

BASES DIAGNÒSTIQUES I DE CLASSIFICACIÓ MOLECULAR DEL CÀNCER D'ENDOMETRI

Sonia Gatus Calderó;

Departament d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida

El càncer d'endometri és la sisena neoplàsia més freqüent al món i la quarta més comuna en dones als països europeus. La majoria dels casos es diagnostiquen en estadis inicials i tenen bon pronòstic. En canvi, tot i que presenta una baixa mortalitat en termes relatius, a causa de la seva alta incidència, implica una mortalitat elevada en valors absoluts.

La classificació de l'OMS (WHO) defineix els següents subtipus histològics de carcinoma endometrial: carcinoma endometriode, carcinoma serós, carcinoma de cèl·lules clares, carcinoma indiferenciat/desdiferenciat, carcinomes mixtos, carcinosarcoma i carcinomes neuroendocrins, entre altres. En molts casos, l'anàlisi morfològica serà suficient per arribar al diagnòstic, però en algunes ocasions caldran tècniques immunohistoquímiques suplementàries. Les més rellevants es troben resumides a la Taula 1. Alguns marcadors diagnòstics també poden actuar com a factors pronòstics o predictius de resposta a tractaments. La identificació de factors pronòstics i predictius de resposta és essencial per millorar l'estratificació del risc i implementar estratègies terapèutiques.

Fa uns anys, The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) va dur a terme una caracterització genòmica integrada del carcinoma d'endometri. L'anàlisi de l'exoma va posar de manifest quatre grups de tumors:

- Grup 1: carcinomes endometrioides "ultramutats", amb mutacions a POLE.
- Grup 2: carcinomes endometrioides "hipermutats", amb inestabilitat de microsatèl·lits.
- Grup 3: carcinomes endometrioides amb baix nombre d'alteracions en el nombre de còpies.
- Grup 4, també anomenat "serous-like": tumors amb mutació a TP53, de morfologia serosa o endometriode d'alt grau.

DIAGNÒSTIC	
EEC	ER
	MMR
	PTEN ¹
	ARID1A
CCC	NapsinA ²
	Racemase
SC	p53 ³
	p16
UC	PAX8 ⁴
	Cadherin E

Taula 1. Diagnòstic. 1. EEC presenta mutacions a PTEN en un 40-80% dels casos; 2. L'expressió de NapsinA es significativament major en CCC; 3. Les mutacions a p53 són dos cops més comunes en SC que en EEC; 4. El 80% de los UC mostren pèrdua de expressió de PAX8.

Cadascun d'aquests grups té un pronòstic diferenciat, fet que ha estat àmpliament validat. Actualment, la classificació molecular del càncer d'endometri s'ha integrat en guies de pràctica clínica, com les guies ESGO-ESTRO-ESP. Per tal de traslladar aquesta classificació a la pràctica clínica, diversos estudis proposen la utilització d'un subrogat basat en l'anàlisi immunohistoquímic de les proteïnes reparadores i p53, juntament amb un test molecular per a l'estudi de les mutacions de POLE.

Els carcinomes del grup 1 es classifiquen com a carcinomes POLE mutats. Aquests tumors són morfològicament heterogenis i poden incloure zones

amb aspecte serós. Les mutacions funcionals de POLE es localitzen al domini exonucleasa, concretament als exons 9, 11, 13 i 14. Tanmateix, no totes les mutacions en aquest domini són funcionals ni confereixen un bon pronòstic. Per aquest motiu, és important garantir que les mutacions de POLE siguin de les descrites com a funcionals per poder classificar un cas dins d'aquest grup.

Els carcinomes amb alteracions als gens reparadors i/o inestabilitat de microsatèl·lits es classifiquen dins del grup 2. Analitzar l'estat de MMR/MSI en pacients amb carcinoma endometrial és important per quatre raons: és un biomarcador diagnòstic de carcinomes endometrioides, serveix com a pre-screening per identificar pacients amb risc incrementat de síndrome de Lynch, és un factor pronòstic reconegut pel TCGA, i és un element predictiu de resposta a la immunoteràpia.

Les guies recomanen analitzar l'estat de les proteïnes reparadores mitjançant immunohistoquímica, ja que aquesta tècnica no només permet identificar la pèrdua d'expressió d'una proteïna concreta, sinó també inferir quin gen està implicat. Alternativament, es poden utilitzar tests d'inestabilitat de microsatèl·lits o tècniques de NGS, tot i que aquestes requereixen validació. En tumors familiars, s'accepta la teoria dels dos hits: una mutació germinal afecta un dels gens reparadors (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2), i al llarg de la vida es produeix una segona mutació somàtica o una deleció en el mateix gen. En tumors esporàdics, aquest fenomen és extremadament infreqüent; el més habitual és el silenciament bial·lèlic per metilació del promotor de MLH1. Existeixen diferents tests de metilació disponibles, com la PCR específica de metilació, MLPA o piroseqüenciació. Recentment, s'ha descrit l'anàlisi immunohistoquímic de EPM2AIP1 com a subrogat dels tests de metilació de MLH1 en càncer d'endometri.

Els carcinomes del grup 3 no presenten alteracions als gens reparadors, ni a TP53 ni a POLE; per aquest motiu també s'anomenen carcinomes amb patró molecular no específic. En aquest grup, s'ha identificat l'expressió

de receptors d'estrògens com a indicador pronòstic independent.

El quart grup inclou tumors amb un alt nombre d'alteracions en el nombre de còpies. Està format per carcinomes serosos, mixtos i carcinomes endometrioides —normalment de grau 3— amb mutacions en TP53 i amplificacions recurrents (MYC, ERBB2, CCNE1, FGFR3, SOX17). En general, utilitzem la immunohistoquímica de p53 per classificar els tumors dins d'aquest grup. Els diferents patrons d'expressió de p53 anòmala (P53abn) són:

- Patró de sobreexpressió: tinció nuclear intensa i difusa.
- Patró "null": absència total de tinció nuclear, amb preservació de la tinció dèbil i focal en el teixit estromal o no tumoral adjacent.
- Patró citoplasmàtic: excepcional, amb tinció citoplasmàtica en cèl·lules tumorals.

El patró p53 wild type (P53wt), equivalent a patró no mutat, presenta tinció nuclear dèbil, parxejada i/o focal.

Hi ha tumors que poden classificar-se com a múltiples segons el seu estatus molecular. Segons les darreres recomanacions:

- Un tumor POLEmut i MMRd es classifica com a POLEmut.
- Un tumor POLEmut i p53abn es classifica com a POLEmut.
- Un tumor MMRd i p53abn es classifica com a MMRd.
- Un tumor POLEmut amb MMRd i p53abn es classifica com a POLEmut.

En resum, el càncer d'endometri engloba un grup heterogeni de tumors. La classificació molecular és un factor pronòstic independent, a més de ser un biomarcador diagnòstic i predictiu de resposta a determinats tractaments. A banda d'aquesta classificació, hi ha altres biomarcadors útils per al diagnòstic, el pronòstic i la predicció de resposta terapèutica que cal tenir en compte en la pràctica clínica. ■

Bibliografia

1. Globocan 2020. Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board (Editors). WHO Classification of Tumours-Female Genital Tumours, 5th edition, vol. 4, 2020
3. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
4. Talhouk A, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113:299-310
5. León-Castillo A, et al. *J Pathol* 2020;250: 323-335
6. Concin N, et al. *Virchows Archiv* 2021; 478: 153-190.
7. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, de Boer SM, Khaw P, Mileskhin LR, Fyles A, Leary A, Genestie C, Jürgenliemk-Schulz IM, Crosbie EJ, Mackay HJ, Nijman HW, Nout RA, Smit VT, Creutzberg CL, Horeweg N, Bosse T; TransPORTEC Consortium. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1360-1368. doi: 10.1038/s41416-023-02141-0. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36690721; PMCID: PMC10050005.
8. Brett MA, et al. *IntJGynecolPathol* 2020; 40: 116-123.
9. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, Kommoss S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Soslow RA, Ganesan R, Matias-Guiu X, Oliva E, Harrison BT, Church DN, Gilks CB, Bosse T. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020 Mar;250(3):312-322. doi: 10.1002/path.5373. Epub 2020 Jan 12. PMID: 31829447; PMCID: PMC7065184.