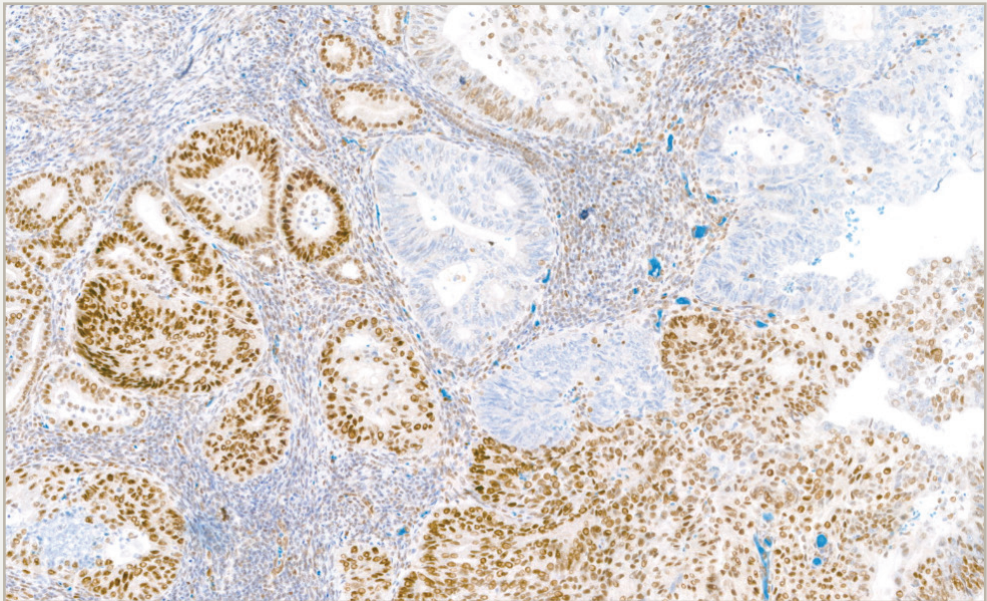


# Incorporació de la patologia molecular en l'atenció a les pacients amb càncer ginecològic

Discurs de presentació de Xavier Matias-Guiu com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 28 d'octubre de 2021



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
BIOLÒGIQUES



Incorporació de la patologia  
molecular en l'atenció  
a les pacients amb càncer  
ginecològic



# Incorporació de la patologia molecular en l'atenció a les pacients amb càncer ginecològic

Discurs de presentació de Xavier Matias-Guiu  
com a membre numerari de la Secció de Ciències  
Biològiques, llegit el dia 28 d'octubre de 2021

Barcelona, 2024



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

**Matias-Guiu, Xavier, 1958- autor**

Incorporació de la patologia molecular en l'atenció a les pacients amb càncer ginecològic. —

Primera edició

Bibliografia

ISBN 9788499657639

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

1. Aparell genital femení — Càncer — Diagnòstic 2. Aparell genital femení — Càncer — Aspectes moleculars

618.1-006.6-071

618.1-006.6-008.9

© Xavier Matias-Guiu

© 2024, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre de 2024

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Fotografia de la coberta: Imatge d'un càncer d'endometri amb anàlisi de gens reparadors de DNA. Fotografia de l'autor

Compost per Jorge Campos

Imprès a Service Point FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-763-9

Dipòsit Legal: B 19623-2024

DOI: 10.2436/10.1500.18.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

## **1. PREÀMBUL**

És un gran honor per a mi tenir la responsabilitat de llegir aquest discurs com a conseqüència d'haver estat escollit membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans. Voldria agrair el suport dels membres de la Secció i al Ple que hagi acceptat la meva candidatura i, també, voldria expressar el meu compromís amb la nostra institució.

En aquest discurs vull reflexionar sobre el paper que té el patòleg en l'atenció als pacients amb càncer, utilitzant l'exemple del càncer ginecològic, que ha estat la meua àrea d'especial dedicació en els darrers trenta-cinc anys. Així mateix, voldria aprofitar per discutir sobre l'oportunitat que representa l'anàlisi molecular i, en un futur proper, la patologia digital i la intel·ligència artificial en el diagnòstic patològic.

Per començar, voldria manifestar la meua gratitud a totes les persones i institucions que m'han ajudat a desenvolupar-me professionalment. D'una banda, a l'Hospital de Sant Pau i, molt especialment, al meu mentor, el professor Jaime Prat. D'altra banda, a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, a la Universitat de Lleida i a l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), que vaig tenir l'honor de dirigir. I, finalment, a l'Hospital Universitari de Bellvitge, a la Universitat de Barcelona i a l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

En aquests centres he tingut la sort d'haver treballat amb un grup de col·laboradors que m'han ensenyat moltes coses. Junts hem fet una feina que ha estat molt ben acceptada per la comunitat científica i els resultats obtinguts han estat fruit d'un esforç col·lectiu.

També voldria trametre el meu agraïment als meus col·laboradors d'altres centres, tant en el context del Grup Estable de l'Associació Espanyola contra el Càncer (AECC) com els del Centre d'Investigació Biomèdica en Càncer (CIBERONC). Així mateix, també als internacionals en el context de la Xarxa Europea per un Tractament Individualitzat del Càncer d'Endometri (ENITEC); la Societat Internacional de Patòlegs Ginecològics (ISGYP), que he presidit; la Societat Europea de Patologia (ESP), i la Societat Europea d'Oncologia Ginecològica (ESGO). Ha estat un honor participar en aquestes institucions i societats, i compartir opinions i coneixements amb ells.

Així mateix, vull agrair el suport de les pacients. Gràcies per haver contribuït a la recerca amb el seu consentiment per a la utilització de mostres biològiques. És una responsabilitat per als recercadors biomèdics intentar que els resultats de la seva investigació impactin en les guies de pràctica mèdica.

Finalment, voldria fer explícit el meu agraïment a la meva família, especialment a la meva dona, la professora Rosa Martí Laborda, per haver-me acompanyat personalment i científicament durant tants anys.

## **2. L'ATENCIÓ MULTIDISCIPLINÀRIA A LES PACIENTS AMB CÀNCER**

L'atenció a les pacients amb càncer és avui en dia multidisciplinària. En les pacients amb tumors en estadis inicials, els cirurgians hi tenen un paper molt important perquè la cirurgia acostuma a ser el primer tractament. També n'hi tenen un de molt predominant els especialistes en imatge mèdica, ja que aporten una informació molt valuosa per avaluar la possibilitat que el tumor s'hagi estès més enllà de l'òrgan d'origen. Després de la cirurgia, el paper fonamental és per als oncòlegs mèdics o els oncòlegs radioteràpics, que administren un tractament adjuvant, amb quimioteràpia, immunoteràpia o radioteràpia, que permet minimitzar el risc de recidives. En alguns escenaris, aquest tractament es pot donar de forma neoadjuvant, abans de la cirurgia. Quan el tumor recidiva o es presenta en estadis avançats ultrapassant l'òrgan d'origen, la funció d'oncòlegs mèdics i radioteràpics és molt més rellevant, tot i que els cirurgians poden tenir un rol decisiu en situacions concretes. El ventall d'especialistes implicats en l'atenció a les pacients amb càncer és molt més ampli i inclou infermers, especialistes en cures pal·liatives, psicòlegs, altres especialistes i, és clar, com comentaré extensament, els especialistes en anatomia patològica, els patòlegs.

Avui en dia, és una pràctica habitual que tots aquests especialistes es reunixin periòdicament per discutir individualment tots els casos de pacients amb càncer en sessions d'un comitè multidisciplinari, que agrupa tots els especialistes que participen en l'atenció a aquestes pacients.

Les decisions que es prenen en aquestes reunions s'ajusten a les característiques particulars del tumor i a la situació clínica de la pacient, però es basen en les



guies de pràctica clínica que publiquen associacions científiques internacionals. Donat el caràcter multidisciplinari de l'atenció a les pacients amb càncer, aquestes guies són sovint producte de la col·laboració de societats científiques de diversos col·lectius. Més endavant comentaré el paper de la guia ESGO-ESTRO-ESP en l'atenció a les pacients amb càncer d'endometri, que va ser producte d'una col·laboració intensa entre ginecòlegs i oncòlegs mèdics (Societat Europea d'Oncologia Ginecològica, ESGO), oncòlegs radioteràpics (Societat Europea de Radioteràpia i Oncologia, ESTRO) i patòlegs (Societat Europea de Patologia, ESP). Aquestes guies multidisciplinàries representen un esforç de consens que cobreix la majoria d'aspectes importants en l'atenció clínica a les pacients amb càncer.

### 3. IMPORTÀNCIA DEL DIAGNÒSTIC MICROSCÒPIC DEL CÀNCER

Els patòlegs (especialistes en anatomia patològica) tenen un paper molt rellevant entre tots els especialistes que participen en l'atenció a les pacients amb càncer, ja que hi intervenen en diversos punts. Quan el tumor es diagnostica en una petita mostra tissular o cel·lular (biòpsia o citologia) en una fase inicial de l'estudi de la pacient, el patòleg aporta una informació que és crucial i que consisteix a definir el tipus de càncer que té la pacient. És a dir, el patòleg fa la classificació del càncer. En els càncers en fases inicials (estadis inicials), en els quals els cirurgians extirpen l'òrgan en què s'origina el tumor, el patòleg estudia l'òrgan extirpat i aporta informació pronòstica molt important per a la definició del tractament que s'ha de seguir, com, per exemple, l'extensió del tumor en la peça quirúrgica, l'afectació dels teixits adjacents, l'existència d'invasió limfovacular (la presència d'èmbols de cèl·lules tumorals a dins de vasos limfàtics i sanguinis) i també l'existència i el volum de l'afectació dels ganglis limfàtics regionals, que sovint són extirpats amb l'òrgan d'origen del tumor. Aquesta informació confirma l'estadiatge del tumor. La informació aportada pel patòleg en aquestes dues fases (biòpsia o citologia inicial) i en l'estudi de les peces quirúrgiques obtingudes en la cirurgia inicial és fonamental en més del vuitanta per cent de les decisions que pren el comitè multidisciplinari. Entre totes aquestes dades destaca, especialment, la definició del tipus de tumor que té la pacient, és a dir, la classificació del càncer.

Aquesta informació aconseguida pel patòleg es basa en la imatge microscòpica del tumor, complementada amb la detecció de proteïnes específiques. La detecció proteica es fa mitjançant una tècnica denominada *immunohistoquímica*, que permet identificar la presència i la localització microscòpica de les proteïnes usant anticossos específics contra les proteïnes diana.

No obstant això, el diagnòstic microscòpic té les seves limitacions. Un diagnòstic correcte es basa en la capacitat del patòleg de reconèixer patrons morfolò-

gics prèviament establerts. Però hi ha tumors que mostren patrons morfològics inusuals, que fan que el diagnòstic sigui un repte. Tot i que en la majoria de casos el diagnòstic del càncer és molt reproducible entre diversos patòlegs, la reproductibilitat diagnòstica baixa en aquests casos inusuals. Llavors, la detecció de proteïnes específiques en el teixit tumoral mitjançant immunohistoquímica és una eina molt útil, ja que permet arribar al diagnòstic i fer-lo molt més objectiu. Més endavant parlaré de la possible utilitat de la patologia digital i la intel·ligència artificial com una oportunitat enorme per contribuir a la millora del diagnòstic i reduir les discrepàncies entre observadors.

El càncer no és una única malaltia. Hi ha milers de tumors diversos. Els tumors tenen característiques diferents en funció de l'òrgan en què es desenvolupen. Els càncers s'originen generalment a partir de la transformació neoplàstica de les cèl·lules mare que hi ha en els diversos òrgans del cos. En situacions normals, aquestes cèl·lules mare s'encarreguen de la renovació cel·lular en aquests òrgans. Per exemple, a l'endometri, les cèl·lules mare s'encarreguen de reconstituir l'endometri en cada cicle menstrual, després que la majoria del volum endometrial s'hagi eliminat durant el procés de la menstruació (Cervelló *et al.*, 2011). En absència de malaltia, aquestes cèl·lules mare inicien un procés de proliferació i diferenciació molt ordenat, seguint vies de senyalització moleculars molt específiques de cada línia cel·lular, amb activació de milers de proteïnes. Per exemple, les vies de senyalització molecular emprades per les cèl·lules mare endometrials no són exactament les mateixes que les emprades per les cèl·lules mare del budell gros o l'epiteli de la pell a l'hora de regenerar la mucosa intestinal o la pell en resposta a l'eliminació de les cèl·lules de les capes superficials com a conseqüència de l'agressió física provocada pel trànsit intestinal o la fricció constant de la pell amb agents externs.

Per tot el que he manifestat en el paràgraf anterior, es pot entendre que les cèl·lules mare de cada teixit utilitzen vies de senyalització implicades en la diferenciació cel·lular específica de cada teixit. L'objectiu de la cèl·lula mare endometrial és generar cèl·lules endometrials, mentre que el de la cèl·lula mare intestinal és generar els diversos tipus cel·lulars que componen l'epiteli i les glàndules intestinals. Usen vies de senyalització molecular distintes i, consegüentment, activen proteïnes diferents, moltes de les quals específiques dels diferents teixits.

Les cèl·lules neoplàsiques alteren vies de senyalització moleculars per assolir les funcions característiques del càncer. El nombre de vies de senyalització alterades és variable i ha estat molt ben caracteritzat pels estudis de Weinberg i Hanahan (Hanahan i Weinberg, 2000). Involucren funcions com l'increment de l'activitat proliferativa, l'evasió dels factors supressors, la desregulació del metabolisme cel·lular, la resistència a la mort cel·lular, la inestabilitat genòmica, la inducció de l'angiogènesi, la inducció d'immortalització cel·lular, l'evasió del sistema immunitari, la promoció de la inflamació i diversos mecanismes que indueixen invasió i metàstasi a altres

òrgans. Però les vies de senyalització molecular que alteren les cèl·lules neoplàsiques són, moltes vegades, les mateixes vies de senyalització molecular que utilitzen les cèl·lules mare de cada teixit, que són específiques d'aquest teixit.

El fet que les cèl·lules tumorals alterin vies de senyalització molecular que sovint són específiques de l'òrgan en què es desenvolupen (Schneider *et al.*, 2017) explica que la imatge al microscopi de les cèl·lules tumorals reproduïeixi, en cert grau, la imatge de les cèl·lules normals d'aquest òrgan. Es diu sovint que, al microscopi, les cèl·lules tumorals són «caricatures» de les cèl·lules normals. Això explica que amb el microscopi els patòlegs puguem, en molts casos, identificar l'òrgan en què s'ha desenvolupat el tumor. Això ho fem quan estudiem tumors que han metastatitzat a altres òrgans sense que el tumor primari hagi estat clínicament evident. Aquesta situació la denominem *càncer d'origen desconegut* i és una situació de molt mal pronòstic. Examinant la imatge al microscopi del tumor metastàtic i la composició proteica per immunohistoquímica de les cèl·lules tumorals, podem arribar a suggerir l'òrgan d'inici del tumor.

Però fins i tot en un òrgan determinat, com la mama, hi ha diversos tipus de tumors, amb característiques microscòpiques diferents, alteracions moleculars distintes, que involucren vies de senyalització moleculars diferents, sovint amb comportaments clínics diversos, lesions precursoras i factors de risc diferents.

Tot això és el que comporta la classificació patològica d'un tumor. Consisteix, d'acord amb la imatge microscòpica d'un tumor, a classificar el tumor, «posar-hi nom i cognoms», per tal que se'n pugui predir el comportament i es pugui aplicar una atenció clínica individualitzada.

L'evolució de la classificació dels tumors de cada òrgan és un procés complex i dinàmic, d'acord amb l'evidència científica aportada, que s'actualitza periòdicament. L'actualització es duu a terme en el context de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), en un procés transparent, participatiu i molt ben estructurat. L'OMS nomena un grup reduït de professionals (una vintena) amb experiència contrastada (editors) que s'encarreguen de discutir el marc general de la classificació amb la incorporació de nous tipus de tumor o amb l'eliminació d'altres, per cada un dels tumors de cada òrgan. Després, aquests editors nomenen una centena d'altres experts (autors), que s'encarreguen d'aportar les evidències científiques per als diversos tipus de tumor de cada òrgan. Finalment, el grup d'editors valida o modifica la informació aportada pels autors de manera consensuada. Tot aquest procés es duu a terme durant un període d'un any, amb múltiples intercanvis d'informació entre editors i autors, i entre els mateixos editors, i en dues reunions presencials (al principi i al final del procés) a la seu de l'Agència Internacional per a la Recerca del Càncer (IARC), a Lió. Jo he tingut l'immens honor de participar en les darreres dues classificacions de l'OMS per al càncer del tracte genital femení. La primera vegada el 2014, com a autor de capítols de diversos tipus de

càncer, i el 2021, com a editor i responsable de la classificació del càncer d'endometri. Els canvis en la classificació dels tumors, segons l'evidència científica acumulada, se segueixen a tot el món.

#### 4. LA IMPORTÀNCIA DE LES ALTERACIONS MOLECULARS TISSULARS EN EL CÀNCER

A la dècada de 1990 va començar a ser molt evident que l'estudi de la morfologia dels tumors amb el microscopi, complementat amb l'anàlisi de l'expressió proteica per immunohistoquímica, podria no ser suficient per classificar adequadament tots els tumors. Es va començar a veure que hi havia alguns tumors que compartien trets morfològics i immunohistoquímics semblants, però que tenien comportament biològic diferent.

Llavors es va començar a plantejar la possibilitat d'estudiar alteracions moleculars en els tumors sòlids. Primer, es van introduir tècniques molt relacionades amb l'anàlisi microscòpica, com ara la hibridació *in situ* per a la demostració del genoma del virus del papil·loma humà en el càncer de coll uterí, o bé la demostració, també per hibridació *in situ*, d'RNA de determinats gens com un mecanisme alternatiu per estudiar l'expressió de proteïnes per a les quals no hi ha anticossos adequats, o bé proteïnes de vida mitjana molt curta per a les quals la immunohistoquímica no era informativa. Aviat les tècniques d'hibridació *in situ* amb sondes fluoresceïnades, específiques per a determinats gens, van ser introduïdes per estudiar amplifícacions gèniques (per exemple, *HER2* en el càncer de mama) o per a translocacions específiques, com ara les dels sarcomes d'Ewing o altres tumors pediàtrics o hematològics. A començament del segle XXI es van generalitzar els estudis mutacionals de gens aïllats, com *c-KIT* i *PDGFRA* en els tumors de l'estroma gastrointestinal, o bé *EGFR* o *KRAS*, aquests dos com a predictors de resposta al tractament anti *EGFR* en el càncer de pulmó o predictors de resistència al tractament anti *EGFR* en el càncer de còlon, respectivament. Finalment, durant la dècada del 2010, ja es va fer palès que l'estudi de gens aïllats era insuficient i que era necessari estudiar panels de gens; el càncer de pulmó n'és l'exemple més paradigmàtic. En el càncer de pulmó, especialment en l'adenocarcinoma (el tumor que reproduceix l'estructura glandular), hi ha alteracions de diversos gens (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *RET*) que comporten biologies diferents i resposta diferent a diversos tractaments. Aquesta necessitat s'ha generalitzat a principi de la dècada de 2020, amb l'accés a la tecnologia de la seqüenciació de darrera generació, que permet estudiar l'estat mutacional de panels de grups de gens, així com l'existència de fusions gèniques específiques de determinats tumors.

Aquesta revolució tecnològica ha permès constatar que l'estudi molecular dels tumors sòlids és un complement necessari de l'anàlisi microscòpica i immuno-

histoquímica quan es diagnostiquen tumors, no només perquè en facilita el diagnòstic, sinó també perquè permet identificar alteracions moleculars que són predictives de resposta a tractaments específics contra dianes moleculars, procés que s'ha anomenat *oncologia de precisió*.

Els tumors que succeeixen en el context de síndromes de càncer familiar tenen mutacions germinals que els pacients han heretat dels pares. Aquestes mutacions germinals es troben en tots els teixits dels pacients, tant en els tumorals com en els normals. Per aquest motiu, es determinen en àcids nucleics extrets de sang perifèrica, el processament preanalític de la qual és senzill. Per contra, els tumors esporàdics (que són els més freqüents) tenen mutacions somàtiques. A diferència de les mutacions germinals, les mutacions somàtiques es troben exclusivament en el teixit tumoral i no pas en el teixit normal. La seva identificació requereix estudiar el teixit tumoral, que té un processament preanalític molt més difícil que la sang perifèrica.

Fa pocs anys, la Societat Europea de Patologia (ESP) va publicar un document en què es mostrava partidària del paper central dels laboratoris d'anatomia patològica quan s'analitzen les alteracions genètiques somàtiques dels tumors (Matias-Guiu *et al.*, 2020). La singularitat del teixit tumoral fa necessari que aquest material el manipuli personal qualificat als serveis d'anatomia patològica. Això ha fet que moltes de les unitats en què s'analitzen les mutacions somàtiques es trobin ubicades en serveis d'anatomia patològica i ha fet necessària la incorporació de biòlegs amb expertesa en el processament de mostres tissulars, que, treballant braç a braç amb els patòlegs, permetin la interpretació correcta d'aquestes alteracions en el context patològic.

És important remarcar que la informació aportada per les cèl·lules tumorals és només una part de l'equació. Els tumors interaccionen amb el teixit normal en el que s'anomena *microambient tumoral*. La interacció entre les cèl·lules tumorals i el seu microambient és molt complexa, i molt sovint és responsable de l'agressivitat del tumor. Moltes de les alteracions predictives de resposta a fàrmacs (especialment en la immunoteràpia) es troben en el microambient o en l'anàlisi conjunta de tumor i microambient. No obstant això, no tots els biomarcadors moleculars s'analitzen mitjançant l'estudi de seqüenciació de darrera generació, sinó que alguns se segueixen analitzant amb altres tècniques, com la immunohistoquímica o la hibridació *in situ* i, encara més, alguns resultats moleculars han de ser validats per més d'una tècnica. El paper central dels serveis d'anatomia patològica és cabdal per garantir resultats de qualitat, perquè cal una interpretació integral de diverses alteracions en cèl·lules tumorals i el seu entorn amb diferents tècniques.

El teixit és un material biològic difícil de manejar. Per garantir uns bons resultats moleculars és necessari un processament adequat de la mostra i una selecció

adequada de la zona que se sotmet a anàlisi molecular, amb un percentatge òptim de cèl·lules tumorals en relació amb les normals, que només un patòleg amb expertesa pot garantir. Si el processament no es fa de manera correcta, hi ha moltes probabilitats que el test molecular no sigui valorable (Compton *et al.*, 2019).

La complexitat de l'anàlisi del teixit tumoral s'agreuja pel fet que sovint els tumors estan constituïts per clons diferents, com a conseqüència del que anomenem *heterogeneïtat tumoral* (Swanton, 2015). Des de l'origen del tumor, en unes poques cèl·lules els càncers creixen i evolucionen seguint uns paràmetres darwinians, amb una evolució clonal amb branques. A partir de clons tumorals inicials, apareixen subclons que competeixen entre ells o que, fins i tot, fan sinergia entre ells. Alguns clons no sobreviuen i desapareixen, i d'altres proliferen i es converteixen en dominants. El resultat final és que la majoria dels tumors sòlids estan constituïts per combinacions de subclons que comparteixen les alteracions fundacionals del tumor, però que difereixen en alteracions subclonals (Gatius *et al.*, 2018). La imatge al microscopi és capaç de detectar aquestes àrees diferents i, a vegades, permet predir els subclons que seran més agressius o més informatius a l'estudi molecular. Per això, l'anàlisi microscòpica és una eina essencial per seleccionar les zones més informatives per ser sotmeses a una anàlisi molecular (Cuevas *et al.*, 2020).

De vegades, com veurem més endavant amb el cas dels gens *BRCA1* i *BRCA2*, pot ser necessari estudiar el mateix gen a la línia germinal (sang perifèrica) i somàtica (teixit), i aquesta anàlisi es beneficia de la interacció entre genetistes i patòlegs.

La importància de les alteracions moleculars és tan destacable que, des de fa molts anys, l'OMS incorpora les característiques moleculars juntament amb les morfològiques en les classificacions dels tumors dels diversos òrgans i, com veurem més endavant, la determinació d'aquestes alteracions és important en les guies de pràctica clínica.

Els estudis moleculars permeten confirmar que tumors amb imatge microscòpica diferent són realment tumors distints a escala molecular, però també, de vegades, que tumors diferents que comparteixen trets morfològics similars són, de fet, tumors distints, amb biologia diferent.

En els darrers anys, veiem que la identificació d'alteracions moleculars permet identificar nous tipus de tumors que no coneixíem i, retrospectivament, es constata que tenen trets microscòpics diferents que havien passat inadvertits.

Tot i que no inclouré els sarcomes ginecològics en aquest discurs, aquests tumors són un bon exemple de com l'estudi morfològic i el genètic són vasos comunicants i com, en els darrers anys, hem confirmat, d'una banda, que tumors amb morfologia microscòpica diferent tenien trets moleculars diferents i, de l'altra, que la identificació d'alteracions moleculars distintes permet reconèixer tumors que realment són entitats biològiques diferents.

## 5. EL CÀNCER D'OVARI

El càncer d'ovari és una causa important de mort. La localització de l'ovari a l'interior de la cavitat abdominal facilita que el tumor pugui passar inadvertit en fases inicials i que, per tant, es diagnostiqui sovint quan el tumor s'ha estès, la qual cosa succeeix en dues terceres parts de les pacients. El càncer d'ovari és la segona causa de mort per càncer ginecològic. El nombre estimat de nous casos a Europa el 2020 és de 66.693, amb una estimació de 44.053 morts.

D'acord amb la imatge tumoral al microscopi, hi ha cinc tipus principals de càncers d'ovari (Prat, 2012). Aquests cinc tipus es distingeixen per l'arquitectura cel·lular al microscopi i representen entitats biològiques diferents, amb distintes alteracions moleculars, cèl·lula d'origen, factors de risc i, sobretot, forma de presentació i comportament biològic diferent.

El tipus més freqüent és el carcinoma serós d'alt grau, que representa un 70 % dels càncers d'ovari, i es considera l'exemple paradigmàtic de càncer d'ovari. És un tumor molt agressiu, que es presenta de forma disseminada en la majoria dels casos. A més a més, és el tipus de càncer d'ovari que succeeix en dones que formen part de famílies amb la síndrome del càncer de mama i ovari familiar, que han heretat mutacions germinals dels gens *BRCA1* i *BRCA2* dels pares.

Durant anys, hi ha hagut molta controvèrsia sobre la cèl·lula d'origen que dona lloc al carcinoma serós d'alt grau d'ovari. Tradicionalment, es pensava que s'originava a les cèl·lules epitelials que recobreixen la superfície externa de l'ovari. Es pensava que aquestes cèl·lules quedaven atrapades enmig de l'estroma ovàric, en el procés de reparació que té lloc en el curs de les múltiples ovulacions que es donen durant la vida d'una dona. L'expulsió de l'òvul des de l'ovari cap a la trompa de Fal·lopi durant l'ovulació origina una disrupció de la superfície ovàrica que, en reparar-se, deixaria cèl·lules epitelials superficials deslocalitzades enmig de l'estroma de l'ovari. En aquestes noves circumstàncies, aquestes cèl·lules adquirien característiques que les farien més proclius a transformar-se en canceroses. Hi havia dades epidemiològiques que donaven suport a aquesta interpretació. La més rellevant era el fet que el càncer d'ovari és menys freqüent en dones que han tingut molts fills, que, evidentment, han tingut menys episodis d'ovulació, que en dones que no han tingut fills. Aquesta teoria ha estat acceptada com a correcta durant molts anys.

Amb el reconeixement de la síndrome del càncer de mama i ovari familiar es van començar a extirpar, de manera preventiva, els ovaris i les trompes de Fal·lopi a dones portadores de mutacions als gens *BRCA1* i *BRCA2*, com una estratègia per evitar que desenvolupessin càncer d'ovari. Les peces quirúrgiques obtingudes d'aquestes pacients eren de gran vàlua per entendre les fases inicials de desenvolupament del tumor. S'esperava que, en aquestes peces quirúrgiques, els

patòlegs trobéssim les lesions precursoras a l'ovari. Sorprenentment, les lesions precursoras no es van veure als ovaris, sinó que es van trobar a les cèl·lules de les trompes de Fal·lopi (Medeiros *et al.*, 2006). Aquesta troballa ha fet que els patòlegs paréssim molta més atenció a la trompa de Fal·lopi i que aquestes lesions precursoras, denominades *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC), es trobessin també a les trompes de Fal·lopi de pacients amb carcinoma serós d'alt grau i que, quan això passava, l'estudi mutacional de les dues lesions (el tumor ovàric i l'STIC a l'epiteli de la trompa de Fal·lopi) mostrava l'existència de les mateixes alteracions, de manera que es demostrava clarament que tenien un origen clonal i que un s'origina de l'altre, i que més probablement la trompa de Fal·lopi és l'òrgan d'origen.

Aquest és encara un tema controvertit perquè no s'identifica un STIC a la trompa de Fal·lopi de totes les pacients que tenen un carcinoma serós d'alt grau. No obstant això, s'accepta que la majoria de carcinomes d'alt grau de l'ovari s'originarien d'aquestes cèl·lules de la trompa de Fal·lopi, les quals quedarien incorporades a l'ovari en el procés reparatiu que acompanya una ovulació.

Arran del reconeixement del paper dels gens *BRCA1* i *BRCA2* en la síndrome de càncer de mama i ovari familiar es va començar, a la dècada de 1990, a buscar mutacions germinals d'aquests dos gens a la sang perifèrica de pacients amb càncer d'ovari. L'objectiu era identificar malaltes amb càncer d'ovari que fossin portadores d'aquestes mutacions germinals per tal d'identificar després altres familiars que es poguessin beneficiar d'un diagnòstic i un tractament més precoç. Aquesta estratègia ha permès identificar moltes dones amb aquesta predisposició al càncer d'ovari, fer un diagnòstic precoç dels tumors, instaurar un tractament i salvar moltes vides.

Amb els anys es va veure que les pacients amb càncer d'ovari amb mutacions germinals als gens *BRCA1* i *BRCA2* (aproximadament un 15% de les pacients) tenien més bon pronòstic que les pacients que no tenien mutacions. Es va plantejar la hipòtesi que aquests tumors responguessin millor a la quimioteràpia estàndard, que està basada en derivats del platí (Vencken *et al.*, 2011).

L'any 2015, el consorci nord-americà The Cancer Genome Atlas (TCGA) va fer una anàlisi integrativa de les alteracions moleculars del carcinoma serós d'alt grau d'ovari (Levine i The Cancer Genome Atlas Research Network, 2011), amb un nombre respectable de casos i una gran diversitat de tècniques moleculars. Aquest estudi va aportar molta informació rellevant. Per exemple, va demostrar que el carcinoma serós d'alt grau es caracteritza, en la immensa majoria dels casos, per tenir alteracions en un gen denominat *p53*. Però el resultat més important va ser que es va constatar que fins a un 50% de les pacients amb càncer d'ovari tenien alteracions en gens que estan relacionats amb una via de reparació del DNA, que s'anomena *recombinació homòloga*. Entre aquest 50% hi havia el grup



de pacients amb mutacions germinals dels dos gens *BRCA*, que estan molt involucrats en aquesta via de reparació del DNA. A més a més, es va veure que prop d'un 6% addicional de pacients tenien mutacions somàtiques als gens *BRCA*. Eren mutacions somàtiques, no germinals, que succeeixen en tumors esporàdics fora del context de la síndrome de càncer de mama i ovari familiar. No obstant això, aquests tumors esporàdics amb mutacions somàtiques als gens *BRCA* s'associaven també a una bona resposta a la teràpia amb platí. Aquestes troballes van induir que es posés en marxa l'estudi mutacional dels gens *BRCA*, no només a la sang (per identificar mutacions germinals), sinó també al teixit tumoral (per identificar les mutacions somàtiques). De fet, al tumor s'identifiquen ambdues mutacions (germinals i somàtiques). La freqüència al·lèlica (que reflecteix el nombre de cèl·lules que tenen la mutació) és més alta en les mutacions germinals perquè són a totes les cèl·lules del teixit (cèl·lules tumorals i cèl·lules normals del microambient tumoral). Les mutacions somàtiques tenen freqüències al·lèliques més baixes perquè només es troben a les cèl·lules tumorals i no a les normals acompanyants.

Es va veure que la sensibilitat al tractament amb platí era deguda al dèficit de la recombinació homòloga. En estudiar les mutacions germinals i somàtiques dels gens *BRCA* s'identificava un gran percentatge de pacients amb tumors amb dèficit de recombinació homòloga, però no totes. Prop d'un 30% de pacients amb càncer d'ovari tenen dèficit de la recombinació homòloga sense tenir mutacions en els gens *BRCA*, perquè hi ha altres gens de la via de la recombinació homòloga (*RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* i *BRIP1*, entre d'altres) que també estan alterats, tant en la línia germinal (tumors hereditaris) com en la línia somàtica (tumors esporàdics), i també perquè hi ha altres mecanismes moleculars diferents.

Amb tot això, va sorgir la necessitat de trobar algun sistema que identificu aquest 50% de càncers d'ovari amb dèficit de la recombinació homòloga com a mecanisme de triatge i que aquesta estratègia pogués arribar a les guies de pràctica clínica, per poder predir la resposta a la quimioteràpia. Malgrat tot, això no va ser tan fàcil.

L'any 2000, treballant a l'Hospital de Sant Pau amb el professor Jaime Prat, vaig trobar uns resultats que mostraven que un cert percentatge de carcinomes serosos d'alt grau d'ovari tenien alteracions en *BRCA1* sense que hi hagués mutacions germinals o somàtiques. Vàrem rebre una visita de cortesia del doctor Manel Esteller, que treballava a l'Hospital Johns Hopkins, a Baltimore, que llavors era un estel emergent en el camp de l'epigenètica. El doctor Esteller va decidir emportar-se DNA dels nostres casos per tal d'explorar la possibilitat que *BRCA1* pogués estar inactivat per metilació del seu promotor en un percentatge de càncers d'ovari. Avui en dia sabem que prop d'un 10% dels carcinomes serosos d'ovari tenen metilació del promotor de *BRCA1* (Esteller *et al.*, 2000). La paradoxa és

que, tot i contribuir al grup de tumors amb dèficit de la recombinació homòloga, la identificació de la metilació del promotor de *BRCA1* no és un bon mètode per predir la resposta al tractament en aquests tumors. Aquest no és un tema tancat i continua sent molt controvertit en el moment actual. I una cosa semblant ha passat amb altres alteracions genètiques teòricament associades amb un dèficit de la recombinació homòloga, com les que prèviament he mencionat a *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* i *BRIP1*, entre d'altres. Tot i ser responsables del dèficit de recombinació homòloga, no són bons marcadors de resposta al tractament.

Durant la darrera dècada s'han generat assaigs clínics que han aportat informació important, que és molt rellevant en l'esdevenidor de les pacients amb càncer d'ovari. Els assaigs més transcendents han estat relacionats amb uns fàrmacs que inhibeixen un enzim denominat *PARP* (Ledermann *et al.*, 2012). L'evidència acumulada demostra que les pacients amb càncer d'ovari amb dèficit de la recombinació homòloga es poden beneficiar d'aquest tractament (Miller, Elyashiv i El-Shakankery, 2022), a més de la quimioteràpia estàndard amb derivats del platí. Aquest dèficit de la recombinació homòloga fa que les cèl·lules siguin molt sensibles a la inhibició de la *PARP* per un mecanisme anomenat *letalitat sintètica*. En el moment actual, diverses empreses farmacèutiques comercialitzen diversos inhibidors de la *PARP*.

Els principals assaigs clínics que han validat el tractament amb inhibidors de la *PARP* han utilitzat els tests de cicatriu genètica com a biomarcador d'identificació del dèficit de la recombinació homòloga. Els tests de cicatriu genètica (bàsicament el Myriad MyChoice i el Foundation) es basen en la detecció de les conseqüències del dèficit de la recombinació homòloga i no pas en la causa. El més usat (el Myriad MyChoice) avalua la presència, al genoma de les cèl·lules tumorals, de tres alteracions: pèrdua d'heterozigositat, desequilibri al·lèlic telomèric i transicions d'àmplia escala, a més de l'anàlisi mutacional dels gens *BRCA*. Aquests tests es duen a terme en mostres tissulars de càncer, la qual cosa vol dir que els aspectes tècnics mencionats en l'apartat anterior (processament preanalític del teixit, selecció apropiada de la zona tumoral, quantificació del percentatge de cèl·lules tumorals en relació amb les normals) són essencials perquè el test sigui veritablement informatiu.

L'any 2000, la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO) va reunir un grup d'experts per dissenyar unes guies de pràctica clínica que donessin pautes per a la utilització d'inhibidors de la *PARP* en les pacients amb càncer d'ovari, i recomanar els millors biomarcadors predictius de resposta a aquests fàrmacs. Vaig tenir l'honor de ser escollit membre del panel. La recomanació va ser utilitzar algun dels dos tests validats en els assaigs clínics prospectius (Miller *et al.*, 2020), tots dos basats en la identificació de cicatrius genètiques.

Això ha creat un cert problema de gestió. Aquests dos tests són molt cars i es fan de manera centralitzada en diversos laboratoris ubicats als Estats Units, per la

qual cosa es presenta un greu problema de manca d'equitat, en el sentit que les pacients de condició econòmica més humil o de països amb menys recursos econòmics es veuen privades de l'oportunitat d'un estudi adequat del tumor.

Per solucionar aquest problema, a Europa diverses empreses biotecnològiques i de centres acadèmics europeus han generat tests alternatius, la qual cosa representa una oportunitat per a les pacients europees. Diverses associacions europees, com la Xarxa Europea de Grups d'Assaigs d'Oncologia Ginecològica (ENGOT) o el consorci alemany NOGGO, han demostrat que aquests tests alternatius són analíticament concordants amb els dos tests validats. Encara més, l'ENGOT ha posat a disposició de les empreses biotecnològiques i centres acadèmics la possibilitat de validar-los amb les mostres tissulars que es van fer servir en els assaigs clínics prospectius que van permetre validar Myriad MyChoice i Foundation, i això està permetent validar clínicament aquests tests alternatius.

El resultat actual és que es preveu que, a mitjà termini, totes les pacients europees amb càncer d'ovari tinguin accés a alguns d'aquests tests alternatius i que aquesta informació sigui usada per dissenyar estratègies terapèutiques en aquestes malaltes. Tot i que això està en procés de desenvolupament, les pacients ja s'estan beneficiant de la incorporació d'aquesta anàlisi molecular i això ja n'està incrementant la supervivència i comença a haver-hi supervivències llargues, quelcom que no s'havia vist abans en aquest tipus de tumor.

Tot i aquests avenços, encara hi ha molt espai de millora. La gran assignatura pendent es troba en el grup de pacients amb càncer d'ovari que no tenen dèficit de la recombinació homòloga, de les quals no tenim dianes terapèutiques en el moment actual. Representen prop del 50% de les pacients amb càncer d'ovari avançat. Hi ha diverses alteracions moleculars en aquest grup (com l'amplificació del gen *CCNE1*), que, fins i tot, podrien indicar més resposta a fàrmacs específics. Calen, però, més evidència científica i assaigs clínics que demostrin, de manera prospectiva, la disponibilitat de marcadors predictius de resposta als nous fàrmacs.

Un altre aspecte important és que els tumors que tenen dèficit de la recombinació homòloga es poden convertir en resistents al tractament com a conseqüència de l'adquisició de mutacions secundàries que reverteixen aquesta deficiència (Swisher *et al.*, 2008). L'anàlisi molecular en el DNA tumoral que es troba en la sang (biòpsia líquida) pot ser un mecanisme per identificar aquest fenomen.

També està pendent l'anàlisi dels altres quatre tipus de tumors ovàrics, especialment els carcinomes serosos de baix grau (5%) i els carcinomes mucinosos (5%). Pel que fa als dos restants, els carcinomes endometrioides (10%) i els carcinomes de cèl·lula clara (10%), les estratègies moleculars són semblants a les del càncer d'endometri, que es presenten a continuació.

## 6. EL CÀNCER D'ENDOMETRI

El càncer d'endometri és més freqüent que el càncer d'ovari. És el càncer ginecològic més freqüent a Europa, amb una prevalença a cinc anys d'un 34,7% (445.805 casos). El nombre estimat de nous casos a Europa el 2018 va ser de 121.578, amb una estimació de 29.638 morts. La incidència ha anat creixent amb l'augment de l'edat mitjana de la població i de l'obesitat. L'estudi EUROCARE-5, publicat el 2015, va mostrar una supervivència relativa al cap de cinc anys d'un 76%. Hi ha projeccions estadístiques que preveuen que el càncer d'endometri podria sobrepassar el càncer de còlon l'any 2030 i convertir-se en el tercer tumor més freqüent i el quart més mortal entre les dones.

La majoria de càncers d'endometri són tumors de baix grau histològic i estan limitats a la cavitat uterina, amb un pronòstic excel·lent. No obstant això, quan el tumor és d'alt grau histològic o es presenta envaint més enllà del cos uterí, el pronòstic s'empobreix. El tractament és quirúrgic en estadis inicials, complementat amb radioteràpia local, però s'afegeix la quimioteràpia tradicional amb radioteràpia externa en estadis avançats. El tractament quimioteràpic estàndard amb taxol i derivats del platí és menys efectiu que en altres tipus de tumor.

Com en el càncer d'ovari, a l'endometri hi ha diversos tipus de tumors amb distinta imatge microscòpica que es correspon amb un comportament biològic diferent, alteracions moleculars, lesions precursoras o factors de risc. La classificació dels tumors segons el tipus histològic és molt important i ajuda a predir el pronòstic. De nou, el paper del patòleg és essencial.

El tipus histològic més freqüent és el carcinoma endometriode de baix grau (70%). El seu nom prové de la seva similitud amb l'endometri proliferatiu normal (Azueta, Gatus i Matias-Guiu, 2010). El carcinoma endometriode d'alt grau (10%) reté certs trets de l'anterior, però és un tumor més agressiu. El grup de carcinomes endometriodes (d'alt i de baix grau) representa, en conjunt, un 80% del total. Són tumors que succeeixen en dones perimenopàusiques o postmenopàusiques, relacionats amb l'obesitat i l'hiperestrogenisme, i que tenen una lesió precursora, que és la hiperplàsia endometrial, que es pot identificar prèviament al desenvolupament del tumor i permet un diagnòstic precoç.

En contraposició als carcinomes endometriodes, hi ha els carcinomes serosos. Representen un 10% dels càncers d'endometri. Són tumors agressius i es consideren tumors d'alt grau. Es produeixen en dones d'edat avançada, sovint en estadis avançats, i no s'associen amb història prèvia d'hiperplàsia endometrial. A diferència dels endometriodes, tenen tendència a disseminar-se per la cavitat peritoneal.

El 5% de tumors restant està constituït per una barreja de tipus tumorals, molt interessants, de biologia diversa, entre els quals destaquen els carcinomes de

cèl·lula clara, els carcinomes indiferenciats, els carcinosarcomes i algunes altres varietats molt inusuals. En general, són tumors que es consideren d'alt grau histològic i de comportament agressiu (Gatius i Matias-Guiu, 2016).

Els dos tipus principals de tumors (els endometrioides i els serosos) tenen una morfologia diferent, un comportament diferent i trets moleculars diferents tant a escala mutacional com d'expressió gènica, metabolòmica o quan s'estudia el cinoma.

La classificació morfològica del càncer d'endometri (basada en les característiques microscòpiques i d'expressió proteica per immunohistoquímica) no és perfecta. Un 10% dels tumors són difícilment classificables perquè tenen trets compartits entre ells. No obstant això, aquesta classificació és molt eficaç per distingir els tumors d'alt i de baix grau histològic, la qual cosa és molt important en relació amb el pronòstic.

L'any 2013, el TCGA va publicar l'estudi molecular integrat del càncer d'endometri. Com també va fer amb el càncer d'ovari, el TCGA va proporcionar informació molt valuosa (Levine i The Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). El TCGA va aportar una classificació molecular del càncer d'endometri en quatre grups segons el pronòstic:

1) El primer grup és el dels tumors que tenen mutacions en el gen *POLE*, que codifica una polimerasa involucrada en la reparació del DNA. Aquests tumors poden ser de qualsevol tipus histològic, però estan enriquits amb carcinomes endometrioides d'alt grau. El pronòstic és excel·lent. La manca de funció de la polimerasa èpsilon fa que s'acumulin un nombre molt alt de mutacions, la qual cosa fa que es generin molts neoantígens, que indueixen una resposta immunitària per part de l'hoste. En col·laboració amb investigadors de la Universitat de Navarra i del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), hem demostrat que quan fragments d'aquest tumor s'implanten en ratolins nus, que tenen deficiència en el sistema immunitari, el tumor creix ràpidament (Etxeberria *et al.*, 2019). Quan al ratolí se li administren, a més a més, limfòcits de la mateixa malalta (que han estat enfrontats *in vivo* als antígens del tumor), disminueix la viabilitat del tumor.

2) El segon grup és el dels càncers d'endometri amb el fenomen d'inestabilitat de microsatèl·lits. Aquests tumors tenen alteracions en gens de la reparació del DNA (*MLH-1*, *MSH-2*, *MSH-6*, *PMS-2*), que fan que s'acumulin mutacions en el genoma, que tendeixen a localitzar-se en zones repetitives del DNA anomenades *microsatèl·lits*, que poden estar en DNA codificant o no codificant. Aquests tumors tenen un alt nombre de mutacions (no tant com en el grup anterior) i generen molts neoantígens (però no tants com en el grup anterior). Els tumors d'aquest grup tenen un pronòstic intermedi. És un grup de tumors molt interessant. Com veurem més endavant, hi ha evidències recents que les pacients es poden beneficiar d'immunoteràpia.

3) El tercer grup és el dels tumors amb poca variació en el nombre de còpies de DNA. És un grup heterogeni de tumors, en el qual predominen carcinomes endometrioides de baix grau, amb expressió de receptors d'estrògens. El pronòstic de les pacients amb tumors d'aquest grup és intermedi.

4) El quart grup és el dels tumors amb una alta variació en el nombre de còpies de DNA. Són tumors amb guanys i pèrdues de DNA. Inclou la majoria de carcinomes serosos i carcinosarcomes, i un cert percentatge de carcinomes endometrioides d'alt grau.

La publicació del TCGA va ser com un terratrèmol. Les tècniques utilitzades eren complexes, impossibles de ser dutes a terme en el dia a dia i d'aplicar-les a totes les pacients amb càncer d'endometri a tot el món. Diversos grups, liderats pels de Vancouver al Canadà i Leiden als Països Baixos, van generar un petit grup de tècniques immunohistoquímiques i moleculars que podien actuar com a substituïts. En concret, una tècnica molecular (l'estudi mutacional de *POLE*) i tres tècniques immunohistoquímiques (PMS-2 i MSH-6 i p53) (Talhok et al., 2015).

D'acord amb aquests substituïts, els tumors amb mutacions de *POLE* es diuen *ultramutats*; els tumors que tenen alteració immunohistoquímica de PMS-2 o MSH-6 s'anomenen *tumors amb alteració en la reparació del DNA* (equivalents als tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits); els que són p53 anormals (equivalents als que tenen alta variació en nombre de còpies de DNA) es denominen *p53 anormals*, i els que no tenen cap alteració es diuen *tumors de perfil molecular no específic* (equivalents als que tenen poca variació en el nombre de còpies).

Aquests substituïts van demostrar ser una bona eina per estratificar els tumors en quatre grups de significat pronòstic, equivalents als de la publicació inicial del TCGA, i van demostrar ser-ho especialment en el grup dels carcinomes endometrioides d'alt grau, que és el grup de tumors en el qual els quatre subtipus moleculars es troben més ben equilibrats.

En els anys següents, es va produir evidència científica que donava suport a la utilització d'aquests substituïts en la pràctica clínica, tot i que van aparèixer certes dificultats:

1) Es van identificar mutacions funcionants del gen *POLE* (associades a bon pronòstic) i mutacions no funcionants (irrellevants en el pronòstic) (León-Castillo et al., 2020a).

2) Es va detectar un petit percentatge d'inexactitud per a la detecció immunohistoquímica de p53 en identificar el grup de tumors amb alta variació en el nombre de còpies de DNA (Singh et al., 2020).

3) Es van trobar certs tumors que compartien més d'una alteració, que es van denominar *classificadors múltiples* (León-Castillo et al., 2020b).

El grup de classificadors múltiples va resultar ser especialment interessant, ja que s'ha vist que el pronòstic depèn de l'existència d'una mutació a *POLE* o d'in-

estabilitat de microsatèl·lits. En presència d'aquestes dues alteracions, les alteracions de p53 no tenen cap vàlua pronòstica.

L'any 2020, l'OMS va incloure la classificació molecular del càncer d'endometri en la classificació dels càncers del tracte genital femení. Va ser un honor per a mi ser l'editor de la classificació del càncer d'endometri (WHO, 2020), responsable de proposar aquest canvi a la resta d'editors.

Aquest mateix any, tres societats científiques a les quals he al·ludit anteriorment, l'ESGO, l'ESTRO i l'ESP, van constituir un grup de treball per valorar la possibilitat d'introduir la classificació molecular del càncer d'endometri. Vaig tenir l'honor de formar part d'aquest grup, en el qual vàrem participar oncòlegs mèdics i radioteràpics, ginecòlegs i patòlegs, amb un enfocament multidisciplinari. Després de múltiples intercanvis, i fins a tres reunions presencials tractant d'evitar les diverses onades de la pandèmia, el grup va aprovar un esquema d'estratificació de risc de les pacients amb càncer d'endometri que combinava trets microscòpics (tipus i grau histològic, presència de cèl·lules tumorals als vasos sanguinis i limfàtics, invasió del teixit miometrial, teixit del coll uterí, ganglis limfàtics i annexos) amb els quatre subtipus moleculars. La guia ESGO-ESTRO-ESP va ser publicada a les tres revistes oficials de les tres societats. Poc abans d'impartir aquest discurs, l'editor de la revista *International Journal of Gynecological Cancer* (publicació oficial de l'ESGO) va atorgar als autors de la guia el premi a l'article més consultat el 2021 (Concin *et al.*, 2021).

En els últims mesos he rebut dos encàrrecs més en relació amb la incorporació de la classificació molecular del càncer d'endometri, un dels quals és ser el responsable de l'actualització de la redacció del protocol de càncer d'endometri de la Col·laboració Internacional per a la Informació del Càncer (ICCR). L'ICCR s'encarrega de donar indicacions dels paràmetres que han de constar en els informes d'anatomia patològica dels diversos tumors. En el moment de fer aquest discurs, el grup d'experts ja ha decidit incorporar la classificació molecular en aquestes recomanacions. El segon encàrrec és participar en l'actualització de les normes que la Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia (FIGO) estableix per dur a terme l'estadiatge dels càncers d'endometri. En el moment de pronunciar aquest discurs, les reunions del comitè tot just han començat, però sembla que hi ha un acord d'incorporar-hi, d'una manera obligatòria o opcional, la classificació molecular. Està previst que aquest nou sistema d'estadiatge estigui acabat a finals del 2022 o principis del 2023.

Com en el cas del càncer d'ovari, encara hi ha molts deures pendants. El primer és aconseguir que aquesta classificació sigui possible en totes les àrees geogràfiques del món. Mentre que s'està imposant a Europa i al Canadà, la implementació en altres països és molt variable. En el cas de l'estudi mutacional del gen *POLE*, la complexitat tècnica és una dificultat per incorporar-lo en països amb recursos econòmics limitats.

Un altre aspecte molt important és que la classificació en quatre tipus moleculars és probablement imperfecta. El grup de perfil molecular inespecífic és heterogeni i, previsiblement, apareixeran biomarcadors que dividiran aquest grup en subgrups. Diversos grups treballen en diferents candidats com les mutacions de *CTNNB1*, l'expressió de L1CAM, l'expressió de receptors d'estrògens o el grau histològic.

Un grup en què previsiblement hi haurà canvis és en el de càncers d'endometri amb inestabilitat de microsatèl·lits. Hi ha assaigs clínics en marxa que indiquen que les pacients amb aquests tumors es poden beneficiar d'immunoteràpia, amb inhibidors de PDL-1. Aquests assaigs apunten al tractament en segona línia en pacients que no responen al tractament actual, però hi ha esperances que aquesta immunoteràpia podria ser eficient com a tractament inicial en primera línia. Malgrat tot, els resultats que es coneixen en aquests moments mostren que no tots els tumors responen de la mateixa manera i que hi ha marcadors que podrien ser predictius de resposta, com ara la càrrega mutacional o el mecanisme molecular implicat (mutació o metilació de promotors). Necessitem temps per acumular més evidència científica sobre això.

El que és evident és que la classificació molecular és molt important, però ha de ser integrada amb tots els altres paràmetres que aporta l'observació microscòpica dels tumors.

## 7. PERSPECTIVES FUTURES

Com hem vist, tant en el càncer d'ovari com en el d'endometri hi ha molts deures pendents, però voldria acabar aquest discurs fent referència a la patologia digital. Consisteix en la digitalització de les preparacions histològiques, de manera que el microscopi és substituït per l'ordinador. Encara està poc implantada, però és una opció clara de futur. En el moment de fer aquest discurs, els set hospitals de l'Institut Català de la Salut estan implantant el projecte Digipatics, finançat amb fons europeus. Aquest projecte permet compartir imatges entre els centres, un aspecte especialment rellevant per reduir la variació interobservador en casos difícils i per objectivar millor la quantificació de biomarcadors importants en el diagnòstic i la predicció de resposta al tractament.

S'espera que la incorporació de la patologia digital permeti que centres acadèmics i empreses biotecnològiques generin algorismes d'intel·ligència artificial que facilitin el diagnòstic dels patòlegs. Això previsiblement no comportarà la desaparició de la figura del patòleg, però sí que aportarà eines que li facilitaran la feina en aspectes específics i que repercutiran a reduir la variabilitat interobservador entre els metges especialistes en anatomia patològica.



## 8. CONCLUSIÓ

Aquest discurs resumeix l'estat actual del diagnòstic del càncer ginecològic, amb la importància de la imatge microscòpica, la detecció proteica per immuno-histoquímica i la irrupció de les tècniques moleculars. Per fer aquest resum, he usat la meua experiència personal com a fil conductor.

Es pretén que els avenços en el diagnòstic tinguin un impacte directe en les pacients i que això es pugui traduir en un increment de la supervivència. Una eina molt important per assolir aquesta fita és la translació dels resultats a les guies de pràctica clínica. En aquest sentit, ha estat un honor per a mi participar activament en aquestes guies.

Tant de bo que en un futur no llunyà puguem comprovar una millora substancial de la supervivència de les pacients amb càncer ginecològic com a conseqüència d'aquestes iniciatives multidisciplinàries, en les quals els patòlegs tenim un paper molt rellevant.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- AZUETA, A.; GATIUS, S.; MATIAS-GUIU, X. (2010). «Endometrioid carcinoma of the endometrium: Pathologic and molecular features». *Semin. Diagn. Pathol.*, 27 (4), p. 226-240.
- CERVELLÓ, I.; MIRANTES, C.; SANTAMARIA, X.; DOLCET, X.; MATIAS-GUIU, X.; SIMÓN, C. (2011). «Stem cells in human endometrium and endometrial carcinoma». *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 30 (4) (juliol), p. 317-327.
- COMPTON, C. C.; ROBB, J. A.; ANDERSON, M. W.; BERRY, A. B.; BIRDSONG, G. G.; BLOOM, K. J.; BRANTON, P. A.; CROTHERS, J. W.; CUSHMAN-VOKOUN, A. M.; HICKS, D. G.; KHOURY, J. D.; JORDA, L.; MARSHALL, C. B.; MISIALEK, M. J.; NATALE, K. E.; NOWAK, J. A.; OLSON, D.; PFEIFER, J. D.; SCHADE, A.; VANCE, G. H.; WALK, E. E.; YOHE, S. L. (2019). «Preanalytics and precision pathology: Pathology practices to ensure molecular integrity of cancer patient biospecimens for precision medicine». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 143 (11), p. 1346-1363.
- CONCIN, N.; MATIAS-GUIU, X.; VERGOTE, I.; CIBULA, D.; MIRZA, M. R.; MARNITZ, S.; LEDERMANN, J.; BOSSE, T.; CHARGARI, C.; FAGOTTI, A.; FOTOPOULOU, C.; GONZÁLEZ MARTÍN, A.; LAX, S.; LORUSSO, D.; MARTH, C.; MORICE, P.; NOUT, R. A.; O'DONNELL, D.; QUERLEU, D.; RASPOLINI, M. R.; SEHOULI, J.; STURDZA, A.; TAYLOR, A.; WESTERMANN, A.; WIMBERGER, P.; COLOMBO, N.; PLANCHAMP, F.; CREUTZBERG, C. L. (2021). «ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma». *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 31 (1), p. 12-39.
- CUEVAS, D.; VELASCO, A.; VAQUERO, M.; SANTACANA, M.; GATIUS, S.; ERITJA, N.; ESTARÁN, E.; MATIAS-GUIU, X. (2020). «Intratumour heterogeneity in endometrial serous carcinoma assessed by targeted sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification: A descriptive study». *Histopathology*, 76 (3) (febrer), p. 447-460.
- ESTELLER, M.; SILVA, J. M.; DOMÍNGUEZ, G.; BONILLA, F.; MATIAS-GUIU, X.; LERMA, E.; BUS-SAGLIA, E.; PRAT, J.; HARKES, I. C.; REPASKY, E. A.; GABRIELSON, E.; SCHUTTE, M.; BAYLIN,

- S. B.; HERMAN, J. G. (2000). «Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors». *J. Natl. Cancer Inst.*, 92 (7), p. 564-569.
- ETXEBERRIA, I.; BOLAÑOS, E.; QUETGLAS, J. I.; GROS, A.; VILLANUEVA, A.; PALOMERO, J.; SÁNCHEZ-PAULETE, A. R.; PIULATS, J. M.; MATIAS-GUIU, X.; OLIVERA, I.; OCHOA, M. C.; LABIANO, S.; GARASA, S.; RODRÍGUEZ, I.; VIDAL, A.; MANCHEÑO, U.; HERVÁS-STUBBS, S.; AZPILIKUETA, A.; OTANO, I.; AZNAR, M. A.; SANMAMED, M. F.; INOGÉS, S.; BERRAONDO, P.; TEIJEIRA, Á.; MELERO, I. (2019). «Intratumor adoptive transfer of IL-12 mRNA transiently engineered antitumor CD8<sup>+</sup> T cells». *Cancer Cell.*, 36 (6), p. 613-629.
- GATIUS, S.; CUEVAS, D.; FERNÁNDEZ, C.; ROMAN-CANAL, B.; ADAMOLI, V.; PIULATS, J. M.; ERITJA, N.; MARTIN-SATUE, M.; MORENO-BUENO, G.; MATIAS-GUIU, X. (2018). «Tumor heterogeneity in endometrial carcinoma: Practical consequences». *Pathobiology*, 85 (1-2), p. 35-40.
- GATIUS, S.; MATIAS-GUIU, X. (2016). «Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium». *Mod. Pathol.*, 29, supl. 1, p. S45-S58.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. (2000). «The hallmarks of cancer». *Cell*, 100 (1) (7 gener), p. 57-70.
- KURMAN, R. J.; CARCANGIU, M. L.; HERRINGTON, C. S.; YOUNG, R. H. (ed.) (2014). *WHO Classification of tumours of female reproductive organs*. 4a ed. Lió: International Agency for Research on Cancer.
- LEDERMANN, J.; HARTER, P.; GOURLEY, C.; FRIEDLANDER, M.; VERGOTE, I.; RUSTIN, G.; SCOTT, C.; MEIER, W.; SHAPIRA-FROMMER, R.; SAFRA, T.; MATEI, D.; MACPHERSON, E.; WATKINS, C.; CARMICHAEL, J.; MATULONIS, U. (2012). «Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer». *N. Engl. J. Med.*, 366 (15), p. 1382-1392.
- LEÓN-CASTILLO, A.; BRITTON, H.; MCCONECHY, M. K.; MCALPINE, J. N.; NOUT, R.; KOMMOSS, S.; BRUCKER, S. Y.; CARLSON, J. W.; EPSTEIN, E.; RAU, T. T.; BOSSE, T.; CHURCH, D. N.; GILKS, C. B. (2020a). «Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma». *J. Pathol.*, 250 (3), p. 323-335.
- LEÓN-CASTILLO, A.; GILVAZQUEZ, E.; NOUT, R.; SMIT, V. T.; MCALPINE, J. N.; MCCONECHY, M.; KOMMOSS, S.; BRUCKER, S. Y.; CARLSON, J. W.; EPSTEIN, E.; RAU, T. T.; SOSLOW, R. A.; GANESAN, R.; MATIAS-GUIU, X.; OLIVA, E.; HARRISON, B. T.; CHURCH, D. N.; GILKS, C. B.; BOSSE, T. (2020b). «Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas». *J. Pathol.*, 250 (3), p. 312-322.
- LEVINE, D.; THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK (2013). «Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma». *Nature*, 497, p. 67-73. <<https://doi.org/10.1038/nature12113>>.
- MATIAS-GUIU, X.; STANTA, G.; CARNEIRO, F.; RYSKA, A.; HOEFLER, G.; MOCH, H. (2020). «The leading role of pathology in assessing the somatic molecular alterations of cancer: Position Paper of the European Society of Pathology». *Virchows Arch.*, 476 (4) (abril), p. 491-497.
- MEDEIROS, F.; MUTO, M. G.; LEE, Y.; ELVIN, J. A.; CALLAHAN, M. J.; FELTMATE, C.; GARBER, J. E.; CRAMER, D. W.; CRUM, C. P. (2006). «The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome». *Am. J. Surg. Pathol.*, 30 (2) (febrer), p. 230-236.
- MILLER, R. E.; ELYASHIV, O.; EL-SHAKANKERY, K. H. (2022). «Ovarian cancer therapy: Homologous recombination deficiency as a predictive biomarker of response to PARP inhibitors». *Onco Targets Ther.*, 15, p. 1105-1117.
- MILLER, R. E.; LEARY, A.; SCOTT, C. L.; SERRA, V.; LORD, C. J.; BOWTELL, D.; CHANG, D. K.; Garsed, D. W.; JONKERS, J.; LEDERMANN, J. A.; NIK-ZAINAL, S.; RAY-COQUARD, I.; SHAH,

- S. P.; MATIAS-GUIU, X.; SWISHER, E. M.; YATES, L. R. (2020). «ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer». *Ann. Oncol.*, 31 (12), p. 1606-1622.
- PRAT, J. (2012). «Ovarian carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features». *Virchows Arch.*, 460 (3), p. 237-249.
- SCHNEIDER, G.; SCHMIDT-SUPPRIAN, M.; RAD, R.; SAUR, D. (2017). «Tissue-specific tumorigenesis: Context matters». *Nat. Rev. Cancer*, 17 (4), p. 239-253.
- SINGH, N.; PISKORZ, A. M.; BOSSE, T.; JIMÉNEZ-LINAN, M.; ROUS, B.; BRENTON, J. D.; GILKS, C. B.; KÖBEL, M. (2020). «p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies». *J. Pathol.*, 250 (3), p. 336-345.
- SWANTON, C. (2015). «Cancer evolution constrained by mutation order». *N. Engl. J. Med.*, 372 (7) (12 febrer), p. 661-663.
- SWISHER, E. M.; SAKAI, W.; KARLAN, B. Y.; WURZ, K.; URBAN, N.; TANIGUCHI, T. (2008). «Secondary BRCA1 mutations in BRCA1-mutated ovarian carcinomas with platinum resistance». *Cancer Res.*, 68 (8), p. 2581-2586.
- TALHOUK, A.; MCCONECHY, M. K.; LEUNG, S.; LI-CHANG, H. H.; KWON, J. S.; MELNYK, N.; YANG, W.; SENZ, J.; BOYD, N.; KARNEZIS, A. N.; HUNTSMAN, D. G.; GILKS, C. B.; MCALPINE, J. N. (2015). «A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers». *Br. J. Cancer*, 113 (2), p. 299-311.
- THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK (2011). «Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma». *Nature*, 474, p. 609-615. <<https://doi.org/10.1038/nature10166>>.
- VENCKEN, P. M. L. H.; KRIEGE, M.; HOOGWERF, D.; BEUGELINK, S.; BURG, M. E. L. van der; HOONING, M. J.; BERNS, E. M.; JAGER, A.; COLLÉE, M.; BURGER, C. W.; SEYNAEVE, C. (2011). «Chemosensitivity and outcome of BRCA1-and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients». *Ann. Oncol.*, 22 (6) (juny), p. 1346-1352.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). Vol. 4: *Female genital tumours*. 5a ed. Lió: International Agency for Research on Cancer.





