

3a

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 Estadiaje



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

Que ha cambiado en un año...

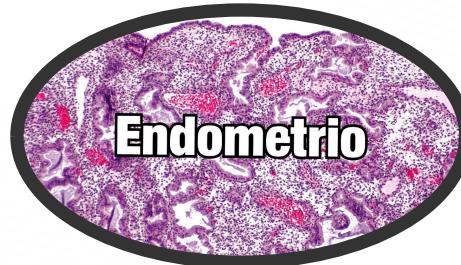
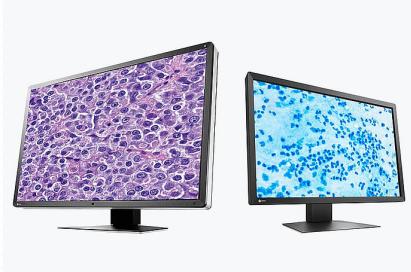




3a

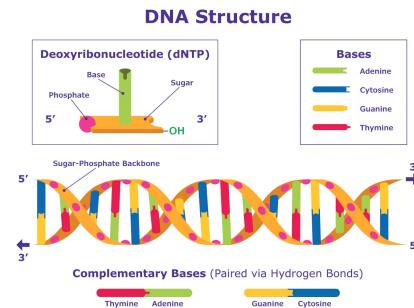
Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



No te p~~antes~~antes que puedes hacer tu por tu muestra

Pregúntate que puede hacer tu muestra por ti





3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
12-13
junio
2025

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.



3a

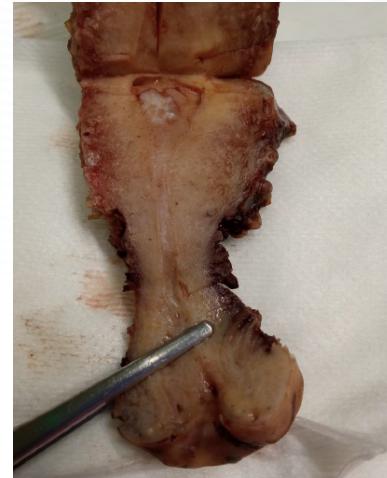
Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



MEJOR RENDIMIENTO

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



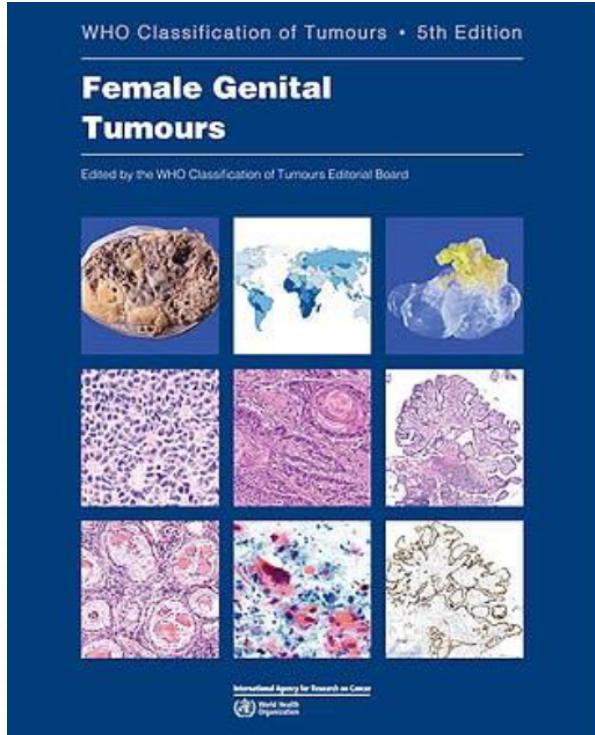
La asignación de subtipos moleculares se puede realizar tanto en muestras prequirúrgicas (toma de biopsias por histeroscopia o por aspiración) como en la pieza postquirúrgica, con un alto grado de concordancia entre ambas



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
12-13
junio
2025



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

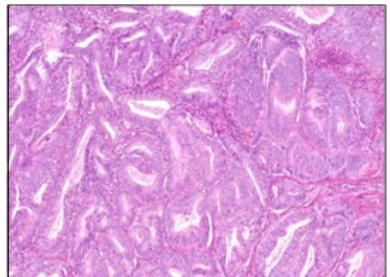
Carcinomas neuroendocrinos



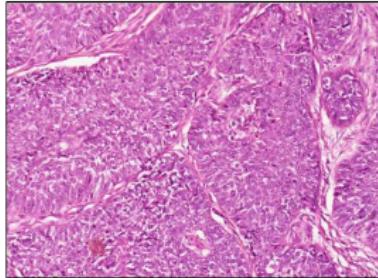
3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLÓGICO**

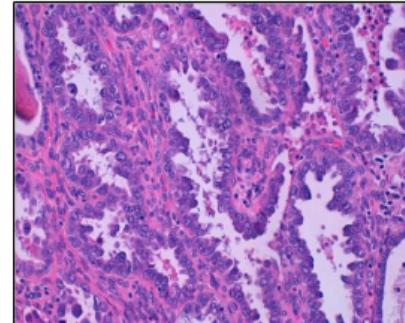
Bilbao
**12-13
junio
2025**



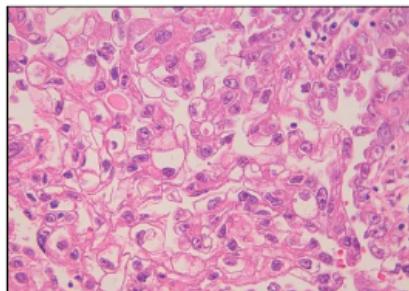
EEC (bajo grado)



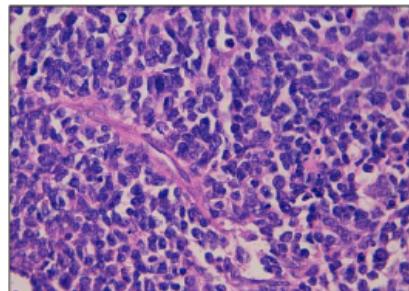
EEC (alto grado)



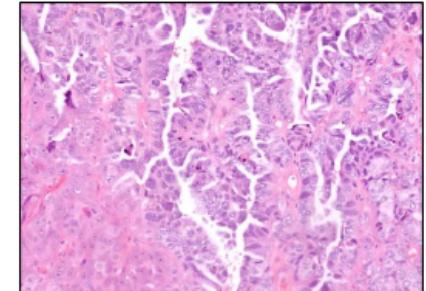
Carcinoma seroso



Carcinoma de
células claras



Carcinoma
indiferenciado



Carcinosarcoma



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
**12-13
junio
2025**

Cáncer 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 **NapsinA** 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

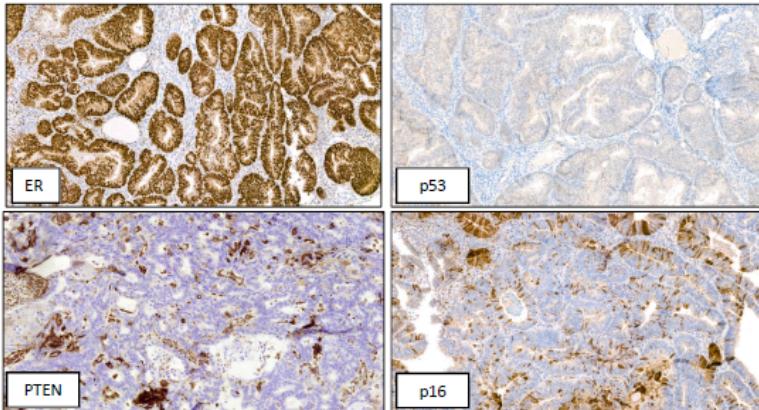


3a

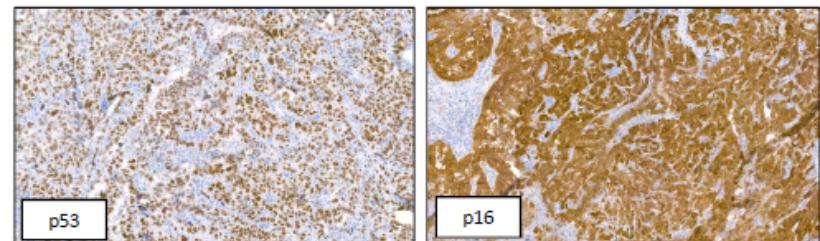
Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

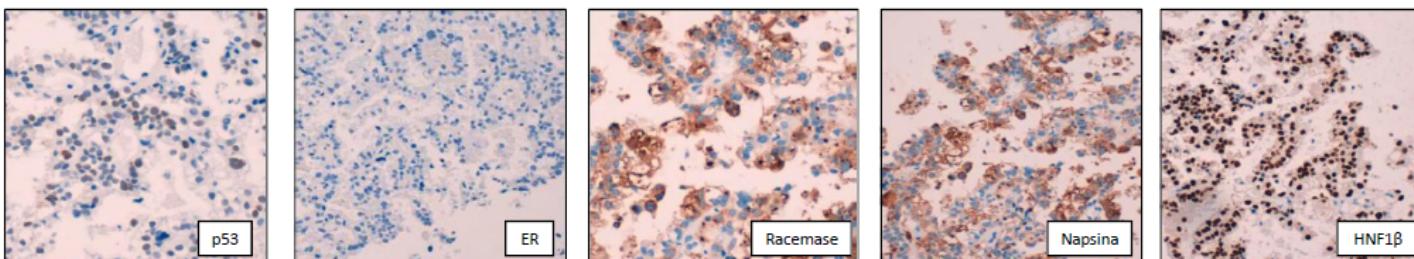
Carcinoma endometrioid



Carcinoma seroso



Carcinoma de células claras





3a

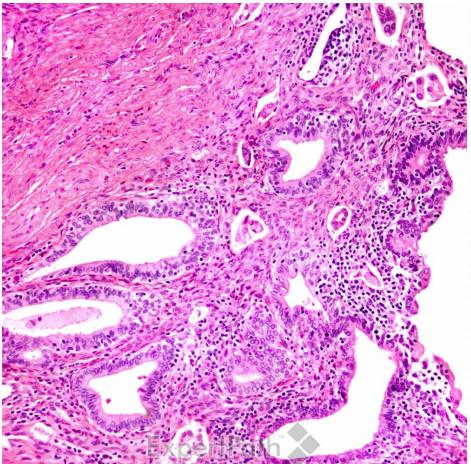
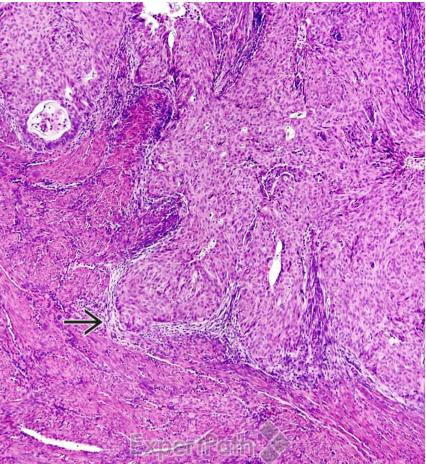
Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Female Genital Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



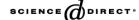
- Profundidad de invasión del miometrio
- Invasión estromal cervical
- Invasión de anejos
- Afectación de serosa uterina
- Status ganglionar
- ILV

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



Gynecologic Oncology 96 (2005) 799–804

Gynecologic
Oncology

www.elsevier.com/locate/gynero

Lymphvascular space involvement: an independent prognostic factor in
endometrial cancer

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

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

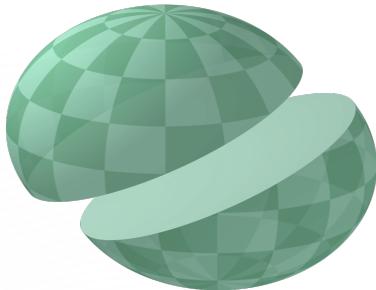
^bDepartment of Pathology, Groningen University Medical Center, Groningen, The Netherlands

^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



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

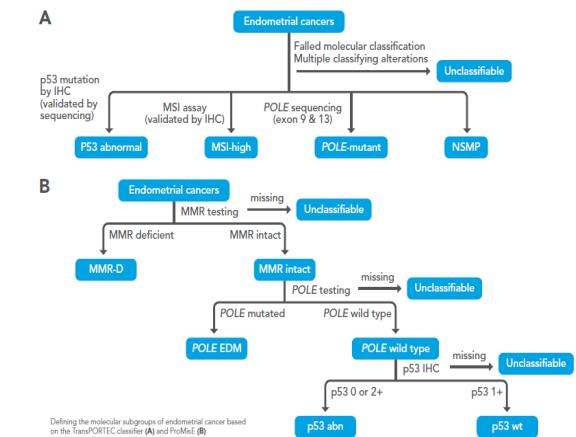
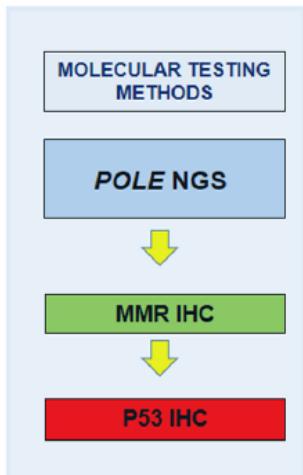
Bilbao
12-13
junio
2025

WHO Recommendations

Complete molecular classification surrogate is **ENCOURAGED**

Molecular testing methods:

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





3a

Jornada
de Actualización
EN CáNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

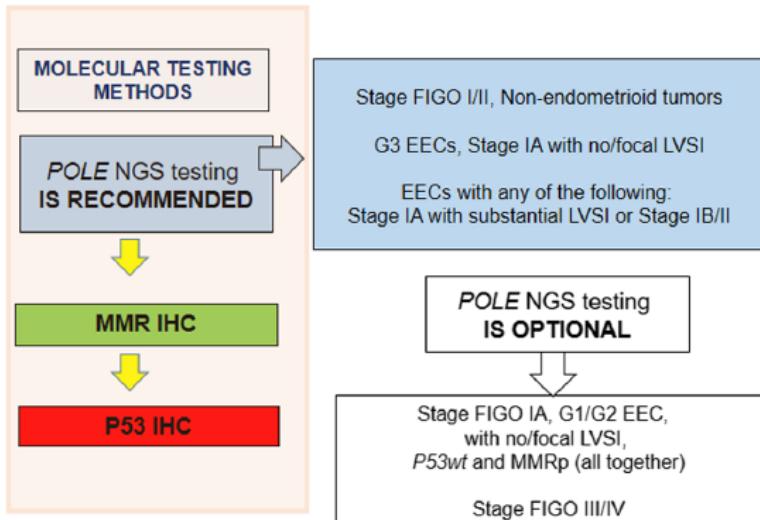
BAGP Recommendations

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



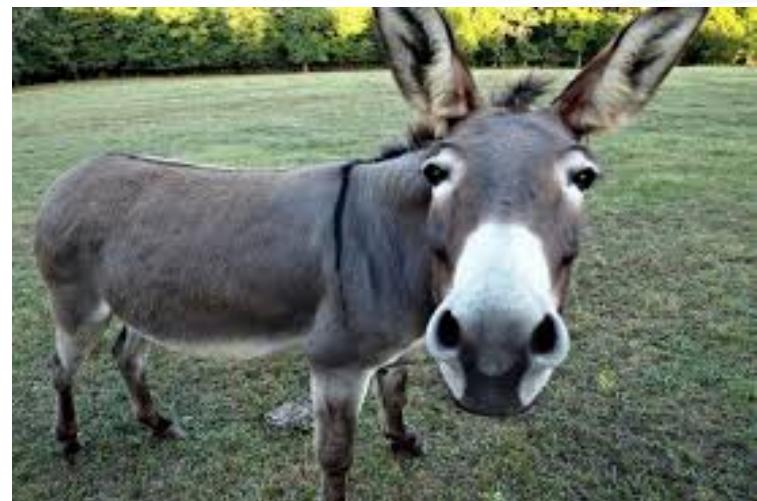
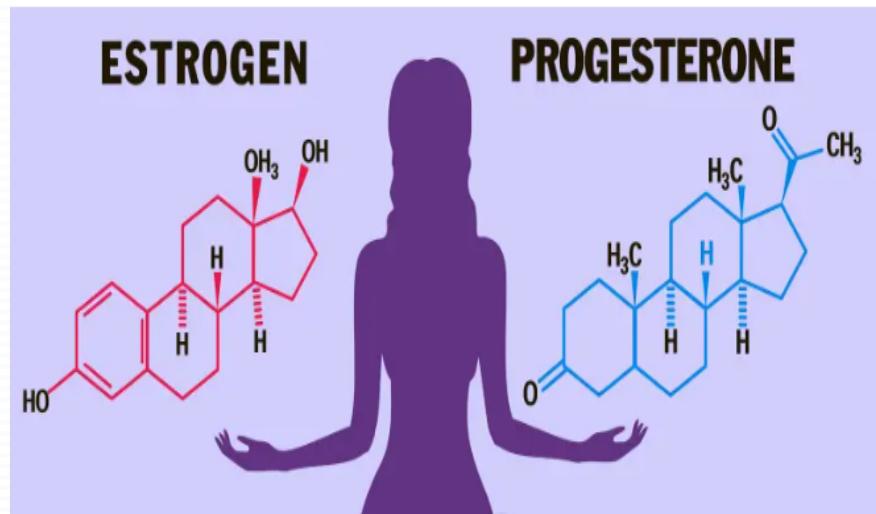


3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

Cuando yo era residente en el siglo pasado...

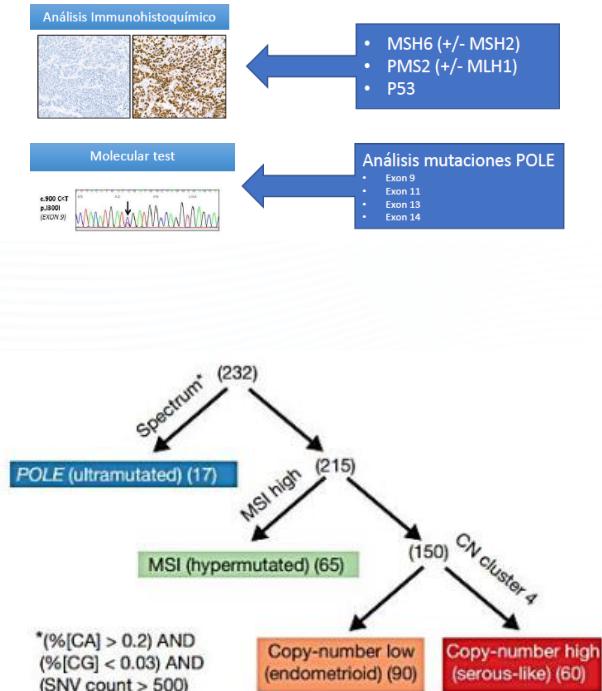




3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



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



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

**MOLECULAR TARGETS
BIOMARKERS**

POLE EDM status

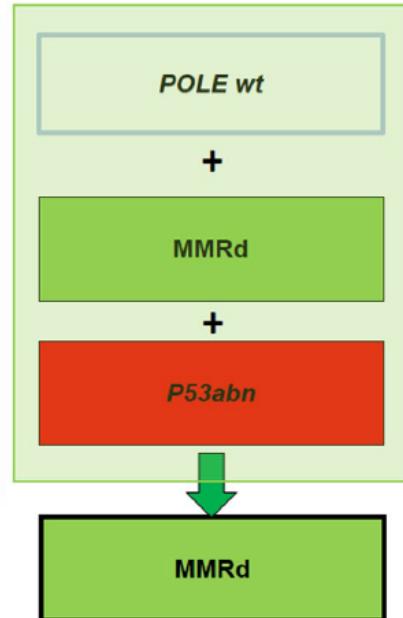
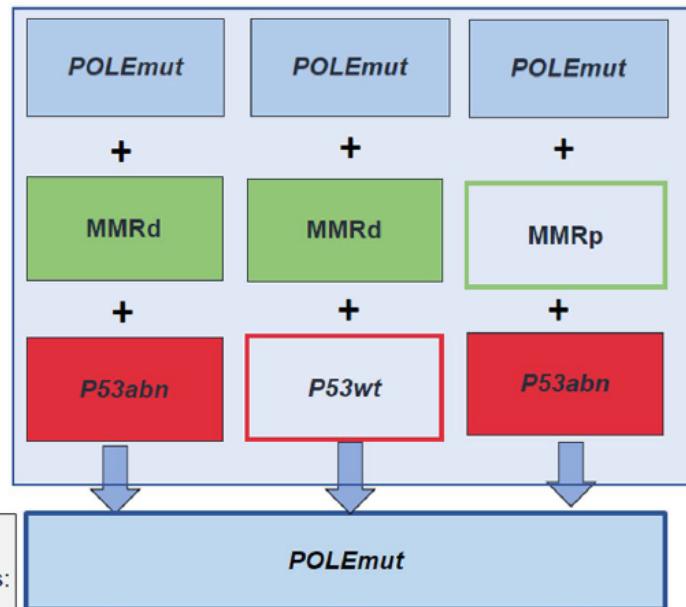


MMR Status



P53 Status

**Double classifiers
should be classified as:**



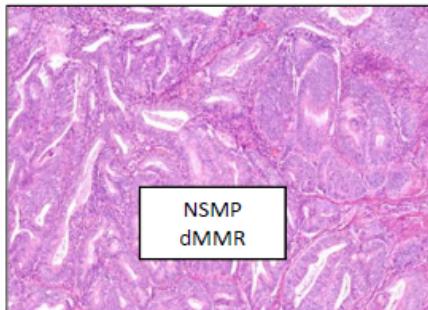
- 3%
- ALTO GRADO
- COMPLEJOS
- NECESIDAD DE MEJOR CARACTERIZACIÓN



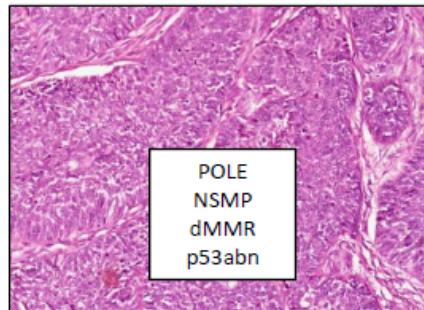
3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

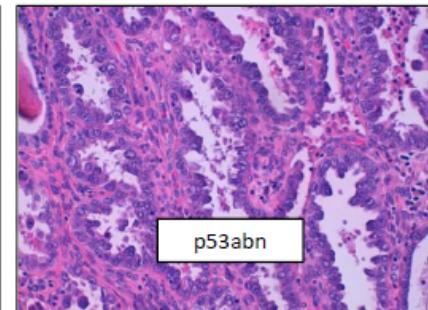
Bilbao
12-13
junio
2025



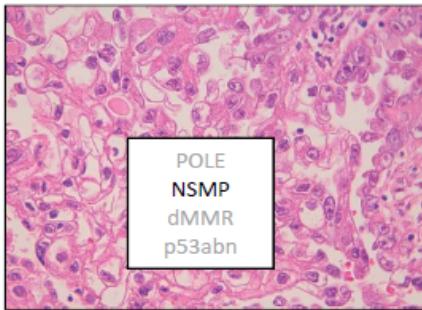
EEC (bajo grado)



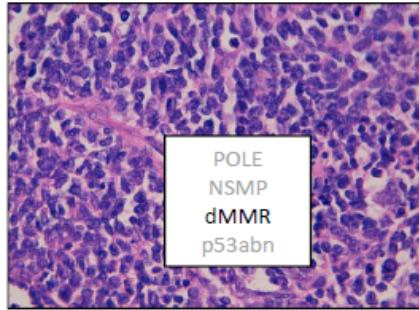
EEC (alto grado)



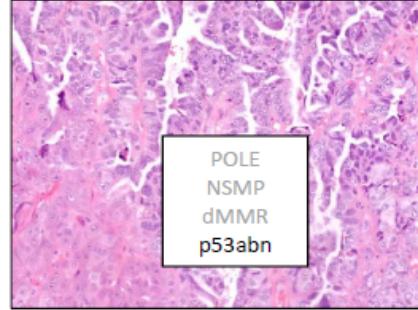
Carcinoma seroso



Carcinoma de
células claras



Carcinoma
indiferenciado



Carcinosarcoma



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

12-13
junio
2025

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 | 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

Gynecol Oncol (2021) 176:153–198
https://doi.org/10.1007/s00383-020-03803-z

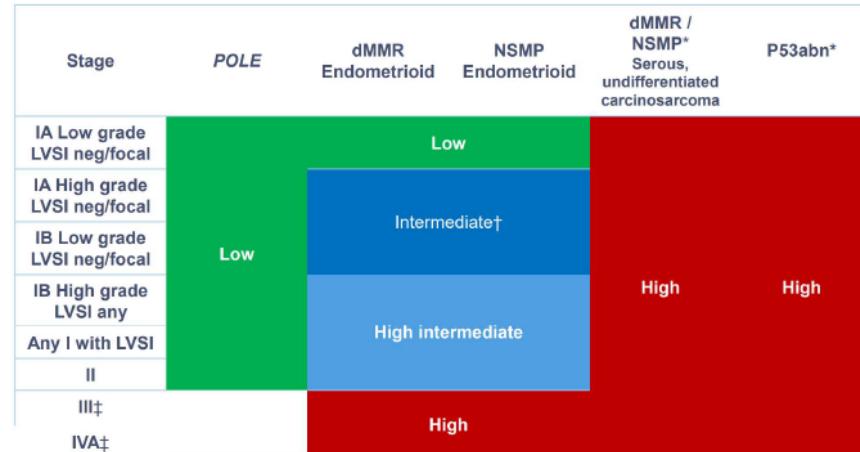
ORIGINAL ARTICLE

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

Nicole Concin^{1,2}, Carien Creutzberg³ • Ignacio Vergote⁴ • David Cibula⁵ • Mansoor Raza Mirza⁶ • Simone Manzitti⁷ • Jonathan A. Luedke⁸ • Tatjana Bajic⁹ • Cynara Chargari¹⁰ • Anna Faugno¹¹ • Christina Fotopoulou¹² • Antonia Gómez-Morales¹³ • M. F. Lai¹⁴ • Domenica Leonardi¹⁵ • Christiane Marth¹⁶ • Philipp Mutschler¹⁷ • René A. Novak¹⁸ • Debrahale E. O'Donnell¹⁹ • David Overman²⁰ • María Rosario Rispollón²¹ • Jöld Schutte^{22,23} • Alina E. Sturz²⁴ • Alejandro Taylor²⁵ • Annelie M. Westermann²⁶ • Pauline Weinberger²⁷ • Nicoletta Colombo¹⁹ • François Planchamp²⁸ • Xavier Matias-Guiu²⁹

Published online: 19 February 2021
© Springer Nature Switzerland AG 2021

Prognostic risk groups²





LA MORFOLOGÍA NOS DA PISTAS!



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
**12-13
junio
2025**

POLEmut

Pathogenic POLE mutations

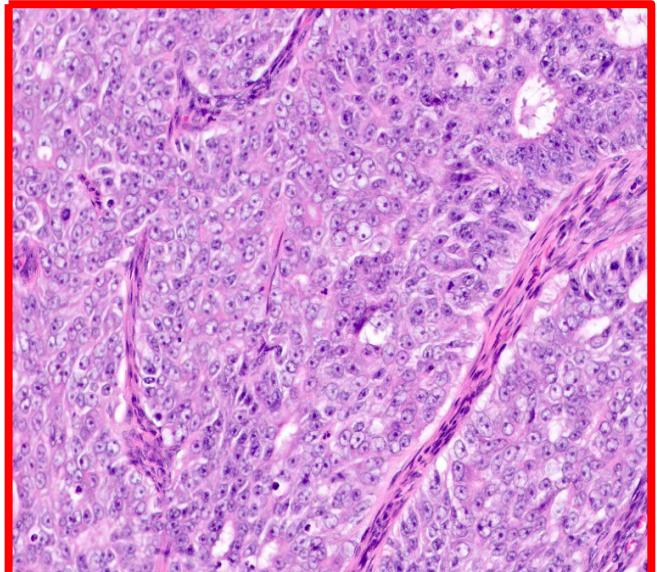
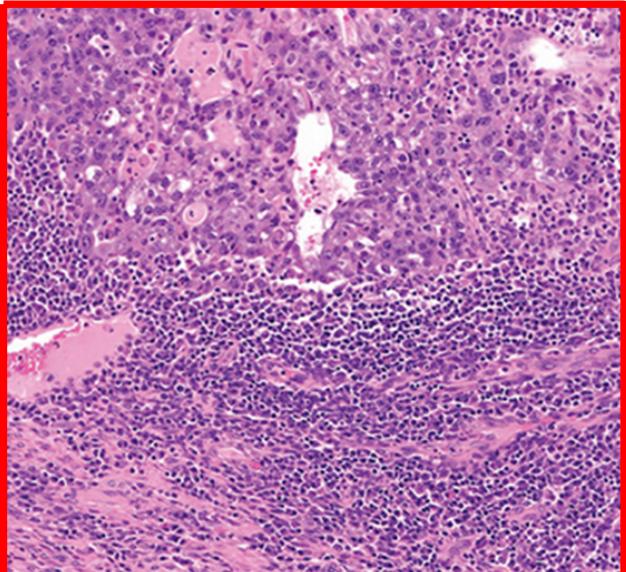
High TMB (> 100 mut/Mb),
Very low SCNAs, MSS

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





3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
**12-13
junio
2025**

MMRd

MMR deficiency

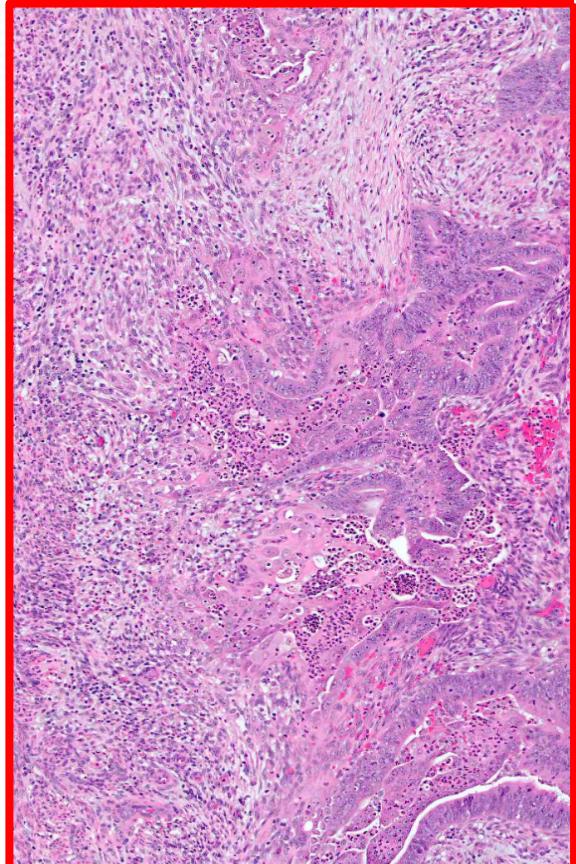
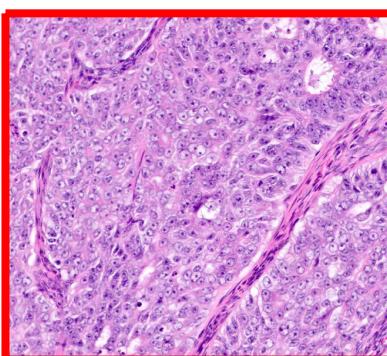
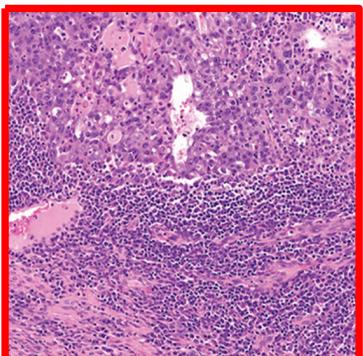
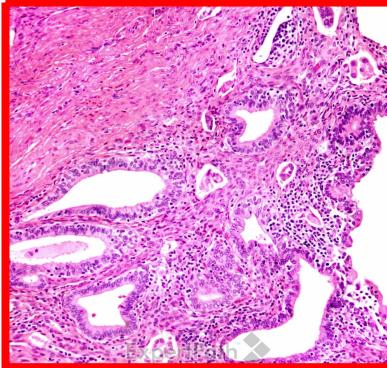
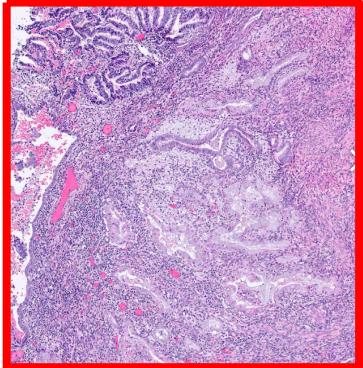
TMB (10–100 mut),
Low SCNA, MSI

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





3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

NSMP

Absent

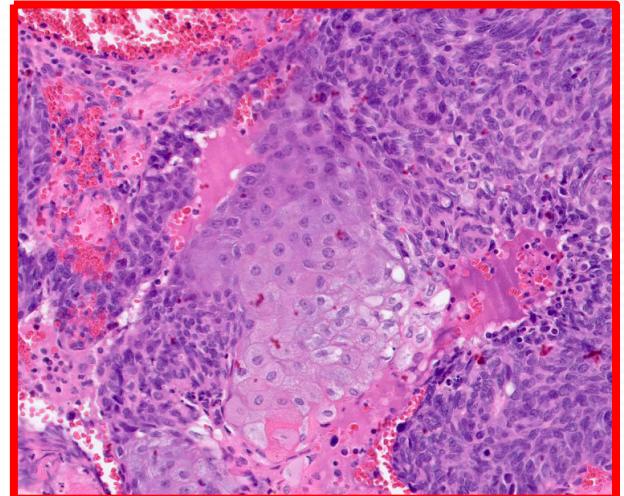
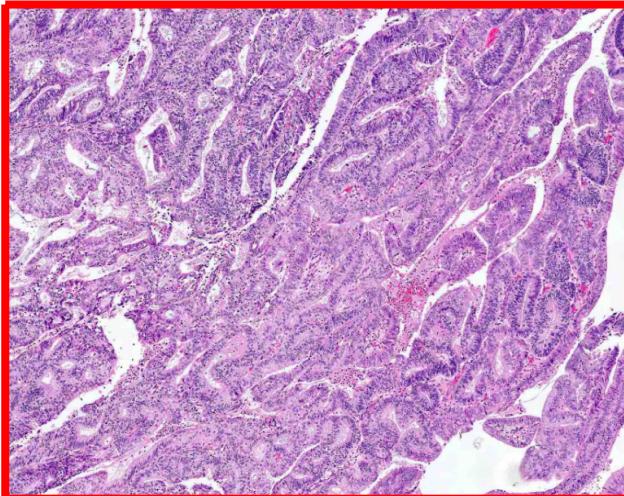
Low TMB (< 10 mut/Mb),
Low SCNAs, 30–40%
with *CTNNB1* mutations

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





3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

P53abn

TP53 mutations

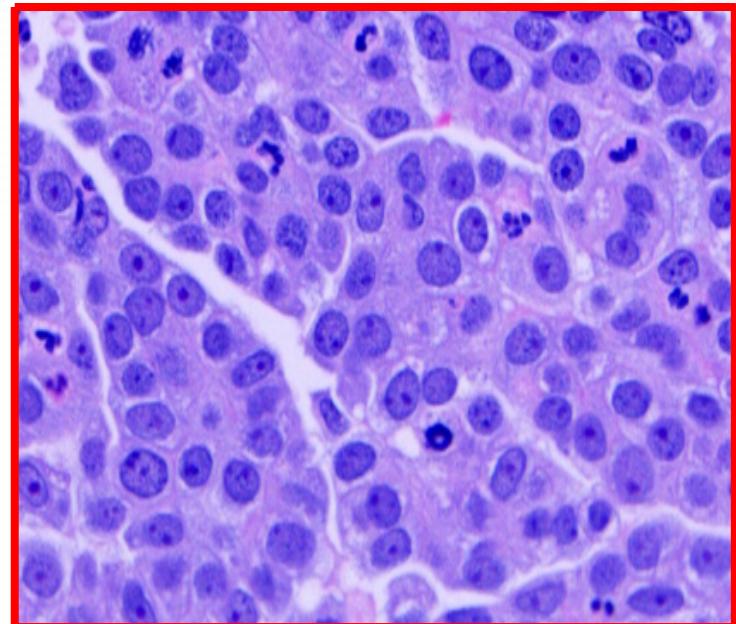
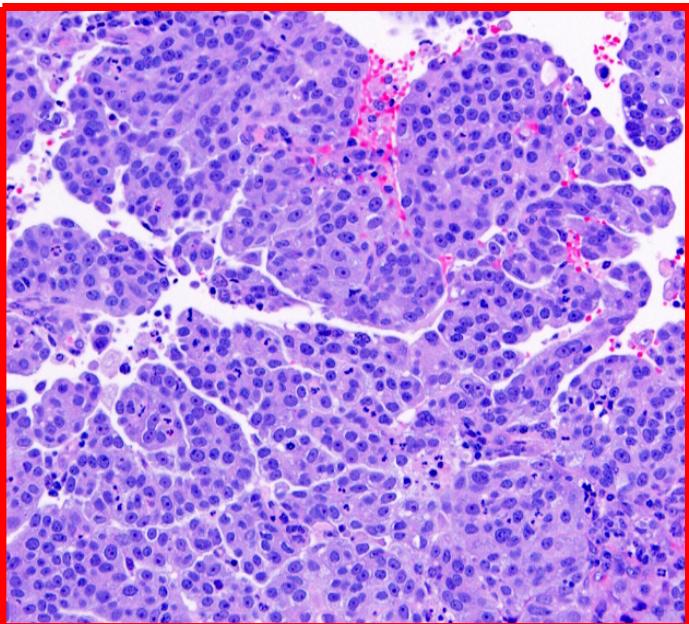
Low TMB (< 10 mut/Mb),
High SCNAs, MSS

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, imune-
angiogenesis, or CCNE1
pathways





Molecular groups	POLEmut	MMRd	NSMP	P53abn
Molecular targets	Pathogenic POLE mutations	MMR deficiency	Absent	TP53 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 excellent 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



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
**12-13
junio
2025**

Grupo de riesgo	Cáncer de endometrio sin clasificación molecular	Cáncer de endometrio con clasificación molecular (ESGO)
Bajo	Cáncer endometriode estadio IA de bajo grado con invasión linfovascular (ILV) focal o ausente	Cáncer de endometrio <i>POLE</i> mutado, estadios I y II sin tumor residual Cáncer endometriode estadio IA MMRd/NSMP de bajo grado con ILV focal o ausente
Intermedio	Cáncer endometriode estadio IB de bajo grado con ILV focal o ausente Cáncer endometriode estadio IA de alto grado con ILV focal o ausente Cáncer no endometriode estadio IA sin invasión de miometrio	Cáncer endometriode estadio IB MMRd/NSMP de bajo grado con ILV focal o ausente Cáncer endometriode estadio IA MMRd/NSMP de alto grado con ILV focal o ausente CE estadio IA p53 Abn sin invasión miometrial
Intermedio-alto	Cáncer endometriode estadio I con ILV extensa, independientemente del grado o la infiltración Cáncer endometriode estadio IB de alto grado independientemente de la ILV Estadio II	Cáncer endometriode estadio I MMRd/NSMP con extensa ILV, independientemente de grado o infiltración Cáncer endometriode estadio IB MMRd/NSMP de alto grado independientemente de ILV Cáncer endometriode estadio II MMRd/NSMP
Alto	Estadio III-IVA Estadio I-IVA subtipos no endometrioides con invasión miometrial	Cáncer endometriode estadio III-IVA MMRd/NSMP Cáncer no endometriode estadio I-IVA MMRd/NSMP con invasión miometrial CE estadio I-IVA p53 Abn con invasión miometrial
Avanzado/ Metastásico	Estadio III-IV con enfermedad residual Estadio IVB	Estadio III-IV con enfermedad residual de cualquier subtipo molecular Estadio IVB de cualquier subtipo molecular





3a

Jornada
de Actualizació
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



Influyen en la clasificación molecular...



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

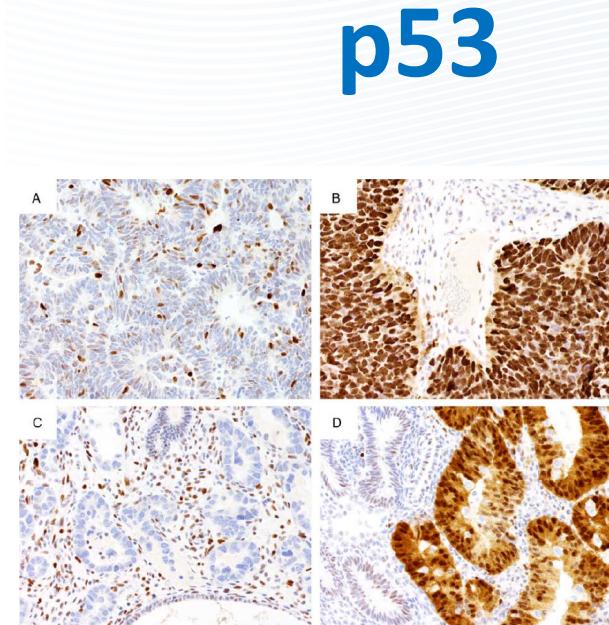
Bilbao
12-13
junio
2025

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 subcloniales
 - patrón distintivo
 - variabilidad en la intensidad de la tinción de tipo salvaje no alcanzando el umbral de sobreexpresión anormal

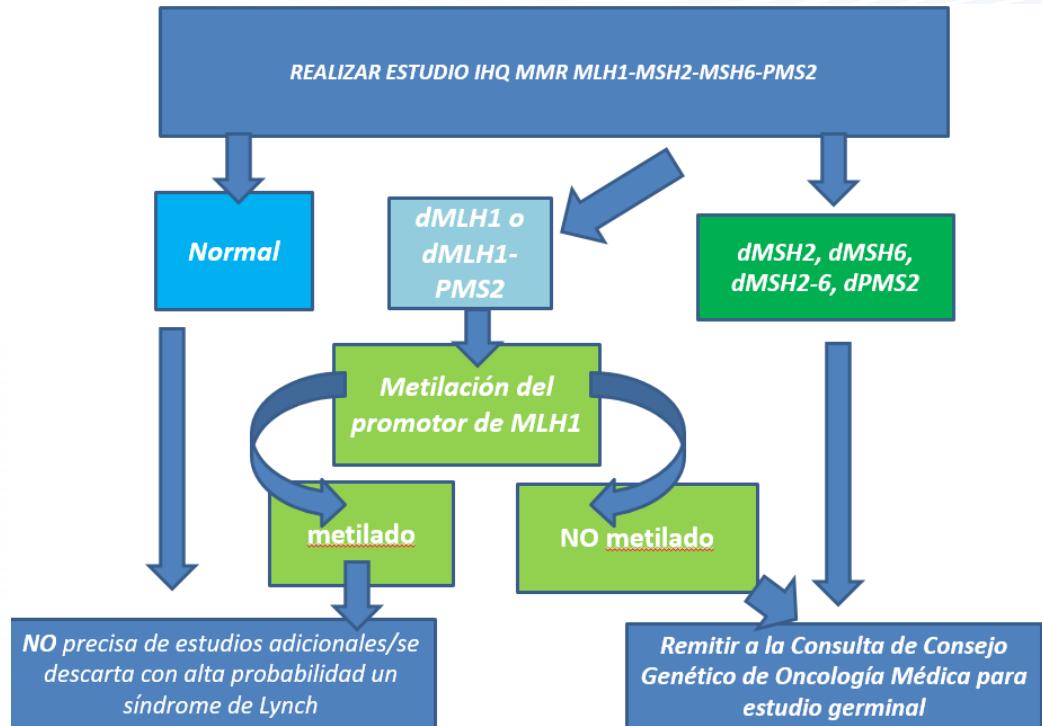
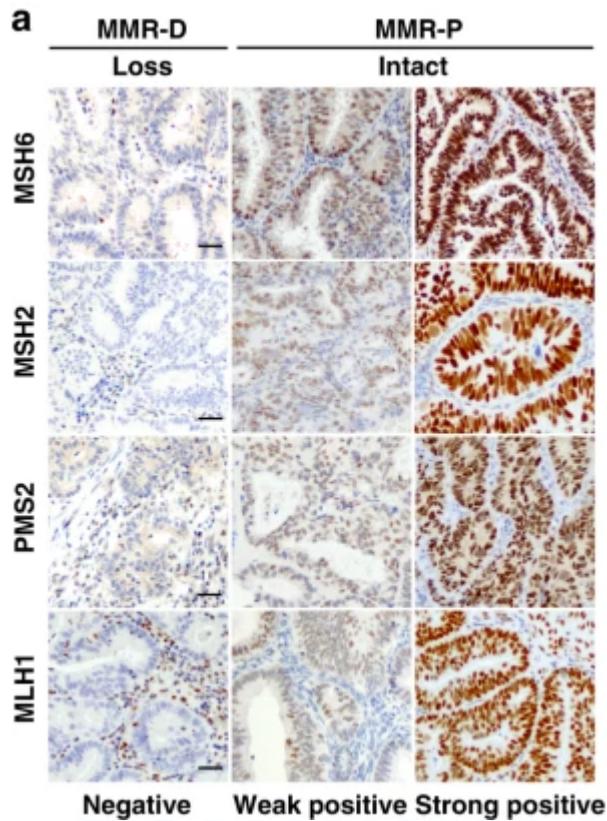




3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025





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

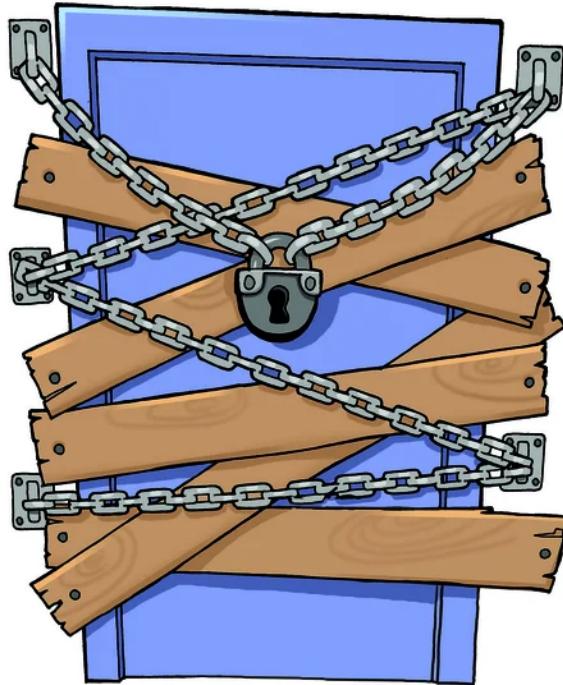
- Ausencia de marcador IHQ subrogado
- Secuenciación
- Dificultad en los laboratorios de AP para implementarlo en la rutina asistencial



3a

Jornada
de Actualizació
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



No influyen en la clasificación molecular...



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

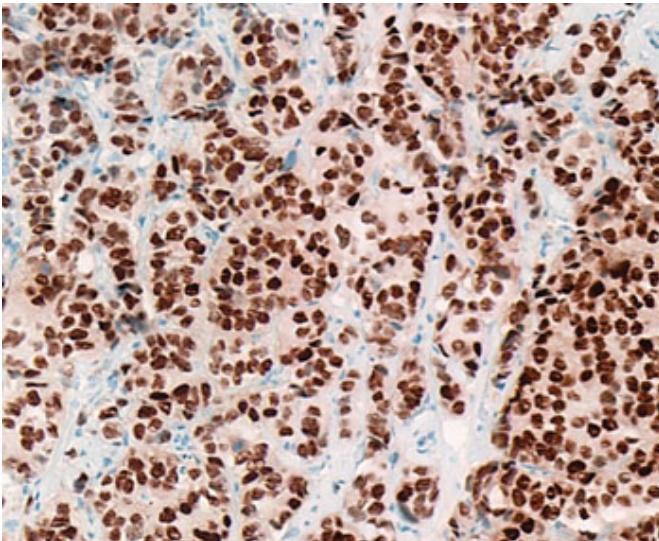
Bilbao
**12-13
junio
2025**



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



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	



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025



**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**

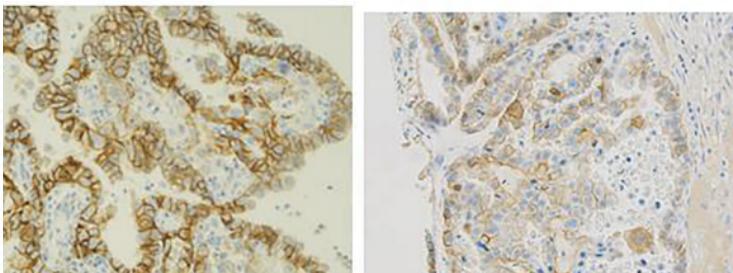


Table 2. Reporting Results of HER2 Testing by Immunohistochemistry (IHC) for Trastuzumab Use Based on the Enrollment Criteria for the Phase II Clinical Trial NCT01367002^{7,8,9,10,11}

Result	Criteria
Negative (Score 0)	No staining observed
Negative (Score 1+)	Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible in any proportion of cells, <i>or</i> 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, <i>or</i> 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



Gynecologic Oncology 174 (2023) 231–238



ELSEVIER

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.



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Gynecologic Oncology 192 (2025) 80–88



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

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

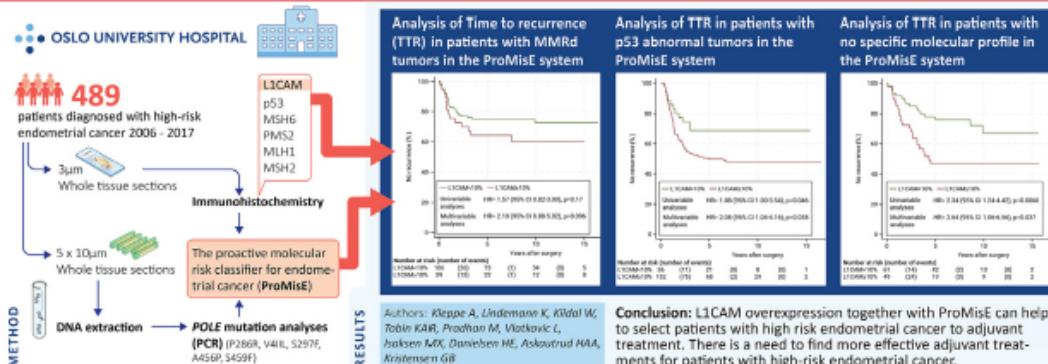
Prognostic and therapeutic implication of molecular classification including L1CAM expression in high-risk endometrial cancer

Andreas Kleppé^{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



Authors: Kleppé A, Lindemann K, Kildal W, Tobin KAR, Pradhan M, Vlatkovic L, Isaksen MX, Danielsen HE, Askautrud HAA, Kristensen GB

Conclusion: L1CAM overexpression together with ProMisE can help to select patients with high risk endometrial cancer to adjuvant treatment. There is a need to find more effective adjuvant treatments for patients with high-risk endometrial cancer.



3a

Jornada
de Actualización
**EN CÁNCER
GINECOLOGICO**

Bilbao
**12-13
junio
2025**

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 ≥ 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.



3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

- 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 LVS
- 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, Angelia Santoro¹
and Filippo Fratetta^{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



3a

Jornada
de Actualizació
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

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 llevado a cabo estudios en fase I-II que muestran a los fármacos dirigidos a la respuesta (de alrededor del 30% a 40% de respuesta) y el nivel de expresión de TROP2 es un factor pronóstico independiente.

Receptor folato alfa

El receptor folato alfa es una proteína que

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 endometrioides, lo que contribuye al desarrollo y la progresión tumoral (39).

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

Jeroen Depreeuw ¹, Ellen Stelloo ⁴, Elisabeth M. Osse ⁴, Carien L. Creutzberg ⁵, Remi A. Nout ⁵, Matthieu Moissey ², Diego A. García-Díos ¹, Michael Dewaele ⁶, Karen Willekens ⁶, Jean-Christophe Marine ⁶, Xavier Matías-Guiu ⁸, Federico Amant ¹, Diether Lambrechts ², Tjalling Bosse ⁴

Afilaciones + expandir

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

B7-H4

B7-H4 es una proteína de la familia de control inmunitario que de la célula T y contribuyen a la enfermedad. Los tumores endometrioides con mayor prevalencia a esta proteína.

Los tumores con pérdida de PTEN podrían responder a PI3K BKM120. Los tumores endometrioides con PTEN tienen una respuesta hormonal clara.

PI3K-AKT-mTOR

Las alteraciones en la vía de señalización molecular de PI3K/AKT/mTOR representan algunas de las mutaciones con mayor prevalencia. Las terapias dirigidas al desarrollo de estos agentes.

En los estudios clínicos de divulgación se ha mostrado que únicamente tener la enfermedad de acuerdo a las puestas, y a los inhibidores de la PI3K/AKT/mTOR (36) clínicos ha sido más efectivo que lo que se sabe con otras terapias, como los estrógenos, para mejorar la supervivencia.

Los inhibidores de PI3K/AKT/mTOR han dado resultados más favorables en la terapia hormonal.

El estudio de la terapia combinada con everolimus juntamente con letrozol y demostró eficacia especialmente en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, con un ECOG 0 y de predominio histológico endometrioides.

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).



3a

Jornada
de Actualizació
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

I'M A
PATHOLOGIST
I DON'T STOP
WHEN I'M
TIRED
I STOP WHEN I'M
DONE

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





3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLOGICO

Bilbao
12-13
junio
2025

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**





3a

Jornada
de Actualización
EN CÁNCER
GINECOLÓGICO

Eskerrik asko!

Bilbao
12-13
junio
2025



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, Gatius 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, Kommos 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, Ghatare 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, Mileskin 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