

CÁNCER DE ENDOMETRIO: FUNDAMENTOS PRÁCTICOS DEL PERFIL MOLECULAR Y NUEVA CLASIFICACIÓN FIGO

RONALD CASTILLO GUZMÁN, LILIANA CASTILLO, ANGÉLICA CUEVAS, MARÍA COBOS, IRAIDA DABOIN

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA. "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

En el 2013 la Red de Investigación del Atlas genómico identificó 4 subgrupos de cáncer de endometrial con distinta expresión genómica y diferente evolución clínica; ADN Polimerasa epsilon con análisis de inmunohistoquímica p53 y proteínas *mismatch repair*. Se han identificado 4 grupos moleculares: ADN Polimerasa epsilon mutado, *mismatch repair deficient*, perfil molecular no específico y p53 mutado. **OBJETIVO:** Describir el perfil molecular del cáncer de endometrio. **MÉTODO:** Trabajo prospectivo, descriptivo, multicéntrico en mujeres entre 18 y 90 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio que acudieron al servicio de ginecología oncología del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" y a la Unidad de Ginecología Oncológica en Centro Médico "Dr. Rafael Guerra Méndez". **RESULTADOS:** 20 pacientes con una media de edad 56,8 años. El 90 % de los pacientes presentaba un tipo histológico endometriode, 10 % adenocarcinoma tipo seroso. El 35 % presentó un grado histológico III, y 30 % grado II. **CONCLUSIÓN:** En nuestro estudio, el grupo perfil molecular no específico fue el más frecuente y el grupo del p53-abn estuvo relacionado a un peor pronóstico y estadios avanzados. Este es el primer estudio sobre descripción del perfil molecular en cáncer de endometrio en nuestro país. Este estudio podría ser una base para futuras investigaciones y así poder dar seguimiento a esta extrapolación de grupos moleculares y observar que tan factible podría aplicarse esta clasificación molecular sin el uso de mutación ADN Polimerasa epsilon.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de endometrio, ADN Polimerasa epsilon, reparación de error de emparejamiento de bases, p53, inmunohistoquímica.

SUMMARY

In 2013 the Genomic Atlas Research Network identified 4 subgroups of endometrial cancer with different genomic expression and different clinical evolution; DNA Epsilon polymerase with p53 immunohistochemistry analysis and mismatch repair proteins. 4 molecular groups have been identified: mutated epsilon DNA polymerase, mismatch repair deficient, non-specific molecular profile and mutated p53. **OBJECTIVE:** To describe the molecular profile of endometrial cancer in our hospital and gynecology oncology unit. **METHOD:** Prospective, descriptive, multicenter study in women between 18 and 90 years of age diagnosed with endometrial adenocarcinoma who attended the gynecology oncology service of the "Dr. Miguel Pérez Carreño" Institute of Oncology and the Gynecology Oncology Unit at the "Dr. Rafael Guerra Méndez" Medical Center. **RESULTS:** 20 patients with a mean age of 56.8 years. 90 % of the patients had an endometrioid histological type, 10 % had a serous adenocarcinoma. 35 % had histological grade III, and 30 % had grade II. **CONCLUSION:** In our study, the non-specific molecular profile group was the most frequent and the p53-abn group was related to a worse prognosis and advanced stages. This is the first study on the description of the molecular profile in the endometrial cancer in our country. This study could be a basis for future research and thus be able to follow up on this extrapolation of molecular groups and observe how feasible this molecular

Recibido:12/01/2025 Revisado:05/02/2025

Aceptado para publicación: 13/03/2025

Correspondencia: Dr. Ronald Castillo Guzmán.

Servicio cabeza y cuello. Instituto de Oncología. "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia. Venezuela. Tel:+04242422507. E-mail: drcastilloronald@gmail.com.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens.

classification could be applied without the use of mutation DNA Polymerase epsilon.

KEY WORDS: Endometrial cancer, molecular profile, POLE, MSH, p53, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más común en países desarrollados con tasas de sobrevida a 5 años alrededor de 80 %⁽¹⁻³⁾. No obstante, el 15 % a 20 % de los pacientes recaerá disminuyendo su sobrevida de 10 hasta 21 meses^(4,5). La sobrevida es peor cuando existe casos con recurrencia distal, peritoneal o con múltiples recurrencias comparado con la recurrencia locorregional o oligometástasica, que pueden ser candidatas a tratamientos locales^(3,5,6). Hay factores histopatológicos como el tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular y estadio del CE reportado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁽¹⁾.

En el 2013 la Red de Investigación del Atlas Genómico del cáncer identificó 4 subgrupos de cáncer de endometrial con distinta expresión genómica y diferente evolución clínica⁽⁷⁾. En los últimos años se ha implementado en la práctica clínica el uso de marcadores combinando el análisis mutaciones *POLE* con análisis de inmunohistoquímica p53 y proteínas *mismatch repair*. Se han identificado 4 grupos moleculares: *POLE* mutado (*POLE-mut*), *Mismatch repair deficient* (*MMR-d*), perfil molecular no específico (*NSMP*) y p53 mutado (p53-abn)^(8,9). Si la clasificación molecular (CM) está disponible, la información debe ser descrita en el diagnóstico patológico convencional. El resultado debe incluir método de inmunohistoquímica utilizado, y el análisis de la mutación *POLE*. Debería incluirse información de la bibliografía

sobre la patogenicidad de cada mutación *POLE* detectada^(10,11).

La inmunohistoquímica del grupo *MMR-d* consiste en evaluar la expresión de 4 proteínas *MMR-d* (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, y *MSH2*). Se ha propuesto anteriormente la evaluación inicial de *PMS2* y *MSH6*. Sin embargo, en caso de expresión anormal, se requiere la evaluación de *MLH1* y *MSH2*⁽¹²⁻¹⁴⁾. Se han aplicado en diferentes estudios un algoritmo diagnóstico usando 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, *PMS2*, *MSH6*) y un test molecular (análisis de mutación del dominio de exonucleasa de *POLE*)⁽¹⁵⁾. De igual manera se ha empleado la CM en grupos de alto grado o alto riesgo y ha demostrado que hay un grupo con un excelente pronóstico como lo es el grupo *POLE-mut* y otro grupo con un peor pronóstico como p53abn. Sin embargo, el p53abn es un buen marcador del grupo p53-mut pero no es perfecto. Hay una pequeña proporción del grupo de alto número de copias que no presentan mutación del p53^(16,17).

Si las herramientas para aplicar la CM no están disponible, debe usarse la clasificación patológica tradicional. También hay un espacio para otros biomarcadores que puedan ser útiles en grandes grupos de CE de bajo grado con *NSMP* como es el *LICAM* o mutación *CTNBN1*⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Hay un pequeño grupo de tumores (aproximadamente el 5 %) que forman parte o mezclan más de un grupo molecular, por ejemplo *POLE-mut* y p53abn, o *MMR* y p53abn y son denominados “clasificados múltiples”. Hay evidencia científica que soporta que un paciente con *POLE-mut* y p53abn debe ser considerado *POLE-mut* y pacientes con *MMR-d* y p53abn deben ser considerados *MMR-d*. todavía no hay suficiente evidencia científica para los grupos *MMR-d* y *POLE-mut*^(22,23).

FIGO 2023

Es muy importante destacar que ahora en el CE temprano, la detección de *POLE-mut* o p53abn

puede modificar el estadio. Para un paciente estadio I y II por criterios anatomopatológicos, clasificado *POLE-mut*, confinado al útero y cuello uterino, sin importar invasión linfovascular o tipo histológico, ahora se clasificaría estadio *IAm POLEmut*, también es importante destacar que un carcinoma p53abn confinado al útero con o sin invasión miometrial, con o sin invasión cervical y sin tomar en cuenta la invasión linfovascular, es ahora catalogado estadio *IICm p53abn* ⁽²²⁾. Cuando se identifica un *POLEmut* o p53abn, solo modifica el estadio en estadio I y II. El estadio III y IV, la CM debe reportarse con una letra “m” con el propósito de categorizar a la paciente, sin embargo, no se modifica el estadio ⁽²²⁾.

SUBGRUPOS MOLECULARES

Subgrupo *POLE*: los tumores de endometrios ultramutados son caracterizados por una variante patogénica en el dominio exonucleasa de *POLE*. Esta mutación trae como consecuencia una mala interpretación o disfunción durante la replicación del ADN llevando a una alta carga mutaciones, característica de este grupo. Aproximadamente un 8 % hasta un 10 % de todos los tumores de endometrio pertenecen a este grupo ^(7,11,24,25).

Subgrupo de inestabilidad microsatelital: este grupo se ha denominado con mayor frecuencia como *MMR-d (mismatch repair deficiency)*, este grupo comprende cerca del 20 % al 30 % de todos los tumores de endometrio y se caracteriza por la pérdida de la expresión nuclear de una o más proteínas de *MMR* llevando a una acumulación de *mismatches*, inserciones y delaciones ^(7,8,24,26).

Subgrupo de P53 mutado: este tercer grupo esta caracterizado por un alto número de copias somáticas alteradas y relativamente baja tasa de mutación somática, pero con mutación del p53 en el 90 % de los casos. Este subgrupo está relacionado con tumores poco diferenciados, con alta capacidad de diseminación de enfermedad, pronóstico pobre y crecimiento agresivo. Histología no endometrioide, típicamente

tumores serosos, carcinosarcomas, tumores serosos (este último puede llegar a representar el 50 % de este grupo). Tumores endometrioides grado 3 con mutación en p53 pueden llegar a representar el 60 % de estos casos ^(7,15,24).

Subgrupo bajo número de copias: este cuarto grupo es el más amplio y también es conocido como cáncer endometrial con subgrupo molecular no específico. Tiene baja tasa mutaciones y bajo número de copias somáticas. El pronóstico de este grupo depende del estadio, pero juntos pueden ser considerados de riesgo intermedio. Este subgrupo se puede encontrar en tumores endometriales con receptores de estrógeno y progesterona. La heterogeneidad en este subgrupo podría indicar subdivisiones en un futuro. Un probable candidato podría ser la presencia de mutación del exon 3 de B-Catenina (*CTNNB1*) que puede ser encontrado en el 30 % hasta 50 % de los tumores de este subgrupo y están relacionados a un peor pronóstico en comparación a los tumores que no presentan la mutación *CTNNB1* ^(7,24,27).

Subgrupos clasificados múltiples: la mayoría de los tumores pueden ser clasificados en los 4 grupos moleculares anteriormente mencionados, sin embargo, hay un grupo de tumores que pueden presentar mutaciones de ambos subgrupos moleculares y estos pueden representar entre 3 % a 6 % de los casos. Hay estudios que han demostrado que el subgrupo *POLE* y *MMR-d* la mutación del p53 puede ocurrir como un evento secundario y no afecta el pronóstico de estos pacientes ^(7,24,28).

MÉTODO

Se realizó un trabajo prospectivo, descriptivo, multicéntrico en mujeres entre los 18 hasta los 90 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio que acudieron al Servicio de Ginecología Oncología del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC)

y a la Unidad de Ginecología Oncológica (IVEGO) en Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez”. Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía clasificadora de endometrio por ginecólogo oncólogo o cirujano oncólogo, fueron evaluadas y clasificadas siguiendo las normas de la última actualización FIGO 2023, la biopsia identificó factores de riesgos histopatológicos, adicionalmente se realizó perfil de inmunohistoquímica *MMR-d* (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, y *MSH2*) y p53 (Figura 1) con la finalidad de identificar el perfil molecular. Se seleccionaron 20 pacientes que cumplieron con

los criterios de inclusión. Dentro de los criterios de exclusión se encontraba antecedentes de otras enfermedades oncológicas, embarazo y alteración de función renal o hepática. El estudio de inmunohistoquímica se aplicó a los bloques de parafina y mediante la técnica de estreptavidina biotina peroxidasa (*LSAB*) utilizando controles positivos adecuados y métodos de recuperación antagonista se investigaron los anticuerpos p53, *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*. Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos y posteriormente la información fue plasmada en Excel de *Microsoft Office*, versión 2013.

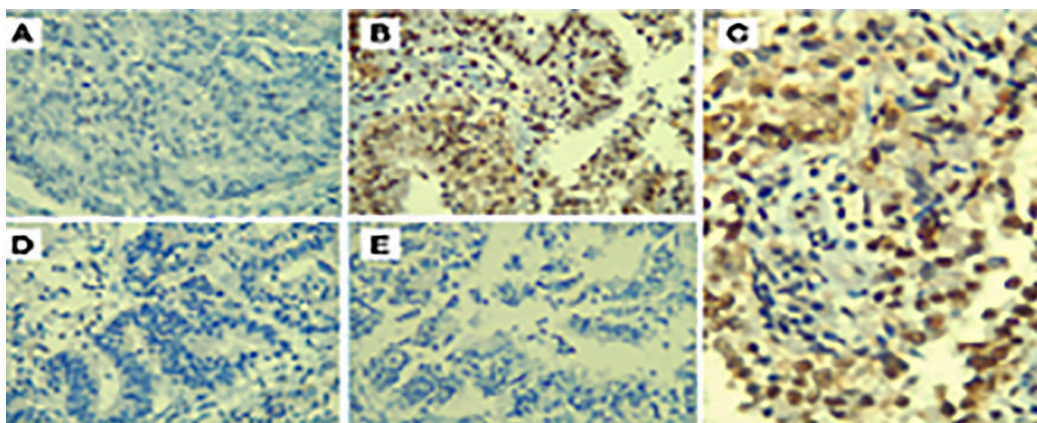


Figura 1. 1. P53: inmunoexpresión positiva (nuclear) parcheada de las células neoplásicas (tipo salvaje). 2. *MLH1*: inmunorreacción negativa. 3. *PMS2*: inmunorreacción negativa. 4. *MSH2*: inmunorreacción positiva (nuclear) en las células neoplásicas (Intacta). 5. *MSH6*: inmunorreacción positiva (nuclear) en las células neoplásicas (Intacta) (SLAB X 100).

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes con edades comprendidas entre 33 y 82 años de edad con una media de edad 56,8 años. El 90 % de los pacientes presentaba un tipo histológico endometriode,

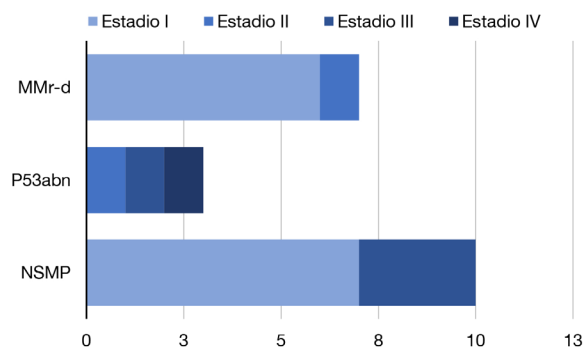
10 % adenocarcinoma tipo seroso. El tamaño tumoral fue de 2,5 cm (el de menor tamaño) y 14 cm (el de mayor tamaño). El 35 % (7 pacientes) presentó un grado histológico III, 35 % (7 pacientes) y grado II 30 % (6 pacientes) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Perfil molecular en pacientes con CE y características histopatológicas.

Histopatología	MMR-d (n=7) %		NSMP (n=10) %		P53-abn (n=3) %	
Estadio FIGO 2023						
1	5	25	7	35	0	0
2	2	10	0	0	1	5
3	0	0	3	30	1	5
4	0	0	0	0	1	5
Grado histológico						
I	2	10	4	20	1	5
II	3	15	3	15	0	0
III	2	10	3	15	2	10
Histología						
Endometrioide	6	30	10	50	2	10
No endometrioide	1	5	0	0	1	5
Invasión linfovascular						
Si (focal)	0	0	3	15	1	5
Si (sustancial)	0	0	0	0	2	10
No	7	35	7	35	0	0

En el estadio IA un paciente con *MMR-d* y otro paciente *NSMP*, Estadio IB 5 pacientes *MMR-d* y 6 pacientes *NSMP*; en estadio IIC 1 paciente *MMR-d* y una paciente con p53abn; estadio IIIB 3 pacientes *NSMP*; estadio IIIC 1 paciente con p53 aún, estadio IVB una paciente con p53abn (Figura 2).

La invasión linfovascular fue detectada en 6 pacientes (30%), invasión linfovascular focal 4 pacientes que fueron clasificados 3 *NSMP* y 1 p53abn. Dos pacientes presentaron invasión linfovascular sustancial, ambos incluidos en el grupo molecular p53abn (Cuadro 1).

**Figura 2.** Estadio FIGO 2023 y perfil molecular en pacientes con CE.

DISCUSIÓN

Es nuestro estudio el grupo *NSMP* fue el grupo molecular más frecuente y el grupo p53-abn estuvo relacionado a un peor pronóstico y estadios avanzados, similar a los resultados de las referencias revisadas^(7,24,27). Es importante destacar que no contamos con la prueba para la detección de grupo *POLE*, aunque sabemos que no es el grupo más frecuente, representan al grupo de mejor pronóstico. En nuestra comunidad la utilidad de la inmunohistoquímica es una herramienta adicional que nos pudiese permitir seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada para nuestras pacientes.

Para países con recursos limitados, uno de los obstáculos que puede presentar esta nueva CM es el costo, sin embargo, definir o identificar el grupo de mayor riesgo para indicar un tratamiento adyuvante es sumamente beneficioso para la paciente.

Los criterios histopatológicos como la invasión linfovascular, tamaño tumoral, invasión al miometrio o infiltración ganglionar siguen siendo muy relevantes para definir el pronóstico del paciente.

Las referencias revisadas recomienda el uso de 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, *PMS2*, *MSH6*) y un test molecular de *POLE* (si está disponible)⁽¹⁵⁾.

Conocemos que hay varios estudios como el *GOG-99*, *ASTECA* y *PORTEC-1* que han establecido recomendaciones para el tratamiento adyuvante basados en factores de riesgo clínico patológicos, pero actualmente el uso de la CM esta cambiando profundamente la estrategia terapéutica⁽²⁹⁻³³⁾.

Este es el primer estudio sobre descripción del perfil molecular en CE en nuestro país. Este estudio podría ser una base para futuros estudios y dar seguimiento a esta extrapolación de grupos moleculares y ver que tan factible podría ser aplicar esta CM sin el uso de mutación *POLE*.

También es importante conocer que se están desarrollando nuevos métodos de detección de mutación *POLE* con menor costo por lo cual podría ser más accesible en países con recursos limitados⁽³³⁾. Las pacientes con CE son un grupo heterogéneo y conocer el perfil molecular puede ayudar a definir la terapéutica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C, Villafraña-Magdalena B, Salazar-Huayna L, Castellvi J, et al. Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(5):659-666.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
3. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191-2205.
4. Bricou A, Bendifallah S, Daix-Moreux M, Ouldamer L, Lavoue V, Benbara A, et al. A Proposal for a classification for recurrent endometrial cancer: Analysis of a French multicenter database from the FRANCOGYN study group. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(7):1278-1284.
5. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):3-8.
6. Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Turkmen O, Kocak O, et al. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(4):212-220.
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
8. 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.
9. 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):802-813.
10. 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.
 11. 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):323-335.
 12. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(11):1501-1509.
 13. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, Longacre TA, Pai RK. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol*. 2011;24(7):1004-1014.
 14. Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: A 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1639-1645.
 15. León-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):3388-3397.
 16. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244(5):538-549.
 17. Köbel M, Nelson GS. Letter in response to: McAlpine J, Leon-Castillo A Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244:538-549. *J Pathol*. 2018;245(2):249-250.
 18. Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, et al. LICAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018;119(4):480-486.
 19. Van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. LICAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016;115(6):716-724.
 20. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, et al. Prognostic significance of LICAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(2):174-181.
 21. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early-stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2602-2610.
 22. Berek J, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2):383-394.
 23. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):200-207.
 24. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):594-604.
 25. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1):402.
 26. 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):4215-4224.
 27. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early-stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017;30(7):1032-1041.
 28. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020;250(3):312-322.
 29. ASTEC/EN 5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer

- (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): Pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9658):137-146.
30. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411.
 31. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-751.
 32. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-823.
 33. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-2007.