

Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult

Juny 2021 (versió 1)

Índex

1. Participants	3
1.1 Comissió d'experts	3
1.2 Comitè científic assessor del programa d'oncologia de precisió	3
2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics	5
2.1. Consideracions generals	5
2.2. Consideracions segons el diagnòstic	7
3. Bibliografia	12

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Consorci Sanitari Parc de Salut Mar; cocoordinador.

Agustí Barnadas, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Sant Pau.

Beatriu Bellosillo, cap clínic de Biologia Molecular. Consorci Sanitari Parc de Salut Mar.

Josep M Borràs, director del Pla director d'oncologia.

Montserrat Domènech, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Althaia. Manresa.

Joan Manel Fontanet, secretari de la Comissió Farmacoterapèutica del SISCAT.

Pedro Jares, especialista del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic.

Javier Hernandez, especialista del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Vall d'Hebron.

Pedro Luis Fernández, cap del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Xavier Matias-Guiu, cap del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital de Bellvitge i Hospital Arnau de Vilanova.

Meritxell Mollà, cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic.

Aleix Prat, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic; cocoordinador.

Ramon Salazar, cap del Servei Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

Antonieta Salud Salvia, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Arnau de Vilanova.

Miquel Àngel Seguí, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Parc Taulí.

Josep Tabernero, president del Consell Assessor. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

Convidats *ad hoc*:

Eduarne Arriola, cap de la Secció d'Oncologia Mèdica, Consorci Sanitari Parc de Salut Mar.

Joan Brunet, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. ICO Girona.

1.2. Comitè científic assessor del programa d'oncologia de precisió

Joan Albanell. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Parc de Salut Mar.

Beatriz Bellosillo. Cap de la Secció de Biologia Molecular i Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Josep M. Borràs, secretari del comitè. Director del Pla director d'oncologia.

Francesc Bosch. Cap del Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Joan Brunet. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia Girona.

Johanna Caro. Tècnica de l'Àrea de Participació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Cristina Casanovas-Guitart. Coordinadora de la cartera de serveis de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Dolors Colomer. Cap de la Secció Hematopatològica. Hospital Clínic de Barcelona.

Silvia Cufi. Fundació TIC Salut Social. Departament de Salut.

Montserrat Domènech. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Althaia, Hospital de Sant Joan de Déu.

Joan M. Fontanet. Secretari tècnic de la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT. Gerència del Medicament.

Àlex Guarga. Gerent de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Anna Meseguer. Responsable d'Operacions i Relacions Institucionals de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut. Departament de Salut.

Meritxell Mollà. Cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic de Barcelona.

Lucas Moreno. Cap del Servei d'Oncohematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Mercè Obach. Responsable d'oncologia de precisió de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Aleix Prat. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona.

Josep M. Ribera. Cap del Servei d'Hematologia Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona.

Ramon Salazar. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet.

Josep Taberner, president del Comitè. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

2.1. Consideracions generals

S'ha definit la llista de gens per a cada patologia i tots ells han estat seleccionats atenent a:

- La seva **utilitat diagnòstica** per definir els subtipus tumorals en localitzacions tumorals molt concretes.
- La seva **utilitat pronòstica i predictiva**, sempre que això comporti un canvi d'actitud terapèutica.
- La seva **utilitat terapèutica** per a la indicació de l'ús de fàrmacs diana.

Per a cada tipus tumoral, els gens predictius s'han classificat en tres nivells (anomenats *tiers*) en funció de l'evidència clínica disponible (revisió general a Mosele *et al.* [1]), estat regulador i finançament del medicament al CatSalut.

- Gens de **nivell 1**: són aquells els resultats dels quals comporten, si la situació clínica és adequada, la indicació d'un medicament diana amb preu i reemborsament pel CatSalut.
- Gens de **nivell 2**: són aquells els resultats dels quals en assaigs clínics previs han comportat la indicació (o sol·licitud) d'un medicament per l'FDA o preferentment per l'EMA, i estan pendents de valoració o decisió de preu i reemborsament pel CatSalut.
- Gens de **nivell 3**: són aquells els resultats dels quals s'estan utilitzant per a la selecció de pacients en assaigs clínics. Els medicaments en estudi encara no tenen dades finals d'eficàcia i seguretat i, per tant, no estan valorats o aprovats per l'FDA ni per l'EMA.

El grup de treball proposa que en tumors sòlids se seleccionin inicialment només aquells tumors i indicacions clíniques concretes amb gens de nivell 1, o aquells tumors sòlids amb gens amb utilitat diagnòstica o pronòstica en la pràctica rutinària. Es proposa també que, donat que els panells NGS que inclouen els gens de nivell 1 inclouen també la majoria de gens de nivell 2 i de nivell 3, el clínic rebi la informació dels tres nivells. La informació de gens de nivells 2 i 3 es considera que té avantatges potencials (2): 1) ajudar a orientar a pacients a participar en assajos clínics; 2) accedir a programes gratuïts d'ús de medicaments, i 3) conèixer la informació pot ser útil si el fàrmac corresponent a un gen de nivell 2 obté preu i reemborsament en un futur proper.

D'acord amb l'anterior, els tipus tumorals seleccionats són: càncer de pulmó de cèl·lula no petita, colorectal, melanoma, ovari, gliomes, GIST, endometri i sarcomes. Les recomanacions NGS no comporten que el clínic, d'acord amb el seu criteri davant del pacient concret (urgència terapèutica, no candidat a tractaments biològics, etc.), opti per no estudiar el tumor del pacient amb NGS acordada pel grup de treball. Els panells NGS i les plataformes que es consideren adequades per a la majoria de pacients, i disponibles en els centres de referència (pel que fa a sarcomes, vegeu l'apartat corresponent), es mostren a la taula següent:

	ION TORRENT			ILLUMINA	
	OST	OFA	OCA v3	TST170	TSO500
AKT1	x	x	x	x	x
ALK	x	x	x	x	x
AR		x	x	x	x
BRAF	x	x	x	x	x
BRCA1			x	x	x
BRCA2			x	x	x
CTNNB1		x	x	x	x
EGFR	x	x	x	x	x
ERBB2	x	x	x	x	x
ESR1		x	x	x	x
FGFR1	x		x	x	x
FGFR2	x	x	x	x	x
FGFR3	x	x	x	x	x
HRAS		x	x	x	x
IDH1		x	x	x	x
IDH2		x	x	x	x
KEAP1					x
KIT		x	x	x	x
KRAS	x	x	x	x	x
MAP2K1	x	x	x	x	x
MET		x	x	x	x
NFE2L2			x		x
NRAS	x	x	x	x	x
NRG1			x	x	x
NTRK1		x	x	x	x
NTRK2		x	x	x	x
NTRK3		x	x	x	x
PDGFRA		x	x	x	x
PIK3CA	x	x	x	x	x
POLE			x		x
PTEN	x		x	x	x
RET		x	x	x	x
ROS1	x	x	x	x	x
STK11	x		x	x	x
TERT			x	x	x
TP53	x		x	x	x

Per últim, destaquem dos punts:

- La Gerència del Medicament del CatSalut ha començat a recollir prospectivament els canvis reguladors sobre la disponibilitat de medicaments oncològics vinculats a la determinació de biomarcadors. Això possibilitarà la ràpida incorporació a l'oferta NGS d'aquells tumors que en l'actualitat només estan en el nivell 2 quant a reemborsament

dels medicaments. Alguns exemples de tipus tumorals en aquesta situació inclouen càncer de mama, càncer de pròstata, càncer de pàncrees, colangiocarcinoma, entre d'altres (1).

- És necessari establir comitès moleculars entre els centres de referència i centres referidors per resoldre resultats NGS de difícil interpretació, i per conèixer l'accés a medicaments en fase de recerca o sense finançament pel CatSalut.

2.2. Consideracions segons el diagnòstic

a) Càncer de pulmó de cèl·lula no microcítica

Indicacions

- Malaltia avançada/metastàtica *de novo* o recaiguda després de malaltia locoregional.
 - Histologia cèl·lula no petita, no escamós.
 - Escamós en pacients de menys de 50 anys, no fumadors, o fumadors de < 15 paquets-any.
- Candidat a tractament oncològic actiu dirigit pel resultat NGS.

Mostra tumoral

- Preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica o material d'arxiu (biòpsies prèvies), si n'hi ha.
- Resequenciació en pacients que progressen a una línia amb teràpia dirigida i són potencials candidats a una nova línia, considerar una nova NGS a la progressió.

Previsió a curt-mitjà termini

- Malaltia inicial o locoregional no metastàtica
 - Immunoteràpia en adjuvència en pacients operats, o com a manteniment després de tractament locoregional amb intenció radical. Exclusió de pacients amb mutacions *EGFR/ALK*.
 - Anti-EGFR adjuvant en *EGFR* mutats.
- Malaltia avançada/metastàtica
 - Incorporació a *tier1* inhibidors *RET*, *NTRK*, *MET* exó14 *skipping mut*, *KRAS G12C*.

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Pulmó cèl·lula no petita	Gefitinib Erlotinib Afatiniac Dacomitinib Osimertinib	EGFR	PCR, NGS	Dabrafenib(1) Trametinib (EMA)	BRAF V600	NGS, PCR	Repotrectinib	ROS1, NTRK translocacions	FISH, NGS
Pulmó cèl·lula no petita	Crizotinib Ceritinib Alectinib Lorlatinib	Translocacions ALK	FISH, NGS, IHC	Brigatinib (EMA)	Translocacions ALK	FISH, NGS, IHC	Pozitotinib Amivantanab TAS6417	Exon 20 mutacions EGFR	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita	Crizotinib	Translocacions ROS1	FISH, NGS, IHC	Ceritinib(2) Lorlatinib (2) Entrectinib (EMA)	Translocacions ROS1	FISH, NGS, IHC	Sotorasib Adagrasib	KRAS G12C mutacions	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita				Larotrectinib(3) (EMA) Entrectinib(3) (EMA)	Translocacions NTRK 1,2,3	FISH, NGS, IHC	Pirotinib	HER2 mut	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita				Capmatinib (FDA) Tepotinib (FDA) Crizotinib(4)	MET exon skipping mutations	PCR, NGS			
Pulmó cèl·lula no petita				Selpercatinib (FDA) Pralsetinib (FDA) Cabozantinib (5) Vandetanib (5)	Translocació RET	NGS, FISH			
Pulmó cèl·lula no petita				Mobocertinib(6)	EGFR exon 20 insertion mutation	PCR, NGS			
Pulmó cèl·lula no petita				Pozitotinib(7) Trastuzumab- deruxtecan (7)	HER2 exon 20 mutations				

(1) Dabrafenib+trametinib: decisió negativa de finançament al SNS (2) Ceritinib i lorlatinib no tindrien indicació en CPNM ROS1+ per part d'agències reguladores (malgrat puguin presentar activitat) (3) Indicació de larotrectinib i entrectinib restringiria l'ús en pacients "sense opcions de tractament satisfactòries" (4)Crizotinib no tindria indicació per part d'agències reguladores (5) Cabozantinib i vandetanib no disposarien de la indicació autoritzada (6)Mobocertinib no disposaria encara de la indicació autoritzada (7)Ambdós fàrmacs (pozitotinib i trastuzumab deruxtecan) encara no disposen d'autorització per part d'agències reguladores

b) Càncer colorectal

Indicacions

- Malaltia avançada/metastàtica *de novo* o recaiguda després de malaltia locoregional en pacients que es considerin candidats a teràpia anti-EGFR o en els quals la mutació de *BRAF* pugui guiar el tractament.

Adicionalment, la mutació *BRAF* té dos implicacions: a) prediu mal pronòstic: comporta ser més conservadors en cirurgia de metastasi i b) en ser més agressius per fer tractaments sistèmics sense *holiday breaks*.

Mostra tumoral:

- Seqüenciació. Preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica, si n'hi ha.
- Reseqüenciació. En pacients que progressen a una línia amb teràpia dirigida i són potencials candidats a noves línies (*tiers* 2 o 3), considerar nova NGS a la progressió.

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Colorectal	Cetuximab Panitumumab (Qualsevol línia estadi IV)	KRAS, NRAS, BRAF	qPCR, NGS	Encorafenib (1)	BRAF	qPCR, NGS		EGFR-ECD (Rechallenge anti-EGFR) C-MET	qPCR, NGS
Colorectal				Pembrolizumab (Qualsevol línia estadi IV)	MSI alt	IHQ, panells amplis NGS			

(1) Determinació BRAF: La combinació cetu+encorafenib restaria pendent de finançar al SNS. Indicació es restringiria després de teràpia sistèmica prèvia

c) Melanoma

Indicacions

- Pacients amb melanoma en estadi III irressecable o estadi IV al diagnòstic, candidats a teràpia molecular (3).

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs (1)	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Melanoma	Vemurafenib + Cobimetinib Dabrafenib + Trametinib Encorafenib + Binimetinib	BRAF	qPCR, NGS				Inhibidors Kit	CKIT	

(1) En adjuvència, no es disposaria d'opcions terapèutiques finançades: dabrafenib/trametinib té decisió de finançament negativa i la resta iBRAF/iMEK no tenen la indicació en adjuvència

d) Càncer d'ovari

Indicacions

- Pacients amb càncer d'ovari no mucinosos en el diagnòstic de candidats a quimioteràpia. En cas de mutació BRCA1/2, estaria indicat inhibidor de PARP (olaparib) de manteniment després de quimioteràpia basada en paclitaxel. Properament, la indicació podria ser independent de mutació de BRCA1/2 (4).

Mostra tumoral:

- Preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic, per guanyar temps de cara a definir el millor tractament, si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica.

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
Ovari	Olaparib	BRCA1/2	NGS, Sanger (germinal)-MPLA(1)					HER2	IHQ, FISH

(1) també HRD, myChoice

e) Tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST)

Indicacions

- Pacients amb GIST candidats a imatinib en adjuvència o per malaltia irressecable o metastàtica (5).

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs/	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
GIST	Imatinib	KIT, PDGFR	Sanger, NGS	Avapritinib (1)	PDGFR alfa (mut D842V)	Sanger, NGS			

(1) Autoritzat EMA però actualment sense sol·licitud de comercialització a Espanya

f) Tumors de sistema nerviós central

Indicacions

- En pacients amb gliomes difusos està indicada la determinació de mutació *IDH1/2* i mutació del promotor de *TERT* amb finalitat diagnòstica i pronòstica (6, 7).

Hi ha altres gens amb implicació terapèutica en fase experimental en gliomes, en què NGS pot aportar informació. En gliomes difusos *IDH* no mutat es considera d'interès determinar mutació de *H3.3 G34R/V* en gliomes hemisfèrics (IHQ o seqüenciació) particularment en pacients joves (menor de 50 anys i pèrdua nuclear *ATRX*), i mutació *H3 K27M* en gliomes difusos de tàlem, tronc, medul·la espinal (línia mitjana).

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs/Línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
Gliomes línia mitja							ONC201	<i>H3K27M</i>	IHQ, NGS
Gliomes							Vorasidenib, olatusidenib	<i>IDH1, IDH2</i>	IHQ, seqüenciació, NGS
Gliomes							Osimertinib	<i>EGFR, EGFRVIII</i>	FISH, IHQ
Gliomes							Olaparib	<i>ATRX</i>	IHQ
Gliomes							Infigratinib	<i>fusions; mutacions FGFR1-TACC1, FGFR3-TACC3 amplificació FGFR1, 2, or 3; or FGFR1, 2, 3, o 4</i>	NGS
Glioblastoma	Temozolomida (1)	MGMT	MS-PCR						
Gliomes							Entrectinib, larotrectinib	<i>NTRK, ROS1, ALK</i>	NGS
Gliomes epiteliode							Vemurafenib	<i>BRAF V600E</i>	NGS

(1) Metilació MGMT no seria restricció reguladora de la indicació autoritzada.

g) Càncer d'endometri

Indicacions

- Pacients amb càncer d'endometri candidates a quimioteràpia/radioteràpia adjuvant (8).
 - La mutació de *POLE* és un factor de bon pronòstic. *POLE* podria obviar-se en casos de risc baix intermedi amb histologia de baix risc.
 - La mutació de *TP53* és un factor de mal pronòstic.

Mostra tumoral

Preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament a la peça quirúrgica.

tumor	Gens amb Utilitat Diagnòstica o Pronòstica accionable		
	Aplicació	gens	tècnica
Endometri	Implicacions pronòstiques i de indicació d'adjuvancia	<i>POLE, TP53</i>	NGS

h) Sarcomes de parts toves

El diagnòstic de sarcomes presenta altes taxes de discòrdia diagnòstica entre els patòlegs. El diagnòstic del subtipus específic de sarcomes és essencial per a la presa de decisions terapèutiques. Més de la meitat d'aquests tumors tenen associades alteracions moleculars la detecció de les quals ens pot ajudar a objectivar el diagnòstic. Els panells NGS poden ajudar al diagnòstic i, a més, obren la porta a estratègies terapèutiques agnòstiques de tumor (NTRK tier 2).

Per a l'estudi de sarcomes es proposa el panell NGS "Archer FusionPlex Expanded Sarcoma", que inclou els gens *ALK, BCOR, BCOR ITD, BRAF, CAMTA1, CIC, CSF1, CTNNB1, EGFR, EPC1, ERG, ESR1, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOS, FOSB, FOXO1, FUS, GLI1, HMGA2, JAZF1, MDM2, MEAF6, MET, MGEA5, MKL2, MYOD1, NCOA1, NCOA2, NR4A3, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, PAX3, PDGFB, PHF1, PLAG1, PRKCA, PRKCB, PRKCD, RAF1, RET, ROS1, SS18, STAT6, TAF15, TCF12, TFE3, TFG, USP6, VGLL2, YAP1* i *YMHAE*.

3. Bibliografia

1. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bieche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, Andre F. 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*. 2020;31(11):1491-505.
2. Coquerelle S, Darlington M, Michel M, Durand M, Borget I, Baffert S, Marino P, Perrier L, Durand-Zaleski I, Group NG. Impact of Next Generation Sequencing on Clinical Practice in Oncology in France: Better Genetic Profiles for Patients Improve Access to Experimental Treatments. *Value Health*. 2020;23(7):898-906.
3. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci*. 2020;7:113.
4. Konstantinopoulos PA, Lheureux S, Moore KN. PARP Inhibitors for Ovarian Cancer: Current Indications, Future Combinations, and Novel Assets in Development to Target DNA Damage Repair. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1- 16.
5. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):136-43.
6. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol*. 2018;136(5):805-10.
7. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Ruda R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffiatti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
8. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, Gonzalez C, Ganesan R, Steele JC, Harrison BT, Oliva E, Vidal A, Matias-Guiu X, Abu-Rustum NR, Levine DA, Gilks CB, Soslow RA. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8.