



**Nuevas líneas de investigación en
cáncer de endometrio**

**New lines of research in
endometrial cancer**

10.20960/revcancer.00094

11/15/2024

Nuevas líneas de investigación en cáncer de endometrio

New lines of research in endometrial cancer

María Pilar Barretina Ginesta, Anna Carbó Bagué, Janine Paz Molina

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

Correspondencia: María Pilar Barretina Ginesta. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Avinguda de França, s/n. 17007 Girona

e-mail: mpbarretina@iconcologia.net

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.

RESUMEN

En los últimos años, la clasificación molecular ha supuesto una revolución en el manejo del cáncer de endometrio (CE). A pesar de la mayor precisión en el diagnóstico y en el pronóstico, la investigación en CE tiene aún muchas preguntas por resolver, tanto a nivel del diagnóstico como del tratamiento.

La incorporación de la inmunoterapia a la primera línea abre la puerta al estudio del tratamiento sin quimioterapia, a la necesidad no cubierta del tratamiento para las pacientes que progresan durante o tras la inmunoterapia entre la población dMMR/MSI-H y a la necesidad de seguir buscando mejores alternativas para la población pMMR/MSS, dado su beneficio más limitado con esta estrategia y que se trata además de una población muy heterogénea.

Nuevos biomarcadores y fármacos, en especial conjugados anticuerpo-fármaco, pueden cambiar el escenario del tratamiento del CE. No debemos olvidar también la necesidad de desarrollar estrategias de diagnóstico precoz y seguimiento, en las que la biopsia líquida puede tener un papel relevante.

Palabras clave: Cáncer de endometrio. Biología molecular. Biomarcadores. Conjugados anticuerpo-fármaco.

ABSTRACT

In recent years, molecular classification has represented a revolution in the management of endometrial cancer (EC). Despite the greater precision in diagnosis and prognosis, EC research still has many questions to resolve, both at the level of diagnosis and treatment.

The addition of immunotherapy to the first line opens the door to the study of treatment without chemotherapy, the unmet need for treatment for patients who progress during or after immunotherapy among the dMMR/MSI-H population, and the need to continue searching for better alternatives for the pMMR/MSS population given its more limited benefit with this strategy, and it is also a very heterogeneous population.

New biomarkers and drugs, especially antibody-drug conjugates, can change the scenario of EC treatment. We must also not forget the need to develop early diagnosis and follow-up strategies, where liquid biopsy can play a relevant role.

Keywords: Endometrial cancer. Molecular biology. Biomarkers. Antibody-drug conjugates.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances actuales en el cáncer de endometrio (CE), existe una elevada mortalidad en pacientes en estadios avanzados, con una supervivencia a 5 años de alrededor del 20 % (1).

En los últimos años, el desarrollo de los ensayos clínicos ha ido ligado a la clasificación molecular, con estratificación por factores pronósticos y predictivos de respuesta, principalmente entre presencia o no de inestabilidad de microsatélites / pérdida de expresión de proteínas reparadoras (2,3). Mediante la secuenciación genética es

posible identificar alteraciones patogénicas que pueden ser potencialmente susceptibles de tener un tratamiento dirigido con el objetivo de intentar lograr un mayor beneficio clínico, algunas en desarrollo y otras con una probable próxima implantación en la clínica (4-6).

Inicialmente revisaremos las que ya tienen un impacto en la práctica clínica y posteriormente las que están en desarrollo.

BIOMARCADORES MOLECULARES Y TERAPIAS DIANA

POLE

El gen *POLE* codifica para la ADN-polimerasa épsilon, responsable de la replicación de la cadena del ADN (7). El subgrupo de *POLE* ultramutadas se caracteriza por mutaciones somáticas inactivantes en el dominio de la exonucleasa *POLE*, proporcionando una carga mutacional muy alta (7). Estos tumores están asociados a una infiltración peritumoral linfocitaria alta, con una elevada respuesta antitumoral mediada por linfocitos T (7). Al presentar una elevada respuesta inmune, similar a las pacientes MSI-H, el tumor pierde capacidad de metastatizar, por lo que dicho subgrupo confiere un pronóstico excelente, independientemente del grupo de riesgo, del tipo de tumor y grado y de la mejor PFS de todos los subgrupos (7).

En un análisis *post hoc* del EC PORTEC-3 se vio que probablemente estas pacientes no necesitan tratamiento adyuvante para mejorar su supervivencia global, incluidas pacientes con histologías más agresivas, como los endometrioides de alto grado, en las que se encuentran más frecuentemente las mutaciones del gen *POLE* (8). Es importante seguir registrando los casos y hacer un seguimiento a largo plazo para confirmar estos hallazgos.

Las mutaciones que acompañan a *POLE* son con alta frecuencia en *PTEN*, *FBXW7*, *PIK3CA* y *KRAS* (7).

Inestabilidad de microsatélites o déficit de proteínas reparadoras

Se trata de un biomarcador que confiere un pronóstico intermedio. En dicho subgrupo, al presentar alteraciones en el sistema de reparación del ADN, existe un estado de hipermutación con mucha formación de neoantígenos, que son más propensos a ser reconocidos por el sistema inmunológico. Es también un biomarcador predictivo de

respuesta a la inmunoterapia, además de una baja respuesta a la quimioterapia convencional (9).

El *screening* molecular del estado de las proteínas reparadoras ha permitido detectar de forma precoz pacientes portadoras de una mutación en línea germinal y, por lo tanto, diagnosticadas de síndrome de Lynch subsidiarias de consejo genético y posible identificación de otros miembros de la familia afectados en los que puedan establecerse cribajes o medidas de prevención. La metilación del promotor de MLH1 descarta esta posibilidad, ya que distingue los casos hereditarios de los espontáneos (10).

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico anti-PD1 y anti-PD-L1 han sido los fármacos más estudiados. Han demostrado gran eficacia en pacientes con CE debido a que aproximadamente el 34 % presenta reparación deficiente de errores de emparejamiento (MMRd) o inestabilidad de microsatélites (MSI-H), y el 48-100 % expresan el ligando de PDL-1, aunque este último no se ha mostrado útil para identificar qué pacientes pueden beneficiarse más de la inmunoterapia por sí sola (10,11).

Los agentes inicialmente aprobados para la monoterapia tras progresión a platino para pacientes con CE MMRd/MSI-H fueron pembrolizumab y dostarlimab por los resultados de los ensayos de fase I KEYNOTE-158 (11) y GARNET (12), respectivamente, en los que se obtuvieron tasas de respuesta superiores al 40 % y medianas de SLP superiores a 2 años, con un porcentaje elevado de largas respondedoras.

La combinación de pembrolizumab con lenvatinib, estudiada tras progresión a platino en el ensayo clínico de fase III KEYNOTE 775 (13), mostró aumento de la SLP en el global de pacientes, aunque el análisis de subgrupos sugiere que añadir un antiangiogénico podría no beneficiar a las pacientes MMRd/MSI-H, aunque no disponemos de la comparación directa frente a inmunoterapia sola.

Con estos resultados, se procedió a la incorporación de la inmunoterapia a la primera línea junto a quimioterapia y posteriormente como mantenimiento comparado con la quimioterapia estándar. Tres ensayos de fase III aleatorizados (RUBY parte 1 [14], NRGY018 [15] y ATTEND [16]) han mostrado el claro beneficio de la combinación de quimioterapia junto a inmunoterapia en el global de la población, de mayor magnitud en la población MMRd/MSI-H (17).

La comparación del doblete de pembrolizumab-lenvatinib frente a la primera línea de carboplatino-paclitaxel no ha demostrado superioridad en el fase III LEAP-001 (18) en el global de la población, así como en el ensayo KEYNOTE-B21 (19), que compara la adición de pembrolizumab al tratamiento de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo frente al tratamiento estándar. Sí parece que el subgrupo de pacientes MMRd/MSI-H se beneficie de la estrategia con inmunoterapia.

En los estudios RUBY parte 2 (20) y DUO-E (21), la adición del inhibidor de PARP a la combinación de quimioterapia e inmunoterapia mejora los resultados frente a quimioterapia sola, aunque en el análisis de subgrupos no se observó beneficio en la población MMRd/MSI-H, pero sí en la población MMRd.

A pesar de estos buenos resultados de la inmunoterapia en la población MMRd/MSI-H, hay alrededor de un 20-30 % de pacientes con dichas características que son resistentes a esta estrategia.

Se ha sugerido que quizás el mecanismo por el que se produce esta alteración (mutación o metilación) pueda predecir la respuesta a la inmunoterapia en algunas series (22), pero no ha podido comprobarse en los fase III descritos (23).

Como en muchos otros tipos de tumores, las líneas actuales de investigación se centran en identificar a las pacientes que no se benefician de la inmunoterapia y en cómo revertir las posibles resistencias. Están estudiándose diversos mecanismos, como el incremento de la expresión de otros puntos de control inmunitario, inmunoglobulinas, TIM-3, LAG-3, alteraciones en el microambiente tumoral, el papel potencial de la microbiota, etc. (24).

p53

La pérdida de expresión de p53 es un biomarcador que se clasifica dentro del subtipo molecular *p53 abnormal/copy number high*. Confiere el peor pronóstico entre todos los subgrupos, con un riesgo entre 3 y 5 veces mayor de mortalidad o recurrencia. Las histologías que tienen con mayor frecuencia una mutación en p53 suelen ser las tradicionalmente más agresivas, incluyendo carcinomas serosos, carcinosarcomas, células claras, tumores indiferenciados o endometrioides de alto grado. Por este motivo se recomienda el tratamiento adyuvante en dicho subgrupo, incluso

diagnosticándose en estadios iniciales, ya que son los que más se benefician del tratamiento con quimioterapia (5,7).

Se han buscado terapias dirigidas para p53 en muchos tipos de tumores, ya que su alteración es muy frecuente en los tumores sólidos. Específicamente para CE, el ensayo clínico aleatorizado de fase III SIENDO (25) analizó la terapia de mantenimiento con selinexor, un inhibidor oral de XPO1, que consigue la acumulación de p53 en el núcleo celular. Se demostró un aumento estadísticamente significativo de la PFS (*progression free survival*) como tratamiento de mantenimiento en pacientes en respuesta a platinos y taxanos en primera línea. El mayor beneficio fue en aquellas pacientes con ausencia de mutación en p53 y, por tanto, mantenían su función, con una reducción del riesgo de recaída superior al 60 % y una PFS de 13,7 meses frente a 3,8 meses (HR: 0,375; IC 95 %, 0,210-0,670, $p = 0,0006$) (26). A raíz de estos resultados, actualmente está llevándose a cabo el EC confirmatorio de fase III XPORT específicamente para tumores p53wt.

HER2/ERB2

El biomarcador HER2 pertenece a la familia de receptores transmembrana tirosina-cinasa EGFR. Su sobreexpresión y amplificación confiere un estado de activación descontrolada de la proliferación celular (27).

Dicho biomarcador juega un papel clave en la carcinogénesis de diversos tumores, como en el cáncer de mama y en el gástrico. En el cáncer de endometrio puede encontrarse alterado, especialmente en el carcinoma seroso, lo que confiere una mayor agresividad y peor pronóstico (28).

Su evaluación mediante inmunohistoquímica supone un reto en el cáncer de endometrio, ya que es mucho más heterogénea y difícil de interpretar en comparación con la del cáncer de mama, por lo que es necesario establecer un consenso para el cáncer de endometrio (29).

En 2018 se realizó un ensayo clínico que evaluaba el beneficio de añadir trastuzumab a la quimioterapia con carboplatino/paclitaxel en primera línea (30). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la PFS (de 12,6 frente a 8 meses) y también una mejor mediana de supervivencia libre de progresión: de 17,9 meses frente a 9,3 meses ($p = 0,013$).

Recientemente se han obtenido resultados del ensayo clínico de fase II DESTINY-PanTumor02 (31), en el que se evaluó el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán en pacientes con tumores avanzados, no resecables o metastásicos, que sobreexpresan HER2, en el que se incluyeron 67 pacientes con cáncer de endometrio endometrioides o seroso. En el análisis primario se han obtenido resultados positivos en cuanto a PFS, en supervivencia global y en respuesta duradera, obteniendo una PFS de 11,1 meses y una mediana de supervivencia global de 26 meses. Estos resultados favorables suponen un avance importante en el cáncer de endometrio HER2 positivo, que puede convertirse en una alternativa de segunda línea estándar para estas pacientes. Además, existen multitud de otros conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a HER2 en desarrollo. Los resultados de múltiples estudios en marcha tienen que establecer en qué momento y con qué combinación pueden ser la mejor opción (32).

TROP-2

El antígeno 2 de la superficie de células trofoblásticas (TROP-2) es una glicoproteína transmembrana sobreexpresada en diversos tipos de cáncer, incluido el de endometrio.

Varios estudios han mostrado que la alta expresión de TROP2 está relacionada con un alto grado tumoral y es un factor pronóstico independiente de mal pronóstico.

En los últimos años se han publicado varios estudios de fase I-II que muestran actividad de conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a TROP2 con tasas superiores de respuesta (de alrededor del 25 %) sin que claramente el nivel de expresión de TROP2 se haya correlacionado con su eficacia (33). Los conjugados anticuerpo-fármaco anti-TROP2 más avanzados en su desarrollo son sacituzumab govitecán y MK-2870, con estudios de fase III que los comparan con monoquimioterapia en segunda línea (NCT05382268 y NCT06132958, respectivamente).

Receptor folato alfa

El receptor folato alfa es una proteína de superficie celular que se expresa poco en el tejido normal, pero se sobreexpresa a menudo en tejido tumoral. En el caso del carcinoma de endometrio, se expresa sobre todo en el carcinosarcoma (34).

Conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos al receptor de folato alfa, como mirvetuximab soravtansine, farletuzumab ecteribulina o luveltamab tazevibulina, han demostrado resultados interesantes en estudios de fase I en pacientes con cáncer de endometrio y su desarrollo a nuevas fases sigue en marcha (33).

B7-H4

B7-H4 es una proteína de la familia B7 de moléculas de punto de control inmunitario que inhiben la activación de la célula T y contribuyen a la evasión tumoral del sistema inmunitario. El cáncer de endometrio es uno de los tumores sólidos con mayor prevalencia de expresión de B7-H4 (alrededor del 90 %) (35). Varios conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a esta proteína están en desarrollo en estudios de fase I.

PI3K-AKT-mTOR

Las alteraciones en la vía de señalización molecular de PI3K/AKT/mTOR representan algunas de las mutaciones con mayor relevancia clínica en estadios avanzados y confieren, además, una mayor resistencia al tratamiento. Las terapias dirigidas a esta vía suponen un objetivo en el desarrollo de nuevos fármacos. Actualmente existen varios agentes que están en desarrollo (36).

En los estudios realizados hasta la fecha que evalúan la eficacia de diversos inhibidores de PI3K, como XL147 o PX866, únicamente han demostrado una mejoría en cuanto a mantener la enfermedad estable, sin que se hayan obtenido respuestas, y, además, con elevada toxicidad (36). En cuanto a los inhibidores de AKT, están desarrollándose ensayos clínicos de fase I que evalúan su eficacia en el cáncer de endometrio (36). La actividad de las moléculas en los ensayos clínicos ha sido limitada, y es probable que las células cancerígenas adquieran diversos mecanismos de resistencia, por lo que se sugiere que dichos inhibidores deberían combinarse con otras terapias, como inhibidores de los receptores de estrógenos, anti-HER2 o inmunoterapia, con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento (36).

Los inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus, etc.) han dado resultados limitados en cuanto al beneficio clínico. En estudios preclínicos se postula que la inhibición de la vía mTOR puede revertir la resistencia a la terapia hormonal como lo hace en cáncer de mama (36).

El estudio de fase II GOG 3007 (37) evaluó el tratamiento con everolimus juntamente con letrozol y demostró eficacia especialmente en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, con un ECOG 0 y de predominancia histológica endometriode.

ARID1A

ARID1A es un gen supresor de tumores que codifica para una proteína que regula la transcripción génica y la expresión de genes implicados en la reparación del ADN.

Las mutaciones inactivadoras de *ARID1A* se detectan en aproximadamente un 30 % de carcinomas endometrioides de endometrio, principalmente de bajo grado, y confieren un mal pronóstico. La pérdida de expresión puede analizarse por inmunohistoquímica de forma fiable o por secuenciación (38).

Mutaciones en *ARID1A* se han detectado en hiperplasia atípica, lo que sugiere su naturaleza *driver* en la génesis/progresión hacia carcinomas endometrioides y su posible papel como biomarcador en estadios iniciales.

Está analizándose su papel como biomarcador predictivo por el principio de letalidad sintética a inhibidores de EZH2 y de PARP, y existen ensayos clínicos que están reclutando con tratamiento dirigido oral en las pacientes que tienen dicha mutación (NCT04104776) (30).

PTEN

PTEN es un gen supresor de tumores que contrarresta la actividad de PI3K. La pérdida somática de *PTEN* puede ocurrir en el cáncer de endometrio, especialmente en el carcinoma endometriode, lo que contribuye al desarrollo y a la progresión tumoral (39).

Estudios preclínicos sugieren que en tumores con pérdida somática de *PTEN* los inhibidores de PARP podrían resultar de utilidad, asociados al inhibidor de PI3K BKM120. Se han observado resultados sinérgicos en modelos de ratones, inhibiendo de tal manera el crecimiento celular. También se ha estudiado la actividad antitumoral de los inhibidores de CDK4/6 (39).

BIOMARCADORES ANATOMOPATOLÓGICOS

Receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP)

Los receptores hormonales en el cáncer de endometrio son biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento hormonal, especialmente en pacientes con carcinomas endometrioides de bajo grado. Los tumores que expresan receptores hormonales suelen tener un crecimiento lento, están más diferenciados y presentan un mejor pronóstico (40).

La cantidad de expresión de los receptores hormonales no está tan bien clasificada como en cáncer de mama y, por tanto, no es una herramienta que podamos utilizar para predecir la respuesta. Mutaciones en el gen *ESR1* (REalfa) aportan una activación constitutiva de este y están emergiendo como mecanismo de resistencia secundaria a las terapias endocrinas (30).

La terapia hormonal suele utilizarse en pacientes en estadios avanzados en los que la quimioterapia no es una buena opción o que tienen una baja carga tumoral (40). Los más utilizados son los progestágenos (suelen ser la primera opción) y los inhibidores de la aromatasa. Por el contrario, la pérdida de expresión de RE o RP se correlaciona con más riesgo de recurrencia y muerte (41).

Los inhibidores de ciclina pueden ser beneficiosos en pacientes con carcinomas endometrioides avanzados que expresan receptores de estrógenos (41). El tratamiento con palbociclib en combinación con inhibidores de la aromatasa demostró un aumento en la SLP en el ensayo clínico de fase II PALEO/ENGOT-EN3, que fue de 8,3 meses en comparación con los 3 meses del grupo control, con una toxicidad manejable (42); datos de interés para confirmar en ensayos de fase III para tumores de bajo grado con receptores hormonales positivos.

OTROS BIOMARCADORES: SANGRE PERIFÉRICA

Actualmente están llevándose a cabo estudios para determinar biomarcadores sanguíneos que permitan refinar la evaluación del riesgo en el CE y predecir la respuesta al tratamiento de forma mínimamente invasiva (biopsia líquida). Dichos estudios se basan en la detección de células tumorales circulantes, metabolitos, ADN circulante, etc. No obstante, la evidencia actual que permita la traducción clínica es limitada.

Los marcadores tumorales bien conocidos (CEA-125 y el HE4) se han estudiado en varias ocasiones sin resultados reproducibles para la toma de decisiones clínicas. La elevación preoperatoria del CEA-125 sugiere una mayor afectación ganglionar e invasión miometrial (43,44). En cuanto a HE4, se sugiere que su elevación se correlaciona con una peor supervivencia libre de progresión y peor supervivencia global. No obstante, ningún estudio se ha traducido en la práctica clínica habitual (45,46).

ctDNA

Existen estudios prometedores que analizan el ADN tumoral circulante (ctADN) en relación con el cáncer de endometrio y su pronóstico. Sus niveles elevados se correlacionan bien con alto grado, **IVLS**, estadio avanzado y proliferación celular. Se detectan altos niveles en aquellas pacientes más avanzadas o metastásicas (47).

Las alteraciones somáticas específicas del tipo de cáncer pueden detectarse mediante biopsia líquida. Así puede monitorizarse la enfermedad residual, la detección precoz de la recidiva o la progresión al tratamiento oncoespecífico, incluso antes de poder detectarse a nivel clínico o radiológico. No obstante, actualmente no está aplicándose de rutina esta técnica por su complejidad, alto coste y falta de evidencia en estudios amplios y prospectivos (48).

En situación de necrosis los fragmentos de ADN que se liberan al torrente sanguíneo son más largos que en la apoptosis fisiológica. Por este motivo se cree que la biopsia líquida será un potente biomarcador oncoespecífico que nos permitirá seguir la cinética de la enfermedad que estamos tratando (49).

Por ejemplo, en un estudio clínico con 13 pacientes se describe un caso de detección de una mutación en p53 en una paciente con una recurrencia tratada con quimioterapia que posteriormente no se detecta durante el tratamiento y que vuelve a detectarse antes de la progresión radiológica. Se describe también otro caso de una paciente con enfermedad localizada y mutación en PIK3CA que recibe radioterapia radical con respuesta clínica completa y serológica. En 3 muestras consecutivas no se detecta la mutación inicial de PIK3CA (49).

En este mismo estudio se detalla también cómo puede detectarse un cambio en el estado de MSI en pacientes que inicialmente eran estables pero que en la recurrencia

sufren una mutación adquirida y se vuelven inestables con las opciones de tratamiento con inmunoterapia que tendrán sin necesidad de rebiopsia (49).

La monitorización del ADN circulante en cáncer de endometrio tiene potencial clínico, pero faltan más estudios para definir cómo y cuándo para poder aplicar su utilidad a la práctica clínica diaria, aunque la previsión es que podrá usarse de manera rutinaria en el futuro.

OTROS BIOMARCADORES: CITOLOGÍA Y FLUIDOS CERVICOVAGINALES

Están estudiándose técnicas diagnósticas basadas en el estudio de muestras de citología cervicovaginal o fluidos cervicovaginales para la detección del cáncer de endometrio, algunas de ellas con automuestra. Estas técnicas pueden ser de utilidad en pacientes de alto riesgo o con indicación de estudio de metrorragia posmenopáusica o anómala, ya que evitan pruebas más costosas y molestas para la paciente. Varios estudios han valorado la utilidad de realizar estudios genómicos para la identificación de mutaciones somáticas o incluso metilación de ADN, así como para la identificación de celularidad maligna, mediante inmunohistoquímica junto a los análisis genómicos mediante inteligencia artificial. Con los datos preliminares, hacen falta más estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar la precisión de estas técnicas antes de que sean aplicables a nivel poblacional (50).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Institutes of Health; 2024 [accessed october 2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
2. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). Clin Transl Oncol 2022;24(4):625-34. DOI: 10.1007/s12094-022-02799-7
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31(1):12-39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230

4. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28(6):836-44. DOI: 10.1038/modpathol.2015.43
5. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, 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):2002-7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001929
6. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123(5):802-13. DOI: 10.1002/cncr.30496
7. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19(9):510-21.
8. León-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388-97.
9. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860-77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
10. Musacchio L, Boccia SM, Caruso G, et al. Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Choice for Endometrial Cancer Patients? *J Clin Med* 2020;9(6):1721. DOI: 10.3390/jcm9061721
11. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
12. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients with Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1766-72. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4515

13. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
14. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2145-58.
15. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(23):2159-70.
16. Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al. Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1135-46.
17. Bogani G, Monk BJ, Powell MA, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol* 2024;35(5):414-28.
18. Pignata S, Marth C, Moore RG, et al. Phase III ENGOT-En9/LEAP-001 study: Lenvatinib + pembrolizumab (LEN/PEMBRO) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *ESMO Open* 2024;2059-7029.
19. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, et al. ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 2024.
20. Mirza MR, Coleman RL, Hanks L, et al. ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC). *Int J Gyn Can* 2020;30(Suppl.4): A112.
21. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(3):283-99.

22. Borden L, Dvorak J, Barrett Z, et al. MLH1 hypermethylation predicts poor outcomes with pembrolizumab in recurrent endometrial cancer (087). *Gynecologic Oncology* 2022;166. DOI: 10.1016/s0090-8258(22)01312-9
23. Eskander R et al. Presented at ESMO Meeting 2023, Mansoor Mirza et al. *Presented as Poster at ASCO Meeting 2024.*
24. Pavelescu LA, Enache RM, Roșu OA, et al. Predictive Biomarkers and Resistance Mechanisms of Checkpoint Inhibitors in Malignant Solid Tumors. *Int J Mol Sci* 2024;25(17):9659.
25. Vergote I, Pérez-Fidalgo JA, Hamilton EP, et al. Oral Selinexor as Maintenance Therapy After First-Line Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5400-10.
26. Makker V, Pérez-Fidalgo JA, Valabrega G, et al. Long-term follow-up of efficacy and safety of selinexor maintenance treatment in patients with TP53wt advanced or recurrent endometrial cancer: A subgroup analysis of the ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO study. *Gynecol Oncol* 2024;185:202-11.
27. Hashim M, Tizen NMS, Alfian N, et al. A study of HER2 expression in endometrial carcinoma: a single centre experience. *Pan Afr Med J* 2021;38:200.
28. Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(1):26-35.
29. Swift BE, Gien LT. Incorporating Molecular Diagnostics into Treatment Paradigms for Endometrial Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(8):1121-34.
30. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-51.
31. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin 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. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58.

32. Fucà G, Sabatucci I, Paderno M, et al. The clinical landscape of antibody-drug conjugates in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(11):1795-804. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005607
33. Santin AD, Corr BR, Spira A, et al. Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Patients with Advanced Solid Tumors (TROPICS-03): Analysis in Patients with Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(29):3421-9.
34. Criscitiello C, Morganti S, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):20.
35. Bregar A, Deshpande A, Grange C, et al. Characterization of immune regulatory molecules B7-H4 and PD-L1 in low and high grade endometrial tumors. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):446-52.
36. Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol* 2022;12:819128
37. Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study. *Gynecol Oncol* 2022;164(3):481-91.
38. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35(5):625-32.
39. Bian X, Gao J, Luo F, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene* 2018;37(3):341-51.
40. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):158-66.
41. Njoku K, Barr CE, Crosbie EJ. Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front Oncol* 2022;12:890908.
42. Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, et al. LBA28 A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol* 2020.

43. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, et al. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(8):1057-8.
44. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2015;15:396.
45. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumour Biol* 2018;40(2):1010428318757103.
46. Dai C, Zheng Y, Li Y, et al. Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:4491-500.
47. Chen Q, Zhang ZH, Wang S, et al. Circulating Cell-Free DNA or Circulating Tumor DNA in the Management of Ovarian and Endometrial Cancer. *OncoTargets and Therapy* 2019;12:11517-30. DOI: 10.2147/OTT.S227156
48. Charo LM, Eskander RN, Okamura R, et al. Clinical implications of plasma circulating tumor DNA in gynecologic cancer patients. *Mol Oncol* 2021;15(1):67-79. DOI: 10.1002/1878-0261.12791
49. Moss EL, Gorsia DN, Collins A, et al. Utility of Circulating Tumor DNA for Detection and Monitoring of Endometrial Cancer Recurrence and Progression. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2231.
50. Baker-Rand H, Kitson SJ. Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel)* 2024;16(5):1028.