

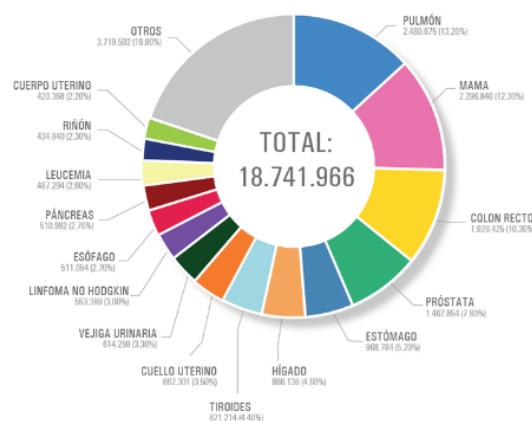
# CÁNCER DE ENDOMETRIO: "LA REVOLUCIÓN MOLECULAR"

*Marian Fernández Cruz*

*22/10/2025*

## 1. Introducción

El cáncer de endometrio (CE) constituye la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados y representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el sexto cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres y su incidencia ha mostrado un incremento sostenido en las últimas décadas. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres posmenopáusicas, con un pico de incidencia entre los 65 y 75 años. En España, el cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente y ocupa el segundo lugar en mortalidad por detrás del cáncer de ovario [1-3].



En Europa, la incidencia anual es de aproximadamente 20,2 por 100.000 mujeres, con una mortalidad de 3,7 por 100.000 mujeres por año. El aumento progresivo de su incidencia se relaciona con la mayor exposición a factores de

riesgo, especialmente el incremento del índice de masa corporal (IMC) en la población. El riesgo relativo aumenta en un 21 % con un IMC entre 22 y 27, en un 43 % con un IMC entre 27,5 y 29,5, y hasta en un 273 % cuando el IMC supera los 30. Otros factores asociados incluyen la hipertensión arterial, la hiperinsulinemia, la exposición prolongada a estrógenos sin oposición, la nuliparidad y el uso prolongado de tamoxifeno [1,3].

El síntoma cardinal del cáncer de endometrio es el sangrado uterino postmenopáusico, que debe ser evaluado mediante ecografía transvaginal para valorar el grosor endometrial. Un espesor mayor de 3 mm requiere la obtención de una biopsia endometrial, habitualmente mediante cánula de Cornier, para confirmar el diagnóstico histológico. Aunque la prevalencia de sangrado postmenopáusico en mujeres con cáncer de endometrio alcanza el 91 %, el riesgo de que una mujer con sangrado postmenopáusico presente un cáncer de endometrio es de aproximadamente el 9 % [1].

A pesar de que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos —con enfermedad confinada al útero en cerca del 80 % de los casos— y de que la supervivencia global a cinco años supera el 80–85 %, esta neoplasia no debe considerarse una enfermedad de bajo riesgo. Determinados subtipos histológicos y un porcentaje significativo de pacientes en estadio clínico temprano pueden presentar desenlaces adversos o recaer. Se estima que alrededor del 20 % de las pacientes diagnosticadas en estadios iniciales experimentarán recurrencia o tendrán un pronóstico desfavorable [1-4].

El manejo de esta neoplasia ha evolucionado significativamente con el tiempo. Si bien el tratamiento quirúrgico continúa siendo la piedra angular en la mayoría de los casos, la incorporación de herramientas diagnósticas moleculares ha revolucionado la estratificación pronóstica, la selección terapéutica y la individualización del tratamiento adyuvante. La identificación de biomarcadores predictivos y pronósticos ha permitido refinar la clasificación de riesgo y establecer estrategias terapéuticas más precisas.

## 2. Clasificación histopatológica tradicional del cáncer de endometrio

Durante décadas, la clasificación histopatológica ha sido la base para la estratificación pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer de endometrio. El sistema dualista propuesto por Bokhman dividió a los carcinomas endometriales en dos grandes grupos según sus características clínicas, hormonales, histológicas y pronósticas: tipo I y tipo II.

- **Tipo I:** Representa aproximadamente el 70 % de los cánceres de endometrio. Se asocia con hiperestrogenismo y suele presentarse en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas con antecedentes de anovulación crónica, obesidad y síndrome metabólico. El subtipo histológico predominante es el carcinoma endometriode, generalmente

bien o moderadamente diferenciado, con un pronóstico favorable y una evolución clínica más indolente.

- **Tipo II:** Comprende carcinomas serosos, de células claras y otros subtipos no endometrioides. Se presenta típicamente en mujeres de mayor edad sin antecedentes de exposición estrogénica. Estos tumores son más agresivos, de alto grado, con mayor propensión a la diseminación extrauterina, recidiva temprana y peor pronóstico. Las tasas de recurrencia pueden superar el 50 % incluso en estadios iniciales.

Aunque la clasificación de Bokhman proporcionó un marco conceptual útil y ha guiado el manejo clínico durante décadas, presenta limitaciones importantes. Su reproducibilidad interobservador es limitada, y ambos tipos incluyen grupos heterogéneos desde el punto de vista molecular y clínico. Esta heterogeneidad ha dificultado el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas y ha limitado la precisión pronóstica. Además, la creciente evidencia sobre el papel de las alteraciones genómicas y epigenéticas ha puesto de manifiesto la necesidad de una clasificación más precisa que refleje la biología tumoral [1,3,5].

### 3. La revolución molecular: de la histología al genoma.

El conocimiento del cáncer de endometrio ha experimentado un cambio paradigmático en la última década, pasando de una clasificación histopatológica tradicional a un modelo de estratificación basado en la biología molecular. Este cambio ha transformado la comprensión de la enfermedad, la predicción del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

El punto de inflexión en esta transición se produjo en 2013 con la publicación del proyecto **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**, que caracterizó el paisaje genómico del cáncer de endometrio a partir de un análisis integral de más de 370 tumores. Este estudio identificó **cuatro subgrupos moleculares con perfiles genómicos, epigenéticos y transcriptómicos distintos**, cada uno con implicaciones pronósticas y terapéuticas específicas. La introducción de esta clasificación ha supuesto una auténtica revolución en la oncología ginecológica, sentando las bases para la medicina de precisión en este tumor [1,3,5].

Dada la complejidad y el coste de la secuenciación genómica extensa (TCGA), se ha desarrollado una **alternativa pragmática** para la clasificación molecular en la práctica quirúrgica rutinaria. Esta se basa en un pequeño número de marcadores bien establecidos (MSH6, PMS2 y p53) mediante inmunohistoquímica (IHC), en combinación con el análisis dirigido de *hotspots* (mutaciones puntuales) de POLE, que nos permite además realizar un pre-screening del síndrome de Lynch, ya que incorpora MMR. El uso de estos marcadores subrogados ha demostrado una buena correlación con el resultado clínico y ha establecido su valor pronóstico en una larga serie de publicaciones [1].

## 4. Clasificación molecular del cáncer de endometrio

La clasificación molecular del carcinoma endometrial, derivada del análisis del TCGA, distingue cuatro subgrupos principales: **POLE-ultramutado (POLEmut)**, **MMRd/MSI-H (hipermutado)**, **NSMP (perfil molecular no específico)** y **p53abn (alto número de copias)**. Cada uno presenta características biológicas, histológicas y clínicas diferenciadas, con implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas.

### 4.1. POLE-ultramutado (POLEmut)

Este subgrupo, que representa entre el 5 % y el 15 % de los carcinomas endometriales, se caracteriza por mutaciones patogénicas en el dominio exonucleasa de la ADN polimerasa épsilon (POLE). Estas alteraciones comprometen la actividad de corrección de errores durante la replicación del ADN, generando una carga mutacional muy elevada (>100 mutaciones por megabase) y una baja frecuencia de alteraciones del número de copias.

Los tumores POLEmut suelen asociarse con histología endometrioide, a menudo de alto grado, aunque también pueden presentar morfologías ambiguas. A pesar de su grado histológico elevado, este subgrupo tiene el **mejor pronóstico** de todos, con tasas de supervivencia excepcionales independientemente del estadio, el tipo histológico o el tratamiento adyuvante administrado. La elevada carga mutacional desencadena una intensa respuesta inmunitaria antitumoral, con infiltración linfocítica prominente, lo que podría explicar su evolución favorable.

Desde el punto de vista clínico, las pacientes con carcinomas POLEmut en estadios I y II se consideran de **bajo riesgo**, y no se recomienda tratamiento adyuvante. Incluso en estadios avanzados (III), puede plantearse la **desescalada terapéutica**, aunque los datos actuales son limitados. La identificación de estas mutaciones requiere técnicas de secuenciación, como NGS o Sanger, centradas en exones críticos del gen POLE. La detección de variantes patogénicas específicas confirma la pertenencia a este subgrupo [1,5].

### 4.2. MMR-deficiente / MSI-H (hipermutado)

Los carcinomas con deficiencia en el sistema de reparación de errores de apareamiento (MMRd) o con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) representan aproximadamente el 25–30 % de los casos. Este grupo se caracteriza por una carga mutacional elevada (10–100 mut/Mb) y una alta frecuencia de inserciones y deleciones, aunque con escasas alteraciones en el número de copias.

La MSI resulta de la pérdida de función de los genes del sistema MMR (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6), encargados de corregir errores de replicación del ADN. Su deficiencia conduce a la acumulación de mutaciones en secuencias

microsatélites. Aproximadamente el 10 % de los carcinomas MMRd y el 3 % de todos los carcinomas endometriales se asocian con el **síndrome de Lynch**, un trastorno autosómico dominante que aumenta diez veces el riesgo de cáncer de endometrio.

Histológicamente, estos tumores suelen ser endometrioides, con alto grado, elevado índice mitótico, heterogeneidad morfológica y frecuente invasión linfovascular. Suelen localizarse en el segmento uterino inferior y pueden asociarse con cáncer de ovario sincrónico. El pronóstico es **intermedio** y depende del estadio y otros factores clínico-patológicos.

La detección del estado MMRd se realiza habitualmente mediante inmunohistoquímica para las proteínas MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6. La pérdida dual de MLH1 y PMS2 suele indicar un origen esporádico, mientras que la pérdida aislada de MSH2/MSH6 o MSH6/PMS2 sugiere un origen germinal asociado al síndrome de Lynch. La identificación de tumores MMRd tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, ya que estos tumores responden favorablemente a los inhibidores de puntos de control inmunitario. El cribado de síndrome de Lynch se recomienda en todos los casos de cáncer de endometrio (la identificación del estado MMR constituye el **primer paso en el cribado universal del síndrome de Lynch**, independientemente de la edad o del subtipo histológico) [1,5].

#### 4.3. p53-anormal (p53abn, número de copias alto)

Este subgrupo, que representa entre el 20 % y el 28 % de los carcinomas endometriales, se caracteriza por una baja carga mutacional (<10 mut/Mb) y una elevada frecuencia de alteraciones del número de copias. En la mayoría de los casos (aproximadamente el 90 %), se observan mutaciones en el gen TP53.

Los tumores p53abn se asocian con histologías de alto grado, incluyendo carcinomas serosos, carcinosarcomas y carcinomas de células claras. Este grupo presenta el **peor pronóstico clínico** de todos, con alta agresividad, elevada tasa de recidiva y baja supervivencia global. En consecuencia, se clasifican como tumores de alto riesgo, y se recomienda un tratamiento adyuvante intensivo que combine radioterapia externa y quimioterapia.

La inmunohistoquímica de p53 es el método estándar para identificar este subgrupo. Los patrones anormales incluyen sobreexpresión nuclear difusa, ausencia completa de tinción (patrón nulo) o tinción citoplasmática aberrante. Estos hallazgos reflejan mutaciones subyacentes en TP53 y son altamente predictivos del comportamiento clínico.

Además, algunos tumores p53abn pueden presentar sobreexpresión de HER2 o deficiencia en la recombinación homóloga, lo que los convierte en candidatos potenciales para terapias dirigidas con inhibidores de HER2 o inhibidores de PARP. La incorporación de estas estrategias terapéuticas puede mejorar significativamente los resultados en este grupo de mal pronóstico [1,5].

#### 4.4. NSMP (perfil molecular no específico)

El grupo NSMP, que representa aproximadamente el 50 % de todos los carcinomas endometriales, constituye un diagnóstico por exclusión. Estos tumores no presentan mutaciones en POLE, deficiencia en el sistema MMR ni alteraciones en p53. Su carga mutacional y el número de alteraciones genómicas son bajos, y suelen mostrar alteraciones en las vías PI3K y WNT.

La mayoría de los tumores NSMP son endometrioides de bajo grado y se asocian con un **pronóstico intermedio**, aunque presentan una gran heterogeneidad clínica. El espectro va desde carcinomas indolentes asociados con obesidad y exceso estrogénico hasta histotipos raros y agresivos con desenlaces desfavorables. El pronóstico depende en gran medida del estadio y de características adicionales, como la expresión hormonal o la sobreexpresión de L1CAM.

En este grupo, la expresión del receptor de estrógenos (ER) tiene un valor pronóstico significativo. La alta expresión se asocia con un excelente pronóstico, mientras que la baja expresión indica un riesgo mayor de recurrencia. Asimismo, la sobreexpresión de L1CAM es un marcador de alto riesgo, incluso en tumores NSMP, y puede justificar estrategias terapéuticas más agresivas [1,5].

### 5. Tumores con múltiples firmas moleculares

Alrededor del 3–5 % de los carcinomas endometriales presentan más de una alteración molecular definitiva y se conocen como **tumores con múltiples clasificadores**. Entre ellos, los más frecuentes son los tumores MMRd/p53abn, seguidos de POLEmut/MMRd, POLEmut/p53abn y POLEmut/MMRd/p53abn. Estudios recientes han demostrado que el comportamiento clínico de estos tumores suele estar determinado por la alteración con mayor impacto pronóstico: los tumores POLEmut/p53abn se comportan como POLEmut, mientras que los MMRd/p53abn se asemejan a los MMRd.

La evidencia clínica y genómica sostiene una **jerarquía de impacto**:  
**POLEmut > MMRd > p53abn.**

En consecuencia:

- **POLEmut/p53abn se comporta como POLEmut** (excelente pronóstico).
- **MMRd/p53abn se comporta como MMRd** (intermedio).
- La presencia de **TP53** mutado en tumores **POLEmut** o **MMRd** suele ser un **evento tardío** que **no** modifica el desenlace clínico.

Este conocimiento es esencial para evitar decisiones terapéuticas erróneas, como el sobret ratamiento de tumores con mutaciones secundarias en TP53, que probablemente no afecten al resultado clínico. Por ello, se recomienda interpretar

los resultados de inmunohistoquímica de MMR y p53 en el contexto del estado mutacional de POLE [1,3,5].

## 6. Algoritmo diagnóstico molecular en el carcinoma de endometrio

El diagnóstico molecular puede realizarse de forma eficiente mediante un **algoritmo secuencial y jerárquico** utilizando técnicas accesibles como la inmunohistoquímica (IHC) y la secuenciación dirigida.

El algoritmo diagnóstico se basa en un enfoque secuencial y jerárquico que optimiza recursos y maximiza el rendimiento diagnóstico. Este enfoque consiste en:

1. **Análisis de mutaciones en POLE (POLEmut):** primer paso, dado su valor pronóstico favorable y su capacidad para modificar decisiones terapéuticas.
2. **Evaluación del sistema de reparación de errores del ADN (MMR):** mediante inmunohistoquímica para las proteínas MMR (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6).
3. **Determinación del estado de p53:** mediante inmunohistoquímica, como marcador sustituto de mutación en TP53.
4. **Asignación al grupo NSMP:** en ausencia de mutaciones POLE, deficiencia MMR o anormalidades en p53.

Este esquema secuencial permite clasificar la mayoría de los carcinomas endometriales sin necesidad de técnicas genómicas complejas, con un alto grado de correlación con los resultados del TCGA.

### Aplicación clínica del algoritmo molecular

La secuenciación de estos pasos diagnósticos permite integrar la información molecular en el informe anatomopatológico estándar, aportando datos pronósticos, predictivos y terapéuticos esenciales. En la práctica clínica, esta clasificación:

- Facilita la **estratificación pronóstica** con mayor precisión que la histología tradicional.
- Permite **identificar pacientes con síndrome de Lynch**, con implicaciones familiares y terapéuticas.
- Informa la **selección y escalada/desescalada del tratamiento adyuvante**, optimizando el equilibrio entre eficacia y toxicidad.
- Ayuda a seleccionar pacientes candidatos a **inmunoterapia (MMRd)**, **terapias dirigidas (HER2 en p53abn)** o **estrategias de desescalada terapéutica (POLEmut)**.

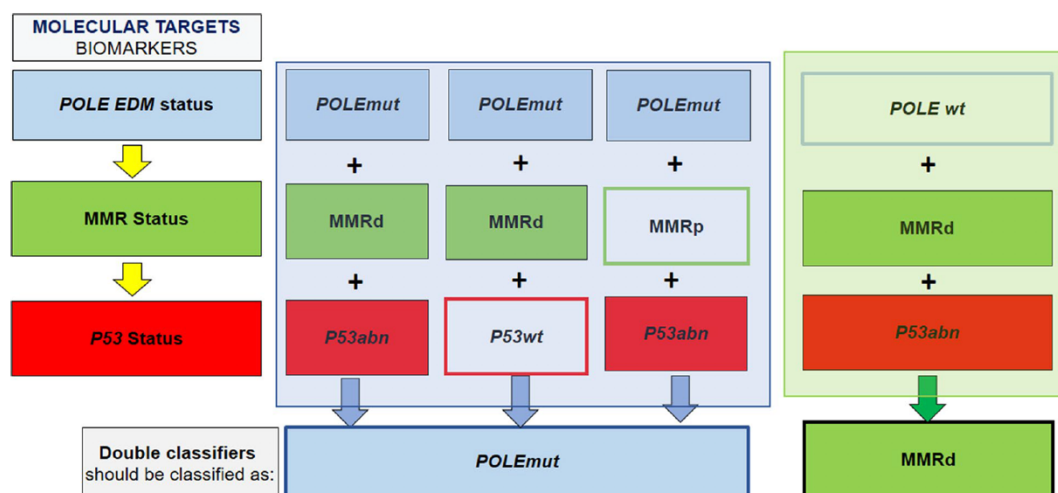


Tabla con dobles clasificadores procedente de la guía ESMO

Las guías recomiendan realizar la clasificación molecular en todas las muestras de patología de CE independientemente del tipo histológico. Si bien el algoritmo de clasificación es secuencial, la práctica para obtener los datos es, a menudo, la solicitud inicial de los marcadores subrogados clave de manera integrada, especialmente la inmunohistoquímica (IHC), debido a su rentabilidad y accesibilidad, es decir, solicitar los marcadores IHQ clave (p53 y MMR) junto con el análisis de POLE (especialmente en tumores de alto grado o alto riesgo) de forma integrada en la muestra diagnóstica (biopsia o curetaje) para obtener información pronóstica temprana y guiar el manejo quirúrgico y adyuvante [1,3,6].

### Qué hacemos en nuestro centro

- **POLE.** Determinamos las mutaciones de *POLE* mediante PCR en plataforma Biocartis, por su rapidez y coste, nos ofrece resultado en ~3 días por 200 € aproximadamente. En comparación, la NGS puede tardar  $\geq 1$  mes con un coste de 600–800€. La limitación de la PCR es que detecta solo las variantes incluidas en el kit (cubre las 11 mutaciones de las guías y algunas adicionales), mientras que la NGS analiza todo el gen y, además, un panel ampliado ( $\approx 160$  genes).
- **MMR/MSI.** Para microsatélites seguimos un enfoque escalonado: IHQ inicial evaluando MSH6 y PMS2 (existe evidencia que respalda el uso de solo dos anticuerpos). En casos dudosos o discordantes, complementamos con PCR o NGS (preferimos PCR por los mismos motivos de rapidez y coste que en *POLE*).

- **P53 se determina mediante inmunohistoquímica.** En caso equívoco se realizaría secuenciación de TP53.
- **Receptores hormonales.** Valoramos **receptores de estrógenos (RE)** y **progesterona (RP)** por **IHQ**, **informando intensidad de tinción y porcentaje de células positivas.**

Desde que disponemos de PCR, a **todo adenocarcinoma de endometrio**, independientemente del grado histológico, aplicamos un protocolo que incluye **POLE, p53, MSH6, PMS2, RE y RP.** De forma adicional, solicitamos **citoqueratina 19** cuando se plantea **ganglio centinela por técnica OSNA.** Si se requieren más datos para definir el **histotipo**, pedimos **otros marcadores no pronósticos.**

## 7. Aplicación clínica: Estratificación de riesgo, implicaciones quirúrgicas y tratamiento adyuvante

La incorporación de la clasificación molecular en la práctica clínica ha transformado de forma significativa la evaluación pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer de endometrio. Tradicionalmente, la estratificación del riesgo se basaba exclusivamente en factores clínico-patológicos como la edad, el tipo y grado histológico, la profundidad de la invasión miometrial y la presencia de invasión linfovascular (LVSI). Si bien estos factores continúan siendo fundamentales, se ha demostrado que la integración de la biología tumoral mejora sustancialmente la precisión en la predicción del riesgo de recurrencia y la selección del tratamiento adyuvante [1,3].

Uno de los avances más importantes en este sentido ha sido la actualización de la **clasificación FIGO 2023**, que, siguiendo las recomendaciones de la **Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020)**, incorpora parámetros que reflejan la biología tumoral—incluyendo los subtipos histológicos, la LVSI, y la clasificación molecular— junto con refinamientos anatómicos tradicionales. Este nuevo sistema representa un cambio conceptual profundo, ya que reconoce el valor pronóstico y predictivo de los perfiles moleculares e integra esta información en la estadificación y en la planificación terapéutica.

La clasificación molecular es particularmente relevante en las histologías de alto grado, en las que la estratificación del riesgo puede cambiar de forma significativa en función del perfil genómico. A partir de esta integración se han definido cuatro grupos pronósticos principales, basados en el riesgo de recurrencia a 5 años:

- **Riesgo bajo:** < 8%
- **Riesgo intermedio:** 8–14%
- **Riesgo intermedio-alto:** 15–24%
- **Riesgo alto:** ≥ 25%

La categoría de **riesgo alto** se asigna a partir del estadio **IIC** y está estrechamente vinculada a características moleculares adversas, como la presencia de mutaciones en **TP53 (p53abn)** o histologías de alto grado. La combinación de esta estratificación con el estado molecular del tumor ha permitido redefinir las indicaciones y objetivos de la terapia adyuvante [3].

### 7.1. La clasificación molecular como eje pronóstico

La clasificación molecular ha pasado de ser un parámetro complementario a constituir un elemento central de la estadificación y de la definición de los grupos de riesgo. Actualmente, la asignación pronóstica se realiza combinando la estadificación anatómica FIGO con el subtipo molecular del tumor:

Este enfoque integrado permite definir con mayor precisión los grupos pronósticos e identificar subpoblaciones con comportamientos biológicos y necesidades terapéuticas diferentes, siendo especialmente relevante en carcinomas de alto grado, donde el perfil molecular puede modificar sustancialmente el riesgo asignado.

### 7.2. Impacto en la estadificación: la anotación molecular

Cuando la clasificación molecular es conocida, la estadificación anatómica se complementa con una **anotación "m"** (de molecular), seguida del subtipo identificado. Este cambio no es meramente nominal: tiene implicaciones directas en la asignación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas. Existen dos ejemplos paradigmáticos que ilustran cómo la biología puede alterar la interpretación del estadio anatómico:

- **IAm POLEmut:** Tumores en estadios I o II con mutación patogénica en POLE, que se reclasifican como **bajo riesgo** debido a su excelente pronóstico, independientemente del estadio anatómico inicial.
- **IICm p53abn:** Tumores en estadios I o II con alteración en p53 e invasión miometrial, que se reclasifican como **alto riesgo** por su biología agresiva, incluso en etapas tempranas.

### 7.3. Biomarcadores secundarios y refinamiento del riesgo

Además de los cuatro subtipos principales, otros marcadores como el **receptor de estrógeno (ER)** contribuyen a refinar la estratificación, especialmente dentro del grupo **NSMP**. La determinación inmunohistoquímica del ER permite subdividir este grupo intermedio en dos categorías con implicaciones clínicas distintas [3,5]:

- **Bajo/Intermedio:** Tumores de bajo grado y ER positivos.

- **Intermedio-Alto/Alto:** Tumores de alto grado o ER negativos.

#### 7.4. Implicaciones quirúrgicas de la clasificación molecular

La incorporación de biomarcadores moleculares no solo redefine el riesgo pronóstico, sino que tiene repercusiones directas sobre las decisiones quirúrgicas, especialmente en la extensión de la cirugía, la estrategia de estadificación ganglionar y la preservación de órganos [3].

- **Estrategia ganglionar guiada por el riesgo**

La **biopsia del ganglio centinela (BSGC)** se recomienda para la estadificación en todos los casos con enfermedad aparentemente confinada al útero (estadios I y II). La técnica preferida es la inyección cervical con verde de indocianina, y el análisis debe incluir **ultra-estadiaje** para mejorar la precisión diagnóstica.

En caso de fallo de la BSGC, la conducta varía según el grupo de riesgo:

- **Alto o intermedio-alto:** Linfadenectomía sistemática (LND) lado-específica. Ej.: tumores IICm p53abn.
- **Intermedio:** La linfadenectomía sistemática puede considerarse.
- **Bajo:** En tumores POLEmut (como IAm POLEmut), podría considerarse la desescalada y evitar la LND sistemática, aunque se recomienda intentar siempre la BSGC.

- **Preservación ovárica y desescalada quirúrgica**

La clasificación molecular también permite una **cirugía más conservadora** en casos seleccionados.

- **Preservación ovárica:** Puede considerarse en mujeres premenopáusicas <45 años con estadios IA1 o IA2 y bajo riesgo molecular.
- Se recomienda **salpinguectomía bilateral** si se preservan los ovarios.
- Está contraindicada en portadoras de mutaciones germinales asociadas a **síndrome de Lynch**, por el alto riesgo de cáncer de ovario.

- **Cirugía en tumores de alto riesgo y enfermedad avanzada**

En tumores biológicamente agresivos, como los **p53abn**, la cirugía debe orientarse a lograr una **citorreducción completa (R0)** si es factible con morbilidad aceptable.

- En **estadios III y IV**, la linfadenectomía sistemática no está indicada; solo deben extirparse los ganglios sospechosos.
- La **omentectomía** está indicada únicamente en carcinoma seroso, carcinosarcoma o carcinoma indiferenciado en estadios I y II.

- **Reintervención quirúrgica: impacto de la biología molecular**

La clasificación molecular también orienta la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas:

- **Bajo riesgo:** En casos con cirugía primaria incompleta y sin enfermedad residual, no se recomienda reintervención. El excelente pronóstico de los tumores POLEmut permite evitar procedimientos adicionales.
- **No bajo riesgo:** Si no se realizó estadificación ganglionar previa y la clasificación indica un riesgo mayor, puede plantearse BSGC o linfadenectomía solo si los resultados modifican la decisión adyuvante posterior.

2023 FIGO staging*			Molecular classification†				
			POLE <sup>mut</sup>	MMRd	NSMP low-grade and oestrogen receptor-positive	NSMP high-grade or oestrogen receptor-negative (or both)‡	p53abn
<b>I Confined to the uterine corpus</b>							
IA	IA1	Low-grade endometrioid, confined to polyp or endometrium (no myoinvasion)	IaM POLE <sup>mut</sup>			‡	IICm p53abn
	IA2	Low-grade endometrioid, myoinvasion <50%, no or focal lymphovascular space invasion	IaM POLE <sup>mut</sup>			‡	IICm p53abn
	IA3	Low-grade endometrioid carcinoma of the endometrium and ovary§				‡	
IB		Low-grade endometrioid, myoinvasion ≥50%, no or focal lymphovascular space invasion	IaM POLE <sup>mut</sup>			‡	IICm p53abn
IC		High-grade histologies¶, limited to polyp or endometrium	IaM POLE <sup>mut</sup>		NA		
<b>II Confined to the uterus</b>							
IIA		Low-grade endometrioid, invasion of the cervical stroma	IaM POLE <sup>mut</sup>			‡	IICm p53abn
IIB		Low-grade endometrioid, substantial lymphovascular space invasion	IaM POLE <sup>mut</sup>			‡	IICm p53abn
IIC		High-grade histologies¶, myoinvasion	IaM POLE <sup>mut</sup>	Myoinvasion <50%, no or focal lymphovascular space invasion	NA		IICm p53abn
			IaM POLE <sup>mut</sup>	Myoinvasion ≥50%, no or focal lymphovascular space invasion			
			IaM POLE <sup>mut</sup>	Cervical stromal invasion, no or focal lymphovascular space invasion			
			IaM POLE <sup>mut</sup>	Substantial lymphovascular space invasion			
<b>III Local spread, regional spread, or both</b>							
IIIA	IIIA1	Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria)					
	IIIA2	Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa					
IIIB	IIIB1	Metastasis or direct spread to the vagina, parametria, or both					
	IIIB2	Metastasis to the pelvic peritoneum					
IIIC	IIIC1	Pelvic lymph node metastasis					
	IIIC1i	Micrometastasis					
	IIIC1ii	Macrometastasis					
	IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis (up to renal vessels)					
	IIIC2i	Micrometastasis					
	IIIC2ii	Micrometastasis					

Figure 2. Continuation of table 1.

2023 FIGO staging*			Molecular classification†				
			POLE <sup>mut</sup>	MMRd	NSMP low-grade and oestrogen receptor-positive	NSMP high-grade or oestrogen receptor-negative (or both)‡	p53abn
<b>IV Locally advanced disease, metastatic disease, or both</b>							
IVA		Invasion of the mucosa and/or the intestinal mucosa					
<b>Metastatic disease or residual disease after surgery</b>							
III or IVA		With residual disease					
IVB		Peritoneal metastasis beyond the pelvis					
IVC		Distant metastasis					

*Tablas con estratificación del riesgo en función de estadiaje y subtipo molecular procedentes de las guías ESGO-ESTRO-ESP.*

## 8. Tratamiento adyuvante y terapias dirigidas en cáncer de endometrio

El tratamiento adyuvante en carcinoma endometrial tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia local y sistémica tras la cirugía primaria. La elección de la modalidad terapéutica depende del grupo de riesgo, el estadio, la histología y, cada vez más, del perfil molecular del tumor. Las estrategias disponibles incluyen:

- **Radioterapia externa (EBRT):** para el control locorregional, especialmente en pelvis.
- **Braquiterapia vaginal (VBT):** para reducir el riesgo de recurrencia vaginal con menor toxicidad.
- **Quimioterapia (ChT):** para prevenir recurrencias sistémicas en pacientes con alto riesgo.
- **Inmunoterapia y terapias dirigidas:** en subgrupos moleculares específicos

### 8.1. Principios generales: por qué la biología importa

La incorporación de la **clasificación molecular** ha transformado de forma profunda el enfoque terapéutico del cáncer de endometrio. Ya no basta con conocer el estadio ni la histología del tumor: hoy sabemos que su **biología y sus biomarcadores** son determinantes tanto para el pronóstico como para la respuesta al tratamiento.

Un hito clave fue el **ensayo PORTEC-3**, que comparó radioterapia externa con quimiorradioterapia en cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto y alto. El análisis retrospectivo aplicando la clasificación molecular reveló que los tumores con **alteraciones en p53 (p53abn)** se benefician significativamente de la quimioterapia añadida a la radioterapia, con mejoras tanto en la supervivencia libre de progresión como en la global. Por el contrario, los tumores **POLEmut** mostraron un pronóstico excelente independientemente del tratamiento recibido, lo que sugiere que podrían beneficiarse de estrategias de **desescalada terapéutica**. Los demás subgrupos mostraron beneficios intermedios o limitados.

Estos hallazgos llevaron a que en 2020 las sociedades **ESGO** (Sociedad Europea de Ginecología Oncológica), **ESTRO** (Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología) y **ESP** (Sociedad Europea de Patología) recomendaran incorporar la clasificación molecular a la toma de decisiones terapéuticas siempre que sea posible, recomendación que ha sido adoptada por múltiples guías internacionales.

Actualmente, el ensayo prospectivo **RAINBO** busca validar estrategias terapéuticas personalizadas integrando la clasificación molecular: manejo expectante sin adyuvancia para los **POLEmut**, tratamiento estándar seguido de **mantenimiento con olaparib o placebo** en los **p53abn**, **terapia hormonal adyuvante** en los **NSMP** e **inmunoterapia** postoperatoria en los **MMRd**.

En conjunto, estos avances representan un paso decisivo hacia una **oncología de precisión en el cáncer de endometrio**, en la que el subtipo molecular guía tanto la intensidad como el tipo de tratamiento. De esta forma:

- Los **POLEmut** se asocian a un pronóstico excelente incluso con factores adversos y permiten desescalar la terapia;
- Los **MMRd** tienen un pronóstico intermedio y pueden beneficiarse de inmunoterapia en enfermedad avanzada o recurrente;
- Los **p53abn** presentan peor pronóstico y requieren un abordaje intensivo con quimiorradioterapia;
- Los **NSMP** muestran un pronóstico intermedio heterogéneo, cuyo riesgo puede refinarse con biomarcadores secundarios como ER o L1CAM, y que suelen beneficiarse de braquiterapia.

## 8.2. Inmunoterapia: el papel del sistema inmune

La **inmunoterapia** ha cambiado el manejo del cáncer de endometrio avanzado o recurrente, especialmente en tumores con **deficiencia del sistema de reparación del ADN (MMRd)** o con **inestabilidad de microsatélites (MSI-H)**.

Estos tumores presentan una alta carga mutacional y generan muchos neoantígenos, lo que los hace más visibles al sistema inmune.

- **MMRd o MSI-H**: responden muy bien a **anti-PD-1** como **pembrolizumab** o **dostarlimab** en monoterapia.
- **MMRp o MSS (sistema MMR competente)**: tienen menos mutaciones y responden peor a la inmunoterapia sola. En estos casos, se ha demostrado eficacia combinando **pembrolizumab con lenvatinib**, un inhibidor de tirosina quinasa que potencia la respuesta inmune.

### Indicaciones principales:

- Enfermedad recurrente o avanzada tras platinos.
- Posible uso en primera línea en ensayos clínicos.

### 8.3. HER2: terapias dirigidas en tumores serosos y p53abn

El gen **HER2** puede estar amplificado en hasta un 30% de los carcinomas serosos y en un porcentaje de tumores **p53abn**. Esta alteración está relacionada con un **peor pronóstico**, pero también abre la puerta a terapias dirigidas.

- **Trastuzumab**, combinado con carboplatino y paclitaxel, ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión en tumores HER2 positivos.
- En casos resistentes, se están desarrollando nuevos tratamientos como **trastuzumab-deruxtecán**, un conjugado anticuerpo-fármaco con actividad prometedora.

#### Cuándo testarlo:

- En todos los **carcinomas serosos, carcinosarcomas** y tumores **p53abn avanzados o recurrentes**.

### 8.4. Alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR

Esta vía está alterada en más de la mitad de los cánceres de endometrio, especialmente en los tumores endometrioides y p53abn. Su activación favorece el crecimiento tumoral y la resistencia a tratamientos.

#### Opciones terapéuticas:

- **Everolimus (inhibidor de mTOR)**, especialmente útil en combinación con **hormonoterapia** en tumores ER positivos.
- **Inhibidores de PI3K o AKT** están en estudio clínico.
- En el futuro, podrían combinarse con inmunoterapia o terapias anti-HER2.

### 8.5. Terapia hormonal: papel en tumores seleccionados

La terapia hormonal es una opción eficaz, especialmente en mujeres con:

- Tumores **endometrioides de bajo grado**.
- Alta expresión de **receptores de estrógeno y progesterona (ER/PR)**.
- Enfermedad recurrente de crecimiento lento o bajo volumen tumoral.

#### Fármacos más utilizados:

- Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona o megestrol).
- Inhibidores de aromatasa, tamoxifeno o fulvestrant.
- Combinación con inhibidores de mTOR para superar resistencia.

#### Aplicaciones especiales:

En pacientes jóvenes seleccionadas, el uso del **sistema intrauterino con levonorgestrel** puede considerarse en estrategias conservadoras de fertilidad.

## 8.6. Inhibidores de CDK4/6

Estos fármacos, como **palbociclib**, bloquean el ciclo celular y han mostrado eficacia cuando se combinan con terapia hormonal en tumores **ER positivos recurrentes**.

Están en investigación en cáncer de endometrio y podrían convertirse en una opción futura para pacientes seleccionadas.

## 8.7. Múltiples clasificadores: cómo tratarlos

Algunos tumores presentan más de una alteración molecular (por ejemplo, **POLEmut/p53abn** o **MMRd/p53abn**). En estos casos, la evidencia indica que:

- **POLEmut** domina sobre las demás alteraciones → pronóstico excelente, posible desescalada.
- **MMRd** domina sobre p53abn → se comportan como MMRd y pueden beneficiarse de inmunoterapia.

Interpretar correctamente estos casos evita tratamientos innecesarios o excesivos.

## 8.8. Biomarcadores secundarios: refinando el riesgo

Además de los marcadores principales, otros biomarcadores ayudan a afinar el pronóstico, sobre todo en el grupo **NSMP**:

- **L1CAM**: su sobreexpresión indica alto riesgo de recurrencia, incluso en tumores de bajo grado.
- **ER/PR**: alta expresión indica mejor pronóstico y posible respuesta a hormonoterapia; baja expresión se asocia con tumores más agresivos.
- **CTNNB1 ( $\beta$ -catenina)**: su mutación puede indicar mayor riesgo de recaída.

## 8.9 Clasificación molecular en el escenario paliativo

El conocimiento del perfil molecular también ha transformado el manejo del cáncer de endometrio en el contexto **avanzado o recurrente**, particularmente tras la progresión a terapias basadas en platino.

- En **tumores MMRp (competentes en reparación de errores)**, el estándar actual es la combinación de **pembrolizumab y lenvatinib**, que ha demostrado eficacia significativa en este escenario.
- En **tumores MMRd (deficientes en reparación de errores)**, se recomienda el uso de **monoterapia con inhibidores de puntos de**

**control inmunitario** (anti-PD-1 o anti-PD-L1), como **pembrolizumab** o **dostarlimab**, con altas tasas de respuesta objetiva y durabilidad clínica.

Los resultados de ensayos clave como **Keynote-775**, **Keynote-158** y **GARNET** respaldan el uso de estas estrategias inmunoterapéuticas, que han redefinido el estándar de tratamiento en enfermedad recurrente.

Además, cuatro ensayos clínicos aleatorizados recientes han demostrado que la adición de **terapias anti-PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab)** o **anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab)** al tratamiento estándar mejora significativamente la **supervivencia libre de progresión**. Aunque el beneficio se observó en la población general, fue **particularmente marcado en los tumores MMRd**, confirmando el papel del estado molecular como biomarcador predictivo clave [1,3].

## Conclusiones

La irrupción de la clasificación molecular en el cáncer de endometrio ha supuesto un cambio de paradigma sin precedentes en la oncología ginecológica. Tradicionalmente abordado desde un enfoque histopatológico, el carcinoma endometrial se entiende hoy como una enfermedad profundamente heterogénea en su biología, comportamiento clínico y respuesta terapéutica. La incorporación de biomarcadores moleculares ha permitido trascender las limitaciones de la clasificación dual clásica, aportando información pronóstica, predictiva y diagnóstica que redefine la práctica clínica.

La integración sistemática de estos biomarcadores en los informes anatomopatológicos ha dado lugar a un nuevo concepto **histomolecular**, en el que los hallazgos morfológicos y genómicos se combinan para ofrecer una visión más precisa de la enfermedad. Este enfoque posibilita la **estratificación individualizada del riesgo**, ajustando las estrategias terapéuticas no solo al estadio o la histología, sino al perfil biológico específico del tumor. Así, subgrupos como **POLEmut** pueden beneficiarse de estrategias de **desescalada terapéutica**, mientras que los tumores **p53abn** justifican abordajes intensivos combinados con quimiorradioterapia o terapias dirigidas. Del mismo modo, la identificación de deficiencias en el sistema de reparación del ADN (MMRd) no solo tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, sino también familiares, al facilitar el diagnóstico del **síndrome de Lynch**.

La revolución molecular no se limita a los biomarcadores actualmente implementados. Nuevas herramientas, como las **biopsias líquidas**, permitirán en un futuro próximo un seguimiento dinámico de la enfermedad y la detección precoz de recurrencias. Paralelamente, la aplicación de **inteligencia artificial** en el análisis histopatológico y molecular promete ampliar la capacidad diagnóstica, identificando patrones morfológicos sutiles y combinaciones clonales que escapan al ojo humano, y mejorando la interpretación de datos complejos mediante el análisis computacional de imágenes.

En este contexto, el papel del patólogo se redefine y adquiere un carácter central: deja de ser un mero descriptor morfológico para convertirse en un **intérprete molecular**, capaz de integrar datos genómicos con la morfología y orientar decisiones terapéuticas en el seno de equipos multidisciplinares. Este cambio es esencial para la consolidación de la **medicina de precisión**, cuyo objetivo último es ofrecer a cada paciente el tratamiento más eficaz, con el menor riesgo de toxicidad y el máximo beneficio clínico.

En definitiva, los biomarcadores moleculares han transformado el abordaje del carcinoma endometrial, permitiendo pasar de un tratamiento uniforme a un manejo **personalizado y dinámico**, guiado por la biología tumoral. Esta evolución no solo optimiza los resultados clínicos, sino que inaugura una nueva era en la oncología ginecológica, donde la comprensión profunda del tumor es la base para diseñar estrategias terapéuticas más racionales, precisas y eficaces.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giorelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N, ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860–77.
2. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Damián Alarcón J, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Pérez Fidalgo JA, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24:625–34.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C, Espenel S, Fagotti A, Fotopoulou C, Gattius S, González-Martin A, Lax S, Levy B, Lorusso D, Macchia G, Marth C, Morice P, Oaknin A, Raspollini MR, Schwameis R, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Planchamp F, Nout RA. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025;26:e423–35.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2023.* Madrid: SEGO; 2023. ISBN: 978-84-09-40278-6.
5. Vrede SW, van Weelden WJ, Visser NCM, Bulten J, van der Putten LJM, van de Vijver K, Santacana M, Colas E, Gil-Moreno A, Moiola CP, Mancebo G, Krakstad C, Trovik J, Haldorsen IS, Huvila J, Koskas M, Weinberger V, Bednarikova M, Hausnerova J, van der Wurff AA, Matias-Guiu X, Amant F, ENITEC Consortium, Snijders MPLM, Küsters-Vandeveldde HVN, Reijnen C, Pijnenborg JMA. Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;161:787–94.
6. Nagel J, Paschoalini RB, Sodré Dias Barreto P, Haydn Credidio C, Paulino E, Estevez-Diz MD. Predictive biomarkers in endometrial carcinomas: a review of their relevance in daily anatomic pathology. *Surg Exp Pathol.* 2024;7:21.