

Bölüm 10

ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER ONKOLOJİNİN YERİ

Nazlı Aylin VURAL¹

Endometrial karsinomlar, histomorfolojik özelliklere göre 2 grupta sınıflandırılmıştır. Daha yaygın, daha düşük riskli, östrojen kaynaklı tip 1 kanserler ve daha az yaygın, daha agresif, östrojen kaynaklı olmayan tip 2 kanserler. Ancak mevcut kullandığımız sınıflandırmada iki kategoriye de uymayan hastaları yönetmekte sorun yaşanmaktadır.

2020'de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Kadın Genital Yolu Tümörleri Sınıflandırmasının 5. edisyonu, endometrial kanserler için önerilen yeni moleküler sınıflandırma sistemini ve bunun histomorfolojik sınıflandırmayla ilişkisini vurgulamaktadır [1] . Bu moleküler sınıflandırma, temel kılavuzlara entegre edilmiş olup, klinisyenlerin de bu yeni sistemden haberdar olmaları, patoloji raporlarında sağlanan moleküler sonuçlarının nasıl yorumlanacağını hakkında bilgi sahibi olmaları ve bu özelliklerin klinik üzerindeki etkilerinin farkında olmaları önemlidir.[1] Moleküler sınıflama prognozu belirlemede ve adjuvan tedavinin kime verileceği konusunda konvansiyonel patolojiye ek bilgi sağlamakta önemlidir.

SINIFLANDIRMA

Geleneksel histomorfolojik sınıflandırma sisteminde 2 gruba ayrılmaktadır.

- Tip 1 endometrium kanseri yaklaşık %65ini oluşturmakta olup, östrojen bağımlı, çoğunlukla endometrioid tip histoloji, daha düşük dereceli ve tipik olarak tip 2 endometrial kanserlerden daha az miyometriyal invazyona sahiptir ve hastalar olumlu bir prognoza sahiptir (> yüzde 85 beş yıllık sağkalım oranı).
- Tip 2 endometrium kanseri, yüksek dereceli, klinik olarak seröz, berrak hücre gibi agresif histolojiler izlenmekte olup, progesteronlara karşı zayıf yanıt oranlarına sahiptirler ve hastalar kötü sonuçlara sahip olma eğilimindedir.[2, 3].

Ancak grade 3 endometrioid kanserler veya endometrioid ve seröz mix tip endometrial kanserler her 2 kategoriye uymadığından yönetimi karmaşık bir hal

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, draylinvural@gmail.com

almaktadır. İleri evre hastalıkta, adjuvan terapi ihtiyacının belirlenmesi net olmakla birlikte; erken evre hastalıkta ek tedavi ihtiyacının belirlenmesi bu kadar kolay olmamaktadır.[4, 5] Yalnızca cerrahi ile tedavi edilebilecek hastalar ile hem lokal hem de uzak nüks açısından önemli risk altında olan ve bu nedenle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyan hastalar arasında ayırım yapmak; erken evre hastalık için bir hastanın “düşük”, “orta” veya “yüksek riskli” olup olmadığını belirlemek birden fazla duruma bağlı olup, bunun için sınıflandırma grupları geliştirilmiştir.[6] Bir diğer önemli konu, histolojik tip teşhisinin interobserver anlaşması da sınırlıdır. Uzman patoloğlar arasında bile tanısal konsensüs, bu tür vakaların üçte ikisinden daha azında gözlenir.[7-10]

Moleküler sınıflandırma sistemleri

2013'te The Cancer Genome Atlas (TCGA), 370'den fazla endometrial kanseri karakterize etmek için genomik, transkriptomik ve proteomik analizleri kullandı, ve tümör hücresi genomik mimarisine dayalı dört moleküler alt tipi tanımladı. [11] Bu subgruplar, farklı prognostik sonuçlara ve klinikopatolojik özelliklere sahiptir.[12-18]. Bu dört moleküler alt tip, endometrial karsinomların patogenezi hakkında fikir verir ve ancak maliyet ve uygulanabilirlik kaygısı nedeniyle rutin kliniklere tam olarak entegre edilmemiştir.[9, 19, 20]

Endometrial karsinomun dört moleküler alt tipi, hem TCGA isimlendirmesi hem de pragmatik moleküler sınıflandırma alt tipi isimlendirmesi ile birlikte aşağıdaki gibidir:

- **Ultramutasyon ağırlamış / DNA polimeraz epsilon (POLE) mutasyona uğramış grup (POLE mut)** – Bunlar, DNA replikasyonu ve onarımında rol oynayan bir gen olan POLE'nin eksonükleaz alanında tekrarlayan mutasyonlara sahip kopya sayısı (CN) kararlı endometrial kanserlerdir. [21-24] Bu tümörler, herhangi bir katı tümörün en yüksek somatik mutasyon frekanslarından birine sahiptir ve sıklıkla megabaz (Mb) başına 100 mutasyonu aşar. Sıklıkla, endometrioid histolojik tipte, POLE mut endometrial kanserler, belirgin tümör infiltrate edici lenfositlere (TIL'ler) sahiptir.

POLE mut endometrial kanserler olan hastalar daha genç ve daha zayıf olma eğilimindedir ve sıklıkla agresif patolojik özelliklere (örneğin, yüksek dereceli, lenfovasküler alan istilası) sahip olmalarına rağmen, çok sayıda çalışmada doğrulanmış oldukça olumlu sonuçlara (> yüzde 96 beş yıllık sağkalım) sahiptirler. [25-29]

- **Hipermutasyona uğramış / mikrosatellit unstable grup (MMRd)** – Bu tümörlerde düşük düzeyde somatik kopya sayısı değişiklikleri vardır, ancak çok yüksek mutasyon yükü ve mismatch repair (MMR) proteinlerine ikincil yük-

sek TIL sahiptirler (mutL homolog 1 [MLH1], post-meiotik segregasyon 2 [PMS2]), mutL homolog 2 [MSH2] veya mutL homolog 6 [MSH6]) [30]. MLH1'in epigenetik susturulması, bu alt grubun çoğunluğundan sorumlu olup, hem somatik hem de germ hattı mutasyonlarını içerir (Lynch sendromu gibi). Bu moleküler subgrup, yüksek tümör mutasyon sıklığı (>10 mutasyon/Mb) ile ilişkilidir.

Reseptör tirozin kinaz (RTK) / RAS / beta-katenin yolları ve fosfataz ve tensin homologu (PTEN) / fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) sinyal yolları, yaygın olarak "mikro satelit instabilite" (MSI) %90'dan fazla endometrium kanseri vakasında yer alır [32,75]. Endometrium kanserindeki MSI durumu ve klinik sonuçlar üzerine yapılan çalışmalarda diskordant sonuçlar elde edilmiş olup, MMR-deficient (MMRd) endometrium kanserlerinde radyoterapiye karşı artan bir duyarlılık gösterilmiştir. Bu sonuç, ileri evre hastalığı olan hastalarda beklenenden daha olumlu sonuçları açıklayabilmektedir [31]. FDA, metastatik veya tekrarlayan MSI endometrium kanserleri için immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımını onaylamıştır [32, 33].

- **Kopya sayısı düşük grup (NSMP)** –Genomik olarak kararlı, MMR yetkin, moderate mutasyonel yük endometrium kanserlerinin üçüncü bir grubu (sıklıkla PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 [CTNNB1] sinyal yollarını içeren) ortalama olumlu sonuçlarla tanımlandı. Bunlar, tümör proteini 53 (TP53) mutasyonundan yoksundur ve ayrıca p53-wild tip (p53wt) olarak da adlandırılır. Bu grup çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptör (ER, PR) pozitifliği ve hormonal tedaviye yüksek yanıt oranları olan endometrioid neoplazmaları kapsar.
- **Kopya sayısı yüksek (seröz benzeri) grup (p53abn)** – Dördüncü moleküler alt grup, yüksek dereceli seröz over ve basal-like meme karsinomlarına benzer şekilde yüksek somatik kopya sayısı değişiklikleri ve mutasyon profillerine sahiptir. TP53 mutasyonları bu grup için karakteristiktir. p53abn vakaları kötü prognozla ilişkilidir ve endometriyal kanser ölümlerinin yüzde 50 ila 70'inden sorumludur. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonu, kopya sayısı yüksek endometrium kanserlerin yaklaşık yüzde 20 ila 25'inde rapor edilmiş ve kopya sayısı yüksek endometrium kanserlerin >yüzde 40'ının, RAD51 odakları oluşumuna dayalı olarak homolog rekombinasyon eksikliğine (HRD) sahip olduğu bulunmuştur [34-36]. Antianjiyogenik ajanlar, ileri veya tekrarlayan p53abn endometrium kanserlerinde kullanılabilir[37, 38]. Her histolojik tip için p53abn endometrium kanserlerin oranı şu şekildedir: seröz karsinom (yüzde 93), karsinosarkom (yüzde 85), berrak hücreli karsinom (yüzde 38), tip II endometrium kanser (grade 3; yüzde 22)

ve tip I endometrium kanser (grade 1 veya 2; yüzde 5) [39]. PORTEC-3 çalışmasından elde edilen veriler, p53 anormallikleri olan endometrium kanserlerin, tek başına radyoterapiye kıyasla radyoterapiye ek olarak kemoterapi ile tedavi edildiğinde daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [40]. Meme kanserine yatkınlık genleri (BRCA1/ 2) mutasyon taşıyıcıları, BRCA1 mutasyon taşıyıcıları için en yüksek riskle birlikte, p53abn endometrium kanser için yüksek riske sahiptir [41].

2020 Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP) kılavuzları, moleküler sınıflandırmanın bilindiği durumlarda, alt tiplere göre risk grubu atar ve tedaviyi yönlendirir [1]. Temel değişiklikler, tüm erken evre (evre I/II) POLE mutasyonlu endometrium kanserleri ek adjuvan tedaviye gerek kalmaksızın düşük risk olarak; ve evre IA p53abn endometrium kanserleri miyometriyal invazyon varlığına bakmaksızın kemoterapi (radyoterapi ekleyerek/ eklemeyerek) önererek yüksek riskli olarak sınıflandırılmasıdır. bu bireyler için kemoterapiyi (radyasyonlu veya radyasyonsuz) tavsiye ediyor. 594 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, moleküler sınıflandırmanın tiplendirilmesi ve ESGO/ESTRO/ESP kılavuzlarının uygulanması, endometrium kanseri vakalarının yüzde 7'sinde risk grubu sınıflamasında değişikliğe neden olmuştur. Bunların yüzde 44'ünde POLE mutasyonu nedeniyle düşük risk grubu ve yüzde 56'sında p53 anormalliklerinin tanımlanması nedeniyle yüksek risk grubu olarak yeniden belirlenmiştir [42].

Tablo 1: moleküler sınıflandırmanın bilinip bilinmemesine göre risk grubu sınıflandırması.

Risk Grubu	Moleküler sınıflandırması bilinen	Moleküler klassifikasyonu bilinmeyen
Düşük risk	Evre1A endometrioid + low grade + LVSI negatif veya fokal	Evre1-2 POLE mut endometrial karsinom, rezidüel hastalık yok Evre1A MMRd/NSMP endometrioid karsinom + low grade + LVSI negatif veya fokal
Intermediate	Evre 1B endometrioid + low grade + LVSI negatif veya fokal Evre1A endometrioid + high grade + LVSI negatif veya fokal Evre1A non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye, karsinosarkom, miks tip), myometriyal invazyon yok	Evre 1B MMRd/NSMP endometrioid karsinom + low grade + LVSI negatif veya fokal Evre1A MMRd/NSMP endometrioid karsinom + high grade + LVSI negatif veya fokal Evre1A p53abn ve/veya non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye, karsinosarkom, miks tip), myometriyal invazyon yok

Tablo1: Devamı

High-intermediate	Evre 1 endometrioid + LVSI mevcut, grade ve invazyon derinliğinden bağımsız Evre 1B endometrioid + high grade + LVSI durumundan bağımsız Evre 2	Evre 1 MMRd/NSMP endometrioid + LVSI mevcut, grade ve invazyon derinliğinden bağımsız Evre 1B MMRd/NSMP endometrioid + high grade + LVSI durumundan bağımsız Evre 2 MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek risk	Evre 3 – 4A , rezidüel hastalık yok Evre 1 – 4A non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye, karsinosarkom, miks tip), myometriyal invazyon mevcut ve rezidüel hastalık yok	Evre 3 – 4A MMRd/NSMP endometrioid karsinom, rezidüel hastalık yok Evre 1 – 4A MMRd/NSMP non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, undifferansiye, karsinosarkom, miks tip), myometriyal invazyon mevcut ve rezidüel hastalık yok Evre 1 – 4A p53abn endometrioid karsinom, myometriyal invazyon mevcut ve rezidüel hastalık yok
Metastatik	Evre 3 – 4A, rezidüel hastalık var Evre 4B	Evre 3 – 4A, herhangi bir moleküler alt tip, rezidüel hastalık var Evre 4B herhangi bir moleküler alt tip

ADJUVAN TEDAVİ ??

ESGO/ESTRO/ESP Endometrium Karsinomu Yönetim Rehberi 2020, 18 Aralık 2020’de yayınlanıp, 2014 teki rehberin yerini almıştır. Moleküler sınıflaması bilinsin veya bilinmesin prognostik risk grubuna göre yapılır. Moleküler sınıflama biliniyorsa sadece POLE mutasyonlu karsinomlar ve myometrium tutmayan p53 mutasyonu karsinomlar farklıdır (III, C).

Kanıt Seviyesi;

I En az 1 büyük randomize kontrollü metod kalitesi yüksek çalışma veya kaliteli randomize çalışmaların heterojen metaanalizi

II Küçük randomize veya büyük ancak metod kalitesi düşük randomize çalışmalar veya bu çalışmaların metaanalizleri

III Prospektif kohort

IV Retrospektif kohort veya vaka kontrol

V Kontrol grubu olmayan çalışmalar vaka raporları uzman görüşleri

Öneri derecesi;

A Etki ve fayda konusunda güçlü kanıt olduğundan **şiddetle öneriliyor**

B Etki konusunda güçlü ve orta kanıt , fayda konusunda sınırlı kanıt olduğundan **büyük ölçüde öneriliyor**

C Etki konusunda yetersiz kanıt olduğundan ve faydasının riskten veya dezavantajlardan (yan etki, ücret) fazla olmasından dolayı **opsiyonel**

D Etkisinin olmadığına ve yan etkilerine yönelik orta yönde kanıt olmasından dolayı **genellikle önerilmiyor**

E Etkisinin olmadığına ve yan etkilerine yönelik şiddetli yönde kanıt olmasından dolayı **asla önerilmiyor**

Low risk grubu;

- Evre 1A, endometrioid, düşük grade, LVSI(-) : Adjuvan tedavi önerilmez (I, A).
- Moleküler klasifikasyonu bilinenlerde: Evre1-2, POLE-mutasyonu hastalarda adjuvan tedavinin verilmemesi düşünülmelidir (III, A).
- Nadir olan evre 3-4A, POLE-mutasyonu olan hastalarda adjuvan terapinin verilmemesi gerekliliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur (IV, C).

Intermediate risk grubu; Evre 1B endometrioid + düşük grade + LVSI (-) ya da Evre 1A endometrioid + yüksek grade + LVSI (-) ya da Evre 1A + myometrial invazyon olmayan non-endometrioid (seröz, clear, indifferansiye, mixed)

- Adjuvan brakiterapi rekürensiz azaltmak için önerilebilir (I, A).
- Adjuvan brakiterapi verilmeyebilir (III, C).
- Özellikle 60 yaşın altındaki hastalarda verilmemesi düşünülebilir (II, A).
- Moleküler sınıflama biliniyorsa myometrial invazyon yapmayan p53abn karinomlar için RT genellikle önerilmez (III, C).

High-intermediate risk grubu; Evre 1 endometrioid + LVSI (+) grade ve invazyon derinliğinden bağımsız ya da Evre 1B endometrioid + yüksek grade (LVSI 'dan bağımsız) ya da Evre 2

- Adjuvan brakiterapi rekürensiz azaltmak için önerilebilir (II, B).
- LVSI(+) ve evre 2 için EBRT düşünülebilir (I, B).
- Özellikle yüksek grade ve/veya LVSI (+) olanlarda veya hepsine ek KT düşünülebilir (II, C).
- Herhangi bir adjuvan tedavinin verilmemesi de bir seçenektir. (IV, C)

High risk grubu; Evre 3-4A + rezidual hastalık yok ya da Evre 1-4A non-endometrioid + myometrial invazyon + rezidual hastalık yok

- EBRT ile eş zamanlı ve adjuvan KT önerilir (I, A)

- Alternatif olarak sıralı KT ve RT önerilir (I, B)
- Tek başına KT alternatiftir (I, B)

DÜNYA SAĞLIK ORGANİZASYONU ENDOMETRİAL KARSİNOM HİSTOLOJİSİ KATEGORİZASYONU

Endometrioid karsinom — Endometrioid endometrial karsinom, vakaların yüzde 75 ila 80'ini oluşturan en yaygın endometrium kanseri histolojisidir. Endometrioid karsinomlar, bu histolojik tipteki genetik heterojenliği gösteren dört moleküler alt tipin hepsinde olabilir. Birçok grade 3 endometrioid endometrium kanserleri, yüksek kopya sayısı (CN) değişiklikleri ve tümör proteini 53 (TP53) mutasyonları ile seröz endometrium kanserlere benzer bir genomik profile sahiptir [17, 43-45]. Çoğu endometrioid endometrium kanserleri düşük derecelidir (derece 1 veya 2), erken evrede tanı koyulur ve iyi bir prognoza sahiptir[46]. Düşük dereceli endometrioid karsinomların p53abn mutasyonlu tipleri yaklaşık yüzde 5lik grubu oluşturmakta olup, kötü prognozla ilişkilidir[43, 47]. Grade 3 p53abn endometrioid endometrium kanserleri, grade 3 endometrioid endometrium kanserlerinin diğer moleküler alt tiplerinden daha agresif davranır ve daha kötü prognoza sahiptir[17].

Seröz endometrial karsinom — Seröz endometrial karsinom (SEC), ikinci en yaygın endometrium kanseri tipi olup, vakaların yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. SEC'lerin çok büyük bir çoğunluğu p53abn moleküler alt tipindedir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) az sayıda SEC'de aşırı ekspresyon edilip mutasyona uğramış olduğundan terapötik olarak hedeflenebilir[48]. Myometriyumu diffüz olarak infiltre edip, over kanserine benzer şekilde geniş lenfovasküler alan invazyonu ve peritoneal yayılımına sahip olabilen seröz endometrial kanserlerde, tanı anında genellikle ekstrasuterin tutulum mevcut olabilir [49]. Bununla birlikte, minimal myometriyal invazyon ile endometrium ile sınırlı olan ve ekstrasuterin tutulum olmayan SEC'ler cerrahi evrelemeden sonra iyi bir prognoza sahiptir.

Berrak hücreli karsinom — Berrak hücreli endometrial karsinom, endometrial kanserlerin < yüzde 5'ini oluşturan nadir bir alt tiptir ve hastalar genellikle daha yaşlı, postmenopozal hastalardır [50, 51]. Berrak hücreli endometrial kanserler dört moleküler alt tipten herhangi biri olabilir; POLE mut berrak hücreli karsinomlar en iyi prognoza sahipken, p53abn berrak hücreli karsinomlar agresif davranışla ilişkilidir [14, 16, 52]. Mismatch repair deficient (MMRd) vakaları genellikle berrak hücreli ve endometrioid bileşenlerle karışık morfoloji gösterir [53].

Karma karsinom — Karma karsinomlar, tipik olarak endometrioid ve yüksek dereceli endometrioid olmayan patern (genellikle seröz, bazen berrak hücreli) olmak üzere en az iki farklı histolojik bileşene sahiptir. Bu neoplazmalar, iki eşzamanlı fakat bağımsız primer neoplazm olmaktan ziyade neredeyse tamamı klonaldır ve genellikle baştan sona aynı moleküler alt tiplerdir (yani, bir moleküler alt tip içindeki morfolojik değişkenliğin bir örneğidir).

Undifferansiye karsinom

Undifferansiye karsinom - Bu neoplazmaların glandüler veya skuamöz farklılaşması yoktur. FIGO derece 1 veya 2 endometrioid endometrial kanserlerden oluşur. Undifferansiye karsinomlar sıklıkla MMRd'dir, sıklıkla switch / sükroz fermente edilemeyen (SWI/SNF) kompleksinin proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlara sahiptir ve çoğu durumda TP53'te mutasyonları yoktur. Bu neoplazma kategorisi, daha yeni tanımlandığı için başlıca histolojik endometrial kanserlerden tiplerden en az anlaşılandır [54-56].

Karsinosarkom — Karsinosarkom (önceden malign mikst Müllerian tümörü olarak bilinir), endometrial kanserlerden < yüzde 5'ini oluşturan nadir, agresif, bifazik bir karsinomdur (sarkom değil). Karsinosarkomların büyük çoğunluğu p53abn moleküler alt tipindedir (Kanser Genom Atlası [TCGA] ile karakterize edilen karsinosarkomların yüzde 90'ı TP53 mutasyonlarına sahiptir), ancak bunlar aynı zamanda endometrial kanserlerin diğer üç moleküler alt tipinden de olabilir [57, 58].

Nadir endometrium kanseri alt tipleri — Uterus korpusunun mezonefrik ve mezonefrik benzeri adenokarsinomu, morfolojik olarak uterus serviksindeki daha iyi tanımlanmış tiplerine benzer. Karakteristik olarak GATA bağlayıcı protein 3 [GATA3] pozitif, tiroid transkripsiyon faktörü-1 [TTF1] pozitif, ER negatif ve agresif davranışla ilişkilidirler.

KAYNAKLAR

- 1- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4.
1. Concin, N., et al., ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer, 2021. **31**(1): p. 12-39.
2. Bokhman, J.V., Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol, 1983. **15**(1): p. 10-7.
3. Brinton, L.A., et al., Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol, 2013. **129**(2): p. 277-84.
4. Guan, H., et al., Prognosis and reproducibility of new and existing binary grading systems for endometrial carcinoma compared to FIGO grading in hysterectomy specimens. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(4): p. 654-60.

5. Goksedef, B.P., et al., Comparison of preoperative endometrial biopsy grade and final pathologic diagnosis in patients with endometrioid endometrial cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2012. **13**(2): p. 106-10.
6. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(1): p. 2-30.
7. Gilks, C.B., E. Oliva, and R.A. Soslow, Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2013. **37**(6): p. 874-81.
8. Han, G., et al., Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol*, 2013. **26**(12): p. 1594-604.
9. Hoang, L.N., et al., Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol*, 2017. **41**(2): p. 245-252.
10. Hussein, Y.R., et al., The Genomic Heterogeneity of FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinoma Impacts Diagnostic Accuracy and Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol*, 2016. **35**(1): p. 16-24.
11. Cancer Genome Atlas Research, N., et al., Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013. **497**(7447): p. 67-73.
12. Raffone, A., et al., TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol*, 2019. **155**(2): p. 374-383.
13. Travaglino, A., et al., Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. *Arch Gynecol Obstet*, 2020. **301**(6): p. 1355-1363.
14. Travaglino, A., et al., Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology*, 2020. **76**(2): p. 336-338.
15. Britton, H., et al., Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2019. **153**(3): p. 487-495.
16. Kim, S.R., et al., Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*, 2020. **158**(1): p. 3-11.
17. Bosse, T., et al., Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*, 2018. **42**(5): p. 561-568.
18. Leon-Castillo, A., et al., Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*, 2020. **250**(3): p. 312-322.
19. Talhouk, A., et al., A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*, 2015. **113**(2): p. 299-310.
20. Talhouk, A., et al., Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*, 2017. **123**(5): p. 802-813.
21. Shevelev, I.V. and U. Hubscher, The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002. **3**(5): p. 364-76.
22. Rayner, E., et al., A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(2): p. 71-81.
23. Henninger, E.E. and Z.F. Pursell, DNA polymerase epsilon and its roles in genome stability. *IUBMB Life*, 2014. **66**(5): p. 339-51.
24. Church, D.N., et al., DNA polymerase epsilon and delta exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet*, 2013. **22**(14): p. 2820-8.
25. Church, D.N., et al., Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **107**(1): p. 402.
26. McConechy, M.K., et al., Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res*, 2016. **22**(12): p. 2865-73.
27. Meng, B., et al., POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 2014. **134**(1): p. 15-9.
28. Stasenکو, M., et al., Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2020. **156**(1): p. 194-202.

29. McAlpine, J.N., et al., Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*, 2021. **127**(14): p. 2409-2422.
30. McConechy, M.K., et al., Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, 2015. **137**(2): p. 306-10.
31. Reijnen, C., et al., Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2019. **154**(1): p. 124-130.
32. Talhouk, A., et al., Molecular Subtype Not Immune Response Drives Outcomes in Endometrial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(8): p. 2537-2548.
33. Le, D.T., et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. **372**(26): p. 2509-20.
34. de Jonge, M.M., et al., Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(3): p. 1087-1097.
35. Ashley, C.W., et al., Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecol Oncol*, 2019. **152**(1): p. 11-19.
36. Vermij, L., et al., HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*, 2020. **13**(1).
37. Leslie, K.K., et al., Mutated p53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study. *Gynecol Oncol*, 2021. **161**(1): p. 113-121.
38. Rubinstein, M.M., et al., Bevacizumab in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2021. **161**(3): p. 720-726.
39. Jamieson, A., et al., p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer*, 2021. **31**(6): p. 907-913.
40. Leon-Castillo, 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): p. 3388-3397.
41. de Jonge, M.M., et al., Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 2021. **113**(9): p. 1203-1211.
42. Imboden, S., et al., Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2021. **162**(2): p. 394-400.
43. Alkushi, A., et al., Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol*, 2004. **23**(2): p. 129-37.
44. Alvarez, T., et al., Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *Am J Surg Pathol*, 2012. **36**(5): p. 753-61.
45. Voss, M.A., et al., Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. *Gynecol Oncol*, 2012. **124**(1): p. 15-20.
46. Singh, N., et al., Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*, 2019. **38 Suppl 1**: p. S93-S113.
47. Yano, M., et al., Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrioid endometrioid carcinoma. *Mod Pathol*, 2019. **32**(7): p. 1023-1031.
48. Fader, A.N., 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): p. 2044-2051.
49. Huang, C.Y., et al., Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*, 2014. **133**(2): p. 221-8.
50. Fadare, O., et al., Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*, 2013. **3**(1): p. 70-95.

51. DeLair, D.F., et al., The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*, 2017. **243**(2): p. 230-241.
52. Hoang, L.N., et al., Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. *Histopathology*, 2015. **66**(5): p. 664-74.
53. Schultheis, A.M., et al., Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(6): p. djv427.
54. Broaddus, R.R., et al., Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*, 2006. **106**(1): p. 87-94.
55. Murali, R., et al., High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*, 2019. **38 Suppl 1**: p. S40-S63.
56. Travaglino, A., et al., TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 2020. **26**(3): p. 1411-1416.
57. Gotoh, O., et al., Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 4965.
58. Cherniack, A.D., et al., Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell*, 2017. **31**(3): p. 411-423.