

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

**Evaluación del impacto del perfil molecular de cáncer de
endometrio en la predicción preoperatoria de
afectación ganglionar, patrón de recidiva, y pronóstico
tras la recidiva**

Tesis doctoral presentada por

Ana Luzarraga Aznar

Para obtener el título de

Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Tesis doctoral realizada bajo el Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i
Ginecologia del Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina
Preventiva i Salut Pública de la Facultat de Medicina de la UAB,

bajo la supervisión de

Dr. Antonio Gil Moreno y Dra. Silvia Cabrera Díaz

Curso académico 2024-2025

Dr. Antonio Gil Moreno

Director y Tutor

Dra. Silvia Cabrera Díaz

Directora

Ana Luzarraga Aznar

Doctoranda

Agradecimientos

A Elisa Llurba, la primera persona que me introdujo en el mundo de la investigación cuando me inicié como Ginecóloga en 2017. Por insistir en que siempre hay que escuchar a las mujeres y respetar sus deseos. Por ayudarme en muchos momentos.

A Berta Díaz, que me dio una oportunidad y confió en mí en mis inicios. Gracias por el trato que me diste esos meses y por enseñarme con paciencia. En parte gracias a ti estoy escribiendo una tesis de Ginecología Oncológica.

A Silvia Cabrera, mi directora. No hay líneas suficientes para agradecerte todo lo que has hecho. Ojalá algún día sea tan buena profesional como tú. Todas tus correcciones (tanto en el quirófano como a nivel científico) han mejorado increíblemente a la Anna que empezó en 2021 llena de miedos e ilusión a partes iguales. Gracias por todos tus aprendizajes.

A ti Antonio, por haberme dado una oportunidad, por confiar en mí para hacerme parte de este equipo cuando acabé mi Fellowship en 2023. Gracias por enseñarme a operar, a ser meticulosa. Y, sobre todo, por enseñarme que las pacientes, como dices, siempre son lo primero.

Gràcies Assump, per la teva paciència a quiròfan. Per haver-me iniciat al món robòtic, i donar-me sempre “tips and tricks” com la “mano de Lola Flores”. Per donar-me totes les oportunitats que he necessitat.

Gracias Jose Luis, por dejarme operar de forma relajada. Por respetar los tiempos que he necesitado para aprender.

Gracias a mi familia disfuncional.

Gracias Vicente. Me enseñaste todo lo que necesité para desenvolverse en un hospital como éste cuando era una recién llegada de la “casita de campo” como dices tú. Me has enseñado, me has corregido, me has acompañado, sabiendo siempre dónde estaba tu sitio (y el mío).

Gràcies Martina. Per que la teva arribada li ha donat color a l'equip. Per recordar-me que som d'escola francesa i sistemàtiques. Per la teva generositat en tots els aspectes. A ti, Úrsula. Porque donde la gente pensaba que habría competencia, supimos forjar amistad y compañerismo. Camerún no hubiese sido lo mismo sin ti, igual que este equipo pierde mucho si tú no estás.

Giulio, este equipo no tendría gracia ya sin ti. Gracias por hacerme reír con tus bromas, por ser tan buen compañero. Espero tenerte cerca mucho tiempo.

Gracias a mi familia. Papá, el orgullo que has sentido por mí toda mi vida es el motor que me ha dado alas para volar tan alto. Sé lo orgulloso que estarías de este momento. Me enseñaste a luchar por lo que quiero. Gracias a cómo me has educado, sé que no merezco menos que lo que me he ganado.

Mamá, gracias por inspirarme en esta profesión. Por las largas horas viendo Anatomía de Grey. Por recordarme ante los momentos difíciles que “sueltan al torete”. Por no dudar nunca de que voy a ser capaz. Te lo debo todo.

A mi hermano, que es el mejor regalo que pudieron hacerme mis padres. Seguro que el haber cargado piedras en mochilas ha influido en mi carácter y determinación. Y gracias a ti y a Maca, por hacerme descubrir el gran amor que se puede sentir por los sobrinos. A mis suegros. Por haberme acompañado en todos mis momentos profesionales alentándome con buena comida, yuki, y mucho amor.

A mis gatos (Nick, Misheta, Mahou), porque después de mí misma y de Silvia Cabrera, son los que han estado más horas delante del ordenador corrigiendo los artículos y esta tesis. Gracias por no ser demasiado críticos.

A tu, Yamil. Gràcies per donar-me l'empenta que he necessitat en els moments que he dubtat de mí. Per respectar les llargues hores de feina.

A tu, Carlota, per que quan vaig acabar d'escriure aquesta tesi portaves 5 mesos a la panxa i ara ja en portes sis a fora. Ets el millor motiu per haver endarrerit un dipòsit de tesi.

Por último, a mis pacientes. A las que están y a las que ya no están. Por inspirarme cada día y hacerme ver la fuerza que hay detrás de toda mujer. Gracias por que cada día me permitís amar con más fuerza esta profesión.

Tabla de contenido

I. RESUMEN / ABSTRACT / RESUM	12
1. <i>RESUMEN</i>	12
2. <i>ABSTRACT</i>	14
3. <i>RESUM</i>	16
II. INTRODUCCIÓN	19
1. <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	19
2. <i>FACTORES DE RIESGO</i>	21
3. <i>DIAGNÓSTICO</i>	22
4. <i>CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA</i>	23
5. <i>ESTUDIO PREOPERATORIO POR IMAGEN</i>	26
5.1. Valoración de la afectación local	26
5.2. Valoración de la afectación ganglionar y extrauterina	27
6. <i>CLASIFICACIÓN MOLECULAR</i>	29
6.1. <i>Introducción a la clasificación molecular</i>	
6.2. Evolución de la clasificación molecular	33
6.3. Correlación del perfil molecular en biopsia pre y postoperatoria.....	36
6.4. Pronóstico de la clasificación molecular.	36
7. <i>ESTADIFICACIÓN</i>	38
8. <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</i>	40
8.1. Estadios iniciales preoperatorios	40
8.2. Estadios avanzados preoperatorios	42
9. <i>EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE 2016 A LA ACTUAL (2021). PAPEL DEL PERFIL MOLECULAR</i>	42
9.1. Clasificación de riesgo de 2016 y sus limitaciones.....	42
9.2. Contribución del perfil molecular a la clasificación de riesgo de 2016	44
9.3. Clasificación de riesgo actual (2021) con el perfil molecular integrado	46

10.	<i>TRATAMIENTO ADYUVANTE</i>	47
10.1.	Principales ensayos clínicos en tratamiento adyuvante	47
10.2.	Predicción de la respuesta al tratamiento adyuvante según el perfil molecular	49
11.	<i>FUTURAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS</i>	52
III.	HIPÓTESIS	56
IV.	OBJETIVOS	56
V.	COMPENDIO DE ARTÍCULOS	58
	<i>ARTÍCULO 1:</i>	58
	<i>ARTÍCULO 2:</i>	58
	<i>ARTÍCULO 3:</i>	58
	<i>ARTÍCULO 4</i>	58
VI.	DISCUSIÓN	60
1.	<i>TASA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN FUNCIÓN DEL PERFIL MOLECULAR</i>	60
1.1.	Características clinicopatológicas de los distintos grupos moleculares	62
1.2.	Afectación ganglionar en tumores p53abn	62
1.3.	Afectación ganglionar en tumores POLEmut.....	63
1.4.	Afectación ganglionar en tumores NSMP	64
1.5.	Afectación ganglionar en tumores MMRd.....	65
1.6.	Limitaciones y fortalezas del estudio	66
1.7.	Conclusión	66
2.	<i>CAPACIDAD DEL PERFIL MOLECULAR PARA LA PREDICCIÓN PREOPERATORIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR</i>	68
2.1.	Capacidad predictiva preoperatoria del perfil molecular.....	68
2.2.	Modelo para la predicción preoperatoria de enfermedad extrauterina oculta en tumores en estadio inicial preoperatorio	71
2.3.	Conclusión	71

3. VALOR PREDICTIVO DEL PERFIL MOLECULAR EN LA DETERMINACIÓN DEL PATRÓN DE RECIDIVA	72
3.1. Principales hallazgos de nuestro estudio	73
3.2. Análisis de los tumores p53abn.....	74
3.3. Análisis de los tumores NSMP	75
3.4. Análisis de los tumores MMRd	77
3.5. Análisis de los tumores POLEmut	78
3.6. Número de recidivas simultáneas y perfil molecular	78
3.7. Limitaciones y fortalezas del estudio	79
3.8. Conclusión	79
4. CONFIRMACIÓN DEL PAPEL PRONÓSTICO DEL PERFIL MOLECULAR EN NUESTRA COHORTE.....	79
5. IMPACTO PRONÓSTICO DEL PERFIL MOLECULAR TRAS LA RECIDIVA	80
6. INTERROGANTES POR RESOLVER EN EL CAMPO DEL DIAGNÓSTICO Y DE LA CIRUGÍA	83
VII. CONCLUSIONES	86
VIII. REFERENCIAS	88
ARTÍCULO 1	106
ARTÍCULO 2	118
ARTÍCULO 3:	128
ARTÍCULO 4	138

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de endometrio basada en la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tracto genital femenino (2020).	22
Tabla 2. Capacidad diagnóstica preoperatoria de afectación ganglionar de las diferentes técnicas de imagen.	26
Tabla 3. Expresión genética e histologías predominantes en los cuatro subgrupos moleculares según TCGA.	29
Tabla 4. Supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global para los cuatro subgrupos moleculares en distintas cohortes.	34
Tabla 5. Sistema de clasificación FIGO 2009.	35
Tabla 6. Sistema de clasificación FIGO 2023.	36
Tabla 7. Clasificación de riesgo.	39
Tabla 8. Características de los principales estudios que reportan la tasa de afectación ganglionar.	60
Tabla 9. Resumen de los tres estudios que evalúan la capacidad del perfil molecular para la predicción preoperatoria de enfermedad extrauterina.	63
Tabla 10. Resumen de los tres estudios que evalúan la supervivencia tras recidiva en función del perfil molecular.	75

Índice de figuras

Figura 1. Incidencia de cáncer de endometrio mundial, tasa por 100.000 habitantes.	16
Figura 2. Mortalidad de cáncer de endometrio mundial, tasa por 100.000 habitantes, 2022.	17
Figura 3. Genes distintamente mutados en los cuatro subgrupos moleculares	26
Figura 4. Diferencias pronósticas entre los cuatro subgrupos moleculares.	28
Figura 5. Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular según ProMisE.	29
Figura 6. Recurrence-free survival de los tumores MMRd-p53abn y POLEmut-p53abn.	30
Figura 7. Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular de cáncer de endometrio.	31
Figura 8. C-índice de supervivencia global (OS), supervivencia específica de enfermedad (DSS) y supervivencia libre de progresión (PFS) en función de la clasificación ESMO, ProMisE, ESMO+ProMisE, Diagnostic Model y el Modelo posquirúrgico.	41
Figura 9. C-índice de supervivencia global (OS), supervivencia específica de enfermedad (DSS) y supervivencia libre de progresión (PFS) en función de la clasificación ESMO, ProMisE, ESMO+ProMisE, Diagnostic Model y el Modelo posquirúrgico.	41
Figura 10. Porcentaje de pacientes clasificadas en los distintos grupos de riesgo ESMO 2016 según los cuatro perfiles moleculares.	42
Figura 11. Clasificación de riesgo actual considerando el perfil molecular.	43
Figura 12. Protocolo de estudio PORTEC 4a.	47
Figura 13. Protocolo de estudio RAINBO.	48

I. RESUMEN / ABSTRACT / RESUM

1. RESUMEN

El cáncer de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital inferior, y su incidencia y mortalidad están en aumento. El tratamiento del cáncer de endometrio en estadios iniciales es principalmente quirúrgico, y se basa en la realización de una histerectomía total con doble anexectomía, así como una estadificación quirúrgica que incluye la evaluación del estado ganglionar, y que puede realizarse mediante biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) únicamente o asociada a linfadenectomía pélvica y aórtica, en función de los factores de riesgo prequirúrgicos. Estos factores de riesgo (histología y grado en la biopsia de endometrio y estadio por imagen) presentan limitaciones a la hora de predecir preoperatoriamente la afectación ganglionar y extrauterina, con variaciones en la tasa de afectación ganglionar que oscilan de 1% a 15% en tumores de bajo riesgo, y de 15% a 40% en tumores de alto riesgo, lo que conlleva un infra o sobretatamiento en un número no despreciable de pacientes.

La clasificación molecular del cáncer de endometrio ha emergido en los últimos diez años como una importante herramienta para clasificar a las pacientes, con una excelente correlación diagnóstica entre patólogos en la biopsia de endometrio y entre ésta y la pieza de histerectomía. Los tumores se pueden clasificar en cuatro grupos: tumores POLE mutados (POLEmut), mismatch repair deficient (MMRd), p53 abnormal (p53abn) y no specific molecular profile (NSMP). El impacto pronóstico independiente del perfil molecular ha sido ampliamente demostrado a lo largo de los años y por múltiples cohortes. Sin embargo, su capacidad para predecir preoperatoriamente la afectación ganglionar y extrauterina es desconocida.

Por otro lado, una vez realizada la cirugía, la clasificación de riesgo postoperatoria que establece el tratamiento adyuvante y el tipo de seguimiento presenta también limitaciones en la predicción de recidiva: hasta un 15% de pacientes consideradas de bajo riesgo presentarán una recidiva, y, por el contrario, 40-50% de las pacientes consideradas de alto riesgo no presentarán nunca una recidiva de su enfermedad. Esta clasificación se basaba, hasta el año 2021, en factores clásicos como la histología, el estadio FIGO postoperatorio y la invasión linfovascular (ILV). El rol del perfil molecular en la predicción del patrón de recidiva todavía no ha sido explorado. Por último, se desconoce también el impacto pronóstico que tiene el perfil molecular en la evolución de las pacientes tras presentar una recidiva.

El primer objetivo del presente proyecto de tesis doctoral fue el de establecer la tasa de afectación ganglionar en función de los cuatro grupos moleculares realizando una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis. En segundo lugar, quisimos evaluar la capacidad del perfil molecular para predecir preoperatoriamente la afectación ganglionar y extrauterina mediante el estudio de una cohorte de 658 pacientes afectas de cáncer de endometrio en nuestro centro sometidas a cirugía primaria y con perfil molecular realizado retrospectivamente sobre tejido tumoral. El tercer objetivo de esta tesis fue evaluar la capacidad del perfil molecular para predecir el patrón de recidiva en esta misma cohorte de pacientes. Nuestro último objetivo fue analizar las características pronósticas tras la recidiva asociadas al perfil molecular en una cohorte de 64 pacientes diagnosticadas con una primera recidiva a distancia en el pulmón.

Creemos que los resultados de esta tesis pueden aportar importante información respecto al papel del perfil molecular en el escenario diagnóstico y preoperatorio, así como en el momento del seguimiento y la recidiva.

2. ABSTRACT

Endometrial cancer is the most common malignancy of the low genital tract, with increasing incidence and mortality rates. Staging and treatment of apparent early-stage endometrial cancer are primarily surgical and involve performing a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, as well as lymph node staging that can be carried out through sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone or combined with pelvic and aortic lymphadenectomy, depending on preoperative risk factors. These risk factors (histology and grade on endometrial biopsy and preoperative imaging stage) have shown limitations in predicting preoperatively lymph node and extrauterine involvement, with lymph node involvement rates ranging from 1% to 15% in low-risk tumors and from 15% to 40% in high-risk tumors, leading to under- or overtreatment in a significant number of patients.

Molecular classification of endometrial cancer has emerged over the past ten years as an important tool for patient stratification, with excellent diagnostic correlation between pathologists in endometrial biopsy and between biopsy and hysterectomy specimens. Tumors can be classified into four groups: POLE-mutated (POLEmut), mismatch repair deficient (MMRd), p53 abnormal (p53abn), and no specific molecular profile (NSMP). The independent prognostic impact of the molecular profile has been widely demonstrated over the years and by multiple cohorts. However, its ability to preoperatively predict lymph node and extrauterine involvement is unknown.

The postoperative risk classification that determines adjuvant treatment and type of follow-up also has limitations in predicting recurrence: up to 15% of patients considered low-risk will experience a recurrence, while 40-50% of those considered high-risk will never have a recurrence. This classification was based until 2021 on traditional factors such as histology, postoperative FIGO stage, and lymph vascular invasion (LVI). The role of the molecular profile in this scenario has not been previously analyzed. Finally, the prognostic impact of the molecular profile after recurrence is also unknown.

The first objective of this doctoral thesis was to establish the rate of lymph node involvement based on the four molecular groups by conducting a systematic literature review and meta-analysis. Secondly, we aimed to evaluate the ability of the molecular profile to preoperatively predict lymph node and extrauterine involvement by analyzing a cohort of 658 patients with endometrial cancer at our center who underwent primary surgery and had their molecular profile retrospectively assessed on tumor tissue. The third objective of this thesis was to evaluate the ability of the molecular profile to predict the pattern of recurrence in the same cohort of patients. Our final objective was to

analyze the prognostic characteristics after recurrence of the molecular profile in a cohort of 64 patients diagnosed with a first distant recurrence in the lung.

We believe the results of this thesis can provide important information regarding the role of the molecular profile in the diagnostic and preoperative setting, as well as during follow-up and recurrence.

3. RESUM

El càncer d'endometri és la neoplàsia més freqüent del tracte genital inferior, i la seva incidència i mortalitat estan en augment. El tractament del càncer d'endometri en estadis inicials és principalment quirúrgic, i es basa en la realització de una histerectomia total amb doble annexectomia, així com una estadificació ganglionar que pot realitzar-se mitjançant una biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS) únicament o associada a linfadenectomia pèlvica i aòrtica, depenent dels factors de risc prequirúrgics. Els factors de risc (histologia i grau a la biòpsia d'endometri i estadi per imatge) presenten limitacions a l'hora de predir prequirúrgicament l'afectació ganglionar i extrauterina, amb variacions en la taxa d'afectació ganglionar que oscil·len del 1% al 15% en tumors de baix risc, i de 15% a 40% en tumors d'alt risc, fet que comporta un infra o sobretractament en una quantitat no despreciable de pacients.

La classificació molecular del càncer d'endometri ha sorgit en els últims deu anys com una important eina per a classificar les pacients, amb una excel·lent correlació diagnòstica entre patòlegs a la biòpsia d'endometri i entre aquesta i la peça de histerectomia. Els tumors es poden classificar en quatre grups: POLE mutats (POLEmut), mismatch repair deficient (MMRd), p53 abnormal (p53abn) i no specific molecular profile (NSMP). L'impacte pronòstic independent del perfil molecular ha estat àmpliament demostrat al llarg dels anys i per múltiples cohorts. No obstant, la seva capacitat per predir preoperatòriament l'afectació ganglionar i extrauterina és desconeguda.

La classificació de risc postoperatòria presenta també limitacions en la predicció de recidiva: fins a un 15% de les pacients considerades de baix risc presentaran una recidiva, i pel contrari, 40-50% de les pacients considerades d'alt risc no recidivaran mai. Aquesta classificació es basava, fins l'any 2021, en factors clàssics com la histologia, l'estadi FIGO postoperatori i la invasió limfovascular (ILV). El paper del perfil molecular en aquest escenari no ha estat analitzat mai prèviament. Per últim, l'impacte pronòstic del perfil molecular després de la recidiva també és desconegut.

El primer objectiu d'aquesta tesi doctoral va ser establir la taxa d'afectació ganglionar en funció dels quatre grups moleculars realitzant una revisió sistemàtica de la literatura i una meta-anàlisi. En segon lloc, vam voler evaluar la capacitat del perfil molecular per predir preoperatòriament l'afectació ganglionar i extrauterina mitjançant l'estudi d'una cohort de 658 pacients amb càncer d'endometri del nostre centre sotmeses a cirurgia primària i amb perfil molecular realitzat retrospectivament sobre teixit tumoral. El tercer objectiu d'aquesta tesi és avaluar la capacitat del perfil molecular per predir el patró de

recidiva en aquesta mateixa cohort de pacients. El nostre últim objectiu va ser analitzar les característiques pronòstiques després de la recidiva del perfil molecular en una cohort de 64 pacients diagnosticades amb una primera recaiguda a distància en el pulmó.

Creiem que els resultats d'aquesta tesi poden aportar important informació respecte el paper del perfil molecular a l'escenari diagnòstic i preoperatori, així com en el moment del seguiment i la recidiva.

II. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital inferior, y la segunda en mortalidad tras el cáncer de ovario. Su incidencia en Europa es de 32.3 por 100.000 mujeres/año, con 124.936 nuevos casos en 2022, y una mortalidad de 7.8 por 100.000 mujeres/año, con 30.286 muertes anuales (1) (Figura 1 y 2).

Contrariamente a otras neoplasias, la incidencia del cáncer de endometrio va en aumento, con un incremento anual del 1% (2). Esto se debe principalmente al aumento de dos de los principales factores de riesgo de esta neoplasia: la obesidad y la edad avanzada.

El cáncer de endometrio se presenta predominantemente en mujeres postmenopáusicas: el 91% se reporta en pacientes de más de 50 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años. Únicamente un 6% de las pacientes se diagnostican con menos de 44 años (3). Paralelamente, su asociación con la obesidad ha sido ampliamente demostrada: a mayor índice de masa corporal (IMC), mayor incidencia de cáncer de endometrio, así como mayor tasa de recidiva y de mortalidad (especialmente en pacientes con un IMC>40) (4). Se calcula que la mortalidad por esta neoplasia puede incrementarse hasta un 33% en el año 2040 (2).

El pronóstico del cáncer de endometrio es en general favorable, siendo la supervivencia global a los 5 años del 80%. Esto es debido a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios iniciales (80% en estadio FIGO I-II), con tasas de supervivencia de aproximadamente 90% a los 5 años. Sin embargo, el 20% de las pacientes se diagnostican cuando ya existe diseminación regional y un 8% con diseminación a distancia, siendo las tasas de supervivencia a los 5 años drásticamente inferiores (68% y 17%, respectivamente) (5). Además, aproximadamente un 20% de las pacientes presentará una recidiva (5), condicionando una disminución en su supervivencia, que variará, como se comentará más adelante, en función de las características de esta.

Por lo tanto, nos hallamos ante una neoplasia cada vez más frecuente en países desarrollados, con una clara tendencia hacia un aumento en su mortalidad, lo que indica que debemos hacer un esfuerzo con el objetivo de mejorar los sistemas de clasificación y los tratamientos de estas pacientes.

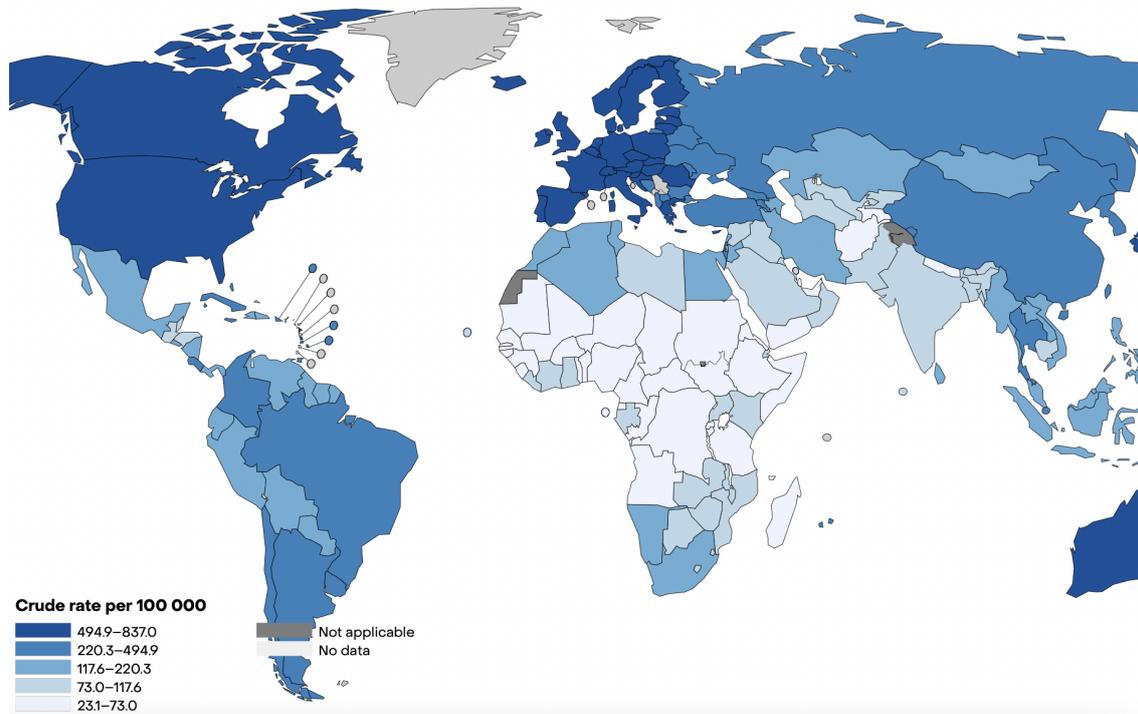


Figura 1. Incidencia de cáncer de endometrio mundial, tasa por 100.000 habitantes, 2022. Extraída de (1).

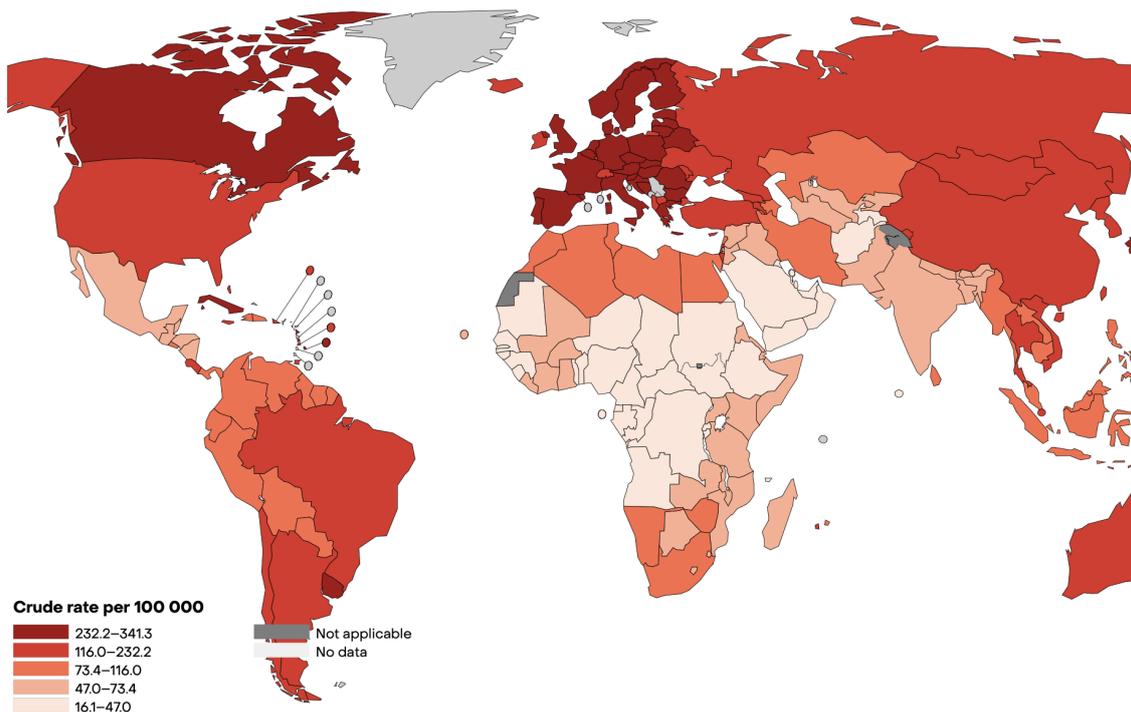


Figura 2. Mortalidad de cáncer de endometrio mundial, tasa por 100.000 habitantes, 2022. Extraída de (1).

2. FACTORES DE RIESGO

La aparición de cáncer de endometrio está influenciada por factores externos (o modificables) y factores inherentes a cada paciente, como el riesgo familiar.

Entre los factores externos hallamos la exposición a estrógenos, la toma de Tamoxifeno, la nuliparidad, la menopausia tardía, la menarquia precoz, así como el síndrome de ovario poliquístico, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (6). Como se ha mencionado previamente, la obesidad es un importante factor de riesgo en el desarrollo de esta neoplasia. El aumento de tejido adiposo tiene un efecto activador en la enzima aromatasa, aumentando la conversión de androstendiona a estrógenos y estimulando la proliferación endometrial, que, asociado al estado pro-inflamatorio mediado por adipocinas promueve la progresión del tumor (7).

En cuanto a los factores inherentes a cada paciente, hallamos el riesgo genético. Aproximadamente un 5% de todos los cánceres de endometrio están asociados a componente hereditario, y este porcentaje aumenta a un 10% cuando la edad

de diagnóstico es inferior a los 50 años (8). El síndrome de Lynch es el síndrome genético que más aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Se trata de una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por presentar una mutación en uno de los cuatro genes reparadores del ADN (mismatch-repair: MMR): MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La incidencia acumulada de cáncer de endometrio a los 70 años es de 24%, 34%, 49% y 51% para PMS2, MLH1, MSH6 y MSH2, respectivamente (9). Las guías ESGO-ESMO-ESP publicadas en el año 2021 (10) recomiendan el despistaje sistemático en todos los cánceres de endometrio de mutaciones en los genes MMR con el objetivo de: 1) identificar a pacientes con riesgo de presentar síndrome de Lynch; 2) predicción pronóstica, como se verá más adelante según la clasificación molecular; 3) predicción de respuesta a inmunoterapia. Otros síndromes asociados al cáncer de endometrio son el síndrome de Cowden (mutación en el gen supresor PTEN) con un riesgo de hasta 28% de desarrollo de cáncer de endometrio (11), la mutación en los genes BRCA 1 y 2 (3-5%), y el síndrome de Li-Fraumeni.

3. DIAGNÓSTICO

La presencia de metrorragia postmenopáusica (presente en 90% de los casos de cáncer de endometrio) o de sangrado uterino anómalo en mujeres premenopáusicas son los síntomas iniciales más frecuentes de cáncer de endometrio, tendiendo a aparecer al inicio de la enfermedad, lo que permite un diagnóstico precoz en la mayoría de los casos. Las pacientes que presentan sintomatología sugestiva deben someterse a una evaluación inicial mediante exploración clínica y ecografía transvaginal. En caso de hallarse un engrosamiento endometrial (endometrio igual o superior a 3mm en pacientes postmenopáusicas), o ante sintomatología persistente y/o factores de riesgo (mencionados en el apartado 2), el siguiente paso es la realización de una biopsia de endometrio por aspiración (12).

La biopsia de endometrio tiene como finalidad el diagnóstico y clasificación histológica del cáncer de endometrio. No obstante, en un 15-27% de los casos no se obtiene diagnóstico por imposibilidad para acceder a la cavidad endometrial o por obtención de muestra insuficiente para el análisis patológico (13-16). Por eso, en casos de alta sospecha y biopsia de endometrio negativa o

inconcluyente, o en casos en los que no se obtenga suficiente material, es recomendable la realización de una histeroscopia. La histeroscopia permite la visualización directa de la cavidad endometrial y la obtención de biopsias dirigidas a las áreas más sospechosas. Esta técnica presenta una excelente sensibilidad (100%), especificidad (99.6%), valor predictivo positivo (75%) y valor predictivo negativo (100%) para el diagnóstico de cáncer de endometrio (17). Además, es un procedimiento que puede realizarse de forma ambulatoria, con una aceptable tolerancia para las pacientes y con una baja tasa de complicaciones asociadas (18), por lo que es la prueba indicada ante una ausencia de diagnóstico tras biopsia de endometrio.

4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La obtención de tejido tumoral permite la identificación del tipo histológico y el grado del tumor, y su clasificación según la 5ª edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tracto genital femenino (2020) (19) (ver Tabla 1). Los carcinomas endometrioides de endometrio se clasifican en tres grados: grado 1, 2 y 3. Estos presentan, respectivamente, <5%, 6-50% y >50% de componente sólido no glandular. La presencia de atipia citológica severa en la mayoría de las células (>50%) aumenta un nivel el grado. En la actualidad se recomienda el sistema binario, en el cual los tumores de grados 1 y 2 son clasificados como bajos grados, y los de grado 3 como tumores de alto grado (19).

En cuanto a las histologías no-endometrioides, clásicamente denominados carcinomas de endometrio tipo II, el más frecuente es el carcinoma seroso (10% de los cánceres de endometrio). Estos tumores presentan un comportamiento más agresivo, diagnosticándose con más frecuencia en estadios avanzados y reuniendo aproximadamente el 40% de las muertes por cáncer de endometrio.

El resto de los carcinomas de endometrio tipo II lo constituyen principalmente los carcinomas de células claras, indiferenciados y carcinosarcomas, todos ellos con un comportamiento agresivo y pronóstico mucho más desfavorable que el de los tumores endometrioides de bajo grado.

En la tabla 1 se detallan las características de las principales histologías.

Esta clasificación histológica presenta limitaciones, especialmente en los tumores indiferenciados o de alto grado. La alta variabilidad interobservador en el diagnóstico histológico de la biopsia de endometrio (con 30% de desacuerdo entre patólogos (20, 21)), así como la baja concordancia diagnóstica entre la biopsia prequirúrgica y la pieza de histerectomía (menor a un 60%) (22), hacen de este sistema de clasificación en una herramienta poco fiable para la predicción prequirúrgica de afectación extrauterina.

Adicionalmente al diagnóstico histológico, la obtención de una biopsia endometrial nos permite establecer también el **perfil molecular** del tumor y clasificarlo en uno de los cuatro grupos aceptados en la actualidad: los tumores POLE mutados (POLEmut), mismatch repair deficiency (MMRd), p53 abnormal (p53abn) y no specific molecular profile (NSMP). Estos grupos moleculares tienen importantes implicaciones pronósticas y de predicción de respuesta al tratamiento adyuvante. Todos estos aspectos serán analizados en mayor profundidad en el apartado 6.

Tipo histológico	Morfología	Etiología	Prevalencia	IHQ/mutaciones	Estadios avanzados	Pronóstico
Endometriode	Patrón variable glandular, papilar y sólido	Exposición a estrógenos	70-80%	Bajo grado: ER+, PR+, p16 parchada Alto grado: pérdida ARD1A, PTEN	10-20%	OS a los 5 años: 86%
Seroso	Polimorfismo nuclear marcado y difuso. Patrón papilar y glandular	Desconocido	10%	P53abn (casi invariante). P16 difuso. 30% casos: amplificación HER2 Otras: PIK3CA, PR2R1A, FBXW7.	40-50%	40% de las muertes por cáncer de endometrio
Células claras	Arquitectura papilar, tubuloquística y/o arquitectura sólida con polimorfismo poligonal con citoplasma eosinofílico	Desconocido	<10%	HFN1b, Napsina A, AMACR. Ocasionalmente p53abn. ER suelen ser negativos.	40-50%	OS a los 5 años: 55-78%
Carcinoma indiferenciado	Compuesto de carcinoma desdiferenciado y componente diferenciado (típicamente de bajo grado)	Desconocido	2%	Mutaciones inactivantes (SMARCA4, SMARB1A, ARID1A, ARID1B)	40%	OS a los 5 años: 55-95%
Carcinomas mixtos	Compuestos por 2 o más tipos histológicos, al menos uno de tipo seroso o células claras	Desconocido	10%			Es el del tumor de mayor grado
Carcinosarcoma	Tumor bifásico compuesto de componente sarcomatoso de alto grado y epitelial	6% relación con Tamoxifeno. Relación con RT pélvica.	5%		45%	OS a los 5 años: E I-II: 60% E III: 25% E IV: 10%

Tabla 1. Clasificación histológica del cáncer de endometrio basada en la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tracto genital femenino (2020). IHQ: inmunohistoquímica. ER: Receptores de estrógenos; PR: Receptores de progesterona; OS: overall survival; E=Estadio

5. ESTUDIO PREOPERATORIO POR IMAGEN

Tras la obtención del diagnóstico es necesario estudiar la extensión loco-regional y a distancia de la neoplasia para establecer un estadio preoperatorio del tumor. Para ello, disponemos de diversas pruebas de imagen con distintas finalidades.

- Ecografía transvaginal: su principal utilidad radica en el estudio de los factores locales tumorales (invasión miometrial, infiltración cervical, distancia respecto a serosa uterina, afectación de anejos). Su rendimiento diagnóstico es equiparable al de la resonancia magnética siempre y cuando se realice por personal experto.
- Resonancia magnética (RMN): Al igual que la ecografía, su principal indicación es la evaluación local del tumor. Permite la valoración también de adenopatías loco-regionales.
- Tomografía computarizada (TAC) abdomino-pélvica: suele estar indicada en tumores de alto grado o histologías desfavorables con el fin de descartar enfermedad extrauterina (loco-regional o a distancia). Se suele añadir un estudio torácico para descartar la presencia de afectación pulmonar.
- PET-TC: Su principal indicación es en el diagnóstico de recidiva. Sin embargo, en algunos centros se utiliza para el diagnóstico, al igual que el TAC, en tumores de alto grado o histologías desfavorables.

5.1. Valoración de la afectación local

El rendimiento diagnóstico de la ecografía transvaginal es equiparable al de la resonancia magnética siempre y cuando se realice por personal experto (23).

Respecto a la **valoración de la invasión miometrial**, la sensibilidad de la ecografía respecto a la resonancia magnética es de 75% vs 83% y la especificidad de 86% vs 82%, respectivamente (23).

En cuanto a la **valoración de la infiltración cervical**, un metaanálisis que reunía 17 estudios con n=1751 pacientes, reveló que la ecografía transvaginal presenta una baja sensibilidad (63%) pero una buena especificidad (91%) para el diagnóstico de infiltración cervical (24). Otro estudio comparó la RMN con la

ecografía y reportó tasas similares de sensibilidad (75% vs 77.8%), especificidad (92% vs 94%), valor predictivo negativo (98% vs 97%) y accuracy (91% vs 92%) entre ambas técnicas, con un peor valor predictivo positivo para la RMN comparado con la ecografía (40% vs 63%) (25).

Los **datos de nuestro centro**, publicados en el año 2021 (26), reflejan una baja sensibilidad tanto por ecografía como por RMN para la **valoración de la infiltración miometrial** (68% vs 51%) así como de **la invasión cervical** (43% vs 24%). Por el contrario, ambas técnicas presentan una alta especificidad tanto para la valoración de la infiltración miometrial (87% vs 90%, respectivamente) como de la invasión cervical (96% ambas).

Estos datos reflejan que, a pesar de tener una buena especificidad, ambas técnicas presentan limitaciones en cuanto a su sensibilidad para la valoración de los factores locales de la enfermedad, especialmente la invasión cervical.

5.2. Valoración de la afectación ganglionar y extrauterina

5.2.1. TAC abdominopélvico:

La capacidad del TAC para la detección preoperatoria de enfermedad abdominal macroscópica (carcinomatosis peritoneal) es generalmente buena (sensibilidad de 75.5% y especificidad de 95.5%) (27).

Sin embargo, su capacidad para la predicción de afectación ganglionar pélvica y paraaórtica es baja. En cuanto a la detección de afectación ganglionar pélvica, la sensibilidad es muy baja (26%), en contraste con la especificidad (94.6%). La probabilidad de hallar enfermedad ganglionar pélvica con un TAC preoperatorio positivo fue de 38.6%; sin embargo, hasta 9.3% de las pacientes con TAC preoperatorio negativo presentaban enfermedad durante la cirugía (27).

De la misma forma, la sensibilidad para las metástasis paraaórticas es baja, aunque mayor que para las pélvicas (42.4%), en contraste con la especificidad (95.5%). La probabilidad de hallar enfermedad ganglionar paraaórtica con un TAC preoperatorio positivo es de 50.6%; la tasa de pacientes con metástasis

aórticas con TAC preoperatorio negativo fue inferior a las de la afectación pélvica (4.8%) (27).

5.2.2. RMN:

La resonancia magnética es una de las principales técnicas para la detección preoperatoria de metástasis ganglionares. Presenta, al igual que el TAC, una baja sensibilidad (28.6%). Su especificidad (82%) y valor predictivo negativo (11.1%) también son relativamente bajos. Por último, presenta un alto valor predictivo positivo (93.6%) y una aceptable precisión (78.1%) (28). Otros datos sugieren mejores cifras de sensibilidad (58.8%) y especificidad (92.8%), sin alcanzar tampoco buenos rangos (29).

5.2.3. PET-TC:

El PET-TC no suele solicitarse de rutina en estadios iniciales, aunque algunos centros lo usan en este contexto. La sensibilidad y especificidad del PET-TC para la detección preoperatoria de enfermedad ganglionar es superior a la del TAC y RMN (74.2% y 92.8%, respectivamente) en alguna cohorte (29), aunque en otras es equiparable a estas dos técnicas (46.2% y 96.7%, respectivamente) (30).

Parece que la combinación de RMN y PET-TC sería la técnica con mejor predicción de enfermedad ganglionar, llegando a alcanzar una sensibilidad de 85%, especificidad de 92%, valor predictivo negativo de 96% y positivo de 75%, con accuracy de 91% (31). Sin embargo, se debe tener en cuenta el coste de esta técnica, especialmente si la asociamos a la RMN, y la carga económica que supondría solicitar estas pruebas a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en estadio inicial preoperatorio.

	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP	Precisión
RMN	28.6–58.8%	82–92.8%	11.1%	93.6%	78.1%
TAC	26–42.4%	94-95%	91.7–95.2%	38.6-50.6%	
PET-TAC	46.2–74.2%	92.8–96.7%			
PET-TAC/RMN	85%	92%	96%	75%	91%

Tabla 2. Capacidad diagnóstica preoperatoria de afectación ganglionar de las diferentes técnicas de imagen. VPN=valor predictivo negativo. VPP=valor predictivo positivo.

Por tanto, ninguna de las pruebas de imagen disponibles en la actualidad es altamente fiable para el diagnóstico preoperatorio de enfermedad ganglionar, especialmente a expensas de una baja sensibilidad. Sumado a la alta variabilidad en el diagnóstico histológico preoperatorio (ver sección 4), la predicción de afectación ganglionar y extrauterina basada únicamente en la histología y pruebas de imagen presenta importantes limitaciones. En este contexto, la clasificación molecular, como se detallará a continuación, podría ser una herramienta que ayude a la predicción preoperatoria de afectación ganglionar y extrauterina.

6. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

6.1. Introducción a la clasificación molecular

El descubrimiento en el año 2013 de la clasificación molecular del cáncer de endometrio generó una gran repercusión en la comunidad científica. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network realizó un análisis integrado de genómica, transcriptómica y proteómica e identificó cuatro subgrupos de cáncer de endometrio con distinta expresión génica y comportamiento clínico: los tumores POLEmut, los microsatellite instability (MSI-H), los Copy-number-low y los Copy-number-high. Además de su distinta expresión génica, los cuatro grupos moleculares presentan **correlación con distintas histologías y grados tumorales** (ver Tabla 3 y Figura 3)

Los tumores POLEmut son predominantemente endometrioides de alto grado, aunque también pueden ser tumores de bajo grado (32, 33).

Los tumores MSI-H se asocian con histología endometriode y diferenciación mucinosa, y pueden asociarse al síndrome de Lynch. Son frecuentemente tumores de alto grado.

Los tumores Copy-number-low son predominantemente endometrioides de bajo grado, y los tumores Copy-number-high constituyen la práctica mayoría de los tumores serosos (94%), algunos carcinomas endometrioides (mayoritariamente de alto grado) y carcinomas de células claras (32).

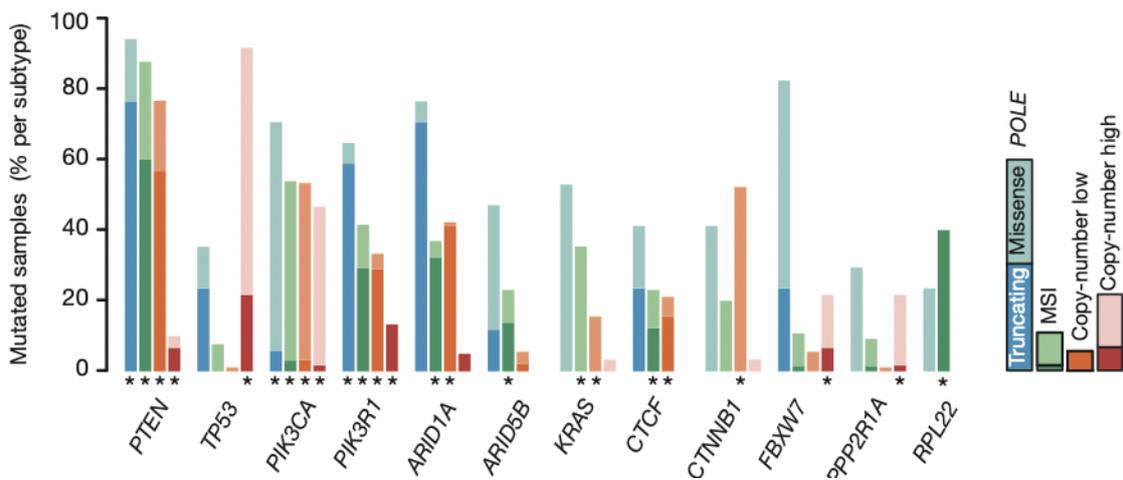


Figura 3. Genes distintamente mutados en los cuatro subgrupos moleculares. Extraído de (32).

	POLE ultramutado	MSI-H	Copy-Number-Low	Copy-Number-High
Nomenclatura según ProMisE	POLEmut	MMRd	P53wt	P53abn
Nomenclatura según grupo transPORTEC	POLEmut	MMRd	NSMP	P53abn
Prevalencia	7-10%	25-30%	40-50%	20%
Tasa de mutaciones	Muy alta	Alta	Baja	Alta
Aberraciones en num. de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Mutaciones genéticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tipo histológico predominante	Endometrioide	Endometrioide	Endometrioide	Seroso, células claras, endometrioide
Grado tumoral	G3	G1-G3	G1	G3
Otras características	Pacientes jóvenes, IMC menor, estadios iniciales	Asociación al Síndrome de Lynch	IMC elevado e hiperestrogenismo	Pacientes mayores, IMC menor, estadios avanzados

Tabla 3. Expresión genética e histologías predominantes en los cuatro subgrupos moleculares según TCGA, ProMisE y transPORTEC. Adaptado de (32) y (6).

Sin embargo, el descubrimiento más notable de esta clasificación fue la clara diferencia pronóstica entre estos cuatro grupos moleculares (32) (ver Figura 4). Los tumores POLEmut (7-10% de los cánceres de endometrio) presentan un excelente pronóstico, raramente recidivan y casi la totalidad de las pacientes permanecen vivas y sin evidencia de enfermedad. Por el contrario, los tumores Copy-number-high (15-20%) exhiben el peor pronóstico: aproximadamente 50% de ellos recurren y presentan las peores tasas de supervivencia. Además, se describieron dos grupos con características moleculares e histológicas diferenciales y con pronóstico intermedio: los tumores MSI-H (30%), y los Copy-number-low (40%). La correlación pronóstica se analizará en mayor detalle en el apartado 6.4.

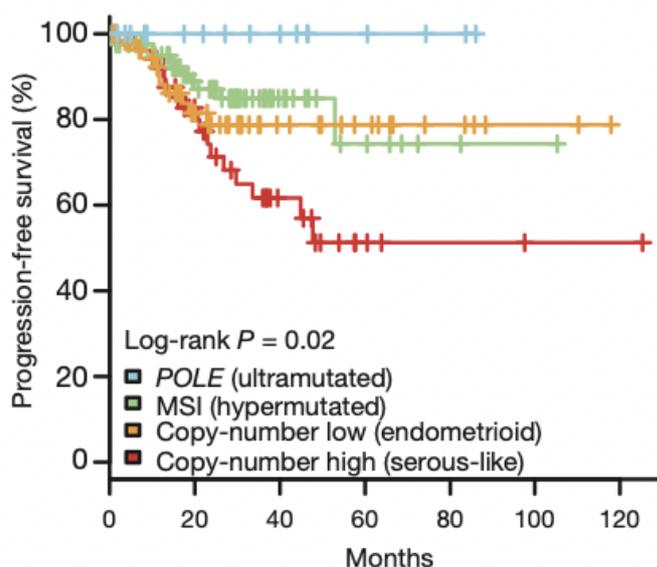


Figura 4. Diferencias pronósticas entre los cuatro subgrupos moleculares. Extraído de (32).

Posteriormente a la publicación del TCGA, dos grupos de investigación independientes desarrollaron clasificaciones subrogadas mediante la sustitución de la secuenciación genética por técnicas de inmunohistoquímica, que permitían una mayor aplicación clínica de la clasificación propuesta por TCGA. Por un lado, el grupo canadiense desarrolló la clasificación PROMISE (33-36), en la que los tumores MSI-H pasaban a llamarse mismatch repair deficiency (MMRd), los Copy-number-low se nombraban p53wt, y los Copy-number-high se llamaban

p53abn. Por otro lado, el grupo de Leuven (transPORTEC) publicó otra clasificación en la que variaba ligeramente el orden de realización de las pruebas, y en la que los tumores p53wt pasaban a llamarse no specific molecular profile (NSMP) (37-38). Ver Tabla 3. Esta última clasificación es la recomendada actualmente en las guías clínicas ESGO-ESTRO-ESP. Los detalles de la evolución entre la clasificación del TCGA, ProMisE, y del grupo transPORTEC serán analizados en mayor detalle a continuación.

6.2. Evolución de la clasificación molecular

A pesar de los prometedores resultados del TCGA, esta clasificación presenta dos limitaciones importantes. La secuenciación genética necesaria para clasificar a los tumores en uno de los cuatro grupos moleculares tiene un alto coste y una baja disponibilidad en la mayoría de los centros, siendo poco aplicable en la práctica clínica diaria. En el año 2015 se describieron alteraciones moleculares claves (34) que permitían clasificar a los tumores en cuatro grupos análogos a los del TCGA combinando una prueba molecular (secuenciación de todo el dominio exonucleasa POLE de los exones 9-14, o secuenciación dirigida de los exones 9, 13 y 14) con el estudio inmunohistoquímico de p53 y de las proteínas reparadoras de ADN (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2). Esto facilitó la aplicación de la clasificación molecular a la práctica clínica dado que permitía abaratar los costes y aumentar su accesibilidad. Este grupo propuso una clasificación, llamada “ProMisE” (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) (35, 36), que establecía un orden de realización de las pruebas diagnósticas para clasificar correctamente a las pacientes (Figura 5). La clasificación ProMisE (34-36) establecía como primer paso la determinación inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras de ADN, seguidas del estatus POLE, y por último la determinación del estatus de p53, dividiendo así las pacientes en p53abn (aquellas con patrón aberrante de p53) o, al contrario, p53-wt. Además, renombraba algunos de los grupos establecidos en el TCGA: los tumores MSI-H pasaban a llamarse “MMRd” (mismatch repair deficient), los Copy-number-low “p53-wt” mientras que los Copy-number-high se llamaban “p53-abn”. La aplicabilidad de este algoritmo diagnóstico se confirmó y se validó en distintas cohortes del mismo grupo (35, 36).

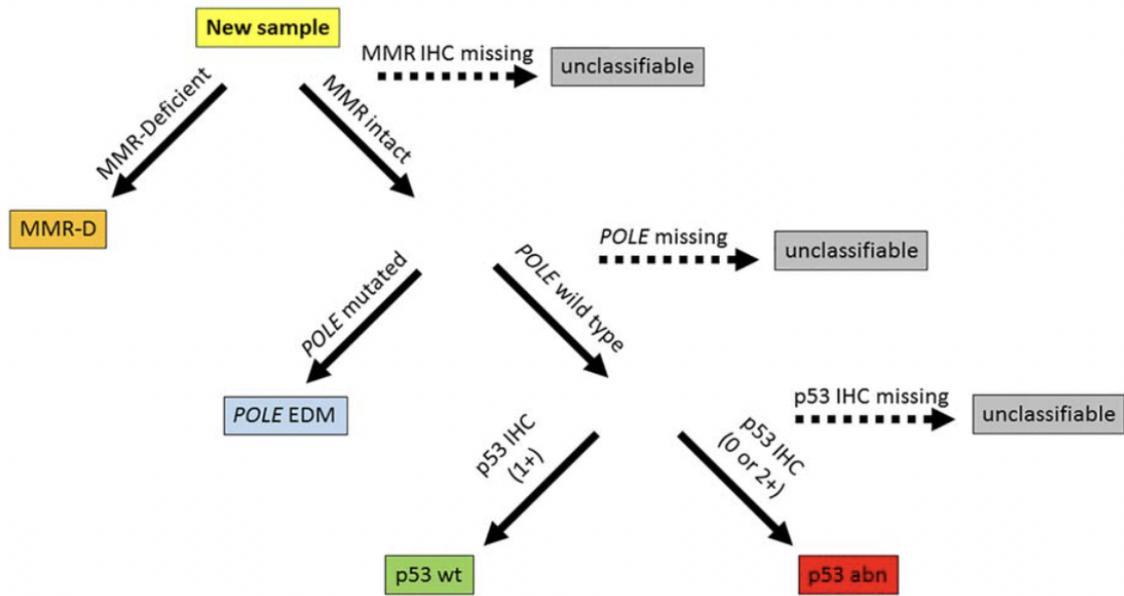


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular de cáncer de endometrio según ProMisE. Extraído de (35).

Paralelamente, el grupo TransPORTEC (Translational Research in Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Carcinoma) propuso un nuevo algoritmo (37, 38) en el que, contrariamente al algoritmo de ProMisE, el análisis mutacional de POLE se realiza como primer paso diagnóstico, seguido del estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras de ADN y, por último, de p53 (Figura 6). Además, los tumores previamente nombrados Copy-number-high (TCGA) y p53-wt (ProMisE) se llaman en la actualidad NSMP (non-specific molecular profile). Este algoritmo (presentado en la Figura 6) es el que recomiendan aplicar las guías actuales (10) y el que se emplea en la práctica clínica.

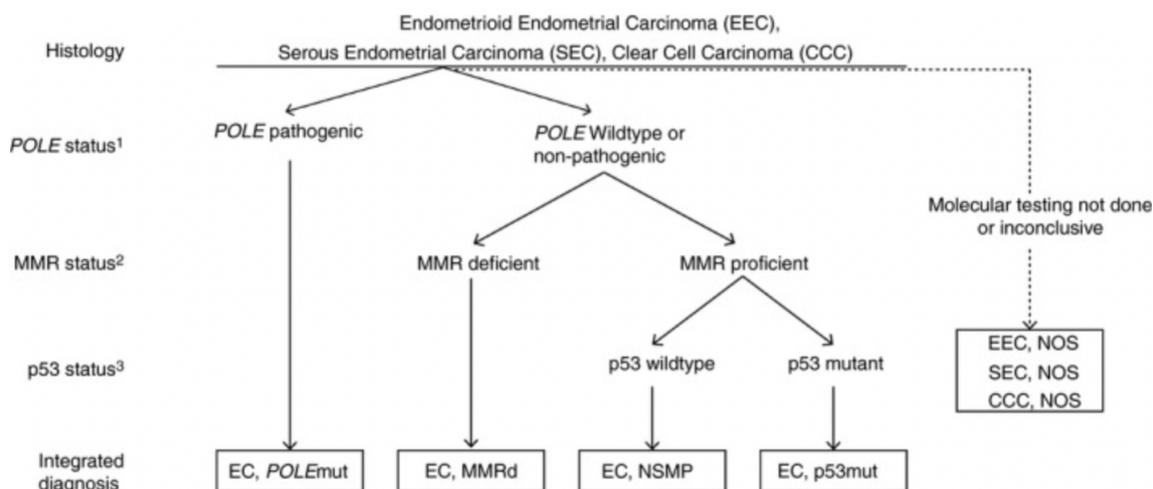


Figura 6. Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular de cáncer de endometrio. Extraído de (41).

Sin embargo, un 3-6% de los tumores presentan más de una alteración molecular (34-38), y son conocidos como “multiple classifiers”. Estos incluyen los que combinan mutación en POLE y en p53 (POLEmut-p53abn), en POLE y MMR (POLEmut-MMRd), en p53 y en MMR (p53abn-MMRd) o en las tres (POLEmut-MMRd-p53abn).

En el año 2020, el grupo TransPORTEC analizó el comportamiento clínico de los tumores multiple classifiers (39, 40). Los tumores MMRd-p53abn presentaban unas características clínicas y un pronóstico similar al de los single-classifier MMRd, y, de la misma forma, los tumores POLEmut-p53abn presentaban un comportamiento similar al de los single-classifier POLEmut (39) (ver Figura 7). Estos tumores mostraban una sobreexpresión subclonal de p53, sugiriendo que la mutación en p53 es un evento secundario que se desarrolla durante la progresión del tumor. De forma similar, los tumores que presentan mutaciones patogénicas en POLE y en MMR tienen un comportamiento similar al de los single-classifiers POLEmut (40).

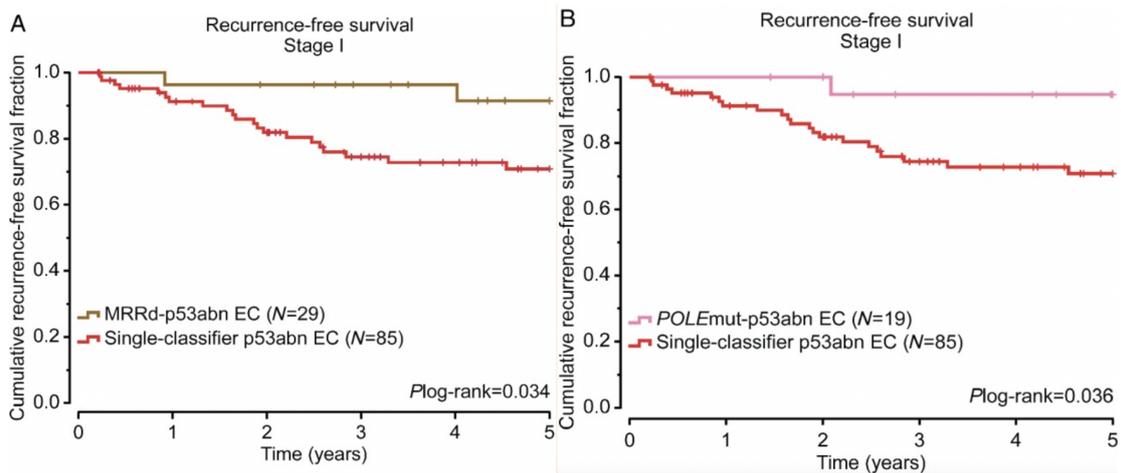


Figura 7. Recurrence-free survival de los tumores MMRd-p53abn y POLEmut-p53abn. Extraído de (40).

6.3. Correlación del perfil molecular en biopsia pre y postoperatoria

Una de las grandes ventajas del perfil molecular es que el alto nivel de concordancia entre patólogos al analizar la biopsia de endometrio. Además, la correlación diagnóstica entre la biopsia prequirúrgica y la pieza de histerectomía es excelente, lo que convierte al perfil molecular en una herramienta de gran potencial para planificar la extensión quirúrgica y el tratamiento desde el diagnóstico (42, 43). Esta correlación es mayor en los tumores p53abn, lo que es especialmente interesante dado que se trata del grupo de peor pronóstico, que requerirá una mayor extensión quirúrgica y un tratamiento adyuvante más agresivo.

6.4. Pronóstico de la clasificación molecular.

Múltiples estudios han confirmado la capacidad pronóstica del perfil molecular (33-41), tanto en poblaciones de riesgo intermedio e intermedio-alto en las cohortes de PORTEC 1 y 2 (38), como en poblaciones de alto riesgo en la cohorte de PORTEC 3 (37), y en cohortes que engloban pacientes de todos los grupos de riesgo (34-36). Así, los tumores POLEmut son tumores ultramutados, muy inmunogénicos, que presentan un excelente pronóstico, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a los 5 años de 98%, contrariamente a los p53abn que muestran los peores resultados

en supervivencia (SLE a los 5 años de 48% y SG de 54%). Con un pronóstico intermedio y muy parecido entre ellos se hallan los grupos MMRd (SLE 71.7% y SG 81.3%) y NSMP (SLE 74.4% y SG 88.5%) (44). En la Tabla 4 se muestran los gráficos de supervivencia específica de enfermedad (SEE) y SG de los cuatro subgrupos moleculares según las principales series (35, 36, 38), que confirman la tendencia reportada en TCGA (32) y presentada en la Figura 4.

	Supervivencia específica de enfermedad	Supervivencia global
<u>Talhok et al, 2017</u>		
<u>Kommos et al, 2018</u>		
<u>Stelloo et al, 2016</u>		

Tabla 4. Supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global para los cuatro subgrupos moleculares en distintas cohortes. Código de colores: Azul: POLEmut; naranja: MMRd; verde: NSMP; rojo: p53abn.

Múltiples estudios han demostrado que el perfil molecular es un factor pronóstico independiente, y que sus características pronósticas se mantienen independientemente del grado tumoral, la histología o el estadio FIGO (45, 46). Existe poca evidencia respecto al papel pronóstico del perfil molecular en estadios IV. Un estudio publicado recientemente incluyendo 164 pacientes con estadio IV sometidas a cirugía de citorreducción (primaria o tras neoadyuvancia) no consiguió demostrar un impacto pronóstico significativo del perfil molecular en SLE ($p=0.056$) o SG ($p=0.12$) en este estadio (47).

7. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica. Hasta el año 2023 se regía según la clasificación FIGO 2009 (48), basada en la combinación de factores locales (invasión miometrial, infiltración cervical), loco-regionales (extensión a serosa uterina o anejos, afectación vaginal y/o parametrial, afectación de ganglios pélvicos y aórticos) y de la extensión profunda a órganos pélvicos y a distancia (Tabla 5). En el año 2023 se estableció un nuevo sistema de clasificación que, además de tener en cuenta los factores ya mencionados en la clasificación FIGO 2009, considera el grado tumoral, el tipo histológico y la invasión linfovascular, con la posibilidad de incluir la clasificación molecular (49) (Tabla 6).

En la nueva clasificación FIGO, la clasificación histológica se considera binaria, siendo los “tumores de histologías no agresivas” los adenocarcinomas endometrioides de bajo grado, y los “tumores de histologías agresivas” los tumores endometrioides de alto grado y el resto de las histologías. Además, se añade el concepto de ausencia de invasión miometrial (tumores confinados al endometrio o sobre pólipo), que estaba incluida dentro del grupo de tumores con invasión de <50% del miometrio en la clasificación FIGO 2009. A raíz de la instauración de este nuevo sistema de clasificación, diversos grupos han publicado la correlación pronóstica de sus cohortes según la clasificación FIGO 2023, confirmando una capacidad predictiva superior de la SLE y de la SG mediante el sistema de estadificación FIGO 2023 que con el sistema de clasificación previo (50-53), en todos los estadios, con y sin la clasificación

molecular asociada. De ahora en adelante nos referiremos siempre a la clasificación FIGO 2009 dado que todas las pacientes incluidas en los artículos que conforman esta tesis se clasificaron en base a este sistema.

Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	Ausencia de invasión miometrial o invasión menor del 50% de la pared
IB	Invasión miometrial igual o mayor del 50% de la pared
Estadio II	Invasión del estroma cervical, limitado al útero
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor
IIIA	Tumor que invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC1	Afectación de ganglios pélvicos
IIIC2	Afectación de ganglios paraaórticos
Estadio IV	Invasión de mucosa vesical y/o recto y/o metástasis a distancia
IVA	Invasión de mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia (incluidas intraabdominales y ganglios inguinales)

Tabla 5. Sistema de clasificación FIGO 2009.

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) ^c IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^f IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

Tabla 6. Sistema de clasificación FIGO 2023, tabla extraída de (49).

8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del cáncer de endometrio es eminentemente quirúrgico y es lo que determinará su estadio definitivo. La extensión del tratamiento quirúrgico varía en función del estadio, histología y grado preoperatorios, lo que permite diferenciar a las pacientes con sospecha de enfermedad inicial (estadio FIGO I-II) de las pacientes con sospecha de enfermedad avanzada (FIGO III-IV).

8.1. Estadios iniciales preoperatorios

En estas pacientes, el tratamiento estándar es la histerectomía con doble anexectomía. La vía de abordaje de elección es la cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia o robótica), dada la menor morbilidad y más rápida recuperación postoperatoria sin diferencias en supervivencia respecto a la vía abierta (54, 55). La estadificación quirúrgica ganglionar es fundamental debido a la baja capacidad diagnóstica de las pruebas de imagen preoperatorias, como se ha visto en el apartado 5. El conocimiento de la afectación ganglionar permite aplicar el tratamiento adyuvante adecuado y aportar información pronóstica. Múltiples estudios han demostrado la ausencia de valor terapéutico de la linfadenectomía en estadios iniciales (56-58), así como el mayor riesgo de complicaciones intra y postoperatorias que asocia esta técnica (56, 57, 59-62). Por ello, y teniendo en cuenta que la linfadenectomía tiene fines únicamente de estadificación, en los últimos años se ha validado la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como una alternativa para la estadificación ganglionar.

La BSGC aporta ventajas significativas respecto a la linfadenectomía, entre las que destacan una menor morbilidad (63, 64) y una mayor detección de metástasis ganglionares a pesar de un menor número de ganglios extraídos (65, 66). La mayor detección de metástasis ganglionares se debe principalmente a la exploración de vías de drenaje que habitualmente no se analizan en una linfadenectomía convencional y al método de estudio anatomopatológico del ganglio centinela, que incluye la ultraestadificación mediante inmunohistoquímica o tecnología OSNA, permitiendo una mayor detección de metástasis de bajo volumen. Éstas se definen, mediante técnica de inmunohistoquímica, como micrometástasis (0.2-2mm), y células tumorales aisladas (<0.2mm) (67). Cuando el análisis se realiza mediante tecnología OSNA, los puntos de corte determinados por Nagai et al (68) son de 250-4999 copias/microL para micrometástasis y valores > 5000 copias/microL para macrometástasis.

Varios estudios prospectivos han demostrado que la BSGC presenta una excelente capacidad para la detección de enfermedad ganglionar (69-73) incluyendo a los tumores de alto riesgo (72-74). No se han hallado diferencias en supervivencia entre esta técnica y la linfadenectomía sistemática en pacientes de bajo riesgo (75, 76), aunque actualmente la evidencia para extrapolar estos resultados en tumores de alto riesgo es limitada (77, 78). Por ello, en función de

la histología, el grado, y los factores locales uterinos (grado de invasión miometrial e infiltración cervical), la estadificación ganglionar puede realizarse únicamente mediante la BSGC (en pacientes de riesgo bajo o intermedio), o mediante BSGC y/o linfadenectomía pélvica +/- aórtica en pacientes de riesgo intermedio-alto o alto (10). Adicionalmente, en tumores serosos, indiferenciados o carcinosarcomas, está indicada la realización de una omentectomía.

8.2. Estadios avanzados preoperatorios

En estadios avanzados se recomienda la realización de una cirugía de citorreducción siempre y cuando sea factible conseguir una resección completa con una morbilidad aceptable, seguida de tratamiento adyuvante. Cuando no existe enfermedad extra-abdominal pero la enfermedad abdominal no es citorreducible de forma primaria, se puede considerar la administración de quimioterapia neoadyuvante y, en caso de buena respuesta a ésta, revalorar la cirugía de citorreducción. La vía de elección en estadios avanzados es la cirugía abierta.

9. EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE 2016 A LA ACTUAL (2021). PAPEL DEL PERFIL MOLECULAR

9.1. Clasificación de riesgo de 2016 y sus limitaciones

Una vez se dispone de la histología definitiva, el estatus de la invasión linfovascular (ILV) y el estadio postoperatorio de la enfermedad, las pacientes pueden clasificarse en distintos grupos de riesgo de recidiva, a partir de los cuales se decidirá el tratamiento adyuvante a administrar.

En la Tabla 7 se exponen los grupos de riesgo de la clasificación previa a la actual (3), en la que el perfil molecular todavía no estaba incluido.

Grupo de riesgo	Descripción
Bajo	Estadio I, Endometrioide grado 1-2, <50% de invasión miometrial, ILVS negativa
Intermedio	Estadio I, Endometrioide grado 1-2, >50% de invasión miometrial, ILVS negativa
Intermedio-alto	Estadio I, Endometrioide grado 3, <50% de invasión miometrial, independientemente de ILVS Estadio I, Endometrioide grado 1-2, ILVS positiva independientemente de invasión miometrial
Alto	Estadio I, Endometrioide grado 3, >50% de invasión miometrial, independientemente de ILVS Estadio II Estadio III endometrioide sin enfermedad residual No endometrioide
Avanzado	Estadio III con enfermedad residual Estadio IVA
Metastásico	Estadio IVB

Tabla 7. Clasificación de riesgo de 2016 según (3).

Esta clasificación se basaba únicamente en el estadio del tumor, la histología y la invasión linfocascular (ILV) (3), factores que, como se ha demostrado previamente, tienen baja reproducibilidad. Como resultado, la capacidad para predecir el riesgo de recidiva era limitada: entre el 10 y el 15% de las pacientes clasificadas como de bajo riesgo presentaban una recidiva, y hasta un 10% desarrollaban metástasis a distancia, a pesar de haber sido consideradas curadas tras la cirugía. En contraste, entre el 60 y el 70% de las pacientes clasificadas como de alto riesgo nunca llegaban a tener una recidiva (3, 79-83).

Por lo tanto, en los últimos años se han dirigido múltiples esfuerzos en identificar aquellas pacientes que, a pesar de ser consideradas de bajo riesgo, presentarán afectación ganglionar o una recidiva de su enfermedad para intensificar el tratamiento adyuvante y realizar un seguimiento más estrecho. De la misma forma, debemos ser capaces de identificar aquellas pacientes consideradas de alto riesgo que no presentarán afectación ganglionar ni recidivarán nunca con el objetivo de limitar procedimientos con morbilidad como la linfadenectomía o un tratamiento adyuvante excesivamente agresivo para aquellas pacientes que no lo requieren.

9.2. Contribución del perfil molecular a la clasificación de riesgo de 2016

En la última década, la clasificación molecular del cáncer de endometrio ha representado un gran avance en la estratificación del riesgo y en la predicción del pronóstico individual de cada paciente.

Gracias a su alta precisión diagnóstica y su sólido valor pronóstico, el perfil molecular se ha convertido en una herramienta clave para agrupar a las pacientes según su nivel de riesgo. Esto permite no solo estimar su pronóstico con mayor exactitud, sino también orientar decisiones sobre el tratamiento adyuvante y el seguimiento posterior.

Desde su incorporación, varios estudios han comparado la capacidad pronóstica de la clasificación de riesgo clinicopatológica de 2016, sola y en combinación con el perfil molecular (34–36, 38). Estos trabajos han demostrado que integrar los grupos de riesgo ESMO 2016 con la clasificación molecular mejora significativamente la predicción de la supervivencia, alcanzando el C-índice más alto. Esto confirma que la mejor capacidad pronóstica se logra al combinar los factores histológicos tradicionales con los moleculares (34–36, 38). Véanse Figuras 8 y 9.

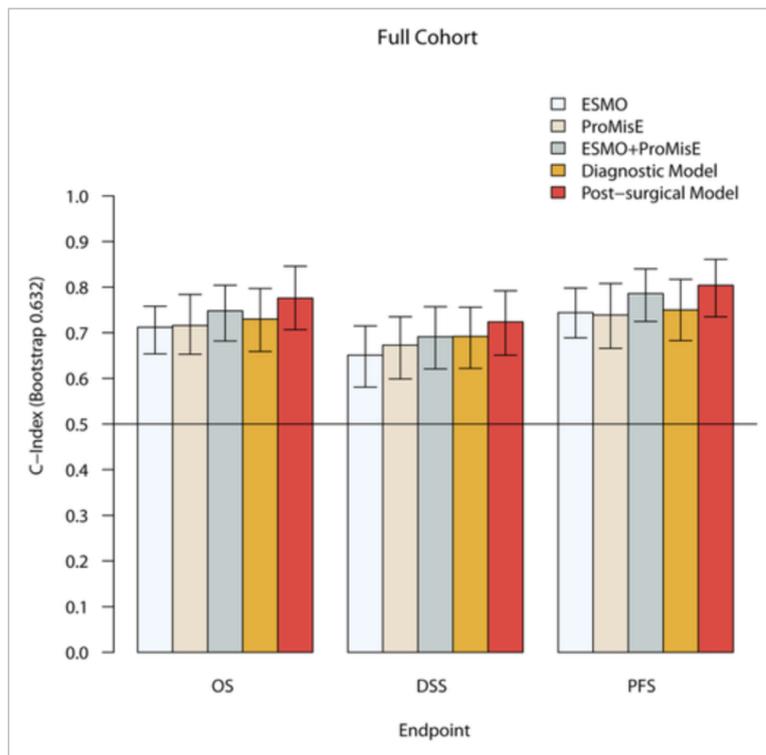


Figura 8. C-índice de supervivencia global (OS), supervivencia específica de enfermedad (DSS) y supervivencia libre de progresión (PFS) en función de la clasificación ESMO, ProMisE, ESMO+ProMisE, Diagnostic Model y el Modelo posquirúrgico. Extraído de (34).

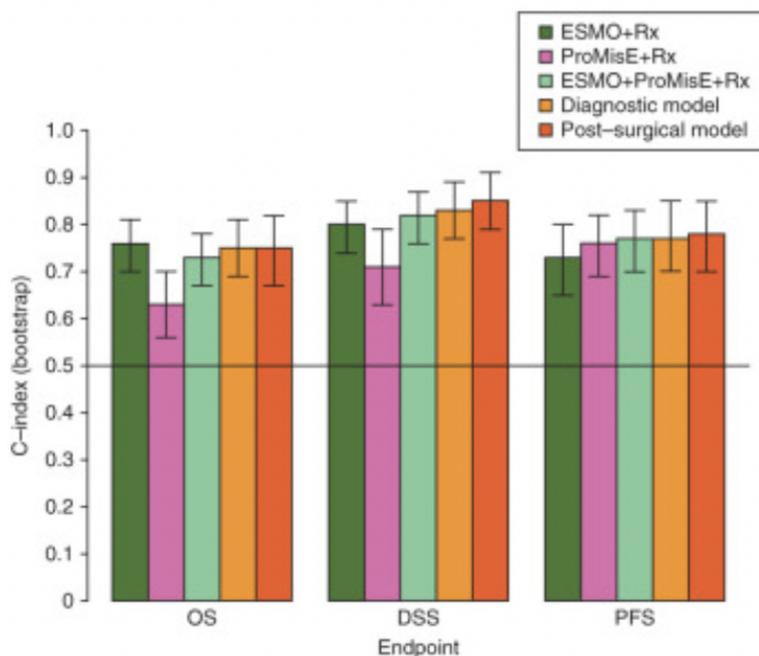


Figura 9. C-índice de supervivencia global (OS), supervivencia específica de enfermedad (DSS) y supervivencia libre de progresión (PFS) en función de la clasificación ESMO, ProMisE, ESMO+ProMisE, Diagnostic Model y el Modelo posquirúrgico. Extraído de (36).

Esta comparativa de clasificaciones evidenció el considerable número de casos que habrían sido infratratados o sobretatados siguiendo únicamente la clasificación de riesgo del año 2016. Por ejemplo, un cuarto de los tumores p53abn estaban clasificados en los grupos de riesgo bajo e intermedio y habrían recibido un tratamiento subóptimo, con una mayor tasa de recidivas y de mortalidad, mientras que la mitad de los tumores POLEmut se clasificaban en el grupo de alto riesgo basándose en el grado, estadio o histología y habrían recibido un sobretatamiento innecesario con quimioterapia y radioterapia. Figura 10.

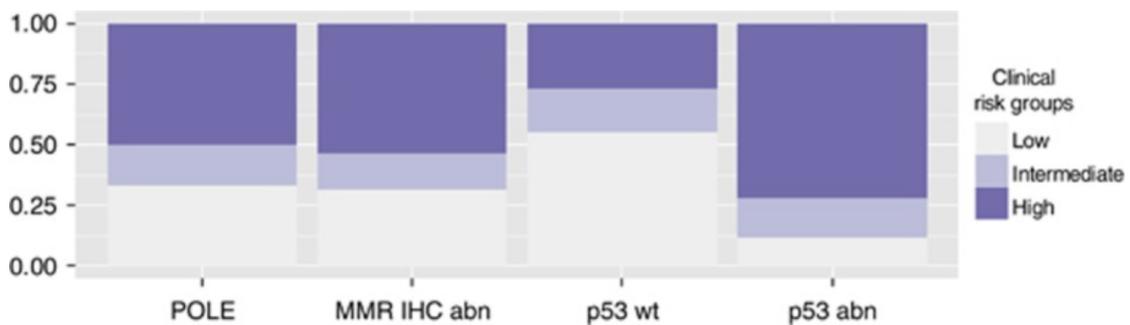


Figura 10. Porcentaje de pacientes clasificadas en los distintos grupos de riesgo ESMO 2016 según los cuatro perfiles moleculares. Extraído de (34).

9.3. Clasificación de riesgo actual (2021) con el perfil molecular integrado

A raíz de estos prometedores resultados, las guías clínicas Europeas publicadas en 2021 establecen nuevos grupos de riesgo que incorporan el perfil molecular a las características histopatológicas clásicas (Figura 11).

Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known*
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I-III POLEmut endometrioid cancer***, no residual disease • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid cancer + low-grade** + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid cancer + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid cancer + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I MMRd/NSMP endometrioid cancer + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid cancer high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid cancer
High	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid cancer with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrioid cancer with myometrial invasion, and no residual disease • Stage I-IVA serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, unless POLEmut
Advanced Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB

* see text on how to assign double classifiers (e.g. patients with both *POLEmut* and *p53abn* should be managed as *POLEmut*)

** according to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade, and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

*** refers to pathogenic *POLE* mutations, see text also for treatment.

p53abn: *p53* abnormal, *MMRd* Mismatch Repair Deficient, *NSMP* nonspecific molecular profile, *POLEmut* polymerase ϵ mutated

Figura 11. Clasificación de riesgo actual (2021) considerando el perfil molecular. Extraído de (10).

10. TRATAMIENTO ADYUVANTE

10.1. Principales ensayos clínicos en tratamiento adyuvante

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la radioterapia pélvica, comparada con la ausencia de tratamiento adyuvante, reducía significativamente las recidivas loco-regionales (vaginales y pélvicas) (84-87). No obstante, no se pudo demostrar un aumento en la supervivencia global y el tratamiento con radioterapia asociaba importante toxicidad, especialmente gastrointestinal. Dado que la mayoría de las recidivas loco-regionales se localizaban en la vagina, el ensayo clínico PORTEC-2 (88) comparó la eficacia de la braquiterapia vaginal con la radioterapia pélvica en la reducción de las recidivas vaginales en pacientes de riesgo intermedio-alto, sin diferencias en los dos brazos de tratamiento en cuanto a supervivencia, pero con mejor calidad de vida en las que

recibieron braquiterapia. Estos resultados fueron corroborados por un ensayo sueco (87). Basándose en estos estudios, se estableció como recomendación para las pacientes de riesgo intermedio el tratamiento con braquiterapia vaginal, y para las pacientes de riesgo intermedio-alto, el tratamiento con radioterapia externa.

Múltiples ensayos clínicos estudiaron el efecto de la quimioterapia y la radioterapia en pacientes de alto riesgo (89-94). En el año 2019 se publicó el ensayo clínico PORTEC-3 (95) que comparaba en pacientes de alto riesgo (estadio I G3 > 50% de invasión miometrial, ILV +, estadios II, estadios III o histologías no-endometrioides) el efecto de la radioterapia pélvica versus radioterapia pélvica y quimioterapia (en esquema radioterapia concomitante con dos ciclos de quimioterapia con cisplatino seguida por cuatro ciclos de carboplatino-paclitaxel). Este estudio demostró que, en estadios III y en histologías serosas, la quimiorradioterapia concomitante mejoraba la supervivencia respecto a la radioterapia pélvica exclusiva. Por ello, las pacientes con estadio III o histología no endometriode son tributarias en la actualidad de recibir quimiorradioterapia concomitante según el esquema PORTEC-3.

Así pues, las recomendaciones actuales establecen:

- Las pacientes de **bajo riesgo** no deben recibir tratamiento adyuvante.
- Las pacientes de **riesgo intermedio** son tributarias de recibir tratamiento con braquiterapia vaginal.
- Las pacientes de **riesgo intermedio-alto** se benefician de tratamiento con radioterapia externa.
- Las pacientes de **riesgo alto** se benefician de tratamiento con quimiorradioterapia siguiendo un esquema PORTEC-3.
- Las pacientes con **enfermedad avanzada o metastásica** se benefician de tratamiento con quimioterapia asociada o no a citorreducción quirúrgica siempre y cuando se considere que se puede reseca toda la enfermedad macroscópica.

10.2. Predicción de la respuesta al tratamiento adyuvante según el perfil molecular

Además de sus diferencias pronósticas, los distintos subgrupos moleculares parecen tener diferente respuesta al tratamiento adyuvante.

10.2.1. Pacientes de riesgo alto

Un análisis post-hoc del ensayo clínico PORTEC-3 -que incluía únicamente pacientes de alto riesgo- analizó el beneficio de la quimiorradioterapia concomitante respecto a la radioterapia en función del grupo molecular (44). Los resultados mostraron que las pacientes con tumores p53abn eran las que tenían el peor pronóstico y presentaban un beneficio significativo cuando recibían quimioterapia adicionalmente a la radioterapia, independientemente de la histología: la SLE a los 5 años fue de 59% en el brazo de quimiorradioterapia versus 36% con radioterapia sola ($p=0.019$). Los tumores MMRd presentaban un pronóstico intermedio, sin diferencias en función del tratamiento con radioterapia o quimiorradioterapia (SLE de 68% vs 76%, $p=0.428$), por lo que parece que, en este grupo, la quimioterapia no aporta un beneficio añadido a la radioterapia. Las pacientes con tumores POLEmut presentaban un excelente pronóstico con una SLE a los 5 años de 100% con quimiorradioterapia y de 97% con radioterapia sola ($p=0.637$), por lo que, en este caso, la quimioterapia tampoco aporta un beneficio adicional. Por último, los tumores NSMP presentaban un pronóstico intermedio, con un discreto beneficio al añadir quimioterapia (80% vs 68%, $p=0.243$), similar a los resultados de la cohorte global de PORTEC-3.

Resultados similares fueron reportados por el grupo ProMisE (96) en pacientes de alto riesgo. A raíz de estos resultados, las últimas guías Europeas (10) ajustaron el tratamiento adyuvante con dos importantes modificaciones: las pacientes p53abn pasan a formar parte del grupo de alto riesgo (excepto aquellas pacientes sin invasión del miometrio), y son tributarias de recibir un esquema de tratamiento PORTEC-3 con quimiorradioterapia, mientras que las pacientes con tumores POLEmut en estadios iniciales (FIGO 2009 I-II) pasan a formar parte del grupo de bajo riesgo, independientemente de la histología o los factores locales, permitiendo una desescalada del tratamiento adyuvante.

Recientemente se han publicado los resultados de un subanálisis del estudio GOG 258 (97) que compara, en pacientes de alto riesgo (estadios III, IVA, o histologías serosas o células claras estadios I-II), el beneficio de añadir cisplatino a la radioterapia externa versus un tratamiento únicamente con quimioterapia (esquema carboplatino-paclitaxel 6 ciclos). En este subanálisis, el grupo molecular que más se benefició de añadir radioterapia a la quimioterapia fue el NSMP (HR 0.54, 95% CI 0.32-0.94 para SLE). Ni el grupo de pacientes p53abn ni MMRd presentaron beneficios al añadir radioterapia. Ningún grupo presentó beneficios en SG. Es importante recalcar que no se realizó el estudio mutacional de POLE en esta cohorte de pacientes.

10.2.2. Pacientes de riesgo intermedio e intermedio-alto

Paralelamente, un análisis post-hoc de las cohortes PORTEC-1 y PORTEC-2 (98) -incluyendo tumores endometrioides en estadio inicial de riesgo intermedio e intermedio-alto- analizó el beneficio de la radioterapia adyuvante para cada grupo molecular en la SLE loco-regional. No se observó ninguna recidiva loco-regional en el grupo POLEmut, por lo que parece que omitir el tratamiento con radio y braquiterapia es seguro en estas pacientes. El beneficio de la radioterapia fue limitado en el grupo MMRd, con una SLE similar con radioterapia externa (94.2%), con braquiterapia (94.2%) y sin tratamiento adyuvante (90.3%, $p=0.74$). Por el contrario, los tumores p53abn presentaron un beneficio significativo en recibir radioterapia externa (SLE 96.9%) respecto a recibir sólo braquiterapia (64.3%) o ningún tratamiento (72.2%, $p=0.048$). En el grupo NSMP, tanto la radioterapia externa como la braquiterapia demostraron un mejor control loco-regional comparado con no recibir tratamiento (SLE de 98.3%, 96.2% y 87.7% respectivamente, $p<0.0001$).

A pesar de lo prometedor de estos resultados, todos ellos provienen de estudios retrospectivos o análisis no planificados de ensayos clínicos. Por ello, en la actualidad, se esperan resultados de dos ensayos clínicos que pretenden individualizar el tratamiento adyuvante basándose en el perfil molecular: el ensayo PORTEC 4a, y el ensayo RAINBO.

El ensayo PORTEC 4a (99) es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase 3 que incluye pacientes con un riesgo intermedio-alto y tiene como objetivo comparar un grupo control (pacientes que recibirán el tratamiento estándar, es decir, braquiterapia vaginal) con un grupo experimental al que se le aplicarán diferentes tratamientos en función del perfil de riesgo integrado con el perfil molecular. Las pacientes que se clasifiquen con un riesgo favorable (todas las POLEmut, así como las NSMP CTNNB1 wild-type) seguirán controles. Las pacientes con un riesgo intermedio (NSMP con mutación en CTNNB1 y todas las MMRd) recibirán braquiterapia vaginal. Por último, las pacientes con un perfil de riesgo desfavorable (ILV substancial, p53abn o >10% de expresión en L1CAM) recibirán radioterapia externa. Figura 12.

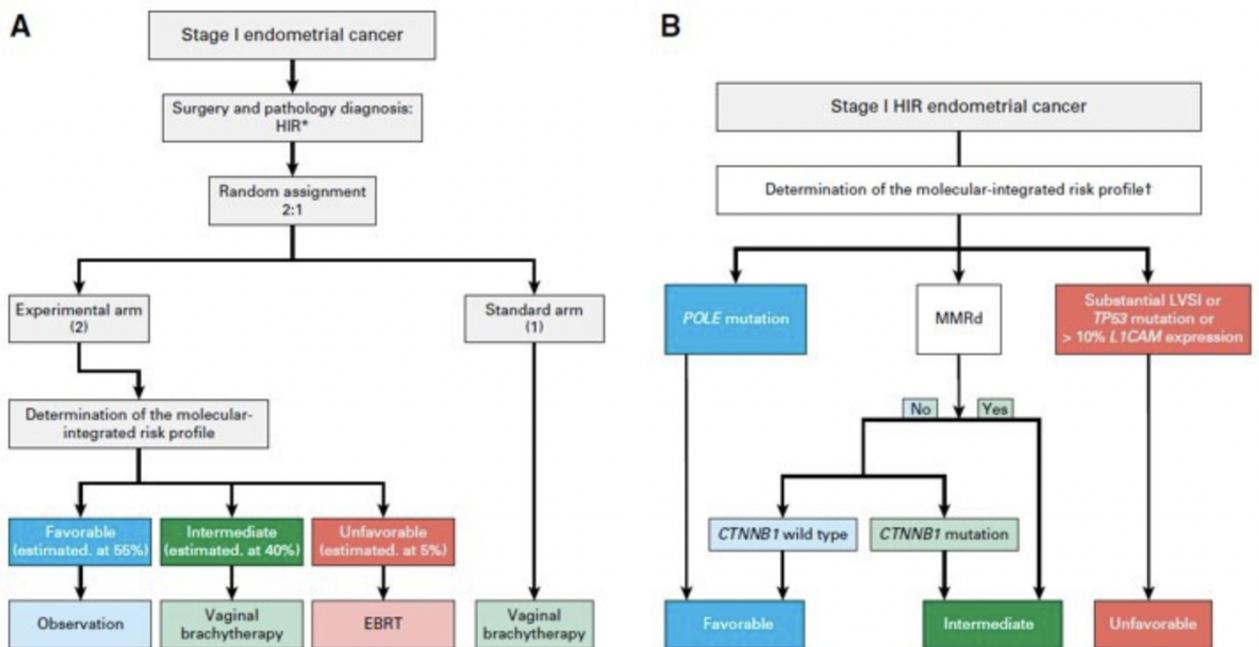


Figura 12. Protocolo de estudio PORTEC 4a, extraído de (99).

Este ensayo nos permitirá confirmar si las pacientes POLEmut de riesgo intermedio-alto pueden prescindir de todo tratamiento adyuvante, y afinar más el tipo de radiación (externa o braquiterapia) administrada a cada paciente. Sin embargo, este estudio no permite evaluar el efecto de la quimioterapia adyuvante basándonos en el perfil molecular.

Por otro lado, el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico RAINBO (100) está compuesto por cuatro ensayos clínicos, que, como se observa en la Figura 13,

estudian el efecto de añadir tratamientos dirigidos (Olaparib, Durvalumab, tratamiento hormonal) al tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia, o ambas, para los distintos perfiles moleculares.

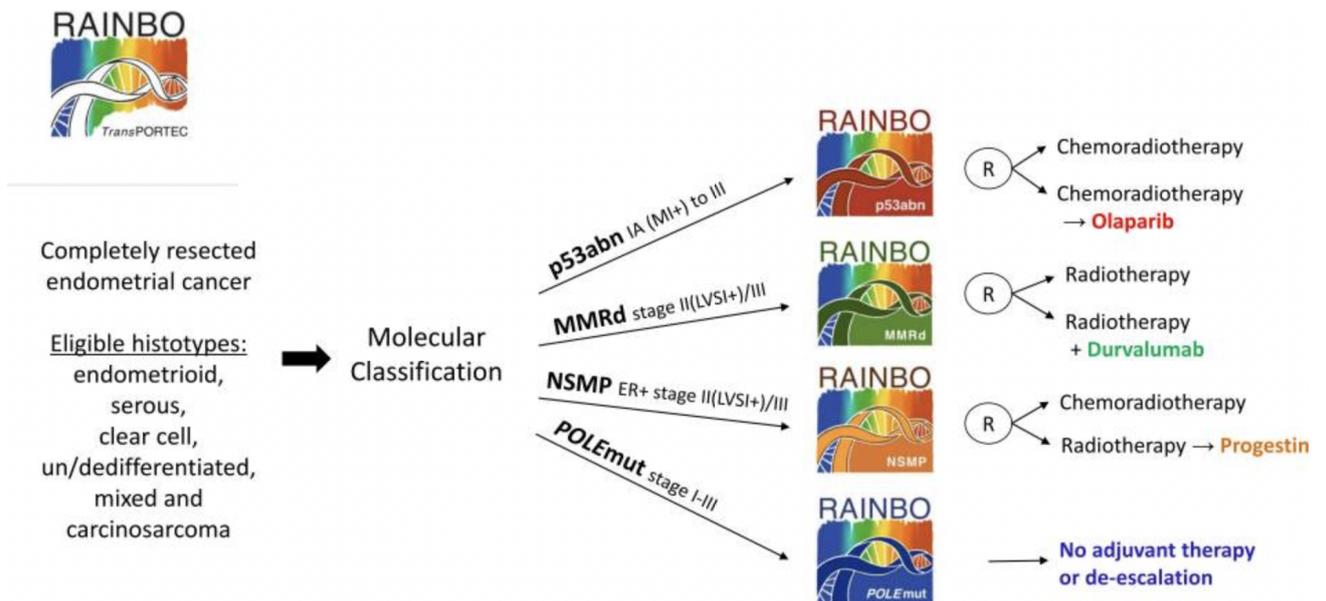


Figura 13. Protocolo de estudio RAINBO. Extraído de (100).

11. FUTURAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Como se ha comentado a lo largo de esta tesis, el perfil molecular ha abierto muchas oportunidades tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las pacientes con cáncer de endometrio, aportando un mayor conocimiento de la historia natural de los tumores lo que, a su vez, permite identificar vías relevantes para tratamientos dirigidos en adyuvancia y primera línea. Recientemente, nuevos ensayos han llevado a la identificación de alteraciones moleculares susceptibles de ser tratadas dentro de los cuatro grupos moleculares.

Los tumores MMRd producen una gran cantidad de neoantígenos tumorales, como PD-L1, y presentan una elevada infiltración de linfocitos (TILs). Esta característica los hace especialmente sensibles a los tratamientos con inhibidores de los puntos de control inmunitario (immune checkpoint inhibitors). En la actualidad hay suficiente evidencia, proveniente de ensayos de fase I a III, para recomendar el uso de inmunoterapia en pacientes con cáncer de

endometrio avanzado o recurrente, especialmente en los MMRd, incluyendo Atezolizumab, Dostarlimab, Durvalumab, Pembrolizumab (con o sin Lenvatinib) y Tremelimumab.

El ensayo de fase III NRG-GY018 (101) comparó paclitaxel más carboplatino combinado con Pembrolizumab versus placebo en 816 pacientes con cáncer de endometrio estadio III/IV o con primera recidiva. De estas, 27,6% tenían tumores MMRd. La adición de Pembrolizumab aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión (HR 0,30, IC 95% 0,19-0,48; $p < 0,001$) en la población MMRd, y en la población MMRp (HR 0,54, IC 95% 0,41-0,71; $p < 0,001$). Paralelamente, en el reciente ensayo de fase III RUBY (102), 494 pacientes (23,9% con tumores MMRd) con cáncer de endometrio avanzado estadio III/IV o con una primera recidiva fueron randomizadas para recibir carboplatino más paclitaxel combinado con Dostarlimab o placebo (cada 3 semanas durante seis ciclos), seguido de Dostarlimab o placebo (cada 6 semanas durante 3 años). La adición de Dostarlimab aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión (HR 0,28, IC 95% 0,16-0,50; $p < 0,001$) en la población MMRd y en la población global (HR 0,64, IC 95% 0,50-0,80; $p < 0,001$). En una actualización reciente (103) se anunciaron beneficios estadísticamente significativos en la supervivencia global en la población general para el ensayo RUBY, lo que hace que Dostarlimab más quimioterapia sea el primer régimen de combinación de inmunooncología que muestra un beneficio en la supervivencia global en esta población de pacientes. Es importante destacar que las recomendaciones más recientes del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ya incluyen Dostarlimab y Pembrolizumab (categoría 1) sobre la base de estos ensayos y según sus respectivas poblaciones (104).

Los análisis exploratorios posteriores del ensayo RUBY por clasificación molecular (105) se asociaron con una mejora en la supervivencia libre de progresión y de supervivencia global en el brazo de Dostarlimab más carboplatino-paclitaxel en todos los grupos moleculares. La supervivencia libre de progresión fue de HR=0.31, IC 95% 0.3-0.99) y 0.77, IC 95% 0.55-1.07) para p53abn y NSMP, respectivamente. Del mismo modo, la supervivencia global según el subgrupo molecular se informó de la siguiente manera: HR 0.41, IC

95% 0.2-0.82) y 0.87, IC 95% 0.56-1.36) en los subgrupos de perfil molecular p53abn y NSMP, respectivamente.

Hasta un tercio de las pacientes con cáncer seroso de endometrio recurrente tendrán receptores HER-2 positivos. La adición de Trastuzumab al esquema de carboplatino y paclitaxel mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en estas mujeres y se considera la opción de elección en los carcinomas serosos HER-2 positivos (106, 107).

El tratamiento hormonal sigue siendo una opción para mujeres con tumores endometrioides avanzados o recurrentes de bajo grado con receptores hormonales positivos. Desafortunadamente, no hay ensayos de fase III que comparen la quimioterapia con la terapia hormonal como tratamiento de primera línea. Sin embargo, un ensayo clínico reciente ha mostrado mejoras en las tasas de control de la enfermedad y en la supervivencia libre de progresión para Letrozol con Palbociclib en comparación con Letrozol y placebo (108), lo que ha suscitado el diseño de un ensayo clínico de fase III (European Network for Gynecological Oncological Trials (ENGOT)-en17/ GINECO/EQ132-303) (109).

Los tumores p53abn y NSMP pueden beneficiarse, en segunda línea, de la combinación de Pembrolizumab con Lenvatinib, un inhibidor multiquinasa que actúa contra los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pauta aprobada por la NCCN en 2022 tras la publicación del estudio KEYNOTE-146 (110).

Finalmente, el inhibidor de la exportina-1 Selinexor ha mostrado resultados prometedores en ensayos y ha mejorado la supervivencia libre de progresión en comparación con el placebo cuando se utiliza como terapia de mantenimiento, especialmente en los tumores NSMP (111).

III. HIPÓTESIS

- I. La afectación ganglionar al diagnóstico varía según el perfil molecular del cáncer de endometrio.
- II. El perfil molecular es una buena herramienta para predecir preoperatoriamente la presencia de afectación extrauterina en cáncer de endometrio.
- III. El perfil molecular influye en el patrón de recidiva del cáncer de endometrio.
- IV. El perfil molecular influye en el pronóstico y la evolución de las pacientes tras presentar una recidiva a distancia.

IV. OBJETIVOS

- I. Analizar la tasa de afectación ganglionar en los cuatro grupos moleculares realizando una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de la evidencia actual.
- II. Evaluar en nuestra cohorte de pacientes la capacidad del perfil molecular para predecir preoperatoriamente la presencia de afectación extrauterina.
- III. Analizar en nuestra cohorte cómo varía el patrón de recidiva del cáncer de endometrio según los cuatro subgrupos moleculares, y evaluar la capacidad del perfil molecular para predecir la localización de las recidivas.
- IV. Analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global después de una recidiva pulmonar, según los cuatro subgrupos moleculares del cáncer de endometrio.

V.

V. COMPENDIO DE ARTÍCULOS

ARTÍCULO 1:

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Natalia Rodriguez Gomez-Hidalgo, Carlos Lopez-Gil, Marta Miguez, Eva Colas, Asunción Pérez-Benavente, Antonio Gil-Moreno, Sílvia Cabrera. *Molecular profile in endometrial carcinoma: can we predict the lymph node status? A systematic review and meta-analysis.* Clin Transl Oncol 2024;26(7):1768-1778. doi: 10.1007/s12094-024-03401-y

ARTÍCULO 2:

Cabrera Silvia, Bebia Vicente, López-Gil Carlos, **Luzarraga Aznar Ana**, Denizli Melek, Salazar-Huayna Lourdes, Abdessayed Nihed, Castellví Josep, Colas Eva, Gil-Moreno Antonio. *Molecular classification improves preoperative risk assessment of endometrial cancer.* Gynecol Oncol 2024;189:56-63. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.07.003

ARTÍCULO 3:

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Carlos López-Gil, Beatriz Villafranca-Magdalena, Lourdes Salazar-Huayna, Josep Castellvi, Eva Colás, Antonio Gil-Moreno, Silvia Cabrera. *Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer.* Int J Gynecol Cancer 2024;34(5):659-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-005165

ARTÍCULO 4

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Carlos López-Gil, Alexandra Giraldo, M P Montoya, Ramona Verges, Alberto Jauregui, Josep Castellví, Assumpció Pérez-Benavente, Eva Colás, Antonio Gil-Moreno, Silvia Cabrera. *Endometrial adenocarcinoma recurring in the lung: impacto of molecular profile and role of local therapies on prognosis.* Int J Gynecol Cancer 2023;33(10):1564-1571. doi: 10.1136/ijgc-2023-004534

VI. DISCUSIÓN

1. TASA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN FUNCIÓN DEL PERFIL MOLECULAR

La presencia de metástasis ganglionares es un factor pronóstico clave en cáncer de endometrio y, desde la publicación del estudio PORTEC-3, determina la indicación de quimiorradioterapia adyuvante concomitante (95). Por tanto, una correcta estadificación es esencial para identificar aquellas pacientes con enfermedad ganglionar que, de no diagnosticarse, verían mermada su supervivencia.

Como se ha visto en los apartados 4 y 5, los factores preoperatorios disponibles (histología y pruebas de imagen) presentan limitaciones para la predicción de afectación ganglionar. La tasa de afectación ganglionar en **estadios iniciales** preoperatorios es, globalmente, alrededor de un 10% (112, 113). Sin embargo, este porcentaje varía:

En pacientes de **bajo riesgo** la incidencia clásicamente reportada era de 1% (112, 113), a pesar de que algunas series describen una incidencia de 11% cuando la estadificación se realiza con ganglio centinela (114). De forma similar, el estudio SENTI-ENDO reportó un 10% de afectación ganglionar en pacientes de bajo riesgo (115). El estudio MULTISENT (116) reporta que 22% de las pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela y 50% de las pacientes con micrometástasis habían sido clasificadas como pacientes de bajo riesgo de afectación ganglionar según sus características preoperatorias. Por tanto, un porcentaje importante de pacientes de bajo riesgo preoperatorio presentan afectación ganglionar, con el riesgo de infra-estadificación y por tanto de infra-tratamiento que conlleva.

En pacientes de **alto riesgo**, la tasa de afectación ganglionar es del 20-30% (3, 113, 117). Por lo tanto, aproximadamente el 70-80% de las pacientes se habrán sometido a una linfadenectomía pélvica y aórtica innecesarias, recibiendo un sobretratamiento con importante morbilidad asociada.

La variabilidad en la predicción preoperatoria de afectación ganglionar subraya la necesidad de mejorar la estimación del riesgo antes de la cirugía. El perfil molecular es una herramienta prometedora para este fin, gracias a su alta concordancia entre observadores y entre la biopsia prequirúrgica y la pieza de histerectomía (42, 43), lo que podría mejorar la clasificación preoperatoria de las pacientes y reducir tanto el sobretratamiento como el infratratamiento quirúrgico.

En primer lugar, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis con el objetivo de evaluar la tasa de afectación ganglionar reportada en la literatura en pacientes con cáncer de endometrio en función de la clasificación molecular. Como objetivos secundarios, quisimos analizar la distribución de los factores histopatológicos clásicos (histología, grado, ILV, estadio FIGO 2009) en cada subgrupo molecular.

Se incluyeron 15 estudios que reportaban la tasa de afectación ganglionar en función de los cuatro grupos moleculares según el algoritmo transPORTEC (41), que es el recomendado en la actualidad en las guías clínicas.

En nuestro metaanálisis se reportó la tasa de afectación ganglionar en dos escenarios: en la cohorte general, que incluía todas las pacientes operadas tanto con estudio ganglionar como sin él, y un análisis incluyendo únicamente las pacientes con estadificación ganglionar. Como se ha mencionado, antes de la implementación de la técnica del ganglio centinela, la mayoría de las pacientes de bajo riesgo no recibían ningún procedimiento de estadificación ganglionar, siendo tratadas exclusivamente con histerectomía y anexectomía. Esto puede ser una fuente de sesgo, sobreestimando la afectación ganglionar al considerar únicamente las pacientes estadificadas (y por tanto, de alto riesgo), o subestimando al considerar también a las pacientes de bajo riesgo no estadificadas (entre las cuales puede haber un 10-15% de afectación ganglionar). A lo largo de este apartado, nos referiremos a las tasas de afectación ganglionar en la totalidad de la cohorte, esto es, incluyendo las pacientes estadificadas y las no estadificadas.

1.1. Características clinicopatológicas de los distintos grupos moleculares

En nuestro metaanálisis las pacientes con tumores p53abn presentaron las características clinicopatológicas más desfavorables: dos tercios de los tumores eran de alto grado, la mitad eran de histología serosa y presentaban ILV, y alrededor de 40% de las pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados (III-IV). Por otro lado, la mayoría de las pacientes POLEmut tenían tumores endometrioides (82%) y fueron diagnosticadas en estadios tempranos (88% en estadio I). El 42% de los tumores fueron de alto grado y el 30% presentaban ILV. Los tumores MMRd presentaban características histopatológicas similares a los POLEmut: alta prevalencia de tumores de alto grado, histología endometroide predominantemente y hasta un 40% de ILV. Además, como los tumores POLEmut, son tumores muy inmunogénicos, con abundancia de TILs (118-119). Por último, los tumores NSMP presentaban las características clinicopatológicas más favorables: el 90% eran tumores endometrioides de bajo grado y 80% se diagnosticaron en estadios iniciales. Todos estos hallazgos se corresponden con lo reportado en estudios previos (32-41) y en un metaanálisis realizado con los grupos moleculares según la clasificación ProMisE (120).

1.2. Afectación ganglionar en tumores p53abn

Para facilitar la lectura, en la Tabla 8 se encuentran resumidos los datos de afectación ganglionar en función del perfil molecular de los principales estudios que se mencionan en los siguientes apartados.

Al metaanalizar los datos de los estudios seleccionados hallamos que la tasa de metástasis ganglionares en las pacientes con tumores p53abn fue de 31% (95% CI: 24-39%), parecida a la reportada en el metaanálisis publicado por Raffone et al (23.7%) (120), pero significativamente menor a la reportada en el estudio de Jamieson et al (121), en el que casi el 50% de las pacientes presentaba enfermedad ganglionar. Este estudio (121) analizó retrospectivamente la tasa de metástasis ganglionares de 172 pacientes con cáncer de endometrio en función de su perfil molecular. Todas las pacientes se sometieron a una linfadenectomía pélvica y aórtica y en 86% de las pacientes se realizó también una BSGC. Los tumores con mayores tasas de afectación ganglionar fueron los p53abn (44.8%),

seguidos de MMRd (14.9%), POLEmut (14.2%) y por último NSMP (10.8%). La alta tasa de enfermedad ganglionar detectada en este estudio puede deberse al amplio uso de ganglio centinela y ultrastaging, que aumenta la detección de la enfermedad de bajo volumen que puede no ser diagnosticada con el estudio anatomopatológico convencional (122-124). Por el contrario, en nuestro metaanálisis sólo dos estudios realizaron la técnica de ganglio centinela para la estadificación ganglionar (121, 125) y sólo el estudio de Jamieson reportó la proporción de macrometástasis, micrometástasis y células tumorales aisladas. Recientemente se ha publicado el primer estudio prospectivo (PROME) (126) que analiza la afectación ganglionar en función del perfil molecular. Este estudio reúne una cohorte de 210 pacientes con estadio I preoperatorio que se estadificaron mediante BSGC. Sorprendentemente, la tasa de metástasis ganglionares en el grupo p53abn fue muy inferior (16.6%) a la reportada en nuestro metaanálisis y en el estudio de Jamieson. De hecho, en este estudio los tumores p53abn fueron los que presentaron la menor tasa de enfermedad ganglionar. Los autores no explican a qué atribuyen este hallazgo, y no hay ningún motivo que parezca justificar esta discordancia con los datos reportados previamente. Este estudio se ha publicado en los últimos meses y por tanto no fue incluido en nuestro metaanálisis.

La alta tasa de afectación de los tumores p53abn hallada en nuestro metaanálisis subraya la necesidad de realizar un buen estadiaje ganglionar, independientemente de otros factores clásicos. Publicaciones previas demuestran que, aunque es un fenómeno poco frecuente, la mayoría de los falsos negativos de la BSGC y de metástasis aórticas aisladas se hallaban en tumores no-endometrioides (127, 128), y, actualmente, sabemos que la mayoría de estos tumores se clasifican en el grupo p53abn.

1.3. Afectación ganglionar en tumores POLEmut

En nuestro estudio, las pacientes con mutación POLE presentaron la tasa más baja de metástasis ganglionares (4%), lo cual concuerda con el excelente pronóstico de este grupo (32-41). De los estudios incluidos, cuatro reportaron tasas de metástasis ganglionares del 0% (34, 35, 129, 130), y el resto de entre 5% y 14%. Los dos estudios que describieron las tasas más altas de metástasis

ganglionares son los únicos en los que se realizó BSGC además de la linfadenectomía convencional. De la misma forma, el estudio PROME, en el que todas las pacientes se estadificaron mediante BSGC, reportó las tasas de afectación ganglionar más altas (20%), muy discordantes con lo publicado previamente. De nuevo, los autores no justifican esta discordancia con toda la literatura publicada previamente. La baja tasa de enfermedad nodal hallada en nuestro metaanálisis contrasta con la alta prevalencia de tumores de alto grado y con ILV, ambos factores de riesgo reconocidos para la presencia de afectación ganglionar. Estos resultados podrían sugerir que la presencia de una mutación en POLE puede ser más determinante en sí misma que otros factores histopatológicos para el desarrollo de metástasis ganglionares. Esta información respalda la recomendación actual de considerar los tumores POLEmut en estadios I-II como tumores de bajo riesgo con la posibilidad de desescalar el tratamiento adyuvante, independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el estudio post-hoc del ensayo PORTEC-3 no incluyó pacientes POLEmut en estadio III, por lo que, en estas pacientes, la desescalada de tratamiento no estaría justificada con la evidencia disponible actualmente. Por tanto, a pesar de la baja tasa de metástasis ganglionares, el estadiaje quirúrgico sigue siendo necesario en este grupo, ya que la presencia de compromiso ganglionar implicaría un cambio en el tratamiento adyuvante hasta que se emitan nuevas recomendaciones.

1.4. Afectación ganglionar en tumores NSMP

Los tumores NSMP presentaban las características clinicopatológicas más favorables, por lo que muchos de los casos incluidos no recibieron evaluación ganglionar. Como resultado, la prevalencia de metástasis ganglionares en la cohorte general (menor al 10%) probablemente subestima la afectación real, y la prevalencia sobre la población que recibió estadiaje ganglionar probablemente la sobreestima (22%). Esto puede deberse a que las pacientes estadificadas presentaban factores de alto riesgo que, a su vez, aumentaban la probabilidad de afectación. De hecho, la tasa más alta de todos los estudios incluidos es de 27% en el estudio de Leon-Castillo (131), que sólo incluía pacientes de alto riesgo, seguidamente de 18% en el estudio de Kim (129), que sólo incluía

pacientes con carcinomas de células claras. Por el contrario, los estudios que incluían todo tipo de poblaciones reportan tasas de afectación mucho menores, de 5-10%. En el estudio PROME la tasa ascendió a 19.8% a pesar de incluir todo tipo de pacientes y de que la mayoría de ellas cumplían criterios de bajo riesgo. Esta variabilidad en la tasa de afectación ganglionar sugiere que, contrariamente a lo reportado para los tumores p53abn y los POLEmut, los factores histopatológicos clásicos siguen jugando un papel importante en los tumores NSMP. A diferencia de los otros tres grupos moleculares, que se definen por alteraciones genéticas específicas que determinan su comportamiento, este subgrupo molecular se caracteriza por exclusión. No responde a un único patrón genético, sino que agrupa diversas alteraciones moleculares y comportamientos heterogéneos. Como se verá más adelante, existen diversas líneas de investigación para subclasificar estos tumores en nuevos grupos moleculares (132, 133).

1.5. Afectación ganglionar en tumores MMRd

El grupo de pacientes MMRd presentó un comportamiento similar al de NSMP. La tasa de afectación ganglionar fue del 15% en el análisis de población general y del 23% al seleccionar sólo a las pacientes que recibieron estadificación ganglionar. Esta tasa de afectación se asemeja a la reportada en los estudios de Jamieson (14.9%) y en el estudio PROME (21%), en el que la inmensa mayoría de las pacientes se estadificaron mediante BSGC (86% y 100%, respectivamente). Al igual que los tumores NSMP, este grupo molecular presenta un pronóstico heterogéneo e intermedio, que probablemente se vea influido por otras características histológicas. Catalogados dentro del grupo común “MMRd” existen otros subgrupos con características y pronóstico diferente. El estudio de Crosgrave et al (134) demostró una mayor tasa de afectación ganglionar en los tumores con hipermetilación del promotor MLH1 respecto a los que no la presentaban. Estos hallazgos pueden justificar la heterogeneidad clinicopatológica de este subgrupo molecular y, en un futuro, establecer nuevos subgrupos moleculares que puedan beneficiarse de tratamientos más dirigidos.

1.6. Limitaciones y fortalezas del estudio

La naturaleza retrospectiva de la mayoría de las series incluidas en este metaanálisis explica en parte la heterogeneidad moderada y alta encontrada entre los estudios. La variabilidad entre estudios respecto a la tasa de pacientes estadificadas, y al método de estadificación, añade otro grado de heterogeneidad que, sin duda, puede dificultar la extrapolación de los datos. Para intentar mitigar estas limitaciones, se analizó la tasa de afectación ganglionar en la cohorte general y en las pacientes estadificadas, y se ha detallado para cada estudio el método de estadificación (linfadenectomía, BSGC, o ambas) y la N de pacientes que la recibieron. El alto número de estudios incluidos en este metaanálisis ha permitido incorporar un gran número de pacientes POLEmut, necesario para estudiar la tasa de afectación ganglionar en este grupo. Además, este es el único metaanálisis que evalúa la tasa de afectación ganglionar siguiendo la clasificación transPORTEC, que es la recomendada en la actualidad.

1.7. Conclusión

Los cuatro grupos moleculares muestran diferentes tasas de afectación ganglionar. Los tumores p53abn presentan las tasas más altas, seguidos por los tumores MMRd, los NSMP y, con las tasas más bajas, los tumores POLEmut."

	% pacientes estadificadas por BSGC	Población	% LNM P53abn (total / estadificadas)	% LNM POLEmut (total / estadificadas)	% LNM NSMP (total / estadificadas)	% LNM MMRd (total/estadificadas)
Luzarraga et al (2023)	7.4%	Todo tipo CE	26% / 31%	2% / 4%	9% / 22%	15% / 23%
Raffone et al (2020)	No reportado	Todo tipo CE	23.7%	0%	4.3%	9.9%
Jamieson et al (2022)	86%	Todo tipo CE	44.8%	14.2%	10.8%	14.9%
PROME (2024)	100%	Todo tipo CE	16.6%	20%	19.8%	21%

Tabla 8. Características de los principales estudios que reportan la tasa de afectación ganglionar. BSGC=biopsia selectiva del ganglio centinela; LNM=lymph node metastasis; CE=cáncer endometrio.

2. CAPACIDAD DEL PERFIL MOLECULAR PARA LA PREDICCIÓN PREOPERATORIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR

En el apartado previo y tras el análisis del primer artículo de la tesis hemos sido capaces de concluir que la tasa de afectación ganglionar es distinta para cada subgrupo molecular.

En este segundo objetivo, se evaluará la capacidad del perfil molecular como herramienta predictiva preoperatoria para identificar la presencia de afectación extrauterina.

Para ello hemos realizado un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 658 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio (estadio I-IVB FIGO 2009) entre Diciembre de 1994 y Mayo de 2022 en el Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, todas ellas sometidas a tratamiento quirúrgico primario y con el perfil molecular completo.

El primer hallazgo de nuestro estudio revela una distribución desigual de los estadios avanzados (FIGO 2009 III-IV) tras la cirugía entre los cuatro subgrupos moleculares. En conjunto, el 11,7% de las pacientes fueron diagnosticadas con enfermedad en estadios avanzados postoperatorios. La mayor proporción correspondió a los tumores p53abn (34,1%), seguidos por los NSMP (10,4%), los MMRd (7,4%) y, en último lugar, los POLEmut (2,1%) ($p < 0,001$). Estos resultados son coherentes con los obtenidos en nuestro metaanálisis, así como con las series previamente publicadas (32–41), en las que los tumores p53abn se asocian con mayor frecuencia a estadios avanzados, mientras que los tumores POLEmut se detectan predominantemente en estadios iniciales.

2.1. Capacidad predictiva preoperatoria del perfil molecular

A pesar de toda la información preoperatoria disponible, se calcula que el riesgo de infradiagnosticar enfermedad extrauterina considerando únicamente la histología y las pruebas de imagen preoperatorias es de 32%, y el riesgo de sobreestimarla de 7% (135). Por ello, hay un creciente interés en evaluar en qué

medida el perfil molecular podría ayudarnos a predecir preoperatoriamente la presencia de estadios avanzados, con el objetivo de adecuar así la cirugía.

En nuestro estudio se realizó un análisis uni y multivariante incluyendo todos los factores que se consideran preoperatoriamente (histología, grado tumoral, pruebas de imagen) y añadiendo el perfil molecular. En el análisis univariante, todos los factores presentaron asociación significativa. Sin embargo, en el análisis multivariante, y por tanto eliminando factores confusores, solamente la **prueba de imagen preoperatoria** (aOR 24.2, CI 95% 12.2-48.2, $p < 0.001$) y el **subgrupo molecular p53abn** (aOR 16.0, CI 95% 1.5-165.1, $p = 0.02$) se asociaron de forma independiente al hallazgo de enfermedad extrauterina tras cirugía primaria.

El papel del perfil molecular para predecir de forma independiente la afectación ganglionar ha sido estudiado únicamente en dos estudios más: el de Jamieson et al (121) y el estudio PROME (126), con resultados contradictorios. En el análisis multivariable del estudio de Jamieson, los únicos factores asociados de forma independiente a las metástasis ganglionares fueron el **subtipo molecular** y el **nivel preoperatorio de Ca 125** ($p = 0.021$ y $p = 0.022$ respectivamente), mientras que el grado y la histología preoperatoria no lo fueron ($p = 0.24$). Por el contrario, en el análisis multivariable del estudio PROME los únicos factores asociados independientemente con la afectación ganglionar fueron la **invasión miometrial profunda** (OR 3.318, 95% CI 1.357-8.150, $p = 0.009$), y la **ILV** (OR 6.584, 95% CI 2.663-16.279, $p < 0.001$). El perfil molecular no presentó asociación. Como rasgo diferencial del estudio PROME, se puede destacar que sólo se incluyeron pacientes con estadio I preoperatorio (quedando excluidos por tanto estadios II y avanzados). En cambio, tanto en nuestro estudio como en el de Jamieson, se incluyeron tanto los estadios iniciales como avanzados en el análisis. Además, en el estudio PROME se excluyeron del análisis aquellos casos en los que intraoperatoriamente se detectaron ganglios bulky o enfermedad peritoneal, siendo este escenario más frecuente en los tumores p53abn, lo que probablemente ha subestimado la capacidad de predicción de enfermedad extrauterina de este subgrupo molecular. Estos datos quedan resumidos en la Tabla 9.

	Diseño	Método de estadificación	Población incluida	N	Variables incluidas en análisis	Variables significativas
PROME (2024)	Prospectivo	BSGC: 100%	Estadio I preoperatorio	210	Histología, Grado, Invasión miometrial, ILV, Edad, IMC, Infiltración anejos/serosa, perfil molecular	IM > 50% (OR 3.32 , 95% CI 1.36-8.15) ILV (OR 6.58 , 95% CI 2.66-16.28)
Jamieson et al (2022)	Retrospectivo	BSGC: 86% Linfadenectomía : 100%	Estadios I-IV preoperatorios	172	Histología, grado, Ca125, perfil molecular	Ca 125 (aHR 5.59 , 95% CI 2.44-12.81) P53abn (aHR 4.88 , 95% CI 1.17-20.26)
Cabrera et al (2024)	Retrospectivo	BSGC: 23.3% Linfadenectomía pélvica: 72% Linfadenectomía aórtica: 39%	Estadios I-IV preoperatorios	658	Histología, grado, imagen preoperatoria, perfil molecular	Imagen pre (aOR 24.2, 95% CI 12.2-48.2) P53abn (aOR 16, 95% CI 1.5-165.1)

Tabla 9. Resumen de los tres estudios que evalúan la capacidad predictiva preoperatoria del perfil molecular para enfermedad extrauterina. IM>50%=Invasión miometrial > 50%; ILV=invasión linfovascular; BSGC=biopsia selectiva de ganglio centinela.

2.2. Desarrollo de un modelo para la predicción preoperatoria de enfermedad extrauterina oculta en tumores en estadio inicial preoperatorio

Para abordar este segundo objetivo del estudio, se incluyeron únicamente las pacientes con enfermedad en estadio inicial en la evaluación preoperatoria (n = 537; 81,6% de la cohorte total). De estas, se seleccionaron 366 pacientes que contaban con información preoperatoria completa y detallada. Entre los diferentes modelos evaluados, el que mostró la mayor capacidad predictiva fue el que integraba los hallazgos de imagen con el perfil molecular preoperatorio. Para su desarrollo, se emplearon árboles de decisión tipo CART (Classification and Regression Trees).

Según este modelo, el primer paso es evaluar la presencia de invasión miometrial > 50% o invasión cervical preoperatoria. Si estos parámetros son negativos, el riesgo de afectación ganglionar o extrauterina es muy bajo. En caso de que uno de estos factores esté presente, el siguiente paso es la evaluación del perfil molecular. Las pacientes con mayor riesgo de afectación son aquellas que, además, tienen tumores p53abn (**OR 6.46** (2.06-20.32) para **enfermedad extrauterina** y **OR 7.28** (1.67-31.80) para **afectación ganglionar**).

Este es el primer y único estudio que desarrolla un modelo para identificar pacientes con enfermedad extrauterina preoperatoriamente teniendo en consideración el perfil molecular. Existen otros modelos con el mismo objetivo, pero sin involucrar el perfil molecular. Dos de los más conocidos son el ENDO-RISK (136-137) y el modelo desarrollado por The Korean Gynecologic Oncology Group (KGOG) (138-139). El modelo ENDO-RISK incluía únicamente variables preoperatorias (Ca 125, grado tumoral, receptores hormonales, p53, L1CAM, adenomegalias en las pruebas de imagen, trombocitosis o células atípicas en la citología cervical). Con estos parámetros consiguieron un AUC de 0.82 (95% CI 0.76-0.88). Por otro lado, el modelo desarrollado por KGOG incluía únicamente el nivel de Ca125 y la RMN, alcanzando un AUC de 0.89 (95% CI 0.82-0.95).

2.3. Conclusión

La combinación del perfil molecular y las pruebas de imagen preoperatorias muestran la mayor capacidad predictiva de la presencia de enfermedad

extrauterina, por encima de otros factores clásicos como la histología o el grado tumoral.

3. VALOR PREDICTIVO DEL PERFIL MOLECULAR EN LA DETERMINACIÓN DEL PATRÓN DE RECIDIVA

En los dos apartados previos hemos analizado la tasa de afectación ganglionar de cada subgrupo molecular mediante un metaanálisis que permite englobar y resumir la evidencia disponible hasta el momento. También hemos analizado la capacidad del perfil molecular para predecir preoperatoriamente la afectación extrauterina. El siguiente objetivo analizará la capacidad del perfil molecular para la predicción del patrón de recidiva mediante el análisis de la misma cohorte de pacientes.

Aproximadamente el 15-20% de las pacientes con cáncer de endometrio experimentará una recaída de su enfermedad, con una supervivencia media que oscila entre los 10 y 21 meses en función de las series (140-142). El pronóstico tras la recidiva depende en gran parte del patrón de recidiva. La supervivencia es generalmente peor en recidivas a distancia, peritoneales o múltiples, en comparación con la recaída locorregional u oligometastásica, tributarias de recibir tratamientos locales (140, 143, 144). Comprender los factores que influyen en el patrón de recidiva es esencial para optimizar el manejo y el seguimiento de las pacientes.

Las características histopatológicas tradicionales como el tipo histológico, el grado, el estadio FIGO y la ILV se han asociado a diferentes localizaciones de recidiva en estudios previos. Concretamente, la recidiva a distancia se asocia a tumores de alto grado e histologías no-endometrioides (143, 145, 146), estadios FIGO avanzados (146) e ILV positiva (148-150). La recidiva ganglionar se relaciona con la ILV y la enfermedad ganglionar en el momento del diagnóstico (148-150), y la recaída peritoneal con histologías no-endometrioides (149).

Planteamos la hipótesis de que el perfil molecular podría ser una herramienta útil para predecir el patrón de recidiva. Hasta el momento, la capacidad de la

clasificación molecular para anticipar dicho patrón no ha sido estudiada ni se encuentra establecida. En este contexto, el tercer objetivo de esta tesis es describir los patrones de recaída según el perfil molecular y evaluar su valor predictivo.

3.1. Principales hallazgos de nuestro estudio

Se realizó un estudio retrospectivo sobre la misma cohorte de pacientes que se ha detallado en el apartado 2.

Las características clinicopatológicas de cada grupo molecular fueron similares a las reportadas en nuestro metaanálisis, con alguna variación: el porcentaje de histología no-endometrioide en tumores p53abn fue superior en este estudio (83.2%) y los tumores MMRd presentaban una menor tasa de ILV (20.9%) que la reportada en el metaanálisis.

En nuestra cohorte, el 18.5% de las pacientes presentó una recidiva, una proporción acorde con lo descrito en estudios previos (140, 141). Al desglosar los datos según el perfil molecular, se observó que la mayor tasa de recaídas correspondió al grupo p53abn (53.7%), seguido de los subgrupos NSMP (14.5%), MMRd (12.4%) y, finalmente, POLEmut (2.1%). En este último grupo se produjo una única recidiva paraaórtica aislada.

Hasta la fecha, solo se han publicado dos estudios que analizan el patrón de recaída en función del perfil molecular (151, 152), uno de ellos anterior y otro posterior a nuestro trabajo. El primer estudio (151) incluyó 594 pacientes, de las cuales 101 presentaron recidiva. De forma similar a nuestros resultados, las pacientes con tumores p53abn mostraron la mayor proporción de recurrencias (34.9%), aunque en una frecuencia menor a la observada en nuestra cohorte. Les siguieron las pacientes con tumores MMRd (16.5%), NSMP (13.2%) y POLEmut (5.2%).

En cuanto al patrón de recaída, en nuestro estudio los tumores p53abn tendieron a recurrir principalmente a distancia y a nivel peritoneal; los NSMP lo hicieron a distancia, mientras que los MMRd lo hicieron preferentemente a nivel

locorregional. Estos resultados coinciden con los hallazgos del estudio de Siegenthaler (151), lo que sugiere una posible consistencia en los patrones de recaída según el perfil molecular.

Por el contrario, el segundo estudio (152) arrojó resultados distintos tanto a los nuestros como a los del grupo de Siegenthaler. Este trabajo incluyó únicamente tumores endometrioides metastásicos al diagnóstico o que habían presentado recaída. La distribución molecular en esa cohorte fue de 6% POLEmut, 32% MMRd, 11% p53abn y 50% NSMP. En este análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización de la recidiva entre los distintos subgrupos moleculares.

Nuestros hallazgos sugieren, además, que el perfil molecular es un predictor independiente para la recidiva vaginal, peritoneal, y a distancia, y sin impacto en la recaída pélvica y ganglionar. El grupo p53abn fue el único predictor independiente de recidiva peritoneal y, junto a NSMP, un buen predictor de recidiva a distancia.

3.2. Análisis de los tumores p53abn

3.2.1. Patrón y capacidad predictiva de recidiva en tumores p53abn

El mal pronóstico de las pacientes con tumores p53abn podría atribuirse a la alta tasa de recidivas peritoneales y a distancia, las cuales se asocian a una peor supervivencia (140, 141, 148). Sin embargo, Siegenthaler et al describió que el pronóstico de los tumores p53abn era independiente de la localización de la recaída, resaltando el papel pronóstico independiente del perfil molecular (151). En nuestro estudio, el grupo p53abn fue el único factor de riesgo independiente para la recaída peritoneal, mientras que la histología no-endometrioide y otros factores histopatológicos clásicamente asociados con la enfermedad peritoneal (147, 153) no mostraron una asociación independiente. Estos hallazgos sugieren que el grupo p53abn es el único factor determinante para la recidiva peritoneal, exhibiendo un comportamiento biológico similar al del cáncer ovárico seroso de alto grado, que frecuentemente presenta mutaciones en p53 (154).

3.2.2. Papel del tratamiento adyuvante en tumores p53abn

La mayoría de las recidivas sucedieron a distancia y a nivel peritoneal, pero no debemos pasar por alto que un 14% de las pacientes experimentaron una recaída ganglionar, lo que indica que el papel de la radioterapia sigue siendo importante en estas pacientes. Los tumores p53abn con déficit en la recombinación homóloga son incapaces de reparar el daño de doble cadena inducido por la radioterapia, lo que se traduce en una mayor radiosensibilidad (155-157). Como se demostró en el análisis post-hoc del PORTEC-3, estas pacientes obtienen el mayor beneficio pronóstico al realizar un tratamiento concomitante con radioquimioterapia, y parece que este beneficio podría extenderse incluso a tumores p53abn sin invasión miometrial. Un estudio recientemente publicado por Jamieson et al (158) centrado en pacientes con tumores p53abn en estadio IA y específicamente sin invasión del miometrio proporciona nueva evidencia sobre el tratamiento adyuvante en este escenario. A pesar de encontrarse en estadios muy iniciales y sin infiltración del miometrio, la tasa de recidiva de estas pacientes sigue siendo alta (16%). Sin embargo, en pacientes que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia, la tasa de recidivas fue menor (8%). El 89% de las recidivas fueron a distancia, y de estas, todas excepto una ocurrieron en pacientes que no habían recibido tratamiento con quimioterapia.

3.3. Análisis de los tumores NSMP

3.3.1. Patrón y capacidad predictiva de recidiva en tumores NSMP

A pesar de presentar unas características clinicopatológicas excelentes, los tumores NSMP presentaron predominantemente recidivas a distancia. Además, junto a los tumores p53abn, el grupo NSMP fue un factor predictor independiente de recaída a distancia. Estos hallazgos son consistentes con los publicados por Stello et al (37), que reportaron un 39% de recidivas a distancia, y con los de Siegenthaler et al (151).

3.3.2. Papel del tratamiento adyuvante en tumores NSMP

En nuestro estudio, el 64% de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante, predominantemente con radioterapia externa (42.2%) y braquiterapia (37.9%). Esta alta tasa de tratamiento con radioterapia podría ser la causa de la baja tasa de recidivas locorregionales halladas en nuestra cohorte en los tumores NSMP. La publicación reciente de los resultados preliminares del subanálisis de GOG258 ha demostrado que el grupo NSMP es el único en **beneficiarse de añadir radioterapia a la quimioterapia** (HR 0.54, 95% CI 0.32-0.94 para SLE) **en tumores de alto riesgo** (estadios III, IVA o histologías no-endometrioides). El papel de la radioterapia en pacientes de **riesgo intermedio-alto** con tumores NSMP y MMRd se estudiará en el ensayo clínico randomizado **PETREC** (159) que se prevé que acabe su reclutamiento en 2025. Sin embargo, parece que las nuevas líneas de investigación en este subgrupo molecular van más dirigidas al papel del tratamiento hormonal y a la identificación de nuevos marcadores, dada la marcada heterogeneidad de este tipo de tumores.

Nuevos factores moleculares como la presencia de mutación en L1CAM, ARID1A, o la ausencia de receptores de estrógeno se han descrito como predictores de peor pronóstico (160-164). El estudio de Kommoss et al (160) demostró que los tumores NSMP con **mutación en L1CAM** presentaban un peor pronóstico ($p < 0.0001$), y que L1CAM era un predictor independiente de peor SLE ($p = 0.035$). De forma similar, la presencia de **mutación en ARID1A** se asocia a un mayor riesgo de recidiva (37.5% vs 12.5%, OR 4.20, 95% CI 1.28-13.80, $p = 0.018$) y peor SLE (HR 3.96, 95% CI 1.41-11.15, $p = 0.009$) (164).

Por último, el papel de los **receptores de estrógenos (RE)** ha sido analizado por diversas cohortes (161-163). Vermij et al (161) demostró que los tumores NSMP de alto riesgo con RE positivos estaban independientemente asociados a un menor riesgo de recaída (HR 0.33, 95% CI 0.15-0.75). Por el contrario, los tumores con RE negativos presentaban un pronóstico mucho peor (SLE a los 5 años de 45.3% vs 80.9%, $p < 0.001$), incluso inferior al de los tumores p53abn. En este artículo se propone una nueva clasificación molecular en la que los tumores NSMP deberían dividirse en función del estatus de sus RE.

El estudio de Jamieson et al (162) establece un grupo de muy bajo riesgo de recidiva compuesto por tumores NSMP de bajo grado y RE positivos, con una tasa de muerte específica de enfermedad a los 5 años de 1.6%. Además, el estudio de Perrone et al (163) demostró que la ausencia de RE tiene un impacto pronóstico negativo independientemente de la clasificación de riesgo y del estatus p53/MMR. Por lo tanto, es posible que en un futuro próximo el estatus de los RE se tenga en consideración como un subgrupo molecular adicional que permita dirigir mejor las terapias.

3.4. Análisis de los tumores MMRd

3.4.1. Patrón de recidiva y capacidad predictiva en tumores MMRd

Nuestro estudio también reveló que, a pesar de que casi el 50% de las pacientes con tumores MMRd recibieron radioterapia externa y 30% braquiterapia, la mayoría de las recidivas fueron locorregionales (vaginales, pélvicas y nodales). Este dato coincide con el artículo de Kim et al (165), en el que los tumores MMRd recurrían predominantemente a nivel retroperitoneal. Por el contrario, el estudio de Stello et al (38) reporta un riesgo bajo de recidiva locorregional en este grupo de tumores.

3.4.2. Papel del tratamiento adyuvante en tumores MMRd

En el estudio post-hoc de PORTEC-1 y PORTEC-2 **no se evidenció beneficio de la radioterapia o braquiterapia** en las pacientes con tumores MMRd de **riesgo intermedio e intermedio-alto**: la supervivencia libre de recidiva locorregional fue de 94.2% con radioterapia externa, 94.2% con braquiterapia, y 90.3% sin tratamiento adyuvante ($p=0.74$). Del mismo modo, en pacientes de **alto riesgo**, el subanálisis de GOG258 **no halló beneficio al añadir radioterapia a la quimioterapia** (97). Esto podría ser debido a que los tumores MMRd tienen un sistema de reparación defectuoso, que suele activarse por roturas de cadena simple inducidas por la radioterapia (166). Esta escasa radiosensibilidad podría ser una de las causas de la mayor tendencia de

recidivas locorregionales de estos tumores, por lo que la adyuvancia con radioterapia podría reconsiderarse en un futuro gracias a estudios en marcha como el ensayo clínico PETREC (159) mencionado previamente. Por el contrario, cada vez más evidencia demuestra que, en estadios avanzados (III-IV) y en recaídas, la inmunoterapia tiene un papel fundamental en los tumores MMRd.

3.5. Análisis de los tumores POLEmut

En el grupo de tumores POLEmut sólo se reportó una recidiva ganglionar aórtica aislada tratada localmente, y libre de enfermedad al final del seguimiento. Esta baja tasa de recidiva, junto con el excelente pronóstico posterior a la recaída concuerda con los resultados del metaanálisis publicado por McAlpine et al (167), que evaluó a 294 pacientes con tumores POLEmut, describiendo sólo 11 casos (3.7%) de recidiva, de los cuales 8 (72.7%) permanecieron vivas y sin enfermedad tras el tratamiento. Teniendo en cuenta la baja tasa de recidivas y el buen pronóstico de este grupo molecular, parece razonable una desescalada del tratamiento adyuvante para evitar toxicidades sin comprometer la supervivencia, de acuerdo con las recomendaciones actuales (10). Esta estrategia se podrá validar pronto con la publicación de los resultados de RAINBO y PORTEC4a.

3.6. Número de recidivas simultáneas y perfil molecular

Por último, en nuestro estudio no hallamos diferencias en el número de recaídas simultáneas entre los cuatro grupos moleculares. La **recaída única fue el patrón más frecuente** (aproximadamente en dos tercios de las pacientes) independientemente del perfil molecular. Estos resultados son similares a los publicados por Bricou et al (141). Por el contrario, el estudio de Siegenthaler et al (151) reportó diferencias (aunque no estadísticamente significativas) entre los subgrupos: las pacientes p53abn fueron las que presentaron mayores tasas de recidiva múltiple (40%) comparado con las pacientes NSMP (28%) y las MMRd (21%), $p=0.057$.

3.7. Limitaciones y fortalezas del estudio

El largo periodo de seguimiento de nuestro estudio (mediana: 5.3 años (2.0-9.4) y la amplia cohorte estudiada nos permite extraer conclusiones sólidas respecto al patrón de recaídas y al pronóstico de los cuatro grupos moleculares. Sin embargo, el carácter retrospectivo del estudio plantea limitaciones que deben tenerse en cuenta. Los cambios en el tratamiento a lo largo del tiempo pueden haber influido en los patrones de recidiva. Además, el perfil molecular se realizó indistintamente en la biopsia preoperatoria o en la pieza de histerectomía. Esta última no debería ser una limitación relevante puesto que múltiples estudios han demostrado una excelente correlación entre ambas muestras en el diagnóstico del perfil molecular.

3.8. Conclusión

En este estudio, el perfil molecular emerge como un mejor predictor del patrón de recidiva que los factores histológicos tradicionales para ciertas localizaciones. Esto sugiere el potencial del perfil molecular para estandarizar protocolos de seguimiento, con la posibilidad de una detección más precoz de la recidiva.

4. CONFIRMACIÓN DEL PAPEL PRONÓSTICO DEL PERFIL MOLECULAR EN NUESTRA COHORTE

Nuestro estudio confirma las claras diferencias pronósticas entre los cuatro grupos moleculares, que se mantienen tanto en cohortes de riesgo bajo, intermedio, intermedio-alto y alto (32-41). Las pacientes p53abn presentaron la peor SG a los 5 años (54.1%) y las pacientes POLEmut la SG más alta (100%). Las pacientes MMRd y NSMP presentaron un pronóstico generalmente bueno (SG a los 5 años de 89% y 90.5%, respectivamente). La SLE a los 5 años presentó un patrón similar: las pacientes p53abn presentaron los peores resultados (33.1%), seguido de las pacientes NSMP (78.8%), MMRd (81.9%) y por último las pacientes POLEmut (97.8%).

Estudios previos han demostrado que la mejor capacidad pronóstica se alcanza al combinar el perfil molecular con las características histopatológicas clásicas (34-36, 41), lo que motivó la publicación del sistema actual de clasificación. Imboden et al (168) reportó un cambio en el grupo de riesgo en 7% de las pacientes (de una cohorte de 594 pacientes) tras considerar el perfil molecular, en todos los casos debido a la presencia de tumores p53abn y POLEmut. El estudio de Loukovaara et al (169) incluyó 604 pacientes y reportó un cambio en el grupo de riesgo en 6% de las pacientes según la clasificación ProMisE (75% aumentaron su riesgo y 25% lo disminuyeron), y en un 7.4% según la clasificación de TransPORTEC.

Podemos concluir que el valor pronóstico del perfil molecular se confirma también en nuestra cohorte, y que este beneficio es máximo al considerarlo conjuntamente a los factores de riesgo clásicos.

5. IMPACTO PRONÓSTICO DEL PERFIL MOLECULAR TRAS LA RECIDIVA

El último objetivo de esta tesis era el de estudiar el impacto pronóstico del perfil molecular tras la recidiva. Para ello, realizamos un estudio retrospectivo en el que incluimos pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio y una primera recidiva a nivel pulmonar. Este estudio se centró en analizar dos aspectos: 1) el impacto pronóstico del perfil molecular tras la recidiva y 2) el impacto del tratamiento local (mediante cirugía pulmonar o Stereotactic body radiation therapy (SBRT) en las recidivas pulmonares oligometastásicas.

El pulmón es la localización más frecuente de recidiva a distancia en cáncer de endometrio (170). En nuestra serie, un 4.5% del total de pacientes presentaron una recidiva afectando el pulmón. En estas pacientes, el grupo molecular más frecuente fue NSMP (39%), seguido de p53abn (25%), y de MMRd (23%). No se identificó ningún tumor POLEmut. Esta distribución es compatible con los resultados discutidos en la sección previa, teniendo en cuenta que los tumores NSMP tenían mayor tendencia a la recidiva a distancia, así como los tumores p53abn, y con los reportados por Siegenthaler et al (151).

En nuestro estudio, el perfil molecular del tumor primario **sigue teniendo un impacto pronóstico tras la recidiva**, con diferencias significativas entre los grupos moleculares en la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años: los tumores MMRd presentaron la mejor SLP (47.6%), seguido de los NSMP (26.8%) y, por último, de los tumores p53abn (14.3%), $p=0.008$. Estos resultados concuerdan con los de Siegenthaler et al, en el que las pacientes con tumores MMRd presentaban la mayor supervivencia tras recidiva, y las pacientes con tumores p53abn la menor. En su estudio, la mediana de supervivencia tras recidiva fue de 43 meses para MMRd, 39 meses para NSMP, y 10 meses para p53abn ($p=0.001$). La SG al año fue de 78% para MMRd, 66% para NSMP y 32% para p53abn. Por el contrario, en nuestro estudio no pudimos demostrar diferencias en la SG a los 3 años entre los grupos moleculares.

El estudio de McHenry et al (152) confirma las diferencias pronósticas tras recidiva entre los cuatro grupos moleculares. En su cohorte, los tumores POLEmut presentaron la mayor SG a los 5 años (100%, sólo una paciente recidivó), seguido de los NSMP (71.7%), los MMRd (39.5%), y, por último, los tumores p53abn (0%), $p=0.017$. En la tabla 10 se resumen los resultados de los únicos tres estudios que evalúan la supervivencia tras recidiva en función del perfil molecular.

		POLEmut	MMRd	NSMP	P53abn	P valor
Luzarraga et al (2023)	SLP a los 3 años		47.6%	26.8%	14.3%	0.001
	SG a los 3 años		33.7%	61.2%	27%	0.69
Siegenthaler et al (2022)	Mediana supervivencia (meses)	6	43 (11-76)	39 (21-57)	10 (7-13)	0.001
	SG al año	0%	78%	66%	32%	0.001
McHenry et al (2024)	SG a los 5 años	100%	39.5%	71.7%	0%	0.017

Tabla 10. Resumen de los tres estudios que evalúan la supervivencia tras recidiva en función del perfil molecular. SLP=supervivencia libre de progresión; SG=supervivencia global.

El único estudio que evaluó el papel independiente del perfil molecular en el pronóstico tras recidiva fue el de Siegenthaler. En este estudio, el único factor pronóstico tras recidiva en el estudio multivariable fueron las recidivas no locorreregionales. **El perfil molecular no fue un factor pronóstico independiente tras la recidiva.**

Por ello, a pesar de que en los tres estudios publicados hasta la fecha se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia tras recidiva entre los cuatro grupos moleculares, no disponemos de suficiente evidencia para afirmar que el perfil molecular sea en sí factor pronóstico independiente.

6. INTERROGANTES POR RESOLVER EN EL CAMPO DEL DIAGNÓSTICO Y DE LA CIRUGÍA

El papel del perfil molecular en la estadificación quirúrgica ha empezado a ser analizado recientemente, pero como se ha mencionado previamente, no se dispone de ningún ensayo clínico que analice la tasa de afectación extrauterina para cada grupo molecular. El estudio EUGENIE (171) es un ensayo clínico en el que se incluyen pacientes con cáncer de endometrio. Como parte del protocolo de estudio se les realiza una histerectomía con doble anexectomía, una estadificación ganglionar (con BSGC o linfadenectomía sistemática) y biopsias peritoneales y de omento. El objetivo primario del estudio es evaluar la asociación entre el perfil molecular y el estadio de la enfermedad. Se espera que los resultados de este estudio aporten respuestas firmes respecto al potencial del perfil molecular para predecir afectación extrauterina.

Otros interrogantes por resolver se centran en la vía de abordaje y en las maniobras de estadificación necesarias adaptadas a cada paciente en función del riesgo de su perfil molecular. Se necesitan estudios que analicen si existen diferencias pronósticas en la vía de abordaje en función del perfil molecular.

Por otro lado, sería de interés disponer de más estudios prospectivos que analicen la tasa de afectación aórtica aislada en función del perfil molecular, y

establecer de esta forma si la realización únicamente de BSGC es segura para todos los grupos de tumores.

Quedan muchas preguntas por responder y mucho camino por recorrer. Esperemos que esta tesis sea un grano de arena más para avanzar en el cuidado y el manejo de nuestras pacientes.

VII. CONCLUSIONES

- I. La tasa de afectación ganglionar es variable entre los distintos grupos moleculares: los tumores p53abn presentan la tasa de afectación más alta, y los tumores POLEmut la más baja. Los tumores MMRd y NSMP presentan tasas intermedias y más variables.
- II. El perfil molecular y las pruebas de imagen preoperatorias son los dos únicos factores que predicen de forma independiente la afectación ganglionar o extrauterina preoperatoriamente. La combinación del perfil molecular y de la imagen preoperatoria ofrece la mayor capacidad diagnóstica prequirúrgica de enfermedad ganglionar y extrauterina.
- III. El patrón de recidiva varía según el perfil molecular. Los tumores p53abn tienden a recurrir principalmente a nivel abdominal y a distancia; los NSMP, predominantemente a distancia; y los MMRd, a nivel locorregional. El perfil molecular presenta una mayor capacidad pronóstica de recidiva (vaginal, peritoneal y a distancia) que los factores clínico-patológicos clásicos. Específicamente, los tumores p53abn se asocian de forma independiente con mayor riesgo de recidiva vaginal, peritoneal y a distancia, mientras que los tumores NSMP lo hacen con la recidiva a distancia.
- IV. El perfil molecular es un factor pronóstico itras una primera recidiva a distancia. Los tumores p53abn son los que presentan una menor supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y los MMRd los que presentan las mejores tasas de supervivencia. Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos demostrar diferencias en cuanto a supervivencia global.

VIII. REFERENCIAS

1. <http://globocan.iarc.fr>
2. Key Statistics for Endometrial Cancer. 2018; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html>. Assessed 23.04.2025.
3. N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, et al. ESMO-ESGO-ESTRO. Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41.
4. Von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, et al. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107: 2786–91.
5. Surveillance T, Epidemiology, (SEER) and ER. Cancer statistics. Uterine Cancer. [Internet]. *Cancer Stat Facts: Uterine Cancer*. Available from: [https://seer.cancer.gov/statfacts.html/corp.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html).
6. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica. *Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016*. *Prog obstet Ginecol*. 60 (3):273-302.
7. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH, et al. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol* 2016;34(35):4225-30.
8. Becow AS, Eisehauer EL. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2019;120(5):864-72.
9. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch Syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-72.
10. Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, Ignace Vergote, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.

11. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. *Jnci J National Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
12. Oncoguía SEGO: cáncer de endometrio. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Accessed August 30, 2024.
<https://oncosego.sego.es/uploads/app/1283/elements/file/file1677140604.pdf>
13. Xie, B., Qian, C., Yang, B., et al. Risk Factors for Unsuccessful Office-Based Endometrial Biopsy: A Comparative Study of Office-Based Endometrial Biopsy (Pipelle) and Diagnostic Dilation and Curettage. *J of Minimally Invasive Gynecology*, 2018;25(4):724–729.
14. Ilavarasi CR, G S Jyothi, Nanda Kishore Alva, et al. Study of the Efficacy of Pipelle Biopsy Technique to Diagnose Endometrial Diseases in Abnormal Uterine Bleeding. *J Midlife health*, 2019;10(2):75-80.
15. M Duelholm, I M D Hhorth, K Dahl, et al. Hysteroscopic resectoscope-directed biopsies and outpatient endometrial sampling for assessment of tumor histology in women with endometrial cancer or atypical hiperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020;251:173-179.
16. Adambekov S, Goughnour S, Mansuria S, et al. Patient and provider factors associated with endometrial Pipelle sampling failure. *Gynecol Oncol*, 2017;144(2):324-328.
17. Trojano, G., Damiani, GR., Casavola, VC., et al. The role of hysteroscopy in evaluating postmenopausal asymptomatic women with thickened endometrium. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 2018;7(1), 6.
18. R. Fagioli, A Vitagliano, J Carugno, et al. Hysteroscopy in postmenopause: from diagnosis to the management of intrauterine pathologies. *Climateric* 2020;23(4):360-368.
19. WHO classification of Tumours. Female genital organ tumours, international agency for research on cancer IARC. 5th ed. Lyon, 2020.
20. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:874–881.
21. Han g, Sidhu D, Duggan MA, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2013;26:1594-1604.

22. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003;42:372–378
23. Juan Luis Alcázar, Begoña Gastón, Beatriz Navarro, et al. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *JGO* 2017;28(6):e86.
24. Juan Luis Alcázar, Lidia Pérez, Olga Güell, et al. Diagnostic performance of transvaginal ultrasound for detecting cervical invasion in women with endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med* 2018;38(1):179-189.
25. Ting Yang, Sijuan Tian, Yang Li, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) and three-dimensional transvaginal ultrasonography scanning for preoperative assessment of high risk in women with endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2019;18:25:2024-2031.
26. M Cubo-Albert, B Díaz-Feijoo, M Bradbury, et al. Diagnostic performance of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for the preoperative evaluation of low-grade endometrioid endometrial carcinoma: a single-center prospective comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58(3):469-475.
27. Giorgio Bogani, Bobbie S. Gostout, Sean C. Dowdy, et al. Clinical utility of preoperative computed tomography in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol cancer* 2017;27(8):1685-1693.
28. Dorottya Bús, Gyongyi Nagy, Robert Poka, et al. Clinical impact of preoperative magnetic resonance imaging in the evaluation of myometrial infiltration and lymph-node metastases in stage I endometrial cancer. *Pathol Oncol Res* 2021;1:27:611088.
29. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2013;128:300Y308.
30. Yoo-Na Kim, Dahyne Lee, Jongtae Cha, et al. Usefulness and potential pitfalls of preoperative PET-CT in patients with endometrial cancer undergoing one- and two-step sentinel lymph node mapping: do negative findings on PET-CT negativity really indicate node negativity? *Gynecol Oncol* 2022;166(3):438-443.

31. Gabruele Ironi, Paola Mapelli, Alice Bergamini, et al. Hybrid PET/MRI in staging endometrial cancer: diagnostic and predictive value in a prospective cohort. *Clin Nucl Med* 2022;47(3):e221-229.
32. Cancer Genome Atlas Research Network, C. Kandoth, N. Schultz, A.D. Cherniack, R. Akbani, Y. Liu, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):63-73.
33. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN, et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology* 2016;68:916–924
34. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung, et al., A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer* 2015;113, 299–310.
35. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123(5):802–813.
36. S. Kommoss, M.K. McConechy, F. Kommoss, et al., Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29(5):1180–1188.
37. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a Trans-PORTEC initiative. *Mod Pathol*, 2015;28:836-844.
38. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*, 2016;22:4215-4224.
39. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312–22.
40. Leon-Castillo A, Britton H, McConechy M, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250(3):323-335.
41. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52–63.

42. Stelloo E, Nout RA, Naves LC, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014; 133(2): 197–204.
43. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 143(1): 46–53.
44. Alicia León Castillo A, Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, 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):3388-3397.
45. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Obs Gynecol* 2018; 42: 561–568.
46. Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40: 116–123.
47. Margot H Uiterwaal, Dione van Dijk, Christianne A R Lok, et al. Prognostic value of molecular classification in stage IV endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34:847-854.
48. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104
49. Jonathan S. Berek, Xavier Matias-Guiu, Carien Creutzberg, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383-394.
50. Richard Schwameis, Francesco Fanfani, Christoph Ebner, et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients – An international pooled analysis of three ESGO accredited centres. *Eur J Cancer* 2023;193:113312.
51. Koji Matsuo, Maximilian Klar, Bonnie B Song, et al. Validation of the 2023 FIGO staging schema for advanced endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2023;193:113316.

52. Mayumi Kobayashi-Kato, Erisa Fujii, Yuka Asami, et al. Utility of the revised FIGO 2023 staging with molecular classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023;178:36-43.
53. Paulina J Haight, Cournety J Riedinger, Floor J Backes, et al. The right time for change: A report on the heterogeneity of IVB endometrial cancer and improved risk-stratification provided by new 2023 FIGO staging criteria. *Gynecol Oncol* 2023;175:32-40.
54. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer. *JAMA* 2017;317:1224-33.
55. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer. Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *JCO* 2012;30:695-700.
56. Kitchener H, Swart AMC, Quian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet*, 2009;373:125-36.
57. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:1707-16.
58. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007585.
59. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2012;127(1):5-10.
60. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*, 2000;182(6):1506-19.
61. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2012;120:1419–1427.

62. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668–75.
63. Mario Leitaó, Qin C Zhou, Natalia R Gomez-Hidalgo, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2020;156(1):147-153.
64. B. Geppert, C. Lonnerfors, M. Bollino, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer feasibility, safety, and lymphatic complications. *Gynecol Oncol* 2018;148:491e498.
65. R.W. Holloway, S. Gupta, N.M. Stavitzski, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*, 2016;141:206–210.
66. Uterus Neoplasm. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2018-October 13, 2017. www.NCCN.org.
67. C.H. Kim, R.A. Soslow, K.J. Park, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int. J. Gynecol Cancer*, 2013;23:964–970.
68. Nagai T., Niikura H., Okamoto S., et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:980–986. doi: 10.1245/s10434-014-4038-2.
69. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early-stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*, 2011;12(5):469–476.
70. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384–392.
71. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine

- cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1394–1403.
72. Persson J, Salehi S, Bollino M, et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77–85.
73. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2):157–164.
74. P.T. Soliman, S.N Westin, S. Dioun, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234e239
75. B.A. Schluppe, A.L. Weaver, J.A. Ducie, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: a sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018;151:235e242.
76. Chen Nahson, Yfat Kadan, Ofer Lavie, et al. Sentinel lymph node sampling versus full lymphadenectomy in endometrial cancer: a SEER database analysis.
77. M.B. Schiavone, O. Zivanovic, Q. Zhou, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping, *Ann. Surg. Oncol* 2016;23:196–202.
78. M.B. Schiavone, C. Scelzo, C.E. Straight, et al. Survival of patients with serous uterine carcinoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol*, 2017;24(7):1965-1971.
79. Silvia Cabrera, Natalia R Gomez-Hidalgo, Virginia García-Pineda, et al. Accuracy and Survival Outcomes after National Implementation of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2023;30(12):7653-7662.
80. Todo, Y., Okamoto, K., Hayashi, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*, 2007;104(3), 623–628.

81. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011;22:3–8.
82. Sofiane Bendifallah, Lobna Ouldamer, Vincent Lavoue, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol* 2017 Jan;144(1):107-112.
83. Chika Nwachukwu, Mana Baskovic, Rie Von Eyben, et al. Recurrence risk factors in stage IA grade 1 endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2021;32(2):e22.
84. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004;92:744–51.
85. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404–11.
86. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–46.
87. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1249–55.
88. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
89. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in

- advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006;24:36–44.
90. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266–71.
91. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–33.
92. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer- results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422–31.
93. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-Intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1810–8.
94. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155–9.
95. Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileskinm, 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.
96. Amy Jamieson, Jutta Huvila, Samuel Leung, et al. Molecular subtype stratified outcomes according to adjuvant therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023; 170:282-289.
97. Aine Clements, Danielle Enserro, Kyle C. Strickland, et al. Molecular classification of endometrial cancers (EC) and association with relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) outcomes: Ancillary analysis of GOG-0258. *Gynecol Oncol* 2025;193:119-129.
98. Nanda Horeweg, Remi A Nout, Ina M Jurgenliemk-Schulz, et al. Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 trials for

- early stage endometrioid endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4369-4380.
99. Anne Sophie V M Van den Heerik, Nanda Horeweg, Remi A Nout, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(12):2002-2007.
100. RAINBO research consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(1):109-117.
101. Ramez N Eskander, Michael W Sill, Lindsey Beffa, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159-2170.
102. Mansoor R Mirza, Dana M Chase, Brian M Slomovitz, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-2158.
103. MA Powell, L Bjorge, L Willmott, et al. Overall Survival in Patients with Endometrial Cancer treated with Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel in the Randomized ENGOT-EN6/GOG 3031-/RUBY trial. *Ann Oncol* 2024;S0923-7534(24)00721-X.
104. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology – Uterine Neoplasms Version 2.2024-March 6, 2024.
105. MR Mirza, S Sharma, J Herrstedt, et al. 740MO Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): Analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG 3031/RUBY trial. *Ann Oncol* 2023;34(2):S507.
106. Amanda N Fader, Dana M Roque, Eric Siegel, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas that overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-2051.
107. Fader AN, Roque DM, Siegel E, 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: updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26:3928-35.
108. Mirza M, Bjorge L, Marmé F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of Palbociclib combined with Letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol* 2020;31:S1160.
 109. NGOT European Network Gynaecological Oncological Trial Groups. Endometrial cancer trials (as of May 2023) 2023, Available: : <https://engot.esgo.org/clinical-trials/current-clinical-trials/endometrial/> [Accessed 1 Feb 2024].
 110. Sarah A Ackroyd, Elbert S Huang, Katherine C Kurnit, et al. Pembrolizumab and Lenvatinib versus carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for advanced and recurrent endometrial cancer. A Markov analysis. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2):259-255.
 111. Vergote I, Pérez-Fidalgo JA, Hamilton EP, et al. Oral selinexor as maintenance therapy after first line chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2023;41:5400-10.
 112. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:8:2035–41.
 113. A. Mariani A, Dowdy SC, Cliby, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–18.
 114. Abu-Rustum, N. R., Khoury-Collado, F., Pandit-Taskar, N., et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecologic Oncology*, 2009;113(2),163–169.
 115. Ballister, M., Dubernard, G., Lécuru, F., et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early-stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *The Lancet Oncology*, 2011;12(5), 469–476.
 116. Silvia Cabrera, Natalia R Gomez-Hidalgo, Virginia García-Pineda, et al. Accuracy and Survival Outcomes after National Implementation of

- Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2023;30(12):7653-7662.
117. Todo, Y., Okamoto, K., Hayashi, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*, 2007;104(3), 623–628.
 118. Post CCB, Stelloo E, Smit V, et al. Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(9):1212-1220.
 119. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:154–67.
 120. Antonio Raffone, Antonio Travaglino, Massimo Mascolo, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2020;157(1):252-259.
 121. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, et al. Endometrial carcinoma molecular subtype correlated with the presence of lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2022;165: 376-384.
 122. Amezcua CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1336-1341.
 123. Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(6):619-625.
 124. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):964-970.
 125. Timmerman S, Van Rompuy A.S, Van Gorp T, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*, 2020; 157(1): 245-251.

126. Giorgio Bogani, Luca Lalli, Jvan Casarin, et al. Predicting the Risk of nodal disease with histopathological and Molecular features in Endometrial cancer: the prospective PROME trial. *Int J Gynecol Cancer* 2024;23: ijgc-2024-005416.
127. Persson J, Salehi S, Bollino M, et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)—the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J of Cancer*, 2019;116:77-85.
128. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy by Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2):157-164.
129. Kim SR, Cloutier, BT, Leung, S, Cochrane D, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* 2020; 158(1):3.11.
130. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(12): 2865-73.
131. Leon-Castillo A, Horeweg N, Peter E E.M, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol* 2022; 164: 577-586.
132. Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018;119:480–6.
133. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*; 2023;128(7):1360-1368.
134. Casey M Cosgrove, David E Cohn, Heather Hamper, et al. 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;146(3):588-595.

135. Body N, Lavoué V, De Kerdaniel O, et al. Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? *BMC Cancer*. 2016 Jul 19;16:498.
136. Reijnen C, Gogou E, Visser NCM, et al. Preoperative risk stratification in endometrial cancer (ENDORISK) by a Bayesian network model: A development and validation study. Brenton JD, editor. *PLOS Med*. 2020 May 15;17(5):e1003111.
137. Vinklerová P, Ovesná P, Hausnerová J, et al. External validation study of endometrial cancer preoperative risk stratification model (ENDORISK). *Front Oncol*. 2022 Aug 3;12:939226.
138. Kang S, Kang WD, Chung HH, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1329–34.
139. Koskas M, Fournier M, Vanderstraeten A, et al. Evaluation of models to predict lymph node metastasis in endometrial cancer: A multicentre study. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;61:52–60.
140. Francesco Legge, Stefano Restaino, Luca Leone, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(2):193-200.
141. Bricou A, Bendifallah S, Daix-Moreux M, et al. A proposal for a classification for recurrent endometrial cancer: analysis of a French multicenter database from the FRANCOGYN Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1278–84
142. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2011;22:3–8.
143. Samuel R. Francis, Bryan J. Ager, Olivia A. Do, et a. Recurrent early-stage endometrial cancer: Patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):38-44.

144. Turan T, Ureyen I, Karalok A, et al. Pulmonary recurrence in patients with endometrial cancer. *J Chin Med Assoc.* 2016; 79(4):212-220.
145. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):233-8.
146. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009 –15.
147. Jennifer McEachron, Lila Marshall, Nancy Zhou, et al. Evaluation of survival, recurrence patterns and adjuvant therapy in surgically staged high-grade endometrial cancer with retroperitoneal metastases. *Cancers (Basel)* 2021;13(9):2052.
148. Haider Mahdi, Amelia Jernigan, Benjamin Nutter, et al. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early-stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *J Gynecol Oncol* 2015;26(3):208-13.
149. Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, et al. Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:1585–1590.
150. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437–42.
151. F. siegenthaler, K Lindemann, E. Epstein, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022;165(2):230-238.
152. Austin McHenry, Kelly Devereaux, Emily Ryan, et al. Molecular classification of metastatic and recurrent endometrioid carcinoma: prognostic relevance among low- and high-stage tumors. *Histopathology* 2024; doi: 10.1111/his.15232
153. Giorgio Bogani, Isabelle Ray-Coquard, Nicole Concin, et al. Uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2021; 162(1):226-234.

154. Yi A Ren, Lisa K Mullany, Zhilin Liu, et al. Mutant p53 promotes epithelial ovarian cancer by regulating tumor differentiation, metastasis, and responsiveness to steroid hormones. *Cancer Res* 2016;76(8):2206-18.
155. De Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2019;25:1087-1097.
156. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;1:3:9.
157. Saffari B, Bernstein L, Hong DC, et al. Association of p53 mutations and a codon 72 single nucleotide polymorphism with lower overall survival and responsiveness to adjuvant radiotherapy in endometrioid endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:952-963.
158. Amy Jamieson, Marcel Grube, Samuel Leung, et al. Recurrence rates and patterns of recurrence in stage IA p53abn endometrial cancer with and without myometrial invasion. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(4):544-549.
159. Mikko Loukovaraa, Ralf Butzow, Synnove Staff, et al. PErsonalized TRreatment for Endometrial Carcinoma (PETREC): study design and methods of a prospective Finnish multicenter trial. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(11):1807-1811.
160. Felix KF Kommos, Anthony N. Karnezis, Friedrich Kommos, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *BJC* 2018;119:480-486.
161. Lisa Vermij, Jan J-Jobsen, Alicia León-Castillo, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *BJC* 2023;128:1360-1368.
162. Amy Jamieson, Jutta Huvila, Derek Chiu, et al. Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile

- Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death. *Mod Pathol.* 2023;36(4):100085.
163. Emanuele Perrone, Ilaria Capasso, Francesca De Felice, et al. Back to the future: The impact of oestrogen receptor profile in the era of molecular endometrial cancer classification. *Eur J Cancer*, 2023;186:98-112.
164. Arina Onoprienko, Gerda Hofstetter, Leonhard Muellauer, et al. Prognostic role of transcription factor ARID1A in patients with endometrial cancer of no specific molecular profile (NSMP). *Int J Gynecol Csncer* 2024;34(6):840-846.
165. S.R. Kim, A. Tone, R.H. Kim, et al., Understanding the clinical implication of mismatch repair deficiency in endometrioid endometrial cancer through a prospective study, *Gynecol. Oncol.* 161 (1) (2021) 221–227.
166. Sorolla MA, Parisi E, Sorolla A: Determinants of sensitivity to radiotherapy in endometrial cancer. *Cancers* 2020;12:1906.
167. Jessica N McAlpine, Derek S Chiu, Remi A Nout, et al. Evaluation of Treatment Effects in Patients With Endometrial Cancer and POLE Mutations: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Cancer* 2021;127(14):2409-2422.
168. Sara Imboden, Denis Nastic, Mehran Ghaderi. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):394-400.
169. Mikko Loukovaara, Annukka Pasanen, Ralf Butzow, et al. Clinicopathologic vs. Molecular Integrated Prognostication of Endometrial Carcinoma by European Guidelines. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):651.
170. Mao W, Wei S, Yang h, et al. Clinicopathological study of organ metastasis in endometrial cancer. *Future Oncol*, 2020;16(10):525-540.
171. Jenneke C Kasius, Rita Trozzi, Johanna Pijnenborg, et al. Improving Endometrial cancer assessmet by combining the new technique of GENomic profiling with surgical Extra uterlne disEase assessment (EUGENIE).

ARTÍCULO 1

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Natalia Rodriguez Gomez-Hidalgo, Carlos Lopez-Gil, Marta Miguez, Eva Colas, Asunción Pérez-Benavente, Antonio Gil-Moreno, Silvia Cabrera. *Molecular profile in endometrial carcinoma: can we predict the lymph node status? A systematic review and meta-analysis.*

Clin Transl Oncol 2024. doi: 10.1007/s12094-024-03401-y



Molecular profile in endometrial carcinoma: can we predict the lymph node status? A systematic review and meta-analysis

Ana Luzarraga Aznar^{1,2} · Vicente Bebia^{1,2} · Natalia Rodriguez Gomez-Hidalgo¹ · Carlos López-Gil² · Marta Miguez¹ · Eva Colas² · Asunción Pérez-Benavente^{1,2} · Antonio Gil-Moreno^{1,2} · Silvia Cabrera^{1,2}

Received: 16 November 2023 / Accepted: 30 January 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2024

Abstract

Purpose Molecular classification of endometrial cancer (EC) has become a promising information to tailor preoperatively the surgical treatment. We aimed to evaluate the rate of lymph node metastases (LNM) in patients with EC according to molecular profile.

Methods A systematic review and meta-analysis were performed according to PRISMA guidelines by searching in two major electronic databases (PubMed and Scopus), including original articles reporting lymph node metastases according to the molecular classification of EC as categorized in the ESGO-ESMO-ESP guidelines.

Results Fifteen studies enrolling 3056 patients were included. Pooled prevalence LNM when considering only patients undergoing lymph node assessment was 4% for POLE-mutated (95%CI: 0-12%), 22% for no specific molecular profile (95% CI: 9-39%), 23% for Mismatch repair-deficiency (95%CI: 10-40%) and 31% for p53-abnormal (95%CI: 24-39%).

Conclusions The presence of LNM seems to be influenced by molecular classification. P53-abnormal group presents the highest rate of nodal involvement, and POLE-mutated the lowest.

Keywords Endometrial cancer · Molecular classification · Lymph node involvement

A. Gil-Moreno and S. Cabrera have equally contributed to this work.

✉ Vicente Bebia
Vicente.bebia@vallhebron.cat

Natalia Rodriguez Gomez-Hidalgo
nrodriguez.gh@vallhebron.cat

Carlos López-Gil
Carlos.lopez@vhir.org

Marta Miguez
Marta.miguez@vallhebron.cat

Asunción Pérez-Benavente
assump.perez@vallhebron.cat

Antonio Gil-Moreno
Antonio.gil@vallhebron.cat

Silvia Cabrera
Silviacabrera@ gmail.com

¹ Unitat de Ginecologia Oncològica. Servei de Ginecologia. Hospital, Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

² Grup de Recerca Biomèdica en Ginecologia, Vall Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most prevalent gynecological cancer in developed countries [1]. The presence of lymph node metastasis (LNM) is one of the most important prognostic factors and determines the need for adjuvant treatment [1, 2]. However, the classic risk-stratification system of EC into distinct prognostic groups based only on histopathological preoperative parameters remains inaccurate to predict lymph node involvement [3–7], partially due to the low concordance between diagnostic biopsy and surgical specimen [3] and the low interobserver agreement of histologic grade and type [4, 5]. These discrepancies may lead to surgical over- and undertreatment of patients.

Molecular classification of EC has emerged as an objective and reproducible tool, with a high level of agreement between pathologists and high concordance between the diagnostic biopsy and final specimen [8, 9]. Following the discovery of the four molecular subtypes of EC by The Cancer Genome Atlas (TCGA) in 2013 [10], a model using surrogate markers of these molecular groups was identified and validated for clinical use [11]. It consists

of a combination of targeted sequencing for POLE exonuclease domain mutations and immunohistochemistry (IHC) to determine mismatch repair deficiency (MMR-d) and p53 status to assign EC to one of four molecular subtypes; POLE-mutated, MMR-deficient, p53-abnormal, and NSMP (no specific molecular profile) [12, 13]. The significant prognostic differences among the four molecular subgroups have been demonstrated repeatedly across multiple studies and in all histologic types [10–15], as well as its impact on predicting response to different adjuvant therapies [16]. Thus, molecular profiling (either with molecular methods or surrogate markers) has already been integrated into the new ESGO-ESMO-ESP recommendations [2] to better classify prognostic risk groups along with traditional pathological characteristics to guide adjuvant treatment strategy.

Nevertheless, the potential of molecular classification to preoperatively predict lymph node metastases (LNM) has been scarcely reported [17, 18]. The aim of the present systematic review and meta-analysis was to assess the rate of LNM in EC according to molecular profiling and to analyze the distribution of classic histopathological features of the tumors according to their molecular profile.

Material and methods

Study protocol

This systematic review and meta-analysis were performed according to the Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidance [19]. Patients were not involved in the development of this study as no primary research was conducted.

Search strategy.

Various combinations of keywords were searched in two major electronic databases (PubMed and Scopus) from January 2010 until May 2022 using the following algorithm, according to Boolean logic: (Endometrial cancer) AND (molecular profile OR molecular classification OR TCGA OR Promise OR PORTEC OR transPORTEC OR p53 OR POLE OR MSI OR MMRD OR Mismatch repair OR lymph node status OR lymphadenectomy). Two independent investigators (AL and VB) screened all citations on the base of titles and abstracts, excluding any duplication. Ambiguity and confusing information were discussed and resolved with other two investigators (SC and NRGH). References from each full-text screened study were considered and reviewed.

Selection, data collection process and extraction

Original articles, retrospective or prospective, written in English and describing lymph node status information of the four molecular subgroups of EC (POLE-mutated, MMR-d, p53-abn and NSMP) were included in the study. Molecular subgroups were categorized according to ESGO-ESMO-ESP guidelines [2], following this order: (1) POLE mutational analysis; (2) MMR proteins IHC; and (3) p53 IHC. Thus, patients encompassing multiple mutations are assigned to the corresponding molecular group in this order. We included studies performing the molecular classification either with wholly molecular methods or surrogate markers (IHC of MMR and p53 proteins). From studies performing the molecular classification following the ProMise algorithm [11–13] (1) MMR proteins IHC; (2) POLE mutational analysis; and (3) p53 IHC), only data of the p53-abn and NSMP groups were included since these groups remain identical to those established in ESGO-ESMO-ESP guidelines [2] independently of the employed algorithm.

We excluded reviews and case reports, studies with fewer than 10 patients, and studies not performing the three techniques for molecular classification (somatic mutation analysis of the exonuclease domain of POLE and testing for MMR proteins and p53). We included publications focusing solely on POLE-mut patients, as patients with mutations in POLE are categorized as POLE-mut in the current ESGO-ESMO-ESP guidelines [2], irrespective of the presence of other mutations. For publications reporting on the same cohort of patients, we included those enrolling more patients.

We collected information on study design, year of publication, period of study accrual, number of patients included, method of lymph node study, and lymph node status. Lymph nodes were considered positive in the presence of macrometastases, micrometastases and isolated tumor cells. The prevalence of LNM was calculated first, considering only patients that underwent lymph node staging (with pelvic and/or aortic lymphadenectomy or sentinel lymph node biopsy (SLN)) for each molecular subgroup, and second, by the total of cases of each molecular subgroup, as most studies report their rate of lymph node involvement including all patients (surgically staged and non-staged).

We also retrieved and analyzed information on histology, grade, lymph vascular space invasion (LVSI) and FIGO stage of tumors according to the four molecular subgroups. LVSI was reported as present or absent (presence of adenocarcinoma, of any extent, in the endothelium-lined channels of uterine specimens outside the tumor in lymph and blood vessels), according to former ESGO-ESMO-ESTRO guidelines [20] to report this finding, as the included articles reported LVSI following the previous definition of LVSI (and not considering if there was a focal or substantial LVSI).

Assessment of risk of bias within studies

The risk of bias within studies was calculated with the MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) [21] by one independent author (AL); six domains were evaluated for each study: aim, inclusion of consecutive patients, prospective collection of data, endpoints appropriate to the aim, unbiased assessment of the study endpoint, and follow-up period appropriate to the aim (in our case, 2 years). The items were scored as follows: 0 if non reported; 1 when reported but inadequate; and 2 when reported and adequate. Subsequently, articles were categorized as high risk, unclear risk, or low risk of bias.

Statistical analysis

From each study, the number of cases was extracted to calculate the proportion. The 95% confidence interval, as well as the weight of each study were illustrated in forest plots graphics. Summary proportion estimates were obtained using Dersimonian-Laird random-effects meta-analysis considering heterogeneity. The null values have been imputed using Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation. Statistical heterogeneity was assessed through Cochran's Q -test and I^2 statistic. Values of 25, 50, and 75% were considered to reflect low, moderate, and high statistical heterogeneity, respectively. Data were analyzed with Stata v15.1 software.

Results

Study selection

In total, 5445 records met inclusion criteria in Pubmed and 5182 in Scopus database. After excluding duplicates and non-original articles we identified 5122 records through database searching. Records with irrelevant titles, not reporting data about endometrial cancer and/or molecular profile were excluded ($n=5039$). A total of 83 abstracts were selected for eligibility. Of them, 31 were excluded- 16 were reviews and editorials and 15 did not provide data about lymph node status. Finally, 52 full-text articles were read and assessed for eligibility: 9 were excluded because POLE mutational status was not assessed; 7 because they reported overlapped patients included in other studies, and 21 because no data about lymph node status was reported. Finally, 15 studies were selected and included in the systematic review and meta-analysis (Fig. 1).

Risk of bias assessment of the included studies

All included articles were considered at low risk of bias for the following items: "stated aim of the study", "endpoint appropriate to study aim", "unbiased evaluation of endpoints" and "follow-up period appropriate to the major

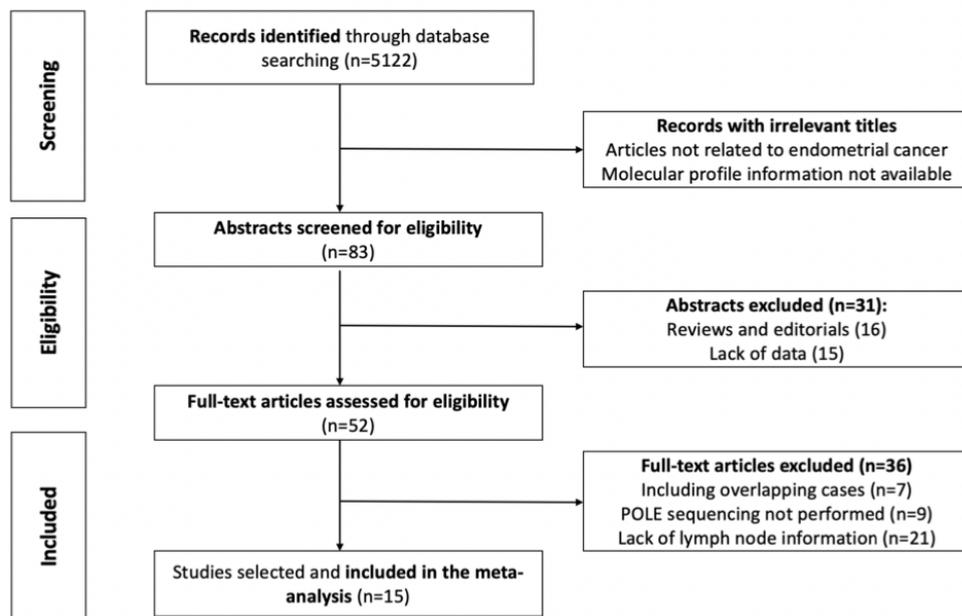


Fig. 1 Flow chart of records identified and selected for meta-analysis

endpoint”. “Inclusion of consecutive patients” and “prospective collection of data” are described for each study. MINORS criteria are reported in Table 1.

Meta-analysis

A total of 3056 patients were included in the meta-analysis. Of them, 333 (10.9%) were POLE-mut, 831 (37.2%) were MMR-d, 711 (23.2%) were p53-abn, and 1181 (38.6%) were classified as NSMP. Characteristics of the included studies, main histopathologic features of the tumors and surgical technique for lymph node evaluation are reported in Table 2. The technique for lymph node assessment was not reported in seven studies [11–13, 22–24], and only two studies [17, 26] performed SLN biopsy.

Pooled prevalence of each molecular subgroup was 7% (95% CI: 6–9%) for POLE-mut group, 28% (95% CI: 21–35%) for MMR-d group, 25% for p53-abn group (95% CI: 19–31%) and 38% (95% CI: 31–45%) for NSMP group.

Pooled prevalence of overall LNM was 2% for POLE-mut tumors (95% CI: 0–5%), 9% for NSMP (95% CI: 6–13%), 15% for MMR-d (95% CI: 8–22%) and 26% for p53-abn (95% CI: 18–34%). When excluding patients without lymph node assessment and calculating over the patients with specifically described as having surgical lymph node assessment ($n = 1233$, either by lymphadenectomy or sentinel lymph node biopsy), pooled prevalence of LNM was: 4% for POLE-mut tumors (95% CI: 0–12%), 22% for NSMP (95% CI: 9–39%), 23% for MMR-d (95% CI: 10–40%) and 31% for p53-abn (95% CI: 24–39%) (Fig. 2).

p53-abn group harbored the highest proportion of high-grade tumors (66%, 95% CI: 41–92) while NSMP presented the lowest rate (11% (95% CI: 7–15%).

Regarding histology, endometrioid histology was the most frequent for POLE-mut (82%, 95% CI: 74–89%), NSMP (89%, 95% CI: 80–96%), and MMR-d (83%, 95% CI: 75–90%), while p53-abn tumors were predominantly serous (pooled prevalence: 45%, 95% CI: 34–57%).

Pooled prevalence of LVSI was 27% for NSMP (95% CI: 18–35%), 30% for POLE-mut (95% CI: 19–42%), 40% for MMR-d (95% CI: 29–51%) and 49% for p53-abn (95% CI: 38–60%).

POLE-mut patients were diagnosed mostly at Stage I (pooled prevalence 88%, 95% CI: 80–95%), while p53-abn patients were more often diagnosed at advanced stages—29% at stage III (95% CI: 22–36%), and 11% at stage IV (95% CI: 5–19%). The pooled prevalence of lymph node involvement and histopathologic characteristics for each molecular subgroup are summarized in Table 3.

Discussion

In this meta-analysis, p53-abn group showed the highest rate of LNM and the most unfavorable clinicopathological features. As expected, POLE-mut patients showed the lowest rate of lymph node involvement, despite the high prevalence of LVSI and high-grade tumors. Patients with NSMP tumors presented a low rate of LNM (less than 10%), and showed the most favorable clinicopathological

Table 1 MINORS criteria for risk of bias assessment of included studies

MINORS criteria	Stated aim of the study	Inclusion of consecutive patients	Prospective collection of data	Endpoint appropriate to study aim	Unbiased evaluation of endpoints	Follow-up period appropriate to the major endpoint
Talhok 2015 [12]	2	0	0	2	2	2
McConechy 2016 [24]	2	0	0	2	2	2
Talhok 2017 [13]	2	0	1	2	2	2
Kommos 2018 [36]	2	0	0	2	2	2
Imboden 2019 [27]	2	0	1	2	2	2
Timmerman 2020 [39]	2	2	2	2	2	2
León-Castillo 2020 [16]	2	2	2	2	2	2
Kim 2020 [38]	2	1	1	2	2	2
Kolehmainen 2020	2	0	0	2	2	2
Coad 2021 [26]	2	0	1	2	2	2
Bayramoglu 2021	2	1	0	2	2	2
León-Castillo 2022 [18]	2	0	2	2	2	2
Shuangni, 2022 [23]	2	0	0	2	2	2
Devereaux 2022 [25]	2	2	0	2	2	2
Jamieson 2022 [17]	2	2	1	2	2	2

0 = not reported; 1 = reported but inadequate; 2 = reported and adequate

Table 2 Studies included in meta-analysis and characteristics of the population

Publication	Design Study period	N Study/ N Included	% of patients of each molecular group				% of LNM			Method of LN evaluation	Type of EC included	Main histopathologic characteristics					
			POLE- mut	MMR- d	p53- abn	NSMP	POLE- mut	MMR- d	p53- abn			NSMP	G3 (%)	Endo- metri- oid (%)	Serous (%)	LVI (%)	Stage I (%)
Talhouk, 2015 [12]	Retro- speculative 2002–2009	141/141	8	29	17	44	0	24	24	3	N/R	All	38	83	N/R	41	72
McConechy, 2016 [24]	Retro- speculative 1983–2013	496/39	8	N/R	N/R	N/R	0	N/R	N/R	N/R	N/R	All	49	82	8	46	90
Talhouk, 2017 [13]	Retro- speculative 1983–2013	319/319	9	20	27	44	0	2	14	4	N/R	All	61	67	N/R	35	69
Kommos, 2018 [36]	Retro- speculative 2003–2013	452/283	N/R	N/R	12	50	N/R	N/R	35	4	N/R	All	23	85	N/R	11	80
Imboden, 2019 [27]	Retro- speculative 2004–2016	604/38	6	N/R	N/R	N/R	5	N/R	N/R	N/R	13.2% Pelvic LND +44.7% Aortic LND	All	42	82	N/R	39	87
Kim, 2020 [38]	Retro- speculative 1986–2016	52/52	2	10	35	54	0	20	17	18	65% LND	Clear cell	100	0	N/R	67	58
León-Casullo, 2020 [16]	Retro- speculative 2006–2013	410/410	12	33	23	31	12	31	22	27	54.4% LND	High-risk	28	67	16	62	31

Table 2 (continued)

Publication	Design Study period	N Study/ N Included	% of patients of each molecular group				% of LNM				Method of LN evaluation	Type of EC included	Main histopathologic characteristics				
			POLE- mut	MMR- d	p53- abn	NSMP	POLE- mut	MMR- d	p53- abn	NSMP			G3 (%)	Endo- metri- oid (%)	Serous (%)	LVSI (%)	Stage I (%)
Timmerman, 2020 [39]	Prospective 2017–2019	108/108	6	28	21	44	14	10	9	10	20% LND+72.2% SLN	All	28	81	10	26	70
Kolehmainen, 2021	Retrospective 2007–2012	604/604	5	48	11	36	0	11	17	6	72.2% LND	All EC	14	89	3	26	73
Bayramoglu, 2021	Retrospective 2009–2018	97/53	N/R	N/R	41	13	N/R	N/R	65	8	N/R	High-grade	100	25	68	58	N/R
León-Castillo, 2022 [18]	Retrospective 2005–2012	367/367	10.0	29	44	17	3	14	17	13	68.4% LND	High-grade	100	43	34	22	74
Shuangni, 2022 [23]	Retrospective 2010–2018	414/43	10.3	0	0	0	7	N/R	N/R	N/R	N/R	High-grade	100	72	2	26	86
Devereaux, 2022 [25]	Prospective 2019–2021	310/310	5	25	44	26	13	N/R	N/R	N/R	N/R	All	10	71	10	32	57
Coadu, 2022 [26]	Retrospective 2010–2019	117/117	7	29	26	38	13	18	37	11	78.6% LND	All	45	68	13	31	68

Table 2 (continued)

Publication	Design Study period	N Study/ N Included	% of patients of each molecular group				% of LNM			Method of LN evaluation	Type of EC included	Main histopathologic characteristics						
			POLE-mut	MMR-d	p53-abn	NSMP	POLE-mut	MMR-d	p53-abn			NSMP	G3 (%)	Endometrioid (%)	Serous (%)	LVI (%)	Stage I (%)	
Jamieson, 2022 [17]	Retro-spective	172/172	12	27	17	43	14	15	15	43	11	99.4% LND+86% SLN	All	26	80	9	32	N/R
Total - meta-analysis	2015	4663/5056	7 (6-9)	28 (21-35)	25 (19-31)	38 (31-45)	2% (0-5)	15 (8-22)	26 (18-34)	9 (6-13)	40.3% of patients with LN evaluation	-	-	33	71	17	37	70

LNM lymph node metastasis. LN lymph node. G3=Grade 3. LVSI lympho vascular space invasion. N/R: non reported. LND lymph node dissection. SLN sentinel lymph node. PLND pelvic lymph node dissection. PALND para-aortic lymph node dissection. EC endometrial cancer. CCEC clear-cell endometrial cancer

features, while the MMR-d group showed an intermediate risk of lymph node involvement.

The highest rate of LNM was observed in the p53-abn group, which highlights the need to recommend the performance of nodal assessment in this subgroup of patients regardless of other classic risk factors for LNM [2]. We also observed that p53-abn tumors were predominantly of serous histology and previous publications reported that, although a rare phenomenon, most of false negative cases of SLN biopsy and isolated para-aortic metastases are found in non-endometrioid tumors [28, 29]. Therefore, the use of exclusive SLN biopsy as an accurate predictor of nodal involvement in this molecular subgroup should be better assessed. We observed a lower rate of LNM in p53-abn patients (31%, 95% CI: 24–39%) than the previously reported in the study of Jamieson et al [17], who reported LNM present in almost half of the p53-abn patients. This difference can be attributable to the wide use of SLN biopsy in their study (86% of patients were staged by this technique) [17], as ultrastaging of sentinel nodes increases the detection of low volume disease that can be unseen with standard pathological studies [30–33]. In contrast, in our meta-analysis only two studies performed SLN for lymph node staging, and only one study [17] reported if positive lymph nodes were attributed to macrometastases (n = 19), micrometastases (n = 5), or isolated tumor cells (n = 7).

POLE-mut patients presented the lowest LNM rate, which is in line with its excellent prognosis. By contrast, 42% of POLE-mut tumors showed high grade and 30% had LVSI, which are known to be strong prognostic factors for LNM. However, and although the presence of LNM in this molecular subgroup is rare, surgical staging is still necessary as the presence of nodal involvement would encompass a change in the adjuvant treatment [2] until new recommendations are issued [34].

Both MMR-d and NSMP are the most challenging groups. In our meta-analysis tumors of NSMP group had a low risk of LNM (less than 10%) in the overall analysis but raised to 22% in the analysis over patients with nodal staging, which is in line with previous publications [29]. As this group of patients encompasses the most favorable histopathologic features, many of the included cases did not receive nodal assessment. As a result, the pooled prevalence in the overall cohort probably underestimates the prevalence of LNM, and the pooled prevalence over the population who received nodal staging is probably overestimated. On the other hand, the molecular heterogeneity of NSMP subgroup makes them tumors with a highly variable prognosis. New molecular prognostic markers and further research are needed to subclassify NSMP patients into more accurate prognostic groups [35–37]. Something similar was observed in the MMR-d subgroup, in which LNM was calculated in

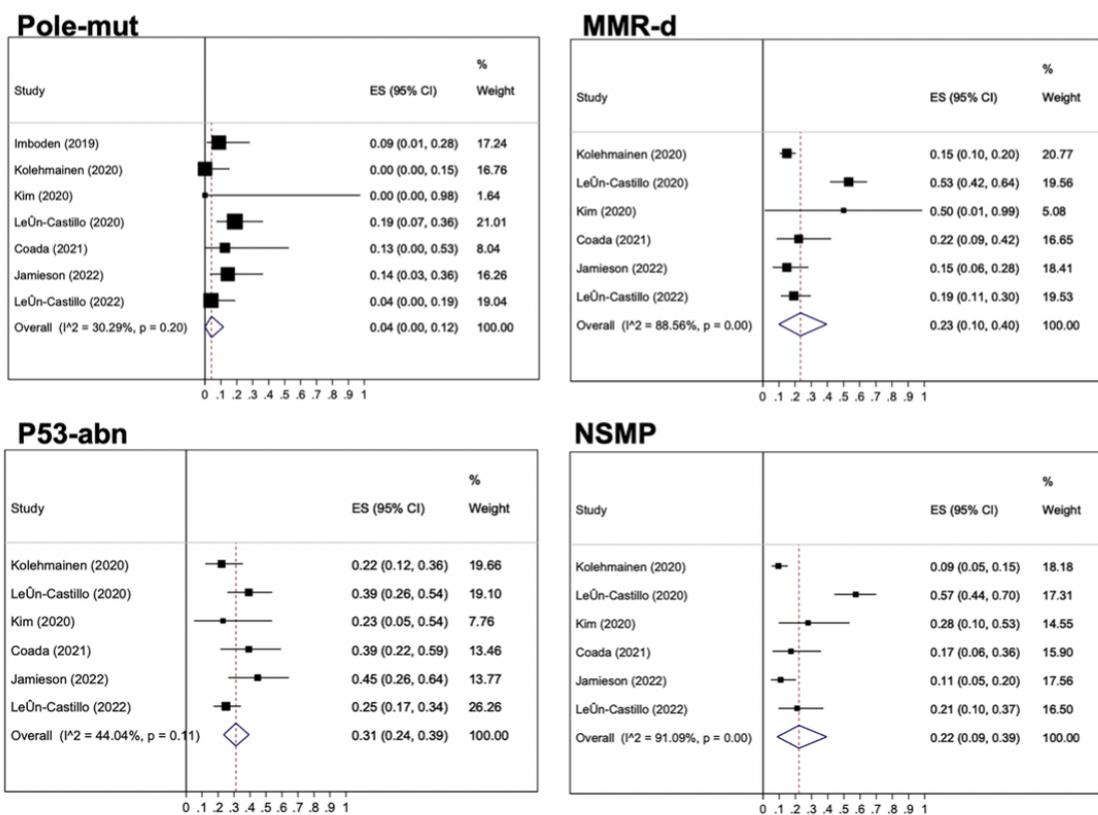


Fig. 2 Pooled prevalence of lymph node metastases over the patients with specifically described with surgical lymph node assessment

15% in the overall population analysis and 23% when selecting only patients who received nodal assessment.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first meta-analysis focusing on the lymph node status according to molecular profiling as established by the current ESGO-ESMO-ESP guidelines. The number of studies included in our meta-analysis allowed us to incorporate a high number of POLE-mut patients, which is necessary to study the rate of LNM in this subgroup due to the low incidence of nodal involvement reported in the literature. Another strength of our study is the re-classification of some patients and exclusion of others with the aim to focus on the currently recommended molecular profiling in ESGO-ESMO-ESP guidelines and make the results more comprehensive to clinicians.

In this meta-analysis, we informed the rate of LNM in two scenarios: by overall population, and only by patients with lymph node staging. Before SLN technique implementation most patients at low risk of LNM (assessed by histopathologic and radiologic information) did not receive any lymph node staging procedure, being surgically treated exclusively with hysterectomy and adnexectomy, and only patients with clinicopathological risk factors for LNM underwent pelvic with or without para-aortic lymphadenectomy. This change in clinical management could be a potential source of bias, overestimating nodal involvement when considering only staged patients, or underestimating it when considering also low-risk non-staged patients. The retrospective nature of most of series included in this meta-analysis, including patients treated before the SLN implementation era, makes these biases difficult to address. The moderate and high heterogeneity found among studies in some analyzed parameters represents another limitation of the present meta-analysis.

Table 3 Pooled prevalence of lymph node involvement and histopathologic characteristics for each molecular subgroup

Pooled prevalence (%) (95% CI)	POLE-mut	MMR-d	P53-abn	NSMP
Distribution of patients	7% (6–9%)	28% (21–35%)	25% (19–31%)	38% (31–45%)
Lymph node metastases				
Over the total of patients	2% (0–5%)	15% (8–22%)	26% (18–34%)	9% (6–13%)
Accounting only for staged patients	4% (0–12%)	23% (10–40%)	31% (24–39%)	22% (9–39%)
High Grade (G3)	42% (28–55%)	32% (17–47%)	66% (41–92%)	11% (7–15%)
Endometrioid	82% (74–89%)	83% (75–90%)	24% (17–32%)	89% (80–96%)
Serous	5% (0.01–11%)	3% (0–7%)	45% (34–57%)	4% (0–10%)
Lymph vascular space invasion (LVSI)	30% (19–42%)	40% (29–51%)	49% (38–60%)	27% (18–35%)
FIGO stage				
Stage I	88% (80–95%)	64% (51–77%)	51% (42–60%)	69% (53–83%)
Stage II	2% (0–5%)	6% (1–12%)	9% (3–16%)	11% (4–19%)
Stage III	5% (0–12%)	23% (13–34%)	29% (22–36%)	24% (12–39%)
Stage IV	0% (0%)	2% (0–8%)	11% (5–19%)	3% (1–5%)

Conclusion

The presence of LNM in EC seems to be influenced by molecular classification, being p53-abn EC the group with the highest nodal involvement and POLE-mut EC the group with the lowest. Molecular classification is a highly reproducible technique that can be performed in the preoperative biopsy and, together with classic histopathological features, may guide surgical treatment tailoring. Prospective studies assessing LNM according to molecular profile are needed to understand and improve the prediction of lymph node status in the preoperative setting.

Author contribution AL, NRGH and SC conceived and planned the study. AL and VB performed the searches, screening, data extraction and quality analysis. AL performed the manuscript preparation. VB, SC, APB, CLG, NRGH, EC, MM and AGM made substantial contributions to conception and design and supervised and edited the whole study. Both SC and AGM are the Seniors of the project and supervised the whole study. All authors (AL, NRGH, SC, APB, CLG, VB, EC, MM and AGM) performed a final approval of the version to be published.

Funding The performance of this article did not require any funding.

Data availability Data is available upon reasonable request.

Declarations

Conflict of interest The authors of this article have no conflict of interest to disclose.

Ethical approval This article did not require an IRB approval. Patients were not involved in the development of this study as no primary research was conducted. This article do not include information about patients that has not been published previously by the authors of the included studies.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>. (PMID: 36633525).
2. Concin AN, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:12–39.
3. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology.* 2003;42:372–8.
4. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26:1594–604.

5. 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.
6. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):163–9.
7. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11–8.
8. Stelloo E, Nout RA, Naves LCLM, Ter Haar NT, Creutzberg CL, Smit VTHBM, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133:197–204.
9. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V, Thompson EF, Gilks CB, Clarke BA, et al. Interlaboratory concordance of ProMisE molecular classification of endometrial carcinoma based on endometrial biopsy specimens. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39:537–45.
10. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497:67–73.
11. Kommos S, McConechy MK, Kommos 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;29:1180–8.
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015;113:299–310.
13. Talhouk A, McConechy MK, S. Leung, Wang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123:802–13.
14. Stelloo E, Nout RA, Osse E, Jurgenliemk-Schulz JJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4215–24.
15. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Jussein YR, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Obs Gynecol.* 2018;42:561–8.
16. León-Castillo A, de Boer S, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, 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.
17. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Leung S, Lum A, Morin C, et al. Endometrial carcinoma molecular subtype correlated with the presence of lymph node metastases. *Gynecol Oncol.* 2022;165:376–84.
18. Leon-Castillo A, Horeweg N, Peter EEM, Rutten T, Ter Haar N, Smit VTHBM, et al. Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecol Oncol.* 2022;164:577–86.
19. Moher L, Shamseer M, Clarke D, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
20. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16–41.
21. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73:712–6.
22. Bayramoglu D, Kerimoğlu OS, Bayramoğlu Z, Cintesun E, Sahin G, Karabagli P, et al. Classification of high-grade endometrium carcinomas using molecular and immunohistochemical methods. *Ginekol Pol.* 2022. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0177>.
23. Shuangni Y, Zezheng S, Zong L, Yan J, Yu M, Chen J, et al. Clinicopathological and molecular characterization of high-grade endometrial carcinoma with POLE mutation: a single center study. *J Gynecol Oncol.* 2022;33(3): e38.
24. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, Chiu D, Yang W, Senz J, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2865–73.
25. Devereaux KA, Weiel JJ, Pors J, Steiner DF, Ho C, Charu V, et al. Prospective molecular classification of endometrial carcinomas: institutional implementation, practice, and clinical experience. *Mod Pathol.* 2022;35:688–96.
26. Coada CA, Dondi G, Ravegnini G, De Leo A, Santini D, De Crescenzo E, et al. Classification systems of endometrial cancers: a comparative study about old and new. *Diagnostics (Basel).* 2021;12(1):33.
27. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Rau TT, Mueller MD, et al. Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer. *PLoS ONE.* 2019;14(3): e0214318.
28. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lonnerfors C, Falconer H, Geppert B, et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)—the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J of Cancer.* 2019;116:77–85.
29. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy by lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2):157–64. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5060>.
30. Amezcua CA, MacDonald HR, Lum CA, Munderspach LI, Roman DL, Feliz JC, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1336–41. <https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200605000-00058>.
31. Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(6):619–25.
32. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin NJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):964–70. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182954da8>.
33. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1653–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5040-z>.
34. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;33(1):109–17. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004039>.
35. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer.* 2014;50:2602–10.
36. Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, et al. LICAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer.* 2018;119:480–6.

37. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothan S, Powell ME, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02141-0>.
38. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pinna A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):3–11.
39. Timmerman S, Van Rompuy AS, Van Gorp T, Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):245–51.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

ARTÍCULO 2

Cabrera Silvia, Bebia Vicente, López-Gil Carlos, **Luzarraga Aznar Ana**, Denizli Melek, Salazar-Huayna Lourdes, Abdessayed Nihed, Castellví Josep, Colas Eva, Gil-Moreno Antonio. *Molecular classification improves preoperative risk assessment of endometrial cancer*. *Gynecol Oncol* 2024;189:56-63.



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

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

Molecular classification improves preoperative risk assessment of endometrial cancer



Silvia Cabrera, MD, PhD^{a,*}, Vicente Bebia, MD, PhD^a, Carlos López-Gil, PhD^b, Ana Luzarraga-Aznar, MD^a, Melek Denizli^b, Lourdes Salazar-Huayna, MD^c, Nihed Abdessayed^d, Josep Castellví, MD, PhD^c, Eva Colas, PhD^{b,1}, Antonio Gil-Moreno, MD, PhD^{a,1}

^a Gynecologic Oncology Unit, Gynecology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^b Group of Biomedical Research in Gynecology, Vall Hebron Institute of Research Hospital, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), CIBERONC, Barcelona, Spain

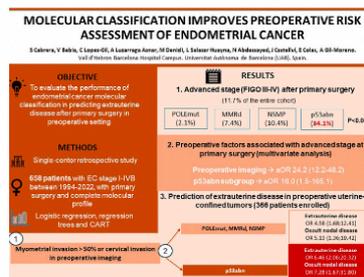
^c Pathology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

^d Pathology Department, Farhat Hached University Hospital, Sousse, Tunisia

HIGHLIGHTS

- Molecular classification improves prognostic stratification after the surgery in endometrial cancer.
- Molecular classification can be accurately performed in preoperative biopsies.
- We found that preoperative molecular classification and imaging tests were the best predictors of advanced disease.
- This study provides an initial framework for using molecular information preoperatively to tailor surgical treatment.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 June 2024

Received in revised form 4 July 2024

Accepted 5 July 2024

Available online 16 July 2024

Keywords:

Endometrial cancer
Molecular classification
Preoperative assessment
Surgery
Extrauterine disease

ABSTRACT

Objective. We aimed to evaluate the performance of endometrial cancer (EC) molecular classification in predicting extrauterine disease after primary surgery alone and in combination with other clinical data available in preoperative setting.

Methods. Retrospective single-center observational study including patients with endometrial adenocarcinoma treated with primary surgery between December 1994 and May 2022. Molecular profiling was performed using immunohistochemistry of p53, MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6; and KASP genotyping of the 6 most common mutations of *POLE* gene. Clinical, pathological and imaging information was reviewed. Logistic regression, regression trees and random forest classification techniques (CART) were performed.

Results. We enrolled 658 patients, 47 with POLEmut (7.1%), 234 with MMRd (35.6%), 95 with p53abn (14.4%) and 282 with NSMP (42.8%) tumors. Advanced stage after primary surgery (III–IV FIGO 2009) was diagnosed in 11.7% of patients, p53abn tumors showed increased extrauterine spread (34.1%) and nodal involvement (30.1%) ($p < .001$). In multivariate analysis, only p53abn subgroup (aOR = 16.0, CI95% = 1.5–165.1) and radiological suspicion of extrauterine disease (aOR = 24.2, CI95% = 12.2–48.2) independently predicted the finding of extrauterine disease after primary surgery. In patients with preoperative uterine-confined disease, deep myometrial

* Corresponding author at: Gynecologic Oncology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/ Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, Spain.

E-mail address: SCabrera@santpau.cat (S. Cabrera).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.003>

0090-8258/© 2024 Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

and cervical involvement in radiological assessment and p53abn molecular subtype were the best variables to identify patients at-risk of occult extrauterine disease after the staging surgery.

Conclusion. EC molecular classification is more accurate than histotype or grade in preoperative biopsy to predict advanced disease, and together with imaging tests are the most reliable preoperative information. This work provides an initial framework for using molecular information preoperatively to tailor surgical treatment.

© 2024 Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

1. Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most commonly diagnosed gynecological malignancy in developed countries, and its incidence is on the rise due to increased age and obesity prevalence in population [1]. Surgery is the leading treatment offered to patients with EC. Its objective is not only to eliminate all the macroscopic tumor but to assess its stage, especially in preoperative uterine-confined disease [2]. Stage at diagnosis is one of the strongest predictors of recurrence and death of disease for patients with EC [3], and it is key to tailor adjuvant treatments [2,4]. Hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is the main surgical strategy given that the surgical specimen will provide important information on histotype and tumoral grade, tumoral size, lympho-vascular space invasion (LVSI) and myometrial, cervical or adnexal invasion. Additional procedures, as nodal assessment, peritoneal staging or debulking techniques are tailored according to preoperative risk of extrauterine spread [2]. Therefore, an accurate preoperative risk assessment will be key to deciding the optimal surgical plan for the patient [5].

Preoperative risk assessment is based on clinical exam, pathologic evaluation of a preoperative biopsy and imaging tests. The preoperative biopsy is essential to achieve a definitive EC diagnosis, however a high interobserver variation in histotype and a poor correlation with the final pathological diagnosis have been shown [6,7], especially in high-grade tumors. Preoperative imaging assessment by magnetic resonance imaging (MRI) or transvaginal ultrasound (TVUS) is highly specific in the evaluation of myometrial invasion and cervical stromal involvement [8,9], and MRI is also effective in identification of gross intra-abdominal disease and enlarged lymph nodes [10]. Additional imaging modalities (thoracic CT, PET/CT) [11,12] can be considered to assess metastatic disease, although they are recommended for patients with high-risk histologies at preoperative biopsy [2]. Despite all the available preoperative information, it is calculated that the risk of extrauterine spread will be underestimated in 32% of patients and overestimated in 7% [6].

The discovery of molecular profiling in EC [13], the description and validation of surrogate markers for its clinical use [14] and the evidence of its impact on prognostic outcomes [15–17] have offered an important improvement on the postoperative risk assessment of EC patients [2,4,18]. In addition, molecular profiling is an objective and highly reproducible technique with high concordance rates between preoperative biopsies and surgical specimens [19–21]. Nevertheless, its use on preoperative risk assessment and decision-making has not yet been assessed [5].

The aim of our study was to evaluate the performance of EC molecular classification alone and in combination with other preoperative data in predicting the presence of extrauterine disease. A second objective was to develop predictive models of extrauterine disease in patients with apparent uterine-confined tumors preoperatively including molecular information.

2. Materials and methods

2.1. Cohort selection

This is a retrospective, single-center observational study that includes patients diagnosed and treated for endometrial adenocarcinoma

between December-1994 and May-2022. Inclusion criteria were age older than 18 years, endometrial adenocarcinoma of any histotype or grade and with available and representative formalin-fixed, paraffin embedded (FFPE) material from diagnostic biopsy or surgical specimen to perform molecular profiling. Pathological, clinical and follow-up data were reviewed and collected in a REDcap database. Staging was determined according to 2009 FIGO classification [3]. Preoperative work-up included in all cases the pathologic evaluation of an endometrial biopsy, clinical examination and imaging assessment. Preoperative imaging was performed either by abdomino-pelvic MRI or TVUS plus abdomino-pelvic CT. Surgery was tailored according to preoperative information, and minimal invasive approach was offered to patients considered to have uterine-confined tumors, either laparoscopic or robotic-assisted. Sentinel lymph-node biopsy was introduced in clinical practice in our hospital in 2016, and it was performed together with lymphadenectomy during the learning curve of the team. Abdomino-pelvic peritoneal assessment was performed in every patient during the surgery, and peritoneal biopsies were done when suspicious lesions were observed. Omentectomy was indicated in serous and carcinosarcoma preoperative histotypes. Patients were treated according to clinical guidelines of each period, and molecular information was not considered to guide therapeutic decisions.

For the main objective of the study we included all the patients meeting the inclusion criteria. For the second objective, only patients with suspected uterine-confined disease after preoperative evaluation and with complete preoperative information were included. This study was favorably evaluated by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus.

2.2. Molecular classification

Molecular profiling of all patients was performed in preoperative endometrial biopsies or hysterectomy specimens using immunohistochemical analysis of MMR proteins (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6) and p53 protein, as well as the evaluation of somatic POLE mutation by genotyping using KASP technology to identify five of its most common hotspot mutations sites (P286R, S297F, V411L, A456P, S459F) [22]. Tumors were classified as POLE mutated (POLEmut), mismatch-repair deficient (MMRd), non-specific molecular profile (NSMP) or p53 abnormal (p53abn) per the ESGO/ESTRO/ESP guidelines [2]. Patients harboring more than one molecular feature were classified according to the guideline recommendations.

2.3. Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median values with interquartile range (IQR) and were compared using the Mann-Whitney test. Categorical variables were expressed as frequencies with percentages and compared using the χ^2 test or the Fisher exact test. Oncological outcomes were analyzed with the Kaplan-Meier method, whereas the log-rank test was used for comparison among groups. For the construction of the multivariate model, a selection method based on maximum likelihood estimation and Akaike information criterion (AIC) was used, considering all relevant variables related to the primary endpoint. The performance of logistic regression models was quantified using the

area under the curve (AUC) and the AIC. The highest AUC and the lowest AIC defined the best model. Finally, regression trees and random forest classification techniques (CART) were generated [23]. A Classification And Regression Tree (CART) is a predictive model that explains how an outcome variable (in this case, the presence of occult nodal disease or extrauterine disease after primary surgery) can be predicted based on predictor variables (in this study all the preoperative data available before the surgery: imaging staging, histotype and grade). The output is a decision tree where each fork is a split in a predictor variable and each end node contains a prediction for the outcome variable. The STATA statistical program (version 15) was used for data analysis.

3. Results

3.1. Description of the cohort

From a cohort of 1562 EC patients treated at our center during the enrolment period, we achieved a complete molecular classification in 689 tumors. After excluding patients without surgical treatment ($n = 21$) and atypical hyperplasia in final histology ($n = 10$) we selected 658 patients who met the inclusion criteria for general analysis (Fig. 1). In this cohort we identified 47 patients with POLEmut (7.1%), 234 MMRd (35.6%), 95 p53abn (14.4%) and 282 NSMP (42.8%) tumors. Median age of the cohort was 65 years (IQR:56–73y), however patients with POLEmut tumors were significantly younger (57y, IQR:52–63y, $p = .043$) (Table 1).

Regarding preoperative assessment, nearly 70% of tumors were endometrioid and 56% of the entire cohort was low-grade (G1–2) at preoperative biopsy. p53abn tumors were high grade in 73.7% of cases at preoperative biopsy, and showed non-endometrioid histotype in 66.3% of patients, being these proportions significantly higher when compared to the rest of molecular subgroups ($p < .001$). After imaging studies, 81.6% of the entire cohort was considered uterine-confined preoperatively. Notably, patients with p53abn tumors had suspected extrauterine spread in 25.3% of cases after preoperative imaging assessment, while in the rest of molecular subgroups this was suspected in <10% of patients ($p < .001$).

During primary surgery, 85.4% of patients received any type of nodal assessment (23.3% had a sentinel lymph node biopsy, 72% a bilateral pelvic lymphadenectomy and a 38.8% an aortic lymphadenectomy), a 4.4% of patients required peritoneal biopsies for suspected peritoneal lesions and a 12.6% of patients had an omentectomy.

After definitive histological study of surgical specimens, a 82.1% of EC patients had endometrioid histotype. By molecular subgroups, only 16.8% of p53abn tumors were endometrioid, while 89.4% of POLEmut and >90% of MMRd and NSMP tumors were endometrioid ($p < .01$). Regarding grade, 92.6% of p53abn tumors were high-grade, and this was significantly higher when compared with the rest of molecular profiles (37.7% in global cohort, $p < .001$). Lympho-vascular space invasion (LVSI) was more frequent in p53abn tumors as well (37.9% vs. 20.2% in the global cohort, $p < .001$). After the surgery, an 88.3% of patients were uterine-confined (stages I-II FIGO 2009) in definitive pathological studies. Advanced stage after primary surgery (considering stage III-IV FIGO 2009) was diagnosed in 11.7% of patients within the entire cohort, representing a 2.1% of patients within POLEmut cohort, a 7.4% within MMRd cohort, a 10.4% within NSMP cohort and a 34.1% within p53abn tumors ($p < .001$). Nodal involvement was diagnosed in 10.7% of the patients, including 30.1% of patients with p53abn, 9.1% of NSMP, 6.8% of MMRd and none of POLEmut tumors ($p < .001$). Stage IVB FIGO 2009 was diagnosed in 2.1% of patients, being this proportion significantly higher in p53abn tumors (8.4%, $p < .001$). Only one patient with POLEmut tumor was diagnosed with advanced stage after primary surgery, she had an omental implant without other extrauterine disease.

A total of 66.4% of patients received adjuvant treatment. Patients with p53abn tumors were treated postoperatively in a higher proportion than the rest of patients (77.9% of p53abn received adjuvant treatment vs. 66.7% of MMRd, 64.5% of NSMP, and 53.2% of POLEmut, $p = .01$), mainly due to a significant higher use of chemotherapy (Table 1). After a median follow-up of 5.33y (IQR = 2y–9.4y), the 5-year overall survival (OS) estimate for the global cohort was 85.5% (CI 95% = 82.0–88.3) and the 5-year progression-free survival (PFS) was 74.6% (CI 95% = 70.5–78.2). Patients with p53abn tumors showed the worst outcomes (5-year OS = 54.1%, CI 95% = 41.4–65.2%, and 5-year

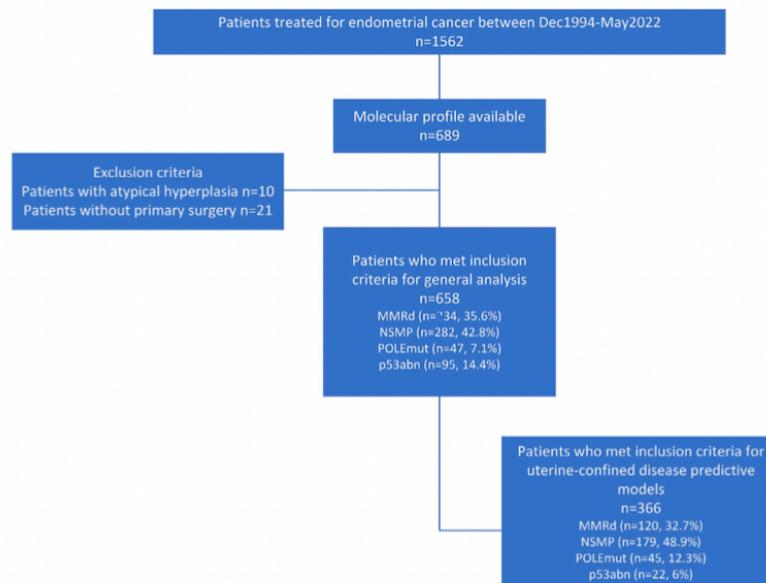


Fig. 1. Flow-chart for patient's selection.

Table 1
Demographics, preoperative and surgical information, and prognostic outcomes of patients enrolled in the study.

Variable [median (IQR) or n (%)]	MMRd (n = 234)	NSMP (n = 282)	POLEmut (n = 47)	p53abn (n = 95)	Total (n = 658)	p value		
Demographic and preoperative information								
Age (years)	64 (56–75)	64 (56–71)	57 (52–63)	67 (62–74)	65 (56–73)	0.043		
Body Mass Index (kg/m ²)	30 (26.7–34.1)	30.5 (26.2–35.5)	28.3 (24.5–34.9)	29.1 (25–35)	30 (26–35)	0.353		
Preoperative biopsy	Endometrioid	230 (81.6)	36 (76.6)	20 (21.1)	459 (69.8)			
	Non-endometrioid	17 (7.3)	20 (7.1)	4 (8.5)	63 (66.3)	<0.001		
	Unknown	44 (18.8)	32 (11.4)	7 (14.9)	12 (12.6)	95 (14.4)		
Preoperative histologic grade	Low-Grade	131 (56.0)	204 (72.3)	26 (55.3)	7 (7.4)	368 (55.9)		
	High-Grade	44 (18.8)	27 (9.6)	7 (14.9)	70 (73.7)	148 (22.5)	<0.001	
	Unknown	59 (25.2)	51 (18.1)	14 (29.8)	18 (19.0)	142 (21.6)	0.148	
Preoperative imaging	Disease confined to uterus	195 (83.3)	238 (84.4)	40 (85.1)	64 (67.4)	537 (81.6)		
	Suspected extra-uterine disease	22 (9.4)	28 (9.9)	4 (8.5)	24 (25.3)	78 (11.9)	<0.001	
	Unknown	17 (7.3)	16 (5.7)	3 (6.4)	7 (7.4)	43 (6.5)		
Procedures performed during primary surgery								
Any nodal assessment	205 (87.6)	230 (81.6)	44 (93.6)	83 (87.4)	562 (85.4)	0.069		
Pelvic lymphadenectomy	181 (77.4)	172 (61.0)	41 (87.2)	80 (84.2)	474 (72.0)	<0.001		
Aortic lymphadenectomy	89 (38.0)	86 (30.5)	19 (40.4)	61 (64.2)	255 (38.8)	<0.001		
Sentinel Lymph Node Biopsy	44 (18.8)	87 (30.9)	5 (10.6)	17 (17.9)	153 (23.3)	0.001		
Peritoneal biopsies	8 (3.4)	10 (3.6)	3 (6.4)	8 (8.4)	29 (4.4)	0.148		
Omentectomy	18 (7.7)	21 (7.5)	2 (4.3)	42 (44.2)	83 (12.6)	<0.001		
Debulking procedures	5 (2.1)	10 (3.6)	1 (2.1)	9 (9.5)	25 (3.8)	0.014		
Open approach	127 (54.3)	197 (69.9)	31 (66.0)	55 (57.9)	410 (62.3)			
Minimally invasive approach (laparoscopic or robotic)	107 (45.7)	85 (30.1)	16 (34.0)	40 (42.1)	249 (37.7)	0.002		
Postoperative information								
Histotype	Endometrioid	216 (92.3)	267 (94.7)	42 (89.4)	16 (16.8)	541 (82.3)	<0.001	
	Serous	7 (3.0)	2 (0.7)	1 (2.1)	51 (53.7)	61 (9.3)		
	Carcinosarcoma	2 (0.9)	4 (1.4)	0 (0.0)	14 (14.7)	20 (3.0)		
	Mixed	3 (1.3)	2 (0.7)	1 (2.1)	6 (6.3)	12 (1.8)		
	Clear cell	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (4.3)	1 (1.1)	7 (1.1)		
	Undifferentiated	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (3.2)	6 (0.9)		
	Other	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (2.1)	1 (1.1)	3 (0.5)		
	Unknown	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	7 (1.1)		
Grade	Low-Grade	151 (64.5)	221 (78.4)	29 (61.7)	5 (5.3)	406 (61.8)	<0.001	
	High-Grade	82 (35.0)	60 (21.3)	18 (38.3)	88 (92.6)	248 (37.7)		
	Unknown	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.5)		
Lympho-vascular space invasion	IA	49 (20.9)	44 (15.6)	4 (8.5)	36 (37.9)	133 (20.2)	<0.001	
	IB	69 (29.5)	96 (34.0)	22 (46.8)	26 (27.4)	213 (32.4)		
	II	66 (28.2)	64 (22.7)	18 (38.3)	10 (10.5)	158 (24.0)		
	III	77 (32.9)	91 (32.3)	6 (12.8)	22 (23.2)	196 (29.8)		
	IIIA	3 (1.3)	4 (1.4)	0 (0.0)	3 (3.2)	10 (1.5)		
	IIIB	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.3)		
	IIIC1	6 (2.6)	9 (3.2)	0 (0.0)	3 (3.2)	18 (2.7)		
	IIIC2	6 (2.6)	9 (3.2)	0 (0.0)	15 (15.8)	30 (4.6)		
	IVA	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)		
	IVB	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (2.1)	8 (8.4)	14 (2.1)		
	Unknown	5 (2.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	7 (7.4)	14 (2.1)	<0.001	
	2009 FIGO Stage	N0	191 (93.2)	209 (90.9)	44 (100.0)	58 (69.9)	502 (89.3)	
		N1	14 (6.8)	21 (9.1)	0 (0.0)	25 (30.1)	60 (10.7)	<0.001
	Disease extent	Early stage (I-II)	212 (92.6)	251 (89.6)	46 (97.9)	58 (65.9)	567 (86.3)	
Advanced stage (III-IV)		17 (7.4)	29 (10.4)	1 (2.1)	30 (34.1)	77 (11.7)	<0.001	
Adjuvant treatment								
Received adjuvant treatment	156 (66.7)	182 (64.5)	25 (53.2)	74 (77.9)	437 (66.4)	0.010		
Radiotherapy	EBRT	111 (47.2)	119 (42.2)	17 (36.2)	41 (43.2)	288 (43.8)	0.876	
	VBT	81 (34.6)	107 (37.9)	14 (29.8)	33 (34.7)	235 (35.7)	0.213	
Chemotherapy	20 (8.6)	28 (9.9)	2 (4.3)	43 (45.3)	93 (14.1)	<0.001		
Survival								
Median follow-up (years, IQR)	5.51 (2.54–9.56)	4.74 (1.59–8.36)	10.25 (2.9–15.6)	5.33 (1.9–8.2)	5.33 (2.0–9.4)	<0.001		
Overall survival, 5 yr estimates [% (CI 95%)]	89.0 (83.2–92.8)	90.5 (85.4–93.9)	100.0 (NC-NC)	54.1 (41.4–65.2)	85.5 (82–88.3)	<0.001		
Disease free survival, 5 yr estimates [% (CI 95%)]	81.9 (75.5–86.9)	78.8 (72.1–84.0)	97.8 (85.6–99.7)	33.1 (22.9–43.6)	74.6 (70.5–78.2)	<0.001		

PFS = 33%, CI 95% = 21.4–41.1%). POLEmut tumors showed excellent prognostic outcomes (5-year OS = 100%, 5-year PFS = 97.8%), and NSMP and MMRd tumors had similar survival estimates (5-year OS = 90.5% and 5-year PFS = 78.8% in NSMP, 5-year OS = 89% and 5-year PFS = 81.9% in MMRd) (Supplementary Fig. 1).

3.2. Preoperative factors associated with advanced stage after primary surgery

Univariate analysis was performed to test for associations between preoperative clinical and molecular factors and the extent of the disease

after the surgery. All clinical parameters currently used for preoperative risk assessment were significantly associated with the diagnosis of advanced disease after the surgery: high-grade (OR 3.8, CI95% = 2.3–6.3) and non-endometrioid histotype (OR 4.8, CI95% = 2.9–8.1) in preoperative biopsy, and suspected extrauterine disease in preoperative imaging (OR 33.7, CI95% = 18.3–61.9). However, the strongest association with extrauterine disease was p53abn molecular subtype (OR 23.8, CI95% = 3.1–181.1).

In the multivariate analysis, suspected extrauterine disease in preoperative imaging (aOR 24.2, CI95% = 12.2–48.2, $p < .001$) and p53abn molecular subtype (aOR 16.0, CI95% = 1.5–165.1, $p = .020$) were the

Table 2

Univariate and multivariate analysis of preoperative variables associated to advanced FIGO stage (III–IV FIGO 2009) after the surgery. OR: Odds Ratio, aOR: Adjusted Odds Ratio.

Variable		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (CI 95%)	p value	aOR (CI 95%)	p value
Molecular profile	POLEmut (Ref)				
	MMRd	3.7 (0.5–28.4)	0.210	5.0 (0.5–47.9)	0.159
	NSMP	5.3 (0.7–40.0)	0.105	8.1 (0.9–75.7)	0.066
	p53abn	23.8 (3.1–181.1)	0.002	16.0 (1.5–165.1)	0.020
Preoperative histological grade	Low grade (Ref)				
	High grade	3.8 (2.3–6.3)	<0.001	1.1 (0.4–3.0)	0.839
Preoperative histology	Endometrioid or atypical hyperplasia				
	Non-endometrioid	4.8 (2.9–8.1)	<0.001	1.9 (0.6–6.1)	0.253
Preoperative imaging assessment	Uterine-confined (Ref)				
	Extrauterine spread	33.7 (18.3–61.9)	<0.001	24.2 (12.2–48.2)	<0.001

only factors independently associated to the finding of extrauterine spread after primary surgery (Table 2).

3.3. Development of models for predicting extrauterine occult disease in preoperative uterine-confined tumors

Out of the 537 patients (81.6%) with disease confined to the uterus after preoperative imaging, we enrolled 366 patients for the development of predictive models, as we needed a cohort of patients with preoperative uterine-confined tumors who had good quality and fully available data (preoperative histotype and grade, molecular profile, and imaging information are described in Fig. 1 and Supplementary Table 1). In this selected group of preoperative uterine-confined patients, a 7.1% finally presented occult extrauterine disease on definitive pathology (Stages III–IV FIGO 2009). We constructed five different logistic regression (LR) models including different preoperative variables to predict two different outcomes: the discovery of extrauterine disease or the presence of nodal involvement after surgical staging (Table 3). Risk model A, which combined molecular and imaging information, showed the best performance for predicting extrauterine disease (AUC = 0.69, AIC = 175.88) and nodal disease (AUC = 0.69, AIC = 125.82) in patients with suspected uterine-confined disease at preoperative setting.

In order to help preoperative decision-making, we developed classification and regression trees (CART) (Fig. 2). Myometrial invasion in preoperative imaging was the best classifier for both outcomes, extrauterine and nodal disease. When myometrial invasion was under 50% and in the absence of stromal cervical involvement, the risk for extrauterine disease and detection of occult nodal spread were the lowest

independently of histotype, grade or molecular subtype in preoperative biopsy. When imaging suspected deep myometrial invasion or stromal cervical involvement, molecular subgroup was the next most predictive factor. p53abn molecular profile identified the group of patients with the highest risk of extrauterine disease (OR 6.46, CI 95% = 2.06;20.32) and occult nodal disease (OR 7.28 CI = 95%1.67;31.80). Histotype and grade in preoperative endometrial biopsy, which currently are cornerstones for surgical tailoring, were not considered sufficiently predictive by the CART algorithms to accurately discriminate patients who will be upstaged in the presence of molecular information.

4. Discussion

We retrospectively performed molecular classification in a big cohort of EC tumors and assessed the association of molecular subtypes with the presence of advanced stage after the surgery. We identified a very high-risk group of patients with p53abn tumors that accounted for >30% of nodal involvement and 7% of stage IVB FIGO 2009 after primary surgery. On the contrary, the subgroup of patients with POLEmut EC showed a very low rate of extrauterine spread in primary surgery. Patients with MMRd and NSMP tumors, who represented >75% of the cohort, exhibited a risk of nodal involvement <10% and stage IVB FIGO 2009 < 2%. Molecular classification together with imaging assessment were the only preoperative data that independently predicted the finding of extrauterine spread after the surgery in multivariate analysis.

With the aim of understanding the clinical benefit of using EC molecular profiling in the preoperative setting, we selected tumors considered uterine-confined preoperatively and assessed the best combination of preoperative variables to identify those patients at higher risk of bearing occult disease. Logistic regression models showed again that combining molecular and radiological information had the best performance to predict extrauterine disease after surgery, over classical pathologic information as histotype or grade.

Finally, we generated classification and regression trees (CART) to help decision-making in preoperative setting when we face patients with uterine-confined tumors. CART decision trees defined three risk groups using only preoperative imaging tests and molecular classification.

Current preoperative assessment attempts to classify patients according to their risk of having extrauterine disease. This preoperative risk classification is important for different reasons. It assists in cost-effectively selecting preoperative imaging tests according to the risk of tumor spread [2,18]. It also helps to properly plan the surgical approach (minimally invasive surgery is recommended in uterine-confined disease) and the extent of surgery (staging procedures as sentinel lymph node biopsy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, omentectomy or debulking procedures) [2,18]. A correct tailoring of surgery is essential to accurately learn the real burden of the disease, to indicate appropriate adjuvant treatments [2,4], and to know the patient's prognosis. The latter is of outstanding importance when enrolling patients in clinical trials to understand the real clinical benefits of an intervention.

Table 3

Logistic regression risk models to predict the discovery of extra-uterine disease or nodal involvement after surgical staging in patients with suspected uterine-confined disease.

RISK MODEL	INCLUDED VARIABLES	Extra-uterine disease		Nodal disease	
		AUC	AIC	AUC	AIC
CURRENT MODEL FOR RISK ASSESSMENT	Preoperative grade Preoperative histotype Deep myoinvasion or cervical involvement	66.34	184.06	66.34	184.06
MODEL A	Molecular subtype Deep myoinvasion or cervical involvement	69.73	175.88	69.91	125.82
MODEL B	Preoperative grade Deep myoinvasion or cervical involvement	64.86	182.53	64.76	130.44
MODEL C	Preoperative grade Deep myoinvasion or cervical involvement	65.93	156.17	64.58	111.77
MODEL D	Molecular subtype Molecular subtype	60.38	186.05	60.38	186.05

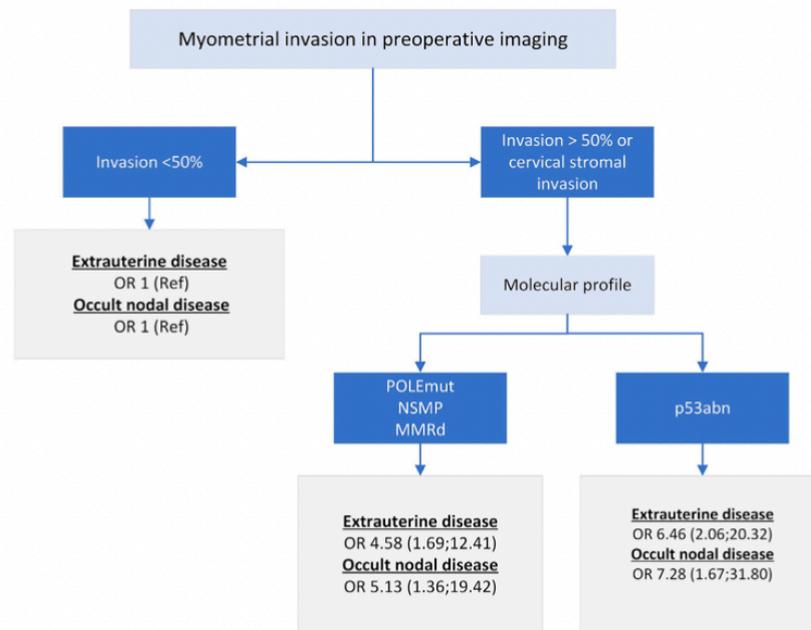


Fig. 2. Classification and regression tree (CART analysis) for preoperative decision-making in patients with suspected uterine-confined disease. OR: Odds Ratio.

The use of molecular classification to predict EC prognosis and response to adjuvant treatments has been widely studied and it is the rationale of ongoing trials [24]. However, the application of molecular subtypes in preoperative setting has been scarcely explored. Kommos et al. described the stage at diagnosis of 452 patients with molecular profiling performed on surgical specimen or preoperative biopsy. Similarly to our results, they described a higher incidence of stage II-IVA FIGO 2009 in p53abn tumors (47.3% vs. a median of 10.2% in the global cohort, $p < .001$) and nodal invasion in 34.5% of p53abn tumors (compared to 9% in NSMP and MMRd, and 0 in POLEmut, $p < .001$). The authors did not provide information on peritoneal metastases or stage IVB, and the multivariate analysis performed in their work aimed to demonstrate the association of molecular classification with prognostic outcomes [25].

Jamieson et al. performed molecular profiling in 172 EC tumors, aiming to predict nodal invasion to tailor surgical decision. They obtained 21 POLEmut (12.2%), 47 MMRd (27.3%), 74 NSMP (43.1%), and 30 p53abn (17.4%) tumors. The authors found a strong association between the presence of nodal metastases and p53abn EC (44.8% of cases). On multivariate analysis, molecular subtype and preoperative CA125 > 25 UI/mL were significantly associated with lymph node disease. The authors did not explore the impact of preoperative imaging information, and similar to what was found in our work, preoperative grade and histotype were not associated with nodal invasion in their analysis [19].

Previous studies have been published aiming the development of preoperative tools to identify patients at-risk of extrauterine spread. The Korean Gynecologic Oncology Group (KGOG) developed a preoperative risk prediction model for nodal metastasis in endometrioid EC patients using as selecting criteria serum CA125 and radiological spread on MRI. The KGOG model also excluded tumor grade in preoperative biopsy. They achieved an AUC of 0.89 (95% CI, 0.82–0.95) in defining a group of endometrioid EC patients at low risk of nodal involvement in the validation dataset [26,27]. Reijnen et al. developed and externally validated a Bayesian model for the prediction of nodal metastases and disease-specific survival in EC patients. This model named ENDORISK was built using only preoperative variables and included CA125,

tumor grade, hormonal receptors, p53, and L1CAM in preoperative biopsy, lymphadenopathy on imaging, thrombocytosis and presence of atypical endometrial cells in cervical cytology. This combination achieved an AUC of 0.82 (95% CI, 0.76–0.88) for the prediction of nodal metastases in the external validation over a retrospective cohort. They found that p53, hormone receptors, and L1CAM were good predictors of nodal invasion in their model [28,29].

According to ESGO/ESTRO/ESP recent guidelines [2], in the preoperative workup of EC patients it is required a risk group allocation according to biopsy histotype and grading for adequate planning of surgical therapy [30]. The NCCN Clinical Guidelines on Uterine Neoplasms [18] state that the histologic information obtained from an endometrial biopsy should be sufficient for planning definitive treatment. Nevertheless, in this study we observed that preoperative histotype and grade were not independently associated with extrauterine disease in preoperative setting, but molecular classification and imaging assessment were. These two preoperative variables were the most significant in the prediction models for risk allocation of patients with uterine-confined disease.

To our knowledge, this is the first report showing the independent association of EC molecular subtypes and extrauterine disease in preoperative setting, and its high relevance when compared to other preoperative information. A possible limitation of our study is the fact that molecular profiling has been retrospectively performed on preoperative biopsy or surgical specimens depending on tissue availability. However, a high correlation between both samples, especially in p53abn tumors, has been extensively demonstrated [20,21], therefore we do not expect this to influence the results of the study. We also consider a limitation the inclusion of patients with tissue availability and non-consecutive patients, though a selection bias may have occurred. The retrospective nature of the study and the fact that staging procedures were not performed in the whole cohort may also impact the results. Curiously, POLEmut molecular subtype was not considered a strong predictor by CART models to identify patients at low-risk for upstaging. We hypothesize that the low number of patients with this molecular profiling could have influenced this fact.

We conclude that performing molecular classification routinely on diagnostic endometrial biopsies may improve current preoperative risk assessment and help to identify patients at higher risk of extrauterine disease. Further research is needed to understand the role of molecular profiling in preoperative setting, and its application to tailor surgery. In this line, a prospective trial has been initiated to assess the benefit of performing different surgical staging procedures in EC according to molecular subtypes [5]. This study will provide information on the most effective surgical strategies for each molecular subgroup, which will be particularly important for patients with preoperative uterine-confined disease and frail patients, who will benefit the most from well-balanced surgical efforts.

Ethics approval

This study was favorably evaluated by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus on August 31, 2018 (Code PRAMI276–2018).

Funding information

This research was funded by grants from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI20/00664, PI23/01470, AC21_2/00030, and Miguel Servet grant for E.C.–CP22_00147); and from the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades through a RETOS Colaboración (CPP2021-008440), all co-financed by the European Regional Development Fund (FEDER); from Fundación Científica Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) (GCTRA1804MATI and PERME212443COLA), from Biomedical Research Center Network (CIBERONC) (CB16/12/00328) and Generalitat de Catalunya (2021SGR11757).

CRediT authorship contribution statement

Silvia Cabrera: Writing – original draft, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Vicente Bebia:** Writing – review & editing, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Carlos López-Gil:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Ana Luzarraga-Aznar:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Melek Denizli:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Lourdes Salazar-Huayna:** Writing – review & editing, Formal analysis, Data curation. **Nihed Abdessayed:** Writing – review & editing, Investigation. **Josep Castellví:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology. **Eva Colas:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization. **Antonio Gil-Moreno:** Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they do not have competing interests related to this work.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.003>.

References

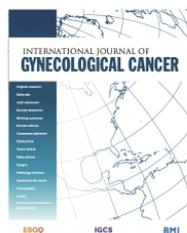
- [1] R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal, Cancer statistics, 2022, *CA Cancer J. Clin.* 72 (1) (2022) 7–33.
- [2] N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote, D. Cibula, M.R. Mirza, S. Marnitz, et al., ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 31 (1) (2021 Jan) 12–39.

- [3] S. Pecorelli, Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 105 (2) (2009 May) 103–104.
- [4] A. Oaknin, T.J. Bosse, C.L. Creutzberg, G. Giromelli, P. Harter, F. Joly, et al., Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 33 (9) (2022 Sep 1) 860–877.
- [5] J.C. Kasius, R. Trozzi, J. Pijnenborg, T. Baert, A. Laenen, A.S. Van Rompuy, et al., Improving endometrial cancer assessment by combining the new technique of Genomic profiling with surgical extra uterine disease assessment (EUGENIE), *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 33 (5) (2023 May 1) 823–826.
- [6] N. Body, V. Lavoué, O. De Kerdaniel, F. Foucher, S. Henno, A. Cauchois, et al., Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? *BMC Cancer* (16) (2016 Jul 19) 498.
- [7] C. Reijnen, N.C.M. Visser, J. Bulten, L.F.A.G. Massuger, L.J.M. van der Putten, J.M.A. Pijnenborg, Diagnostic accuracy of endometrial biopsy in relation to the amount of tissue, *J. Clin. Pathol.* 70 (11) (2017 Nov) 941–946.
- [8] J.L. Alcázar, R. Orozco, T. Martínez-Astorquiza Corral, L. Juez, J. Utrilla-Layna, J.A. Mínguez, et al., Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis, *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 46 (4) (2015 Oct) 405–413.
- [9] A. Cerovac, D. Ljuga, L. Arnautalic, D. Habek, G. Bogdanovic, J. Mustedanagic-Mujanovic, et al., Efficacy of transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrioid endometrial cancer: a prospective comparative study, *Radiol. Oncol.* 56 (1) (2022 Feb 11) 37–45.
- [10] M.S. Lee, M.H. Moon, S.Y. Kim, S. Jang, S. Oh, J.Y. Cho, Preoperative risk stratification in women with endometrial cancer: a comparison of contrast-enhanced MR imaging and diffusion-weighted MR imaging, *Eur. J. Radiol.* 150 (2022 May), 110276.
- [11] G. Bogani, B.S. Gostout, S.C. Dowdy, F. Multinu, J. Casarin, W.A. Cliby, et al., Clinical utility of preoperative computed tomography in patients with endometrial cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer [Internet]* 27 (8) (2017 Oct 1), [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/27/8/1685>.
- [12] S. Dai, S. Nahas, J.K. Murphy, J. Lawrence, T. May, T. Feigenberg, Impact and cost of preoperative computed tomography imaging on the management of patients diagnosed with high-grade endometrial cancer, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 145 (2) (2019) 219–224.
- [13] D.A. Levine, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, *Nature* 497 (7447) (2013 May) 67–73.
- [14] A. Talhouk, McAlpine JN, New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care, *Gynecol. Oncol. Res. Pract. [Internet]* 3 (2016 Dec 13), [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154099/>.
- [15] E. Stelloo, R.A. Nout, E.M. Osse, I.J. Jürgenliemk-Schulz, J.J. Jobsen, L.C. Lutgens, et al., Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts, *Clin. Cancer Res.* 22 (16) (2016 Aug 15) 4215–4224.
- [16] A. León-Castillo, S.M. de Boer, M.E. Powell, L.R. Mileskin, H.J. Mackay, A. Leary, 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.* 38 (29) (2020 Oct 10) 3388–3397.
- [17] A. León-Castillo, N. Horeweg, E.E.M. Peters, T. Rutten, N. Ter Haar, V.T.H.B.M. Smit, et al., Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment, *Gynecol. Oncol.* 164 (3) (2022 Mar) 577–586.
- [18] Network NCCN, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Uterine neoplasm, [Internet], 2024, [cited 2019 Jul 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- [19] A. Jamieson, E.F. Thompson, J. Huvila, S. Leung, A. Lum, C. Morin, et al., Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases, *Gynecol. Oncol.* 165 (2) (2022 May) 376–384.
- [20] A. Talhouk, L.N. Hoang, M.K. McConechy, Q. Nakonechny, J. Leo, A. Cheng, et al., Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment, *Gynecol. Oncol.* 143 (1) (2016) 46–53.
- [21] E. Stelloo, R.A. Nout, L.C.L.M. Naves, N.T. Ter Haar, C.L. Creutzberg, V.T.H.B.M. Smit, et al., High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curttage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma, *Gynecol. Oncol.* 133 (2) (2014 May) 197–204.
- [22] B. Villafranca-Magdalena, C. Masferrer-Ferragutcasas, C. Lopez-Gil, E. Coll-de la Rubia, M. Rebull, G. Parra, et al., Genomic validation of endometrial Cancer patient-derived xenograft models as a preclinical tool, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (11) (2022 Jun 3) 6266.
- [23] Wim van Putten, CART: Stata Module to Perform Classification and Regression Tree Analysis, Statistical Software Components S456776, Boston College Department of Economics, 2006.
- [24] RAINBO Research Consortium, Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program, *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 33 (1) (2022 Dec 20) 109–117.
- [25] S. Kommoss, M.K. McConechy, F. Kommoss, S. Leung, A. Bunz, J. Magrill, et al., Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 29 (5) (2018) 1180–1188.
- [26] S. Kang, W.D. Kang, H.H. Chung, D.H. Jeong, S.S. Seo, J.M. Lee, et al., Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30 (12) (2012 Apr 20) 1329–1334.

- [27] M. Koskas, M. Fournier, A. Vanderstraeten, F. Walker, D. Timmerman, I. Vergote, et al., Evaluation of models to predict lymph node metastasis in endometrial cancer: a multicentre study, *Eur. J. Cancer* 61 (2016 Jul) 52–60.
- [28] C. Reijnen, E. Gogou, N.C.M. Visser, H. Engerud, J. Ramjith, L.J.M. Van Der Putten, et al., Preoperative risk stratification in endometrial cancer (ENDORISK) by a Bayesian network model: A development and validation study. Brenton JD, editor, *PLoS Med.* 17 (5) (2020 May 15), e1003111.
- [29] P. Vinklerová, P. Ovesná, J. Hausnerová, J.M.A. Pijnenborg, P.J.F. Lucas, C. Reijnen, et al., External validation study of endometrial cancer preoperative risk stratification model (ENDORISK), *Front. Oncol.* 12 (2022 Aug 3), 939226.
- [30] Board WC of TE, Female Genital Tumours [Internet], [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>; 2024.

ARTÍCULO 3:

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Carlos López-Gil, Beatriz Villafranca-Magdalena, Lourdes Salazar-Huayna, Josep Castellvi, Eva Colás, Antonio Gil-Moreno, Silvia Cabrera. *Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer 2024;34(5):659-666.



Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer

Ana Luzarraga Aznar ¹, Vicente Bebia, ¹ Carlos López-Gil, ² Beatriz Villafranca-Magdalena, ² Lourdes Salazar-Huayna, ³ Josep Castellvi, ³ Eva Colàs, ^{2,4} Antonio Gil-Moreno, ^{1,2,5} Sílvia Cabrera ^{1,4}

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Vicente Bebia, Department of Gynecologic Oncology, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya 08035, Spain; vicente.bebia@vallhebron.cat

EC, AG-M and SC contributed equally.

Received 19 November 2023
Accepted 6 February 2024
Published Online First
20 February 2024



► <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2024-005474>



© IGCS and ESGO 2024. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2024;**34**:659–666.

ABSTRACT

Objectives To investigate the pattern of first recurrence of disease in patients with endometrial cancer according to molecular classification, and to assess the independent role of molecular profiling in each type of failure.

Methods Retrospective single-center study including patients diagnosed with endometrial cancer stage I–IVB (International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009) between December 1994 and May 2022, who underwent primary surgical treatment and had a complete molecular profile. First recurrence was classified as isolated or multiple, and as vaginal, pelvic, peritoneal, nodal, and distant according to its location. The log-rank test and univariate and multivariate adjusted Cox regression models were used for comparison between groups.

Results A total of 658 patients were included. Recurrence was observed in 122 patients (18.5%) with a recurrence rate of 12.4% among mismatch-repair deficient tumors, 14.5% among non-specific molecular profile, 2.1% among POLE-mutated, and 53.7% among p53-abnormal tumors. Recurrences were found to be isolated in 80 (65.6%) and multiple in 42 (34.4%) patients, with no differences in molecular subtype ($p=0.92$). Patients with p53-abnormal tumors had a recurrence mainly as distant (28.4%) and peritoneal (21.1%) disease, while patients with non-specific molecular profile tumors presented predominantly with distant failures (10.3%), and mismatch-repair deficient tumors with locoregional recurrences (9.4%).

On multivariate analysis, p53-abnormal molecular profile was the only independent risk factor for peritoneal failure (OR=8.54, 95% CI 2.0 to 36.3). Vaginal recurrence was independently associated with p53-abnormal molecular profile (OR=6.51, 95% CI 1.1 to 37.4) and lymphovascular space invasion. p53-abnormal and non-specific molecular profiles were independent predictors for distant recurrence (OR=3.13, 95% CI 1.1 to 8.7 and OR=2.35, 95% CI 1.1 to 5.0, respectively), along with lymphovascular space invasion and high-grade tumors. Molecular profile was not independently associated with pelvic and nodal recurrences.

Conclusions Endometrial cancer featured different patterns of recurrence depending on the molecular profile. p53-abnormal molecular profiling was the only independent risk factor for peritoneal relapse, while non-specific molecular profile showed a strong association with distant failures.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Molecular profile of endometrial cancer is a strong independent prognostic factor and predicts the response to adjuvant treatment. However, its influence on the pattern of recurrence is unknown.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ Molecular subgroups of endometrial cancer present distinctive recurrence patterns. Molecular profile is a stronger independent predictor for vaginal, peritoneal, and distant recurrence than classic histologic factors. p53-abnormal is the sole independent risk factor for peritoneal relapse, and non-specific molecular profile independently predicts distant recurrence.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ In this study, molecular profiling emerges as a more robust predictor of recurrence patterns compared with traditional histologic factors in certain locations. This suggests the potential of molecular classification in personalizing follow-up protocols for patients with endometrial cancer, potentially enhancing detection of early recurrence.

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries¹ and has an overall good prognosis, with an 80% 5-year survival rate.² However, approximately 15–20% of patients will experience a recurrence,^{3,4} resulting in poor oncological outcomes, with a median survival that ranges from 10 to 21 months.^{4,5} The prognosis of recurrent endometrial cancer is associated with the pattern of recurrence. The survival is generally worse in cases of distant, peritoneal, or multiple recurrences, compared with locoregional or oligometastatic relapse, since those may be suitable for local treatments.^{3,5–7} Understanding the factors that influence the pattern of recurrence is essential to optimize patient management and follow-up.

Traditional histopathological features, such as histological type and grade, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, and

Original research

lymphovascular space invasion, have been associated with different failure patterns in previous studies. Specifically, distant recurrence is associated with high-grade and non-endometrioid tumors,^{6 8 9} advanced FIGO stages,⁹ and lymphovascular space invasion.^{9–11} Nodal recurrence is related to lymphovascular space invasion and nodal disease at diagnosis,^{11–13} and peritoneal recurrence to non-endometrioid histology.¹²

In 2013, The Cancer Genome Atlas Research Network¹⁴ identified four subgroups of endometrial cancer with distinct genomic expression and clinical outcomes. In the last years, the use of surrogate markers has facilitated its application in clinical practice by combining POLE mutational analysis with immunohistochemistry analysis of p53 and mismatch repair proteins.^{15–17} Therefore, patients with endometrial cancer can be classified into four molecular subgroups: POLE-mutated (POLE-mut), mismatch repair deficient (MMR-d), non-specific molecular profile (NSMP), and p53-abnormal (p53-abn). The independent prognostic role of the molecular profile has been consistently demonstrated,¹⁸ leading to the integration of molecular subgroups in the current classification system¹⁹ and treatment guidelines,²⁰ with a shift towards a model based on molecular and histologic features. However, there is a lack of studies assessing the association between molecular profile and the pattern of recurrence in endometrial cancer.

In this study, we aimed to analyze the pattern of first recurrence of patients with endometrial cancer according to their molecular classification, and to assess if molecular profile plays an independent role on each pattern of first failure, compared with pathology, surgical and adjuvant treatment.

METHODS

Patient Characteristics

This is a retrospective single-center observational study including patients diagnosed with endometrial cancer stage I–IVB (FIGO 2009)²¹ and who underwent surgical treatment at Hospital Vall d'Hebron in Barcelona between December 1994 and May 2022. Patients diagnosed with histologies other than adenocarcinoma, who did not undergo surgical primary treatment, without tumor tissue sample available to perform molecular profile, or with incomplete medical records were excluded from the analysis. Clinical information was collected for each patient, including diagnostic information, surgical and adjuvant treatment, clinical follow-up, and in the case of recurrence, location and date of recurrence.

Only first recurrences were considered for statistical analysis. Recurrences were classified according to their location as vaginal, pelvic (pelvic tissues other than vagina), peritoneal, nodal (only if pelvic and/or aortic nodal relapse), and distant (recurrence in extra-abdominal areas such as lungs, brain, liver, bones, as well as lymph nodes outside the pelvic or para-aortic regions). We recorded whether the first recurrence was isolated or multiple, and patients who presented with simultaneous recurrences in different locations were accounted for in each of the corresponding recurrence groups.

Surgical and adjuvant treatment was based on current international recommendations at the time of diagnosis, and molecular profile did not influence the therapeutic management of the patients included in the study. Tumor staging was determined based on final pathology reports and reclassified according to FIGO

2009 guidelines.²¹ Clinicopathological data were collected from institutional records, and codified information was registered into a RedCap database. This study was approved by the hospital's institutional review board (Vall d'Hebron University Hospital Research Ethics Committee) and codified as PRAMI276-2018. Authorization for research was granted for the patients included in the present study.

Molecular Classification

The molecular profiling of all patients was performed in the pre-operative endometrial biopsy or hysterectomy specimen using immunohistochemical analysis of mismatch repair (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6) and p53 proteins, as well as the evaluation of somatic POLE mutation by genotyping using KASP technology to identify five of its most common hotspot mutations sites (P286R, S297F, V411L, A456P, S459F).²² Patients were classified as POLE-mut, MMR-d, NSMP or p53-abn, as per the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology (ESGO/ESTRO/ESP) guidelines.²⁰ Patients harboring more than one molecular feature were classified according to the guideline's recommendations.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median values with IQR and were compared using Student's *t*-test, Welch's *t* test, or the Mann-Whitney test, as appropriate. Categorical variables were expressed as frequencies with percentages and compared using the χ^2 test or the Fisher exact test.

Oncologic outcomes were analyzed with the Kaplan-Meier method, whereas the log-rank test and univariate and multivariate adjusted Cox regression models were used for the comparison between groups. For the construction of the multivariate model, a selection method based on maximum likelihood estimation and Akaike information criterion was used, considering all relevant variables related to the primary end point. Disease-free survival was defined as the time from the date of surgery to diagnosis of the recurrence. Overall survival was defined as the time from the date of surgery to death or last follow-up for those patients who were not deceased. Patients were censored at the time of the last follow-up if they did not experience an event. Disease-free survival and overall survival were calculated for the whole cohort of patients.

The STATA statistical program (version 14.2) was used for data analysis.

RESULTS

Clinicopathological and Survival Characteristics

We included 658 patients diagnosed with endometrial adenocarcinoma who underwent surgery and had a complete molecular profile. Median age at diagnosis was 64 years (IQR 56–73). Most patients were diagnosed at early stages (86.2%, *n*=567), with endometrioid carcinoma (82.1%, *n*=540) and low-grade tumors (61.7%, *n*=406). Lymphovascular space invasion was observed in 20.2% (*n*=133) of cases. Overall, 42.8% (*n*=282) of tumors were NSMP, 35.5% (*n*=234) MMR-d, 14.4% (*n*=95) p53-abn, and 7.1% (*n*=47) POLE-mut.

In comparison with the other groups, patients with p53-abn tumors exhibited a significantly higher incidence of non-endometrioid

Table 1 Characteristics of the study sample and survival data

Variable (mean (SD), median (IQR) or n (%))	MMR-d (n=234)	NSMP (n=282)	POLE-mut (n=47)	p53-abn (n=95)	Total (n=658)	P value
Demographics						
Age (years)	64 (56–75)	64 (56–70.5)	57 (52–63)	67 (62–75)	64 (56–73)	0.043
BMI (kg/m ²)	30.0 (26.7–34.1)	30.4 (26.2–35.6)	28.3 (24.5–34.9)	29.1 (24.5–34.9)	30.0 (26.0–35.0)	0.35
Histology						
Endometrioid	215 (91.9)	267 (94.7)	42 (89.4)	16 (16.8)	540 (82.1)	<0.001
Serous	7 (3.0)	2 (0.7)	1 (2.1)	51 (53.7)	61 (9.3)	
Clear cell	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (4.3)	1 (1.1)	7 (1.1)	
Carcinosarcoma	2 (0.9)	4 (1.4)	0 (0.0)	14 (14.7)	20 (3.0)	
Mixed	3 (1.2)	2 (0.7)	1 (2.1)	6 (6.3)	12 (1.8)	
Mucinous	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	
Undifferentiated	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (3.2)	6 (0.9)	
Other	7 (3.0)	8 (2.8)	2 (4.2)	13 (13.7)	30 (4.5)	
Grade						
G1–2	151 (64.5)	221 (78.3)	29 (61.7)	5 (5.3)	406 (61.7)	<0.001
G3	82 (35.0)	60 (21.3)	18 (38.3)	88 (92.6)	248 (37.7)	
Unknown	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.6)	
Other parameters						
LVSI	49 (20.9)	44 (15.6)	4 (8.5)	36 (37.9)	133 (20.2)	<0.001
Maximum tumor diameter (mm)	40 (28–52)	30 (20–42)	30 (20–45)	40 (25–60)	35 (22–50)	<0.001
FIGO stage						
I	135 (57.7)	160 (56.7)	40 (85.1)	36 (37.9)	371 (56.4)	<0.001
II	77 (32.9)	91 (32.3)	6 (12.8)	22 (23.2)	196 (29.8)	
III	15 (6.4)	23 (8.1)	0 (0.0)	22 (23.1)	60 (9.1)	
IV	2 (0.8)	6 (2.1)	1 (2.1)	8 (8.4)	17 (2.6)	
Unknown	5 (2.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	7 (7.4)	14 (2.1)	
Adjuvant treatment						
Adjuvant treatment	156 (66.7)	182 (64.5)	25 (53.2)	74 (77.9)	437 (66.4)	0.010
External radiotherapy	111 (47.4)	119 (42.2)	17 (36.2)	41 (43.2)	288 (43.8)	0.87
Brachytherapy	81 (34.6)	107 (37.9)	14 (29.8)	33 (34.7)	235 (35.7)	0.21
Chemotherapy	20 (8.6)	28 (9.9)	2 (4.3)	43 (45.3)	93 (14.1)	<0.001
Survival data						
Median follow-up (years, IQR)	5.51 (2.54–9.56)	4.74 (1.59–8.36)	10.25 (2.99–15.61)	5.33 (1.96–8.21)	5.33 (2.0–9.4)	<0.001
OS, 5 years (% 95% CI)	89.0 (83.2 to 92.8)	90.5 (85.4 to 93.9)	100 (NA to NA)	54.1 (41.4 to 65.2)	85.5 (92.0 to 88.3)	<0.001
DFS, 5 years (% 95% CI)	81.9 (75.5 to 86.9)	78.8 (72.1 to 84.0)	97.8 (85.6 to 99.7)	33.1 (22.9 to 43.6)	74.6 (70.5 to 78.2)	<0.001

BMI, body mass index; DFS, disease-free survival; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; G3, grade 3; G1–2, grade 1–2; LVSI, lymphovascular space invasion; MMR-d, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; OS, overall survival; p53abn, p53-abnormal; POLE-mut, POLE-mutated.

(83.2%, $p<0.001$) and high-grade tumors (92.6%, $p<0.001$) and presented the highest rate of lymphovascular space invasion (37.9%, $p<0.001$). Up to 31.5% of these patients were diagnosed at

advanced stages, and the vast majority (77.9%, $p=0.01$) received adjuvant treatment, with almost half of patients being treated with adjuvant chemotherapy.

Original research

Patients with POLE-mut tumors were the youngest at diagnosis among the entire cohort ($p=0.043$). They presented more non-endometrioid (10.6%) and high-grade tumors (38.3%) than patients with MMR-d and NSMP tumors ($p<0.001$). All POLE-mut patients but one were diagnosed at initial FIGO stages. These patients received significantly less adjuvant treatment than the other groups, particularly with chemotherapy (4.3%, $p<0.01$).

Patients with NSMP tumors presented the highest incidence of endometrioid (94.7%) and low-grade tumors (78.3%, $p<0.001$) among the entire cohort. NSMP and MMR-d tumors were diagnosed in 89% and 90.6% of cases in early stages and exhibited similar rates of adjuvant treatment with radiotherapy and chemotherapy (Table 1).

After a median follow-up of 5.33 years (IQR 2–9.4), the average 5-year overall survival and disease-free survival for the entire cohort was 85.5% and 74.6%, respectively. Among all patients, those with p53-abn tumors presented the worst 5-year overall survival and disease-free survival (54.1% and 33.1%, respectively), while patients with POLE-mut tumors exhibited excellent prognostic outcomes, with an overall survival and disease-free survival of 100% and 97.8%, respectively ($p<0.001$). No death related to endometrial cancer was recorded among patients harboring POLE-mut tumors. Patients with MMR-d and NSMP tumors had a similar intermediate prognosis (Table 1, Figure 1).

Recurrence Pattern According to Molecular Profile

Of the 658 patients, 122 (18.5%) experienced a recurrence. The most frequent location of recurrence was distant (10.8%) followed by peritoneal and nodal (5.3% and 5.2%, respectively) and lastly by vaginal and pelvic recurrences (3.2% and 2.3%, respectively). Recurrences were isolated in 65.6% of cases and multiple in 34.4% of cases, with no differences in this distribution regarding molecular subtype ($p=0.92$).

The location of the recurrence was significantly influenced by the molecular profile. The p53-abn group presented the highest rate of relapse (53.7%, $p<0.001$), and disease in these patients recurred more frequently in the form of distant and peritoneal recurrences (28.4% and 21.1%, respectively, $p<0.001$). NSMP and MMR-d groups showed similar rates of total recurrences (14.5% and 12.4%), although NSMP presented with distant failures in a higher proportion (10.3% vs 6.4%, $p<0.001$) and MMR-d with locoregional (vaginal, pelvic, and nodal) relapses (9.4%). The POLE-mut group experienced the lowest rate of relapse (2.1%), corresponding to a unique patient with aortic nodal recurrence treated locally, who was free of disease at the end of follow-up (Table 2).

Recurrence According to Clinicopathologic and Molecular Features

In multivariate analysis, p53-abn molecular profile showed the strongest association with recurrence (OR=20.06, 95% CI 2.4 to 166.5). FIGO stage, lymphovascular space invasion, and high-grade tumors were also independent risk factors for recurrence. When assessing risk factors according to the location of relapse, we observed that p53-abn was the strongest predictor for vaginal recurrence (OR=6.51, 95% CI 1.1 to 37.4). Lymphovascular space invasion also showed an independent association (OR=4.30, 95% CI 1.4 to 12.7), while adjuvant radiotherapy remained a protective factor (OR=0.13, 95% CI 0.04 to 0.39).

Regarding pelvic and nodal recurrences, the molecular profile did not show an independent association in the multivariate analysis. Only the administration of radiotherapy was associated with a lower risk of pelvic recurrences (OR=0.19, 95% CI 0.05 to 0.80), whereas high-grade tumors showed a strong association with nodal recurrence (OR=10.91, 95% CI 3.2 to 37.5). Multivariate analysis confirmed that p53-abn remained the only independent risk factor for peritoneal recurrence (OR=8.54, 95% CI 2.0 to 36.3), and no independent association with other histopathologic features, such as non-endometrioid histology or grade, was observed. Both NSMP and p53-abn groups were independent predictors for distant recurrence, along with lymphovascular space invasion and high-grade tumors, whereas adjuvant chemotherapy or non-endometrioid histology were not found to be independently associated with distant failure (Table 3).

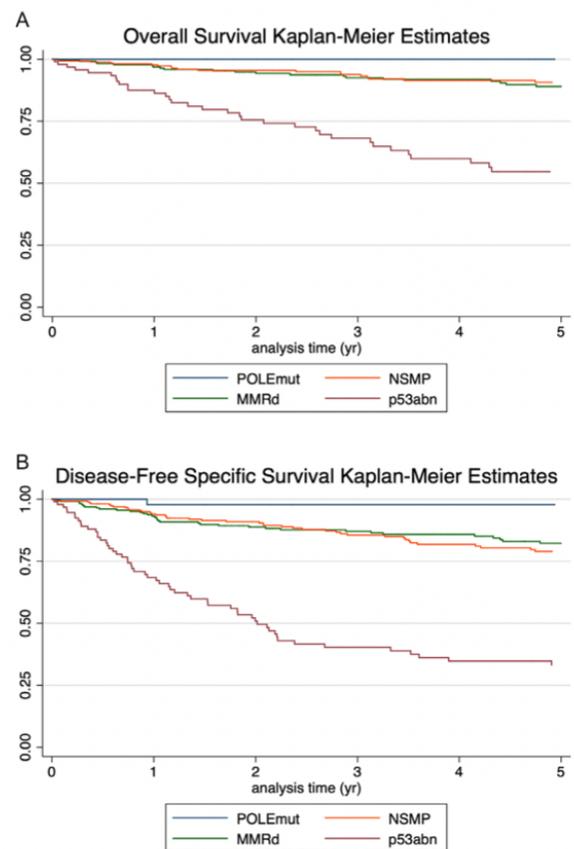


Figure 1 (A) Overall survival according to molecular profile. (B) Disease-free survival according to molecular profile. NMR-d, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53abn, p53-abnormal; POLEmut, POLE-mutated.

Table 2 Pattern of recurrence and molecular profile

Variable (n (%))	MMR-d (n=234)	NSMP (n=282)	POLE-mut (n=47)	p53-abn (n=95)	Total (n=658)	P value
Total recurrence	29 (12.4)	41 (14.5)	1 (2.1)	51 (53.7)	122 (18.5)	<0.001
Location of the recurrence						
Vaginal recurrence	10 (4.3)	5 (1.8)	0 (0.0)	6 (6.3)	21 (3.2)	0.06
Pelvic recurrence	5 (2.1)	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (5.3)	15 (2.3)	0.20
Nodal recurrence	7 (3.0)	12 (4.3)	1 (2.1)	14 (14.7)	34 (5.2)	<0.001
Peritoneal recurrence	7 (3.0)	8 (2.8)	0 (0.0)	20 (21.1)	35 (5.3)	<0.001
Distant recurrence	15 (6.4)	29 (10.3)	0 (0.0)	27 (28.4)	71 (10.8)	<0.001
Number of recurrence sites						
Single site recurrence*	19 (65.5)	28 (68.3)	1 (100.0)	32 (62.8)	80 (65.6)	0.92
Multiple sites recurrence*	10 (34.5)	13 (31.7)	0 (0.0)	19 (37.3)	42 (34.4)	

*Percentages are expressed over the total sum of patients who experienced a recurrence.
MMR-d, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53abn, p53-abnormal; POLE-mut, POLE-mutated.

DISCUSSION

Summary of Main Results

Our findings revealed distinct recurrence patterns among molecular subgroups, with molecular profile emerging as an independent risk factor for vaginal, distant, and peritoneal recurrences, and showing no impact on pelvic and nodal failures. Notably, the p53-abn group was the sole independent predictor for peritoneal recurrence, and, along with NSMP, independently predicted distant failures.

Results in the Context of Published Literature

To date, only one study has analyzed recurrence patterns based on molecular profile in endometrial cancer,²³ including only first recurrences classified as locoregional, peritoneal, and distant recurrences. Patients with multiple recurrence sites were allocated into the most aggressive recurrence location group. In this study, patients with p53-abn tumors presented predominantly with peritoneal and distant recurrence, while NSMP recurred mainly distantly and MMR-d locoregionally. These findings are consistent with our results, which may suggest a reproducibility in the recurrence pattern for each molecular profile.

The poor prognosis of the p53-abn group observed in our cohort, and consistent with previous reports,^{14–18} could be attributed to its high rate of peritoneal and distant recurrences, which are associated with the worst survival outcomes.^{3,4,11} However, Siegenthaler et al described that p53-abn tumors harbored the poorest prognosis regardless of the recurrence location, highlighting the independent prognostic signature of p53-abn molecular profile.²³ We also observed that p53-abn was the only independent risk factor for peritoneal recurrence, while non-endometrioid histology and other histopathologic factors classically associated with peritoneal disease^{10,24} did not exhibit an independent association. These findings suggest that p53-abn molecular profile is the sole determinant factor for peritoneal recurrence, exhibiting a biological behavior like that of high-grade serous ovarian cancer, which frequently features p53 mutations.²⁵

I. Despite its excellent histopathologic prognostic features at diagnosis, NSMP group recurred mostly with distant disease. Additionally, NSMP group was an independent predictor for distant recurrence, along with p53-abn group. These findings

are consistent with those published by Stelloo et al,²⁶ reporting 39% of distant failures for NSMP tumors, and with those of Siegenthaler et al and Luzarraga et al.^{23,27} However, the NSMP group exhibits a variable prognosis, and new molecular factors, such as the presence of L1CAM or the absence of estrogen receptors, have been recently described as predictors of worst prognosis.^{28–31} A recent study²⁹ identified the presence of estrogen receptors in NSMP as an independent protective factor against recurrence, highlighting the potential utility of this biomarker for better understanding the behavior of this molecular subgroup.

Our findings also revealed that patients with MMR-d tumors experienced more locoregional recurrences, consistent with the report of Kim et al,³² which found that MMR-d tumors were more likely to recur in retroperitoneal lymph nodes. Moreover, in our cohort MMR-d tumors showed a non-significant trend towards vaginal relapse, which may suggest a predisposition for local failures in these tumors. Conversely, radiotherapy demonstrated a protective effect for both vaginal and pelvic recurrences, in line with previous clinical trials highlighting its role in reducing locoregional recurrences.^{33–35}

Within the POLE-mut group, only one patient exhibited a recurrence (an aortic nodal relapse treated locally) and remained disease-free at the end of follow-up. This low recurrence rate, along with the excellent post-relapse prognosis is in accordance with the results of the meta-analysis published by McAlpine et al³⁶ evaluating 294 patients with POLE pathogenic mutations, describing only 11 (3.7%) patients with recurrence, of whom 8 (72.7%) are alive and without disease after treatment.

In our cohort, almost half of the patients of the POLE-mut group received adjuvant treatment, mostly with radiotherapy. Looking at the good prognosis of this group, with only one recurrence, a de-escalation of the adjuvant treatment seems reasonable to avoid toxicities without compromising survival, in accordance with current recommendations.^{18,20} Conversely, p53-abn group received 81% of adjuvant treatment, of which 45% was with adjuvant chemotherapy. According to previous evidence, this group would benefit most from the addition of chemotherapy to radiotherapy, and these rates of adjuvant chemotherapy would be higher according to the current

Original research

Table 3 Multivariate analysis on risk factors for each location of recurrence in patients with endometrial cancer

Recurrences		Total		Vaginal		Pelvic		Nodal		Peritoneal		Distant	
Variable		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Molecular profile	NSMP	7.44 (0.97 to 57.30)	0.054	Ref		Ref		2.10 (0.25 to 17.78)	0.496	Ref		2.35 (1.10 to 5.04)	0.028
	MMR-d	4.80 (0.62 to 37.27)	0.134	3.26 (0.97 to 10.97)	0.056	1.19 (0.28 to 5.08)	0.818	1.10 (0.13 to 9.81)	0.927	0.89 (0.27 to 2.89)	0.842	Ref	
	p53-abn	20.06 (2.42 to 166.54)	0.005	6.51 (1.13 to 37.41)	0.036	1.36 (0.13 to 13.78)	0.797	2.92 (0.31 to 27.36)	0.347	8.54 (2.00 to 36.34)	0.004	3.13 (1.13 to 8.66)	0.028
	POLE-mut	Ref		–		–		Ref		–		–	
Histology	Endometrioid	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
	Non-endometrioid	0.71 (0.31 to 1.64)	0.418	0.17 (0.03 to 0.98)	0.047	0.27 (0.03 to 2.80)	0.270	0.78 (0.22 to 2.68)	0.696	0.74 (0.17 to 3.16)	0.684	0.85 (0.32 to 2.31)	0.76
LVS1	Negative	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
	Positive	2.78 (1.61 to 4.80)	<0.001	4.30 (1.45 to 12.76)	0.009	2.04 (0.43 to 9.81)	0.371	1.18 (0.49 to 2.84)	0.718	0.76 (0.28 to 2.09)	0.595	6.15 (3.20 to 11.81)	<0.001
Grade	Low grade	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
	High grade	3.67 (1.97 to 6.83)	<0.001	1.89 (0.55 to 6.52)	0.313	2.78 (0.52 to 14.92)	0.232	10.91 (3.18 to 37.50)	<0.001	1.35 (0.39 to 4.63)	0.632	2.43 (1.13 to 5.23)	0.023
FIGO stage	I–II	Ref		–		Ref		Ref		Ref		Ref	
	III–IV	2.32 (1.05 to 5.13)	0.038			3.00 (0.54 to 16.62)	0.207	1.66 (0.51 to 5.39)	0.397	2.71 (0.78 to 9.32)	0.115	1.40 (0.58 to 3.39)	0.46
Radio-therapy*	No	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		–	
	Yes	0.79 (0.46 to 1.34)	0.418	0.13 (0.04 to 0.39)	<0.001	0.19 (0.05 to 0.80)	0.023	0.68 (0.28 to 1.65)	0.396	0.82 (0.35 to 1.93)	0.650		
Chemo-therapy	No	Ref		–		–		Ref		Ref		Ref	
	Yes	0.83 (0.37 to 1.85)	0.648					1.02 (0.32 to 3.28)	0.968	0.58 (0.17 to 2.03)	0.397	1.33 (0.54 to 3.25)	0.54

*Any modality.
FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVS1, lymphovascular space invasion; MMR-d, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53-abn, p53-abnormal; POLE-mut, POLE-mutated.

recommendations. Current clinical trials³⁷ will help to provide the evidence to change our indications of adjuvant treatment.

Finally, we found no differences in the number of recurrence sites among the four molecular subgroups, with single-site recurrence being the most frequent pattern, comparable to that published by Bricou et al.⁴ This novel discovery suggests that molecular profile does not correlate with the number of recurrence sites at first relapse.

Strengths and Weaknesses

To our knowledge, this is the first study evaluating the independent role of molecular profile in predicting different locations of relapse. The major strength of the present study is the long follow-up, which gave us the opportunity to evaluate late recurrences, as well as the large sample size. Nevertheless, the retrospective design of the study introduces limitations and potential bias. Furthermore, molecular profiling was performed retrospectively either on the pre-operative biopsy

or hysterectomy specimen, depending on tissue availability at the time of molecular analysis. However, this limitation is mitigated by the well-established high reproducibility of molecular profile between pre-operative and post-operative samples.^{38 39}

Implications for Practice and Future Research

In this study, molecular profiling emerges as a more robust predictor of recurrence patterns compared with traditional histologic factors in certain locations. This suggests the potential of molecular classification for personalizing follow-up protocols for patients with endometrial cancer, potentially enhancing early recurrence detection. However, further research is needed to translate these findings into clinical practice and provide additional insights for a more precise clinical decision-making.

CONCLUSIONS

Molecular subgroups of endometrial cancer exhibit distinctive recurrence patterns, with molecular profile emerging as a stronger

independent predictor for vaginal, peritoneal, and distant relapse than classic histologic factors. The p53-abn group acts as the sole independent predictor for peritoneal recurrence in patients with endometrial cancer.

Author affiliations

¹Department of Gynecologic Oncology, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain

²Group of Biomedical Research in Gynecology, Vall Hebron Institute of Research Hospital, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), CIBERONC, Barcelona, Catalunya, Spain

³Department of Pathology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain

⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Department of Gynecology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain

Contributors ALA, VB, and SC conceived and planned the study. VB performed the statistical analysis. ALA carried out the manuscript preparation. SC, AG-M and EC are the senior members of the project and supervised the whole study. All authors (ALA, VB, CL-G, LS, JC, BV-M, EC, AG-M, SC) gave final approval of the version to be published. ALA is responsible for the overall content of the study as the guarantor.

Funding ISCIII grants (PI20/00664, PI20/01566), Miguel Servet grant (CP22_00147), RETOS Colaboración (CPP2021-008440), Fundación Científica AECC (GCTRA1804MATI), Biomedical Research Center Network CIBERONC (CB16/12/00328) and Generalitat de Catalunya (2021SGR11757). As well, this project was supported by AECC and ISCIII (PERME212443COLA and AC21_2/00030), under the frame of ERA PerMed.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was approved by Vall D'Hebron University Hospital research ethics committee with medicines and research project commission: PRAMI276-2018. The need for informed consent was waived by the ethics committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

ORCID iDs

Ana Luzarraga Aznar <http://orcid.org/0000-0001-6007-0308>

Silvia Cabrera <http://orcid.org/0000-0002-3164-6686>

REFERENCES

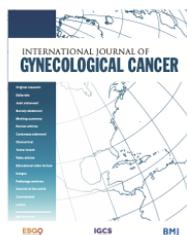
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33.
- Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2191-205.
- Legge F, Restaino S, Leone L, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:193-200.
- Bricou A, Bendifallah S, Daix-Moreux M, et al. A proposal for a classification for recurrent endometrial cancer: analysis of a French multicenter database from the FRANCOGYN study group. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1278-84.
- Odagiri T, Watari H, Hosaka M, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2011;22:3-8.
- Francis SR, Ager BJ, Do OA, et al. Recurrent early stage endometrial cancer: patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol* 2019;154:38-44.
- Turan T, Ureyen I, Karalok A, et al. Pulmonary recurrence in patients with endometrial cancer. *J Chin Med Assoc* 2016;79:212-20.
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233-8.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-15.
- McEachron J, Marshall L, Zhou N, et al. Evaluation of survival, recurrence patterns and adjuvant therapy in surgically staged high-grade endometrial cancer with retroperitoneal metastases. *Cancers (Basel)* 2021;13:2052.
- Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, et al. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *J Gynecol Oncol* 2015;26:208-13.
- Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, et al. Survival and failure pattern of patients with endometrial cancer after extensive surgery including systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1585-90.
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437-42.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299-310.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of promise: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802-13.
- Kommos F, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the promise molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180-8.
- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, 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;38:3388-97.
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162:383-94.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
- Villafranca-Magdalena B, Masferrer-Ferragutcasas C, Lopez-Gil C, et al. Genomic validation of endometrial cancer patient-derived xenograft models as a preclinical tool. *Int J Mol Sci* 2022;23:6266.
- Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022;165:230-8.
- Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, et al. Uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2021;162:226-34.
- Ren YA, Mullany LK, Liu Z, et al. Mutant P53 promotes epithelial ovarian cancer by regulating tumor differentiation, metastasis, and responsiveness to steroid hormones. *Cancer Res* 2016;76:2206-18.
- Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a transPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836-44.
- Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C, et al. Endometrial adenocarcinoma recurring in the lung: impact of molecular profile and role of local therapies on prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:1564-71.
- Kommos FK, Karnezis AN, Kommos F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018;119:480-6.
- Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023;128:1360-8.
- Jamieson A, Huvila J, Chiu D, et al. Grade and estrogen receptor expression identify a subset of no specific molecular profile endometrial carcinomas at a very low risk of disease-specific death. *Mod Pathol* 2023;36:100085.
- Perrone E, Capasso I, De Felice F, et al. Back to the future: the impact of oestrogen receptor profile in the era of molecular endometrial cancer classification. *Eur J Cancer* 2023;186:98-112.
- Kim SR, Tone A, Kim RH, et al. Understanding the clinical implication of mismatch repair deficiency in endometrioid endometrial cancer through a prospective study. *Gynecol Oncol* 2021;161:221-7.
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1404-11.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external beam radiation therapy in

Original research

- intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51.
- 35 Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, *et al.* Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
- 36 McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, *et al.* Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: an individual patient data meta-analysis. *Cancer* 2021;127:2409–22.
- 37 RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer* 2022;33:109–17.
- 38 Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, *et al.* Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:46–53.
- 39 Stelloo E, Nout RA, Naves L, *et al.* High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;133:197–204.

ARTÍCULO 4

Ana Luzarraga Aznar, Vicente Bebia, Carlos López-Gil, Alexandra Giraldo, M P Montoya, Ramona Verges, Alberto Jauregui, Josep Castellví, Assumpció Pérez-Benavente, Eva Colás, Antonio Gil-Moreno, Silvia Cabrera. *Endometrial adenocarcinoma recurring in the lung: impact of molecular profile and role of local therapies on prognosis*. Int J Gynecol Cancer 2023;33(10):1564-1571.



Endometrial adenocarcinoma recurring in the lung: impact of molecular profile and role of local therapies on prognosis

Ana Luzarraga Aznar ¹, Vicente Bebia, ¹ Carlos López-Gil, ² Alexandra Giraldo, ³ MP Montoya, ⁴ Ramona Verges, ³ Alberto Jauregui, ⁴ Josep Castellvi, ⁵ Assumpció Pérez-Benavente, ¹ Eva Colás, ^{1,6} Antonio Gil-Moreno, ⁷ Silvia Cabrera ^{1,6}

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Mr Vicente Bebia, Gynecologic Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya 08035, Spain; vicente.bebia@vallhebron.cat

Received 11 April 2023
Accepted 1 September 2023
Published Online First
19 September 2023



© IGCS and ESGO 2023. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:1564–1571.

ABSTRACT

Objectives The objective of our study was to describe the characteristics of patients with endometrial cancer diagnosed with a first recurrence involving the lung, and to describe the prognostic role of the molecular profile. We also aimed to describe the prognostic outcomes after local treatment of recurrence (resection of lung metastases or stereotactic body radiation therapy) in a group of patients with isolated lung recurrence.

Methods This was a retrospective, single-center study between June 1995 and July 2021. The study included patients diagnosed with a first recurrence of endometrial cancer involving the lung. We defined two groups of patients: patients with isolated lung recurrence (confined to the lung) and patients with multisystemic recurrence (in the lung and other locations).

Results Among 1413 patients diagnosed with endometrial cancer in stage IA to IVA of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009, 64 (4.5%) patients had a first recurrence involving the lung. Of these, 15 (39.1%) were of a non-specific molecular profile, 16 (25%) were p53-abnormal, 15 (23.4%) were mismatch-repair deficient, and 0% POLE-mutated. P53-abnormal patients had the shortest 3 year progression-free survival after recurrence and those with mismatch-repair deficient had the longest 3 year progression-free survival (14.3% (range; 1.6–40.3) and 47.6% (range; 9.1–79.5) respectively, $p=0.001$). We found no differences on overall survival after recurrence by molecular profile. Thirty-one of 64 (48.4%) patients had an isolated recurrence in the lung, and 16 (25%) patients received local treatment. When comparing patients with isolated lung recurrence, locally treated patients had a longer median progression-free survival than patients treated systemically (41.9 (range, 15.4–NA) vs 7.8 (range, 7.2–10.6) months respectively, $p=0.029$), a complete response rate of 80% for stereotactic body radiation therapy and a complete resection of 90.9% for surgery.

Conclusion Although few patients will benefit from local treatment (stereotactic body radiation therapy or resection) after a recurrence involving the lung, local therapies might be considered as an option in oligometastatic lung recurrences as they achieve high local control rates and better oncological outcomes than systemic treatment alone.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ The use of stereotactic body radiation therapy or resection of lung metastases in oligometastatic lung recurrences offers survival benefits in solid tumors.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ In patients with endometrial cancer and oligometastatic lung recurrence, local treatment (with stereotactic body radiation therapy or resection of lung metastases) shows excellent local control rates and may improve progression-free survival over systemic treatment alone. The molecular profile of the primary tumor has no impact on overall survival after lung recurrence but has an influence on post-relapse progression-free survival, with p53-abnormal patients having the shortest time to progression.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ This study highlights the importance of considering local treatments in selected patients with oligometastatic lung recurrences. More evidence is needed regarding the prognostic role after recurrence of molecular profiling in endometrial cancer and distant relapse.

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries¹, and up to 20% of patients will relapse after primary treatment.² In the case of distant relapses, the lung parenchyma is the most common site of metastatic disease,³ with an incidence ranging between 1.9% and 9% in first recurrence.^{4–7} In multisystemic recurrences (involving the lung and other organs), systemic treatment is the standard of care. In hormone positive tumors, hormonal treatment has shown acceptable prognostic outcomes, with 5 year survivals of 38%.⁷ However, the prognosis of tumors treated with systemic chemotherapy is poor, with only 6% of patients surviving more than 5 years.⁵

Among patients diagnosed with a pulmonary recurrence, some may present with an isolated lung relapse, with the potential for long-term disease

control and improved prognosis.⁸ Currently, two local strategies have been described for the treatment of isolated lung recurrence in endometrial cancer: stereotactic body radiation therapy and surgery. Both^{9–14} have demonstrated an improvement in local disease control and progression-free survival compared with standard systemic treatment with chemotherapy. Previous evidence on this subject has analyzed multiple gynecologic malignancies and multiple metastatic locations together, resulting in heterogeneous populations with distinct prognosis. Thus, potential for local control and survival benefit of local treatments in patients with endometrial cancer and isolated lung relapse remains unclear and needs further evaluation.

Recently, molecular profiling has been established as an independent prognostic factor in addition to the classic clinicopathological factors.^{15–18} Patients with endometrial cancer can be classified into four molecular groups with their own prognostic characteristics: POLE-mutated patients, with an excellent prognosis; p53-abnormal, with the most unfavorable prognosis, and mismatch repair deficiency or non-specific molecular profile with intermediate prognosis. To date, only one study has analyzed the role of molecular classification in relapsed endometrial cancer,¹⁹ revealing an influence on the pattern of recurrence and prognosis after relapse.

The objective of our study was to describe the characteristics of endometrial cancer patients with a first recurrence involving the lung, analyzing the distribution of demographic, pathological, molecular and prognostic characteristics, as well as the prognostic role of molecular profile. We also aimed to describe the prognostic outcomes after local treatments (resection or stereotactic body radiation therapy) in the group of patients with isolated lung recurrence.

METHODS

This is an observational, retrospective single-center study including consecutive women diagnosed with endometrial adenocarcinoma at stage I-IVA at diagnosis, who presented with a first recurrence involving the lung. We included patients diagnosed and treated at the Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, between June 1995 and July 2021. Patients were classified according to the type of recurrence: isolated lung recurrence when recurrence involved only the lung, or multisystemic recurrence when the relapse involved the lung among other locations. Patients with isolated lung recurrence were also classified according to the type of treatment of the relapse (local or systemic treatment). Patients who underwent local treatment and received additional hormone therapy were included in the group of local treatment.

Patients diagnosed in FIGO stage IVB, with synchronous tumors or incomplete medical records were excluded from the study. Clinicopathological data were collected from institutional records and codified information was registered into a data base. This study was reviewed and approved by the hospital's Institutional Review Board and codified as "PR(AMI)190/2022". The requirement for written informed consent was waived.

The optimal treatment for each patient was individually discussed in a multidisciplinary tumor board. Systemic treatment was considered for patients with a higher number of lesions (five or more), multilobar disease or metastases located close to critical structures

making local treatment unsafe. The decision to add hormone therapy to local treatment was made by the multidisciplinary tumor board, taking into consideration the histopathological characteristics of the tumor (such as the presence of hormonal receptors), as well as the patient's characteristics.

STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY AND RESECTION

Stereotactic body radiation therapy is a highly conformal radiation technique that allows a precise tumor targeting while avoiding normal tissue structures, delivering higher doses with each fraction. The inclusion criteria for stereotactic body radiation therapy in our center are an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0–1, metastasis size lower than 5cm, progression-free survival greater than 6 months, controlled primary tumor, adequate lung capacity or patients declining surgical treatment. Local response was defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 criteria. Toxicity related to treatment was described according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.²⁰

The criteria for resection in our center are an ECOG performance status 0–1, adequate lung capacity and controlled primary tumor. Surgical resection is not recommended in the presence of five or more metastases, when the tumor size would require a lobectomy, or when it is not accessible or located in difficult surgical locations. Tumor characteristics such as grade, histology or molecular profile did not influence the indication for performing a local treatment.

The type of surgical resection and approach was decided based on the tumor's size and location, and varied between a wide wedge resection, segmentectomy, lobectomy, or combined. The surgical approach was open thoracotomy, video-assisted thoracic surgery or robotic-assisted thoracic surgery. Post-operative complications are described using the Clavien-Dindo classification.²¹ Patients treated either with stereotactic body radiation therapy or thoracic surgery underwent a 3 months follow-up to evaluate toxicity and local response with a computed tomography (CT) scan.

Molecular Profiling

The molecular profiling of all patients was performed in the pre-operative endometrial biopsy or hysterectomy specimen according to the recent guidelines from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), and the European Society of Pathology (ESP).²² Molecular classification was performed using a surrogate system¹⁵ which requires immunohistochemical analysis of mismatch-repair proteins (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6), and p53 protein, as well as somatic mutation analysis of POLE (exons 9, 11, 13, and 14).

Statistical Analysis

We reviewed information on baseline and demographic characteristics. Tumor staging was determined based on final pathology reports and classified according to FIGO 2009²³ classification. Descriptive information for all variables assessed was presented in number (percentages), or median (interquartile range (IQR)), as appropriate.

We performed survival analysis including only patients who underwent treatment with non-palliative intention. Disease-free survival was defined as time in months from the date of end of

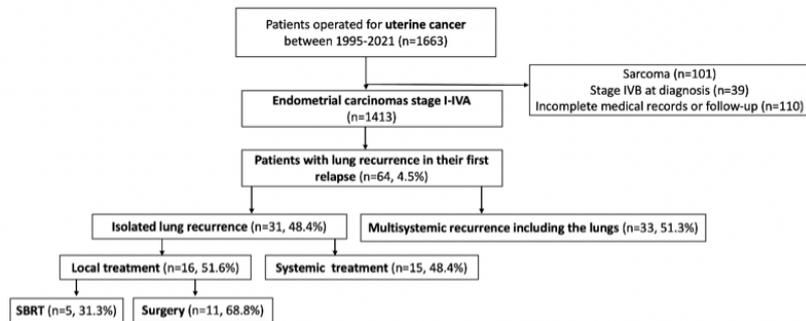


Figure 1 Flow chart.

primary treatment to date of first evidence of recurrence or last follow-up visit. Overall survival was calculated from the date of surgery to date of death or last follow-up visit. Progression-free survival was defined as time in months from the end of treatment of the first recurrence to evidence of progression. Post-relapse overall survival is calculated from the end of first recurrence treatment to date of death or last follow-up visit. We performed Kaplan-Meier survival analyses to estimate progression-free, overall, and disease-free survival. Survival is compared with log-rank tests. All tests are two-tailed and p-values <0,05 are considered statistically significant.

RESULTS

First Recurrence Involving the Lung

We reviewed the clinical records of 1663 patients with uterine cancer. After excluding patients diagnosed with uterine sarcoma, those without follow-up information and those with advanced stage at diagnosis (FIGO IVB), we finally included 1413 patients diagnosed with endometrial cancer in stage IA to IVA. Of those, 64 patients (4.5%) had a first recurrence involving the lung (Figure 1).

At the moment of diagnosis, patients with first recurrence in the lung had a median age of 68.5 years (range; 63–77.3), and 44 (68.7%) were at initial stage (FIGO I-II). Endometrioid adenocarcinoma was the histologic subtype in 38 (59.4%) patients, 14 (21.9%) had serous tumors, and 43 (67.2%) had grade 3. Lymph vascular space invasion was observed in 38 (59.4%) of the tumors. Regarding molecular profile, 15 (39.1%) of the tumors were non-specific molecular profile, 16 (25%) were p53-abnormal and 15 (23.4%) were mismatch-repair deficient. We did not identify tumors bearing POLE mutations in this cohort. After a median follow-up of 71.0 months (range: 37.7–91.1), we observed a 5 year overall survival of 57.3% after the first recurrence involving the lung. Characteristics of patients with first recurrence in the lung are listed in Table 1.

We did not observe differences in post-relapse overall survival when comparing by molecular profile of the primary tumor: 3 year overall survival was 61.2% for non-specific molecular profile, 33.7% for mismatch-repair deficiency, and 27% for p53-abn, $p=0.69$ (Figure 2A). However, 3 year progression-free survival after recurrence was significantly shorter in patients with p53-abnormal tumors (14.3%) compared with non-specific molecular

profile (26.8%) and mismatch-repair deficient (47.6%), $p=0.001$ (Figure 2B).

Of the 64 patients with first recurrence involving the lung, 31 (48%) had an isolated lung recurrence and 33 (52%) a multisystemic recurrence. At the moment of endometrial cancer diagnosis, there were no differences regarding clinicopathological characteristics, surgery performed, adjuvant treatment or molecular profile between these two groups (Table 1). Five-year overall survival after relapse was superior in patients with isolated lung recurrence compared with patients with multisystemic recurrence (67.6% vs 44.0%, $p=0.006$).

Isolated Lung Recurrence

Among the 31 patients who presented with isolated lung recurrence, 16 patients received local treatment and 15 patients received systemic therapy. There were no significant differences in clinicopathological or molecular characteristics at diagnosis between the two groups. However, we observed that patients receiving systemic therapies had bilateral and multiple (five or more) metastases more frequently than patients treated locally (Table 2).

Among the 16 patients considered for local therapies, five patients were treated with stereotactic body radiation therapy and 11 patients with surgery. Three patients received hormonal therapy with megestrol acetate additionally to local treatment. Complete response was achieved in four (80%) patients treated with stereotactic body radiation therapy. Complete resection was achieved in 10 (90.9%) patients in the surgery group.

In the group of patients treated exclusively with systemic therapies ($n=15$), six received chemotherapy, three hormonal treatment, and six patients received symptomatic support. The patients who received exclusively palliative treatment were excluded from the survival analysis. We observed a complete response of 11% in the group of patients who received systemic therapies. Specific data on local therapies are reflected in Table 3.

After 76.5 months (range: 71.0–115.6) of median follow-up, nine patients (56.6%) of the locally treated cohort were alive and without evidence of disease, vs only one patient (11.1%) in the group of systemic treatment. Median progression-free survival was considerably higher in locally treated patients (41.9 vs 7.8 months, $p=0.029$, Figure 2D).

Table 1 Comparative analysis according to type of recurrence

Variable(n (%) or median (IQR))	Isolated lung recurrence (n=31)	Multisystemic recurrence (n=33)	Total (n=64)	P value	
Demographics, primary tumor features					
Age at surgery	68.3 (63.0–77.6)	68.9 (62.5–77.0)	68.5 (63.0–77.3)	0.94	
BMI	29.8 (25.4–37.3)	31.2 (27.0–33.0)	30.1 (26.6–34.5)	0.98	
FIGO stage	IA	3 (9.7)	5 (15.2)	8 (12.5)	0.67
	IB	10 (32.3)	8 (24.2)	18 (28.1)	
	II	10 (32.3)	8 (24.2)	18 (28.1)	
	IIIA	2 (6.5)	2 (6.1)	4 (6.3)	
	IIIB	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	
	IIIC1	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (3.1)	
	IIIC2	4 (12.9)	7 (21.2)	11 (17.2)	
	Unknown	1 (3.2)	1 (3.0)	2 (3.1)	
Histology	Endometrioid	20 (64.5)	18 (54.6)	38 (59.4)	0.09
	Serous	9 (29.0)	5 (15.2)	14 (21.9)	
	Clear cell	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.6)	
	Carcinosarcoma	1 (3.2)	3 (9.1)	4 (6.3)	
	Other	0 (0.0)	5 (15.2)	5 (7.8)	
	Unknown	1 (3.2)	1 (3.0)	2 (3.1)	
Molecular profile	MMR-d	7 (22.6)	8 (24.3)	15 (23.4)	0.14
	NSMP	15 (48.4)	10 (30.3)	25 (39.1)	
	p53mut	8 (25.8)	8 (24.2)	16 (25.0)	
	Unknown	1 (3.2)	7 (21.2)	8 (12.5)	
Tumor grade	Grade 1	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (3.1)	.63
	Grade 2	9 (29.0)	10 (30.3)	19 (29.7)	
	Grade 3	22 (71.0)	21 (63.6)	43 (67.2)	
LVSI	18 (58.1)	20 (60.6)	38 (59.4)	0.83	
Primary tumor treatment: Surgery, adjuvant treatment					
Procedures	TH+BSO	31 (100.0)	33 (10.0)	64 (100.0)	NA
	SLNB	3 (2.4)	2 (2.6)	5 (7.8)	.67
	Pelvic LND	24 (77.4)	31 (93.9)	55 (85.9)	0.08
	Aortic LND	16 (51.6)	20 (60.6)	36 (56.3)	.61
Brachytherapy	10 (32.3)	11 (33.3)	21 (32.8)	0.92	
EBRT	23 (74.2)	21 (63.6)	44 (68.8)	0.36	
Chemotherapy	10 (32.3)	12 (36.4)	22 (24.4)	0.73	
Median follow-up (mo)	76.5 (71.0–115.6)	33.5 (14.1–56.7)	71.0 (37.7–91.1)	0.004	
Five years OS (% alive)	67.6 (45.4–82.3)	44.0 (21.3–64.6)	57.3 (41.3–70.4)	0.006	
Median (IQR) OS (mo)	95.5 (51.8–145.8)	53.5 (25.2–68.9)	68.8 (34.7–110.3)	0.006	
BMI, body mass index; BSO, bilateral salpingoophorectomy; EBRT, external beam radiation therapy; FIGO, International Federation ; IQR, interquartile range; LND, lymph node dissection; LVSI, lymph vascular space invasion; NA, Not applicable; OS, overall survival; SLNB, sentinel lymph node biopsy; TH, Total hysterectomy.					

Five-year overall survival was also higher in locally treated patients, nevertheless these differences did not reach statistical significance (80.8% vs 44.4%, $p=0.08$, [Figure 2C](#)). Most patients (62.5%) had a second relapse also affecting the lung. Survival outcomes are listed in [Table 2](#).

DISCUSSION

Summary of Main Results

Patients who presented a first recurrence involving the lungs represented 4.5% of patients treated for endometrial cancer, and nearly half of them had disease exclusively in the lungs. Nevertheless,

Original research

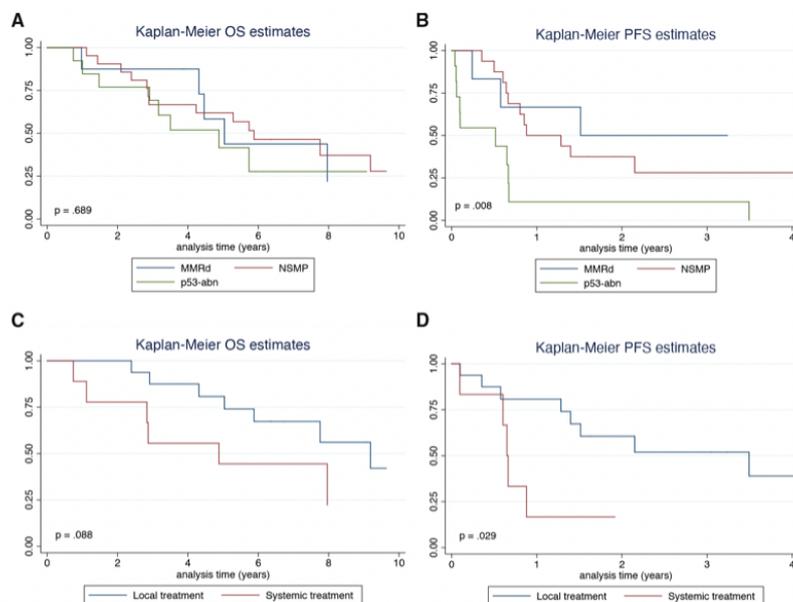


Figure 2 Prognostic outcomes by molecular profile and treatment performed. (A) Overall survival after treatment of first relapse by molecular profile; (B) 3-year progression-free survival by molecular profile; (C) Overall survival by treatment performed; (D) progression-free survival by treatment performed.

after considering the pattern of recurrence, distribution, and performance status, only 25% of the patients with a first recurrence involving the lung were suitable for local treatment. In our cohort, either surgery or stereotactic body radiation therapy achieved excellent results in terms of complete responses and improved progression-free survival, with acceptable treatment toxicity. This strategy showed better oncologic outcomes than systemic treatments, although we must consider that patients treated locally had a lower burden and a more localized distribution of the disease. In our cohort, molecular profile had an impact on 3 year progression-free survival after recurrence, with p53-abnormal patients having the shortest time to progression. However, molecular profile did not affect overall survival after the recurrence.

Results in the Context of Published Literature

Interestingly, 70% of patients with a first recurrence in the lung presented at diagnosis with FIGO initial stages and endometrioid histology. However, high-grade tumors and lymphovascular space invasion were present in almost 70% and 60% of patients respectively, being both described in previous studies to be poor prognostic factors for recurrence.^{24 25}

Regarding molecular characteristics, we observed that the most frequent molecular subgroup was non-specific molecular profile, followed by p53-abnormal. The study published by Siegenthaler et al.,¹⁹ revealed different patterns of recurrence among molecular subgroups, also with more distant recurrences in the non-specific molecular profile group. The authors also observed that molecular classification of the primary tumor remained a significant prognostic factor for survival after recurrence (mismatch-repair deficient being the group with best survival, and p53-abnormal the group with worst survival, $p=0.001$). In contrast, molecular profile

did not impact on post-relapse overall survival in our cohort. However, we found differences in 3 years progression-free survival after first relapse, with p53-abnormal patients presenting the shortest time to progression. Evaluating the entire cohort, the higher 5 year overall survival found in our study in patients with isolated lung recurrence compared with multisystemic recurrence is in line with previous publications.⁸ Such results may be explained by the greater burden and distribution of disease in the latter group, as well as the possibility of local treatment in those patients with more localized disease.

Regarding oligometastatic lung recurrence, the high local control rate of locally treated patients in our cohort is in line with the results of a recent study analyzing the role of stereotactic body radiation therapy on oligometastatic gynecological cancers, reporting a 1 year local control of 80%.²⁶ Previous studies have shown a favorable prognosis after local treatments for isolated lung metastases. In the COMET randomized trial,¹² the treatment of oligometastatic lesions with stereotactic body radiation therapy was associated with an improvement in median progression-free survival compared with systemic treatment alone (1 year vs 0.5 years, hazard ratio (HR) 0.47, 95% confidence interval (CI) 0.30 to 0.76, $p=0.0012$). This advantage is in line with our results, with considerably longer progression-free survival in locally treated patients (41.9 months vs 7.8 months, $p=0.029$). Previous studies^{12 14} have demonstrated that both stereotactic body radiation therapy and surgery were associated with improvement in overall survival. Anraku et al¹⁴ reported a 5 year overall survival of 75% in a subgroup of 23 patients with lung oligometastatic endometrial cancer relapse treated with surgery, similar to our results. However, this advantage in overall survival could not be demonstrated in other publications.^{8 13}

Table 2 Outcomes of patients with isolated lung recurrence by type of treatment

Variable (n (%) or median (IQR))		Local treatment (n=16)	Systemic treatment (n=15)	Total (n=31)	P value
Demographics, primary tumor features					
Age at surgery		66.0 (63.0–71.6)	72.7 (63.2–78.2)	68.3 (63.0–77.6)	0.23
BMI		29.5 (26.3–37.3)	30.4 (23.5–39.5)	29.8 (25.4–37.3)	0.97
FIGO stage	IA	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (9.7)	0.43
	IB	5 (31.3)	5 (33.3)	10 (32.3)	
	II	5 (31.3)	5 (33.3)	10 (32.3)	
	III	3 (18.7)	4 (26.6)	7 (22.6)	
	Unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.2)	
Histology	Endometrioid	12 (75.0)	8 (53.3)	20 (64.5)	0.55
	Serous	4 (25.0)	5 (33.3)	9 (29.0)	
	Carcinosarcoma	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.2)	
	Unknown	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.2)	
Molecular profile	MMR-d	5 (31.3)	2 (13.3)	7 (22.6)	0.42
	NSMP	8 (50.0)	7 (46.7)	15 (48.4)	
	p53-abn	3 (18.8)	5 (33.3)	8 (25.8)	
	Unknown	0 (0)	1 (6.7)	1 (3.2)	
Grade 3		11 (68.8)	11 (73.3)	22 (71.0)	1*
LVSI positivity		8 (50.0)	10 (66.7)	18 (58.1)	0.34
Recurrence features					
Age at relapse		69.7 (66.3–74.1)	77.0 (64.5–80.5)	71.4 (65.1–78.8)	0.43
Affected lung	Unilateral	10 (62.5)	1 (6.6)	6 (35.5)	0.008
	Bilateral	6 (37.5)	11 (73.3)	17 (54.8)	
	Unknown	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (9.7)	
Number of affected lobes	One	10 (62.5)	2 (13.3)	12 (38.7)	0.14
	Multiple	6 (37.5)	10 (66.7)	16 (51.6)	
	Unknown	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (9.7)	
Number of lung metastasis	Less than 5	16 (100.0)	5 (33.3)	21 (67.7)	<0.001
	More than 5	0 (0.0)	7 (58.3)	7 (22.5)	
	Unknown	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (9.7)	
Survival features†					
Relapse		6 (37.5)	0 (0.0)	6 (24.0)	<0.001*
Progression		2 (12.5)	8 (88.9)	10 (40.0)	
Location of second relapse	Lung	6 (75.0)	4 (50.0)	10 (62.5)	0.61*
	Other	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (37.5)	
Median follow-up (mo)		80.8 (76.1–115.6)	69.7 (68.4–71.0)	76.5 (71.0–115.6)	0.10‡
5-y OS (% alive)		80.8 (51.4–93.4)	44.4 (13.6–71.9)	67.6 (45.4–82.3)	0.09§
PFS after treatment (mo)		41.9 (15.4–NA)	7.8 (7.2–10.6)	18.2 (8.4–NA)	0.029§
Patient status at last follow-up	Alive without disease	9 (56.3)	1 (11.1)	10 (40.0)	0.050*
	Alive with disease	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.0)	
	Dead	7 (43.8)	7 (77.8)	14 (56.0)	
Cause of death	EC	7	7	11	NA

*Fisher's exact test.

†Patients submitted to palliative treatment were excluded from this analysis.

‡Wilcoxon rank sum test.

§Logrank test.

BMI, body mass index; EC, endometrial cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI, lymph vascular space invasion; MMR-d, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; OS, overall survival; p53-abn, p53 abnormal; PFS, progression-free survival.

Original research

Table 3 Characteristics of local treatments

Variable	Local treatment (n=16)
SBRT treatment (n=5, 31.3%)	
SBRT dose (Gy)	50 (50–54)
SBRT fractions (no.)	5 (3–5)
SBRT response	
Complete response	4 (80.0)
Disease progression	1 (20.0)
SBRT toxicity	
No related toxicity	4 (80%)
Esophagitis grade 1	1 (20%)
Surgical treatment (n=11, 68.8%)	
Type of surgery	
Atypical resection	10 (90.9)
Lobectomy	1 (9.1)
Surgical approach	
Open	3 (27.3)
VATS	6 (54.6)
RATS	2 (18.2)
Complications after surgery	
Atrial fibrillation Clavien-Dindo II	2 (18.2)
Hydropneumothorax Clavien-Dindo IIIA	1 (9.1)
Surgery response	
Complete resection	10 (90.9)
Disease progression	1 (9.1)
Gy, Grays; RATS, Robotic-assisted thoracoscopic surgery; SBRT, Stereotactic body radiation therapy; VATS, Video-assisted thoracoscopic surgery.	

There is no strict consensus on which patients will benefit more from lung resection or stereotactic body radiation therapy. The decision on the best local treatment should be made by a multidisciplinary team, after carefully considering the patient's and disease characteristics. Stereotactic body radiation therapy is the treatment of choice in frail patients with comorbidities and at higher risk of postoperative complications, when a large area of lung parenchyma needs to be resected to ensure an adequate local control, or when the disease is located in a difficult location. On the contrary, resection is preferred in cases where stereotactic body radiation therapy is expected to associate a high toxicity.

Strengths and Limitations

This is, to our knowledge, the first study focusing on the benefits of local treatment exclusively in endometrial cancer with first recurrence in the lung. Previous studies have analyzed multiple gynecologic malignancies and multiple metastatic locations together, resulting in heterogenous populations and survival outcomes. The long follow-up period of study gives us the opportunity to evaluate long-term results of the local strategies in this cohort. Another strength is the availability of the complete molecular profile in most

of the included patients, which allows us to analyze its impact on the prognosis of this group of patients. The main weakness of our study is its retrospective nature with its associated limitations, such as the presence of unbalanced groups in the case of local and systemic treatment for isolated lung metastases. Moreover, the impact of systemic treatment in patients locally treated cannot be assessed in our study due to the small number of patients treated with additional hormone therapy. Further evidence is needed to draw conclusions on this subject.

Implications for Practice and Future Research

This study highlights the importance of considering a local treatment in selected patients with oligometastatic lung recurrences of endometrial cancer. Prospective studies are needed to define more precisely the prognostic impact of these local therapies in endometrial cancer oligometastatic lung recurrence, and to establish the prognostic role of the molecular profile once the tumor has relapsed.

CONCLUSIONS

Among patients diagnosed with endometrial cancer and presenting a first recurrence involving the lung, only 25% are suitable to receive a local treatment, either with stereotactic body radiation therapy or surgery. Local treatments achieved excellent results in terms of complete responses and improved progression-free survival compared with systemic treatment, with acceptable toxicity. Molecular profile had an impact on progression-free survival after relapse but did not influence post-relapse overall survival in patients with first recurrence involving the lung.

Author affiliations

- ¹Gynecologic Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain
²Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Catalunya, Spain
³Oncologic Radiotherapy, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain
⁴Thoracic Surgery, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain
⁵Pathological Anatomy, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Catalunya, Spain
⁶Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
⁷Gynecology Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

Contributors ALA, SC and VB conceived and planned the study. VB performed the statistical analysis. ALA performed the manuscript preparation. SC is the Senior member of the project and supervised the whole study. All authors (AL, VB, CL-G, MPM, AG, RV, AJ, JC, AGM, AP-B, EC) performed a final approval of the version to be published. ALA is responsible for the overall content of the study as the guarantor.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was reviewed and approved by the Vall d'Hebron hospital's Institutional Review Board (IRB) and codified as "PR(AMI)190/2022". The requirement for written informed consent was waived by the IRB.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

ORCID iDs

Ana Luzarraga Aznar <http://orcid.org/0000-0001-6007-0308>Silvia Cabrera <http://orcid.org/0000-0002-3164-6686>

REFERENCES

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33.
- Odagiri T, Watari H, Hosaka M, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2011;22:3–8.
- Mao W, Wei S, Yang H, et al. Clinicopathological study of organ metastasis in endometrial cancer. *Future Oncol* 2020;16:525–40.
- Ballon SC, Berman ML, Donaldson RC, et al. Pulmonary metastases of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1979;7:56–65.
- Bouros D, Papadakis K, Sifakas N, et al. Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer. *Cancer* 1996;78:441–7.
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Hematogenous dissemination in Corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233–8.
- Dowdy SC, Mariani A, Bakkum JN, et al. Treatment of pulmonary recurrences in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2007;107:242–7.
- Turan T, Ureyen I, Karalok A, et al. Pulmonary recurrence in patients with endometrial cancer. *J Chin Med Assoc* 2016;79:212–20.
- Baschnagel AM, Mangona VS, Robertson JM, et al. Lung metastases treated with image-guided stereotactic body radiation therapy. *Clinical Oncology* 2013;25:236–41.
- Kunos CA, Brindle J, Waggoner S, et al. Phase II clinical trial of robotic stereotactic body radiosurgery for metastatic gynecologic malignancies. *Front Oncol* 2012;2:181.
- Higginson DS, Morris DE, Jones EL, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT): technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2011;120:404–12.
- Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* 2019;393:2051–8.
- Adachi M, Mizuno M, Mitsui H, et al. The prognostic impact of pulmonary metastasectomy in recurrent gynecologic cancers: a retrospective single-institution study. *Nagoya J Med Sci* 2015;77:363–72.
- Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1107–12.
- Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the promise molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180–8.
- Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
- Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42:561–8.
- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, 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;38:3388–97.
- Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol* 2022;165:230–8.
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5*. 2017.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187–96.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
- Reynaers EAEM, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. Comparable outcome between endometrioid and non-endometrioid tumors in patients with early-stage high-grade endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2015;111:790–4.
- Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015;51:1742–50.
- Reshko LB, Baliga S, Crandley EF, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in recurrent, persistent or oligometastatic gynecological cancers. *Gynecol Oncol* 2020;159:611–7.