

Integración de la Clasificación Molecular e Histopatológica: Un Camino para Optimizar el Tratamiento y el Pronóstico en el Cáncer de Endometrio

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5689ES>

Integração da Classificação Molecular e Histopatológica: Um Caminho para Otimizar o Tratamento e o Prognóstico no Câncer de Endométrio

Integration of Molecular and Histopathologic Classification: A Pathway to Optimize Treatment and Prognosis in Endometrial Cancer

Eliane Gouvêa de Oliveira Barros¹; Guilherme Tavares Cruz²; Maria Bethânia Souza Vilela³; Gabriela Silva Castro⁴; Jéssica Menezes do Nascimento⁵; Larissa Marques Gonçalves⁶; Olga Maria Silva Castro⁷; Anna Marcella Neves Dias⁸; Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes⁹; Bruno Aquino Marcelino¹⁰

RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio, sexta neoplasia más común en mujeres posmenopáusicas, presenta una incidencia creciente globalmente. Se clasifica en tipos I (endometriode) y II (no endometriode), y más recientemente en cuatro grupos moleculares, con diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas. **Objetivo:** Analizar el impacto de la integración entre histopatología y biología molecular en la comprensión del cáncer de endometrio y su influencia en el tratamiento y pronóstico de las pacientes. **Método:** Estudio retrospectivo de 1451 casos del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), utilizando ANOVA, pruebas *t* y ji al cuadrado para evaluación genómica y clínica. **Resultados:** El carcinoma endometriode fue predominante, con media de edad al diagnóstico de 63,7 años y supervivencia global variable según la raza. La radioterapia adyuvante fue eficaz en pacientes con carcinoma endometriode, con supervivencia global de 35,4 meses. La terapia neoadyuvante aumentó significativamente la supervivencia global en carcinomas serosos papilares uterinos. El 87% de las pacientes con carcinoma endometriode, el 48% con carcinoma mixto endometrial y el 25% con carcinoma endometrial indiferenciado pudieron beneficiarse del análisis molecular. Los grupos moleculares presentaron características de expresión génica. Las del Grupo 1 sugirieron control dinámico de la enfermedad. En el Grupo 2 predominaron los genes relacionados con el ciclo celular y estabilidad de la cromatina. El Grupo 3 destacó genes involucrados en remodelado de la cromatina y proliferación celular, mientras que el Grupo 4 se caracterizó por expresión de TP53 y genes relacionados con la vía PI3K-AKT. **Conclusión:** Debido a la complejidad molecular del cáncer de endometrio, integrar análisis histopatológicos y moleculares es esencial para guiar tratamientos precisos, aumentando la eficacia terapéutica y mejorando resultados clínicos.

Palabras clave: Neoplasias del Endometrio; Posmenopausia; Análisis Citogenético/métodos; Medicina de Precisión/métodos.

RESUMO

Introdução: O câncer de endométrio, sexta neoplasia mais comum em mulheres pós-menopausa, apresenta incidência crescente globalmente. Tradicionalmente, é classificado em tipos I (endometriode) e II (não endometriode) e, mais recentemente, em quatro grupos moleculares, com diferentes implicações prognósticas e terapêuticas. **Objetivo:** Analisar o impacto da integração entre histopatologia e biologia molecular na compreensão do câncer de endométrio e sua influência no tratamento e prognóstico das pacientes. **Método:** Estudo retrospectivo de 1.451 casos do projeto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), utilizando ANOVA, teste *t* e qui-quadrado para avaliação genômica e clínica. **Resultados:** O carcinoma endometriode foi predominante, com média de idade ao diagnóstico de 63,7 anos e sobrevida global variando por raça. A radioterapia adjuvante mostrou-se eficaz em pacientes com carcinoma endometriode, com sobrevida global de 35,4 meses. A terapia neoadjuvante aumentou significativamente a sobrevida global em carcinomas serosos papilares uterinos. Puderam se beneficiar da análise molecular 87% das pacientes com carcinoma endometriode, 48% com carcinoma misto endometrial e 25% com carcinoma endometrial indiferenciado. Os grupos moleculares apresentaram características distintas de expressão gênica. As do Grupo 1 sugeriram controle dinâmico da doença. No Grupo 2, predominaram genes ligados ao ciclo celular e estabilidade da cromatina. O Grupo 3 destacou genes envolvidos no remodelamento da cromatina e proliferação celular, enquanto o Grupo 4 caracterizou-se pela expressão de TP53 e de genes relacionados à via PI3K-AKT. **Conclusão:** Dada a complexidade molecular do câncer de endométrio, integrar análises histopatológicas e moleculares é essencial para guiar tratamentos precisos, aumentando a eficácia terapêutica e melhorando desfechos clínicos.

Palavras-chave: Neoplasias do Endométrio; Pós-Menopausa; Análise Citogenética/métodos; Medicina de Precisão/métodos.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer, the sixth most common neoplasm in postmenopausal women, is experiencing a rising global incidence. Traditionally, it is classified into type I (endometrioid) and type II (non-endometrioid), and more recently into four molecular groups with different prognostic and therapeutic implications. **Objective:** To analyze the impact of integrating histopathology and molecular biology on the understanding of EC and its influence on treatment and patient prognosis. **Method:** A retrospective study of 1,451 EC cases from The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, using ANOVA, t-tests, and chi-square tests for genomic and clinical evaluation. **Results:** Endometrioid carcinoma was predominant, with a mean age at diagnosis of 63.7 years and variations in overall survival by race. Adjuvant radiotherapy was effective in patients with endometrioid carcinoma, with an overall survival of 35.4 months. Neoadjuvant therapy significantly improved overall survival in uterine papillary serous carcinomas. 87% of patients with endometrioid carcinoma, 48% with mixed endometrial carcinoma, and 25% with undifferentiated endometrial carcinoma benefited from detailed molecular analysis. The molecular groups showed distinct gene expression characteristics. Group 1 suggested dynamic disease control. Group 2 was dominated by genes related to the cell cycle and chromatin stability. Group 3 highlighted genes involved in chromatin remodeling and cell proliferation, while Group 4 was characterized by TP53 expression and genes related to the PI3K-AKT pathway. **Conclusion:** Given the molecular complexity of endometrial cancer, integrating histopathological and molecular analyses is essential for guiding precise treatments, increasing therapeutic efficacy, and improving clinical outcomes.

Key words: Endometrial Neoplasms; Postmenopause; Cytogenetic Analysis/methods; Precision Medicine/methods.

¹Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (Unipac). Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Biologia Celular. Juiz de Fora (MG), Brasil. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Ciências Biomédicas, Laboratório de Interações Celulares. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: eligouveab@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0020-6653>

²⁻⁹Unipac. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mails: guilhermetacruz@gmail.com; mbsv.med@gmail.com; gabrielacastro1311@gmail.com; jssicamenezesjf@gmail.com; larissamarquesg@gmail.com; olga_04_castro@hotmail.com; annamarcelladiaz@yahoo.com.br; nathaliamedes@unipac.br. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-3551-0430>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7382-6274>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-2272-876X>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-9060-5565>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-6648-9883>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0004-8627-6821>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-6738>; Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9930-1222>

¹⁰Unipac. UFJF, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Biologia Celular. Juiz de Fora (MG), Brasil. Instituto Oncológico. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: brmarcelino@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5971-8680>

Dirección para correspondencia: Eliane Gouvêa de Oliveira Barros. Rua Monsenhor Pedro Arbex, 165 – São Mateus. Juiz de Fora (MG), Brasil. CEP 36025-340. E-mail: eligouveab@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuerpo uterino puede originarse en el endometrio (90% de los casos) o en el miometrio¹. Esta neoplasia es la sexta más común entre mujeres en la menopausia en todo el mundo, con incidencia creciente proporcional al Índice de Desarrollo Humano. Las mayores tasas de incidencia fueron registradas en América del Norte y Europa^{2,3}. En el Brasil, sin considerar el cáncer de piel no melanoma, el cáncer del cuerpo uterino es el séptimo más incidente entre las mujeres. Estimaciones del INCA para el trienio 2023-2025 proyectan 9650 nuevos casos por año, con una tasa de 5,22 nuevos casos por cada 100 000 mujeres⁴. En 2023, la tasa bruta de mortalidad atribuida a esta neoplasia fue de 6,65 muertes por cada 100 000 mujeres, según los datos del Atlas On-line de Mortalidad por Cáncer del INCA⁵.

Los principales factores de riesgo para el cáncer de endometrio incluyen exposición prolongada al estrógeno, obesidad, diabetes *mellitus* (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), hiperplasia endometrial, anovulación crónica, radiación para tumores ováricos, reposición hormonal, menarca precoz, menopausia tardía, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de Lynch^{2,5}.

Clásicamente, los cánceres de endometrio se clasifican en dos subtipos: tipo I (endometriode), estrógeno-dependiente y generalmente asociado a desenlaces favorables, y tipo II (no endometriode), que incluye tumores serosos, mucinosos o de células claras, con peor pronóstico^{6,7}. La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica y basada en los hallazgos anatomopatológicos. La clasificación molecular en cuatro grupos principales tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, permitiendo una estratificación del riesgo más precisa⁸.

En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió en 2020 una recomendación respecto a la inclusión de aspectos moleculares en los informes patológicos siempre que sea posible⁸. Vale resaltar que las características histopatológicas no perderán su papel en el diagnóstico, sin embargo, la relevancia relativa de estas características en el establecimiento de decisiones de terapéuticas varía según el subtipo molecular. Adicionalmente, el valor pronóstico de la clasificación molecular ha sido consistentemente confirmado por estudios de cohorte y ensayos clínicos^{8,9}. Frente a esto, este estudio buscó analizar el impacto de la integración entre histopatología y biología molecular en la comprensión del cáncer de endometrio y su influencia en el tratamiento y en el pronóstico de las pacientes.

MÉTODO

Este estudio fue delineado con perfil retrospectivo exploratorio y analítico, utilizando datos genómicos y clínicos disponibles en el *cBioPortal for Cancer Genomics*¹⁰.

Inicialmente, se seleccionaron 2115 casos de cáncer de cuerpo uterino. Tras refinar, permanecieron 1451 casos procedentes del proyecto “*The Cancer Genome Atlas (TCGA) Uterine Corpus Endometrial Carcinoma*”, abarcando tres estudios: 549 casos en el “*GDAC Firehose*”, 373 casos en el “*TCGA, Nature 2013*” y 529 casos en el “*TCGA, PanCancer Atlas*”. Los criterios de inclusión abarcaron casos de cáncer de endometrio primario, excluyéndose 607 casos de carcinoma de células escamosas en cuello uterino y 114 casos de carcinosarcomas. Debido a la naturaleza independiente de los estudios y de la disponibilidad variable de las informaciones clínicas, ni todos los análisis pudieron ser realizados abarcando todos los 1451 casos seleccionados.

La población objetivo incluyó a pacientes con cáncer de endometrio cuyos datos clínicos y genómicos estaban disponibles. Las informaciones recolectadas incluyeron: edad al diagnóstico, *status* menopáusico, tipo histopatológico del tumor, estadificación quirúrgica, supervivencia, antecedentes de neoplasias malignas previas, ocurrencia de neoplasias malignas síncronas, índice de masa corporal (IMC), uso de anticonceptivos hormonales, presencia de comorbilidades, incluyendo HAS) y DM, tratamientos realizados y datos de expresión génica. El *status* menopáusico fue definido de acuerdo con los criterios de la OMS, siendo consideradas en premenopausia las pacientes con ciclos menstruales regulares, en climaterio aquellas en transición hacia la menopausia y en posmenopausia las pacientes con amenorrea por período igual o superior a 12 meses, no atribuida a otras causas. Los datos clínicos, genómicos y referentes a la supervivencia global y a la supervivencia libre de enfermedad fueron obtenidos y enriquecidos por medio de las plataformas *cBioPortal for Cancer Genomics*¹⁰ y *Bioinformatics & Evolutionary Genomics*¹¹.

Análisis de varianza (ANVA), seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Tukey¹², o la prueba t^3 , fueron realizados utilizando el *software GraphPad Prism*¹² versión 6.01 (*GraphPad Software, San Diego, CA, EE. UU.*). Para evaluar la igualdad de proporciones entre los cuatro grupos moleculares del cáncer de endometrio, se realizaron pruebas χ^2 al cuadrado¹⁴ utilizando la función *prop.test* del *software R*¹⁵, versión 4.3.0. Para todos los análisis, se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$.

Por tratarse de un análisis *in silico*, no fue necesario obtener parecer del Comité de Ética en Pesquisa, según lo establecido en la Resolución n.º 510/2016 del Consejo Nacional de Salud¹⁶.

RESULTADOS

El carcinoma endometriode fue el tipo histopatológico más común (1116 casos), seguido por el carcinoma seroso papilífero uterino (277 casos), carcinoma endometrial indiferenciado (37 casos) y carcinoma mixto endometrial (21 casos).

El promedio de edad al momento del diagnóstico del cáncer de endometrio fue de 63,7 años, con rango de edad entre 31 y 90 años. En cuanto a la raza, fueron identificados ocho casos en indígenas americanas o nativas de Alaska, 40 casos en asiáticas, 216 casos en negras/afroamericanas, 18 casos en nativas hawaianas o de otras islas del Pacífico y 732 casos en mujeres blancas. Las edades promedio al diagnóstico variaron entre los grupos raciales: 54,2 años para nativas hawaianas o de otras islas del Pacífico, 54,3 años para asiáticas, 61 años para indígenas americanas o nativas de Alaska, 64,4 años para blancas y 65 años para negras/afroamericanas (Tabla 1).

Los datos sobre la supervivencia global revelaron diferencias significativas entre algunos grupos raciales. Indígenas americanas o nativas de Alaska (26,2 meses), negras/afroamericanas (32,7 meses) y mujeres blancas (37,2 meses) tuvieron una supervivencia significativamente menor que las mujeres asiáticas (62,0 meses) y las nativas hawaianas o de otras islas del Pacífico (54,3 meses) (Tabla 1).

En relación con el grupo etario, fueron registrados 35 casos en premenopausia, 17 casos en climaterio y 449 casos en menopausia.

En lo que respecta a los factores de riesgo para cáncer de endometrio, fue encontrado un IMC promedio de 33,8 para los 520 casos con informaciones de peso y altura disponibles. En cuanto a la terapia hormonal, un caso informó su uso en la menopausia y siete casos afirmaron uso de anticonceptivos hormonales, mientras que 21 casos nunca utilizaron. El análisis reveló además a una paciente con antecedentes de cáncer colorrectal. Además, 31 pacientes presentaron antecedentes de HAS y 15 de DM.

La caracterización histopatológica evidenció el predominio del carcinoma endometriode, que correspondió al 76,9% de los casos analizados. Los demás subtipos incluyeron al carcinoma seroso papilífero uterino (19,1%), el carcinoma endometrial indiferenciado (2,5%) y el carcinoma mixto endometrial (1,4%) (Tabla 1).

Respecto a la estadificación histopatológica según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO¹⁷ 1988, revisado en 2009), la estadificación I fue la más frecuente (23,6%), presentando supervivencia media global de 39,6 meses. Las estadificaciones II, III y IV correspondieron al 3,6%, 8,5% y 2,1% de los casos, con supervivencias promedio

de 39,7, 32,8 y 29,6 meses, respectivamente. Se observó elevada proporción de casos con estadificación no informada (62,2%), cuya supervivencia promedio global fue de 34,9 meses (Tabla 1).

En relación con el grado histopatológico FIGO, la mayoría de las muestras fue clasificada como grado 3 (G3), representando el 42,7% de los casos, con supervivencia promedio global de 36,4 meses. Los grados G2 y G1 correspondieron al 16,6% y 13,5% de los casos, con supervivencias promedio de 36,2 y 43,9 meses, respectivamente, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 1).

La cirugía constituye el principal enfoque terapéutico inicial en el cáncer de endometrio, pudiendo ser asociada a terapias adyuvantes o neoadyuvantes según la estadificación, el subtipo histopatológico y las condiciones clínicas de la paciente. En este estudio, la radioterapia adyuvante mostró ser significativamente eficaz en pacientes con carcinoma endometriode, asociándose a mayor supervivencia global (35,4 meses) comparada con las pacientes que no recibieron esta modalidad terapéutica (11,8 meses) (Tabla 2).

Para los carcinomas serosos papilíferos uterinos, la terapia neoadyuvante demostró aumentar significativamente la supervivencia global, indicando mayor eficacia en ese subtipo histopatológico (Tabla 2). Sin embargo, este análisis debe ser profundizado, pues los datos se refrieron a solo dos pacientes, exigiendo cautela en la interpretación. Además, subtipos histopatológicos representados por solo una paciente no fueron sometidos al análisis estadístico, debido a la imposibilidad estadística de realización de pruebas inferenciales con muestra unitaria.

Todas las muestras fueron inicialmente clasificadas por subtipos histopatológicos y, dentro de cada subtipo, fueron identificados los porcentajes correspondientes a cada grupo genómico: Grupo 1 (POLE), Grupo 2 (Inestabilidad de Microsatélites – MSI), Grupo 3 (*Copy-number Low*) y Grupo 4 (*Copy-number High*) (Figura 1A).

El análisis destacó la notoria heterogeneidad molecular entre los subtipos histopatológicos del cáncer de endometrio. En las muestras de carcinoma endometriode, el 87% de los casos se distribuyó entre diferentes grupos moleculares, indicando amplia variabilidad genómica dentro de este subtipo (Figura 1A). Entre los carcinomas mixtos endometriales, aproximadamente el 48% de las muestras presentó distribución en múltiples subgrupos moleculares, reforzando la diversidad biológica de ese grupo (Figura 1A). Ya en los carcinomas serosos papilíferos uterinos, el 94% de las muestras tiene características genómicas distintas de los grupos anteriores, influyendo directamente en las decisiones terapéuticas (Figura 1A).



Tabla 1. Aspectos clínicos, diagnóstico y estadificación FIGO del cáncer de endometrio

Datos Clínicos	Características	N°. de casos	Edad promedio al diagnóstico [MIN;MAX]	Supervivencia media global (meses)
Edad general al diagnóstico	Cáncer de Endometrio	1445 (99,5%)	63,7 [31;90]	35,9
	Indígena americano o nativo de Alaska	8	61,0 [51;77]	26,2 ^a
Raza	Asiático	40	54,3 [31;69]	62,0 ^{abc}
	Negro o Afroamericano	216	65,0 [33;87]	32,7 ^{bd}
	Hawaiano Nativo u otra Isla del Pacífico	18	54,2 [39;68]	54,3 ^d
	Blanco	732	64,4 [33;90]	37,2 ^c
	Carcinoma endometriode	1116 (76,9%)	62,3 [31;90]	36,8
Diagnóstico Histopatológico Primario	Carcinoma seroso papilífero uterino	277 (19,1%)	68,7 [45;90]	34,3
	Carcinoma endometrial indiferenciado SOE	37 (2,5%)	66,4 [47;83]	25,5
	Carcinoma mixto endometrial	21 (1,4%)	66,4 [47;83]	29
Estadificación histopatológica -FIGO, 1988, revisado 2009	I	343 (23,6%)		39,6
	II	52 (3,6%)		39,7
	III	124 (8,5%)		32,8
	IV	30 (2,1%)		29,6
	No informada	902 (62,2%)		34,9
Grado histopatológico FIGO	G1	196 (13,5%)	-	43,9 ^{ef}
	G2	241 (16,6%)	-	36,2 ^e
	G3	619 (42,7%)	-	36,4 ^f

Leyenda: Letras iguales (^a, ^b, ^c, ^d, ^e o ^f) en diferentes líneas indican que los promedios de los respectivos grupos difieren estadísticamente entre sí, según la prueba de comparaciones múltiples de Tukey ($p < 0,05$). FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. SOE: sin otra especificación.

El análisis detallado de los cuatro grupos moleculares del cáncer de endometrio reveló características compartidas y distintas de expresión génica, evidenciando impresiones digitales moleculares. A partir de los análisis, se identificaron 19 205 genes expresados, siendo 18 957 relacionados con el Grupo 1, 18 116 con el Grupo 2, 6932 con el Grupo 3 y 7263 con el Grupo 4 (Figura 1B). De este total, 1132 se clasifican como *Cancer Genes* de acuerdo con la OncoKB™ *Cancer Gene List*¹⁸, los cuales fueron subdivididos según los grupos moleculares a los cuales pertenecían (Figura 1C).

En el Grupo 1, los genes POLE, FAT4, PTEN, PCLO, CCNB3, ATRX, MKI67, REV3L, LRP1B y KMT2C se destacaron como los 10 más frecuentemente expresados en las muestras evaluadas (Figura 1D). Además, se identificaron 21 *Cancer Genes* exclusivamente expresados en este grupo (Figura 1C). Entre los supresores tumorales, se notó WIF1 (30,3% de los casos), HTATIP2 (22,7%), BTG2 (8%) y KLF2 (4,1%). Por otro lado, se detectaron

los oncogenes TNFSF13 (11,8%), CKS1B (7,6%), TLX1 (7,6%), FGF4 (2%) y FOXL2 (2%). También fueron observados genes como HOXD13 (21,3%), TAL1 (7,6%), BTG1 (6,1%) y HMGA2 (2%), asociados a la regulación de la transcripción génica, además de CENPA (6,1%), H3C8 (5,9%), RPS15 (5,9%) y TCL1A (4,5%), relacionados con la estabilidad genómica, control del ciclo y supervivencia celulares. Adicionalmente, también fueron observados los genes SSX4 (15,2%), CD79B (15,2%), MDS2 (2%) y BAALC (12,1%), asociados a la modulación de la respuesta inmune, síndromes mielodisplásicos y funciones sinápticas, respectivamente.

El Grupo 1 representó el 8,9% de los casos evaluados, con una edad promedio al diagnóstico de 56,6 años y una supervivencia global de 49 meses, significativamente superior a la observada en los otros grupos ($p < 0,01$) (Figuras 1E y 1F). La supervivencia libre de enfermedad fue del 89,8% a los 12 meses, 73,5% a los 24 meses, 59,2% a los 36 meses, 46,9% a los 48 meses y 34,7% a

Tabla 2. Tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes en el cáncer de endometrio por subtipo histopatológico

Tratamiento	Subtipo Histopatológico de Cáncer de Endometrio	Nº. de casos		Supervivencia media global (meses)	
		No	Sí	No	Sí
Radioterapia	Carcinoma endometriode	227	156	40,6	39,2
	Carcinoma seroso uterino/Carcinoma papilífero seroso uterino	47	53	40,2	33,2
	Carcinoma endometrial	-	-	-	-
	Carcinoma mixto endometrial uterino	10	10	27,6	28,4
Radioterapia adyuvante	Carcinoma endometriode	12	17	11,8	35,4*
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	6	11	21,3	21,7
	Carcinoma endometrial	1	3	18,4	33,3
	Carcinoma mixto endometrial uterino	-	-	-	-
Quimioterapia Adyuvante	Carcinoma endometriode	21	8	27,2	21,7
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	5	12	21,9	21,4
	Carcinoma endometrial	1	3	41	25,7
	Carcinoma mixto endometrial uterino	-	-	-	-
Terapia Neoadyuvante	Carcinoma endometriode	808	1	39	27,1
	Carcinoma seroso uterino / Carcinoma papilífero seroso uterino	222	2	34	80,4*
	Carcinoma endometrial	24	-	29,3	-
	Carcinoma mixto endometrial uterino	21	-	29	-

Leyenda: *indica diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la supervivencia media global entre pacientes que recibieron o no los tratamientos, según la prueba t de Student.

los 60 meses, con diferencias estadísticas significativas a los 36, 48 y 60 meses ($p < 0,05$), con relación a los demás grupos (Figuras 1E y 1G).

En el Grupo 2, el perfil de expresión génica reveló que los genes PTEN, ARID1A, PIK3CA, KMT2D, KMT2B, ZFH3, PIK3R1, CTCF, RPL22 y KRAS fueron los 10 más frecuentemente expresados en las muestras evaluadas (Figura 1D). Además de estos, seis genes fueron expresados exclusivamente en este grupo: H4C9 (3,1% de los casos), H3C1 (1,5%), H2BC17 (1,5%), CDKN2B (1,4%), CEBPA (0,7%) y MTCP1 (0,7%) (Figura 1C). Los genes H3C1, H4C9 y H2BC17

codificaron histonas, desempeñando papeles esenciales en la organización, transcripción, replicación y reparación del ADN. Los genes CDKN2B, CEBPA y MTCP1 están implicados en la regulación del ciclo y diferenciación celular. El CDKN2B codifica la proteína p15, que inhibe quinasas dependientes de ciclina (CDK) en la transición de la fase G1 a la fase S. El CEBPA actúa como un factor de transcripción esencial para la diferenciación de células hematopoyéticas, mientras que el MTCP1 está involucrado en la señalización intracelular que promueve la supervivencia y proliferación de células T. Este grupo correspondió al 28,65% de los casos, con una edad



promedio al diagnóstico de 63 años y una supervivencia global de 35,96 meses (Figuras 1E y 1F).

El Grupo 3 presentó expresión frecuente de los genes PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, PIK3R1, CTCF, KRAS, FGFR2, CHD4 y SPOP (Figura 1D). Además, este grupo compartió con el Grupo 1 la expresión de los genes IGF1 (45,5% en el Grupo 1 y 0,8% en el Grupo 2), IL2 (9,1% en el Grupo 1 y 0,8% en el Grupo 2) y JUN (9,1% en el Grupo 1 y 0,7% en el Grupo 2), involucrados en la señalización de crecimiento, respuesta inmune y regulación de la transcripción, respectivamente. Adicionalmente, el Grupo 3 compartió con los Grupos 1 y 4 la expresión del gen H2AC17 (5,9% en el Grupo 1, 1,1% en el Grupo 3 y 3,3 en el Grupo 4), una variante de la histona H2A, que puede modificar la estructura de la cromatina y la expresión génica. Así, el análisis del perfil de expresión génica en el Grupo 3 reveló una combinación compleja de genes involucrados en procesos críticos como la remodelación de la cromatina, señalización celular, adherencia y proliferación celular, lo que puede influir tanto en la progresión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento. El Grupo 3 representó el 32,03% de los casos evaluados, con una edad promedio al diagnóstico de 61,1 años y una supervivencia global de 34,86 meses (Figuras 1E y 1F).

El Grupo 4 albergó entre los 10 genes más frecuentemente expresados a TP53, PIK3CA, PPP2R1A, FBXW7, PTEN, CHD4, PIK3R1, ARHGAP35, SPOP y TAF1 (Figura 1C). Este grupo también compartió con el Grupo 2 la expresión de los genes ID1 (1,9% en el Grupo 2 y 0,6% en el Grupo 4) y H3C13 (1,4% en el Grupo 2 y 0,9% en el Grupo 4). El gen ID1 regula la senescencia celular, crecimiento y sobrevivencia celular. El gen H3C13 codifica una histona de la familia H3, esencial para la condensación cromosómica, y alteraciones en esta dinámica están asociadas a la transformación maligna. El Grupo 4 abarcó al 30,13% de los casos, con una edad promedio al diagnóstico de 68,8 años y una supervivencia global de 34,86 meses (Figura 1E y F).

DISCUSIÓN

La integración de los análisis morfológicos y moleculares es fundamental para optimizar el tratamiento del cáncer de endometrio. Uno de los principales desafíos actuales es diferenciar pacientes con riesgo elevado de recurrencia, que necesitan de enfoques terapéuticos más agresivos, de aquellos que pueden beneficiarse de estrategias más conservadoras. Clásicamente, la estratificación de riesgo se basa en características morfológicas, que muchas veces tienen baja reproducibilidad, especialmente en los subtipos histológicos de alto grado¹⁹. Esta limitación

diagnóstica puede llevar a la inclusión de tumores biológicamente diversos en un mismo grupo, dificultando la eficacia terapéutica. En este contexto, en 2020, la OMS recomendó la inclusión de aspectos moleculares en los informes patológicos³.

El análisis de las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de endometrio incluidas en este estudio demostró que el carcinoma endometrioide es el tipo más prevalente, correspondiendo al 76,9% de los casos, y predominando en mujeres blancas con un promedio de edad al diagnóstico de 63,7 años, corroborando datos de estudios anteriores⁹. Las disparidades en la supervivencia global observadas entre los grupos raciales sugirieron que factores étnico-raciales y socioeconómicos desempeñan un papel importante en la evolución de la enfermedad. Aunque mujeres asiáticas y nativas hawaianas o de otras islas del Pacífico hayan sido diagnosticadas en edades semejantes, las asiáticas presentaron una supervivencia significativamente mayor. Adicionalmente, la mayoría de los casos ocurrió en mujeres en menopausia con IMC promedio elevado, reforzando la asociación ya bien establecida en la literatura entre obesidad y riesgo aumentado de cáncer de endometrio²⁰.

La detección genética del cáncer de endometrio desempeña un papel crucial en la identificación de pacientes de alto riesgo y en la personalización de las estrategias de tratamiento. En este contexto, este estudio reforzó la importancia del enfoque integrado entre histopatología y biología molecular, un concepto ampliamente reconocido, pero todavía en evolución en la práctica clínica. La identificación de los subgrupos moleculares dentro de cada subtipo histopatológico, según se destacó en este trabajo, reveló matices críticos que pueden ser perdidos con la clasificación tradicional. En el caso de las muestras de carcinoma endometrioide, se evidenció beneficio para el 87% de las pacientes con el conocimiento del subtipo molecular, mediante tratamientos más eficaces y con menos toxicidad. Para las muestras de carcinomas mixtos endometriales evaluadas, la identificación de los subgrupos moleculares es igualmente crucial, mejorando las opciones terapéuticas para aproximadamente el 48% de las pacientes. De esta forma, la clasificación molecular no solo complementó, sino potenció la previsión del comportamiento tumoral y el manejo del cáncer de endometrio, desde la elección del tratamiento hasta la mejoría del pronóstico de las pacientes. En particular, la capacidad de individualizar el tratamiento subraya la necesidad de un enfoque más preciso y menos tóxico, como fue ya sugerido por estudios de base molecular —especialmente para pacientes con carcinomas serosos papilares uterinos, cuya clasificación molecular indicó características genómicas distintas en el 94% de los casos^{8,9,20}.

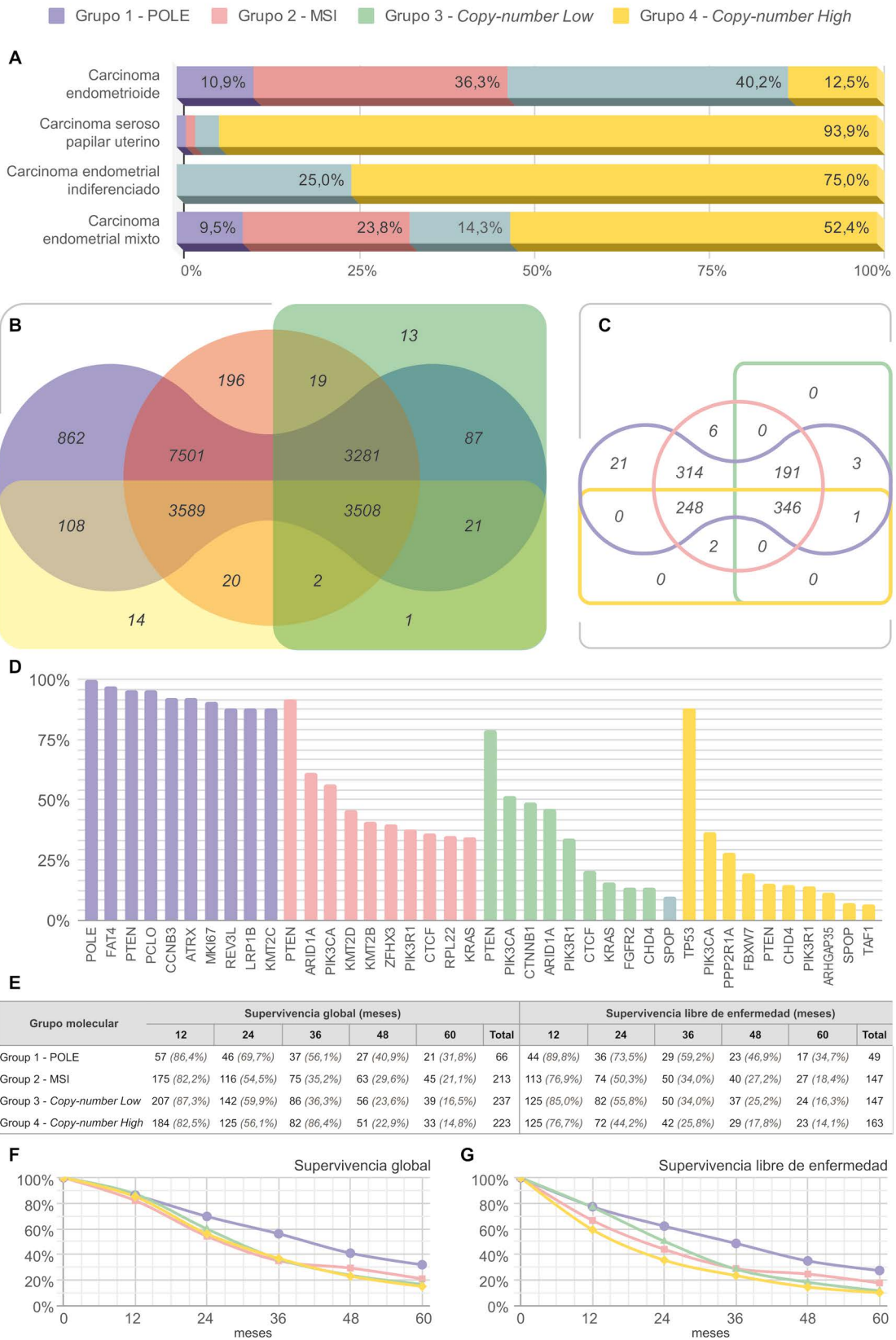


Figura 1. Integración de los análisis histopatológico y molecular. (A) Clasificación de las muestras por subtipos histopatológicos, con porcentajes correspondientes a cada grupo molecular: Grupo 1 (POLE), Grupo 2 (Inestabilidad de microsatélites – MSI), Grupo 3 (Copy-number low, o baja alteración en el número de copias) y Grupo 4 (Copy-number high, o alta alteración en el número de copias). (B) Diagrama de Venn ilustrando los genes más frecuentemente mutados en cáncer de endometrio, con base en el análisis de datos mutacionales disponibles en el *cBioPortal*. (C) Diagrama de Venn exhibiendo genes asociados al cáncer, según la lista *OncoKB™ Cancer Gene List*, subdivididos entre los grupos moleculares correspondientes. (D) Los 10 genes más frecuentemente expresados en las muestras evaluadas, subdivididos por grupos moleculares. (E y F) Análisis de supervivencia global por grupo molecular. (G) Análisis de supervivencia libre de enfermedad por grupo molecular.



El análisis del Grupo 1 reveló los genes POLE, FAT4, PTEN, PCLO, CCNB3, ATRX, MKI67, REV3L, LRP1B y KMT2C como los más frecuentes en las muestras evaluadas, lo que evidencia la complejidad molecular del cáncer de endometrio. Entre los 21 genes exclusivamente expresados en este grupo, se observan predominantemente supresores tumorales, como WIF1 (30,3%), HTATIP2 (22,7%), BTG2 (8%) y KLF2 (4,1%), simultáneamente a la presencia de oncogenes, incluyendo TNFSF13 (11,8%), CKS1B (7,6%) y TLX1 (7,6%). Este patrón de expresión sugiere la coexistencia de una interacción compleja entre mecanismos de supresión y promoción tumoral, reflejando un posible mecanismo dinámico de regulación molecular en el transcurso de la progresión de la enfermedad. La detección de genes relacionados con la regulación de la transcripción, como HOXD13 (21,3%) y TAL1 (7,6%), y con la estabilidad genómica, como CENPA (6,1%) y H3C8 (5,9%), reforzó la idea de que estas alteraciones genéticas desempeñan un papel crítico en la progresión del cáncer de endometrio²¹. Además, la presencia de genes como SSX4 (15,2%) y CD79B (15,2%), asociados a la respuesta inmune, sugirió una posible influencia en la interacción tumoral con el microambiente^{22,23}. A pesar de la heterogeneidad funcional observada, el Grupo 1 se destacó por la expresión significativa de genes supresores tumorales y por la superioridad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en comparación con los otros grupos. Estos hallazgos reforzaron la relevancia pronóstica de la clasificación molecular y subrayan la importancia de incorporar estas informaciones en el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y eficaces.

El análisis de los Grupos 2, 3 y 4 reveló patrones distintos de expresión génica y sus implicaciones para el cáncer de endometrio. En el Grupo 2, se destacaron mutaciones en histonas, como H3C1 (1,5%), H4C9 (3,1%) y H2BC17 (1,5%), que evidenciaron la desestabilización de la cromatina. Estos hallazgos fueron consistentes con la literatura, que frecuentemente documenta mutaciones en histonas en el cáncer de endometrio, especialmente en las familias H2A²⁴, H2B²⁵, H4 y H3²⁶. Además, los genes CDKN2B (1,4%), CEBPA (0,7%) y MTCP1 (0,7%), que regulan el ciclo y la diferenciación celular, se mostraron relevantes en las muestras analizadas, corroborando el papel funcional previamente atribuido a estos genes en el contexto oncológico²⁷⁻²⁹.

El Grupo 3 presentó expresión frecuente de los genes PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, PIK3R1, CTCF, KRAS, FGFR2, CHD4 y SPOP, implicados en procesos fundamentales para el cáncer de endometrio, como señalización celular, remodelación de la cromatina y adherencia celular. Este grupo también compartió con

el Grupo 1 la expresión de los genes IGF1, IL2 y JUN, que se sabe desempeñan papeles en la señalización de crecimiento³⁰, respuesta inmune³¹ y regulación de la transcripción³². La expresión de H2AC17, una variante de histona compartida por los Grupos 1, 3 y 4, parece sugerir que la modulación de la estructura de la cromatina y la regulación de la expresión génica están potencialmente implicadas en la progresión del cáncer de endometrio³³. El Grupo 3 correspondió al 32,03% de los casos, con edad promedio de diagnóstico de 61,1 años y supervivencia global media de 34,86 meses. La combinación de estos genes resaltó la complejidad molecular del Grupo 3 y señaló potenciales objetivos terapéuticos, dada su influencia tanto en la progresión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento.

El Grupo 4 presentó notoria expresión de TP53 (87,9% de las muestras), un gen fundamental en la respuesta al daño genético, además de genes involucrados en la vía de señalización PI3K/AKT, como PIK3CA, PIK3R1 y PTEN, que regulan la supervivencia y proliferación celular^{33,34}. La expresión de PPP2R1A, asociada a la respuesta al estrés y homeostasis celular, y de FBXW7, un supresor tumoral responsable por la degradación de oncoproteínas, también se destacó. Otros genes importantes incluyeron CHD4 y TAF1, involucrados en la remodelación de la cromatina y regulación de la transcripción génica, además de ARHGAP35, que influye en la migración y adherencia celular mediante la regulación del citoesqueleto, y SPOP, involucrado en la ubiquitinación y degradación de proteínas. Este grupo compartió con el Grupo 2 la expresión de ID1 y H3C13, genes asociados a la regulación de la senescencia celular, crecimiento y supervivencia, así como a la condensación cromosómica, procesos frecuentemente alterados en malignidades²⁶. Comprendiendo al 30,13% de los casos, el Grupo 4 presentó una edad promedio al diagnóstico de 68,8 años y supervivencia global de 34,86 meses.

El avance de la legislación brasileña en el tratamiento oncológico es innegable, pero aún hay espacio para mejorías. La Ley n.º 12.732/2012³⁵ garantiza que las indicaciones y el acceso a las terapias oncológicas se actualicen continuamente, asegurando la implementación de nuevos tratamientos comprobados y el derecho de iniciarlos en hasta 60 días. En este escenario, la medicina de precisión también ha progresado, aunque persistan desafíos significativos. La Resolución n.º 340/2004³⁶ y la Orden n.º 81/2009³⁷ del Ministerio de Salud establecen directrices para la genética clínica y políticas de atención integral, respectivamente. No obstante, el acceso a la medicina de precisión en el Brasil está mayormente restringido todavía a las instituciones privadas. El Sistema Único de Salud (SUS) ofrece cobertura limitada, principalmente por restricciones

presupuestales y de infraestructura. Las directrices de utilización para cobertura de procedimientos en la salud suplementaria, establecidas por la Resolución Normativa nº 465/2021³⁸ de la Agencia Nacional de Salud Suplementaria, representan un avance relevante al establecer la cobertura de exámenes para condiciones asociadas a mutaciones genéticas específicas, como el síndrome de Cowden y el síndrome de Lynch. Esta cobertura incluye a pacientes y familiares de primero, segundo o tercer grado, reflejando un progreso en la inclusión de prácticas de medicina de precisión.

En suma, para que los avances legislativos y científicos se traduzcan en beneficios ampliamente accesibles para la población, es fundamental el fortalecimiento del SUS, con inversiones continuas en infraestructura, capacitación profesional y actualización de las políticas públicas de salud, de modo que se asegure que todos los pacientes, independientemente de la clase social, puedan beneficiarse de las innovaciones terapéuticas. En este contexto, los hallazgos de este estudio, fundamentados en la integración de datos clínicos, histopatológicos y moleculares de una amplia cohorte del TCGA, refuerzan el potencial de la medicina de precisión para el mejoramiento del cuidado oncológico en el cáncer de endometrio. Se reconocen limitaciones inherentes al delineamiento retrospectivo, como la posibilidad de sesgo de selección y la incompletitud de determinadas variables clínicas, así como un posible sesgo temporal, dado que los datos del TCGA pueden no reflejar íntegramente los avances más recientes en terapias dirigidas e inmunoterapia. Adicionalmente, los resultados relacionados con el carcinoma endometrial indiferenciado y el carcinoma mixto endometrial deben ser interpretados con cautela, debido al número reducido de casos. Aun así, los resultados aquí presentados contribuyen de manera relevante para la comprensión de la heterogeneidad del cáncer de endometrio y sustentan la necesidad de ampliar el acceso a estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas.

CONCLUSIÓN

Este estudio destaca el papel fundamental de la integración entre la histopatología y la biología molecular en la comprensión y tratamiento del cáncer endometrial. Para carcinomas endometrioides, la identificación del subtipo molecular beneficiaría al 87% de las pacientes, permitiendo tratamientos más eficaces y con menos efectos colaterales. En carcinomas mixtos, el análisis molecular mejoraría las opciones terapéuticas para aproximadamente el 48% de las pacientes. La clasificación molecular, por lo tanto, no solo complementa, sino amplifica la capacidad de prever el comportamiento tumoral y orientar el manejo clínico del cáncer de endometrio. Esto es particularmente

evidente en carcinomas serosos papilares uterinos, en los cuales el 94% de las muestras presentó variaciones genómicas significativas, reforzando la necesidad de enfoques terapéuticos más precisos y menos tóxicos.

AGRADECIMIENTOS

A Luiz Felipe Walter Barros por la colaboración en la tabulación, organización y análisis de los datos. A la Plataforma TCGA por proporcionar los datos indispensables para la realización de este estudio. También expresamos nuestra gratitud al Dr. Christian Charles Edouard Domenge por sus valiosas ponderaciones que contribuyeron para el desarrollo de este trabajo.

APORTES

Eliane Gouvêa de Oliveira Barros y Guilherme Tavares Cruz contribuyeron en la concepción y en la planificación del estudio; en el análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica del manuscrito. Maria Bethânia Souza Vilela, Gabriela Silva Castro, Jéssica Menezes do Nascimento, Larissa Marques Gonçalves y Olga Maria Silva Castro colaboraron en la interpretación de los datos. Anna Marcella Neves Dias, Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes y Bruno Aquino Marcelino participaron de la revisión crítica del trabajo. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los conjuntos de datos brutos generados y analizados están disponibles mediante solicitud al autor correspondiente o pueden ser accedidos públicamente mediante la plataforma *cBioPortal for Cancer Genomics*, disponible en: <https://www.cbioportal.org/study?id=697278afae9c9e25baed2c39>

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778-89; doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>



2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49; doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editores. *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
4. Martins LFL, Chaves GV, Oliveira JFP, et al. Perfil epidemiológico da incidência de câncer no Brasil e regiões: estimativas para o triênio 2026-2028. *Rev Bras Cancerol*. 2026;72(2):e-025587. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587>
5. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; c1996-2014 - [acesso 2025 jan 12]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
6. Yoshida A, Otávio L, Sarian Z, et al. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. *FEMINA* [Internet]. 2019 [acesso 2026 jan 5];47(2):105-9. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046498/femina-2019-472-105-109.pdf>
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2):383-94; doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
8. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: opportunities for precision oncology in a changing landscape. *Cancer*. 2022;128(15):2853-7; doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.34328>
9. Raffone A, Travaglino A, Gabrielli O, et al. Clinical features of promise groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(6):1393-400; doi: 10. <https://doi.org/1007/s00404-021-06028-4>
10. cBioPortal for Cancer Genomics [Internet]. New York: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; [data desconhecida] - [acesso 2025 mar 17]. Disponível em: <https://www.cbioportal.org/>
11. Bioinformatics & Evolutionary Genomics [Internet]. Ghent: Ghent University; [data desconhecida] - [acesso 2025 mar 17]. Disponível em: <https://bioinformatics.psb.ugent.be/>
12. Graph Pad: Prism [Internet]. Versão 6.01. San Diego: GraphPad; 2020. [acesso 2025 dez 19]. Disponível em: <https://www.graphpad.com/updates/prism-900-release-notes>
13. Mishra P, Singh U, Pandey CM, et al. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(4):407-11. doi: https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
14. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013;6(269):p11. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>
15. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Versão 4.3.0. [local desconhecido]: The R foundation; 2021 [acesso 2025 jun 29]. Disponível em: <https://www.R-project.org>
16. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2016 maio 24 [acesso 2025 abr 7]; Edição 98; Seção 1:44. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
17. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2):383-94. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
18. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00011. doi: <https://doi.org/10.1200/po.17.00011>
19. Levine D. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12113>
20. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus is associated with occult cancer in endometrial hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(3):1377-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00684-3>
21. Dai L, Liu D, Song M, et al. Mutations in the homeodomain of HOXD13 cause syndactyly type 1-c in two Chinese families. *PLoS One*. 2014;9(5):e96192. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096192>
22. Ren S, Zhang Z, Li M, et al. Cancer testis antigen subfamilies: attractive targets for therapeutic vaccine (review). *Int J Oncol*. 2023;62(6):71. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5519>
23. Pu D, Liu D, Li C, et al. A novel ten-gene prognostic signature for cervical cancer based on CD79B-related immunomodulators. *Front Genet*. 2022;13:933798. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.933798>
24. Yin X, Zeng D, Liao Y, et al. The function of H2A histone variants and their roles in diseases. *Biomolecules*. 2024;14(8):993. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14080993>



25. Bennett RL, Bele A, Small EC, et al. A mutation in histone H2B represents a new class of oncogenic driver. *Cancer Discov.* 2019;9(10):1438-51. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0393>
26. Zhu X, Li D, Zhang Z, et al. Persistent phosphorylation at specific H3 serine residues involved in chemical carcinogen-induced cell transformation. *Mol Carcinog.* 2017;56(5):1449-60. doi: <https://doi.org/10.1002/mc.22605>
27. Walker JS, Hing ZA, Sher S, et al. Rare t(X;14)(q28;q32) translocation reveals link between MTCP1 and chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2021;12(1):6338. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26400-x>
28. Su L, Shi YY, Liu ZY, et al. Acute myeloid leukemia with CEBPA mutations: current progress and future directions. *Front Oncol.* 2022;12:806137. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.806137>
29. Shang C, Ao CN, Cheong CC, et al. Long non-coding RNA CDKN2B antisense RNA 1 gene contributes to paclitaxel resistance in endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:27. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00027>
30. Majchrzak-Baczmajska D, Malinowski A. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginekol Pol.* 2016;87(8):598-604. doi: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0052>
31. Alencar JB, Zacarias JMV, Tsuneto PY, et al. Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227905. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227905>
32. Mauviel A, Chung KY, Agarwal A, et al. Cell-specific induction of distinct oncogenes of the jun family is responsible for differential regulation of collagenase gene expression by transforming growth factor- β in fibroblasts and keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10917-23. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10917>
33. Bönisch C, Hake SB. Histone H2A variants in nucleosomes and chromatin: more or less stable? *Nucleic Acids Res.* 2012;40(21):10719-41. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gks865>
34. Alqahtani A, Ayesh HSK, Halawani H. PIK3CA gene mutations in solid malignancies: association with clinicopathological parameters and prognosis. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):93. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12010093>
35. Presidência da República (BR). Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2012 nov 23; Seção 1:1.
36. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 340, de 8 de julho de 2004. Aprova as Diretrizes para Análise Ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2004 ago 9; Seção 1.
37. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 81/GM/MS, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2009 jan 21; Seção 1:50.
38. Agência Nacional de Saúde Suplementar (BR). Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021. Atualiza o rol de procedimentos e eventos em saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2021 mar 2; Seção 1:115-194.

Recebido em 27/1/2026
Aprovado em 3/2/2026

