

# Estratificación patológica del cáncer de endometrio inicial

*Pathological staging in early endometrial carcinoma*

Esther Moreno-Moreno<sup>1</sup>, Amanda Rodríguez-Villena<sup>1</sup>, Irene Carretero-Barrio<sup>2</sup>, José Palacios<sup>2</sup>, Belén Pérez Mies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. CIBERONC. Madrid

## Resumen

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna más común del tracto genital femenino y la cuarta más frecuente en mujeres. Tradicionalmente, el CE se ha clasificado en dos tipos: de tipo I, CE de bajo grado (G1-G2), subtipo endometriode de buen pronóstico, y de tipo II, CE de alto grado (G3), no endometrioides de mal pronóstico. Sin embargo, esta clasificación tradicional no abarca toda la heterogeneidad del CE. En 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) describió cuatro subtipos moleculares con diferentes implicaciones pronósticas: CE POLE mutado, CE con inestabilidad de microsatélites, CE copy number low y CE copy-number high. Esta clasificación puede realizarse de forma subrogada en la práctica clínica, lo que mejora la caracterización del CE. La clasificación FIGO de 2023 combina la clasificación molecular subrogada y parámetros histológicos para mejorar la estratificación del riesgo del carcinoma en estadios iniciales y personalizar los tratamientos de manera más efectiva.

### Palabras clave:

Carcinoma.  
Endometrio.  
Estratificación.  
Riesgo.

## Abstract

Endometrial cancer (EC) is the most common malignant neoplasm of the female genital tract and the fourth most frequent in women. Traditionally, EC has been classified into two types: Type I, low-grade EC (G1-G2), endometrioid subtype with a good prognosis, and Type II, high-grade EC (G3), non-endometrioid with a poor prognosis. However, this traditional classification does not cover the full heterogeneity of EC. In 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) described four molecular subtypes with different prognostic implications: POLE-mutated EC, microsatellite instability EC, copy-number low EC, and copy-number high EC. This classification can be applied in clinical practice through surrogate methods, improving the characterization of EC. The 2023 FIGO classification combines surrogate molecular classification with histological parameters to enhance risk stratification at early stages and personalize treatments more effectively.

### Keywords:

Carcinoma.  
Endometrial.  
Stratification. Risk.

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

*Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

Moreno-Moreno E, Rodríguez-Villena A, Carretero-Barrio I, Palacios J, Pérez Mies B. Estratificación patológica del cáncer de endometrio inicial. Rev Cáncer 2024;38(6):296-306

DOI: 10.20960/revcancer.00088

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2024;38(6):296-306]

### Correspondencia:

Belén Pérez Mies. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. M-607, km 9,100. 28034 Madrid  
e-mail: bperezm@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Constituye la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres (1,2). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que en 2023 habrá 7171 casos nuevos de cáncer de útero en España, solo por detrás del cáncer de mama, de colon y de pulmón (3).

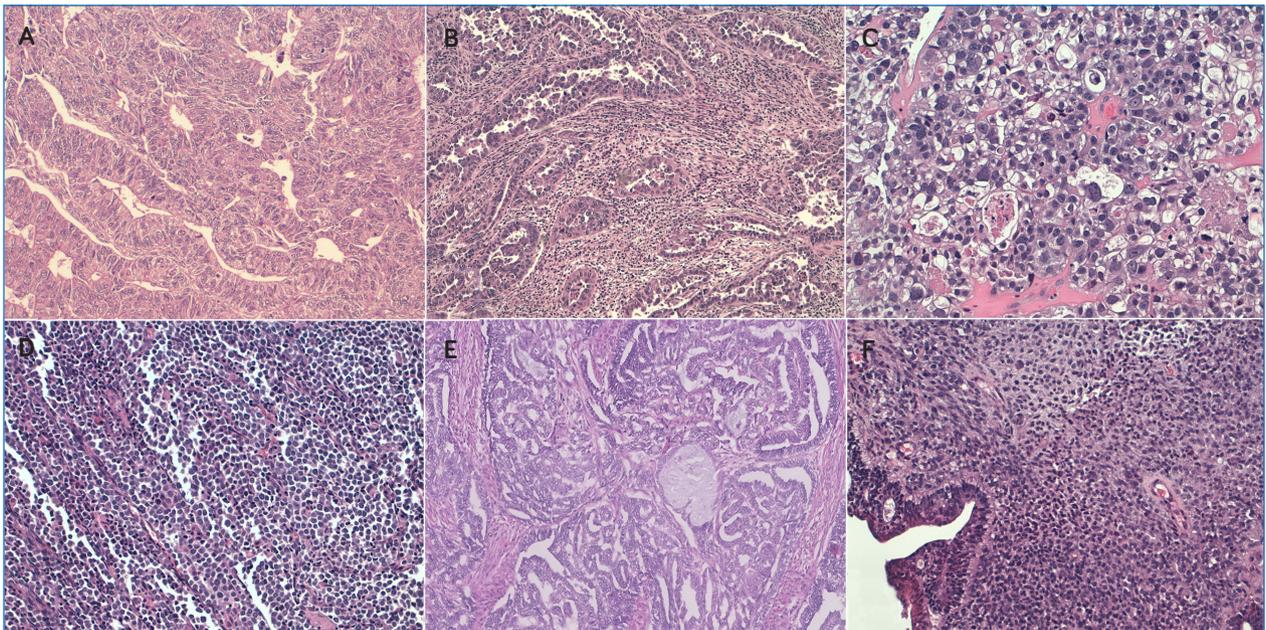
Tradicionalmente los CE se han dividido en dos categorías:

1. Tipo I: CE que se caracterizan por ser de bajo grado (G1-G2), subtipo endometriode, por presentarse en estadios precoces, ser sensibles a progestágenos y mostrar buen pronóstico. Afecta a mujeres perimenopáusicas, generalmente en el contexto de una hiperplasia endometrial, habitualmente secundaria a una hiperestimulación estrogénica sin contraposición de progestágenos. Por tanto, la obesidad, la nuliparidad, la anovulación o la administración exógena de estrógenos son factores de riesgo para este tipo de carcinoma (4,5).
2. Tipo II: CE que se caracterizan por ser de alto grado (G3), subtipo no endometriode, por presentarse en estadios avanzados, mostrar menor sensibilidad a progestágenos y ser de peor pronóstico. Son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, en contexto de un endometrio atrófico y en ausencia de estimulación estrogénica. Representan en torno al 20-30 % de los casos (4,5).

Sin embargo, esta clasificación dicotómica no puede explicar la alta heterogeneidad morfológica y molecular del CE ni justificar las variaciones en el comportamiento biológico de CE de histologías similares. En 2013, The Cancer Genomic Atlas (TCGA) publicó una clasificación molecular del CE en cuatro subtipos con correlación pronóstica que revolucionó el abordaje del CE. El grupo 1 corresponde a los CE POLE mutados con buen pronóstico (7 % de los casos). El grupo 2 son los CE con inestabilidad de microsatélites (MSI) (28 %) de pronóstico intermedio. El grupo 3 son CE *copy-number-low* o con pocas alteraciones cromosómicas, también de pronóstico intermedio (39 %), y el grupo 4 son los CE *copy-number high* o con alteraciones en *TP53* (26 %) de mal pronóstico (6). En la actualidad, además clasificar histológicamente los CE según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2020, es ideal realizar una clasificación molecular subrogada del tumor. En este sentido, la última clasificación FIGO de 2023 integra histología y clasificación molecular para realizar una correcta estratificación del riesgo de cada paciente y así personalizar adecuadamente los tratamientos adyuvantes (2,5-7).

## CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Según la clasificación OMS 2020, estos son los subtipos histológicos del carcinoma de endometrio (Fig. 1):



**Fig. 1.** Tipos histológicos de carcinoma de endometrio. A. Carcinoma endometriode. B. Carcinoma seroso. C. Carcinoma de células claras. D. Carcinoma desdiferenciado. E. Carcinoma mesonéfrico-like. F: Carcinosarcoma.

1. Carcinoma de endometrio endometriode (CEE): es el subtipo histológico más frecuente (80 %), con la hiperplasia endometrial atípica como lesión precursora. Se caracteriza por mostrar estructuras glandulares revestidas por células cuboideas o cilíndricas con presencia de pseudoestratificación nuclear. Algunos de ellos pueden tener diferenciación mucinosa o escamosa. El grado histológico: el bajo grado (G1-G2) y el alto grado (G3) vienen dados en función del porcentaje del patrón de crecimiento sólido ( $< 0$  o  $\geq 50$  %, respectivamente) o la presencia de patrón cribiforme, aunque a los casos de atipia marcada, similar a la de un carcinoma seroso, se añade un grado. Los CEE de bajo grado se caracterizan por expresión fuerte y difusa de receptores hormonales. Los casos de alto grado pueden ser difíciles de diferenciar del carcinoma seroso, aunque la pérdida de expresión de ARID-A1, PTEN o proteínas reparadoras apoya el diagnóstico de CEE G3. Algunas de las mutaciones más frecuentemente encontradas son las producidas en los genes *PTEN*, *FGFR2*, *ARID1A*, *CTNNB1*, *PIK3CA* o *PIK3R1* (2). Alteraciones en *TP53* pueden presentarse en el 2-5 % de CEE G1-G2 y en un 20 % de los G3, lo que les confiere mucho peor pronóstico (2).
2. Carcinoma de endometrio seroso (CES): supone el 10 % de los CE, pero es el responsable de hasta el 40 % de las muertes por CE. La mayoría se produce en mujeres posmenopáusicas. Histológicamente tienen patrones variables: papilar, glandular o sólido, siempre con marcada atipia citológica y un alto índice mitótico. Casi todos presentan mutaciones en *TP53* y, por tanto, un patrón inmunohistoquímico (IHQ) mutado de p53 (2).
3. Carcinoma de endometrio de células claras (CECC): supone  $< 10$  % de los CE. Se caracteriza por presentar células poligonales/cuboideas con citoplasma claro o eosinófilo y apariencia *hobnail*. Conforman un patrón túbulo-quístico, papilar, con ejes hialinos o sólidos, aunque más del 80 % de los casos presenta al menos dos patrones. A nivel inmunohistoquímico tienen positividad para napsina-A y HNF-1 $\beta$ . Generalmente son negativos para receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP). Presentan heterogeneidad molecular y muestran solapamiento con otros tipos histológicos. Algunas de las alteraciones moleculares más frecuentemente encontradas son en los genes *ARID1A*, *PPP2R1A*, *TP53*, *PIK3CA* o *PIK3R1* (8).
4. Carcinoma de endometrio mixto (CEM): tipo histológico constituido por 2 carcinomas endometriales diferentes, que suponen el 10 % de los CE. El componente minoritario debe suponer, al menos, el 5 % del área tumoral. Se considera de alto grado por definición, agrupado en la categoría de carcinomas no endometrioides. Pueden observarse características moleculares propias de cada componente, si bien en ocasiones se identifica cierto solapamiento o ambigüedad molecular (8).
5. Carcinomas de endometrio indiferenciado/desdiferenciado (CEI/D): suponen el 2 % de los CE. El CE desdiferenciado está formado por un CE de bajo grado en continuidad con áreas de células discohesivas y monótonas que puede mostrar morfología epiteliode, fusiforme, rabdoide o células gigantes bizarras, en ocasiones sobre estroma mixoide. El CE indiferenciado solo estaría formado por este último componente. Molecularmente presentan alteraciones en complejo de proteínas SWI/SNF (*SWI/SNF/Sucrose Non-Fermentable*), lo que se asocia al proceso de desdiferenciación. Suelen mostrar expresión focal para citoqueratinas y EMA. Son negativos para PAX8 y receptores hormonales, con expresión *wild-type* para p53. La tinción para E-cadherina suele ser mínima o ausente y algunos de los casos pueden mostrar pérdida de SMARCA4, INI-1 o ARID-A1. La pérdida de expresión de proteínas reparadoras se observa en el 50-60 % de los casos, que resulta consistente con su alteración molecular más frecuente y resulta de gran ayuda para realizar el diagnóstico (8,9).
6. Carcinosarcoma (CS): supone el 5 % de los CE. Es una neoplasia bifásica agresiva compuesta por dos componentes epitelial y mesenquimal malignos entremezclados, aunque podría predominar un componente sobre otro. Se conoce que el componente de sarcoma está clonalmente relacionado con el carcinoma y proviene de una transdiferenciación por alteraciones de la diferenciación epitelio-mesénquima. El componente de sarcoma puede ser de tipo homólogo o heterólogo (tejidos mesenquimales extrauterinos como el rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma). Con mucha frecuencia (90 %) presentan mutaciones en *TP53* (8,10).
7. Carcinoma de endometrio neuroendocrino (CEN): tipo histológico raro que representa menos del 1 %. Se caracteriza por la expresión de al menos un marcador neuroendocrino (sinaptofisina, cromogranina o CD56) en al menos el 10 % de las células tumorales, con morfología acorde. Es más frecuente que se encuentre formando parte de un carcinoma mixto que de forma pura (8).
8. Carcinoma de endometrio mesonéfrico-like (CEMf): entidad rara, reconocida en la última edición de la OMS, con hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos superponibles al carcinoma mesonéfrico de cérvix. Puede mostrar diferentes patrones de crecimiento: tubular, glandular, retiforme, tipo cordones sexuales, papilar, *hobnail* o glomeruloide. Son tumores de mal pronóstico,

por lo que es importante reconocerlos, aunque con frecuencia se confunden con otros subtipos histológicos. Inmunohistoquímicamente se caracteriza por expresión de CD10, Gata3 y TTF1, con negatividad o positividad débil/focal para RE, RP y p16, así como expresión *wild-type* de p53. Molecularmente se caracterizan por presentar mutaciones de *KRAS* en el 85 % de los casos (11).

9. Carcinoma de endometrio de tipo gástrico (CEG): neoplasia mucinosa infrecuente que se asemeja al adenocarcinoma de tipo gástrico endocervical. Los criterios diagnósticos son muy estrictos e incluyen: 1: citoplasma voluminoso, eosinófilo o pálido claro con bordes regulares definidos o células globet, en ausencia de otros tumores primarios; 2: positividad al menos focal para uno o más marcadores gastrointestinales (CK20, CDX2 y MUC6); 3: ausencia de componente endometriode; 4: receptor de estrógenos < 5 %, y 5: exclusión de que se trate de un carcinoma cervical no asociado a VPH (8,12).

La nueva clasificación FIGO 2023 agrupa los tumores en histologías no agresivas (CEE de grados 1 y 2) y agresivas (resto de subtipos) para realizar la estratificación de los carcinomas de endometrio en estadios iniciales, por lo que una correcta caracterización histológica es fundamental para poder personalizar los tratamientos (13).

## CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

En 2013, TCGA Research Network propuso cuatro categorías moleculares de CE, de alto valor pronóstico y con hallazgos clínicos y patológicos distintivos (6):

1. Grupo 1 POLE mutados / ultramutados (7 %). Este grupo se caracteriza por presentar mutaciones somáticas en el dominio exonucleasa de POLE (polimerasa epsilon), que codifica para la subunidad catalítica del ADN polimerasa epsilon y que participa en la reparación y en la replicación del ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear. Los tumores ultramutados muestran altas tasas de mutación ( $232 \times 10^{-6}$  mutaciones por megabase). Este grupo muestra un excelente pronóstico, independientemente de la presencia de permeación linfovascular o del grado histológico. Se relaciona con variables clínico-patológicas, como edades tempranas de presentación, estadios precoces, carcinomas de alto grado o morfología ambigua y frecuente infiltración por linfocitos intratumorales (6-8,13). En la nueva clasificación FIGO 2023, los carcinomas de endometrio limitados al útero, POLE mutados, corresponderían al estadio IAm<sub>POLEmut</sub> independientemente del tipo, del grado histológico y de la permeación linfovascular (13).
2. Grupo 2 MMRd/hipermutados (28 %): se caracteriza por mostrar proteínas reparadoras funcionalmente alteradas, que son las responsables de la corrección de errores en el proceso de replicación y combinación del ADN, incluida el área de microsátélites. Se caracterizan por una frecuente inestabilidad de microsátélites, mayoritariamente causada por hipermetilación del promotor de *MLH1*, y una alta tasa de mutación ( $18 \times 10^{-6}$  mutaciones por megabase). Este grupo incluye CE de bajo y alto grado y se caracteriza por un pronóstico intermedio. Se ha relacionado con variables histológicas, como el patrón cribiforme o mucinoso, así como con una mayor presencia de linfocitos intratumorales. En menor medida la inestabilidad de microsátélites se debe a mutaciones somáticas o en línea germinal de los genes *MMR* (*mismatch repair*). Esta última es la alteración característica del síndrome de Lynch, en el que se ve aumentada la susceptibilidad para cáncer de endometrio y cáncer colorrectal (6-8,13).
3. Grupo 3 *copy-number low / endometriode-like* (39 %): se caracterizan por una baja tasa mutacional ( $2,9 \times 10^{-6}$  mutaciones por megabase), sin inestabilidad de microsátélites o mutación en POLE y una baja tasa de alteraciones somáticas en el número de copias. Principalmente incluye al CE de bajo grado, por lo que se compara con la categoría de tipo I de la clasificación de Bokhman y muestran pronóstico intermedio. Sin embargo, es un grupo con gran heterogeneidad morfológica, clínica y pronóstica, con casos de evolución favorable a tumores de mayor agresividad. Esto puede explicarse por la enorme heterogeneidad molecular que acompaña a este subgrupo. Con frecuencia se detectan otras alteraciones moleculares, como las encontradas en las vías PI3K/Akt o Wnt. Es el grupo más frecuente (6-8,13).
4. Grupo 4 *copy-number high / seroso-like* (26 %): se caracterizan por una tasa mutacional baja ( $2,3 \times 10^{-6}$  mutaciones por megabase), pero una alta tasa de alteraciones somáticas en el número de copias. Se identifican mutaciones en *TP53* en el 90 % de los casos y, por tanto, presentan patrones anormales de tinción de p53. Principalmente incluye a los carcinomas serosos y se comparan con la categoría de tipo II de la clasificación de Bokhman. Es el grupo de peor pronóstico (6-8,13). En la nueva clasificación FIGO 2023, los casos con alteración en p53 limitados al útero corresponderían al estadio IICm<sub>p53abn</sub> independientemente del espesor de infiltración, del tipo o del grado histológico o la permeación linfovascular (13).

## CLASIFICACIÓN MOLECULAR SUBROGADA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Con la intención de realizar una clasificación molecular subrogada más accesible a los laboratorios de anatomía patológica y así facilitar su aplicación clínica, se han propuesto los siguientes biomarcadores: expresión inmunohistoquímica de proteínas reparadoras MSH2/MSH6 y MLH1/PMS2 como marcador subrogado de MSI, el análisis mutacional de *POLE* y la expresión inmunohistoquímica de p53 como marcador subrogado de mutaciones en *TP53*.

Los principales algoritmos desarrollados son ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*) y el sistema transPORTEC (Fig. 2). El primero es secuencial, se detiene cuando encuentra alguna alteración molecular, y el segundo hace todos los biomarcadores en paralelo. Pueden identificarse casos “multiclasificados o clasificadores múltiples”, que combinan más de una alteración (MMRd/p53abn, POLEmut/p53abn, MMRd/POLEmut/p53abn o MMRd/POLEmut) (14-16). Los tumores multiclasificados suponen el 5 % de los casos y su pronóstico suele estar determinado por la alteración molecular *driver*, en la que la categoría POLEmut prevalece sobre las otras firmas, así como el estatus MMRd prevalece sobre p53 (8).

El sistema de reparación del ADN es un mecanismo pos-replicación que identifica y corrige errores que hayan po-

dido producirse en la secuencia de pares de bases o en las inserciones o deleciones de pares de bases durante la síntesis o recombinación del ADN. Las proteínas reparadoras MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6 detectan errores en los pares de bases, reparándolos. Cuando hay alteraciones en los genes que codifican estas proteínas se produce un aumento de la tasa de mutaciones espontáneas y el riesgo de tumores a largo plazo. Los microsatélites, secuencias de entre 1 y 6 nucleótidos repetidas en tándem, son especialmente susceptibles a estos errores, de forma que la alteración de los genes de la reparación induce secundariamente un estado de inestabilidad en los microsatélites, motivo por el que los términos de deficiencia de proteínas reparadoras (MMRd) e inestabilidad de microsatélites (MSI) se usan de forma indistinta (17).

Las altas tasas de concordancia entre el estudio IHQ de las proteínas MMR y la presencia de inestabilidad de microsatélites (86-99 %) hace que sea la técnica elegida por la mayoría de los laboratorios. Los tejidos normales y las neoplasias con expresión conservada de proteínas reparadoras (MMRp) expresan en su núcleo la proteína, mientras que las neoplasias con déficit de expresión de proteínas reparadoras (MMRd) presentarán pérdida de la expresión de la proteína con control interno en el tejido normal adyacente o el propio estroma y microambiente inmune del tumor (Fig. 3).

Al tratarse de heterodímeros, la pérdida será generalmente por parejas (MLH1/PMS2 o MSH2/MHS6).

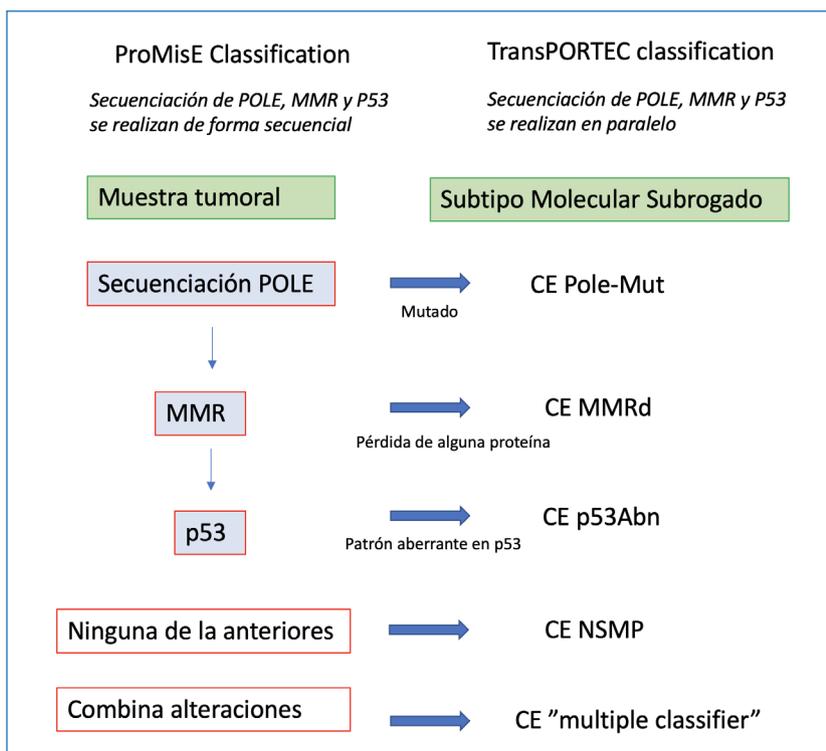


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico utilizado por los sistemas ProMisE y transPORTEC para la clasificación molecular subrogada del carcinoma de endometrio.

PMS2 y MSH6 solo pueden expresarse en presencia de MLH1 y MSH2 y, por tanto, hay 4 patrones típicos de tinción IHQ que indican de forma subrogada la alteración en el gen correspondiente:

1. Pérdida de MLH1/PMS2 por alteraciones en MLH1.
2. Pérdida de MSH2/MSH6 por alteración en MSH2.
3. Pérdida de MSH6 aislada, que se debe a alteraciones en MSH6.
4. Pérdida aislada de PMS2, que se debe a alteraciones en PMS2.

Por este mismo motivo, para realizar el *screening* en cáncer de endometrio, podría utilizarse únicamente PMS2 y MSH6 (17,18). Patrones anormales de tinción, como pueden ser tinciones débiles, tinciones parcheadas o subclonales, tinciones citoplasmáticas o alteraciones en la expresión tras tratamientos neoadyudantes, pueden identificarse en casos con alteraciones en los genes de la reparación. Si existen dudas en cuanto al resultado, es conveniente realizar una prueba molecular de MSI confirmatoria. En el caso de que la pérdida sea en PMS2/MLH1, conviene realizar una prueba de metilación del promotor de MLH1 para conocer si la alteración se debe a cambios epigenéticos (17).

Por otro lado, las alteraciones moleculares de *TP53* pueden conllevar ganancia o pérdida de función. La ganancia da como resultado la acumulación de p53 en el núcleo, que resulta en una sobreexpresión fuerte y difusa, por falta de degradación, mientras que la pérdida de función se asocia a pérdida de expresión de p53 (patrón *null*). Ambos mecanismos se aceptan como marcadores IHQ subrogados de mutaciones en *TP53* (19). Más raramen-

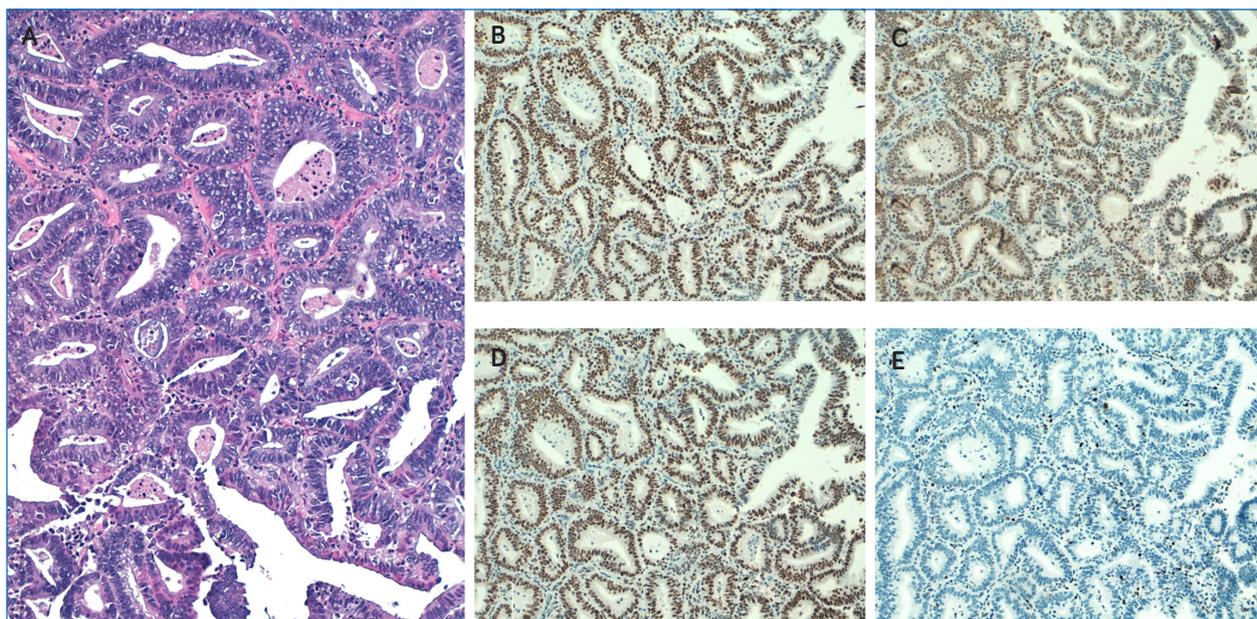
te se identifican casos con patrón citoplasmático de p53, también considerado como marcador IHQ subrogado de alteración del gen (Fig. 4). La expresión conservada en salpicados núcleos tumorales se categoriza como “p53 *wild-type*” (p53wt) (20,21).

Los marcadores subrogados de las mutaciones de *POLE* todavía no se han identificado. Sin embargo, el uso de secuenciación de Sanger, así como paneles de *Next Generation Sequencing* (NGS), son opciones aceptables (19). Algunos grupos han realizado el intento de encontrar marcadores para el grupo POLEmut, como es el caso de la pérdida IHQ de ATM, pero todavía ninguno aprobado (22).

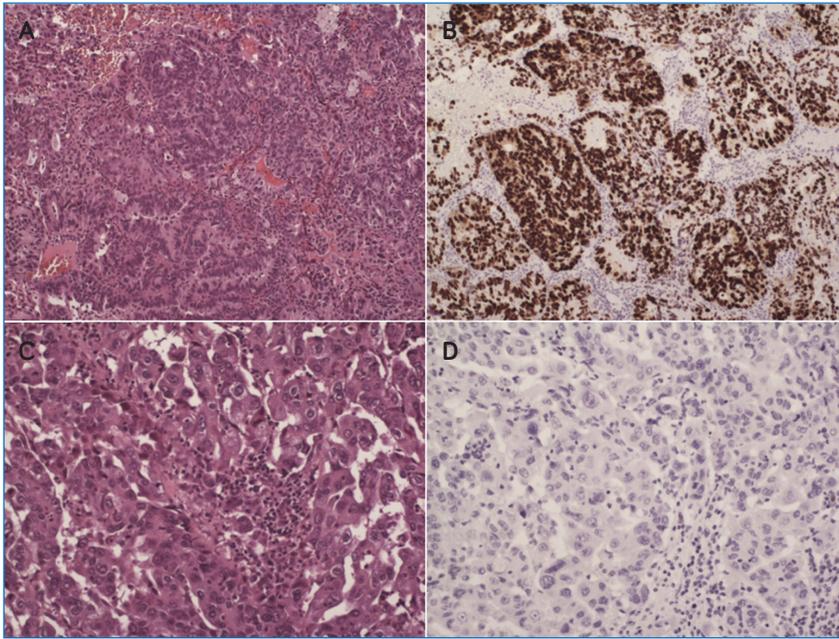
Algunos estudios han comparado la eficacia de realizar la clasificación molecular subrogada por métodos IHQ frente a NGS, señalando los beneficios de cada una de las técnicas. Mientras que el estudio subrogado con IHQ puede beneficiarse de ser una técnica más disponible, económica, rápida y apta para biopsias pequeñas, la realización de NGS puede aportar información genética adicional, aunque su uso está limitado a material de mayor calidad y a un mayor coste (23).

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN ESTADIOS INICIALES

El CE muestra una supervivencia global relativamente buena, lo que puede explicarse por la alta prevalencia del CE de



**Fig. 3.** Ejemplo de carcinoma de endometrio de bajo grado subtipo molecular MMRd/hipermutado. A. Hematoxilina-eosina. B. MLH1 (expresión nuclear conservada). C. PMS2 (expresión nuclear conservada). D. MSH2 (expresión nuclear conservada). E. MSH6 (pérdida de expresión en los núcleos neoplásicos).



**Fig. 4.** Ejemplos de carcinoma de endometrio de alto grado, subtipo p53abn: A y B. Carcinoma endometriode de alto grado (hematoxilina-eosina y sobreexpresión de p53 o patrón mutado). C y D. Carcinoma seroso (hematoxilina-eosina y ausencia completa de p53 o patrón mutado tipo null).

bajo grado, en general de buen pronóstico. Sin embargo, entre un 10 y un 15 % de los casos de bajo riesgo experimentan recidivas y un 50 % de los casos de alto riesgo no recaen (24). Identificar de manera precoz los casos con mayor riesgo de recidiva continúa siendo un reto. Además de algunos parámetros clínicos o histopatológicos clásicos, están realizándose varios intentos para buscar alteraciones moleculares alternativas a las conocidas que permitan una mejor estratificación del riesgo, sobre todo en los casos categorizados como subtipo molecular no específico.

### Factores de riesgo clásicos

Los parámetros que tradicionalmente se han asociado a un mayor riesgo de recaída en CE en estadios iniciales son: profundidad de invasión miometrial, tipo y grado histológicos y la presencia de invasión linfovascular (ILV) (1,24). Dentro de estos parámetros clínico-patológicos, la ILV tiene un importante valor pronóstico, como factor independiente de riesgo de recaída (25). Actualmente es un parámetro importante que debe detallarse siguiendo el criterio de invasión focal (hasta 5 focos) o extensa (más de 5 focos de invasión) (13).

Dada su importancia, la invasión vascular debe ser clara y conviene ser estricto con los criterios que se emplean para su identificación y cuantificación, evitando fenómenos de retracción o ayudándose de técnicas como D2-40 (26).

Por otro lado, está clara la asociación entre el estadio tumoral o el grado histológico con recidiva, en los que

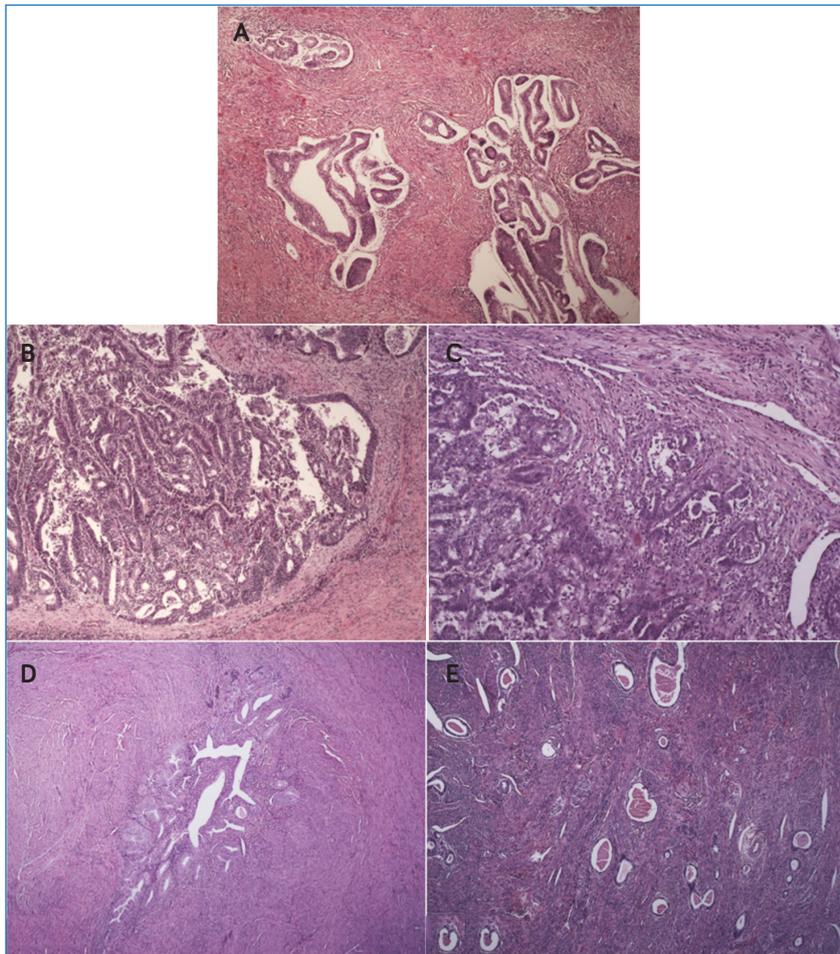
estadios FIGO avanzados y los clásicos carcinomas de tipo II (carcinomas de alto grado o seroso-like) se asocian a un peor pronóstico (24,27). Por todo esto, la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Europea de Patología (ESP) publicaron sus guías proponiendo unas categorías de riesgo del CE en función del tipo histológico, del grado, de la ILV y del estadio tumoral. Esta estratificación clásica del riesgo de recaída, junto a otras variables moleculares, son las que actualmente están utilizándose a la hora de ajustar el tratamiento adyuvante (24).

### Otros factores de riesgo en estudio

#### Patrones de infiltración

Los diferentes patrones de invasión miometrial se describieron por primera vez en 2013 (28) y son los siguientes (Fig. 5):

- *Glándulas infiltrativas*: es el patrón tradicional de invasión, constituido por glándulas irregulares infiltrativas, individuales o conformando pequeños grupos (con frecuencia de tres o menos), de distribución anárquica en el miometrio y, en general, asociadas a reacción estromal desmoplásica. Su frecuencia se estima en un 49-89 % de los casos, según los estudios (1,28,29).
- *Patrón MELF*: está constituido por glándulas que, por su definición, se muestran elongadas, fragmentadas o con cambio microquístico. En este patrón se observan células o glándulas con frecuente as-



**Fig. 5.** Tipos de patrones morfológicos de invasión miometrial. A. Glándulas infiltrativas. B: Frente único. C: MELF (glándulas microquísticas, elongadas o fragmentadas); D. Adenomyosis-like. E. Adenoma maligno.

pecto escamoide, con citoplasma eosinófilo, asociadas a una reacción estromal fibromixioide y con presencia de celularidad inflamatoria aguda (polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos). Su frecuencia se estima en el 7-48 % (1,28,29).

- *Adenomyosis-like*: este patrón se caracteriza por mostrar grupos de tres o más glándulas infiltrativas, que invaden el miometrio conformando “islas”. Según los grupos, su frecuencia se reporta en el 7-26,3 % (1,28,29).
- *Frente único*: está conformado por una gran masa tumoral que “empuja” el miometrio subyacente con o sin reacción desmoplásica asociada. Este patrón suele presentar un frente de invasión lineal, en contraposición a la unión endometriometrial ondulante, con extensiones del endometrio entre las glándulas, más típica de las lesiones no invasivas con crecimiento endometrial. Algunos estudios lo reportan como el segundo patrón más frecuente, detrás del tipo glándulas infiltrativas, aunque su incidencia varía desde un 2,8 % a un 21 % (1,28,29).
- *Adenoma maligno*: a este patrón también se le denomina como “adenocarcinoma de endome-

trio de desviación mínima”. Está constituido por múltiples glándulas amplias con escasa atipia citológica, relativamente regulares o redondeadas, distribuidas al azar por el miometrio y con escasa o nula respuesta desmoplásica. Es el patrón de infiltración más infrecuente, con una frecuencia del 1-1,3 % (28,29).

El patrón de glándulas infiltrativas se ha relacionado con una mayor incidencia de invasión linfovascular y mayor tasa de recidiva, así como con mayor grado FIGO (29). Otros estudios han relacionado el patrón MELF con mayor riesgo de metástasis ganglionares (1,28), sin impacto pronóstico global. Además, el patrón MELF se ha relacionado con mayor profundidad de invasión miometrial y un mayor grado histológico, así como presencia de ILV (29). El patrón adenomyosis-like se ha relacionado con buen pronóstico, así como con bajas tasas de ILV o de metástasis ganglionares (29). En cuanto al patrón tipo adenoma maligno, pocos son los datos disponibles, al ser el patrón más infrecuente, aunque su presencia no se ha relacionado con un mayor riesgo de recaída o de mortalidad (28).

## Receptores de estrógenos y de progesterona

El receptor de estrógenos (RE) tiene como función activar vías de señalización celular que promueven la proliferación endometrial y la regulación del ciclo menstrual. Esta estimulación aumenta el riesgo de neoplasias en contraposición al efecto inhibitor del receptor de progesterona (RP). La expresión de receptores hormonales se relaciona con el subtipo endometriode y también con el estadio y el grado histológico (8). En torno al 18-20 % de los CE son receptores hormonales negativos y frecuentemente de alto grado, con mayor incidencia de metástasis ganglionares, recaídas y peor supervivencia. Además, hay estudios en los que la pérdida de expresión de RE en casos de CEBG se ha relacionado con recaídas tumorales y mal pronóstico (30).

## Mutaciones de *CTNNB1*

El gen catenin beta-1 isoforma 1 (*CTNNB1*) codifica para  $\beta$ -catenina, una proteína que resulta esencial en la vía de señalización Wnt. Los tejidos sanos expresan esta proteína en membranas celulares y muestran un papel primordial en la adhesión celular (31), aunque algunos estudios sugieren que la mutación en el exón 3 de *CTNNB1* confiere a los CEBG una peor supervivencia global, así como una peor supervivencia libre de enfermedad, lo que supone un factor pronóstico independiente e identifica un grupo de pronóstico diferente dentro del subtipo molecular no especial (27). Sin embargo, la concordancia entre los diferentes estudios no es completa; se observan resultados discrepantes, por lo que el papel de las mutaciones de *CTNNB1* en el pronóstico del CE no está aclarado (32).

Las mutaciones en *CTNNB1* se asocian con la acumulación nuclear de  $\beta$ -catenina, por lo que el estudio IHQ podría ser un marcador subrogado de esta alteración genética. Sin embargo, la expresión nuclear de  $\beta$ -catenina implica mutaciones en *CTNNB1*, pero no viceversa, por lo que todavía no existe suficiente evidencia para introducir el estudio IHQ de  $\beta$ -catenina en la estratificación de riesgo del CE (27).

## Mutaciones de *ARID1A*

Otras de las alteraciones moleculares estudiadas, especialmente en el NSMP, son las producidas en el gen *AT-rich interactive domain 1A* (*ARID1A*), que participa en el complejo de remodelado cromatínico, jugando un papel importante en la carcinogénesis. Las alteraciones en este gen se han relacionado con la presencia de inestabilidad esporádica en microsatélites, que es mucho menos fre-

cuente en el grupo p53abn. Además, se han observado mayores tasas de recaída en el NSMP y se ha propuesto su evaluación dentro de esta categoría molecular para un mejor manejo del paciente y ajuste del tratamiento. La tinción inmunohistoquímica con ARID1A es un buen marcador subrogado de mutación del gen (32).

## Metilación de *MLH1*

En el CE, la pérdida de expresión de proteínas reparadoras se debe en su mayoría a casos esporádicos que resultan de la hipermetilación de la región promotora de *MLH1* (70 %) (33). Esta alteración es la causa más frecuente de pérdida de *MLH1* y *PMS2* (18). Mucho menos frecuente es la inactivación bialélica de otros genes o la presencia de mutaciones germinales responsables del síndrome de Lynch (2,8-3,2 %) (34). Hay estudios que relacionan la metilación de *MLH1* con mal pronóstico, aunque su rol como factor pronóstico todavía está en revisión. Algunos estudios lo relacionan con tumores más grandes, mayor grado de invasión miometrial y mayor frecuencia de ILV y otros, con quimiorresistencia. Sin embargo, los datos son escasos debido, sobre todo, a que muchos de los trabajos no han realizado el análisis de la metilación del promotor de *MLH1* dentro del subgrupo MMRd (35).

## Amplificación de *HER-2/neu*

Hasta el 20 % de los CES puede tener sobreexpresión de HER2, lo que podría utilizarse como diana terapéutica, aunque la expresión es más heterogénea que en otros tumores (36). Existen unas guías específicas de interpretación de expresión/amplificación de HER2 en CES que conviene conocer para llegar a una correcta interpretación. Actualmente, las guías CAP sugieren informar del resultado de la expresión de HER-2 con puntos diferentes de corte a los utilizados en el cáncer de mama o de estómago. Se consideraría marcador 0 a la ausencia total de tinción; marcador 1+, a la presencia de tinción débil o apenas perceptible en cualquier proporción o a la tinción débil y completa en < 10 % de las células; marcador 2+ a las tinciones intensas completas o basolaterales en < 30 % de las células neoplásicas o a las tinciones débiles a moderadas  $\geq$  10 %, y marcador 3+ a aquellos tumores con > 30 % de células tumorales con tinción completa o basolateral. Los casos con marcador 2+ requieren estudio de hibridación *in situ*. Se interpreta un resultado positivo cuando el ratio HER-2/Cr17 es  $\geq$  2 o cuando el ratio es < 2 con un promedio de copias HER-2  $\geq$  6 por núcleo (37).

Algunos estudios están relacionando la amplificación de HER-2 con la mutación de *TP53*, independientemente del tipo histológico. Este grupo también puede beneficiar-

se de terapias dirigidas. Además, la aparición de nuevos fármacos conjugados, como es trastuzumab-deruxtecán, está siendo foco de nuevos estudios de la expresión baja de HER2 en cáncer de endometrio (36,28).

### Linfocitos intratumorales (TIL)

La importancia de la valoración de los TIL en tumores sólidos está en aumento a consecuencia de su potencial valor predictivo y pronóstico ante los buenos resultados que están mostrando los ensayos clínicos y el uso de agentes inmunoterápicos (39). Se ha demostrado mejor supervivencia en varios tipos tumorales que presentan número elevado de TIL; es el caso del melanoma, del cáncer colorrectal, del de esófago, de cérvix, del carcinoma de mama tripe negativo o del carcinoma de ovario (39,40). Sin embargo, todavía hay poca información disponible acerca del significado o del valor pronóstico de los TIL en CE.

Existen estudios que relacionan contajes mayores de TIL intraepiteliales en relación a algunos subtipos moleculares de CE, como es el caso de los que muestran inestabilidad de microsatélites o los POLE mutados, lo que podría predecir la respuesta a tratamientos inmunomoduladores (41). La alta tasa mutacional de estos grupos y una mayor densidad de neoantígenos podrían estar en relación con la presencia de abundantes TIL citotóxicos y linfocitos T CD8+ peritumorales (“tumores calientes”) (27). Sin embargo, algunos estudios han demostrado la presencia también de altas tasas de TIL en casos de CE sin inestabilidad de microsatélites. Por tanto, es un hecho no patognomónico de ningún subtipo molecular (42). Además, el papel pronóstico de los TIL no está aclarado, con resultados discrepantes entre series, que posiblemente se deban a la falta de uniformidad de criterios a la hora de su evaluación (43). Por tanto, el contaje de linfocitos todavía no se ha incorporado a la clasificación clásica del riesgo.

### Estructuras linfoides terciarias

En consonancia con los diferentes estudios acerca del valor pronóstico de los TIL, algunos grupos han estudiado la relación entre la presencia de estructuras linfoides terciarias en CE y el pronóstico de estas pacientes. Se ha demostrado que la activación del sistema inmune en respuesta tumoral conduce a la formación ocasional de agregados linfoides alrededor del tumor, constituidos principalmente por células B que conforman centros germinales rodeados de linfocitos T. A estos agregados se les denomina *estructuras linfoides terciarias*. Son pocos los estudios realizados al respecto, aunque algunos de ellos han demostrado su relación con un mejor pronóstico y una reducción del riesgo de recaída (44)

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;11:1845. DOI: 10.3390/cancers11121845
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Centre International de Recherche sur le Cancer (editors). *Female genital tumours*. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2020.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) El cáncer en cifras [citado el 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
- Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, Giușcă SE, Lozneau L, Avădănei ER, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:13-22.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73. DOI: 10.1038/nature12113
- Gaffney D, Matias-Guiu X, Mutch D, Scambia G, Creutzberg C, Fotopoulou C, et al. 2023 FIGO staging system for endometrial cancer: The evolution of the revolution. *Gynecol Oncol* 2024;184:245-53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.02.002
- Moreno-Moreno E, Caniego-Casas T, Carretero-Barrio I, Cortés A, Muriel A, Domínguez-Rullán JA, et al. Histologic and Molecular Type Changes in Endometrial Cancer Recurrences in Comparison With Their Corresponding Primary Tumors. *Am J Surg Pathol* 2024;48:1580-7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002308
- Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, Santón A, López-García MÁ, Muñoz G, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2016;29:1390-8. DOI: 10.1038/modpathol.2016.132
- Leskela S, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Cristóbal E, Biscuola M, Palacios-Berraquero ML, et al. Molecular Basis of Tumor Heterogeneity in Endometrial Carcinosarcoma. *Cancers (Basel)* 2019;11:964. DOI: 10.3390/cancers11070964
- Brambs CE, Horn L-C, Hiller R, Krücken I, Braun C, Christmann C, et al. Mesonephric-like adenocarcinoma of the female genital tract: possible role of KRAS-targeted treatment-detailed molecular analysis of a case series and review of the literature for targetable somatic KRAS-mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:15727-36. DOI: 10.1007/s00432-023-05306-9
- Wong RW-C, Talia KL, McCluggage WG. Gastric-type glandular lesions of the female genital tract excluding the cervix: emerging pathological entities. *Histopathology* 2024;85:20-39. DOI: 10.1111/his.15174
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162:383-94. DOI: 10.1002/ijgo.14923
- Talhok 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. DOI: 10.1038/bjc.2015.190
- Talhok 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;123:802-13. DOI: 10.1002/cncr.30496
- Li JJX, Ip PPC. Endometrial Cancer: An Update on Prognostic Pathologic Features and Clinically Relevant Biomarkers. *Surg Pathol Clin* 2022;15:277-99. DOI: 10.1016/j.path.2022.02.006
- Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:5-16. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000710
- Vink-Börger E, Den Bakker M, Voorham R, Van Nederveen F, Nagtegaal I. Mismatch repair deficiency: how reliable is the

- two-antibody approach? A national real-life study. *Histopathology* 2024;85(4):639-48. DOI: 10.1111/his.15236
19. McAlpine J, León-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244:538-49. DOI: 10.1002/path.5034
  20. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2022;23:11684. DOI: 10.3390/ijms231911684
  21. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jiménez-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;250:336-45. DOI: 10.1002/path.5375
  22. Kitazono I, Kobayashi Y, Akahane T, Yamaguchi T, Yanazume S, Nohara S, et al. ATM immunohistochemistry as a potential marker for the differential diagnosis of no specific molecular profile subtype and POLE-mutation subtype endometrioid carcinoma. *Pathol Res Pract* 2022;230:153743. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153743
  23. Huvila J, Orte K, Vainio P, Mettälä T, Joutsiniemi T, Hietanen S. Molecular subtype diagnosis of endometrial carcinoma: comparison of the next-generation sequencing panel and Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer classifier. *Hum Pathol* 2021;111:98-109. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.02.006
  24. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, Van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)* 2021;13:5848. DOI: 10.3390/cancers13225848
  25. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF, Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 2019;75:128-36. DOI: 10.1111/his.13871
  26. Peters EEM, Nucci MR, Gilks CB, McCluggage WG, Bosse T. Practical guidance for assessing and reporting lymphovascular space invasion (LVI) in endometrial carcinoma. *Histopathology* 2024. DOI: 10.1111/his.15272
  27. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)* 2021;13:2623. DOI: 10.3390/cancers13112623
  28. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol* 2013;20:141-7. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31828d17cc
  29. Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, Giușcă SE, Lozaneanu L, Avădănei ER, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:13-22.
  30. Chibbar R, Foerstner S, Suresh J, Chibbar R, Piche A, Kundapur D, et al. Estrogen/Progesterone Receptor Loss, CTNNB1 and KRAS Mutations Are Associated with Local Recurrence or Distant Metastasis in Low-Grade Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2023;31:181-8. DOI: 10.1097/PAI.0000000000001102
  31. Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Reppuccia S, Ruggiero A, Arena A, et al. Prognostic significance of CTNNB1 mutation in early stage endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2022;306:423-31. DOI: 10.1007/s00404-021-06385-0
  32. De Leo A, De Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. ARID1A and CTNNB1/ $\beta$ -Catenin Molecular Status Affects the Clinicopathologic Features and Prognosis of Endometrial Carcinoma: Implications for an Improved Surrogate Molecular Classification. *Cancers (Basel)* 2021;13:950. DOI: 10.3390/cancers13050950
  33. Köbel M, Tessier-Cloutier B, Leo J, Hoang LN, Gilks CB, Soslow RA, et al. Frequent Mismatch Repair Protein Deficiency in Mixed Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:555-61. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000369
  34. Post CCB, Stelloo E, Smit VTHBM, Ruano D, Tops CM, Vermij L, et al. Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1212-20. DOI: 10.1093/jnci/djab029
  35. Gordhandas S, Kahn RM, Gamble C, Talukdar N, Maddy B, Baltich Nelson B, et al. Clinicopathologic features of endometrial cancer with mismatch repair deficiency. *Ecanermedscience* 2020;14:1061. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1061
  36. Shao Y, Xu R, Shi H, Ye L, Wang H, Lu B. Human epidermal growth factor 2 (HER2) amplification in uterine serous carcinoma: an analysis of prognosis and immune microenvironment. *Virchows Arch* 2024. DOI: 10.1007/s00428-024-03874-w
  37. Buza N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent in Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:17-23. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000711
  38. 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. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:907-13. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002256
  39. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24:311-35. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000161
  40. Kondratiev S, Sabo E, Yakirevich E, Lavie O, Resnick MB. Intratumoral CD8+ T lymphocytes as a prognostic factor of survival in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:4450-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0732-3
  41. Dai Y, Zhao L, Hua D, Cui L, Zhang X, Kang N, et al. Tumor immune microenvironment in endometrial cancer of different molecular subtypes: evidence from a retrospective observational study. *Front Immunol* 2022;13:1035616. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1035616
  42. Crumley S, Kurnit K, Hudgens C, Fellman B, Tetzlaff MT, Broaddus R. Identification of a subset of microsatellite-stable endometrial carcinoma with high PD-L1 and CD8+ lymphocytes. *Mod Pathol* 2019;32:396-404. DOI: 10.1038/s41379-018-0148-x
  43. Jung IK, Kim SS, Suh DS, Kim KH, Lee CH, Yoon MS. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:266-73. DOI: 10.5468/ogs.2014.57.4.266
  44. Horeweg N, Workel HH, Loiero D, Church DN, Vermij L, León-Castillo A, et al. Tertiary lymphoid structures critical for prognosis in endometrial cancer patients. *Nat Commun* 2022;13:1373. DOI: 10.1038/s41467-022-29040-x