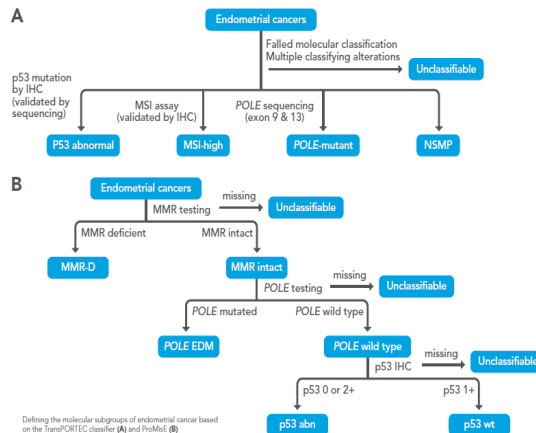
p53 IHC

MOLECULAR TARGETS

POLE EDM status

MMR Status

P53 Status



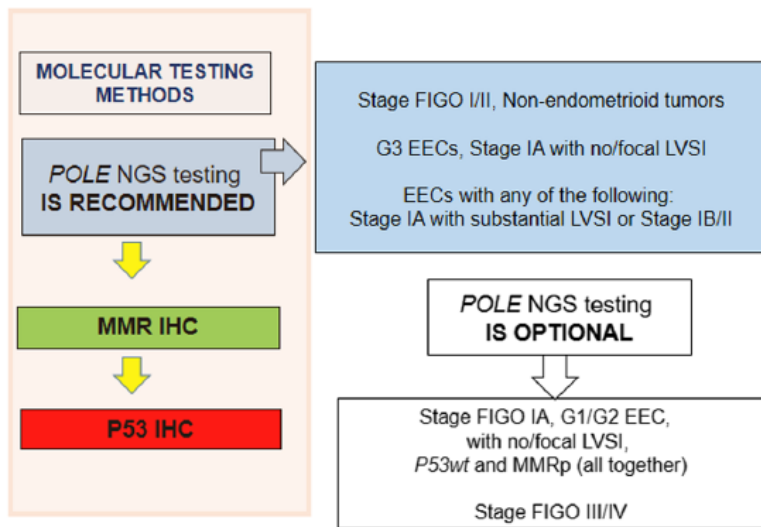


BAGP Recommendations

Complete Molecular classification surrogate is **OPTIONAL**

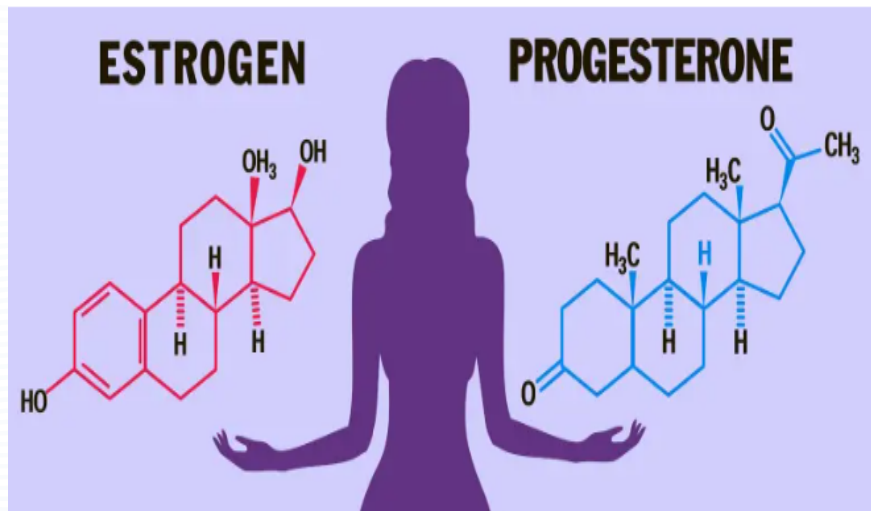
Molecular testing methods:

MMR proteins IHC, p53 IHC, RE/RP IHC in all cases
POLE testing limited to selected cases



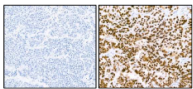


Cuando yo era residente en el siglo pasado...



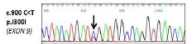


Análisis Inmunohistoquímico



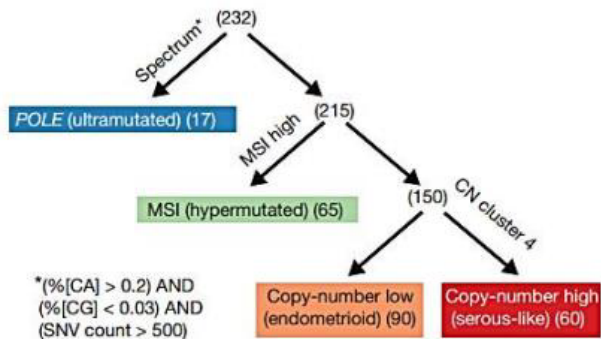
- MSH6 (+/- MSH2)
- PMS2 (+/- MLH1)
- P53

Molecular test



Análisis mutaciones POLE

- Exon 9
- Exon 11
- Exon 13
- Exon 14



CE bajo
número de
copias
alteradas
(p53wt)

POLE wild-type, patrón p53 wild-type, mismatch repair normal

CE con MSI
(MMRd)

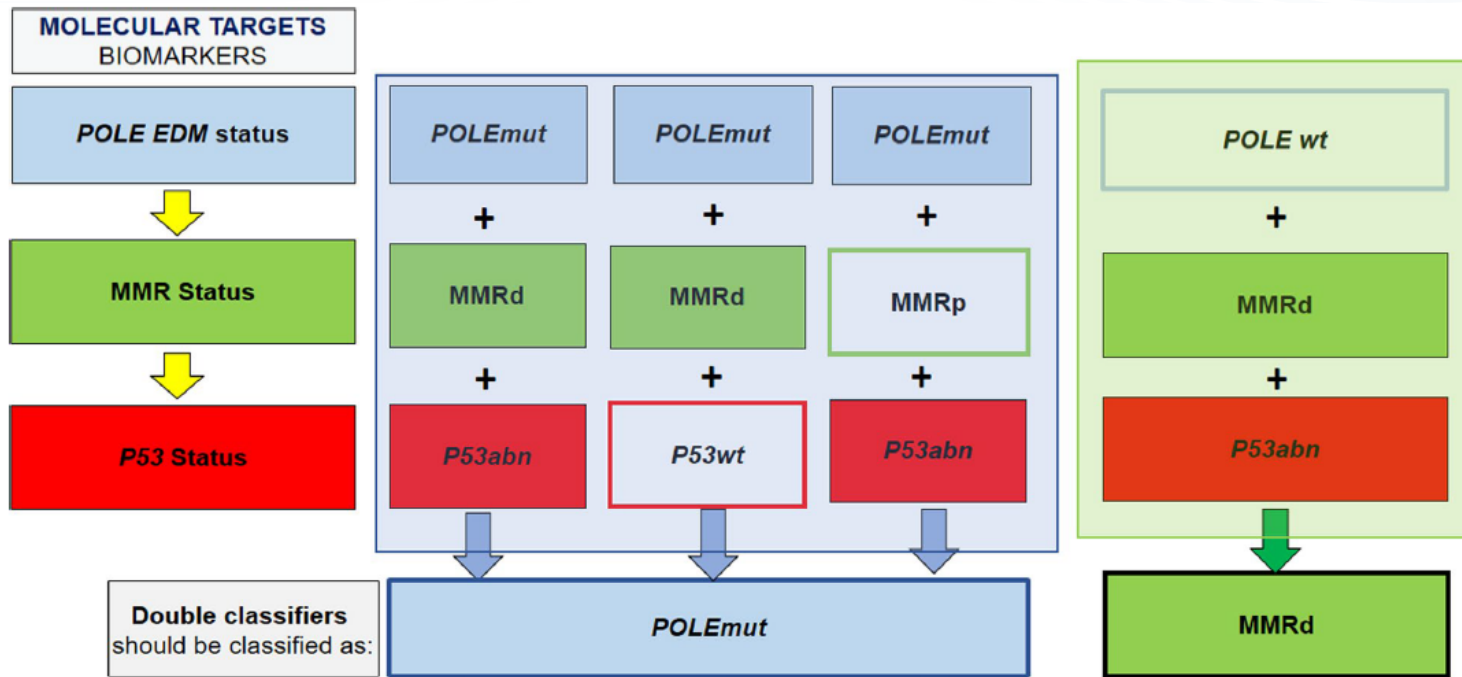
POLE wild-type, patrón p53 wild-type, mismatch repair anormal

CE POLE-
mutado
(POLEmut)

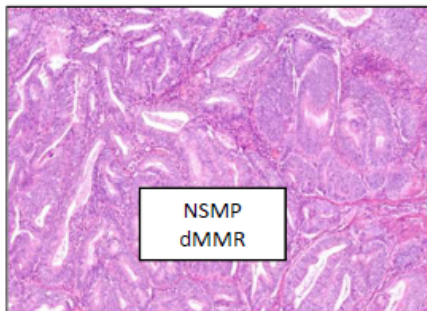
POLE-mutado

CE alto número
de
copias alteradas
(p53abn)

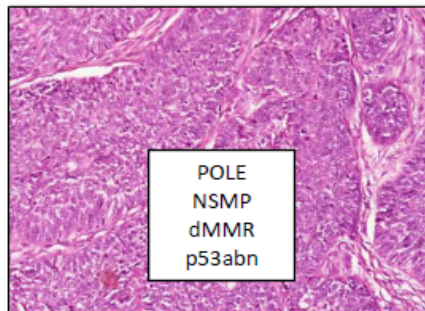
POLE wild-type, p53 expresión anormal, mismatch repair normal



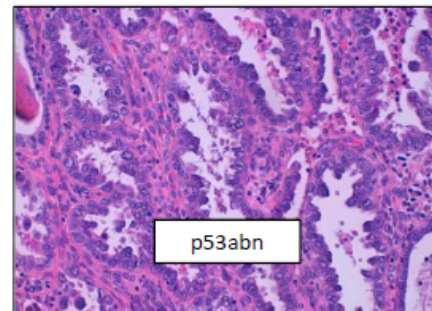
- 3%
- ALTO GRADO
- COMPLEJOS
- NECESIDAD DE MEJOR CARACTERIZACIÓN



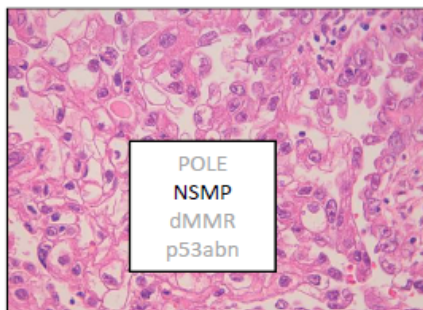
EEC (bajo grado)



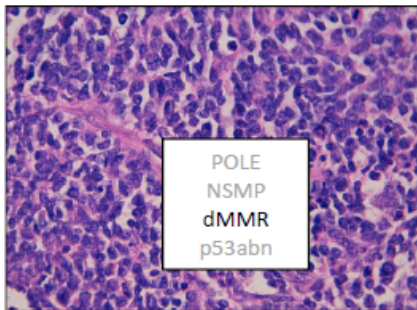
EEC (alto grado)



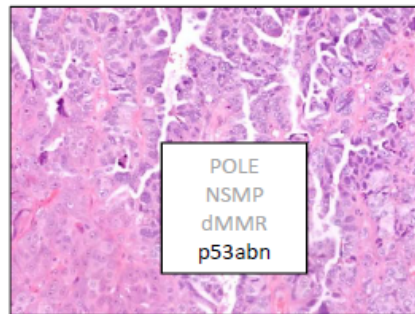
Carcinoma seroso



**Carcinoma de
células claras**



**Carcinoma
indiferenciado**



Carcinosarcoma



Molecular Classification	Prognostic Category	Preferred Testing
mPOLE-mut	Favorable	POLE mutational analysis
mMMRd	Intermediate	Mismatch repair (MMR) protein analysis by IHC
mNSMP	Intermediate	All tests negative
mp53abn	Poor	p53 by IHC

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek¹ | Xavier Matias-Guiu² | Carlen Creutzberg³ | Christina Fotopoulou⁴ |
David Gaffney⁵ | Sean Kehoe⁶ | Kristina Lindemann⁷ | David Mutch⁸ |
Nicole Concin^{9,10} | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer
Committee

Yonsei Archive (2021) 476:153–198
<https://doi.org/10.1007/s00432-020-03007-z>

ORIGINAL ARTICLE

ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Nicole Concin^{1,2} · Carlen L. Creutzberg³ · Ignacia Vergara⁴ · David Cibula⁵ · منصور رازا ميرزا⁶ · Simone Marnitz⁷ ·
Jonathan A. Ledermann⁸ · Tjallingii Boree⁹ · Cyrus Chargeh¹⁰ · Anna Fogarty¹¹ · Christina Fotopoulou¹² ·
Antonio González-Martin¹³ · Sigurd F. Lee^{14,15} · Domenica Lorusso¹⁶ · Christian Marth¹⁶ · Philippe Morice¹⁷ ·
Remi A. Nout¹⁸ · Dharshale E. O'Donnell¹⁹ · Denis Querleu^{11,20} · Maria Rosario Raspollini²¹ · Jalal Sehouli^{22,23} ·
Alina E. Stanciu²⁴ · Alexandra Taylor²⁵ · Annette M. Westermann²⁶ · Pauline Wemmer²⁷ · Nicoletta Colombo²⁸ ·
François Planchamp²⁹ · Xavier Matias-Guiu^{30,31}

Published online: 19 February 2021
© Society for Gynecological Oncology and European Society of Gynecological Oncology (Published by BMJ) Springer Verlag GmbH Berlin
Heidelberg, part of Springer Nature. All rights reserved. 2021

Prognostic risk groups²

Stage	POLE	dMMR Endometrioid	NSMP Endometrioid	dMMR / NSMP* Serous, undifferentiated carcinosarcoma	P53abn*
IA Low grade LVSI neg/focal	Low	Low		High	High
IA High grade LVSI neg/focal		Intermediate†			
IB Low grade LVSI neg/focal					
IB High grade LVSI any					
Any I with LVSI		High intermediate			
II					
III‡		High			
IVA‡					



LA MORFOLOGÍA NOS DA PISTAS!



POLEmut

Pathogenic *POLE mutations*

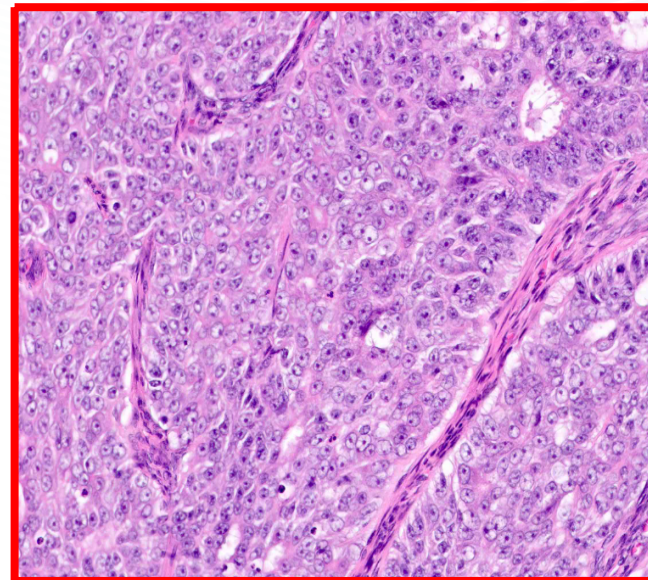
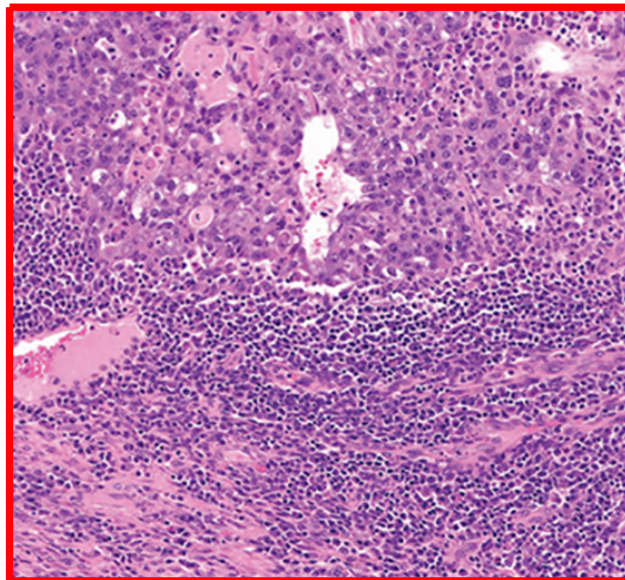
High TMB (> 100 mut/Mb),
Very low SCNAs, MSS

Often high-grade endometrioid,
ambiguous morphology with
scattered tumour giant cells,
prominent TILs

NGS

**Excellent
Frequent stage I
(I > II-IV)**

Lower body mass index (BMI)
Observation/De-escalation
Candidates to Immunotherapy





MMRd

MMR deficiency

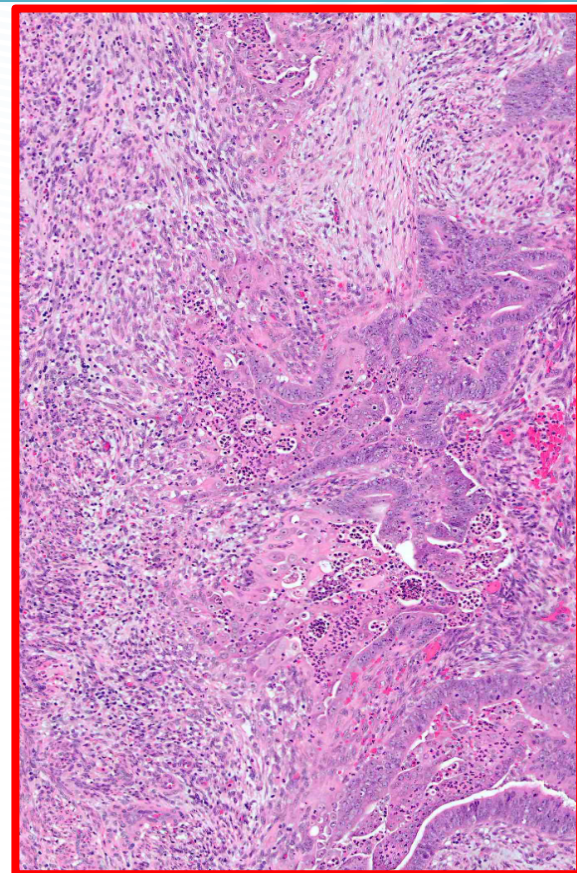
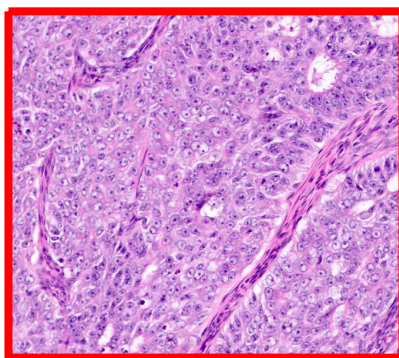
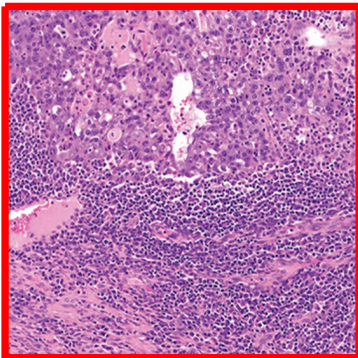
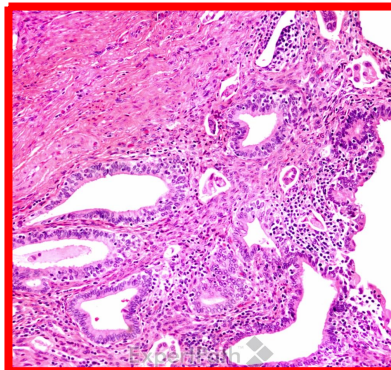
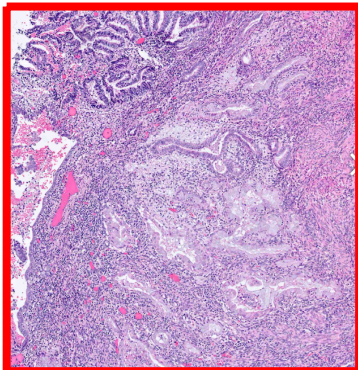
TMB (10–100 mut),
Low SCNAs, MSI

Often high-grade endometrioid,
prominent TILs, mucinous
differentiation, MELF-type
invasion, LVSI

MMR-IHC; MSI assay; NGS for
MMR genes

Intermediate
(I > II-IV)

Lynch syndrome-associated
Candidates to Immunotherapy
Radiation





NSMP

Abscent

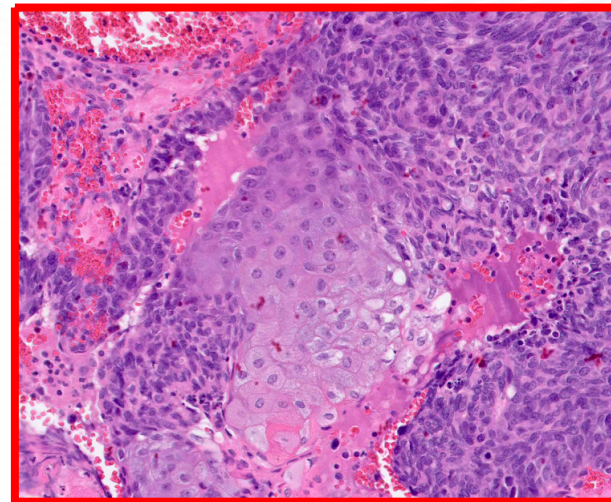
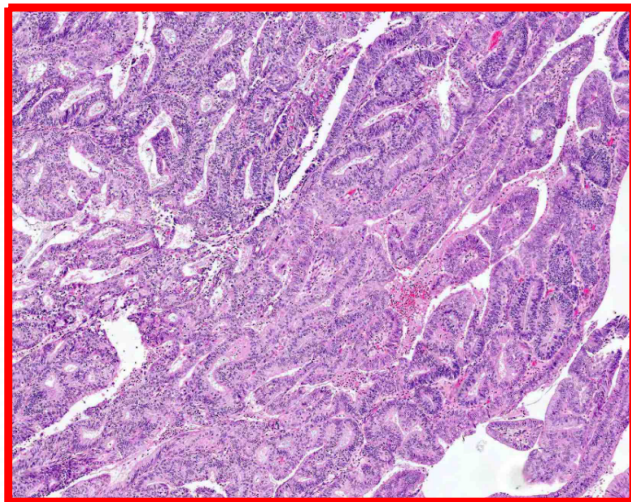
Low TMB (< 10 mut/Mb),
Low SCNAs, 30–40%
with *CTNNB1* mutations

Endometrioid histotype,
Mostly low-grade with frequent
squamous differentiation or morule,
absence of TILs

MMRp/MSS, absence of
pathogenic *POLE* or TP53
mutations

Intermediate to excelente
ER-negative cases: poor-outcomes
(I > II-IV)

Higher BMI
High proportion estrogen-driven
Endocrine therapy if ER-positive
De-escalation in selected stage I





P53abn

TP53 mutations

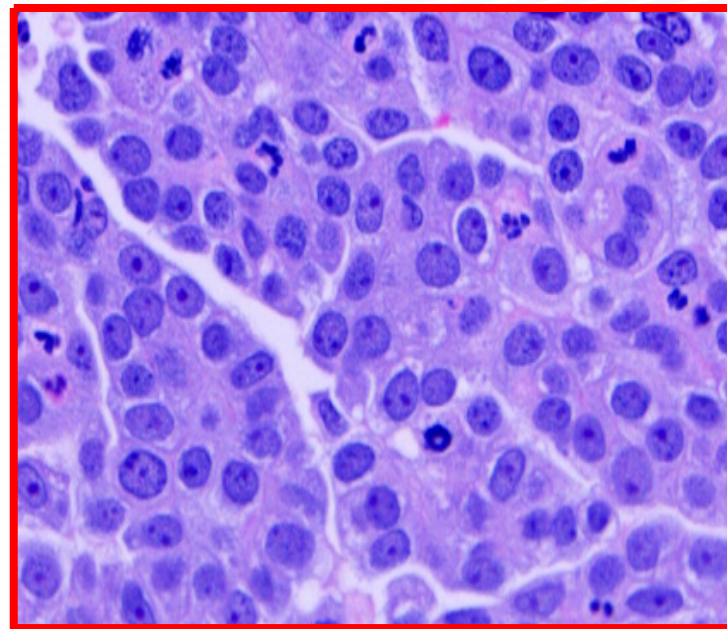
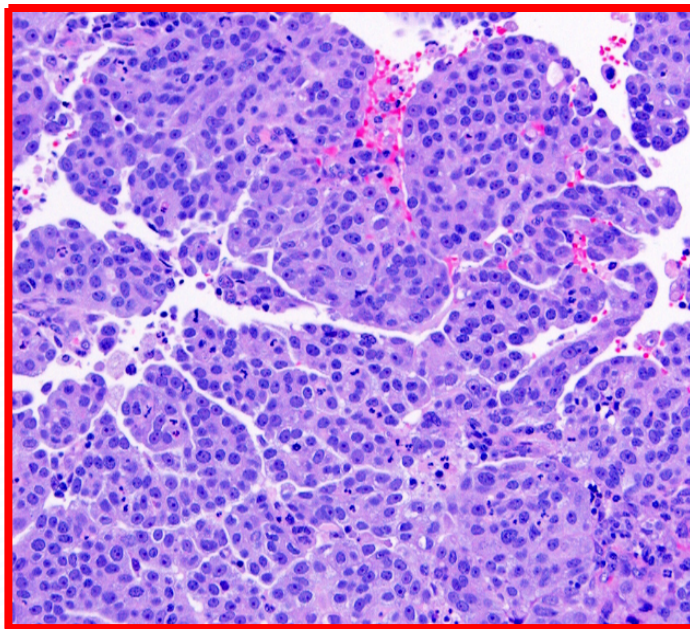
Low TMB (< 10 mut/Mb),
High SCNAs, MSS

Non-endometrioid, serous
histotype
Mostly high-grade with
cytonuclear atypia; glandular
and solid forms exist

p53 IHC: aberrant staining, NGS
for *TP53*

Poor
Advanced stage at presentation
(I=II-IV)

Lower BMI, older
Chemotherapy
Substratification to target HRD,
HER2 overexpression, immune-
angiogenesis, or CCNE1
pathways





Molecular groups	<i>POLE</i> mut	MMRd	NSMP	P53abn
Molecular targets	Pathogenic <i>POLE</i> mutations	MMR deficiency	Abscent	<i>TP53</i> mutations
Molecular features	High TMB (> 100 mut/Mb), Very low SCNAs, MSS	TMB (10–100 mut), Low SCNAs, MSI	Low TMB (< 10 mut/Mb), Low SCNAs, 30–40% with <i>CTNNB1</i> mutations	Low TMB (< 10 mut/Mb), High SCNAs, MSS
Histological features	Often high-grade endometrioid, ambiguous morphology with scattered tumour giant cells, prominent TILs	Often high-grade endometrioid, prominent TILs, mucinous differentiation, MELF-type invasion, LVSI	Endometrioid histotype, Mostly low-grade with frequent squamous differentiation or morule, absence of TILs	Non-endometrioid, serous histotype Mostly high-grade with cytonuclear atypia; glandular and solid forms exist
Testing methods	NGS	MMR-IHC; MSI assay; NGS for MMR genes	MMRp/MSS, absence of pathogenic <i>POLE</i> or <i>TP53</i> mutations	p53 IHC: aberrant staining, NGS for <i>TP53</i>
Prognosis/Stage	Excellent Frequent stage I (I > II-IV)	Intermediate (I > II-IV)	Intermediate to excelente ER-negative cases: poor-outcomes (I > II-IV)	Poor Advanced stage at presentation (I=II-IV)
Clinical and therapeutic relevances	Lower body mass index (BMI) Observation/De-escalation Candidates to Immunotherapy	Lynch syndrome-associated Candidates to Immunotherapy Radiation	Higher BMI High proportion estrogen-driven Endocrine therapy if ER-positive De-escalation in selected stage I	Lower BMI, older Chemotherapy Substratification to target HRD, HER2 overexpression, imune- angiogenesis, or CCNE1 pathways



Grupo de riesgo	Carcinoma de endometrio sin clasificación molecular
Bajo	Carcinoma endometriode estadio IA de bajo grado con invasión linfovascular (ILV) focal o ausente
Intermedio	Carcinoma endometriode estadio IB de bajo grado con ILV focal o ausente Carcinoma endometriode estadio IA de alto grado con ILV focal o ausente Carcinoma no endometriode estadio IA sin invasión de miometrio
Intermedio-alto	Carcinoma endometriode estadio I con ILV extensa, independientemente del grado o la infiltración Carcinoma endometriode estadio IB de alto grado independientemente de la ILV Estadio II
Alto	Estadio III-IVA Estadio I-IVA subtipos no endometrioides con invasión miometrial
Avanzado/ Metastásico	Estadio III-IV con enfermedad residual Estadio IVB



Carcinoma de endometrio con clasificación molecular (ESGO)

Carcinoma de endometrio *POLE* mutado, estadios I y II sin tumor residual

Carcinoma endometriode estadio IA MMRd/NSMP de bajo grado con ILV focal o ausente

Carcinoma endometriode estadio IB MMRd/NSMP de bajo grado con ILV focal o ausente

Carcinoma endometriode estadio IA MMRd/NSMP de alto grado con ILV focal o ausente

CE estadio IA p53 Abn sin invasión miometrial

Carcinoma endometriode estadio I MMRd/NSMP con extensa ILV, independientemente de grado o infiltración

Carcinoma endometriode estadio IB MMRd/NSMP de alto grado independientemente de ILV

Carcinoma endometriode estadio II MMRd/NSMP

Carcinoma endometriode estadio III-IVA MMRd/NSMP

Carcinoma no endometriode estadio I-IVA MMRd/NSMP con invasión miometrial

CE estadio I-IVA p53 Abn con invasión miometrial

Estadio III-IV con enfermedad residual de cualquier subtipo molecular

Estadio IVB de cualquier subtipo molecular



Influyen en la clasificación molecular...



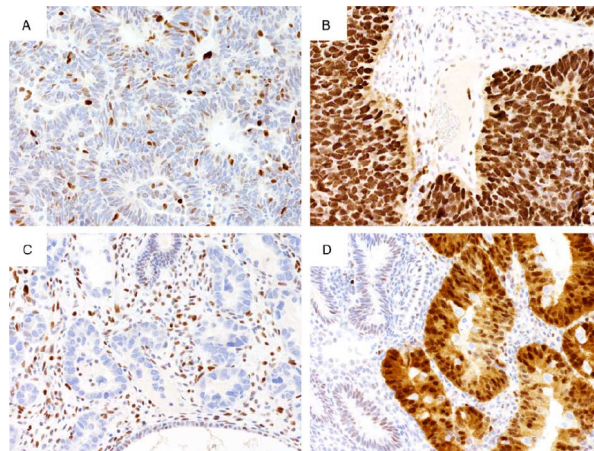
Table 5. Reporting Results of p53 Status by Immunohistochemistry (IHC)

Result	Criteria
Wild-type expression	Nuclear staining of varying intensity admixed with negative nuclei
Abnormal (mutated) expression patterns	
Abnormal expression (overexpression)	Diffuse, strong nuclear positivity in at least 80% of tumor cells
Abnormal expression (null-type)	Complete absence of nuclear and cytoplasmic reactivity in tumor cells (with satisfactory internal positive control)
Abnormal expression (cytoplasmic)	Cytoplasmic staining that may be accompanied by nuclear reactivity
Subclonal abnormal expression	Abnormal expression (any of the above) in a subset of tumor cells

Algunos carcinomas endometrioides (POLE ultramutado o dMMr) pueden adquirir una mutación TP53 más tarde

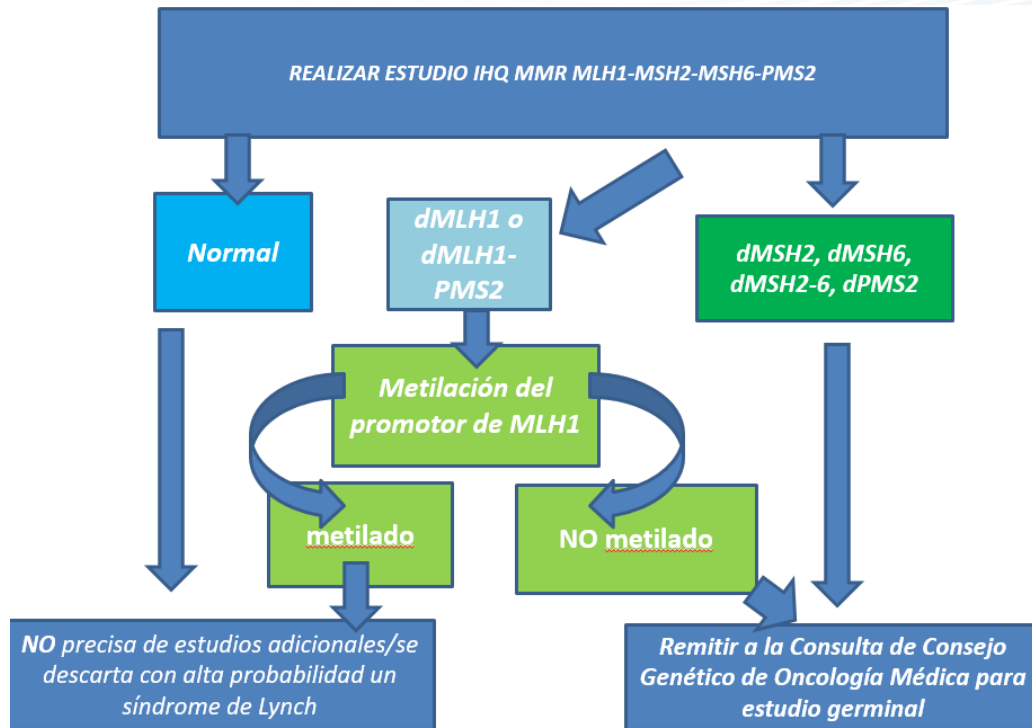
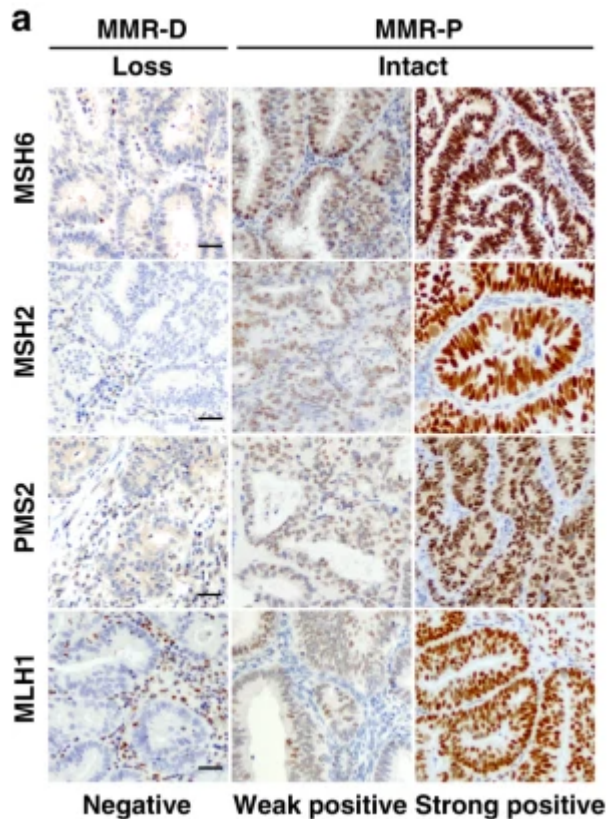
- Una mutación subclonal de TP53 de este tipo puede dar como resultado una expresión heterogénea de p53 caracterizada por áreas salvajes y aberrantes
- Dificultades de interpretación en la tinción de focos subclonales
 - patrón distintivo
 - variabilidad en la intensidad de la tinción de tipo salvaje no
 - alcanzando el umbral de sobreexpresión anormal

p53





MMr

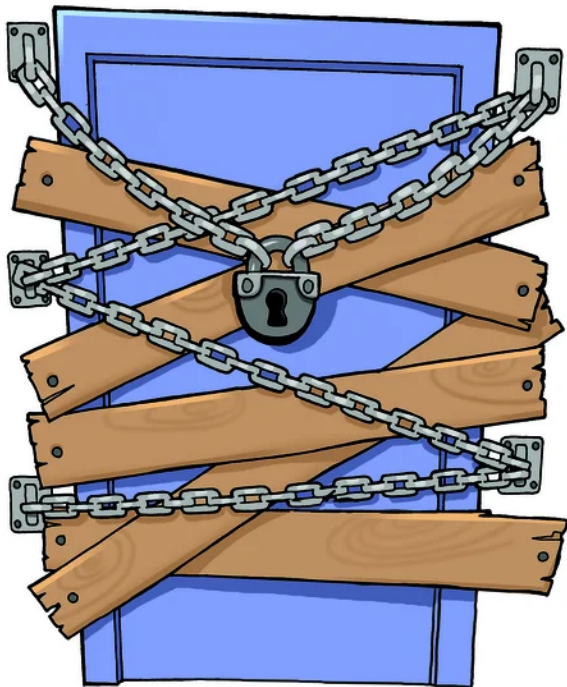




POLE

La identificación de mutaciones patogénicas en el gen POLE define el importante subtipo de tumores ultramutados ("POLE-ultramutados") con utilidad pronóstica y predictiva específica. Las mutaciones somáticas de POLE están presentes en el 7-12% de los CE, generalmente tumores de alto grado con apariencia agresiva. El análisis molecular del gen POLE puede realizarse mediante una prueba de qPCR, el método de secuenciación de Sanger, una prueba de panel de secuenciación de nueva generación (NGS) y también un ensayo de hibridación in situ (IHC). Describimos nuestro enfoque actual para la identificación de mutaciones de POLE mediante la tecnología de secuenciación de Sanger, que sigue siendo la técnica más robusta, precisa y rápida para secuenciar ADN.

- Las mutaciones ocurren en el dominio exonucleasa
- NO TODAS SON FUNCIONALES
- Ausencia de marcador IHQ subrogado
- Secuenciación
- Dificultad en los laboratorios de AP para implementarlo en la rutina asistencial



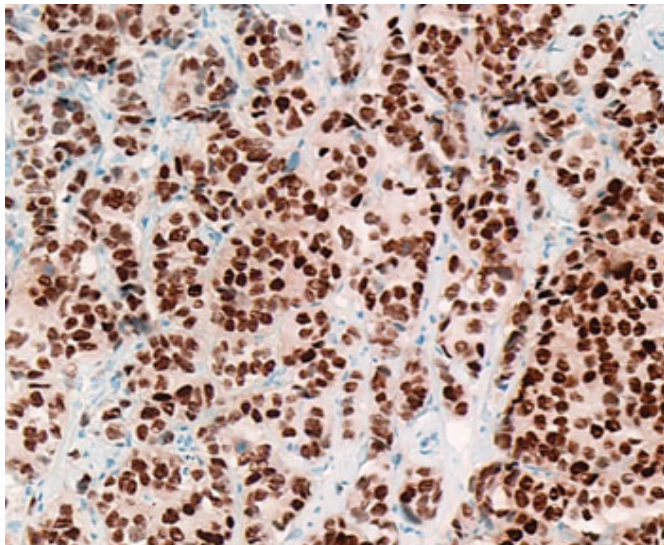
No influyen en la clasificación molecular...



Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin

Version: 1.2.0.0

Protocol Posting Date: December 2024



Receptores hormonales

Reporting Guidelines

There are currently no outcome-driven consensus recommendations that have been developed for the reporting of the results of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) immunohistochemistry (IHC) for endometrial or other gynecologic cancers. In the absence of robust data, the CAP recommends using a modified reporting format similar to the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines for breast cancer (Table 1).³

A uniform reporting scheme using the proportion of positive cells as well as the intensity of immunoreactivity is recommended:

- The number of positive tumor cells, reported as a percentage or within discrete categories (e.g., 10-20%).
- Staining intensity, denoting the degree of nuclear positivity (i.e., weak to strong). The intensity can be affected by the amount of protein present, as well as the antibody used and the antigen retrieval system. Most cancers show heterogeneous immunoreactivity with variable staining intensity.

Table 1. Reporting Results of Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) Testing by Immunohistochemistry (IHC)

Result	Criteria	Comments
Positive	Immunoreactive tumor cells present (greater than or equal to 1%) showing nuclear staining	The percentage of immunoreactive cells may be determined by visual estimation or quantitation. Quantitation should be provided by reporting the percentage of positive cells in the entire section. If there is significant regional variation, that should also be reported
Negative	Less than 1% immunoreactive tumor cells present	



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin

Version: 1.2.0.0

Protocol Posting Date: December 2024

HER2

- carcinomas serosos
- carcinosarcomas,
- p53 anormales
independientemente del
histotipo

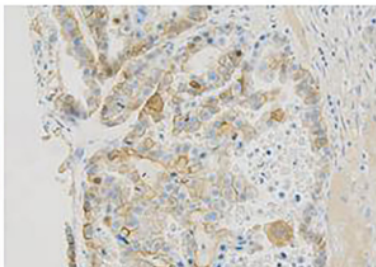
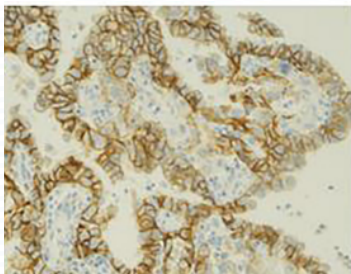


Table 2. Reporting Results of HER2 Testing by Immunohistochemistry (IHC) for Trastuzumab Use Based on the Enrollment Criteria for the Phase II Clinical Trial NCT01367002^{7,8,9,10,11}

Result	Criteria
Negative (Score 0)	No staining observed
Negative (Score 1+)	Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible in any proportion of cells, or Weak complete staining in less than 10% of tumor cells
Equivocal (Score 2+)*	Intense complete or basolateral/lateral membrane staining in 30% or less tumor cells, or Weak to moderate staining in greater than or equal to 10% of tumor cells
Positive (Score 3+)	Intense complete or basolateral/lateral membrane staining in over 30% of tumor cells

* Must order reflex in situ hybridization test (same specimen).

Table 3. Reporting Results of HER2 Testing by Immunohistochemistry (IHC) for Trastuzumab-Deruxtecan Use Based on the Enrollment Criteria for the DESTINY-PanTumor02 trial (NCT04482309)^{15,16}

Result	Criteria for Surgical Specimens	Criteria for Biopsy Specimens
Negative (Score 0)	No staining or membrane staining in less than 10% of tumor cells	No staining in any tumor cells
Negative (Score 1+)	Faint/barely perceptible incomplete membrane staining in greater than or equal to 10% tumor cells	Tumor cell cluster* with a faint/barely perceptible membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells
Equivocal (Score 2+)	Weak to moderate, complete, basolateral or lateral membrane staining in greater than or equal to 10% of tumor cells	Tumor cell cluster* with a weak to moderate, complete, basolateral or lateral membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells
Positive (Score 3+)	Strong, complete, basolateral or lateral membrane staining in greater than or equal to 10% of tumor cells	Tumor cell cluster* with a strong, complete, basolateral or lateral membrane staining irrespective of percentage of positive tumor cells

*Tumor cell cluster denotes 5 or more tumor cells



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Prognostic significance of L1CAM expression in addition to ProMisE in endometrial cancer

Junhwan Kim^{a,b,1}, Se Ik Kim^{b,1}, Nae Ry Kim^b, Hyojin Kim^c, Hee Seung Kim^b, Hyun Hoon Chung^b, Jae-Weon Kim^b, Cheol Lee^{d,*}, Maria Lee^{b,e,**}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

^b Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

^c Department of Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

^d Department of Pathology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

^e Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

- L1CAM was an independent poor prognostic factor for progression-free survival (PFS) in endometrial cancer (EC) patients.
- L1CAM positivity was associated with worse PFS in p53 wild-type EC patients, whereas β -catenin and PD-L1 positivity were not.
- L1CAM is a potential biomarker for identifying high-risk p53 wild-type EC patients and guiding clinical decision-making.



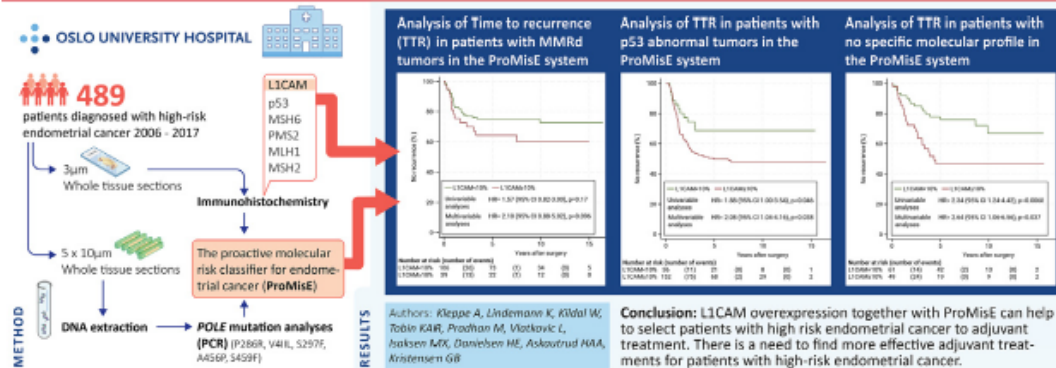
Prognostic and therapeutic implication of molecular classification including L1CAM expression in high-risk endometrial cancer

Andreas Kleppe^{a,b,c,1}, Kristina Lindemann^{d,e,1}, Wanja Kildal^a, Kari Anne R. Tobin^a, Manohar Pradhan^a, Ljiljana Vlatkovic^a, Maria X. Isaksen^a, Håvard E. Danielsen^{a,f,2}, Hanne A. Askautrud^a, Gunnar B. Kristensen^{a,d,*}



- Clearer role of molecular classification and L1CAM in high-risk endometrial cancer.
- ProMisE independently predicted time to recurrence, not cancer-specific survival.
- Patients with *POLE* mutated tumors had an excellent prognosis.
- L1CAM overexpression was a strong, independent marker for recurrence and survival.
- L1CAM overexpression was related to distant recurrences for the p53 and NSMP group.

Prognostic and therapeutic implication of molecular classification including L1CAM expression in high-risk endometrial cancer





PDL-1????



Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin

Version: 1.2.0.0

Protocol Posting Date: December 2024

Table 6. Reporting Results of PD-L1 Testing by Immunohistochemistry (IHC)

Result	Criteria	Comments
PD-L1 expression	CPS \geq 1	<ul style="list-style-type: none">• CPS (Combined Positive Score) = Total number of PD-L1 positive cells (tumor cells and immune cells, including lymphocytes and macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100.• Evaluate a minimum of 100 viable tumor cells in a slide.• Evaluate and average PD-L1 staining in the entire tumor area (instead of hot spots).• Use 20x objective.• Count tumor cells with membrane staining of any intensity and immune cells with either membrane or cytoplasmic staining.• Count only tumor associated (either intra- or peritumoral, including lymphoid aggregates) immune cells.• Exclude stromal cells, neutrophils and plasma cells.
No PD-L1 expression	CPS < 1	

In endometrial cancer patients, PD-L1 testing is not required as eligibility for immunotherapy is determined based on MMR/MSI status. Approximately 80% of endometrial cancers are positive for PD-1 and PD-L1 expression, with increased PD-L1 expression in MMR-deficient tumors.^{11,12} PD-L1 testing can be considered for patients with normal MMR/MSI results.



- Subconjunto de EEC de grado bajo y etapa temprana (alrededor del 50% de los EEC NSMP y casi el 20% de todas las CE) pueden albergar mutaciones en el exón 3 de CTNNB1, y cuando esto
 - Peor pronóstico en términos de SG y supervivencia libre de recurrencia es
- Las características clínico-patológicas se asocian comúnmente con menor riesgo de recurrencia
- edad más joven
- diferenciación escamosa
- Baja TIL, menor incidencia de invasión miometrial profunda
- menor incidencia de LVSI
- número bajo de otras mutaciones concurrentes

Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/Proposal from the Italian Study Group

OPEN ACCESS

Edited by:
Priya Ranjit Bhosale,
University of Texas MD Anderson

Gian Franco Zannoni^{1,2*}, Emma Bragantini³, Francesca Castiglione⁴, Matteo Fassan⁵,
Giancarlo Troncone⁶, Frediano Inzani¹, Anna Pesci⁷, Angela Santoro¹
and Filippo Fraggetta^{8,9}

beta-catenina como marcador subrogado de Mutación CTNNB1?

- La inmunohistoquímica se ha evaluado como una posibilidad sustituto de la secuenciación para identificar casos mutantes en CTNNB1
- Resultados contradictorios
- Parece que la acumulación nuclear de beta-catenina en EEC implica la presencia de la mutación CTNNB1, pero no al revés
- Ausencia de criterios estandarizados para la interpretación
- En la mayoría de los casos, la beta-catenina nuclear en EEC está limitada a los focos de metaplasia morular, no presentes en todos los CTNNB1 y no claramente correlacionados con el pronóstico



De que se habla además de lo comentado ????





TROP-2

El antígeno 2 de la superficie de células trofoblásticas (TROP-2) es una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en diversos tipos de cáncer, incluido el de endometrio.

Varios estudios han mostrado que TROP2 está relacionada con un factor pronóstico independiente.

En los últimos años se han desarrollado fármacos en fase I-II que muestran una buena respuesta (de alrededor del 50% de expresión de TROP2). Los anticuerpos anti-TROP2 más avanzados son el govtuzumab y el que los comparan con los anticuerpos anti-HER2.

La amplificación de 1q32.1 refina la clasificación molecular del carcinoma endometrial

Jeroen Depreeuw^{1,2,3}, Ellen Stelloo⁴, Elisabeth M. Osse⁴, Carien L. Creutzberg⁵, Remi A. Nout⁵, Matthieu Moisse^{2,3}, Diego A. García-Díaz^{1,2,3}, Michael Dewaele^{6,7}, Karen Willekens^{6,7}, Jean-Christophe Marine^{6,7}, Xavier Matías-Guix⁸, Federico Amant^{1,9}, Diether Lambrechts^{2,3}, Tjalling Bosse⁴

Afiliaciones + expandir

PMID: 28939739 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0566

Receptor folato alfa

El receptor folato alfa es una proteína de membrana que se expresa en la superficie de las células endometriales.

PTEN

PTEN es un gen supresor de tumores que contrarresta la actividad de PI3K. La pérdida somática de PTEN puede ocurrir en el cáncer de endometrio, especialmente en el carcinoma endometriode, lo que contribuye al desarrollo y a la progresión tumoral (39).

B7-H4

B7-H4 es una proteína de la familia B7 que actúa como punto de control inmunitario que se expresa en la superficie de las células T y contribuyen a la regulación de la respuesta inmunitaria. El cáncer de endometrio es un tipo de tumor sólido con mayor prevalencia (35).

La expresión de B7-H4 en las células tumorales se asocia con una mayor progresión tumoral.

Los anticuerpos anti-B7-H4 podrían ser utilizados en modelos de inmunoterapia para el tratamiento de los tumores de endometrio.

PI3K-AKT-mTOR

Las alteraciones en la vía de señalización molecular de PI3K/AKT/mTOR representan algunas de las mutaciones más comunes en el cáncer de endometrio, lo que confiere a las células tumorales una ventaja de supervivencia y a la resistencia a la terapia hormonal.

En los estudios de fase III, los inhibidores de PI3K/AKT/mTOR han demostrado una mejora en la supervivencia global en comparación con el placebo en pacientes con cáncer de endometrio.

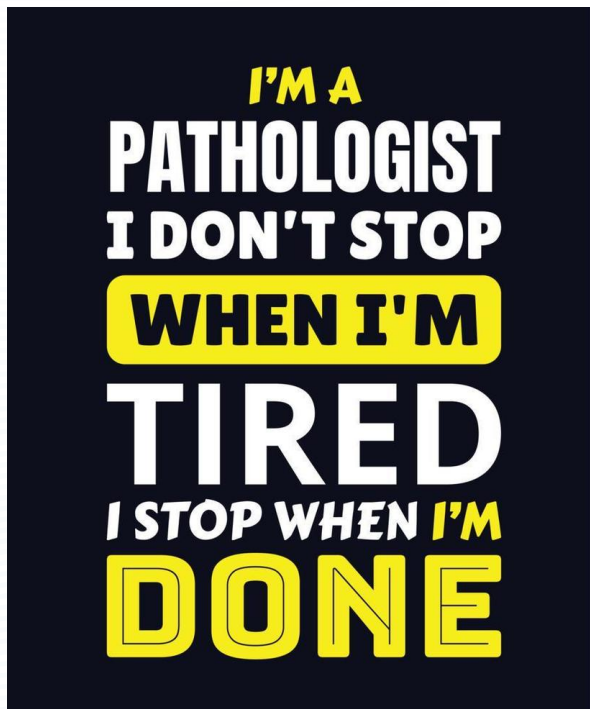
Los inhibidores de PI3K/AKT/mTOR han dado lugar a nuevos ensayos clínicos en el tratamiento de la enfermedad de endometrio.

El estudio de fase III con everolimus junto con letrozol y demostró eficacia especialmente en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, con un ECOG 0 y de predominio histológico endometriode.

Las mutaciones inactivadoras de ARID1A se detectan en aproximadamente un 30 % de carcinomas endometrioides de endometrio, principalmente de bajo grado, y confieren un mal pronóstico. La pérdida de expresión puede analizarse por inmunohistoquímica de forma fiable o por secuenciación (38).

Mutaciones en ARID1A se han detectado en hiperplasia atípica, lo que sugiere su naturaleza *driver* en la génesis/progresión hacia carcinomas endometrioides y su posible papel como biomarcador en estadios iniciales.

Está analizándose su papel como biomarcador predictivo por el principio de letalidad sintética a inhibidores de EZH2 y de PARP, y existen ensayos clínicos que están reclutando con tratamiento dirigido oral en las pacientes que tienen dicha mutación (NCT04104776) (30).



Afectará a los patólogos/biólogos ???



TAKE HOME MESSAGES (I)

- El cáncer de endometrio engloba un **grupo heterogéneo** de tumores.
- El auge de la clasificación molecular **ha cambiado el enfoque** de la gestión del CE, con la aparición de terapias basadas en biomarcadores
- La integración de estos biomarcadores como herramientas moleculares en los informes de AP representan un **nuevo concepto histomolecular** de CE.
- Esta integración permite a los clínicos realizar **estratificación de riesgo individualizada** basada en criterios moleculares y definir **estrategias de tratamiento personalizadas**.
- Este enfoque molecular es tan aplicable que hay **varios ensayos clínicos en progreso** y se están desarrollando **nuevos métodos y herramientas** como los biomarcadores en biopsia líquida
- **IA:** una gama más amplia de hallazgos morfológicos que podrían de lo contrario serían clasificados como dicotómicos por el ser humano, expresión clonal de marcadores o hallazgos heterogéneos





TAKE HOME MESSAGES (II)

- En la era de la patología molecular, **los patólogos tienen un nuevo papel**: conocer e integrar la información molecular en informes AP
- La clasificación molecular del cáncer de endometrio se recomienda en **todas las guías clínicas**
- Se considera que de todas las pacientes se tiene que conocer como mínimo el **(estatus del gen *POLE*), proteínas reparadoras, RE/RP y p53**
- La **clasificación morfológica no ha desaparecido** y se sigue utilizando.
- Existen **otros biomarcadores útiles** para el diagnóstico, pronóstico o predictivos de respuesta a tratamientos del cáncer de endometrio.
- **Uso combinado de ambos**





Eskerrik asko!



Estación de ferrocarril Desierto (Desertu) Barakaldo años 2025 y 1953



- *Levine, D., The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497, 67–73 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12113>
- *Santacana M, Maiques O, Valls J, Gatiús S, Abó AI, López-García MÁ, Mota A, Reventós J, Moreno-Bueno G, Palacios J, Bartosch C, Dolcet X, Matias-Guiu X. A 9-protein biomarker molecular signature for predicting histologic type in endometrial carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol.* 2014 Dec;45(12):2394-403. doi: 10.1016/j.humpath.2014.06.031. Epub 2014 Aug 23.
- * Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann JA, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, González-Martín A, Lax SF, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell DE, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza AE, Taylor A, Westermann AM, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Matias-Guiu X. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021 Feb;478(2):153-190. doi: 10.1007/s00428-020-03007-z. PMID: 33604759.
- * 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.
- * León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Bosse T, Church DN, Gilks CB. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2020 Mar;250(3):323-335. doi: 10.1002/path.5372. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31829442; PMCID: PMC7065171.
- *Kim J, Kong JK, Yang W, Cho H, Chay DB, Lee BH, Cho SJ, Hong S, Kim JH. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel).* 2018 Aug 21;10(9):279. doi: 10.3390/cancers10090279. PMID: 30134578; PMCID: PMC6162750.
- *Cosgrove CM, Cohn DE, Hampel H, Frankel WL, Jones D, McElroy JP, Suarez AA, Zhao W, Chen W, Salani R, Copeland LJ, O'Malley DM, Fowler JM, Yilmaz A, Chassen AS, Pearlman R, Goodfellow PJ, Backes FJ. Epigenetic silencing of MLH1 in endometrial cancers is associated with larger tumor volume, increased rate of lymph node positivity and reduced recurrence-free survival. *Gynecol Oncol.* 2017 Sep;146(3):588-595. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.003. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28709704; PMCID: PMC5601318.
- * Kaneko E, Sato N, Sugawara T, Noto A, Takahashi K, Makino K, Terada Y. MLH1 promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas. *J Gynecol Oncol.* 2021 Nov;32(6):e79. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e79. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34431253; PMCID: PMC8550932.
- * Vermij L, León-Castillo A, Singh N, Powell ME, Edmondson RJ, Genestie C, Khaw P, Pyman J, McLachlin CM, Ghatage P, de Boer SM, Nijman HW, Smit VTHBM, Crosbie EJ, Leary A, Creutzberg CL, Horeweg N, Bosse T; TransPORTEC consortium. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol.* 2022 Oct;35(10):1475-1483. doi: 10.1038/s41379-022-01102-x. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35752743; PMCID: PMC7613653.
- *Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, de Boer SM, Khaw P, Mileschkin LR, Fyles A, Leary A, Genestie C, Jürgenliemk-Schulz IM, Crosbie EJ, Mackay HJ, Nijman HW, Nout RA, Smit VTHBM, Creutzberg CL, Horeweg N, Bosse T; TransPORTEC Consortium. Prognostic refinement of NSMP
- Prat J. (2004). Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum. Pathol.* 35, 649-662.
- Matias-Guiu X. and Davidson B. (2014). Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch.*
- Salvesen H.B., Haldorsen I.S. and Trovik J. (2012). Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol.* 13, e353-61.
- Clarke B.A. and Gilks C.B. (2010). Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumor cell type. *J. Clin. Pathol.* 63, 410-415.
- Bartosch C., Manuel Lopes J. and Oliva E. (2011). Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv. Anat. Pathol.* 18, 415-437.
- Soslow R.A. (2013). High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. *Histopathology* 62, 89-110.
- Garg K. and Soslow R.A. (2012). Strategies for distinguishing low-grade endometrioid and serous carcinomas of endometrium. *Adv. Anat. Pathol.* 19, 1-10.
- Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013 37:874-81
- Hamilton C.A., Cheung M.K., Osann K., Chen L., Teng N.N., Longacre T.A., Powell M.A., Hendrickson M.R., Kapp D.S. and Chan J.K. (2006). Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br. J. Cancer* 94, 642-646.



- International Journal of Gynecological Pathology 38:S1–S2
- *Surgical and Experimental Pathology* (2024) 7:21 <https://doi.org/10.1186/s42047-024-00164-2>
- International Journal of Gynecological Pathology 38:S93–S113, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
- International Journal of Gynecological Pathology 38:S123–S131, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
- Mihaila, M.; Roman, V.; Radu, N.; Neagu, M.T.; Bostan, M.; Mehedintu, C. Landscape of Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Target Therapy. *Cancers* **2024**, 16, 2027.
- European Journal of Cancer 200 (2024) 113584
- Annals of Oncology 29: 1180–1188, 2018