

Consenso Argentino Inter -Sociedades sobre la Clasificación Molecular del Cáncer de Endometrio (CE) y la Utilización de Biomarcadores

Lucia Cardinal¹, Mariela Barreto¹, Pablo Mando², Federico Bianchi³, Ana Laura Mendaña², Alejandra Maciel¹, Gabriela Acosta Haab¹, Laura Leguina¹, Mauro Mattio⁴, Verónica Bengio¹, Víctor Molina¹, Alba Gómez¹, Mariela Fernández¹, Martín Valoriani¹, Florencia Cappuccio¹, Mariana Barberis¹, Facundo Pelorosso¹, Paula Valdemoros¹, María Toscano¹, Lucrecia Dalmasso¹, Martín Mondino¹, Fernando Paesani³, Miryam Perrotta³, Natalia Zeff³, Rosa María Garrido³, Vanesa López², Máximo Barros⁴, Palmira Pérez⁴, Alejandra Wernicke¹.

¹ Sociedad Argentina de Patología (SAP)

² Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC)

³ Asociación Argentina de Ginecología Oncológica (AAGO)

⁴ Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica (SATRO)

Introducción

El programa *Cancer Genome Atlas (TCGA)* desarrolló una clasificación molecular para el cáncer de endometrio (CE) que ha demostrado relevancia pronóstica y potencial impacto terapéutico¹. Sin embargo, debido a su elevado costo y limitada disponibilidad en la práctica clínica habitual, este esquema ha sido progresivamente reemplazado en diversos consensos y guías internacionales por algoritmos más accesibles, como la **clasificación ProMisE**² (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), que permite aproximar la estratificación molecular mediante técnicas disponibles en la práctica diagnóstica.

En Argentina, las desigualdades económicas y geográficas condicionan el acceso a la salud y a las nuevas tecnologías, especialmente fuera de los grandes centros urbanos. Si bien la biología molecular no se encuentra ampliamente disponible en todo el país, la inmunohistoquímica (IHQ) representa una alternativa más accesible que puede llevarse a cabo en los laboratorios de patología locales. Para aquellos centros que no cuenten con estas técnicas, existe la posibilidad de derivar las muestras a centros de referencia cercanos.

Objetivo

Desarrollar recomendaciones a nivel nacional, derivadas de un consenso interdisciplinario de expertos, orientadas a estandarizar e implementar la utilización de la clasificación molecular en el cáncer de endometrio, promoviendo un uso racional y eficiente de los recursos diagnósticos y de la tecnología disponible.

Metodología

Se convocó a expertos en cáncer de endometrio pertenecientes a las áreas de oncología clínica, ginecología oncológica, oncología radiante y patología, con experiencia en la práctica clínica dentro del territorio nacional.

A los participantes se les envió bibliografía seleccionada y un cuestionario estructurado con el objetivo de generar un ámbito de discusión orientado a la elaboración de recomendaciones sobre esta temática.

Se realizó una reunión presencial que incluyó presentaciones de expertos, instancias de deliberación y la presentación de resultados derivados de la votación del cuestionario mediante la plataforma Google Forms (Google LLC, Mountain View, CA, USA). Luego se realizó el análisis y la discusión de las respuestas obtenidas. Finalmente, se revisó y elaboró este manuscrito final.

RECOMENDACIÓN 1: Se recomienda realizar en todos los CE la clasificación molecular utilizando los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) subrogados del perfil molecular (MMR, p53, RE).

Justificación:

La clasificación molecular del carcinoma de endometrio (CE) se basa en el programa Cancer Genome Atlas Research (TCGA), que realizó un análisis genómico, transcriptómico y proteómico de muestras de carcinoma de endometrio, identificando cuatro grupos moleculares con diferentes implicancias pronósticas¹. Sin embargo, esta clasificación resulta costosa y requiere laboratorios de biología molecular altamente especializados, lo que dificulta su implementación en la práctica clínica cotidiana.

Los marcadores inmunohistoquímicos (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 y p53) permiten realizar una subrogación de la clasificación molecular del CE, constituyendo un abordaje válido y

ampliamente aceptado debido a su alta concordancia con las pruebas moleculares y su mayor accesibilidad en la práctica clínica. Este enfoque permite clasificar a los pacientes en cuatro subtipos moleculares clínicamente relevantes, derivados de la clasificación ProMisE^{2,3,4}: POLE mutado, MMR deficiente, p53 anormal y p53 wild type o perfil mutacional no específico (NSMP). Cabe destacar que la mutación de POLE constituye la única determinación que no cuenta con un marcador subrogado por inmunohistoquímica, por lo que su evaluación requiere necesariamente de técnicas moleculares específicas⁵.

Las sociedades científicas europeas (ESMO, ESGO, ESTRO) y americanas (ASCO, SGO) han incorporado el perfil molecular como base para el manejo del carcinoma de endometrio en sus guías de práctica clínica^{6,7,8}, recomendando su realización en todos los casos. Esta aproximación es compartida por el presente consenso de expertos.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) como las guías clínicas NCCN recomiendan la evaluación de los receptores hormonales en los CE^{9,10}. La positividad del Receptor de Estrógeno (RE) aporta información pronóstica y predictiva complementaria. Esta expresión suele asociarse a CE de bajo grado, de mejor pronóstico y permite identificar a aquellas pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con hormonoterapia¹¹. Asimismo, las recomendaciones recientes de ESGO/ESTRO/ESP, destacan la utilidad de los RE para una mejor estratificación pronóstica dentro del grupo molecular NSMP⁵.

En Argentina, dadas las heterogéneas realidades sanitarias y la limitación de recursos en salud, se recomienda comenzar la realización de la clasificación molecular utilizando las herramientas disponibles y accesibles para todas las comunidades médicas, como lo son las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Además de optimizar los recursos existentes, estas técnicas permiten la emisión de informes morfológicos de manera rápida y eficiente, integrando la clasificación molecular como parte del diagnóstico anatomopatológico de rutina.

Recomendación 2: Se recomienda realizar el testeo por IHQ de los biomarcadores en la biopsia endometrial y repetirlo en la pieza quirúrgica sólo cuando exista discrepancia clínica, histológica y /o resultados de inmunohistoquímica no concluyentes.

Justificación:

La realización de estudios de IHQ y el testeo de biomarcadores requiere muestras representativas de lesión tumoral y un correcto cuidado del tejido en sus fases preanalítica, analítica y postanalítica. Las biopsias endometriales —a diferencia de las piezas de histerectomía (HT) — presentan la ventaja de una fijación más rápida y homogénea y permiten disponer de los resultados antes del inicio del tratamiento, facilitando así la toma de decisiones terapéuticas oportunas ¹⁷.

La biopsia endometrial es la muestra de elección para la realización de los estudios de IHQ. Se recomienda realizar y/o repetir dichas técnicas en la pieza quirúrgica de HT exclusivamente en las siguientes situaciones:

1. *Discrepancia clínica y/o histológica.*
2. *Modificación del tipo histológico entre la biopsia y la pieza quirúrgica.*
3. *Resultados de inmunohistoquímica no concluyentes en la biopsia.*

Fuera de estos escenarios, no se justifica la repetición de los estudios en la pieza quirúrgica.

Recomendación 3: Se recomienda realizar la determinación por IHQ de p53, proteínas del complejo MMR (mismatch repair) y de los receptores de estrógeno (RE) por IHQ en todos los CE independientemente del tipo histológico.

Justificación:

Debido a las particularidades del sistema de salud Argentino, para evitar demoras, optimizar recursos y evitar pérdida de tejido es recomendable realizar todos los marcadores en forma simultánea. La decisión de realizar la clasificación molecular independientemente del tipo histológico se fundamenta en las guías ESGO-ESTRO-ESP 2025⁵, las cuales establecen que todos los carcinomas endometriales, sin excepción, deben ser sometidos a estratificación molecular, dado que la histología por sí sola es insuficiente para predecir el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. En dicha actualización, se enfatiza que incluso en histologías consideradas de bajo grado o favorables pueden identificarse subtipos moleculares de alto riesgo (como p53 anormal) que modifican el manejo adyuvante. Por el contrario, histologías de alto grado (seroso, carcinosarcoma, células claras) pueden corresponder a grupos moleculares de bajo riesgo, evitando así sobretratamientos. Dentro de los receptores hormonales (RE y RP), se prioriza la evaluación de los RE por su valor pronóstico.

Recomendación 4: Se recomienda utilizar las Guías CAP en los informes de patología para reportar tanto los resultados histológicos como los biomarcadores (MMR, RE, p53 y HER2)

Justificación:

Los protocolos CAP fueron desarrollados con el objetivo de estandarizar los informes anatomopatológicos y los resultados de las técnicas complementarias de inmunohistoquímica, otorgándoles uniformidad mediante el uso de una terminología común^{9,12}.

En el contexto actual de la clasificación molecular del CE, resulta fundamental contar con informes unificados, de terminología consensuada y contenido completo, que garanticen una interpretación adecuada de los factores pronósticos y orienten la toma de decisiones terapéuticas. Este tipo de informes estructurados promueve una comunicación clara y eficiente entre patólogos y médicos tratantes.

Recomendación 5: Se recomienda realizar la determinación de POLE luego de la realización de los marcadores por IHQ: p53, MMR y RE. Debería ser solicitada por el médico tratante en los siguientes casos (Grafico 1):

- Carcinomas de alto grado (CEE GIII, células claras y seroso) estadio I-II FIGO 2023.
- CE p53 mutados estadio I-II FIGO 2023.
- CE RE negativo Estadio I-II FIGO 2023.
- CE Estadio III-IV *

* La evaluación del estado mutacional de POLE no se recomienda de rutina en los carcinomas endometriales estadios III-IV, excepto cuando su determinación sea considerada pertinente por el comité multidisciplinario o solicitada en el contexto de una decisión individualizada. La evidencia disponible es insuficiente para definir estrategias de tratamiento adyuvante específicas en los tumores POLEmut avanzados.

Justificación:

La realización de técnicas moleculares para identificar las mutaciones de POLE es una práctica costosa y de difícil acceso en nuestro país. Estos factores, tanto el económico como la accesibilidad, son determinantes a la hora de solicitar este estudio. Por este motivo, se recomienda la **estrategia secuencial de testeo** iniciando por los marcadores de IHQ (p53, RE, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) simultáneamente en todas las pacientes, y definir la solicitud del POLE de forma diferida por el médico tratante, de acuerdo con la clasificación de riesgo basado en la pieza quirúrgica establecidas por las guías ESGO/ESTRO/ESP⁵.

En los adenocarcinomas de bajo riesgo, que representan aproximadamente el 40% de los CE⁵, el análisis de *POLE* carece de valor terapéutico, ya que en esta categoría no está indicado ningún tratamiento adyuvante independientemente de su resultado, dado que la supervivencia a 5 años supera el 94,6%¹³. Por ello, el consenso recomienda no realizar dicho estudio en este grupo de pacientes. Se incluyen como adenocarcinomas de bajo riesgo: Adenocarcinoma endometriode de bajo grado (GI y GII), Estadio IA FIGO, RE positivo con ausencia de embolias (EVL) o embolias focales y carcinomas de histología de alto grado limitado a un pólipo o al endometrio

En el escenario de un carcinoma endometrial en estadio IB o II, G3 con dMMR por IHQ, la solicitud de *POLE* es determinante para la toma de decisiones terapéuticas. Su omisión expone a las pacientes con clasificación múltiple (*POLE*mut + dMMR) a recibir radioterapia externa (EBRT) de forma innecesaria, al ser erróneamente tratadas como casos dMMR/alto riesgo. Dado que, según el algoritmo jerárquico de clasificación molecular, la mutación patogénica de *POLE* prevalece sobre la deficiencia de MMR, estas pacientes deberían clasificarse como *POLE*mut y ser candidatas a observación sin tratamiento adyuvante. ⁵

La imposibilidad de realizar el análisis de la mutación de *POLE* conlleva a la pérdida de la oportunidad de identificar al grupo de mejor pronóstico, dejando incompleta la clasificación molecular. Si bien actualmente su implementación requiere de testeos molecular costoso y poco accesible en el país, se espera que el incremento progresivo de la demanda impulse la disponibilidad de estas plataformas y la consecuente reducción de costos, facilitando su acceso a nivel nacional.

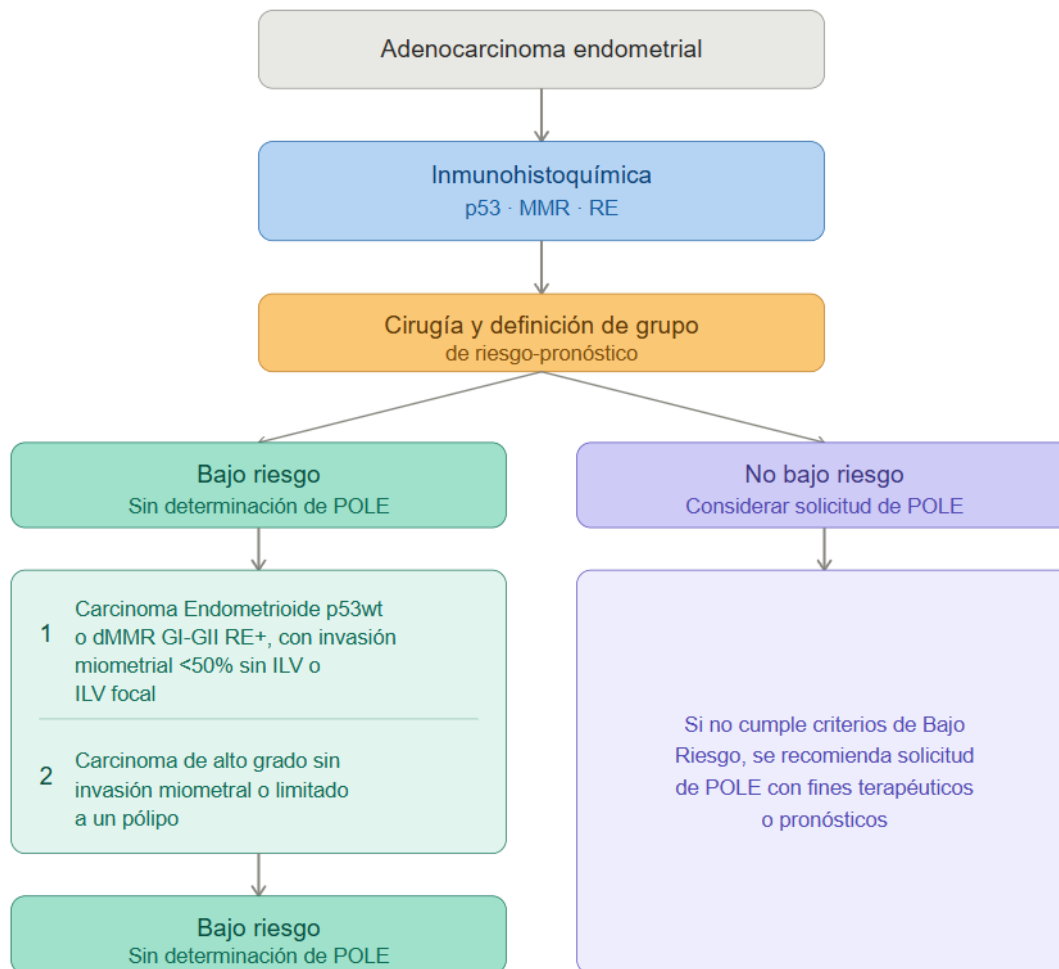


Gráfico 1: Algoritmo diagnóstico para la clasificación molecular del cáncer de endometrio en Argentina.

Recomendación 6: Se recomienda realizar HER2 en los carcinomas serosos, carcinosarcomas, carcinomas endometrioides con p53 mutado y en todos los casos de cáncer de endometrio recaídos, metastásicos y/o avanzados utilizando las guías propuestas para los diferentes tratamientos.

Justificación:

Los carcinomas de endometrio HER2 **positivo se asocia a peor pronóstico**, aunque parte de ese efecto se explica porque los tumores HER2+ concentran características de alto riesgo (alto grado, estadio avanzado, p53abn). El trabajo PORTEC-3 evidencia que la sobreexpresión de HER2 no es un factor pronóstico independiente para la supervivencia una vez corregido por la

clasificación molecular y el mal pronóstico sería por el **subtipo molecular p53abn que es el factor subyacente dominante**.¹⁸ La sobreexpresión proteica y/o amplificación se observa en el 30% de los carcinomas serosos endometriales, el 16% de los carcinosarcomas y el 48% de los carcinomas de células claras asociándose con el subgrupo p53 mutado¹⁴.

El trastuzumab en combinación con quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en carcinomas serosos endometriales HER2 positivos en estadios avanzados y recurrentes¹⁵. A partir de los criterios de inclusión de dicho ensayo, se propuso un algoritmo de testeo de HER2 específico para CE, reproducible y basado en un umbral del 30% con tinción de membrana intensa continua, lateral y basolateral para la sobreexpresión proteica de HER2 para score 3+ por IHQ. Y score 2+ con tinción de membrana intensa, moderada, continua, lateral y basolateral en menos del 30% de las células tumorales, en los cuales se recomienda completar la evaluación con ISH (score Buza).

Los tumores sólidos HER2 positivos, incluidos los tumores ginecológicos, frecuentemente progresan bajo tratamiento estándar y presentan mal pronóstico. El ensayo DESTINY-PanTumor02 demostró recientemente que el trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) genera elevadas tasas de respuesta y beneficios clínicamente significativos en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en múltiples tipos tumorales, entre ellos 40 pacientes con cáncer de endometrio, con mayor beneficio en los tumores con IHQ 3+¹⁶. Por lo tanto, la determinación de elegibilidad para T-DXd requeriría únicamente IHQ de HER2 aplicando criterios específicos de cáncer gástrico con umbral del 10% en piezas quirúrgicas y grupos ("clusters") en biopsias, sin necesidad de determinar el estado de amplificación génica en tumores con IHQ 2+.

La evaluación de HER2 en el CE debe realizarse de manera diferenciada según el tratamiento previsto, dado que existen **dos guías específicas propuestas por la CAP** con criterios distintos: una para la determinación de elegibilidad al trastuzumab, basada en criterios específicos del carcinoma seroso endometrial con umbral del 30%, y otra para el trastuzumab deruxtecan, basada en criterios de cáncer gástrico. La correcta identificación y aplicación de cada algoritmo resulta fundamental para la adecuada selección de pacientes y la toma de decisiones terapéuticas.

En todos los casos, el informe deberá consignar el score exacto, el patrón de tinción, el porcentaje de células con tinción fuerte, la heterogeneidad tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, Lander E, Sivachenko A, Sougnez C, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
2. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
3. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2023;33(3):333–42. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003772>
4. Cho KR, Cooper K, Croce S, Djordjevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1:S114–S122. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496>
5. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *The Lancet Oncology*. 2025;26:e423–e435.
6. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
7. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli RI, Han E, Huh WK, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Cervical Cancer. 2021.
8. Neoplasms. Version 2. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
9. Turashvili G, Karnezis AN, Crothers B, Giannico G, Deeb K, Hanley K, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin. Version 1.3.0.0. College of American Pathologists; September 2025. Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/Gynecologic.Bmk_1.3.0.0.REL_CAPCP.pdf
10. Vermij L, Powell M, Leon-Castillo A, et al. Molecular profiling of NSMP high-risk endometrial cancers of the PORTEC-3 trial – prognostic refinement and druggable targets. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021;31:A89–A90. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-ESGO.137>
11. Vrede SW, Van Weelden WJ, Bulten J, Gilks CB, Teerenstra S, Matias-Guiu J, et al. Hormonal biomarkers remain prognostically relevant within the molecular subgroups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2025;192:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.10.028>
12. College of American Pathologists. Turashvili G, Karnezis AN, Hulkower KI, Hebert C, Harik L, Crothers B, et al. Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of Gynecologic Origin: The Updated College of American Pathologists Protocol. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(5):545–561. <https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0454-CP>
13. Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Siegenthaler F, Mueller MD, et al. Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;162(2):394–400. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>
14. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, et al. HER2 status in high-risk endometrial cancers (PORTEC-3): Relationship with histotype, molecular classification, and clinical outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):44.
15. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (Stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928–3935.

16. 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.

17. Goldsmith JD, Troxell ML, Roy-Chowdhuri S, et al. Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays: Guideline Update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2024;148(5):e1-e30. doi:10.5858/arpa.2023-0483-CP

18. Vermij L et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. Cancers. 2020;13(1):44.

19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine

Anexos: Reportes de Biomarcadores en Câncer de Endométrio:

Complejo MMR (Mismatch Repair)

La evaluación del sistema de reparación de errores de emparejamiento (MMR) se realiza mediante IHQ con 4 anticuerpos dirigidos a las proteínas del complejo: **MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6**. La pérdida de expresión nuclear en alguna de estas proteínas define la deficiencia de MMR (dMMR), equivalente a la inestabilidad micro satelital de alta frecuencia (MSI-H).

Tabla 1. Criterios de interpretación del complejo MMR por inmunohistoquímica (IHQ) en carcinoma endometrial

Resultado	Interpretación	Patrón de pérdida (si aplica)
Expresión nuclear conservada en las 4 proteínas	pMMR	No aplica
Pérdida de expresión nuclear de MLH1 + PMS2	dMMR	Pérdida emparejada MLH1/PMS2 (más frecuente).
Pérdida de expresión nuclear de MSH2 + MSH6	dMMR	Pérdida emparejada MSH2/MSH6.
Pérdida de expresión nuclear aislada de PMS2	dMMR	Pérdida aislada de PMS2 (MLH1 conservado).
Pérdida de expresión nuclear aislada de MSH6	dMMR	Pérdida aislada de MSH6 (MSH2 conservado).
Pérdida subclonal de una o más proteínas	dMMR*	Pérdida en un subconjunto de células tumorales. Reportar proteína afectada y porcentaje estimado.

* La pérdida subclonal debe reportarse explícitamente e interpretarse con cautela. pMMR: proficiente en MMR; dMMR: deficiente en MMR; IHQ: inmunohistoquímica; MMR: mismatch repair. El control interno (tejido no neoplásico adyacente) debe mostrar expresión nuclear conservada para que el resultado sea interpretable. Fuente: CAP Gynecologic Biomarker Reporting Template v1.2.0.0, diciembre 2024; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines, Lancet Oncology 2025.

Evaluación del p53 por IHQ:

Tabla 2. Interpretación de los resultados del estado de p53 por inmunohistoquímica (IHQ)

Resultado	Criterios
Expresión normal (wild-type)	Tinción nuclear de intensidad variable con núcleos negativos intercalados
Patrones de expresión aberrante (mutada)	
Expresión aberrante (sobrexpresión)	Positividad nuclear difusa e intensa en al menos el 80% de las células tumorales
Expresión aberrante (ausencia completa / null-type)	Ausencia completa de reactividad nuclear y citoplasmática en células tumorales (con control interno positivo satisfactorio)
Expresión aberrante (citoplasmática)	Tinción citoplasmática que puede acompañarse de reactividad nuclear
Expresión aberrante subclonal	Expresión aberrante (cualquiera de los patrones anteriores) en un subconjunto de células tumorales

IHQ: inmunohistoquímica; wild-type: expresión normal sin mutación de TP53.

Evaluación de Receptores hormonales:

La expresión nuclear de receptores de estrógeno (RE) se evalúa por IHQ. Se prioriza sobre los receptores de progesterona (RP) por su mayor valor pronóstico. Las guías ESGO/ESTRO/ESP 2025 destacan su utilidad para la estratificación pronóstica dentro del grupo NSMP, donde la negatividad de RE identifica un subgrupo de peor evolución.⁵

Tabla 3. Parámetros requeridos para el reporte de receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PgR) por inmunohistoquímica en carcinoma endometrial según protocolo CAP 2024

Parámetro	Descripción / Opciones
Resultado	Positivo (≥1% de células con tinción nuclear) / Negativo (<1%)
Porcentaje de células con positividad nuclear	Se especifica el valor numérico exacto (%). Solo se considera positiva la tinción nuclear.
Intensidad promedio de la tinción nuclear	
Débil	Tinción nuclear leve, apenas perceptible
Moderada	Tinción nuclear de intensidad intermedia
Fuerte	Tinción nuclear intensa, claramente visible
Control interno	
Tejidos de referencia válidos	Glándulas endometriales benignas, estroma endometrial o miometrio adyacente al tumor
Control ausente	Se recomienda repetir el estudio en otra muestra con controles internos presentes

ER: receptor de estrógeno; PgR: receptor de progesterona; IHQ: inmunohistoquímica. Fuente: CAP Gynecologic Biomarker Reporting Template v1.2.0.0, diciembre 2024.

Evaluación de HER2:

La evaluación de HER2 en el CE debe realizarse de manera diferenciada según el tratamiento previsto. Existen dos guías CAP con criterios distintos: una para la determinación de elegibilidad al trastuzumab (basada en criterios específicos del carcinoma seroso endometrial) y otra para el trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), basada en criterios de cáncer gástrico. La correcta identificación y aplicación de cada algoritmo es fundamental para la adecuada selección de pacientes.

Tabla 4. Criterios de puntuación HER2 por inmunohistoquímica (IHQ) para el uso de trastuzumab en carcinoma endometrial, según los criterios de inclusión del ensayo clínico fase II NCT01367002

Resultado	Criterios
Negativo (Score 0)	Ausencia de tinción en células tumorales
Negativo (Score 1+)	Tinción de membrana incompleta, tenue o apenas perceptible en cualquier proporción de células tumorales, o Tinción completa débil en menos del 10% de las células tumorales
Equívoco (Score 2+)*	Tinción de membrana completa o basolateral/lateral intensa en el 30% o menos de las células tumorales, o Tinción débil a moderada en el 10% o más de las células tumorales
Positivo (Score 3+)	Tinción de membrana completa o basolateral/lateral intensa en más del 30% de las células tumorales

* Requiere estudio de hibridación in situ por reflex (misma muestra).

IHQ: inmunohistoquímica; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Fuente: Fader AN et al. Clin Cancer Res. 2020;26(15):3928-35. NCT01367002.

Tabla 5. Criterios de puntuación HER2 por inmunohistoquímica (IHQ) para el uso de trastuzumab deruxtecan, según los criterios de inclusión del ensayo DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309)

Resultado	Criterios en piezas quirúrgicas	Criterios en biopsias
Negativo (Score 0)	Ausencia de tinción o tinción de membrana en menos del 10% de las células tumorales	Ausencia de tinción en cualquier célula tumoral
Negativo (Score 1+)	Tinción de membrana incompleta, tenue o apenas perceptible en el 10% o más de las células tumorales	Cúmulo de células tumorales* con tinción de membrana tenue o apenas perceptible, independientemente del porcentaje de células tumorales positivas
Equívoco (Score 2+)	Tinción de membrana completa, basolateral o lateral, débil a moderada, en el 10% o más de las células tumorales	Cúmulo de células tumorales* con tinción de membrana completa, basolateral o lateral, débil a moderada, independientemente del porcentaje de células tumorales positivas
Positivo (Score 3+)	Tinción de membrana completa, basolateral o lateral, intensa en el 10% o más de las células tumorales	Cúmulo de células tumorales* con tinción de membrana completa, basolateral o lateral, intensa, independientemente del porcentaje de células tumorales positivas

* Cúmulo de células tumorales: grupo de 5 o más células tumorales.

IHQ: inmunohistoquímica; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Fuente: Meric-Bernstam F et al. J Clin Oncol. 2024;42(1):47-58. NCT04482309.