



BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Francisco Javier Estudillo Tejero

17/01/2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el segundo cáncer ginecológico más frecuente en todo el mundo y el más frecuente en los países desarrollados (1). En general, el cáncer de endometrio tiene una alta supervivencia global, esto hace que se infravalore con respecto a otros tumores ginecológicos, como el cáncer de ovario y cérvix, que presentan mayor letalidad. Los buenos resultados en supervivencia se atribuyen a que, al diagnóstico, la mayoría de estos tumores se presentan en estadios iniciales, y a la alta frecuencia de tumores de bajo grado. Sin embargo, en nuestra experiencia, hemos observado como pacientes diagnosticadas inicialmente de tumores de bajo grado tenían una evolución tórpida o como pacientes diagnosticadas de tumores de alto grado y estadios avanzados evolucionaban de forma favorable. Con esta clase, pretendemos mirar hacia el futuro de nuestra profesión y poner en valor los avances en el diagnóstico molecular que probablemente van a modificar nuestras formas de actuación en el manejo de los tumores ginecológicos. La información que la biología molecular añade al subtipo histológico nos permitirá saber qué pacientes se beneficiarán o no de la realización de técnicas quirúrgicas complejas como la linfadenectomía paraaórtica de estadificación. La introducción del ganglio centinela en el cáncer de endometrio está ayudando a discriminar los casos que se benefician de la linfadenectomía paraaórtica. Actualmente seguimos enfrentándonos a dudas a la hora de decidir sobre la administración de

tratamientos adyuvantes que conllevan en algunos casos toxicidad para la paciente y condicionan su calidad de vida sin que en muchos casos quede claro su beneficio. Probablemente el diagnóstico molecular nos permita clasificar en un futuro cercano los tumores de endometrio quimiosensibles. Otra ventaja que nos permitirá esta técnica es la elaboración de tratamientos diana, como ya ocurre en otros cánceres, por ejemplo, el cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 y los cánceres de ovario con mutación BRCA.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma de endometrio (CE) es el tumor maligno ginecológico más frecuente en Europa. El número estimado de nuevos casos y de fallecidas en Europa en el año 2018 fue de 121.578 y de 29.638 personas respectivamente (2). A nivel nacional, el CE es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario. Supone una incidencia de 5,9 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3,1 por 100.000, con una prevalencia a 5 años de 7,6 por 100.000 (3). La incidencia alcanza su punto máximo entre los 60 y los 70 años, pero el 2-5% de los casos ocurren en pacientes menores de 40 años, teniendo un importante peso en la etiología de la carcinogénesis de este subgrupo de pacientes la anovulación crónica y la obesidad (4).

La incidencia del CE se encuentra en aumento, asociándose probablemente a otra serie de factores, como el aumento de obesidad y diabetes, la disminución del uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) con gestágenos y los cambios en los comportamientos reproductivos (como por ejemplo el incremento de la tasa de nuliparidad) (5, 6).

A pesar de ello, el CE tiene una supervivencia alta. El estudio EURO CARE-5 (7) analizó la supervivencia a los 5 años del diagnóstico de CE, entre otros cánceres, de pacientes pertenecientes a 29 países europeos distintos agrupados en 5 regiones, entre los años 2000 y 2007. La mencionada tasa de supervivencia fue del 76%, oscilando desde el 72,9% en Europa del Este hasta el 83,2% en Europa del Norte. Esta diferencia podría ser parcialmente atribuible a diferencias en la prevalencia de los distintos subtipos de CE entre las regiones

y a las características de las pacientes, que repercuten en el enfoque del tratamiento (8).

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Como veremos posteriormente, el CE se clasifica en dos grupos en función de las características anatomopatológicas y clínica que presenten. Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer son distintos para cada grupo. En el grupo de cáncer de endometrio tipo I, la exposición a estrógenos y la ausencia de gestágenos son los principales factores de riesgo, mientras que en el cáncer de endometrio tipo II, el índice de masa corporal bajo, la edad avanzada y la raza negra predisponen a la carcinogénesis.

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Tradicionalmente se ha dividido al CE en dos grupos en función de la histología. Fue en el año 1983 cuando Jan Bokhman describió dos tipos clínico-patogénicos de cáncer de endometrio basados en distintas influencias endocrinas y metabólicas, características patológicas y pronóstico:

- Cáncer de endometrio tipo I

Comprendido por los tumores de histología endometriode de bajo grado (G1 y G2). Es el más frecuente, en torno al 80% de todos los CE. En su oncogénesis tienen una especial relevancia los estrógenos y los gestágenos como ya se mencionó anteriormente. Suelen estar precedidos de una lesión intraepitelial (hiperplasia epitelial) que al cabo de los años desarrolla el cáncer y tienen un buen pronóstico habitualmente.

- Cáncer de endometrio tipo II

Suponen el 10-20% de los CE. Más frecuentes en la menopausia y no relacionados con la exposición a estrógenos. Incluyen tumores de histología endometriode de alto grado (G3), así como tumores de histología no endometriode: serosos, de células claras, carcinosarcomas, mucinosos, escamosos, de células transicionales, mesonéfricos e indiferenciados. No suelen tener lesión precursora y se comportan de una forma más agresiva que el grupo anterior, teniendo un peor pronóstico.

Uno de los grandes retos médicos actuales es distinguir qué pacientes con CE pueden curarse únicamente con cirugía y cuáles tienen un riesgo significativo de recurrencia tanto local como a distancia y, por lo tanto, necesitan terapia adyuvante. Así pues, para la enfermedad en etapa avanzada, identificar la necesidad de una terapia adicional adyuvante es simple, ya que a todas estas pacientes se les administrará, pero en el caso de que la enfermedad se encuentre en un estadio temprano, identificar qué tipo de riesgo tiene la paciente (bajo, intermedio o alto) depende de múltiples características patológicas, algunas de las cuales son poco reproducibles o muestran variaciones inter-observador, como por ejemplo el grado de diferenciación tumoral. Por todo ello, la evaluación y la comparación de los sistemas de estratificación de riesgo en el CE más comúnmente utilizados han demostrado que ninguno predice de forma fiable el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos o la recurrencia de la enfermedad en las pacientes con CE en estadio temprano, probablemente asociado a los desafíos señalados anteriormente (9).

Por otro lado, la patogénesis molecular del CE es cada día más conocida y su aplicación e incorporación a la práctica clínica puede mejorar la categorización del riesgo, la predicción de recurrencias y el pronóstico.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

En el año 2013, *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) realizó análisis genómicos, transcriptómicos y proteómicos a más de 370 cánceres endometriales, identificando **4 subtipos moleculares** basados en la arquitectura genómica de las células tumorales, con distintos resultados pronósticos y características clínico-patológicas (10). En un primer momento, estos 4 subtipos moleculares proporcionaron información sobre la patogénesis del CE, así como una nueva línea de investigación sobre la que trabajar a través de ensayos clínicos, pero no se integraron completamente en la práctica clínica diaria debido a preocupaciones relacionadas con el costo y la aplicabilidad. Posteriormente, se desarrolló un sistema de clasificación molecular clínicamente aplicable y reproducible, que se puede realizar en material estándar fijado en formalina e incluido en parafina, en sustitución del diagnóstico molecular desarrollado por TCGA. Sin embargo, este sistema, aun siendo un buen test diagnóstico, tiene sus limitaciones y es posible obtener resultados falsos positivos. Por ello se

recomienda realizar un análisis integrado que combine los resultados patológicos tradicionales y los moleculares. Además, se recomienda la realización de todas las pruebas de diagnóstico molecular en conjunto debido a la aparición de "clasificadores múltiples" (11).

La principal ventaja del análisis molecular del CE es que nos proporciona información pronóstica en todos los grupos de riesgo, además de servir como indicador de tratamiento adyuvante. Este último hecho parece ser más relevante en el contexto de CE de alto grado y/o alto riesgo. Así pues, habrá pacientes con CE de endometrio de alto grado y/o alto riesgo que tengan un pronóstico muy favorable, y otras que, teniendo el mismo tumor, pero que expresen otro subtipo de marcador molecular tenga un pronóstico muy desfavorable como veremos posteriormente.

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 (12, 13).

A continuación, se desarrollan los 4 subtipos moleculares de CE (14, 15):

1. Grupo DNA Polimerasa Epsilon (POLE) mutada/ultramutada

Este subtipo de CE, también denominado *POLEmut*, presenta un número de copias estable, con mutaciones recurrentes en el dominio exonucleasa de POLE, el cuál se trata de un gen implicado en la replicación y reparación del ADN.

Representan el 7-9% de todos los CE. Habitualmente se presenta en pacientes jóvenes y delgadas, siendo tumores endometrioides de alto grado histológico, con invasión linfovascular y agresivos. El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia >96% a los 5 años.

2. Grupo inestabilidad de microsatélites (MSI o MMRd)

Estos tumores tienen niveles bajos de número de copias, pero presentan una carga mutacional muy alta, así como una gran infiltración tumoral de linfocitos (TIL), secundario a la disfunción en las proteínas reparadoras de errores (*mismatch repair; MMR*), como son: MLH1, PMS2, MSH2 o HSH6.

Representan el 26-30% de los CE. Suele asociarse al síndrome de Lynch, habitualmente son CE endometrioides de un alto grado histológico e importante invasión linfovascular. El pronóstico es intermedio.

3. Grupo de número de copias bajo

En este grupo se encuentran tumores genómicamente estables y que presentan un MMR competente. Además, carecen de la mutación de la proteína 53 (P53), por lo que también se les conoce con el nombre de *p53-wildtype* (p53wt) o como *no specific molecular profile* (NSMP).

Suponen el 45-50% de los CE. A menudo se presenta en pacientes jóvenes con IMC elevado o con aportación exógena de estrógenos. Desde el punto de vista histológico, suelen ser tumores de bajo grado, con bajo nivel de TIL y con diferenciación escamosa. El pronóstico es intermedio-favorable.

4. Grupo de número de copias alto (*Serous-like* o p53abn)

El cuarto y último tipo molecular de CE tiene un elevado número de copias y perfiles mutacionales similares a lo observado en el cáncer seroso de ovario o en el triple negativo mamario.

Suman el 13-18% de todos los CE. Se presenta característicamente en mujeres de edad avanzada, delgadas y en estadios avanzados al diagnóstico. A nivel histológico, suelen ser tumores de alto grado, con invasión linfovascular, gran atipia celular y habitualmente de estirpe serosa. El pronóstico es habitualmente pobre, en torno al 50% de supervivencia a los 5 años.

Está relacionado principalmente con el CE seroso y con el carcinosarcoma, ya que el 93% y el 85%, respectivamente, de los tipos histológicos referidos anteriormente son CE p53abn. Mientras que el 38%, el 22% y el 5% de los de tipo células claras, endometrioides tipo II y endometrioides tipo I, respectivamente, son CE p53abn (16).

Una característica habitual e importante en los CE de este subgrupo es que presentan mutada la proteína p53, lo que se asocia con mal pronóstico, siendo responsables del 50-70% de la mortalidad por CE. Se han observado otros dos aspectos en los CE de número de copias alto. Por un lado, el 20-25% presentan amplificación de HER2 y, por otro lado, en torno al 40% presentan un déficit de

recombinación homóloga (HDR) (17), lo que supone actualmente nuevas líneas de investigación que tratan de aumentar el conocimiento sobre esta estirpe de tumores con el fin último de mejorar la atención a las pacientes (17, 18).

Por último, se ha observado que las pacientes portadoras de BRCA 1 y 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar CE p53abn, principalmente en las pacientes BRCA1 (19).

Grupo de clasificadores múltiples

Aproximadamente un 3-5% de las pacientes con CE, el estudio molecular mostrará más de una alteración. Como ya hemos visto, cada uno de ellos presenta un pronóstico distinto, lo que nos lleva a la cuestión importante de qué comportamiento biológico siguen estos clasificadores múltiples. Esta discordancia es más pronunciada cuando los marcadores expresados son *POLEmut* y p53abn. En estos casos, los datos de supervivencia disponibles muestran resultados clínicos comparables a *POLEmut* sin expresión anormal de p53. Estos hallazgos sugieren que las mutaciones de p53 en los clasificadores múltiples son, probablemente, mutaciones transitorias que no afectan el comportamiento clínico, por lo que estas pacientes deben clasificarse y tratarse como *POLEmut* (20).

Nombre y alteración molecular	Características clínicas	Histología	Pronóstico
POLEmut	Mujeres jóvenes y delgadas	Endometrioides G3, invasión linfivascular (LVSI), TIL	Favorable (>96% 5 años)
MMRd	Asociado al síndrome de Lynch	Endometrioides G3, LVSI, TIL importante	Intermedio
p53wt /NSMP	Mujeres jóvenes con un elevado IMC o aporte exógeno de estrógenos	Diferenciación escamosa, endometrioide G1-G2, TIL bajo, receptores de estrógenos y de Progesterona +,	Intermedio-favorable
p53abn	Mujeres de edad avanzada, delgadas, avanzado estadio al diagnóstico	Seroso, alto grado, LVSI, alto grado de atipia celular	Pobre (≈50% 5 años)

McAlpine et al. (14)

¿QUÉ APORTA LA BIOLOGÍA MOLECULAR?

Como ya se mencionó anteriormente, uno de los objetivos principales de la biología molecular es conocer mejor la patogénesis del CE, permitiendo conseguir una estratificación más certera y de mayor calidad en grupos de riesgo, de la misma forma que ofrece información de respuesta al tratamiento adyuvante dirigido.

Biología molecular y tratamiento adyuvante

- *POLEmut*

En estas pacientes, la terapia adyuvante no parece asociarse a mejores resultados. McAlpine et al. (21), en un metaanálisis en el que se incluyeron 359 pacientes con CE *POLEmut*, no observaron beneficio en el tratamiento

adyuvante. Tampoco demostraron asociaciones con los marcadores tradicionales de riesgo, salvo con el estadio de la enfermedad. Además, las tasas de recaída/progresión de la enfermedad fueron bajas y, en estas pacientes que recayeron y fueron tratadas, tuvieron alta tasa de supervivencia.

Por todo lo mencionado, parece probable que se inicie una desescalada segura y secuencial en el tratamiento adyuvante de este tipo de pacientes. De hecho, actualmente existen estudios prospectivos en marcha en esta línea de investigación. Uno de los más importantes es el PORTEC-4^a, un ensayo clínico fase III multicéntrico e internacional que compara la tasa de recurrencia vaginal en pacientes con CE de riesgo intermedio-alto ajustado por biología molecular en función de si reciben tratamiento adyuvante o no. Otro de los ensayos clínicos importantes es el *Tailored Adjuvant Therapy in POLE-mutated and p53-wildtype/no specific molecular profile (NSMP) Early Stage Endometrial Cancer (TAPER)*. Los resultados de ambos trabajos se esperan para el año 2023.

Por último, la inmunoterapia se postula como un tratamiento eficaz para las pacientes CE *POLE*mut, y esto puede explicarse gracias a la gran cantidad de TIL observados histológicamente (22).

- MMRd

Los estudios de CE con inestabilidad de microsatélites muestran resultados discordantes, pero sí parecen presentar una mayor sensibilidad a la radioterapia (RT) pudiendo explicar resultados algo más favorables de lo que se esperaría en pacientes con enfermedad en estadio avanzado. Reijnen et al. (23), en un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 128 pacientes con CE endometriode G3 IB/II y que fueron clasificadas en grupos de riesgo acorde a la clasificación molecular, observaron una tasa de supervivencia superior significativa en el grupo MMRd.

Por otra parte, la FDA estadounidense ha aprobado la terapia inmunológica para este grupo de pacientes con CE metastásicos o recurrentes con tasas de respuesta prometedoras. Dung et al. (24) mostraron que el estado de disfunción en las proteínas reparadoras de errores predecía el beneficio clínico del bloqueo de puntos de control inmunológicos con pembrolizumab (anticuerpo monoclonal frente al receptor PD-1).

- NSMP

Existen pocos estudios en este grupo de pacientes por lo que la evidencia es controvertida. Los estudios sugieren que la RT y quimioterapia (QT) conjunta adyuvante suponen un beneficio discretamente superior al de la RT de forma exclusiva, sin embargo, el papel de la QT no está tan claro y precisa de más estudios (25, 26). Algunos autores sugieren que la caracterización de la mutación de la catenin beta 1 (CTNNB1) en este tipo de CE podría dilucidar qué pacientes se beneficiarían de la QT (27).

Como ya se mencionó anteriormente, este grupo presenta positividad para receptores hormonales, por lo que también presenta alta tasa de respuesta a hormonoterapia.

- p53abn

En este grupo de pacientes existe el claro consenso del beneficio de la administración conjunta de QT-RT frente a la RT exclusivamente. El ensayo clínico PORTEC-3, mostró que la supervivencia libre de recurrencia a 5 años en las pacientes con CE p53abn que habían recibido QT-RT fue del 59% vs el 36% de las pacientes con el mismo tipo molecular de CE que había recibido únicamente RT (25).

Un porcentaje importante de este subgrupo molecular de CE expresa HER-2 o HDR, como ya se mencionó anteriormente. Por ello, los agentes antiangiogénicos pueden ser beneficiosos en el CE p53abn avanzado o recurrente (28).

Biología molecular y estratificación del riesgo del cáncer endometrial

Las características histológicas tradicionales como el tipo de tumor, el grado de diferenciación, el nivel de invasión miometrial y el grado de invasión linfovascular son datos importantes que estratifican al CE en grupos de riesgo y evalúan el pronóstico (8).

- Tipo histológico: endometriode, seroso...
- El grado de diferenciación se clasifica en 2 subgrupos: G1 y G2 son tumores de bajo grado y G3 de alto grado.

- Para valorar la invasión miometrial se debe tener en cuenta que la línea de unión endometrio-miometrio es ondulada. Se divide, también, en dos grupos: invasión de <50% e invasión de $\geq 50\%$ del espesor miometrial.
- LVSI: puede ser focal (un solo foco alrededor del tumor) o sustancial (múltiples focos o presencia de células tumorales ≥ 5 espacios linfovascuales)

Sin embargo, la biología molecular aporta más información a las características morfológicas convencionales y, por lo tanto, debe integrarse en el informe patológico (8). La Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), La Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Europea de Patología (ESP) elaboraron una guía en el año 2020, en la que asignan grupos de riesgo y tratamiento dirigido de acuerdo con estos subtipos moleculares, cuando se conocen. La clasificación es la siguiente:

Grupo de Riesgo	Clasif. Molecular desconocida	Clasif. Molecular conocida
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio IA + bajo grado + LVSI negativo o focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I-II <i>POLE</i>mut de CE, sin enfermedad residual • Estadio IA MMRd/NMSP de CE endometrioide + bajo grado + LVSI negativo o focal
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio IB endometrioide + bajo grado + LVSI negativo o focal • Estadio IA endometrioide + alto grado + LVSI negativo o focal • Estadio IA no endometrioide sin invasión miometrial 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio IB MMRd/NSMP endometrioide + bajo grado + LVSI negativo o focal • Estadio IA MMRd/NSMP endometrioide + alto grado + LVSI negativo o focal • Estadio IA p53abn y/o CE no endometrioide sin invasión miometrial

Intermedio-alto	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I endometriode + LVSI sustancial, independientemente del grado y de la invasión miometrial • Estadio IB endometriode alto grado independientemente de LVSI • Estadio II 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I MMRd/NSMP endometriode + LVSI sustancial, independientemente del grado y de la invasión miometrial • Estadio IB MMRd/NSMP endometriode alto grado independientemente de LVSI • Estadio II MMRd/NSMP endometriode
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio III-IVA sin enfermedad residual • Estadio I-IVA CE no endometriode con invasión miometrial y sin enfermedad residual 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio III-IVA MMRd/NSMP endometriode sin enfermedad residual • Estadio I-IVA CE p53abn con invasión miometrial y sin enfermedad residual • Estadio I-IVA MMRd/NSMP CE seroso, indiferenciado o carcinosarcoma con invasión miometrial y sin enfermedad residual
Metastásico avanzado	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio III-IVA con enfermedad residual • Estadio IVB 	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio III-IVA con enfermedad residual de cualquier subtipo molecular de CE • Estadio IVB de cualquier subtipo molecular de CE

Los principales cambios que conlleva la introducción de la biología molecular en la clasificación del riesgo del CE son:

- Todas las pacientes con CE *POLEmut* en estadio temprano (I-II) pasan al grupo de bajo riesgo. Esto implica que no precisan de tratamiento adyuvante.
- Todas las pacientes con CE *p53abn* estadio IA que presenten invasión miometrial pasan al grupo de alto riesgo y precisarán de tratamiento adyuvante con QT +/- RT.

Imboden et al. (29) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 594 pacientes diagnosticadas de CE. Aplicaron las pautas proporcionadas por la ESGO/ESTRO/ESP para reclasificar a las pacientes según las características moleculares de los tumores y observaron que 39 pacientes (7%) sufrieron un cambio de grupo de riesgo, siendo todos ellos provocados por dos marcadores: *POLEmut* y *p53abn*. De las 39 pacientes que sufrieron reclasificación, 17 (44%) fueron agrupadas a grupos de menor riesgo al hallar *POLEmut*, mientras que a 22 pacientes (56%) se les asignó un nuevo grupo de riesgo mayor por hallar *p53abn*.

CONCLUSIONES

- La biología molecular del CE se aplica cada día de forma más frecuente y rutinaria, complementando y ampliando la información proporcionada por los marcadores tradicionales histológicos.
- Su principal aporte es proporcionar información pronóstica, además de servir como indicador de tratamiento adyuvante. Es especialmente útil en CE de alto riesgo/grado.
- Existen 4 subtipos moleculares de CE: *POLEmut*, MMRd, NSMP y *p53abn*, que difieren respecto a factores de riesgo, anomalías moleculares, respuesta al tratamiento y resultados.
- El grupo *POLEmut* supone un 7-9% del total. No se recomienda tratamiento adyuvante y tienen un pronóstico muy favorable.
- El grupo MMRd representa el 26-30% y parecen presentar una mayor sensibilidad a la radioterapia. La inmunoterapia es una nueva línea en estudio para este subgrupo. El pronóstico es intermedio.

- El grupo NSMP suman el 45-50% de todos los CE. El tratamiento adyuvante conjunto de RT-QT parece superior al de la RT exclusiva, aunque precisa de más estudios para un mejor conocimiento. La hormonoterapia es un tratamiento válido en este grupo. El pronóstico es intermedio-favorable.
- El grupo p53abn representa un 13-18% y supone el tipo de CE con peor pronóstico. Se beneficia claramente del tratamiento conjunto con QT-RT.
- La inclusión de las características moleculares como información complementaria de los marcadores histológicos que estratifican el riesgo en el CE puede suponer un cambio de nivel de grupo de riesgo hacia superior o inferior, beneficiándose de la aplicación o no, respectivamente, de tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. World Health Organization. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018, 2018. [Acceso 28 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
3. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid. 2016.
4. Soliman P, Oh J, Schmeler K, Sun C, Slomovitz B, Gershenson D, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):575-80.
5. Constantine G, Kessler G, Graham S, Goldstein S. Increased incidence of endometrial cancer following the women's health initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):237-43.

6. Smrz S, Calo C, Fisher J, Salani R. An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):506.
7. Sant M, Chirlaque Lopez M, Agresti R, Sanchez Perez M, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2191-205.
8. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):12-39.
9. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsene E, Huguet F, Coutant C, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br J Cancer.* 2015;112(5):793-801.
10. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack A, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.
11. Leon-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit V, McAlpine J, McConechy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol.* 2020;250(3):312-22.
12. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, Al-Obaidy K, Bandyopadhyay S, Morris R, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):467-74.
13. Kommoss S, McConechy M, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180-8.
14. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018;244(5):538-49.
15. Stelloo E, Bosse T, Nout R, MacKay H, Church D, Nijman H, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015;28(6):836-44.

16. Jamieson A, Thompson E, Huvila J, Gilks C, McAlpine J. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(6):907-13.
17. de Jonge M, Auguste A, van Wijk L, Schouten P, Meijers M, Ter Haar N, et al. Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):1087-97.
18. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/NEU (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928-35.
19. de Jonge M, de Kroon C, Jenner D, Oosting J, de Hullu J, Mourits M, et al. Endometrial cancer risk in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations: multicenter cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(9):1203-11.
20. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
21. McAlpine J, Chiu D, Nout R, Church D, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021;127(14):2409-22.
22. Howitt B, Shukla S, Sholl L, Ritterhouse L, Watkins J, Rodig S, et al. Association of Polymerase E-mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1319-23.
23. Reijnen C, Kusters-Vandeveldel H, Prinsen C, Massuger L, Snijders M, Kommos S, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):124-30.
24. Le D, Uram J, Wang H, Bartlett B, Kemberling H, Eyring A, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
25. Leon-Castillo A, de Boer S, Powell M, Mileshekin L, Mackay H, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial

cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-97.

26. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.

27. Kurnit K, Kim G, Fellman B, Urbauer D, Mills G, Zhang W, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol.* 2017;30(7):1032-41.

28. Leslie K, Filiaci V, Mallen A, Thiel K, Devor E, Moxley K, et al. Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1):113-21.

29. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Siegenthaler F, Mueller M, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;162(2):394-400.