

## ESTRATEGIAS EN EL DIAGNOSTICO MOLECULAR DEL CANCER DE ENDOMETRIO

Elena Cabezas López

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más frecuente en España, y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario. En los últimos años se ha experimentado un cambio continuo tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de esta enfermedad.

En 1983 Bokhman planteó la clasificación del cáncer de endometrio en 2 grupos (tipo I y tipo II) en base a diferencias epidemiológicas; la cual se solapaba con la clasificación de la OMS de 2014 en base a sus características histológicas. La OMS, en 2020, actualiza la clasificación histológica aconsejando abandonar la terminología de clasificación en tipo I y tipo II de Bokhman. En 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) publicó una caracterización molecular del CE, en la que se definían cuatro tipos de tumor diferentes en función de mutaciones genéticas, que podrían también diferenciarse por cambios inmunohistoquímicos. Actualmente se recomienda realizar el perfil molecular a todos los cánceres de endometrio, para establecer en que grupo de riesgo se clasifican, por la implicación que esto tiene en la indicación del tratamiento adyuvante.

### CLASIFICACIÓN MOLECULAR

La clasificación molecular del carcinoma de endometrio introducida por The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha supuesto el paso de una clasificación puramente morfológica a integrar un sistema morfológico y molecular. Esta clasificación permite la reasignación de una considerable proporción de pacientes en diferentes grupos de riesgo y en función de esto decidir el tratamiento adyuvante y/o sistémico.

El análisis de secuenciación del exoma permitió realizar una clasificación molecular del CE, en 4 subtipos genómicos: **POLE**, un subtipo ultramutado con histología mayoritariamente endometriode grado 3 y buen pronóstico; **inestabilidad de microsatélites (MSI)**, un subtipo hipermutado, generalmente endometriode grado 3 y carcinomas desdiferenciados / indiferenciados, con pronóstico intermedio; **número de copias (CNV) bajo**, compone la mayoría del resto de los casos de endometrioides, habitualmente de bajo grado, de pronóstico intermedio-bueno; **y CNV-alto**, compuesto habitualmente por los carcinomas serosos y un subgrupo de carcinomas endometrioides de alto grado. A raíz del estudio del TCGA se elaboró un modelo llamado ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), con el objetivo de poder identificar los 4 subtipos moleculares con una tecnología más accesible para los laboratorios de Anatomía Patológica (mediante la detección de mutaciones en POLE y el resto a través de inmunohistoquímica). Los 4 nuevos subtipos moleculares son: **POLEmut**, **MMRd**, **p53abn** y **NSMP**.

Se establecen los siguientes grupos subrogados:

#### 1. POLEmut

- Buen pronóstico
- Frecuencia 5-15%
- El estudio de este subgrupo debe hacerse mediante secuenciación, y es complejo y costoso, por lo que no todos los centros tienen acceso a este. Se pueden utilizar métodos de secuenciación como Sanger o NGS para identificar

mutaciones POLE en el dominio de exonucleasa (exones 9 a 14). Sin embargo, estas técnicas requieren mucho tiempo, son costosas, y requieren experiencia. Los métodos de secuenciación restringidos al análisis de las mutaciones del dominio de exonucleasa POLE, más fáciles de interpretar e implementar, con un tiempo de respuesta más rápido y un precio más asequible, podrían ser una alternativa válida a las técnicas de secuenciación de Sanger o NGS.

## 2. MMRd

- Pronóstico intermedio
- Frecuencia 20-30%
- Se analiza mediante inmunohistoquímica, evaluando la expresión de las proteínas reparadoras PMS2, MLH6, MLH1 y MSH2 usando anticuerpos monoclonales. La realización de PMS2 y MSH6 puede ser una alternativa coste efectiva, realizando sólo MLH1 y MSH2, en caso de que los anteriores sean anormales. En los casos de pérdida de expresión de MLH1/PMS2 debe comprobarse el estado de la hipermetilación del promotor de MLH1, y en ausencia de hipermetilación debe evaluarse la presencia de la mutación en línea germinal.
- El análisis molecular del estado de los microsatélites es una alternativa, pero es más caro y más laborioso.
- Detecta pacientes para el estudio germinal del síndrome de Lynch

## 3. P53abn

- Mal pronóstico
- Frecuencia 10-25%
- Es el marcador inmunohistoquímico subrogado de la mutación en TP53 (con una concordancia del 90.7-92.3%, aumentando al 94.5-95.1% si excluimos los carcinomas POLEmut y MMRd).

## 4. NSMP (Perfil molecular no específico)

- Pronóstico intermedio
- Frecuencia 30-60%
- Son los subtipos en los que hay ausencia de mutaciones en POLE, una expresión normal de p53 y una expresión normal de las proteínas reparadoras.

A diferencia de la histopatología, la subtipificación molecular del CE ofrece un sistema de clasificación objetivo y reproducible que ha demostrado tener valor pronóstico, pero también posibles implicaciones terapéuticas. En el estudio ProMisE, los tumores con mejor pronóstico fueron aquellos con mutaciones en el dominio exonucleasa de POLE, y los de peor, los que tenían el p53 alterado. Otros estudios han demostrado cómo algunos de estos subtipos moleculares (concretamente POLE y MSI) son más inmunogénicos, y podrían ayudar a seleccionar las pacientes que más se puedan beneficiar de la inmunoterapia en el caso de recaída.

Se recomienda realizar la clasificación molecular en todos los cánceres de endometrio. En todos ellos, se recomienda realizar un estudio IHQ (al menos MSH6, PMS2 y p53). Debido a la dificultad de disponer de secuenciadores en todos los centros, el estudio de las mutaciones de POLE puede omitirse en los carcinomas endometrioides de bajo grado, pero se recomienda su estudio en todos los carcinomas de endometrio de alto grado.

Los cánceres de endometrio de alto grado (grado 3) son una enfermedad heterogénea desde el punto de vista pronóstico, clínico y molecular, y es el tipo de tumor que más se beneficia de la aplicación de la clasificación molecular para mejorar el pronóstico y para la toma de decisiones

de tratamiento. A efectos prácticos, y para evitar el infratratamiento de los pacientes, si se desconoce la clasificación molecular, los CE de alto grado se agruparían junto con los cánceres de histología agresiva. Sin embargo, si la clasificación molecular es conocida los datos sugieren que la omisión de tratamiento adyuvante con radioterapia sería segura en pacientes de riesgo alto o intermedio alto con mutación POLE.

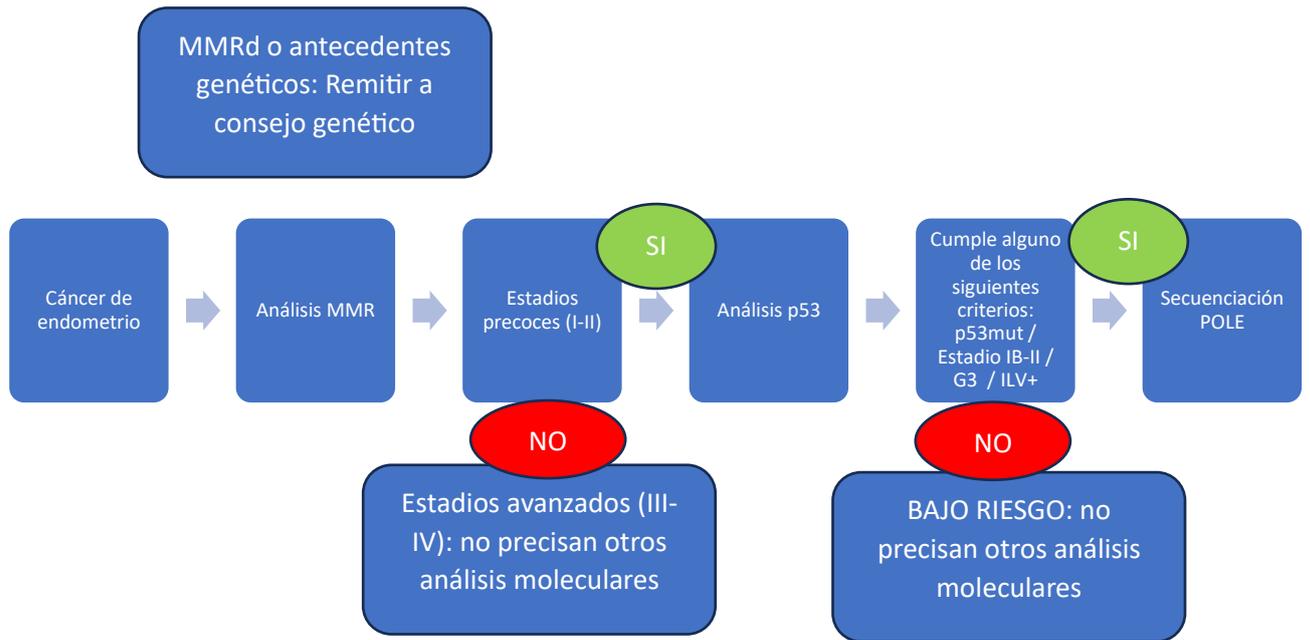
En algunos centros no es posible la realización del estudio de las mutaciones POLE, por su complejidad y su coste. Por lo tanto, en un entorno con recursos limitados, es importante establecer qué pacientes con carcinoma de endometrio podrían beneficiarse más del perfil molecular y, por lo tanto, deberían ser priorizados para pruebas moleculares.

Las guías de tratamiento europeas más recientes incluyen recomendaciones específicas con respecto a la clasificación molecular:

- No se debe considerar ningún tratamiento adyuvante para pacientes con POLEmut estadio I-II.
- Se recomienda radiación y quimioterapia para pacientes con p53abn con invasión del miometrio.
- La asignación del grupo de riesgo y la decisión del tratamiento adyuvante para pacientes con MMRd o NSMP dependen del estadio, histología, grado FIGO y LVSI.

Es por este motivo, por el que el análisis de mutación POLE puede omitirse en el carcinoma de endometrio de riesgo bajo e intermedio con histología de bajo grado, en las cuales, independientemente de la mutación POLE, no recomendaremos un tratamiento adyuvante.

Para los centros en los que es difícil la realización del diagnóstico molecular, se ha propuesto un algoritmo para la realización del análisis molecular sólo en pacientes en las que podría cambiar su riesgo y con ello su manejo postoperatorio respecto al tratamiento adyuvante, según las directrices ESGO/ESTRO/ESP. Este algoritmo se aplicaría únicamente a pacientes con cáncer de endometrio en estadio precoz (I-II), ya que los avanzados se consideran de alto riesgo y recibirán tratamiento adyuvante, independiente del subtipo molecular. En las pacientes en estadios precoces el análisis de las proteínas reparadoras y de la expresión de p53, junto con las características histológicas, permiten la clasificación de los casos de bajo riesgo, que no requerirían ningún estudio molecular adicional. Por el contrario, las pacientes que no sean clasificadas como bajo riesgo deben ser cribadas para la mutación POLE.



## BIBLIOGRAFIA

- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Oct 6;: PMID: 37337978.
- Betella I, Fumagalli C, Rafaniello Raviele P, et al. A novel algorithm to implement the molecular classification according to the new ESGO/ESTRO/Esp 2020 guidelines for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32:993-1000.
- 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.