



## Consenso colombiano para el diagnóstico molecular del cáncer de endometrio

### Colombian consensus for the molecular diagnosis of endometrial cancer

Marc Edy Pierre, MD<sup>1</sup>\*\*; Angélica Viviana Fletcher Prieto, MD<sup>2</sup>; Juliana Rodríguez, MD, MSc<sup>3</sup>; Abraham Hernández Blanquissett, MD<sup>4</sup>; Ana Milena Gómez Camacho, MD<sup>5</sup>; Rafael Parra Medina, MD, PhD<sup>6</sup>; Lucrecia Mojica Silva, MD<sup>7</sup>; Robinson Fernández, MD, MSc<sup>8</sup>; Pedro Hernando Calderón Quiroz, MD<sup>9</sup>. (Grupo desarrollador del Consenso).

Recibido: 5 junio, 2023 Aceptado: 2 mayo, 2024

## RESUMEN

**Objetivos:** el programa *Cancer Genome Atlas Research* (TCGA) desarrolló la clasificación molecular para cáncer endometrial con utilidad pronóstica y terapéutica, la cual ha sido reemplazada por consensos y guías internacionales por la clasificación ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for*

*Endometrial Cancer*) debido a su alto costo. El objetivo de este artículo es presentar recomendaciones a nivel nacional derivadas de un consenso de expertos que permitan unificar e implementar la clasificación molecular para mujeres con cáncer endometrial, mediante un uso racional de recursos y tecnología. **Materiales y métodos:** consenso de 36 expertos en oncología clínica, ginecología oncológica, patología y genética con práctica clínica en el territorio nacional. El grupo líder realizó una revisión de la literatura y estructuración de preguntas calificadas de 1 a 9 puntos. Se utilizó la técnica de grupo nominal modificada. Se efectuaron reuniones presenciales con presentaciones magistrales, diálogo deliberativo y votación de cuestionario Google Forms (*Google LLC, Mountain View, CA, USA*) con análisis y discusión de respuestas. Las respuestas no consensuadas se llevaron a una segunda ronda de votación. Finalmente, se elaboró y revisó el manuscrito final. **Resultados:** se formularon siete recomendaciones integrando las respuestas de las panelistas basadas en evidencia, pero ajustadas al contexto y a la realidad colombiana.

\* Correspondencia: Marc Edy Pierre. Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Carrera 14 No. 169-49. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: epierre90@hotmail.com.

1. Hematólogo oncólogo. Centro de tratamiento e investigación sobre el cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC). Bogotá, Colombia.
2. Ginecóloga oncóloga. Centro de Investigaciones Clínica San Diego-CIOSAD, Bogotá. Centro Internacional de Alta tecnología CLINALTEC. Ibagué, Colombia.
3. Ginecóloga oncóloga. Fundación Santa Fe de Bogotá. Médica Especialista. Grupo de Investigación clínica y epidemiológica del Cáncer (GICEC). Instituto Nacional de Cancerología. Profesora asistente Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
4. Oncólogo clínico. Hospital Serena del Mar. Miembro G-CIGO. Cartagena, Colombia.
5. Médica genetista. Hospital Universitario San Ignacio. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
6. Patólogo oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.
7. Ginecóloga oncóloga. Liga contra el Cáncer. Villavicencio, Colombia.
8. Ginecólogo oncólogo. Clínica La Asunción. Barranquilla, Colombia.
9. Ginecólogo oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, Colombia.

**Cómo citar este artículo:** Pierre ME, Fletcher Prieto AV, Rodríguez J, Gómez Camacho AM, Hernández Blanquissett A, Parra Medina R, et al. Consenso colombiano para el diagnóstico molecular del cáncer de endometrio. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2024;75:4060. doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.4060>

*Recomendación 1.* Se recomienda realizar la clasificación molecular en todos los carcinomas endometriales utilizando los marcadores de inmunohistoquímica como resultados subrogados del perfil molecular inicialmente propuesto en la clasificación del TCGA.

*Recomendación 2.* Se recomienda la estrategia secuencial de testeo iniciando por los marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH 2, MSH6, PMS2) simultáneamente en todas las pacientes, y definir la solicitud del POLE (polimerasa épsilon del DNA) (si se encuentra disponible) de forma diferida de acuerdo con la clasificación de riesgo basado en la pieza quirúrgica.

*Recomendación 3.* Se recomienda que sea el ginecólogo oncólogo quien solicite el POLE (si se encuentra disponible) de acuerdo con el reporte de patología definitivo. Esta prueba se debe solicitar a todos los cánceres endometriales de estadio I-II, excepto los de bajo riesgo (estadio IA endometriode de bajo grado sin invasión linfovascular p53 normal) y estadio III-IV sin enfermedad residual, sin afectar la solicitud de los marcadores moleculares subrogados por inmunohistoquímica de acuerdo con la histología.

El consenso propone que la solicitud del POLE se realice posterior a la inmunohistoquímica y de acuerdo con la clasificación del riesgo según las categorías establecidas por la guía ESGO/ESTRO/ESP del 2020.

*Recomendación 4.* Se recomienda realizar simultáneamente con los otros marcadores de inmunohistoquímica la prueba para receptores hormonales en todas las pacientes con cáncer endometrial y el HER2 en pacientes con p53abn.

*Recomendación 5.* Se recomienda que los marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) se realicen en la biopsia/legrado endometrial inicial cuando la muestra es adecuada y está disponible. En caso de inmunohistoquímica inicial no concluyente, o discrepancias histológicas entre la patología inicial y definitiva, se recomienda repetir el perfil molecular en la patología quirúrgica. Los marcadores de inmunohistoquímica deben

reportarse en el informe de patología de acuerdo con las recomendaciones del CAP (*College of American Pathologists*), independientemente del tipo de muestra.

*Recomendación 6.* Se recomienda realizar estudio de metilación de promotor de MLH1 en pacientes con pérdida de expresión de MLH1 en la inmunohistoquímica, acompañado o no de pérdida de expresión de PMS2. Todas las pacientes con déficit de MMR (*mismatch repair*), deben ser enviadas a genética para descartar síndrome de Lynch.

*Recomendación 7.* Se recomienda tener en cuenta la clasificación molecular, además de los criterios histopatológicos clásicos para la toma de decisiones de adyuvancia, tal como los incorpora la clasificación de los grupos pronósticos de la guía ESGO/ESTRO/ESP del 2020.

**Conclusiones:** es necesario implementar la clasificación molecular de cáncer de endometrio en la práctica clínica acorde al contexto colombiano, dado su valor pronóstico y posiblemente predictivo. Esto permitirá la caracterización de la población colombiana para ofrecer tratamientos guiados de manera individualizada. Se trata de un documento académico y no regulatorio.

**Palabras clave:** neoplasias endometriales; clasificación; biología molecular; consenso; pronóstico.

## ABSTRACT

**Objective:** The Cancer Genome Atlas research program (TCGA) developed the molecular classification for endometrial cancer with prognostic and therapeutic utility, which was replaced by the ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) classification by consensus and international guidelines due to its high cost. This article aims to present national recommendations from an expert consensus that allows unification and implementation of the molecular classification for women with endometrial cancer nationwide, with a rational use of resources and technology.

**Methods:** Consensus of 36 experts in clinical oncology, oncological gynecology, pathology, and

genetics, with clinical practice in the national territory. The leader group performed a literature review and structuring of questions rated 1 to 9 points. A modified nominal group technique was used. There was a face-to-face meeting with master presentations, deliberative dialogue, and Google Forms (Google LLC, Mountain View, CA, USA) questionnaire voting with analysis and discussion of responses. The non-consensual responses led to a second round of voting. The final manuscript was finally prepared and revised.

**Results:** Seven recommendations were formulated integrating the panelist responses based on evidence, but adjusted to the Colombian context and reality.

*Recommendation 1.* The molecular classification is recommended in all the endometrial cancers using the immunohistochemistry markers as subrogated results from the molecular profile initially proposed in the TCGA classification.

*Recommendation 2.* The sequential test strategy is recommended, starting with the immunohistochemistry markers (p53, MLH1, MSH 2, MSH6, PMS2) simultaneously in all the patients, defining to request POLE (DNA polymerase epsilon) (if available) according to the risk classification based on the surgical piece.

*Recommendation 3.* It is recommended, that the gynecologist oncologist should be the one to request the POLE (if available) according to the final pathology report. This test must be requested for all endometrial cancers stage I-II, except in low risk (stage IA low grade endometrioid histology without linfovascular invasion normal p53) and, stages III-IV without residual disease, without affecting the request of subrogated immunohistochemistry molecular markers upon histology.

The consensus proposes that the POLE is requested after the immunohistochemistry and according to the categories in the risk classification established by the 2020 ESGO/ESTRO/ESP guidelines.

*Recommendation 4.* It is recommended to perform immunohistochemistry for hormonal receptors for all women with endometrial cancer and the HER2 in patients with p53abn, simultaneously with the others immunohistochemistry markers.

*Recommendation 5.* It is recommended to perform the immunohistochemistry markers (p53, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) in an initial endometrial biopsy or curettage when the specimen is adequate and available. In case the initial immunohistochemistry is inconclusive, or there are histological discrepancies between the initial and definitive pathology, it is recommended to repeat the molecular profile in the surgical pathology. The immunohistochemistry markers must be reported in the pathology report according to the CAP (College of American Pathologists) recommendations, independently of the type of sample.

*Recommendation 6.* It is recommended to perform MLH1 promoter methylation testing in patients who exhibit loss of expression of MLH1 in immunohistochemistry whether it is accompanied or not with loss of expression of PMS2. All the patients with deficient MMR (mismatch repair), should be sent for genetic counseling to rule out Lynch syndrome.

*Recommendation 7.* It is recommended to consider the molecular classification in addition to the classical histopathological criteria when making adjuvant judgments, as incorporated by the classification of prognostic groups of the 2020 ESGO/ESTRO/ESP guidelines.

**Conclusions:** It is necessary to implement the molecular classification of endometrial cancer in clinical practice in accordance to the Colombian context, due to its prognostic and probably predictive value. This will enable the characterization of the Colombian population in order to offer individualized guided treatments. This is an academic and non-regulatory document.

**Keywords:** Endometrial neoplasms; classification; molecular biology; consensus; prognosis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la sexta causa de cáncer en la mujer en el mundo. Es la neoplasia más común de origen ginecológico en países desarrollados con una incidencia ajustada por edad de 15,8 por 100.000 mujeres, y una mortalidad ajustada por edad de 2,5

por 100.000 mujeres, diagnosticándose anualmente más de 400.000 nuevos casos (1–3). La incidencia viene aumentando entre el 0,5 y el 1% mundialmente en los últimos 20 años, de acuerdo con el porcentaje de variación promedio de la incidencia (*estimated average percentage change* – EAPC por sus siglas en inglés) calculado por Gu et al. (4). La incidencia es menor en los países en vía de desarrollo, por ejemplo, en Colombia, según datos de *The Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) en el 2022 la incidencia y mortalidad ajustadas por edad fueron de 8,8 y 1,8 casos por 100.000 mujeres (3).

El cáncer de endometrio afecta especialmente a mujeres que están en la postmenopausia en un 80 % de los casos, aunque en un 20 % se presenta en la edad fértil, y en un 5% antes de los 40 años. Su manifestación inicial es sangrado uterino anormal, lo que permite su diagnóstico temprano mediante el estudio histológico de una muestra del endometrio y se asocia a un buen pronóstico en un 70-80 % de los casos (1-5).

Este cáncer produce alteraciones en la fertilidad de las mujeres premenopáusicas y también genera morbilidad importante, asociada con el sangrado y la infiltración a órganos vecinos e invasión a distancia cuando es diagnosticado tardíamente o por características intrínsecas de ciertos tipos de tumor que le confieren mayor agresividad. El tratamiento inicial es quirúrgico, se remueve el útero, los anexos y la evaluación ganglionar para no solo hacer la resección del tumor, sino también para definir el pronóstico y establecer el manejo complementario óptimo para cada caso, ya sea observación, hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapias target o combinación de estos (1).

En cuanto a su clasificación, en 1983 Bokhman categoriza los adenocarcinomas endometriales en tipo I y II de acuerdo con sus diferencias en características histológicas, clínicas y pronósticas (5). En la práctica clínica, desde 2016 se ha utilizado la clasificación de las sociedades europeas de ginecología, oncología y radioterapia (ESGO, ESMO, ESTRO) basada en riesgo de recurrencia mediante la combinación entre la clasificación por estadios FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y hallazgos

histológicos (grado, tipo histológico, compromiso del espacio linfovascular) (6).

Si bien esta clasificación mostró importancia pronóstica y capacidad predictiva (6), existen problemas de reproducibilidad de los diferentes grupos histológicos y del grado de diferenciación, siendo estos especialmente importantes entre carcinomas serosos y endometrioides de alto grado, donde las discrepancias llegan a ser de hasta el 30 % (7). Adicionalmente, se observan pacientes con un comportamiento clínico diferente al del grupo de riesgo asignado, demostrando heterogeneidad entre pacientes con características similares, lo que es atribuido a una biología molecular diferencial (8).

En el 2013, el programa *Cancer Genome Atlas* (TCGA) realizó un análisis genómico, transcriptómico y de caracterización proteómica de muestras de tumores y ADN de la línea germinal correspondiente a 373 pacientes con cáncer endometrial; incluidos 307 casos de histología endometriode, 53 casos de tipo seroso y 13 de histología mixta. El análisis identificó cuatro grupos moleculares con pronósticos diferentes: POLE (polimerasa épsilon del DNA) ultramutado, inestabilidad microsatelital hipermutado, alto número de copias, y bajo número de copias (9,10). Sin embargo, esta clasificación se hizo mediante secuenciación genómica completa, la cual requiere laboratorios altamente especializados, y es muy costosa, de tal manera que no es fácil de implementar en la práctica clínica diaria.

La doctora A Talhouk et al., en el 2015 desarrolló el estudio ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) para identificar marcadores subrogados mediante técnicas de inmunohistoquímica para las proteínas que codifican los genes de inestabilidad satelital (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), conocidas como proteínas del complejo MMR (*mismatch repair*), y para la proteína p53, generada por el gen TP53, continuando con la realización de estudio molecular para las mutaciones más frecuentes del POLE (11–14). Esta clasificación estableció cuatro grupos pronósticos diferentes, análogos a la clasificación TCGA: POLE mutado (POLEmut), MMR deficiente (dMMR), p53 anormal (p53abn) y p53wt (wild type) o perfil mutacional

no específico (NSMP - no specific molecular profile) (11,12).

El grupo POLEmut es de excelente pronóstico, comprende entre el 4 al 12 % de todos los cánceres de endometrio, y su detección se hace mediante la secuenciación de los 11 puntos más frecuentemente comprometidos, que corresponden al casi 100 % de las mutaciones del POLE (15–17).

La determinación por inmunohistoquímica de las 4 proteínas mayores del MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), cuya deficiencia es detectada cuando hay una alteración en los genes de inestabilidad microsatelital, con una concordancia de 93 – 95 %, identifica un grupo de pronóstico intermedio (10,15).

El gen supresor TP53 codifica para la proteína p53, cuando está mutado es el grupo de peor pronóstico, correspondiente entre el 8 y 24 % del total (10,18,19). Se detecta por inmunohistoquímica, identificándose como el grupo p53abn, con una concordancia entre p53abn y la mutación del gen TP53 del 90,7 – 92 %;

esta concordancia disminuida es dada especialmente en la detección de los clasificadores múltiples, que si son excluidos dan una concordancia del 94,5 – 95,1% (20–23).

El cuarto grupo se conoce como NSMP o p53wt. Es un grupo en el cual no se detecta ninguna de las otras 3 alteraciones moleculares, siendo el más frecuente (30 a 60 % de todos los casos) (13). Inicialmente se promulgaba como de riesgo intermedio, pero hoy se conoce que es un grupo heterogéneo con diferente pronóstico de acuerdo a la positividad de los receptores hormonales y al grado de diferenciación o cuando tiene histología de los grupos adversos (seroso, células claras, carcinosarcoma) (10,15).

Aproximadamente el 3 a 7 % de todos los carcinomas endometriales manifiestan alteraciones simultáneas en diferentes grupos moleculares (clasificadores múltiples), pudiendo tener alteraciones en 2 o 3 grupos. Se reconoce que su comportamiento clínico en general se asimila más al grupo de mejor pronóstico que lo compone (tabla 1) (15,24).

**Tabla 1.**  
**Subtipos moleculares y clasificadores múltiples**

P53	MMR	POLE	SUBTIPO MOLECULAR DEFINITIVO
Normal	MMR proficiente	Mutado	POLE
Normal	MMR deficiente	No mutado	dMMR
Normal	MMR proficiente	No mutado	NSMP/P53wt
Anormal	MMR proficiente	No mutado	P53abn
Normal	MMR deficiente	Mutado	Doble clasificador → POLE
Anormal	MMR proficiente	Mutado	Doble clasificador → POLE
Anormal	MMR deficiente	No mutado	Doble clasificador → dMMR
Anormal	MMR deficiente	Mutado	Triple clasificador → POLE

**Fuente:** Autores.

Estos nuevos grupos moleculares representan un cambio revolucionario por la alta reproducibilidad, la posibilidad de asignación desde la biopsia inicial a un grupo pronóstico y su potencial para establecer diferentes alternativas de manejo, de acuerdo con los grupos y subgrupos moleculares.

Aunque la clasificación molecular fue integrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en

el 2020, así como recomendada en el enfoque del manejo del cáncer endometrial en consensos y guías internacionales (25–30), demostrándose su costo-efectividad en subgrupos de pacientes (31,32), la implementación universal de esta genera múltiples retos incluso para los países desarrollados, por lo que a la fecha no ha sido adecuadamente implementada en Colombia.



El objetivo de este consenso es dar recomendaciones ajustadas que permitan unificar e implementar la clasificación molecular a nivel nacional bajo un uso racional de recursos y acorde a la disponibilidad de la tecnología para la realización de las pruebas, pues a pesar de que los costos disminuyeron utilizando la subrogación de la secuenciación genética de las pruebas de inmunohistoquímica de las proteínas del MMR y P53, la secuenciación del POLE sigue teniendo un alto costo y requiere de laboratorios especializados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Alcance:** recomendaciones dirigidas a niveles de atención II al IV del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) acordes al contexto colombiano para el enfoque del cáncer endometrial de acuerdo con la clasificación molecular. Para todos los niveles de acciones diagnósticas de inmunohistoquímica. En Nivel III y IV para acciones diagnósticas avanzadas (solicitud de pruebas moleculares), decisiones terapéuticas y remisión a genética.

**Población:** mujeres con cáncer endometrial infiltrante en estadios FIGO 2009 I a IV de cualquier histología.

**Usuarios del consenso:** ginecólogos oncólogos, oncólogos clínicos, oncólogos radioterápicos, patólogos, genetistas, ginecólogos y obstetras, médicos generales.

**Aspectos abordados:** generalidades de clasificación molecular, tipo de panel molecular, estrategia de testeo, estudios anatomopatológicos, enfoque por genetista. Se propone algoritmo especificando el papel de cada especialidad y medicina general.

**Aspectos no abordados:** tipo de tratamiento quirúrgico y esquema de tratamiento adyuvante, complicaciones en el manejo, evaluación económica.

**Procedimiento:** el grupo líder del consenso estuvo compuesto por expertos metodológicos (AF y JR) y temáticos de las áreas de ginecología oncológica (PC, LM, RF), oncología clínica (MP, AH), patología (RP) y genética (AG). Este grupo se encargó de la concepción del consenso definiendo cinco temas

principales para promover la implementación de la clasificación molecular en cáncer endometrial a nivel nacional: a) racionalidad del su uso; b) descripción de pruebas de inmunohistoquímica y genética; c) estrategia de testeo; d) espécimen para evaluación; e) solicitud de pruebas. Con base en esto, se realizó revisión de la literatura, el contacto de panel de expertos seleccionados y formulación de preguntas para recomendaciones, elaborando un cuestionario con matriz para la consolidación y análisis de los resultados en *Google Forms* (Google LLC, Mountain View, CA, USA). Para calificar las preguntas se estableció una escala de 1 a 9, (definiendo 1 como completamente en desacuerdo y 9 como completamente de acuerdo). Se definió consenso con medianas entre 1 y 3 (no recomendado), o entre 7 y 9 (recomendado). Las respuestas no consensuadas (medianas entre 4 y 6) serían llevadas a rondas subsecuentes de votación hasta lograr consenso, previa retroalimentación. Se aplicó una prueba piloto con tres especialistas para determinar la idoneidad del instrumento.

El grupo líder priorizó de manera autónoma las preguntas más importantes para poder promover la implementación de la clasificación molecular acorde al contexto colombiano con base en la revisión de la literatura. Adicionalmente, planteó un algoritmo diagnóstico para poner a consideración durante el consenso.

El grupo desarrollador estuvo conformado por un panel de 36 expertos seleccionados mediante muestreo por conveniencia, teniendo en cuenta representatividad dentro del campo según región geográfica del país y experiencia, convocando especialistas de diferentes regiones de Colombia. Se contactaron representantes de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), del Grupo Colombiano de Investigación en Ginecología Oncológica (G-CIGO), de la Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos (ACGO), de la Sociedad Colombiana de Patología (ASOCOLPAT), de la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas (ACMGen) y de la Asociación Colombiana de genética Humana (ACGH).

*Metodología del Consenso*

El 2 de abril de 2022 se realizó la reunión presencial de consenso nacional en la ciudad de Bogotá D.C, Colombia. La metodología empleada fue una modificación de la técnica de grupo nominal. Se desarrollaron 5 etapas.

Etapa 1: se realizaron presentaciones magistrales, se expuso la evidencia científica basada en la revisión de la literatura descrita. Se detallaron los puntos de controversia para la implementación de la clasificación molecular a nivel nacional, partiendo de una propuesta inicial de algoritmo diagnóstico.

Etapa 2: Se establecieron 8 mesas de trabajo de acuerdo con la cobertura de atención de pacientes por regiones (Suplemento 1). En cada mesa se discutieron los diferentes pasos de la propuesta en términos de asertividad académica, factibilidad de ejecución, recursos tecnológicos, económicos y administrativos. Posteriormente se incitó al diálogo deliberativo con intervenciones abiertas por cada grupo regional, manifestando experiencias, observaciones, dificultades y alternativas según contexto. A su vez, se habilitó un tiempo de contraargumentos liderado por un facilitador del grupo líder.

Etapa 3: se pusieron a consideración del panel las preguntas estructuradas, permitiéndose modificaciones a las mismas hasta determinar las preguntas consensuadas para la votación (suplemento 2). Se envió el cuestionario en formato *Google Forms* a cada correo electrónico de los participantes mediante enlace de única respuesta, realizándose la primera ronda de votación.

Etapa 4: los expertos metodológicos (AF y JR) realizaron el análisis cuantitativo de las respuestas de los panelistas durante la reunión y se socializaron los resultados de la votación anónima en tiempo real en términos de mediana y rangos de votación. Todas las preguntas/recomendaciones fueron producto de "opinión de expertos", siendo cada una ratificada por el panel, terminando la reunión.

Etapa 5: a las 3 semanas se realizó segunda ronda de votación vía email de la pregunta no consensuada a través de la plataforma de *Google Forms*, con la misma modalidad de la primera ronda.

Finalmente, el grupo líder elaboró el manuscrito. Se envió el documento final a todos los participantes para obtener las últimas retroalimentaciones y confirmar la aceptación de este.

La síntesis de la información se realiza presentando primero la pregunta a contestar, luego la recomendación sin matiz de la fortaleza de esta. Las recomendaciones finales dan respuesta a las preguntas del consenso que se agrupan de acuerdo con su temática (como preguntas relacionadas) bajo una pregunta general, con el fin de concretar la información y minimizar el número de recomendaciones. Luego se presenta la justificación de la recomendación que surge del consenso de expertos y es soportada por las diferentes referencias derivadas de la búsqueda de la literatura, e incorpora consideraciones de tipo local que hacen los expertos. Por último, se presenta una subsección de "otras consideraciones" en la cual se describen las controversias o vacíos del conocimiento relativos a la evidencia que soporta la recomendación cuando hay lugar. Teniendo en cuenta el tipo de metodología aplicada a este consenso informal no se realizó evaluación del riesgo de sesgos, tampoco evaluación de la calidad metodológica, ni evaluación de la certeza en la evidencia. Adicionalmente, se presenta el ajuste del algoritmo diagnóstico propuesto basado en las recomendaciones finales del consenso.

En el material suplementario se presenta información sobre la distribución de las mesas de trabajo en el consenso de acuerdo con la cobertura de atención de pacientes a nivel nacional y el cuestionario en el formulario *Google Forms* votado por el grupo desarrollador.

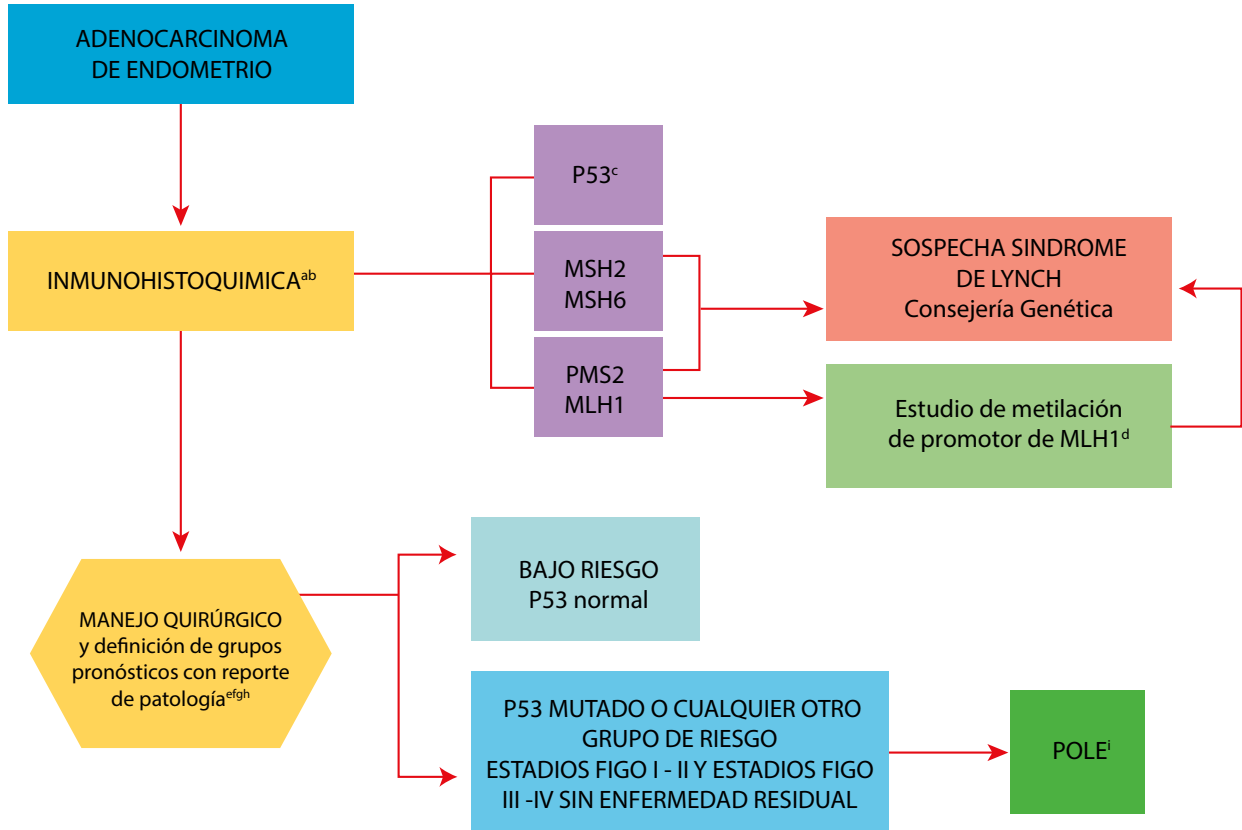
*Aspectos éticos.* No se requirió la aprobación del Comité de Ética para este consenso, debido a que no se realizó ninguna intervención a sujetos de investigación humanos o animales.

## RESULTADOS

Treinta y seis especialistas participaron en el consenso comprendiendo 12 patólogos oncólogos (33,3 %), 11 ginecólogos oncólogos (30,6 %), 6 oncólogos clínicos (16,7 %), y 7 genetistas (19,4 %).

Más del 80 % de los especialistas llevaban más de 6 años de práctica oncológica y de estos el 41,7 % se encontraban ejerciendo la especialidad por más de 10 años. El 50 % de los especialistas trabajan en

Bogotá y Cundinamarca, donde se atienden pacientes remitidas de las regiones Andina, Insular, Amazonía y Orinoquia. El otro 50 % provenían de otras regiones del país (suplemento 1).



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular cáncer de endometrio.**

- Patología en biopsia/legrado.
- Solicitud por parte de médico general, ginecólogo y obstetra, o ginecólogo oncólogo (quien primero reciba reporte de patología biopsia/legrado) de 10 marcadores de inmunohistoquímica que incluirán los de la clasificación molecular y receptores de estrógenos y progestágenos. Los marcadores adicionales quedan a discreción del patólogo de ser requeridos para diagnóstico de subtipo histológico. Los resultados de los marcadores de inmunohistoquímica deben ser reportados de acuerdo con las recomendaciones de la CAP.
- Si el patólogo identifica sobreexpresión de p53 debe realizar y reportar inmediatamente HER2 por inmunohistoquímica de acuerdo con las recomendaciones de la CAP.
- Idealmente solicitud por parte de especialista en genética; no obstante, en regiones donde no haya disponibilidad oportuna de la especialidad puede ser solicitado por otras especialidades.
- Debe fijarse la pieza uterina en formol inmediatamente se realice exéresis en un recipiente suficiente, tapando la totalidad de la pieza con formol.
- Se recomienda que los patólogos incluyan en el reporte de patología todos los ítems indicados por la CAP;
- Por ginecólogo oncólogo al revisar la patología; otro especialista del área oncológica en caso de recibir el informe de patología de primeras
- Se puede realizar el estudio de inmunohistoquímica en la pieza de histerectomía en caso de no disponibilidad de la biopsia inicial, cambio abrupto en la histología, componente nuevo mixto o material inicial insuficiente o insatisfactorio para la clasificación.
- Sujeto a disponibilidad del recurso.

**Fuente:** Autores.



Inicialmente, se habían priorizado once preguntas, de las cuales se descartaron dos, se ajustaron cinco, y finalmente se adicionaron ocho, esto con el fin de que cada votación fuese muy específica; quedando al final 17 preguntas consensuadas para la votación (suplemento 2).

En la primera ronda de votación hubo una participación del 100 % y se obtuvo acuerdo en 16 de las 17 preguntas. La pregunta número 17 requirió una segunda ronda de votación, logrando participación del 86,1 % (n=31) del panel convocado, obteniendo consenso en la recomendación.

Basados en las recomendaciones que se presentan a continuación se propone seguir un algoritmo para el diagnóstico molecular en el país (figura 1) donde se realiza inicialmente inmunohistoquímica en paralelo a la biopsia/legrado endometrial de todas las pacientes con cáncer de endometrio independientemente del estadio. Posteriormente, se clasifican las pacientes según los grupos pronósticos ESGO/ESTRO/ESP (*European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology*) (27), de acuerdo con la patología quirúrgica definitiva, definiendo solicitar el POLE a todos los casos con p53 mutado o grupos de riesgo pronóstico intermedio, alto-intermedio y alto.

## RECOMENDACIONES

### Pregunta 1

¿En qué casos y cómo se recomienda realizar la clasificación molecular en el cáncer de endometrio?

*Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

- 1.1. ¿Se recomienda la clasificación molecular en todos los carcinomas de endometrio? Votación del consenso (mediana 9;7-9).
- 1.2. ¿Teniendo en cuenta la accesibilidad y rendimiento, se recomienda que se usen los marcadores de inmunohistoquímica como resultados subrogados del perfil molecular inicialmente propuesto en la clasificación del TCGA? Votación del consenso (mediana 9;7-9).

### Recomendación 1

Se recomienda realizar la clasificación molecular en todos los carcinomas endometriales utilizando los

marcadores de inmunohistoquímica como resultados subrogados del perfil molecular inicialmente propuesto en la clasificación del TCGA.

### Justificación

Las sociedades europeas (ESMO, ESGO, ESTRO) y americanas (ASCO, SGO) han establecido guías de manejo basadas en el perfil molecular (27,28,33), por lo que es recomendado realizar dicho perfil en todos los cánceres de endometrio; aproximación que comparte el consenso de expertos.

Desde la clasificación en 1983 de los carcinomas endometriales en dos subtipos : estrógeno dependientes tipo 1 y estrógeno independientes tipo 2 (5), el avance más importante ha sido la nueva clasificación molecular (9,11–13,15). Permite no solo una mejor división de la enfermedad en 4 grupos con pronóstico diferente, sino también la oportunidad de mejorar el abordaje terapéutico basado en el perfil molecular de cada grupo (8). Los resultados de estudios recientes con inmunoterapia soportan la importancia de los biomarcadores moleculares para clasificar los carcinomas endometriales con el propósito de refinar el manejo oncoespecífico y evitar el sobre y subtratamiento (34–38).

El uso de los marcadores de inmunohistoquímica es considerada como la aproximación adecuada teniendo en cuenta la alta concordancia entre pruebas, permitiendo clasificar pacientes con cáncer de endometrio en los cuatro subtipos moleculares clínicamente relevantes antes mencionados, derivados de la popular clasificación ProMisE (9,11–13,15). El estudio de inmunohistoquímica tiene aplicación en la práctica clínica de rutina para evaluar la expresión proteica de MMR y p53 como resultados subrogados de alteraciones a nivel genómico (20,21,39,40). La concordancia entre la expresión de la proteína p53 y las mutaciones del gen TP53 es del 92 y el 95 %, siendo reproducible y, por lo tanto, pudiendo brindar buen rendimiento como clasificador (20–23). La falta de expresión de proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 por inmunohistoquímica ha demostrado una sensibilidad y especificidad de 83 a 91 % y de 83 a 89 %, respectivamente, para el diagnóstico de

dMMR, y uno de los beneficios adicionales es que puede guiar los estudios germinales hacia un gen específico (41,42). Para la evaluación de mutaciones POLE no existe un marcador subrogado por esta técnica (41).

Pese a que estos rendimientos no son perfectos, los cuatro subgrupos moleculares, aunque no idénticos, son análogos a los del TGCA, y han demostrado ser igualmente pronósticos en términos de supervivencia (13); por lo que este abordaje representa el mejor método disponible, habiéndose adoptado en la clínica a nivel mundial al ser más sencillo y menos costoso (13,26–28).

El panorama colombiano confiere unos retos específicos; este es un país carente de recursos en salud en general, con inequidad en acceso al sistema de salud, limitación de remisiones oportunas, tiempos de diagnóstico e inicios de tratamiento muy prolongados (43). Por todo lo anterior, es conveniente que se implemente una clasificación que pueda utilizar recursos ya ampliamente disponibles en el país como la inmunohistoquímica (44,45), no solo ahorrando recursos sino también facilitando el trámite administrativo.

#### *Otras consideraciones*

Algunos autores no comparten esta aproximación, proponen abordajes que plantean el ahorro máximo de recursos, enfocándose solo en realizar pruebas de clasificación molecular en pacientes con cáncer de endometrio que puedan beneficiarse de un cambio potencial en la conducta terapéutica adyuvante actual (46,47).

Es importante anotar que en las regiones en las cuales no estén disponibles los recursos para hacer la clasificación molecular, la clasificación de riesgo que se debe utilizar es la clasificación basada en los criterios FIGO y los criterios histológicos (6,27,28). La ESMO recomienda que, en esta fase de transición clasificatoria, en tanto existan estas dos formas de clasificación, conviene especificar el sistema de clasificación utilizado, proponiendo que en tumores en los cuales no es posible realizar

el perfil molecular completo se especifiquen como cánceres endometriales no especificados (*EC not otherwise-specified EC-NOS*) (28).

#### *Pregunta 2*

¿Cuál es la estrategia de testeo recomendada para la clasificación molecular?

#### *Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

- 2.1. ¿A nivel nacional se recomienda iniciar la estrategia secuencial de testeo por los marcadores de inmunohistoquímica en todas las pacientes, y definir la solicitud del POLE (si se encuentra disponible) de forma diferida de acuerdo con la clasificación de riesgo basado en la pieza quirúrgica? Votación del consenso (mediana 9; 2-9).
- 2.2. ¿Se recomienda solicitar simultáneamente los marcadores de inmunohistoquímica p53, MLH1, MSH 2, MSH6 y PMS2? Votación del consenso (mediana 9; 3-9).

#### **Recomendación 2**

Se recomienda la estrategia secuencial de testeo iniciando por los marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH 2, MSH6, PMS2) simultáneamente en todas las pacientes, y definir la solicitud del POLE (si se encuentra disponible) de forma diferida, de acuerdo con la clasificación de riesgo basado en la pieza quirúrgica.

#### *Justificación*

Definir la estrategia de testeo requiere un análisis académico, de factibilidad administrativa, logística, económica y de oportunidad de acuerdo con el contexto presente en el SGSSS colombiano. Se busca maximizar la implementación del algoritmo propuesto (figura 1).

La decisión de realizar un testeo secuencial que inicia con los marcadores de inmunohistoquímica radica en dos razones fundamentales: la primera, que la inmunohistoquímica se encuentra disponible en muchos lugares en el orden nacional, permitiendo una implementación más fácil y efectiva a corto plazo; la segunda, se debe dejar la solicitud de POLE de

acuerdo con el grupo de riesgo de la paciente con la patología definitiva de la pieza quirúrgica para minimizar costos (ver siguiente recomendación).

En cuanto a la inmunohistoquímica, si bien las estrategias de solicitud de marcadores en secuencia propuestas por otros grupos (Imboden, Betella) podrían ahorrar el gasto de cada marcador (46,47), se consideró una estrategia poco práctica para el país, pues ya se encuentra instaurado a nivel nacional que la solicitud de la inmunohistoquímica se realiza usualmente por bloques de marcadores con costos relativamente fijos (lo que sería difícil de modificar). Además, se debe tener en cuenta que pedir estas pruebas en secuencia aumentaría el número de citas médicas requeridas, trámites administrativos y tiempos de resultados que también en conjunto podrían implicar mayor coste global.

Por tanto, es más eficiente en nuestro contexto la inmunohistoquímica en simultáneo o paralelo, pues desde el punto de vista logístico y administrativo permitiría una adecuada implementación a corto plazo de la clasificación molecular.

En concordancia con lo anterior, la reciente publicación de Talhouk et al. establece una clasificación molecular selectiva (ProMisE-S), solicitando inmunohistoquímica para MMR y p53 desde la biopsia inicial en todos los casos bajo los mismos argumentos mencionados (48).

#### *Otras consideraciones*

Desde la incorporación de la clasificación molecular por las sociedades internacionales más relevantes, se han discutido diferentes estrategias de testeo. Tanto la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como la guía de ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomiendan el algoritmo secuencial partiendo de POLE (26,28,29). De esta forma, se clasifican las pacientes según el subtipo molecular que dictamina el pronóstico, sin necesidad de correr todas las pruebas, pero esto implica la realización de POLE en todos los casos con el consecuente alto costo. Tanto la ESMO como la ESGO/ESTRO/ESP de 2020 son claras en que idealmente el perfil molecular debe realizarse completo a todos los pacientes para

conocer los clasificadores múltiples, pero esta última aclara que podría omitirse la realización de POLE en algunos casos (ver siguiente recomendación) (27,28).

Al centrarse específicamente en los marcadores de inmunohistoquímica para MMR, la guía europea propone como alternativa costo efectiva un estudio simplificado realizando primero PMS2 y MSH6, y solo si hay anormalidad realizar MLH1 y MSH2 (27). No obstante, como se mencionó previamente, esto carece de practicidad en nuestro contexto. El planteamiento de Imboden et al., también supone una economía máxima de recursos, al realizar inmunohistoquímica para proteínas MMR solo en histología endometrioide p53abn (7.7% de pacientes) (46). Sin embargo, es la visión del consenso que todos los casos de cáncer endometrial deben ser sometidos a testeo MMR, ya que la dMMR es uno de los marcadores predictivos de buena respuesta a terapias dirigidas (*target e inmunoterapia*) tanto en primera línea como en recurrencia, lo que comparten Betella et al. (47). Además, estos pacientes tendrían indicación de evaluación para síndrome de Lynch, y el estado MMR puede definir adyuvancias clásicas diferenciales (38,49–52).

Respecto a la inmunohistoquímica para p53, al no ser realizada en subtipos no endometrioides y solo realizar POLE como sugiere Imboden et al., se desconocería la importancia de esta para definir pruebas adicionales en estudios que determinan terapias *target* (anticuerpos monoclonales, ARID1a, mTOR, entre otros) (46). Además, el ahorro teórico de 17,1% en la inmunohistoquímica para p53, según Imboden, sería realmente menor, considerando que este marcador es frecuentemente necesario para la subclasificación histológica en cánceres de alto grado (46). Esto último tampoco es tenido en cuenta por Betella et al., quienes sugieren que al realizar p53 exclusivamente en estadios tempranos disminuye la necesidad del test en un 27 %, pues el marcador no define conducta terapéutica para estadios tardíos (47).

#### *3. Pregunta general*

¿En qué situaciones clínicas está indicado solicitar el POLE?

*Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

- 3.1. ¿Se recomienda que sea el ginecólogo oncólogo quien solicite el POLE (si se encuentra disponible) desde que se recibe el informe de patología quirúrgica? Votación del consenso (mediana 9; 1-9).
- 3.2. ¿Se recomienda que el análisis de mutación de POLE (si se encuentra disponible) se omita solo en pacientes con carcinoma endometrial de bajo riesgo según clasificación ESGO? Votación del consenso (mediana 9;1-9).
- 3.3. ¿Se recomienda solicitar POLE en todos los cánceres endometriales de estadio I-II, excepto los de bajo riesgo? Votación del consenso (mediana 9; 1-9).
- 3.4. ¿Se recomienda solicitar POLE en todos los cánceres endometriales de estadio III-IV sin enfermedad residual? Votación del consenso (mediana 9; 1-9).
- 3.5. ¿Se recomienda que la clasificación molecular en histología no endometriode se realice solicitando únicamente POLE (sin inmunohistoquímica)? Votación del consenso (mediana 2; 1-9).

**Recomendación 3**

Se recomienda que sea el ginecólogo oncólogo quien solicite el POLE (si se encuentra disponible) de acuerdo con el reporte de patología definitivo. Esta prueba se debe solicitar a todos los cánceres endometriales de estadio I-II, excepto los de bajo riesgo (estadio IA endometriode de bajo grado sin invasión linfovascular p53 normal) y estadio III-IV sin enfermedad residual, sin afectar la solicitud de los marcadores moleculares subrogados por inmunohistoquímica de acuerdo a la histología. El consenso propone que la solicitud del POLE se realice posterior a la inmunohistoquímica y de acuerdo con la clasificación del riesgo según las categorías establecidas por la guía ESGO/ESTRO/ESP del 2020 (27).

*Justificación*

Usualmente, durante el control postquirúrgico el ginecólogo oncólogo es quien tiene el primer acceso

al reporte patológico definitivo del espécimen quirúrgico tras la cirugía oncológica. Por esto, se propone que sea este especialista quien debe hacer primero la clasificación del riesgo para poder determinar si se debe solicitar el POLE, y proceder con el trámite para disminuir demoras en la formulación de adyuvancia. En la situación en que sea otro especialista del área oncológica quien reciba de primeras el informe de patología, sería necesario que este efectuara la categorización del riesgo y estableciera la solicitud de la prueba.

Ahora bien, es claro que reducir el número de pacientes a quienes se les realiza POLE generará el mayor impacto en términos de disminución de costos, pero decidir a quién no realizar la prueba requiere un análisis profundo. Tener una mutación en POLE se asocia con un muy buen pronóstico de base. Para estadios tempranos, de las 143 pacientes con cáncer endometrial en estadio I de la cohorte de Vancouver, 12 eran POLEmut (8,4 %) y 5 tenían histología grado 3 de alto riesgo (42 %); sin embargo, ninguna paciente de este grupo presentó recaída o muerte durante 5 años de seguimiento, independientemente de la adyuvancia (11). Igualmente, la iniciativa TransPORTEC mostró que 14 de 116 pacientes (12 %) que eran POLEmut, tuvieron una supervivencia global (OS) a 5 años del 93 % (19). Bajo estos resultados pronósticos favorables, el POLE define qué pacientes con estadios I y II de riesgo intermedio a intermedio alto no se benefician de tratamiento adyuvante con quimio o radioterapia, consolidándose como una herramienta clave para el de-escalamiento terapéutico (27,49–51).

Sin embargo, en los adenocarcinomas de bajo riesgo (estadio IA endometriode de bajo grado sin invasión linfovascular p53 normal según la guía ESGO/ESTRO/ESP 2020) (27) que oscila entre el 37,2 % y 42,4 % de todos los casos de cáncer endometrial, la realización del POLE solo brindaría información pronóstica, careciendo de valor como determinante terapéutico; pues independientemente del POLE, no está indicada ningún tipo de adyuvancia per se en esta categoría, dada una supervivencia relativa a 5 años por arriba del 94,6 % (27,46,47,53).

Es por esto que el consenso considera abstenerse de realizar POLE en este grupo. Lo anterior es apoyado por los grupos de Imboden y Betella (46,47).

Al enfocarnos en la enfermedad localmente avanzada, el consenso considera la solicitud de POLEmut en estadio III-IVA sin enfermedad residual (al igual que en carcinoma de células claras con invasión miometrial estadio I-IVA dMMR o NSMP), teniendo en cuenta que no se disponen de datos suficientes para asignar a estos pacientes a un grupo de riesgo pronóstico en la clasificación molecular; este concepto es compartido por Concin et al. (27). En estos escenarios se recomiendan registros prospectivos, ya que el estudio molecular de POLE en estos pacientes, permitirá en un futuro conocer con claridad su pronóstico y poder asignar categorías de riesgo, y quizás definir cambios terapéuticos (27). Para estadios III-IV con enfermedad residual (avanzados - metastásicos) no se recomienda realizar POLE, ya que independientemente del mismo, son un grupo que indefectiblemente requerirá adyuvancia o tratamiento paliativo médico.

Como consideración final, si no es posible realizar el POLE en los casos recomendados por falta de disponibilidad, se estará dejando de diagnosticar al grupo de mejor pronóstico y, por tanto, la clasificación de los grupos moleculares en ese escenario siempre estará incompleta. No se desconoce, de todas formas, que actualmente el POLE se sigue teniendo que realizar mediante estudios de secuenciación genómica costosos, y aun su realización implica laboratorios especializados no fácilmente disponibles en el país. No obstante, se espera que ante una demanda cada vez mayor, más laboratorios dispongan de las plataformas necesarias con la consecuente disminución de costos que permitan su implementación a nivel nacional.

#### *Otras consideraciones*

Algunas guías sugieren que el POLE debería realizarse en todos los casos como marcador pronóstico (26–28). No obstante, aunque se están desarrollando pruebas SNaPshot para POLE que son más sencillas y económicas, el estudio molecular de

dicho gen continúa teniendo costo elevado para la población colombiana, limitando su implementación generalizada (54).

Otros investigadores están de acuerdo en limitar la realización del POLE, pero con propuestas que difieren a la recomendación del consenso actual. Por ejemplo, el algoritmo ProMisE-S es prácticamente una propuesta igual al ProMisE, con la diferencia que las pacientes con dMMR se salen de la categoría de bajo riesgo y, por tanto, requieren POLE, lo que va en contravía con ESGO/ESTRO/ESP (27,48). La literatura muestra datos controversiales del pronóstico de MSI en bajo riesgo (40,55–57), requiriéndose estudios específicos en este pequeño subgrupo de pacientes para determinar la aproximación más apropiada; por lo tanto, el consenso mantiene la definición de bajo riesgo de la guía ESGO/ESTRO/ESP 2020) (27).

Por otra parte, Imboden y Betella et al. proponen no realizar ninguna clasificación molecular incluido el POLE en ningún estadio III o IV (excepto MMR en la propuesta de Betella), ya que actualmente estos estadios se siguen tratando con quimioterapia y radioterapia a pesar de la clasificación molecular, lo que proporcionaría una reducción absoluta de 67 % en la realización del estudio genético (teniendo en cuenta la no solicitud en estadio IA bajo riesgo); siendo una reducción de 19,6 % más comparada con la conducta recomendada de este consenso (46,47). Sin embargo, esta propuesta desconoce las posibilidades de manejos de segunda línea en pacientes P53abn que tengan sobreexpresión de HER2 y alteraciones de la recombinación homóloga, así como la posibilidad de manejos con radioterapia única en dMMR, el uso de la inmunoterapia en primera y segunda línea y los diagnósticos de síndrome de Lynch en 10 % de este grupo. También descarta la posibilidad a futuro de de-escalar el tratamiento en pacientes POLE en estadios de alto riesgo, según resultados esperados de estudios en curso y en desarrollo (49), e igualmente impide la evaluación de clasificadores múltiples que permiten asignar los grupos moleculares de manera precisa (24).

Además, el grupo de la universidad de Karolinska (Imboden) propone realizar POLE sin los otros marcadores moleculares en los carcinomas no



endometrioides en los estadios I y II (46). Sin embargo, esta última iniciativa resta la importancia de clasificar el 33 % de pacientes que comprenden histología no endometriode (14). Si bien esta propuesta de división histológica para la solicitud de pruebas moleculares fue parte crítica en la discusión del consenso, conllevando a dos rondas para la recomendación actual. Parte de los argumentos adicionales por los cuales se llegó a un consenso en contra fueron: i). Que cuando se realiza únicamente POLE en los estados I y II se asume que el resto son P53abn (lo cual no es cierto); ii). Que en la histología no endometriode se desconoce la posibilidad de diagnóstico de MMR deficitario (entre 8,3 y 25,7 % de pacientes) y de NSMP (18), que tienen manejos y pronósticos diferentes; y iii). la posibilidad de establecer subgrupos en cada grupo molecular. Teniendo en cuenta todo lo anterior, el consenso no recomienda seguir esta estrategia.

#### *Pregunta 4*

- 4.1. ¿Qué otros marcadores de inmunohistoquímica convendría realizar simultáneamente?
- 4.2. ¿Se recomienda solicitar inicialmente receptores hormonales en conjunto con los otros marcadores de inmunohistoquímica para pacientes con cáncer endometrial? Votación del consenso (mediana 9; 1-9).
- 4.3. ¿Se recomienda la realización de HER2 en pacientes con p53abn, independiente del estadio? Votación del consenso (mediana 9; 5-9).

#### **Recomendación 4**

Se recomienda realizar simultáneamente con los otros marcadores de inmunohistoquímica la prueba para receptores hormonales en todas las pacientes con cáncer endometrial y el HER2 en las pacientes con p53abn.

Consideración de buena práctica: el patólogo debe realizar la prueba de HER2 de inmediato en los tumores con p53abn, aprovechando el bloque de marcadores de inmunohistoquímica ya autorizado.

#### *Justificación*

Conocer el estado de los receptores hormonales en cáncer de endometrio es útil, pues su positividad confiere mejores desenlaces, por lo que el colegio

americano de patólogos – CAP (College of American Pathologists) y las guías NCCN recomiendan su evaluación (26,58,59). Recientemente, Vermij et al. describieron que el grupo NSMP podría contener subgrupos de clasificación, en donde aquellos que presentan positividad de ambos receptores hormonales son de mejor pronóstico, exhibiendo características más favorables como histología endometriode de bajo grado sin sobreexpresión de la molécula de adhesión celular L1 (L1CAM) (60). Además, los receptores hormonales ayudan a seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de hormonoterapia, la cual es precisamente más efectiva cuando hay expresión tumoral de estos (6,61).

Respecto al marcador HER2 (ERBB2), vale la pena recordar que es una tirosina kinasa involucrada en el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular. ERBB2 se encuentra amplificada, aproximadamente, entre el 25 y 45 % de los carcinomas serosos uterinos de alto grado, y se correlaciona con peor pronóstico (62,63). Cabe resaltar que HER2 guarda más relación estrecha con el subgrupo P53abn que con un subtipo histológico particular (64,65). Análisis retrospectivos informan que estos cánceres HER2 positivos, incluso en estadio temprano, presentan más recurrencias (50,0 % vs 16,9 %;  $p=0,001$ ), peor supervivencia libre de progresión (PFS) (aHR 3,50, 95 %CI 1,84–6,67) y sobrevida global (SG) (aHR 2,00, 95 %CI 1,04–3,88) en comparación con los HER2 negativos (66). Adicionalmente, la detección de pacientes HER2 positivo confiere una oportunidad para el uso de terapias dirigidas. Es así como un estudio fase II con 61 pacientes con carcinoma seroso de alto grado, HER2 positivos, estadio III -IV informa que los pacientes que recibieron quimioterapia más trastuzumab tuvieron mejor PFS (12,9 vs 8,0 meses; HR = 0,46; 90 % CI, 0,28–0,76) y OS (29,6 vs 24,4 meses; HR = 0,58; 90 % CI, 0,34–0,99) en comparación con el grupo sin trastuzumab (67). Además, el ensayo DESTINY-PanTumor02, evaluó el tratamiento con trastuzumab deruxtecan (T-DXd) demostrando tasas de respuesta del 84,6 % en pacientes con carcinoma endometrial con expresión de Her2 3+ por inmunohistoquímica

y del 47,1 % en Her2 2+ por inmunohistoquímica (68). Dicha terapia es actualmente recomendada por la NCCN (26).

Teniendo en cuenta nuevamente la realización de inmunohistoquímica por bloques de marcadores en nuestro país, y que tanto los receptores hormonales como el HER2 han demostrado ser también marcadores pronósticos y predictivos, se considera conveniente incluir desde el inicio su realización junto con los otros marcadores moleculares recomendados en esta guía, con el fin de favorecer un diagnóstico oportuno y evitarle sobrecostos al sistema.

Además, no es infrecuente que en nuestro medio se pierda la oportunidad de realizar revisión de placas e inmunohistoquímica a posteriori, siendo así el momento del diagnóstico la mejor oportunidad para obtener esta información en el país.

#### *Otras consideraciones*

Con la revolución que ha generado la clasificación molecular, y el gran potencial predictivo de la misma, se encuentran en curso ensayos clínicos que evalúan adyuvancia de acuerdo con el perfilamiento molecular. De hecho, el estudio RAINBO contiene en uno de sus brazos la evaluación de respuesta al manejo con hormonoterapia en el subgrupo molecular NSMP, ratificando la importancia de realizar estos marcadores de inmunohistoquímica adicionales (49).

#### *Pregunta 5*

¿En qué muestra histológica debe realizarse la clasificación molecular y cómo debe reportarse?

#### *Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

- 5.1. ¿Se recomienda que los marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) sean realizados en una adecuada muestra inicial de biopsia endometrial o legrado si esta se encuentra disponible? Votación del consenso (mediana 9; 6-9).
- 5.2. ¿Se recomienda en caso de discrepancia de la histología de la biopsia endometrial/legrado vs pieza quirúrgica, o inmunohistoquímica inicial

no concluyente, considerar repetir el perfil molecular? Votación del consenso (mediana 9 (7-9).

- 5.3. ¿Se deben reportar los marcadores de inmunohistoquímica en el resultado de patología de acuerdo con las recomendaciones del College of American Pathologists (CAP)? Votación del consenso (mediana 9; 7-9).

#### **Recomendación 5**

Se recomienda que los marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) se realicen en la biopsia/legrado endometrial inicial cuando la muestra es adecuada y está disponible. En caso de inmunohistoquímica inicial no concluyente o discrepancias histológicas entre la patología inicial y definitiva, se recomienda repetir el perfil molecular en la patología quirúrgica. Los marcadores de inmunohistoquímica deben reportarse en el informe de patología de acuerdo con las recomendaciones del CAP, independientemente del tipo de muestra.

#### *Justificación*

La clasificación molecular realizada en especímenes de histerectomía tiene un alto grado de concordancia con las muestras obtenidas en biopsias o curetajes endometriales (kappa de 0,86; IC 95 % 0,72-0,93) (69,70). Teniendo en cuenta esta alta concordancia, se considera que es conveniente contar con los resultados de inmunohistoquímica desde un inicio, toda vez que brinda información valiosa. Incluso este perfilamiento inicial puede ser el único material de pacientes que no puede someterse a una histerectomía (70).

Adicionalmente, de acuerdo a la experiencia de los patólogos participantes del consenso, ocasionalmente pueden existir problemas en la fijación y almacenamiento de especímenes quirúrgicos grandes como el útero, generando artefactos o tejido inadecuado para evaluación; mientras que en la mayoría de los casos el tejido proveniente de biopsia o curetaje endometrial se encuentra bien preservado, lo que apoya aún más la

recomendación de realizar la inmunohistoquímica en este último tipo de espécimen. Sin embargo, se puede realizar el estudio en la pieza de histerectomía en caso de no haber disponibilidad de la biopsia inicial o si el tejido inicial fue insuficiente o insatisfactorio para la clasificación.

Además, se recomienda repetir el perfil molecular en aquellos casos en donde el estudio inicial de inmunohistoquímica no fue concluyente, bien sea por las características del tejido inicial (mala calidad del tejido, pobre representación del tumor) o por problemas de la prueba de inmunohistoquímica. También se debe repetir en los casos donde haya discrepancia en la histología de la patología inicial y la pieza quirúrgica, ya que podría haber representación de solo un componente en tumores de histología mixta.

El CAP ha establecido unas guías claras de reporte de biomarcadores (58). En la actualidad, muchos de los reportes de inmunohistoquímica que se reciben en la práctica clínica no son uniformes y a veces tienen terminología imprecisa que dificulta la interpretación de los resultados. Por esto, es necesario que siempre se reporten los resultados con un sistema unificado, universal y completo que garantice la adecuada interpretación de estos.

#### *Pregunta 6*

¿Qué pruebas genéticas adicionales podrían ser requeridas de acuerdo con la clasificación molecular y cuándo debe remitirse a la paciente a genética?

#### *Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

- 6.1. ¿En pacientes con alteración MLH1 y PMS2 se recomienda realización de estudio de metilación de promotor de MLH1? **Votación de consenso (mediana 9; 7-9).**
- 6.2. ¿Se recomienda que todas las pacientes con déficit de MMR sean enviadas a genética para descartar síndrome de Lynch? **Votación de consenso (mediana 9; 5-9).**

#### **Recomendación 6**

Se recomienda realizar estudio de metilación de promotor de MLH1 en pacientes con pérdida de expresión de MLH1 en la inmunohistoquímica

acompañado o no de pérdida de expresión de PMS2. Todas las pacientes con déficit de MMR deben ser enviadas a genética para descartar síndrome de Lynch.

#### *Justificación*

Alrededor del 20 % de los cánceres endometriales no seleccionados tienen ausencia de una o más proteínas del complejo MMR (principalmente MLH1-PMS2). Esta deficiencia de MMR puede corresponder a una alteración somática (debida principalmente a hipermetilación del promotor del gen MLH1 en un 70 % de los casos, o a dobles mutaciones somáticas en alguno de los genes del complejo MMR) o a síndrome de Lynch. Dada la alta tasa de hipermetilación de dicho gen, las guías internacionales como NCCN y Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer (CGA-IGC) recomiendan realizar la evaluación de metilación del promotor del gen MLH1 en los pacientes cuyos tumores tienen un patrón inmunohistoquímico de pérdida de expresión de MLH1 acompañado o no de pérdida de expresión de PMS2, con el fin de evaluar si se trata de una alteración somática (presencia de hipermetilación del promotor), lo cual descartaría síndrome de Lynch (71,72). En los casos de pérdida aislada de expresión de PMS2 no hay indicación de realizar metilación de promotor MLH1(72) .

De esta forma, la evaluación de proteínas MMR mediante inmunohistoquímica es una estrategia de tamización para síndrome de Lynch y se recomienda que estas pacientes sean remitidas a valoración por genética para definir la estrategia que permita confirmar/descartar este síndrome (estudio somático de metilación del promotor del gen MLH1 o estudio de mutaciones en línea germinal) (71). El profesional en genética es la persona ideal para hacer la evaluación de los síndromes de cáncer hereditario, debido a que realizará una evaluación completa de la historia familiar mediante la elaboración de un árbol genealógico, esto permitirá establecer si es necesaria la evaluación germinal y de cuáles síndromes (en ocasiones es pertinente hacer estudio simultáneo de múltiples síndromes de cáncer hereditario), y

realizará un adecuado proceso de asesoramiento genético pre-test y post-test (71).

#### *Otras consideraciones*

Pese a que hacer un adecuado abordaje inicial a los síndromes de cáncer hereditario podría evitar sobrecostos (al evitar la solicitud de estudios germinales innecesarios actuales o evitar la necesidad de hacer estudios germinales complementarios futuros), en lugares de acceso limitado a la especialidad de genética, la solicitud de las pruebas para evaluación de línea germinal podría ser realizada por uno de los especialistas a los cuales la paciente tiene acceso.

#### *Pregunta 7*

¿Deben tomarse decisiones de adyuvancia basados en la clasificación molecular en la actualidad?

#### *7.1. Preguntas relacionadas evaluadas en el consenso*

¿Por el momento, se recomienda tener en cuenta la clasificación molecular, además de los criterios clásicos para la toma de decisiones de adyuvancia?  
Votación del consenso (mediana 9; 7-9).

#### **Recomendación 7**

Se recomienda tener en cuenta la clasificación molecular, además de los criterios histopatológicos clásicos para la toma de decisiones de adyuvancia, tal como los incorpora la clasificación de los grupos pronósticos de la guía ESGO/ ESTRO/ESP del 2020.

#### *Justificación*

La clasificación de los grupos pronósticos de la guía ESGO/ ESTRO/ESP del 2020 integra los criterios FIGO 2009, la clasificación histológica de la WHO y la clasificación molecular (27). Esta clasificación establece de forma adecuada los grupos pronósticos bajo la mejor evidencia disponible en la actualidad, y define de manera individualizada los diferentes grupos de tratamiento (27). Dicha clasificación modificó decisiones de adyuvancia en los estadios tempranos (I y II), las cuales han sido incorporadas a la práctica clínica actual, mientras que para los estadios avanzados (III y IV) la evidencia está en construcción y, por tanto, la misma clasificación

mantiene las recomendaciones adyuvantes clásicas (27).

#### *Otras consideraciones*

Actualmente se llevan a cabo los estudios PORTEC4A, TAPER y RAINBO para definir los efectos de la adyuvancia en pacientes con cáncer endometrial basados en el perfil molecular, los cuales se espera que cambien los estándares de práctica clínica (49–51).

## **CONCLUSIONES**

Es necesario implementar la clasificación molecular de cáncer de endometrio en la práctica clínica acorde al contexto colombiano, dado su valor pronóstico y posiblemente predictivo. Esto permitirá caracterizar a la población colombiana y ofrecer tratamientos guiados de manera individualizada. Se trata de un documento académico y no regulatorio.

**Tiempo para la actualización del consenso:** tres años.

**Especialistas que participaron en el consenso:**

Catalina Buriticá, MD. Patóloga con entrenamiento en patología ginecológica. Departamento de Patología Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.  
Carlos Fernando Bonilla Rodríguez, MD. Ginecólogo oncólogo. Clínica Colsánitas. Bogotá, Colombia.  
Claudia Lilian Cifuentes Gordillo, MD. Oncóloga clínica. Hospital Méderi. Bogotá, Colombia.  
Adriana Bryon, MD. Patóloga oncóloga. Hospital Universitario San Ignacio. Instituto Nacional de Cancerología. Miembro ASOCOLPAT. Bogotá, Colombia.  
Diana Hernández, MD. Patóloga oncóloga. Clínica del Country. Bogotá, Colombia.  
Edgar Yaspe, MD. Patólogo oncólogo. Clínica del Country. Bogotá, Colombia.  
Javier Burbano, MD. Ginecólogo oncólogo. Hospital Universitario del Valle. Docente postgrado Universidad del Valle. Cali, Colombia.  
Daniel De León, MD. Ginecólogo oncólogo. Clínica central de Quindío y ncogym. Armenia, Colombia.

Julián Yáñez, MD. Ginecólogo oncólogo, director científico ONCOFEM IPS. Clínica Medical Duarte, Hospital Universitario Erasmo Meoz. Miembro SONOGO. Cúcuta, Colombia.

Gabriel Rendón, MD. Ginecólogo oncólogo. Clínica Las Américas y Hospital General. Medellín, Colombia.

René Pareja, MD. Ginecólogo oncólogo. Clínica de Oncología Astorga, Medellín. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Fernando Contreras, MD. Oncólogo clínico. Instituto Nacional de Cancerología. Miembro ACHO. Bogotá, Colombia.

Henry Idrobo, MD. Hematólogo y oncólogo clínico. Instituto Nacional de Oncología Ospedale INOOS, Clínica San Rafael, Hospital Universitario San Jorge, Suramericana de Salud, Centro Médico Julián Coronel. Miembro ACHO, G-CIGO, ACMI. Suroccidente, Colombia.

Marcela Urrego Meléndez, MD. Hematóloga oncóloga. Clínica Imbanaco, Clínica Sebastián de Belalcázar. Miembro ACHO. Cali, Colombia.

Diana Gaona, MD. Patóloga oncóloga. Laboratorio de Patología Isabel Bolívar, Foscal Internacional. Departamento de patología Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Magally Realpe, MD. Patóloga. Bogotá, Colombia.

Katherine Redondo De Oro, MD. Patóloga Universidad de Cartagena. Universidad del Sinú. Hospital Universitario del Caribe. Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe. CENDIPAT. Cartagena, Colombia.

Carolina Echeverri Jaramillo, MD. Patóloga oncóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

Patricia López Correa, MD. Patóloga oncóloga. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

Manuel López, MD. Patólogo. Laboratorio López Correa. Pereira, Colombia.

Carolina López, MD. Médica patóloga. Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Ayudas Diagnósticas SURA. Medellín, Colombia.

Cladelis Rubio, MD. Médica Genetista. Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer, Biogenética Diagnóstica SAS. Miembro de la ACGH. Bogotá, Colombia.

Alejandro Ruiz Patiño, MD. Médico genetista, director Médico Fundación para la Investigación Molecular y Aplicada del Cáncer-FICMAC. Genetista Clínico, Fundación Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer (CTIC). Bogotá, Colombia.

Jubby Marcela Galvez, MD. Médica genetista. Gencell Pharma. Grupo de investigación GENUINO. Presidente Asociación Colombiana de Genética Humana (ACGH). Bogotá, Colombia.

Diana Ramírez, MD. Médica genetista. Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.

## REFERENCIAS

1. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2053–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today- Globocan [Internet]. 2022 Disponible en: [https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&sexes=2&cancers=24&types=0&group\\_populations=0&multiple\\_populations=1&\\_440\\_442\\_470\\_48\\_512\\_52\\_528\\_540\\_554\\_56\\_578\\_616\\_620\\_630\\_634\\_682\\_702\\_703\\_705\\_724\\_752\\_756\\_780\\_784\\_826\\_840\\_858\\_96&multiple\\_cancers=1](https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&sexes=2&cancers=24&types=0&group_populations=0&multiple_populations=1&_440_442_470_48_512_52_528_540_554_56_578_616_620_630_634_682_702_703_705_724_752_756_780_784_826_840_858_96&multiple_cancers=1)
4. Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):573–80. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.036>



5. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–7. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martón A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2016;27(1):16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>
7. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology.* 2013;37(6):874–81. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827f576a>
8. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: Opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer.* 2022;128(15):2853–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.34328>
9. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
10. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers (Basel).* 2021;13(6): 1478. <https://doi.org/10.3390/cancers13061478>
11. 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(2):299–310. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.190>
12. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123(5):802–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
13. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
14. Leon-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, Mileschkin 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>
15. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2023;33(3):333–42. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003772>
16. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2020;250(3):323–35. <https://doi.org/10.1002/path.5372>
17. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer.* 2021;127(14):2409–22. <https://doi.org/10.1002/cncr.33516>
18. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, 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(16):4215–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>
19. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, Mackay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015;28(6):836–44. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>
20. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* 2020; 250(3):336–45. <https://doi.org/10.1002/path.5375>
21. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021;31(6):907–13. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002256>

22. Soussi T, Leroy B, Taschner PEM. Recommendations for Analyzing and Reporting TP53 Gene Variants in the High-Throughput Sequencing Era. *Hum Mutat.* 2014; 35(6):766–78. <https://doi.org/10.1002/humu.22561>
23. Proctor L, Pradhan M, Leung S, Cheng A, Lee CH, Soslow RA, et al. Assessment of DNA Ploidy in the ProMisE molecular subgroups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):596–602. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.020>
24. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, Mcalpine JN, Mcconeche M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of “multiple-classifier” endometrial carcinomas Multiple-classifier endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2020; 250(3):312–322. <https://doi.org/10.1002/path.5373>
25. Herrington CS, (ed.), Editorial Board WHOCOT. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2020.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2 [Internet]. 2024. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
27. Concin N, 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(1):12–39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
28. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860–877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
29. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(2):201–9. <https://doi.org/10.6004/jncn.2017.7066>
30. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2023;162(2):383–94. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
31. Orellana TJ, Kim H, Beriwal S, Bhargava R, Berger J, Buckanovich RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of tumor molecular classification in high-risk early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2022;164(1):129–35. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.071>
32. Orellana T, Kim H, Beriwal S, Taylor S, Smith K, Lesnock J. Cost-effectiveness analysis of tumor molecular testing in stage III endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2023; (173):81–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.010>
33. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli RI, Han E, Huh WK, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Cervical Cancer Continue NCCN Guidelines. 2021.
34. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(23):2159–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312>
35. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(23):2145–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>
36. Oaknin A, Dusa L, Sullivan R, Pothuri B, Ellard S, Leath C. Preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I/II clinical trial of the anti-PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.044>
37. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), editor. Lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician’s choice in participants with advanced endometrial cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) . In 2018.
38. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair–deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(1):1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
39. Favier A, Varinot J, Uzan C, Duval A, Brocheriou I, Canlorbe G. The Role of Immunohistochemistry Markers in Endometrial Cancer with Mismatch Repair Deficiency: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3783. <https://doi.org/10.3390/cancers14153783>

40. Xiao JP, Wang JS, Zhao YY, Du J, Wang YZ. Microsatellite instability as a marker of prognosis: a systematic review and meta-analysis of endometrioid endometrial cancer survival data. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(2):573-582. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06636-8>
41. Cho KR, Cooper K, Croce S, Djordevic B, Herrington S, Howitt B, Hui P, Ip P, Koebel M, Lax S, Quade BJ, Shaw P, Vidal A, Yemelyanova A, Clarke B, Hedrick Ellenson L, Longacre TA, Shih IM, McCluggage WG, Malpica A, Oliva E, Parkash V, Matias-Guiu X. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S114-S122. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496>
42. Modica I, Soslow RA, Black D, Tornos C, Kauff N, Shia J. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(5):744–51. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213428.61374.06>
43. Uribe AG, Julio N, Muñoz M, Ruiz Gómez F, Ospina Martínez ML, Gómez Lopez MG. Informe Técnico. Sexta Edición. Desigualdades Sociales en Salud en Colombia. 2015.
44. Ricarte Guerrero O, Sarmiento Lacera L. Manejo Inicial de Muestras Para Estudios de Anatomía Patológica. Manual de Procedimientos. Instituto Nacional de Salud. Santa Fe de Bogotá; 1993.
45. Gómez López A, Eliana I, Arellano S, Aponte CP. Orientaciones técnicas para la implementación de la RIAS para la población con riesgo o presencia de cáncer con enfoques diferenciales en el marco de los elementos estratégicos de APS. Bogotá D.C.; 2022.
46. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, Rylberg F, Siegenthaler F, Mueller MD, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):394–400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>
47. Betella I, Fumagalli C, Rafaniello Raviele P, Schivardi G, De Vitis LA, Achillarre MT, et al. A novel algorithm to implement the molecular classification according to the new ESGO/ESTRO/ESP 2020 guidelines for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(8):993–1000. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003480>
48. Talhouk A, Jamieson A, Crosbie E, Taylor A, Chiu D, Leung S, et al. Targeted Molecular Testing in Endometrial Carcinoma: Validation of a Clinically Driven Selective ProMisE Testing Protocol: International Journal of Gynecological Pathology. *International Journal of Gynecological Pathology.* *Int J Gynecol Pathol.* 2023;42(4):353–363. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000898>
49. Consortium RR. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2023 Jan 1;33(1):109–17. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004039>
50. Van Den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, Lutgens LCHW, Van Der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2020;30(12):2002–7. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>
51. Tailored Adjuvant Therapy in POLE-mutated and p53-wildtype Early Stage Endometrial Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04705649>
52. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):711–8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30020-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30020-8)
53. Uterine Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
54. Devereaux KA, Steiner DF, Ho C, Gomez AJ, Gilks B, Longacre TA, et al. A Multiplex SNaPshot Assay is a Rapid and Cost-Effective Method for Detecting POLE Exonuclease Domain Mutations in Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2022;41(6):541–51. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000841>
55. Kanopiene D, Smailyte G, Vidugiriene J, Bacher J. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina (Kaunas).* 2014 ;50(4):216–21. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2014.09.002>
56. Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, López-Janeiro Á, Yébenes L, Berjón A, Hernández A, et al. Myoinvasive Pattern as a Prognostic Marker in Low-Grade, Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2019;11(12). <https://doi.org/10.3390/cancers11121845>

57. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. *PLoS One*. 2018;13(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195655>
58. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, Cohen MB, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium Version: Endometrium Biomarkers 1.2.0.1 Template With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. Summary of Changes v1.2.0.1 Updated the Background Documentation (Notes) v1.2.0.0 Added HER2 Reporting Changed IHC Interpretation to include “for Mismatch Repair.” [Internet]. 2019. Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-endometrium-biomarker-19-1200.pdf>
59. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Jun 25;13(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0619-1>
60. Vermij L, Powell M, Leon-Castillo A, et al 397 Molecular profiling of NSMP high-risk endometrial cancers of the PORTEC-3 trial – prognostic refinement and druggable targets *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;31:A89-A90. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-ESGO.137>
61. van Weelden WJ, Massuger LFAG; ENITEC; Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2019 May 7;9:359. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00359>
62. Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda SI, et al. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Sci*. 2012;103(5):926–32. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02240.x>
63. Zhao S, Choi M, Overton JD, Bellone S, Roque DM, Cocco E, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(8):2916–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222577110>
64. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileskin LR, Mackay HJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):1–14. <https://doi.org/10.3390/cancers13010044>
65. Buza N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(6):687–91. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0207-RA>
66. Erickson BK, Najjar O, Damast S, Blakaj A, Tymon-Rosario J, Shahi M, et al. Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: A multi-institutional cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020; 159(1):17–22. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.016>
67. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928–35. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0953>
68. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(1):47–58. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>
69. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.090>
70. Chapel DB, Yamada SD, Cowan M, Lastra RR. Immunohistochemistry for mismatch repair protein deficiency in endometrioid endometrial carcinoma yields equivalent results when performed on endometrial biopsy/curettage or hysterectomy specimens. *Gynecol Oncol*. 2018;149(3):570–4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.005>

71. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(10):1122–32. <https://doi.org/10.1164/jnccn.2021.0048>
72. Holter S, Hall MJ, Hampel H, Jasperson K, Kupfer SS, Larsen Haidle J, et al. Risk assessment and genetic counseling for Lynch syndrome – Practice resource of the National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer. *J Genet Couns*. 2022;31(3):568–83. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1546>

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Marc E. Pierre.** Concepción, diseño y administración del estudio; adquisición, revisión, participación en el panel; escritura y revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Pedro H. Calderón.** Diseño y administración del estudio, revisión, participación panel; escritura y revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Angélica V. Fletcher, Juliana L. Rodríguez-** Diseño y administración del estudio, revisión, análisis e interpretación de los datos, participación en el panel; escritura y revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Lucrecia Mojica.** Adquisición, revisión, participación en el panel; revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Rafael Parra.** Diseño y administración del estudio, participación en el panel; escritura y revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Abraham Hernández, Ana Milena Gómez, Robinson Fernández.** Administración del estudio, participación en el panel; escritura y revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Catalina Buriticá, Carlos Bonilla, Claudia Cifuentes, Adriana Bryon, Diana Hernández, Edgar Yaspe.** Administración del estudio, participación en el panel; revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

**Javier Burbano, Daniel de León, Julián Yáñez, Gabriel Rendón, René Pareja, Fernando Contreras, Henry Idrobo, Marcela Urrego, Diana R. Gaona, Magally Realpe, Catherine Redondo, Carolina Echeverri, Patricia López, Manuel López, Carolina López, Cladelis Rubio, Alejandro Ruiz, Marcela Gálvez, Diana Ramírez.** Participación en el panel; revisión de contenido intelectual y aprobación final de la versión a ser publicada.

## AGRADECIMIENTOS

A los doctores María Teresa Arango, Paula Quintero, María Islena Beltrán, Víctor Manuel González y Carlos Parra-Herrán por su desinteresado y valioso apoyo en el desarrollo del consenso.

## FINANCIACIÓN

El desarrollo de este consenso fue posible gracias al apoyo de AstraZeneca Colombia S.A.S.

El financiador facilitó encuentros del grupo desarrollador, el traslado de algunos participantes para la asistencia a la reunión de consenso realizada en la ciudad de Bogotá, y apoyó la traducción del artículo.

El financiador no participó en la construcción del documento final, ni generó opinión sobre ninguna de las recomendaciones presentadas en este consenso.

**Conflicto de intereses:** Marc Edy Pierre, Juliana Rodríguez y Ana Milena Gómez: speaker Astrazeneca. No vigente. Los autores declaran no presentar conflicto de interés.