



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 001-2024

“GRUPO POLE E ULTRAMUTADO (DNA-POLIMERASA EPSILON)”

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 31 de enero del 2024



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

MG. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N° 001-2024 "GRUPO POLE E ULTRAMUTADO (DNA-POLIMERASA EPSILON)" Escáner digital y uso de inteligencia artificial en citología cervicovaginal. Lima, enero del 2024.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

ÍNDICE

I. ANTECEDENTES	4
II. INTRODUCCIÓN.....	4
III. METODOLOGÍA	5
IV. ANALISIS DE EVIDENCIA	5
V. CONCLUSIONES	11
VI. ANEXOS.....	12



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

I. ANTECEDENTES

El Director General de la Dirección de Cirugía solicita a través del MEMORANDO N° 000591-2023-DICIR/INEN, la reevaluación de la tecnología "Grupo POLE E ULTRAMUTADO (DNA-POLIMERASA EPSILON)" con el objetivo de determinar los grupos de riesgo pronóstico de riesgo en cáncer de endometrio en estadios clínicos temprano (I-II).

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más frecuentemente diagnosticada en Estados Unidos. Según Globocan, el cáncer de útero es la décimo cuarta neoplasia más frecuente, presentando 417,367 casos nuevos diagnosticados durante el año 2020. Es la neoplasia con la décimo novena mortalidad más alta reportada, registrando aproximadamente 97,370 defunciones.¹ El cáncer de endometrio tipo endometriode constituye la histología más frecuentemente detectada. El tipo endometriode representa aproximadamente el 85% de casos nuevos diagnosticados, la histología serosa representa el 3-10%, mientras que la histología de células claras es la de menor frecuencia (5%). El pilar del tratamiento del cáncer de endometrio temprano es la cirugía. Mientras que las decisiones de tratamiento adyuvante se basan en el estadio, el grado histológico de diferenciación, el subtipo histológico y algunos marcadores histopatológicos.² Sin embargo, el cáncer de endometrio es reconocido como una neoplasia de comportamiento heterogéneo, especialmente los clasificados como alto riesgo.³ Para compensar esta heterogeneidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación basada en la expresión de marcadores histopatológicos, definiéndose cuatro subgrupos: endometriode de bajo grado, endometriode de alto grado, seroso y de células claras.⁴ Sin embargo, los hallazgos histopatológicos son propensos a un diagnóstico erróneo. Múltiples estudios han demostrado que la incertidumbre entre patólogos alcanza hasta un 30% de casos evaluados.⁵

Un análisis genómico integrado realizado por el Atlas Genómico de Cancer (TCGA) resultó en la subclasificación molecular de cuatro diferentes grupos: POLE (ultramutado), inestabilidad microsatélite (hipermutado), número bajo de copias (endometriode) y número

¹ Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>

² Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers* (Basel). 2021 Mar 23;13(6):1478. doi: 10.3390/cancers13061478. PMID: 33806979; PMCID: PMC8005218.

³ Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of Endometrial Carcinoma: More than Two Types. *Lancet Oncol.* 2014;15:e268–e278. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.

⁴ World Health Organization. *Female Genital Tumours*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020

⁵ Han G., Sidhu D., Duggan M.A., Arseneau J., Cesari M., Clement P.B., Ewanowich C.A., Kalloger S.E., Köbel M. Reproducibility of Histological Cell Type in High-Grade Endometrial Carcinoma. *Mod. Pathol.* 2013;26:1594–1604. doi: 10.1038/modpathol.2013.102.



Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

alto de copias (seroso-like)⁶. Las mutaciones somáticas patógenas sin sentido dentro del dominio exonucleasa de la ADN polimerasa épsilon (POLE) representa un importante subtipo de tumores ultramutados ("POLE-ultramutados") dentro de la nueva clasificación molecular descrita.⁷ Estudios reportan que los pacientes pertenecientes al subtipo molecular POLE presentan un pronóstico en supervivencia significativamente diferente al de otros subgrupos moleculares, lo cual integra el estudio molecular POLE a la práctica clínica diaria del manejo de pacientes con cáncer de endometrio.⁷⁻⁸

III. METODOLOGÍA

Para encontrar la mayor cantidad de evidencia científica disponible sobre el tema de la solicitud se siguió el siguiente procedimiento:

- Primero, se formuló la estrategia TICO siguiendo los lineamientos de "Adopting Hospital based Health Technology Assessment"⁹.
- Segundo, se realizó una búsqueda sistemática de la información tanto en Medline (A través de Pubmed), a fin de identificar artículos relevantes para el análisis.
- Tercero, se realizó un análisis de los abstracts de la evidencia recolectada y se decidió que estudios serían integrados para establecer el análisis de evidencia que finalmente sería descrito en los siguientes apartados.
- Finalmente, se realizó una búsqueda específica en las guías de práctica clínica internacionales más relevantes.

IV. ANALISIS DE EVIDENCIA

4.1 Evidencia brindada por el área usuaria de la tecnología de interés

El Anexo N°1 del área solicitante describe la tecnología como "Grupo POLE Ultramutado (DNA-Polimerasa Epsilon) para determinación de grupos de riesgo pronóstico en cáncer de endometrio en estadios clínicos tempranos (I-II)". Se calcula que aproximadamente 100 pacientes se verían beneficiados con la tecnología anualmente. Se describe

⁶ Bell DW, Ellenson LH. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Annu Rev Pathol. 2019 Jan 24;14:339-367. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043609. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30332563.

⁷ León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Bosse T, Church DN, Gilks CB. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. J Pathol. 2020 Mar;250(3):323-335. doi: 10.1002/path.5372. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31829442; PMCID: PMC7065171.

⁸ Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giomelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690222.

⁹ Disponible en: <https://www.adhophta.eu/>

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

además que la tecnología se encuentra en el mercado nacional desde el año 2017. El Anexo N°1 describe dos modalidades para estudiar la mutación POLE (DNA Polimerasa Epsilon); la primera a través del secuenciamiento sanger, el que busca mutaciones específicas (1-3 mutaciones); y la segunda a través de "next generation sequency" (NGS) que busca mutaciones de POLE en todo el gen. Asimismo, se detalla que el INEN cuenta con el equipo para realizar ambos tipos de secuenciación. Sin embargo, no se cuenta con los reactivos para realizarlos.

Dentro de los beneficios descritos por el área solicitante, se describe la necesidad de migrar a las tecnologías de precisión (moleculares), como herramientas pronósticas y precisar tratamientos complementarios, según resultados. La clasificación molecular en cáncer de endometrio, a partir de la evidencia reciente, desde el año 2014, se ha integrado esta clasificación, que permite establecer marcadores pronósticos de precisión, mejores que la clasificación actual por morfología histológica e inmunohistoquímica, con el problema de variación interobservador,

4.2 Formulación de Estrategia de Búsqueda

Basado en los lineamientos de la Organización Adhopta (<https://www.adhopta.eu/>) se formuló la siguiente pregunta TICO:

Estrategia TICO	Descripción
Intervención	- POLE Ultramutado (DNA Polimerasa Epsilon) a través de NGS o secuenciamiento Sanger ("hotspot")
Indicación	- Determinación de grupos pronóstico de cáncer de endometrio en estadios tempranos (I-II)
Comparador	- Estudio histopatológico del cancer de endometrio
Desenlaces	- Supervivencia global (SG) - Supervivencia libre de recurrencia (SLR)

4.3 Estrategia de búsqueda sistemática y pregunta dirigida

Base de datos	Árbol de Búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Medline (PubMed)	"pole"[All Fields] AND ("ultramutated"[All Fields] OR "ultramutator"[All Fields])	136 resultados encontrados



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2024
		Versión: V.01
		Elegidos: 03 artículos <ul style="list-style-type: none"> - 01 meta-análisis - 02 estudios retrospectivos

4.4 Análisis de la evidencia encontrada

Se encontró un meta-análisis que responde la estrategia planteada y que se detalla y analiza a continuación:

- Wu¹⁰ publicó un meta-análisis con el objetivo de evaluar la frecuencia y características clínico-patológicas del carcinoma de endometrio POLEmutado/ultramutado (POLEmut) determinar su valor pronóstico. Se revisaron bases electrónicas (PubMed, Cochrane Library, y EMBASE) hasta el 30 de diciembre del 2021; para encontrar estudios relevantes. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: ““endometrial carcinoma”, “endometrial cancer”, “POLE”, “polymerase epsilon”, and “Polymerase ε”. El análisis incluyó estudios prospectivos y retrospectivos, completamente publicados, que reportan la frecuencia y características clínico-patológicas del cáncer de endometrio POLEmut. La expresión del gen POLE fue reportada a través métodos de secuenciamiento, secuenciamiento sanger, secuenciamiento de próxima generación (NGS) y reacción de cadena de polimerasa (PCR). Los desenlaces de interés evaluados fueron la supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de cirugía (SLC) y la supervivencia libre de recurrencia (SLR). Posteriormente, se elaboró el meta-análisis para determinar la frecuencia de POLEmut y sus parámetros pronósticos con un 95% de intervalo de confianza, Odds ratio y Hazard ratio. Un total de 12,120 pacientes con cáncer de endometrio fueron incluidos de 49 estudios diferentes. La frecuencia de POLEmut fue del 7.95% (IC 95%, 6.52-9.51%) en cáncer de endometrio, 7.95% (IC 95%: 6.55-9.46%) en carcinoma de endometrio endometriode y 4.45% (IC 95%: 2.63-6.61%) en carcinoma endometrial no endometriode. Se presentó mayor expresión en grado 3 (OR=0.51, IC 95%: 0.36-0.73, p=0.0002), FIGO I-II (OR=1.91, IC 95%: 1.29-2.83, p=0.0013) y invasión miometrial < 50% (OR=0.66, IC 95%: 0.50-0.86, p=0.0025). El análisis de supervivencia reveló beneficio en SG (HR=0.68, IC 95%: 0.55-0.85, p=0.0008), SLP (HR=0.74, IC 95%: 0.59-0.93, p=0.0085), SLC (HR=0.61, IC 95%: 0.44-0.83, p=0.0016) y SLR (HR=0.47, IC 95%: 0.35-0.61, p<0.0001) para carcinoma de endometrio POLEmut en comparación con el grupo POLE wild type. El análisis

¹⁰ Wu Q, Zhang N, Xie X. The clinicopathological characteristics of POLE-mutated/ultramutated endometrial carcinoma and prognostic value of POLE status: a meta-analysis incorporating 12,120 patients. BMC Cancer. 2022 Nov 10;22(1):1157. doi: 10.1186/s12885-022-10267-2. PMID: 36357827; PMCID: PMC9647950.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

univariado y multivariado fueron evaluados para estudiar la asociación entre los cuatro subtipos moleculares (POLEmut, IMS, p53 wild type y p53abn) con los resultados clínicos (SG, SLP, SLC y SLR) en carcinoma de endometrio. No se calculó sesgo de publicación en el análisis realizado. Los resultados del estudio revelaron que los resultados clínicos del grupo de pacientes POLEmut fueron los mejores, mientras que del grupo p53abn fueron los peores. Por otro lado, los resultados de los grupos IMS y p53 no mutado fueron intermedios. Los autores concluyen que la detección de POLE mutado podría servir como marcador pronóstico favorable en los pacientes con cáncer de endometrio FIGO I-II, grado 3 e invasión miometrial <50%.

Con respecto al análisis de los resultados, al aplicar los criterios del AMSTAR II¹¹, encontramos que la revisión provee un resumen preciso de los resultados disponibles que responden la pregunta de interés, con debilidades principalmente descritas en tabla 1 (Anexos), pero catalogadas como no críticas, por lo cual se otorga un nivel de confianza moderado a los resultados obtenidos por Wu. Cabe mencionar, que el objetivo del meta-análisis no es determinar el tipo de método más eficaz para la detección de las mutaciones descritas, por lo cual esta omisión no disminuye la confianza en la evidencia presentada.

Se encontraron dos estudios retrospectivos, no publicados durante el tiempo de inclusión del meta-análisis de Wu, que responden la estrategia establecida:

- Bednaříková¹² publicó un artículo con el objetivo de analizar la experiencia de la implementación del testeo molecular en la práctica clínica diaria. Los tumores que no cumplieran criterios clínicos de bajo riesgo y aquellos con deficiencia de MMR o mutación p53, se les realizó un test molecular del gen POLE. Un total de 85 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de endometrio desde mayo del 2021 hasta mayo del 2022 y enrolados para el presente análisis. La edad mediana fue de 66 años para la población estudiada. Los resultados del testeo molecular fueron los siguientes: 22 (26%) MMR-deficiente, 8 (9%) p53 mutado y ninguno POLE-ultramutado de los 40 tumores estudiados con la secuenciación POLE. Un total de 46 (51%) pacientes tuvieron bajo riesgo, 2 (2%) intermedio, 14 (16%) intermedio-alto y 20 (24%) tuvieron riesgo alto de recurrencia. Seis (7%) pacientes fueron diagnosticados con enfermedad metastásica o avanzada. La mediana de tiempo

¹¹ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.

¹² Bednaříková M, Hausnerová J, Minář L, Taslerová R, Vinklerová P, Ehrlichová L, Trizuljak J, Blaháková I, Princ D, Matulová K, Ovesná P, Slabý O, Weinberger V. Molecular testing of endometrial carcinoma in real-world clinical practice. *Klin Onkol*. 2023 Spring;36(3):215-223. English. doi: 10.48095/ccko2023215. PMID: 37353351.



Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

entre la cirugía y la decisión multidisciplinaria de tratamiento fue de 21 días (8-36). Un total de 76 (90%) pacientes fueron sometidos a tratamiento de acuerdo a riesgo de recurrencia. Al momento del análisis, el resultado de 18 pruebas genéticas de 18 pacientes estuvo disponible y reveló que 4 (22%) eran portadores de una variante patogénica en cualquiera de los genes asociados con síndrome de Lynch. Los autores concluyeron que la combinación del testeo molecular combinando con el análisis inmunohistoquímico de MMR y proteínas p53 en todos los pacientes con cáncer de endometrio con análisis de secuenciamiento POLE en pacientes sin enfermedad de bajo riesgo es aplicable en la práctica clínica diaria y no prolonga el tiempo de inicio terapéutico de los pacientes.

Con respecto al análisis según GRADE¹³, los resultados del presente artículo son de una calidad de evidencia baja debido a su diseño tipo observacional. Además, los objetivos del estudio no son bien especificados, lo cual disminuye más la calidad de la evidencia reportada por Bednaříková (Tabla 2).

- Bayramoglu¹⁴ publicó un estudio retrospectivo de la facultad de medicina de la universidad de Selcuk entre los años 2009-2018, con el objetivo de evaluar la clasificación molecular de los pacientes con cáncer de endometrio de alto grado en cuatro subgrupos. Los objetivos del estudio fueron SLP y SG, y características clínico-patológicas y moleculares. 23 (23.7%) pacientes fueron clasificados en el grupo IMS, 21 (21.6%) para grupo POLE mutado, 40 (41.2%) para grupo p53 mutado y 13 (13.4%) para el grupo p53 no mutado. Las tasas de SLE ($p=0.001$) y SG ($p=0.001$) fueron significativamente diferentes entre cada subgrupo molecular. Los resultados del análisis demostraron que el grupo p53 mutado tuvo el peor pronóstico, mientras que el grupo POLE mutado tuvo el mejor pronóstico. Con respecto a las características clínico-patológicas; el tamaño del tumor, la invasión del miometrio, la invasión linfovascular, la metástasis de ganglios linfáticos, la invasión cervical, la invasión ovárica y el estadio clínico mostraron diferencias estadísticamente significativas según el subgrupo molecular ($p < 0.05$).

Con respecto al análisis según GRADE, los resultados del trabajo de Bayramoglu son de tipo observacional, lo cual le otorga un bajo nivel de evidencia (Tabla 1). El estudio no sugiere importante riesgo de sesgo, inconsistencia o imprecisión. Por lo

¹³ Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación [GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation]. Cir Esp. 2014 Feb;92(2):82-8. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24361098.

¹⁴ Bayramoglu D, Seçilmiş Kerimoğlu Ö, Bayramoğlu Z, Çintesun E, Şahin G, Karabağlı P, Çelik Ç. Classification of high-grade endometrium carcinomas using molecular and immunohistochemical methods. Ginekol Pol. 2023;94(1):3-11. doi: 10.5603/GP.a2021.0177. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35072228.

**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

explicado se otorga un nivel de calidad de evidencia de Bajo a los resultados del estudio de Bayramoglu.

Tabla 2: Desenlaces evaluados según la metodología GRADE

Estudio	Objetivos de estudio	Calidad de Evidencia
Bednaříková et al (2023)	- Tiempo de inicio de tratamiento	Muy Bajo ⊕
Bayramoglu et al (2023)	- Supervivencia libre de enfermedad - Supervivencia global - Características clínico-patológicas	Bajo ⊕ ⊕

Cabe mencionar que, dentro de los artículos publicados encontrados, no fueron identificados estudios de económicos de costo-eficacia que involucren a la tecnología evaluada.

4.5 Guías de Práctica Clínica revisadas

La guía de práctica de la Sociedad Europea de Oncología Médica¹⁵ (“ESMO”, por sus siglas en inglés) publicada en el año 2022 realiza la siguiente recomendación:

- Recomienda realizar la Clasificación molecular mediante tinción de IHC bien establecida para proteínas del p53 y MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) en combinación con secuenciación tumoral (análisis “hotspot” POLE) para todas las muestras de patología de cáncer de endometrio, independientemente del tipo histológico [IV, A] (Nivel de evidencia basado en estudios retrospectivos y estudios de casos y controles, Fuertemente recomendado).

La guía de práctica National Comprehensive Cancer Network (“NCCN”, por sus siglas en inglés), versión 1. 2024, publicada en el año 2024 realiza la siguiente recomendación:

- El panel de la NCCN recomienda realizar estudios de mutaciones POLE, MMR/IMS y expresión aberrante del p53 para complementar la evaluación morfológica de la histología tumoral del cáncer de endometrio [no nivel de evidencia].
Nota: Dentro de la guía mencionan ambos tipos de secuenciamiento, como “hotspot” POLE mutation y “no hotspot” POLE mutation.

¹⁵ Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35690222.



Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Las guías de práctica de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica ("ESGO", por sus siglas en inglés), Sociedad europea de radioterapia y oncología ("ESTRO", por sus siglas en inglés) y Sociedad europea de patología ("ESP", por sus siglas en inglés) publicada en el año 2020 realiza la siguiente recomendación:

- Se recomienda la clasificación molecular en todos los carcinomas de endometrio, especialmente en los tumores de alto grado [IV, B]. (Nivel de evidencia basado en estudios retrospectivos y estudios de casos y controles, Generalmente recomendado).
- El análisis de mutación POLE puede omitirse en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo y riesgo intermedio con grado bajo histológico [IV, C]. (Nivel de evidencia basado en estudios retrospectivos y estudios de casos y controles, Recomendado opcionalmente).

V. CONCLUSIONES

1. El cáncer de endometrio presenta la décimo cuarta incidencia y la décimo novena mortalidad más altas a nivel mundial.
2. El cáncer de endometrio, especialmente el considerado de alto riesgo, se caracteriza por presentar un comportamiento y pronóstico heterogéneo.
3. La clasificación molecular del cáncer de endometrio divide esta neoplasia en cuatro subgrupos: POLE, inestabilidad microsatélite, p53 mutado y fenotipo molecular no definido.
4. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, identificando un meta-análisis que describe que la detección del grupo molecular POLE mutado (a través de NGS, secuenciación Sanger) podría presentar un valor pronóstico favorable en pacientes con cáncer de endometrio FIGO I-II, grado 3 e invasión miometrial <50% (AMSTARM II: Nivel de confianza moderado).
5. Un estudio descriptivo identificado señala que el estudio molecular que incluye la detección de la mutación POLE no prolonga la toma de decisiones terapéuticas (GRADE: Muy bajo).
6. Un estudio descriptivo señala que los pacientes con mutación POLE presentan un mejor pronóstico en comparación con el resto de subgrupos moleculares (Bajo).
7. Las guías de práctica clínica internacionales (ESMO, ASCO, ESGO/ESTRO/ESP) recomiendan el estudio de la mutación POLE en los pacientes con cáncer de endometrio, especialmente en aquellos de alto riesgo (Nivel de recomendación: Consenso de expertos).



**"DÉCENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 001-2024 Grupo POLE E ultramutado (DNA POLIMERASA EPSILON)	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

VI. ANEXOS

Tabla 1: Análisis de los criterios de evaluación del AMSTAR II

Items evaluados	Análisis
1. Pregunta de investigación	Claramente formulada
2. Establecimiento de la metodología antes de realizar la revisión	La metodología se elaboró antes de ejecutar la revisión
3. Diseño de investigación que se incluirá en la revisión	Se explica el tipo de investigación que se desarrolla
4. Estrategia de búsqueda	Adecuada y completa, incluyendo varias bases de datos electrónicas
5. Selección de estudios	No se realizó análisis en duplicado
6. Recopilación y extracción de datos	Extracción de datos no se realizó en duplicado
7. Listado de estudios excluidos y razón de exclusión	No hay una lista de estudios excluidos y por qué de la exclusión
8. Características de los estudios incluidos	Se presentan los estudios incluidos de manera apropiada y completa
9. Detección y evaluación del riesgo de sesgo	Evalúa adecuadamente el riesgo de sesgo en los estudios incluidos
10. Fuentes de financiamiento de los estudios incluidos	No se informó sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos
11. Meta-análisis adecuado	El meta-análisis fue realizado de forma adecuada
12. Consideración del riesgo de sesgo en el meta-análisis	Se hizo una consideración sobre el riesgo de sesgos del meta-análisis
13. Consideración del riesgo de sesgo para interpretar y discutir los resultados	No verifico el riesgo de sesgo individualmente de los estudios
14. Consideración de la heterogeneidad	No se investiga completamente fuentes individuales de heterogeneidad de los estudios
15. Sesgo de publicación	Se consideró sesgo de publicación al momento de presentar los resultados
16. Conflictos de interés	Hay declaración de conflicto de intereses