

TRABAJO FIN DE GRADO

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DEL ADENOMIOMA  
POLIPOIDE ATÍPICO, A TRAVÉS DE NEXT SEQUENCE  
GENERATION (NGS)**

**A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

ADVANCES IN THE DIAGNOSIS OF ATYPICAL POLYPOID  
ADENOMYOMA THROUGH NEXT GENERATION SEQUENCING  
(NGS)

A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Autor:

SONIA BAYONA MORÓN

Director:

FRANCISCO JAVIER AZÚA ROMEO

**Facultad de Medicina**

**2024**

# INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCION.....	3
4. OBJETIVO .....	4
5. MATERIAL Y METODOS.....	5
5.1. Búsqueda y selección de literatura .....	5
5.2. Descripción caso clínico.....	5
5.3. Análisis de Datos .....	5
5.4. Inmunohistoquímica .....	6
5.5. Biología molecular .....	7
5.6 Metaanálisis .....	10
6. RESULTADOS .....	11
7. DISCUSION .....	16
8. CONCLUSION.....	17
9. BIBLIOGRAFIA.....	20

## **1. RESUMEN**

El adenomioma polipoide atípico (APA) es una lesión uterina benigna que se presenta en mujeres de edad fértil. El patrón histológico se fundamenta de forma compuesta por proliferación irregular epitelial y estroma muscular. El trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura, incluye la descripción y análisis de un caso propio, y evalúa los principales marcadores inmunohistoquímicos y moleculares que contribuyen a efectuar un diagnóstico diferencial frente al adenocarcinoma de endometrio y con ello ofrecer a las pacientes un tratamiento conservador contra al manejo radical que debe practicarse en el cáncer de endometrio, debido a las significativas consecuencias físicas y psicológicas que puede conllevar un procedimiento u otro sobre la salud de la mujer. El objetivo de esta investigación es llevar a cabo un adecuado diagnóstico del APA proporcionando la información necesaria que permita guiar el manejo clínico, establecer el pronóstico del paciente y minimizar el impacto emocional asociado a la enfermedad todo ello en combinación con los hallazgos clínicos e histopatológicos y pruebas de imagen complementarias.

Resultados: se ha estudiado el APA realizando un metaanálisis y análisis de un caso propio valorando los siguientes marcadores:  $\beta$ -catenina, h-caldesmon, desmina, vimentina, actina alfa de musculo liso (SMA), CD10, ki67, receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), pancitoqueratina, PTEN, PMS2, MSH6, P53, MLH1 y P16. Se evidencian discrepancias en la expresión de CD10, h-caldesmon y p16 al comparar APA con CE. Los resultados del caso valorado por el equipo han sido en el estudio de inmunohistoquímica positividad nuclear de  $\beta$ -catenina, pancitoqueratina, RE y RP positivos en las glándulas, SMA y desmina positivas en músculo estromal, P16 positivos en mórulas escamosas y en el estudio de mutaciones se encuentra *CTNNB1* (NM\_001904.3) MUTACIÓN: c.94G>Tp. (Asp32Tyr) con frecuencia alélica: 11%. Estudio de reordenamientos: No se ha detectado ninguno de los reordenamientos cubiertos por el panel Action OncoKitDx.

Conclusiones: un apropiado abordaje inmunohistoquímico y molecular junto con el diagnostico histológico de presunción determinan la adecuada filiación de la lesión como APA y no como otras patologías malignas, lo que permite establecer un protocolo de tratamiento ajustado a la realidad biológica de esta patología.

Palabras clave: Adenomioma polipoide atípico, cáncer de endometrio, inmunohistoquímica, biología molecular.

## **2. ABSTRACT**

Atypical Polypoid Adenomyoma (APA) is a benign uterine lesion that occurs in women of reproductive age. The histological pattern is characterized by irregular epithelial proliferation and muscular stroma. This work consists of a systematic review of the literature, includes the description and analysis of an own case, and evaluates the main immunohistochemical and molecular markers that contribute to making a differential diagnosis against endometrial adenocarcinoma. This allows offering patients conservative treatment as opposed to the radical management required for endometrial cancer, due to the significant physical and psychological consequences that one procedure or another may have on women's health. The aim of this research is to conduct an appropriate diagnosis of APA by providing the necessary information to guide clinical management, establish patient prognosis, and minimize the emotional impact associated with the disease, all in combination with clinical and histopathological findings and complementary imaging tests.

Results: APA has been studied through meta-analysis and analysis of an own case assessing the following markers: beta-catenin, h-caldesmon, desmin, vimentin, smooth muscle actin (SMA), CD10, ki67, estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR), pan-cytokeratin, PTEN, PMS2, MSH6, P53, MLH1, and P16. Discrepancies in the expression of CD10, h-caldesmon, and P16 when comparing APA with endometrial carcinoma (EC) are evident. The results from the case evaluated by the team showed nuclear positivity for beta-catenin, pan-cytokeratin, ER, and PR in the glands, SMA and desmin positive in stromal muscle, P16 positive in squamous morules, and in the mutation study, a CTNNB1 (NM\_001904.3) MUTATION: c.94G>Tp. (Asp32Tyr) with an allelic frequency of 11% was found. Study of rearrangements: None of the rearrangements covered by the Action OncoKitDx panel were detected.

Conclusions: An appropriate immunohistochemical and molecular approach, together with the histological diagnosis of presumption, determine the proper classification of the lesion as APA and not as other malignant pathologies, which allows establishing a treatment protocol adjusted to the biological reality of this pathology.

Keywords: Atypical Polypoid Adenomyoma, endometrial cancer, immunohistochemistry, molecular biology.

### **3. INTRODUCCION**

En este artículo se presenta la descripción detallada y el análisis exhaustivo de un caso propio de una paciente de 40 años con sintomatología de sangrado uterino anormal, que tras una miomectomía y poliopectomía, el diagnóstico histopatológico realizado reveló la presencia de un adenomioma polipoide atípico.

El adenomioma polipoide atípico (APA) ha sido incluido en la clasificación de tumores epiteliales y mesenquimales mixtos del útero junto con el coriocarcinoma, adenosarcoma, adenofibroma y adenomioma por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 (1). Fue descrita por primera vez por Mazur en 1981 y considerada por entonces como lesión benigna, en defecto en los últimos años se ha observado en diversos estudios posteriores cierta capacidad de malignizar, no obstante, se requiere una investigación más amplia para dictaminar esta hipótesis (2). Teniendo en cuenta lo descrito por otros autores se indicó un existente riesgo medio de carcinoma de endometrio en mujeres con APA del 8,8% (3). Según la bibliografía se reveló que lesiones de APA tenían características inmunohistoquímicas y moleculares compartidas con el adenocarcinoma endometrial, como la pérdida de expresión de PTEN y las mutaciones de K-RAS, y se propuso que el APA pudiera considerarse como “análogo a una forma localizada de hiperplasia endometrial atípica” (4).

El APA es una lesión poco frecuente localizada principalmente en el cuerpo del útero. Se presenta mayoritariamente en mujeres premenopáusicas de edad media de  $39,30 \pm 11,01$  años con un rango de 17 a 64 años e índice de masa corporal de 27.63, se manifiesta con una clínica de sangrado vaginal anómalo, dismenorrea, pólipos e incluso infertilidad o un curso clínico asintomático siendo un hallazgo incidental en el estudio de infertilidad o de una citología anormal (5,6). Histológicamente caracterizada por la presencia de proliferación irregular de glándulas endometriales pudiendo ser tubulares o presentar ramificaciones complejas, en ocasiones contienen mórulas escamosas con un foco central de necrosis, este tejido epitelial se dispone de manera aglomerada o más espaciadas y se encuentran rodeadas de estroma de tejido fibromuscular liso organizándose en fascículos cortos entrelazados con una mínima atipia celular y esporádicas células mitóticas (7). De acuerdo con otros estudios realizados se detectó una presencia considerable de leve atipia citológica en la mayoría de los APA (97%) y en los carcinomas endometrioides (93%), siendo mayor la tasa mitótica en estos últimos (8).

Ante este cuadro inespecífico de hemorragia uterina anormal, el inicio del diagnóstico se realiza mediante la anamnesis y exploración física y ginecológica, la prueba de imagen de primera línea para las lesiones estructurales es la ecografía transvaginal, se debe completar el estudio con la histeroscopia ante causas estructurales con biopsia de endometrio. Además, ante la complejidad arquitectónica de la lesión es necesario el estudio histopatológico mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y patología molecular, para poder efectuar un correcto diagnóstico diferencial con el considerado el tipo histológico más frecuente, el carcinoma endometrioide, la

mayoría de bajo grado y de predominio glandular. El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico maligno más frecuente en España y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario. Es por ello, imprescindible individualizar el tratamiento según la edad, clínica y el potencial de malignizar, puesto que la mayoría de los casos se presentan en mujeres de edad fértil, si éstas presentan deseo genésico es conveniente realizar un tratamiento conservador mediante resección por histeroscopia o incluso tratamiento médico con progestágenos dado que se trata de una patología estrógeno dependiente, frente a la histerectomía total con doble anexectomía que se lleva a cabo en el cáncer de endometrio como tratamiento quirúrgico de elección, reservándose la quimioterapia, radioterapia externa y braquiterapia para las pacientes inoperables o como adyuvancia si riesgo intermedio, alto o avanzado (9,10). Otros autores describen el caso de mujer embarazada diagnosticada incidentalmente de adenocarcinoma de endometrio en el seno de un APA y tratada de forma conservadora y un embarazo a término óptimo (11).

Para el diagnóstico de la lesión, se emplearon técnicas avanzadas de inmunohistoquímica y patología molecular, fundamentales para la detección precisa de biomarcadores específicos. Las muestras fueron procesadas utilizando protocolos estandarizados para la fijación, inclusión en parafina, y corte. Se aplicaron técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos primarios específicos para los marcadores  $\beta$ -catenina, h-caldesmon, desmina, vimentina, SMA, CD10, ki67, RE, RP, pancitoqueratina, PTEN, PMS2, MSH6, P53, MLH1 y P16 seleccionados por su relevancia en la identificación de características patológicas de la lesión analizada. La interpretación de estos hallazgos resalta la importancia de la utilización de marcadores específicos en el diagnóstico preciso de lesiones, proporcionando una base sólida para decisiones terapéuticas adecuadas.

En referencia a los resultados estudiados de la literatura previa junto con el caso propio, la IHQ glandular mostró consistentemente una expresión positiva de  $\beta$ -catenina, Ki 67, RE, y RP en cuatro estudios. La desmina demostró una positividad fuerte en cinco estudios. El marcador molecular p16 fue fuertemente positivo en cuatro estudios, mientras que MLH1 y PMS2 fueron positivos en dos. Se observaron diferencias en la mutación del gen CTNNB1 entre lesiones de APA y CE. La comparación entre APA y CE destacó diferencias en la expresión de CD10, h-caldesmon y p16.

#### **4. OBJETIVO**

En base a todo lo expuesto, el objetivo es establecer una metodología precisa para la diferenciación entre el APA y el CE, especialmente en cánceres de bajo grado con histologías similares. Se propone un enfoque que integra tanto diagnósticos inmunohistoquímicos como moleculares, superando las limitaciones de los métodos basados únicamente en la histología. Con la intención de proporcionar una base para decisiones terapéuticas, optimizando el tratamiento y manejo clínico de las pacientes.

## **5. MATERIAL Y METODOS**

### **5.1. Búsqueda y selección de literatura**

Para realizar este estudio, se efectuó una exhaustiva revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y Google Scholar, seleccionando artículos publicados hasta la fecha de inicio del estudio. Los términos de búsqueda utilizados incluyeron “atypical polypoid adenomyoma” AND diagnosis, AND immunohistochemistry AND genetics, OR endometrial adenocarcinoma”. En total, se revisaron treinta y cinco artículos científicos pertinentes que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos: relevancia temática, estudios centrados en inmunohistoquímica, y aquellos que aportaban datos comparables para la diferenciación histológica entre adenomioma polipoide atípico y cáncer endometrial. Adicionalmente, se consultó la guía ONCOSEGO 2023 sobre el cáncer de endometrio. Se consultaron recursos en línea de diferentes páginas webs para el estudio de la biología molecular como IMEGEN, Human Genome Variation Society y PharmGKB.

### **5.2. Descripción caso clínico**

Mujer de 40 años, que acude al servicio de ginecología por alteraciones menstruales y dolor ocasional, sin antecedentes familiares ni personales de interés, a la que se realiza una exéresis quirúrgica de endometrio y miometrio por presentar un mioma y un pólipo. El estudio se completó con la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica tanto en muestras previamente estudiadas en la literatura como en el caso clínico propio. Para la comparación y contraste de resultados, se seleccionaron marcadores inmunohistoquímicos específicos mencionados frecuentemente en los estudios revisados. Los procedimientos se realizaron siguiendo un protocolo estandarizado, que incluyó la fijación de las muestras en formalina, la inclusión en parafina, el corte de secciones de 4 µm de espesor y la posterior aplicación de anticuerpos primarios y secundarios específicos. La visualización de los anticuerpos se llevó a cabo utilizando un kit de detección siguiendo las instrucciones del fabricante.

### **5.3. Análisis de Datos**

El análisis de los datos se centró en la comparación entre los patrones de expresión observados en las muestras de los estudios previos y el caso propio. Se utilizó análisis cualitativo para describir la localización y la intensidad de la tinción. Los resultados fueron documentados fotográficamente con un microscopio, asegurando la consistencia en la iluminación y en los ajustes de magnificación. Los patrones observados fueron discutidos en el contexto de los hallazgos reportados en la literatura, utilizando un enfoque integrativo para entender las posibles implicaciones clínicas y patológicas de las variaciones en la expresión de los marcadores.

#### 5.4. Inmunohistoquímica

En el caso propio se realizó el examen inicial con la tinción de hematoxilina-eosina de rutina, y posteriormente se aplicaron técnicas de IHQ que se describen a continuación.

La IHQ se llevó a cabo utilizando anticuerpos diluidos de la siguiente manera:  $\beta$ -catenina (B-CAT-L-CE 1ml NCL-L-B-CAT), ki67 (KI67-MM1-L-CE 1ml NCL-L-Ki67-MM1), Receptor de estrógenos (ER-6F11-L-CE 1ml NCL-L-ER-6F11), receptor de progesterona (PGR-312-L-CE 1ml NCL-L-PGR-312), desmina (DES-DERII-L-CE 1ml NCL-L-DES-DERII), vimentina (VIM-572-L-CE 1ml NCL-L-VIM-572), actina alfa de músculo liso (SMA-L-CE 1ml NCL-L-SMA), PMS2 (PMS2-L-CE 1ml NCL-L-PMS2), MSH6 (MSH6-L-CE 1ml NCL-L-MSH6), MLH1 (MLH1-L-CE 1ml NCL-L-MLH1), P16 (PA0016 7mL P16), P53 (P53-DO7-L-CE 1ml NCL-L-p53-DO7).

Las cateninas son proteínas citoplasmáticas que se unen a la porción final altamente conservada de la molécula E-cadherina. La  $\beta$ -catenina es un complejo multiproteico de la unión adherente que permite el contacto celular dependiente de calcio, por lo que es esencial para la adhesión, la transmisión de señales y el anclaje del citoesqueleto de actina. La  $\beta$ -catenina tiene la función de actuar como efector de la transcripción de la vía de señalización Wnt. Ante una expresión positiva de esta molécula como ocurre en el cáncer de endometrio implica una serie de consecuencias como activación de la vía de señalización Wnt provocando crecimiento, diferenciación y proliferación celular, también está asociado a la capacidad invasiva y metastásica de las células tumorales, por lo que podría estar relacionada con un mayor riesgo de invasión local y diseminación a otros órganos (12).

El p16 (INK4a) (Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A)) es una proteína supresora de tumores asociada con la progresión del ciclo celular, específicamente en la regulación de la transición de la fase G1 del ciclo celular a la fase S. Mutaciones oncogénicas en el gen CDKN2A que codifica p16 (resultando en sobre o subexpresión de la proteína) están asociadas con un conjunto de lesiones premalignas y malignas (13).

El CD10 o neprilisina, es una metalopeptidasa de superficie celular que inactiva una variedad de péptidos biológicamente activos, influyendo en la regulación del sistema renina angiotensina, del sistema nervioso central, diferenciación celular y desempeña un papel en la patogénesis de ciertos tipos de cánceres y otros procesos patológicos (14).

El caldesmon es una proteína que se encuentra en las células musculares lisas, regula la contracción muscular y la organización del citoesqueleto muscular. Se expresa sobre todo en tumores de origen mesenquimal (15). Su papel en el cáncer, incluido en el cáncer endometrioide, se ha estudiado en relación con su capacidad para influir en la motilidad y la invasión de las células tumorales.



## 5.5. Biología molecular

El panel Action OncoKitDx (Grupo Health in Code, España) está diseñado para el análisis de alteraciones genéticas en 59 genes relevantes para el desarrollo de tumores sólidos. Las alteraciones cubiertas incluyen mutaciones puntuales (sustituciones, deleciones o inserciones), alteraciones en el número de copias y reordenamientos, y tienen relevancia diagnóstica y pronóstica, además de ser accionables desde un punto de vista terapéutico por representar dianas terapéuticas y/o marcadores predictivos de fármacos dirigidos aprobados o en desarrollo clínico. Además, integra el análisis de inestabilidad de microsatélites, con potencial valor predictivo en el contexto de la inmunoterapia, y estudios farmacogenéticos mediante el análisis de variantes relacionadas con la toxicidad o eficacia de los principales tratamientos de quimioterapia. Los resultados del estudio pueden ayudar a establecer decisiones terapéuticas personalizadas basadas en las alteraciones genéticas del tumor.

El panel Action OncoKitDx integra:

- Secuenciación de regiones exónicas completas de 55 genes: *ALK, ARID1A, ATM, ATRX, BAP1, BRAF, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDH1, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, GNA11, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3H, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MTOR, MYC, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PALB2, PBRM1, PDGFRA, PIK3CA, PMS2 + 5'UTR, PTEN, POLD1, POLE, RET, ROS1, SDHA, SDHB, SDHD, TERT + 5'UTR, TP53 y VHL*.
- Secuenciación de regiones *hotspots* de los genes *TSC1, TSC2* y *AKT1*.
- Análisis de reordenamientos de los genes *ALK, BRAF, EGFR, FGFR2, FGFR3, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET* y *ROS1*. El análisis de los reordenamientos se realiza mediante sondas que cubren las regiones intrónicas en las que, con más frecuencia, se han identificado puntos de rotura en los genes indicados.
- Análisis de inestabilidad de microsatélites (MSI) mediante un panel de 110 regiones microsatélites.
- Detección de alteraciones en el número de copias (CNVs) (amplificaciones y deleciones) en los genes cubiertos por el panel y análisis de grandes alteraciones cromosómicas en todo el genoma, incluyendo deleciones o ganancias de cromosomas completos o regiones cromosómicas.
- Detección de variantes relacionadas con la farmacogenética del paciente para evaluar el grado de respuesta o toxicidad a tratamientos de quimioterapia. Se analizan diferentes alteraciones en siete genes que alteran la respuesta a tratamientos de tumores de distinto origen: *DPYD* (rs3918290, rs67376798, rs55886062, rs115232898, y rs75017182), *XRCC1*

(rs25487), *UGT1A1* (rs4148323), *CYP2D6* (rs3892097 y rs5030655), *MTHFR* (rs1801133), *TPMT* (rs1142345, rs1800460, rs1800584 y rs1800462), *CYP2C9* (rs1799853 y rs1057910).

La preparación del panel Action OncoKitDx se realiza de forma automatizada con el robot Magnis Dx NGS Prep System (Agilent, Santa Clara, CA, US). Tras la extracción de ADN a partir de la muestra fijada en formol e incluida en parafina (FFPE, de sus siglas en inglés, *formalin-fixed paraffin-embedded*), se procede a su fragmentación enzimática y posterior enriquecimiento de las regiones de interés mediante hibridación con sondas de captura y el empleo de la tecnología SureSelectXT HS, según las recomendaciones del fabricante. El protocolo incluye el marcado molecular mediante la adición de marcadores moleculares únicos (UMIs, de sus siglas en inglés, *unique molecular identifiers*), lo que permite eliminar los duplicados de PCR que se producen durante la generación de las librerías, mejorando la sensibilidad y especificidad del análisis bioinformático. La secuenciación masiva de alto rendimiento se realiza en la plataforma NextSeq 550 mediante síntesis por terminación reversible cíclica (*paired-end*, 2x75pb).

El análisis bioinformático de los resultados se lleva a cabo mediante un pipeline de análisis específicamente diseñada a través de la plataforma Data Genomics (16). El análisis bioinformático incluye: el alineamiento de las secuencias obtenidas con la secuencia de referencia (GRCh37/hg19) para los genes y regiones diana tras filtrado según criterios de calidad, la identificación de variantes y anotación de las variantes.

La validación analítica y la utilidad clínica del panel Action OncoKitDx han sido establecidas tanto en panel como en el programa de análisis Data Genomics y cuentan con marcado de diagnóstico *in vitro* (CE-IVD) (17).

Parámetros técnicos del panel Action OncoKitDx obtenidos en su validación analítica:

- Profundidad de lectura media: 2500x.
- Profundidad de lectura media tras análisis de UMIs: 1600x.
- Cobertura: 99.3% de las bases cubiertas a una profundidad de lectura mínima de 100x.
- Uniformidad: 98.9% de las bases cubiertas >20% de la media de cobertura.
- Especificidad: > 99%.
- Sensibilidad: > 99%.
- Repetibilidad: > 99.9%
- Reproducibilidad: > 99.9%.

Requerimientos, especificaciones relativas a los límites de detección, y limitaciones del panel Action OncoKitDx\*:

- Cantidad de ADN necesario: 50-200ng.
- Calidad de ADN recomendada: DIN > 3 en base a su análisis con Genomic DNA ScreenTape Assay y TapeStation 4150 (Agilent).

- Porcentaje de celularidad tumoral recomendado: > 50%.
- Porcentaje de celularidad tumoral mínimo: 30%
- Límite de detección de mutaciones puntuales (sustituciones, deleciones o inserciones): 5%.
- Límite de detección de alteraciones en el número de copias (CNVs, de sus siglas en inglés Copy Number Variation): la estimación del número de copias de las regiones y los genes cubiertos es el resultado de la aplicación de un algoritmo bioinformático que analiza las diferencias en la profundidad de lectura de las secuencias obtenidas.

\*Los límites de detección y los parámetros técnicos obtenidos en la validación analítica del panel Action OncoKitDx se han establecido a partir de muestras con los siguientes parámetros de calidad: 200ng de ADN y DIN > 3, porcentaje de celularidad tumoral > 50%.

Según especificaciones del fabricante, se establece un límite de detección de 3 copias, para las ganancias, y 1 copia, para las pérdidas. En nuestra experiencia, se estima que un aumento en el número de copias por encima de 8 copias podría ser indicativo de una amplificación focal subyacente, siempre que el porcentaje de celularidad tumoral de la muestra analizada >50%. En líneas generales, cuanto menor sea este porcentaje, mayor será la variación en el número de copias necesaria para que sea indicativa de una amplificación génica subyacente. No obstante, se recomienda valorar la confirmación mediante un método cuantitativo específico para CNVs (por ejemplo, hibridación *in situ* fluorescente, FISH) en caso de que cualquiera de las alteraciones identificadas vaya a ser considerada en la toma de una decisión clínica.

Para el análisis de los reordenamientos se tiene en cuenta el mapeo de las lecturas sobre el genoma de referencia diferenciándose las *split-reads* (lecturas cuya secuencia mapea en dos regiones del genoma distintas haciendo posible la identificación del punto de fusión) y las *discordant read pairs/mate reads* (lecturas que no incluyen el punto de fusión sino que lo rodean de manera que distancia en la posición de mapeo de la pareja de secuenciación (*forward* y *reverse*) permite la identificación del reordenamiento.

Para el análisis de microsatélites se requiere que al menos 99 de los 110 marcadores analizados sean valorables y la clasificación se realiza en función del porcentaje de marcadores que muestran inestabilidad:

- Alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H): 31-100%
- Baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L): 21-30%
- Microsatélites estables (MSS): 0-17%
- Resultados no concluyentes: 18-20%

Existen regiones en el genoma cuyas características hacen que no sea posible determinar con exactitud los cambios en su secuencia (regiones homopoliméricas, repetitivas o de alta homología). Debido a limitaciones intrínsecas de la tecnología de secuenciación masiva para el

análisis de estas regiones, podrían existir variantes de interés clínico en la muestra que hayan podido no ser detectadas.

Igualmente, en el caso de alteraciones minoritarias en el tumor, podría no conseguirse un número representativo de fragmentos durante la generación de la librería por hibridación de captura, impidiendo la obtención de un número suficiente de secuencias para la detección de esas alteraciones. Según especificaciones del fabricante, la detección de las alteraciones cubiertas por el panel Action OncoKitDx puede verse comprometida cuando la profundidad de lectura de la secuenciación es menor de 200 lecturas (200x).

La nomenclatura de las mutaciones y variantes identificadas se ajusta a las recomendaciones de *Human Genome Variation Society* (HGVS) (18).

En el caso de las bases de datos de consulta online, se ha utilizado la versión vigente en la fecha de emisión del informe de resultados. La información contenida y la interpretación de los resultados realizada en base a ellas es susceptible de sufrir modificaciones en futura actualizaciones. Globalmente, el análisis de los datos y el manejo de los resultados obtenidos se ajusta a un abordaje interpretativo basado en el conocimiento existente hasta el momento de la fecha de emisión del informe (19).

El empleo de la tecnología de secuenciación masiva para la realización de una anotación molecular exhaustiva de los tumores se ajusta a las recomendaciones de la *European Society of Medical Oncology*, ESMO (20).

Los resultados recogidos en este informe pretenden contribuir a una mejor caracterización molecular del tumor del paciente, proporcionando información sobre alteraciones genéticas de utilidad clínica, así como la identificación de posibles dianas terapéuticas. No obstante, estos resultados deben ser considerados en el contexto clínico del paciente y su uso para su manejo o en la toma de decisiones terapéuticas será contemplado por el oncólogo solicitante del estudio.

## **5.6 Metaanálisis**

Este estudio sintetiza los hallazgos de investigaciones previas mediante una recopilación de la literatura con un total de nueve artículos y 242 casos cumpliendo con criterios de inclusión, como son la expresión inmunohistoquímica en el estroma de la lesión y en el epitelio glandular de ciertos anticuerpos como CD10, h-caldesmon, desmina, vimentina, SMA,  $\beta$ -catenina, Ki67, RE, RP, pancitoqueratina, PTEN y el estudio molecular de PMS2, MSH6, P53, MLH1, P16.

Se ha empleado una estrategia de simplificación con el propósito de optimizar la compresión de los resultados obtenidos de los diferentes artículos de la siguiente forma: de 1% a 33% positivo (+/+++), de 34% a 66% positivo (++/+++), 67% a 100% positivo (+++/+++ y resultados negativos (-).

## 6. RESULTADOS

En la presente sección de resultados, es importante destacar una limitación significativa en el análisis comparativo de los datos obtenidos. Se observa una variabilidad considerable en la metodología de reporte entre los estudios analizados. Mientras algunos autores (5, 8, 17) proporcionan resultados expresados como un total de pacientes evaluados, otros se limitan a informar la frecuencia de resultados positivos o negativos (21, 26-28). Esta discrepancia en la presentación de los datos impide la aplicación de técnicas estadísticas convencionales para un análisis unificado.

	IHQ GLANDULAR					
	Nº casos	β-Catenina	Ki67	RE/RP	Pancitoqueratina	PTEN+
<b>CASO PROPIO</b>	1	+		+	+	
<b>YUE</b>	99		2+	+		+
<b>TAKASHI</b>	7	+	+			
<b>NEMEJCOVA</b>	21	2+				3+
<b>OTA</b>	6	3+				
<b>LU</b>	36		+	+		
<b>TERADA</b>	5		+	+	2+	
<b>SOSLOW</b>	23			+	3+	

**TABLA 1. Estudio de la IQH glandular en el APA.**

	IHQ ESTROMAL					
	Nº	CD10-	H-caldesmon-	Desmina	Vimentina	SMA
<b>CASO PROPIO</b>	1			+		+
<b>YUE</b>	99	-	-	3+	3+	
<b>TAKASHI</b>	7	-				+
<b>LU</b>	36	+	-			+
<b>TERADA</b>	5	2+		2+	3+	+
<b>SOSLOW</b>	23			2+		3+
<b>KIHARA</b>	12	2+	+	2+		3+

**TABLA 2. Estudio de la IHQ estromal en el APA.**

	ESTUDIO MOLECULAR						
	Nº	PMS2	MSH6	P53	MLH1	CTNNB1	P16
CASO PROPIO	1					+	+
NEMEJCOVA	21	2+	2+	N	3+		
YUE	99	3+	3+	2+		+	3+
TAKASHI	7						
OTA	6			N	3+	-	
LU	36			N			
WORREL	32						3+
KIHARA	12			2+			3+

**TABLA 3. Estudio molecular APA.**

MARCADORES	Adenomioma Polipoide Atípico	Adenocarcinoma endometrial
β-catenina	+	+
P16	+	-
RE	+	+
PR	+	+
Pancitoqueratina	+	+
CD10	-	+
Caldesmon	-	+

**TABLA 4. Diagnóstico diferencial entre APA y CE.**

Empleando la técnica de IHQ glandular, se evalúa la presencia de β-catenina. Los hallazgos se alinean con los de otros tres estudios previos, que también reportaron una expresión positiva de β-catenina en las muestras analizadas. Incluyendo el caso propio, este patrón de expresión positiva ha sido observado en un total de cuatro estudios, lo que refuerza la consistencia y potencial importancia como biomarcador en el tejido glandular. Ki 67 como marcador de proliferación celular se ha encontrado positivo en cuatro estudios, no obstante, con un índice de positividad bajo, como es frecuente en tejidos benignos. RE y RP muestran resultados positivos en cuatro estudios, junto con los hallazgos positivos del caso propio. La pancitoqueratina ha expresado fuerte positividad en dos estudios, coincidiendo con el caso propio. El PTEN es una proteína supresora de tumores, y su pérdida puede indicar un potencial maligno, ha sido analizado en dos estudios, resultando positivo en ambos casos. La pérdida de expresión de PTEN se observa comúnmente en carcinomas endometriales, especialmente en los tipos endometrioides.

En el contexto de la IHQ estromal, la vimentina destaca la expresión positiva en la totalidad de los casos en dos estudios, señalar que, fuera de los mencionados estudios no se ha investigado la presencia de este biomarcador en el resto de la literatura revisada. En cuanto a la desmina, ha demostrado una positividad fuerte en cuatro estudios previamente publicados incluyendo la propia investigación, este patrón de expresión robusta se ha confirmado en un total de cinco estudios, destacando la fiabilidad de la desmina como biomarcador en tejidos glandulares específicos. H-caldesmon ha sido objeto de estudio en una cantidad limitada de investigaciones, de los tres artículos que abordan su análisis, dos reportan resultados mayoritariamente negativos, mientras que el tercero identifica una expresión positiva. Respecto al CD10, se observó negativo en dos estudios y positivo en tres, a destacar que en uno de los estudios con resultado negativo incluyó un tamaño muestral de 99 pacientes, lo que refuerza la relevancia de este (5). Por último, respecto a la presencia del anticuerpo SMA, se observa una notable coherencia en los hallazgos reportados. De manera específica, cinco investigaciones previas han documentado resultados positivos consistentes en la expresión de este anticuerpo. Sumando el caso propio, el estudio actual refuerza y extiende estos hallazgos, corroborando la asociación positiva del anticuerpo SMA.

En el análisis del estudio molecular reflejado en la Tabla 3, el marcador p16 ha mostrado fuerte positividad en cuatro estudios, incluyendo el caso propio. El MLH1 y PMS2 estudiados exclusivamente en dos investigaciones, han resultado fuertemente positivos en ambos casos.

En un estudio se investigaron siete lesiones de APA y encontraron que en todas ellas el gen CTNNB1 era positivo a mutaciones, lo que sugiere una relación con la actividad de la  $\beta$ -catenina. (21). Este hallazgo contrasta con otro análisis en el cual las mutaciones en el gen CTNNB1 resultaron ser negativas en los 6 casos (22). No obstante, en la literatura previa se observa una concordancia con los datos proporcionados por el primer estudio.

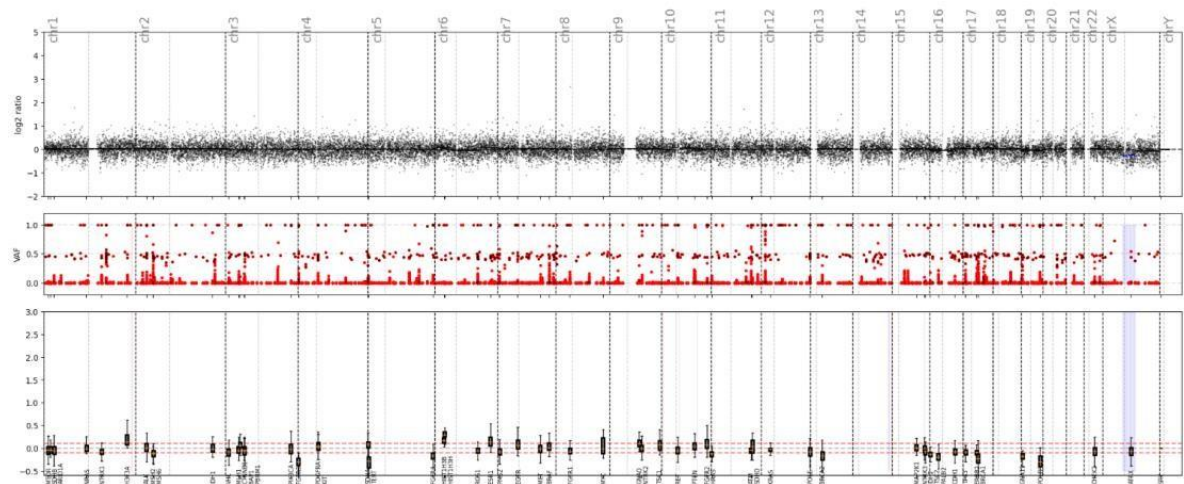
Respecto a la Tabla 4 se compara la expresión de varios marcadores inmunohistoquímicos entre el adenocarcinoma polipoide atípico y el adenocarcinoma endometrial. El CD10 y el h-caldesmon resultaron negativos en el APA, mientras que estos mismos marcadores mostraron positividad en los casos de CE. En contraste el p16, con resultados positivos para el APA y negativo en el CE. En cuanto al resto de los marcadores utilizados (RE, RP y pancitoqueratina) resultan positivos en ambos casos.

## **1. ALTERACIONES GENÉTICAS**

Estudio de mutaciones: *CTNNB1* (NM\_001904.3), mutación: c.94G>T p.(Asp32Tyr), con frecuencia alélica del 11%.

Estudio de reordenamientos: No se ha detectado ninguno de los reordenamientos cubiertos por el panel Action OncoKitDx.

Estudio de alteraciones en el número de copias: No se ha detectado ninguna amplificación o deleción focal de los genes cubiertos por el panel Action OncoKitDx, así como tampoco alteraciones en el número de copias que afectan a grandes regiones cromosómicas o brazos completos (Figura 1).



**FIGURA 1.** Análisis de alteraciones en el número de copias a lo largo de todo el genoma, reflejándose, en su caso, las ganancias y pérdidas, en rojo y en azul, respectivamente, de grandes regiones cromosómicas.

2. ESTUDIO DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Efecto	Proporción inestable	Marcadores inestables	Marcadores valorables/Total de marcadores analizados
MSS	15%	16	105/110

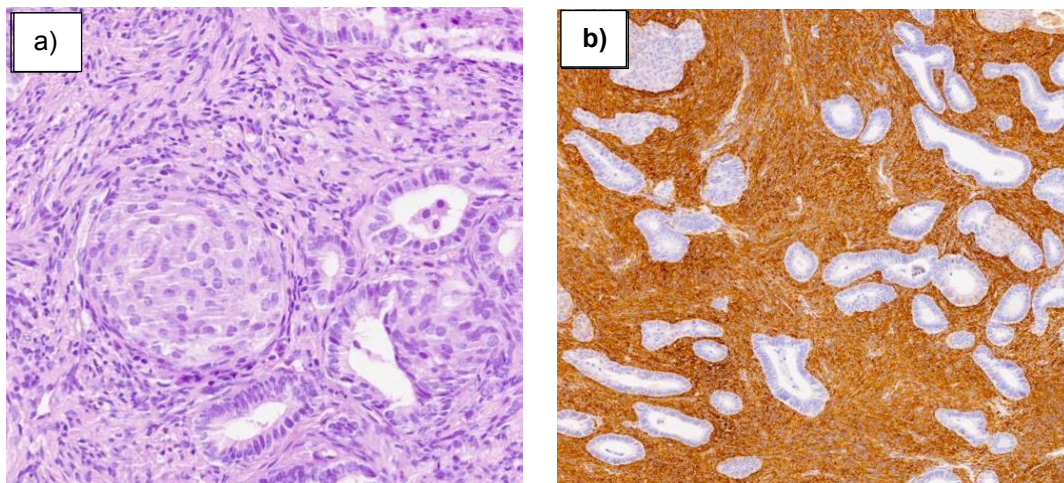
3. ESTUDIO DE FARMACOGENÉTICA

Gen	Variante	Genotipo	Fármaco
MTHFR (NM_005957)	c.665C>T rs1801133	G/A	Metotrexato

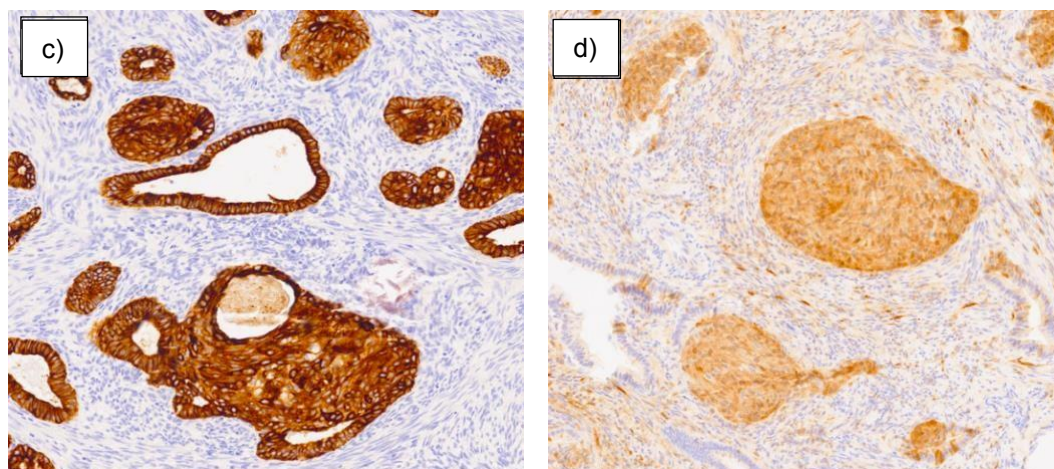


#### 4. ESTUDIO HISTOLÓGICO

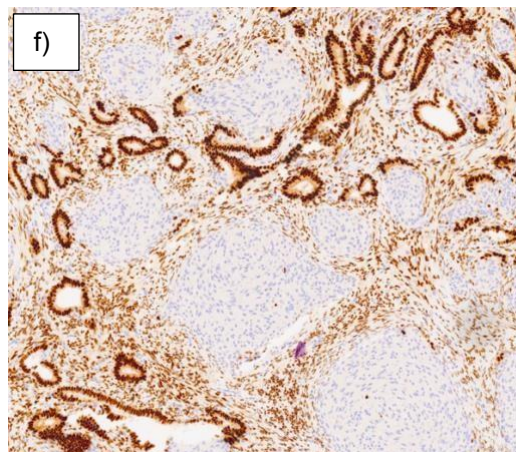
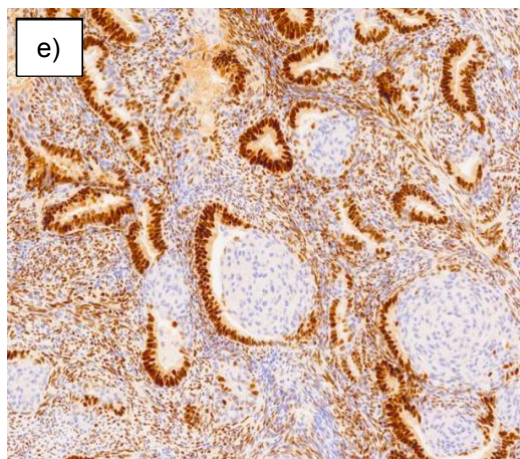
Se recibieron varios fragmentos que medían en conjunto 2.1 x 1.3cm y dos fragmentos que medían en conjunto 0.6 x 0.3cm con una inclusión total de ambos, correspondiendo a un mioma y pólipo respectivamente. Histológicamente se contempló un tumor bifásico formado por glándulas endometrioides, generalmente con arquitectura compleja y a veces atipia citológica, el componente glandular a menudo mostraba una arquitectura lobulada, estroma fibromiomaso benigno, con cambio mixoide y metaplasia morular escamosa. Margen no valorable por el tipo de resección practicada. En la muestra se observó un endometrio de aspecto proliferativo y el estudio IHQ reflejó los siguientes resultados: positividad nuclear de  $\beta$ -catenina, pancitoqueratina, RE y RP positivos en las glándulas, SMA y desmina positivas en músculo estromal, P16 positivos en mórulas escamosas.



a) Se observa la zona morular, parte estromal y glandular. H-E 22.50x b) Destaca inmunotinción positiva del estroma. Actina 7.90x



c) Positividad para las células del revestimiento glandular y tinción completa de la mórula. Queratina AE1- AE3 11.85x d) Inmunoexpresión positiva exclusivamente en mórulas. P16 11.85x



e) Positividad en epitelio glandular y del estroma intensa, débil o ausente en las mórulas. RE 11.85x f) Inmunotinción positiva en epitelio glandular, escasa en estroma y ausente en mórulas. RP 7.90

## **7. DISCUSION**

Se abordan aspectos clave de la expresión de diversos marcadores inmunohistoquímicos y moleculares en función del área del tejido estudiado, destacando su importancia diagnóstica y potencial terapéutico.

Se observa una expresión positiva consistente de  $\beta$ -catenina. Este patrón reafirma su utilidad como biomarcador en tejido glandular, apoyando su rol en la progresión tumoral. Similarmente, marcadores como Ki 67, RE, RP y la pancitoqueratina, también han demostrado uniformidad en sus resultados positivos a través de múltiples estudios, lo que refuerza su validez y relevancia en contextos clínicos específicos.

LA IHQ estromal revela que marcadores como vimentina y desmina exhiben una positividad fuerte y consistente, sugiriendo su valor en la identificación de características específicas del tejido estromal. Sin embargo, la limitada investigación sobre otros biomarcadores como h-caldesmon y la vimentina en la literatura apunta a una oportunidad para estudios adicionales que podrían explorar su papel en otras condiciones patológicas.

En cuanto al diagnóstico diferencial entre el APA y CE (Tabla 4): ambas lesiones presentan expresión positiva para  $\beta$ -catenina, RE, RP y pancitoqueratina, sugiriendo similitudes en vías celulares subyacentes. Tanto en el CE como en el APA, la expresión alterada de  $\beta$ -catenina juega un papel en la patogénesis y puede servir como un marcador para el diagnóstico y la evaluación del potencial maligno. Sin embargo, los patrones de mutación y la dinámica de la expresión pueden variar, lo que refleja las diferencias en la biología subyacente de estas lesiones. Se sugiere que las anomalías en el gen de la  $\beta$ -catenina (CTNNB1) activan ciertas vías de señalización dentro de las células. Esta activación es probablemente una consecuencia de

mutaciones genéticas y desempeña un papel crucial en cómo se organizan y comportan las células epiteliales (21).

En cuanto a la diferencia del marcador p16, en el APA esta expresión positiva podría estar relacionada con cambios celulares atípicos, con una regulación del ciclo celular parcialmente activa, en contraste con el CE, en el que la expresión negativa refleja un estado más avanzado de desregulación del ciclo celular y malignidad, en base a investigaciones se demostró una mayor reactividad p16 estromal en APA en comparación con el carcinoma endometriode mioinvasivo (6).

La pancitoqueratina en ambos casos indica la naturaleza epitelial de las lesiones. El h-caldesmon en el CE, podría estar implicado en la progresión del tumor a través de su impacto en la movilidad celular, cambios en la expresión pueden afectar la capacidad de las células de invadir tejidos adyacentes y su diseminación a distancia, no se expresa en el estroma endometrial normal ni en neoplasias del estroma endometrial, por lo que tiene utilidad como marcador específico y sensible en el contexto de tumores mesenquimales uterinos (23).

El CD10 es un marcador estromal y se expresa naturalmente en el estroma endometrial normal, como también se observa en el CE, mientras que en el APA la expresión está ausente o débilmente positiva, en otros estudios se analizó la utilidad de la IHQ de este marcador para el diagnóstico de APA frente al CE, en su cohorte de las siete lesiones de APA solamente una mostraba una tinción débil focal del estroma entre las glándulas, a diferencia de los 19 carcinomas mioinvasivos con clara positividad (25).

Aunque el estudio identifica marcadores potenciales para la diferenciación de adenomioma y adenocarcinoma, estudios adicionales con muestras más grandes son necesarios para validar estos hallazgos.

## **8. CONCLUSION**

La investigación sobre el adenomioma polipoide atípico aborda una importante distinción diagnóstica frente al carcinoma endometriode, fundamentada en la diferenciación mediante marcadores inmunohistoquímicos y moleculares. Esta diferenciación es crucial, ya que el APA, siendo una lesión mayormente benigna, permite en casos seleccionados un manejo clínico conservador, a diferencia del CE que requiere tratamientos más radicales.

En el diagnóstico diferencial entre APA y CE, la presencia de patrones comunes de expresión de varios biomarcadores sugiere similitudes en sus vías celulares subyacentes. Sin embargo, diferencias en la dinámica de expresión y mutaciones genéticas, especialmente en genes como CTNNB1, subrayan las distinciones en la biología de estas lesiones. Además, la variabilidad en

la expresión de marcadores como p16 y h-caldesmon entre APA y CE refleja sus roles diferenciados en la regulación del ciclo celular y la progresión del tumor.

La caracterización molecular de la muestra remitida con el panel Action OncoKitDx ha detectado la presencia de una mutación puntual en el gen *CTNNB1* [c.94G>A, p.(Asp32Tyr)]. En el análisis de los datos obtenidos, los resultados muestran una concordancia significativa con los hallazgos previamente reportados en la literatura. Se identifica la mutación en el gen *CTNNB1* [c.94G>A, p.(Asp32Tyr)], la cual presentó una frecuencia alélica del 11%. Este hallazgo refuerza las tendencias observadas en estudios similares. Adicionalmente, no se observaron reordenamientos en las regiones analizadas, lo cual está en línea con las expectativas basadas en la patología de estudio.

El gen *CTNNB1* codifica el factor de transcripción  $\beta$ -catenina que está implicado en la vía de señalización Wnt y juega un papel importante en los procesos de adhesión y migración celular. Las mutaciones en el gen *CTNNB1* tienen un efecto oncogénico y se han descrito en distintos tumores sólidos, incluyendo neoplasias de origen ginecológico (29,30). El bloqueo terapéutico de la vía Wnt se ha contemplado para el tratamiento de diversos tumores y las evidencias apuntan a que aquellos tumores con mutaciones en el gen *CTNNB1* requerirían una inhibición farmacológica directa sobre  $\beta$ -catenina ya que mostrarían resistencia a tratamientos dirigidos frente a componentes que actúan en niveles superiores de la vía de señalización (31-34).

Respecto al análisis de microsatélites, la muestra analizada presenta ausencia de inestabilidad de microsatélites. Se recomienda valorar este resultado en el contexto clínico de la paciente. Ante la consideración de un tratamiento basado en inmunoterapia, las evidencias apuntan a una relación entre la presencia de alta inestabilidad de microsatélites y la respuesta a inhibidores del checkpoint PD-1/PD-L1 del sistema inmune (35-38).

Respecto al análisis de farmacogenética, se ha detectado la variante c.665C>T en el gen *MTHFR* (rs1801133), polimorfismo que está asociado con la respuesta a tratamiento con metotrexato. Los pacientes con cáncer y el genotipo heterocigoto GA tratados con metotrexato pueden presentar mayor riesgo de toxicidad que los pacientes con genotipo GG y menor riesgo que de toxicidad que los pacientes con genotipo AA. En la interpretación de los hallazgos del estudio de farmacogenética no puede descartarse que otros factores genéticos y clínicos también puedan influir en la respuesta a los fármacos indicados (39).

El estudio proporciona una base sólida para el uso de estos biomarcadores en el diagnóstico clínico y sugiere áreas para futuras investigaciones que podrían mejorar nuestra comprensión y tratamiento de estas condiciones patológicas. Se recomienda la realización de estudios adicionales con muestras más grandes para validar estos hallazgos preliminares y potencialmente descubrir nuevos marcadores diagnósticos y terapéuticos.

**Declaración de Conflicto de Intereses:** Los autores de este artículo declaran que no hay conflictos de interés. Esta investigación fue realizada sin el apoyo de ninguna entidad que pudiera beneficiarse directamente de los resultados obtenidos.



## **9. BIBLIOGRAFIA**

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. Am J Surg Pathol [Internet]. 1981;5(5):473–82. DOI: 10.1097/00000478-198107000-00006
3. Heatley MK. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. Histopathology [Internet]. 2006;48(5):609–10. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02315.x
4. Němejcová K, Kenny SL, Laco J, Škapa P, Staněk L, Zikán M, et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: An immunohistochemical and molecular study of 21 cases. Am J Surg Pathol [Internet]. 2015;39(8):1148–55. DOI: /10.1097/PAS.0000000000000428
5. Sun Y, Tian L, Liu G. A clinicopathological review of 203 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. J Clin Med [Internet]. 2023;12(4). DOI: 10.3390/jcm12041511
6. Kihara A, Amano Y, Yoshimoto T, Matsubara D, Fukushima N, Fujiwara H, et al. Stromal p16 expression helps distinguish atypical polypoid adenomyoma from myoinvasive endometrioid carcinoma of the uterus. Am J Surg Pathol [Internet]. 2019;43(11):1526–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001320
7. McCluggage WG. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. Mod Pathol [Internet]. 2016;29 Suppl 1(S1):S78-91. DOI: 10.1038/modpathol.2015.137
8. Worrell HI, Sciallis AP, Skala SL. Patterns of SATB2 and p16 reactivity aid in the distinction of atypical polypoid adenomyoma from myoinvasive endometrioid carcinoma and benign adenomyomatous polyp on endometrial sampling. Histopathology [Internet]. 2021;79(1):96–105. DOI: 10.1111/his.14338
9. Solima E, Liprandi V, Belloni GM, Vignali M, Busacca M. Recurrent atypical polypoid adenomyoma and pregnancy: A new conservative approach with levonorgestrel-releasing intrauterine system. Gynecol Oncol Rep [Internet]. 2017 Aug 1 21:84–5. DOI: 10.1016/j.gore.2017.07.002
10. ONCOSEGO. Oncoguía cáncer de endometrio (2023) [Internet]. ONCOSEGO. Disponible en: <https://oncosego.sego.es/oncoguia-cancer-de-endometrio-2023>

11. Rizzuto I, Nicholson R, Dickinson K, Juang HJ, MacNab W, Rufford B. A case of incidental endometrial adenocarcinoma diagnosed in early pregnancy and managed conservatively. *Gynecol Oncol Rep* [Internet]. 2019;28:101–3. DOI: 10.1016/j.gore.2019.03.015
12. Masciullo V, Susini T, Corrado G, Stepanova M, Baroni A, Renda I, et al. Nuclear Expression of  $\beta$ -Catenin Is Associated with Improved Outcomes in Endometrial Cancer. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022;12(10):2401. DOI: 10.3390/diagnostics12102401
13. Zhao R, Choi BY, Lee M-H, Bode AM, Dong Z. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16<sup>INK4a</sup>) in cancer. *EBioMedicine* [Internet]. 2016;8:30–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.017
14. McIntosh GG, Lodge AJ, Watson P, Hall AG, Wood K, Anderson JJ, et al. NCL-CD10–270: A new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol* [Internet]. 1999;154(1):77–82. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65253-4
15. Zhao W, Cui M, Zhang R, Shen X, Xiong X, Ji X, et al. IFITM1, CD10, SMA, and h-caldesmon as a helpful combination in differential diagnosis between endometrial stromal tumor and cellular leiomyoma. *BMC cancer* [Internet]. 2021;21(1):1047. DOI: 10.1186/s12885-021-08781-w
16. IMEGEN [Internet]. Imegen. 2022 Disponible en: <http://www.imegen.es/datagenomics>
17. Martínez-Fernández P, Pose P, Dolz-Gaitón R, García A, Trigo-Sánchez I, Rodríguez-Zarco E, et al. Comprehensive NGS panel validation for the identification of actionable alterations in adult solid tumors. *J Pers Med* [Internet]. 2021;11(5). DOI: 10.3390/jpm11050360
18. Human Genome Variation Society. [Internet]. Disponible en: <https://www.hgvs.org>
19. Garraway LA. Genomics-Driven Oncology: Framework for an Emerging Paradigm. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 May 20;31(15):1806–14.
20. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 31(11):1491–505. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.014
21. Takahashi H, Yoshida T, Matsumoto T, Kameda Y, Takano Y, Tazo Y, et al. Frequent  $\beta$ -catenin gene mutations in atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *Human Pathology* [Internet]. 2014 Jan 1 [citado el 10 de enero de 2024];45(1):33–40. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.020

22. Ota S, Catusus L, Matias-Guiu X, Bussaglia E, Lagarda H, Pons C, et al. Molecular pathology of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *Hum Pathol* [Internet]. 2003;34(8):784–8. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00246-6
23. Yao Y-B, Xiao C-F, Lu J-G, Wang C. Caldesmon: Biochemical and clinical implications in cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:634759. DOI:10.3389/fcell.2021.634759
24. Buza N, Hui P. Immunohistochemistry in Gynecologic Pathology: An Example-Based Practical Update. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 Aug 1;141(8):1052–71. DOI: 10.5858/arpa.2016-0541-RA
25. Ohishi Y, Kaku T, Kobayashi H, Aishima S, Umekita Y, Wake N, et al. CD10 immunostaining distinguishes atypical polypoid adenomyofibroma (atypical polypoid adenomyoma) from endometrial carcinoma invading the myometrium. *Hum Pathol* [Internet]. 2008 Oct 1 [citado el 5 de abril de 2024];39(10):1446–53. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.02.006
26. Lu B, Yu M, Shi H, Chen Q. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A reappraisal of the clinicopathological and immunohistochemical features. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2019;215(4):766–71. DOI: 10.1016/j.prp.2019.01.016
27. Terada T. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: an immunohistochemical study on 5 cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2011;15(5):338–41. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2011.03.008
28. Soslow RA, Chung MH, Rouse RV, Hendrickson MR, Longacre TA. Atypical polypoid adenomyofibroma (APA) versus well-differentiated endometrial carcinoma with prominent stromal matrix: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 1996;15(3):209–16. DOI: 10.1097/00004347-199607000-00004
29. Gao C, Wang Y, Broaddus R, Sun L, Xue F, Zhang W. Exon 3 mutations of CTNNB1 drive tumorigenesis: a review. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Dec 27 [citado el 23 de abril de 2024];9(4). DOI: 10.18632/oncotarget.23695
30. Nguyen VHL, Hough R, Bernaudo S, Peng C. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J Ovarian Res* [Internet]. 2019;12(1):122. DOI: 10.1186/s13048-019-0596-z
31. Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2017 Jul 19. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3071



32. Yu F, Yu C, Li F, Zuo Y, Wang Y, Yao L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021;6(1):307. DOI: 10.1038/s41392-021-00701-5
33. Moroney MR, Woodruff E, Qamar L, Bradford AP, Wolsky R, Bitler BG, et al. Inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin in CTNNB1-mutated endometrial cancer. *Mol Carcinog* [Internet]. 2021;60(8):511–23. DOI: 10.1002/mc.23308
34. Chakraborty E, Sarkar D. Emerging Therapies for Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Cancers* [Internet]. 2022 Jun 4;14(11):2798. DOI: 10.3390/cancers14112798
35. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* [Internet]. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
36. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO precision oncology* [Internet]. 2017;2017. DOI: 10.1200/PO.17.00073
37. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality—tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond)* [Internet]. 2018;38(1):1–7. DOI: 10.1186/s40880-018-0274-3
38. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
39. PharmGKB [Internet]. PharmGKB. 2019. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>