

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Pragmatic preoperative molecular classification of endometrial cancers: Replacing POLE sequencing with hormone receptor staining”

(Clasificación molecular preoperatoria pragmática de cánceres de endometrio: sustitución de la secuenciación POLE por tinción de receptores hormonales)

Nombre revisor: Candela Ruiz-Gollury, Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena.

1.- Artículo original: Berg HF, Trovik J, Hjelmeland ME, Lien HE, Halle MK, Haldorsen IS, Woie K, Krakstad C. Pragmatic preoperative molecular classification of endometrial cancers: Replacing POLE sequencing with hormone receptor staining. *Gynecol Oncol.* 2025; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ygyno.2025.05.014

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

La clasificación molecular del cáncer de endometrio, incorporada en el sistema FIGO 2023, permite una estratificación más precisa y una mejor adaptación terapéutica. El algoritmo estándar combina inmunohistoquímica y secuenciación dirigida para identificar los subgrupos POLE mutado, MMR deficiente, p53 anómalo y CNL. Dentro de este modelo, la **secuenciación del gen POLE** desempeña un papel crucial, ya que pacientes con este perfil molecular pueden beneficiarse de una **desescalada terapéutica**, evitando la administración innecesaria de radioterapia o quimioterapia adyuvante.

No obstante, la secuenciación de POLE es **costosa**, y no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios. Además, solo entre el **6 % y el 9 %** de los tumores presentan mutaciones en POLE, lo que cuestiona la eficiencia de realizar este análisis en todas las pacientes.

Este estudio propone un **algoritmo alternativo y pragmático**, sustituyendo la secuenciación de POLE por la **tinción inmunohistoquímica de los receptores hormonales**, con el objetivo de identificar de forma sencilla y preoperatoria a las pacientes de bajo riesgo, reduciendo costes y facilitando la implementación global de la clasificación molecular en el cáncer de endometrio.

2.2 Metodología

Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con cáncer de endometrio tratadas en el **Hospital Universitario Haukeland (Bergen, Noruega)** entre 2001 y 2015. Las pacientes fueron estadificadas quirúrgicamente según los criterios FIGO 2009, con un seguimiento mediano de 75 meses. Los casos se agruparon por subtipo histológico preoperatorio, clasificándose en bajo grado (endometriode de bajo grado) y alto grado (endometriode de alto grado y no endometriode). El riesgo postoperatorio se definió como bajo, intermedio o alto conforme a las guías ESMO.

En total, **534 pacientes** se clasificaron siguiendo un **algoritmo molecular pragmático** basado exclusivamente en la expresión inmunohistoquímica de MMR, p53 y receptores hormonales. Posteriormente, **505 tumores coincidentes** se reclasificaron utilizando el **algoritmo convencional**, que incluye la secuenciación de POLE, para comparar ambos modelos. Se analizaron marcadores inmunohistoquímicos (MMR, p53, ER y PR) en muestras tumorales fijadas en parafina, y se realizó la secuenciación de los exones 9, 11, 13 y 14 del gen POLE mediante el método de Sanger para identificar mutaciones patogénicas.

La supervivencia específica por enfermedad (DSS) se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier y modelos de Cox para estimar riesgos relativos, mientras que las asociaciones entre variables clínicas y moleculares se analizaron con las pruebas de Fisher y Kruskal-Wallis utilizando SPSS v29.0.

2.3 Resultados:

El algoritmo pragmático (basado en MMR, p53 y receptores hormonales) permitió clasificar cuatro subgrupos moleculares con pronóstico significativamente diferente ($p < 0,001$), de forma comparable al algoritmo convencional que incorpora la secuenciación de POLE.

Las pacientes con tumores p53 anómalos presentaron el peor pronóstico (supervivencia específica por enfermedad a 5 años del 51–52 %), mientras que las MMR-D mostraron un pronóstico intermedio (81 %). Las pacientes con alta expresión de receptores hormonales (HR-high) tuvieron la mejor supervivencia (94–96 %), comparable a la del grupo POLE mutado (100 %), pero representando un grupo mucho más amplio (44 % frente al 7 % con el algoritmo convencional).

En los tumores de bajo grado, la expresión de HR permitió diferenciar de forma significativa el pronóstico, incluso sin disponer de secuenciación molecular. Los análisis multivariantes confirmaron que los subgrupos del modelo pragmático conservan valor pronóstico independiente, especialmente el grupo HR-high como predictor de supervivencia favorable.

Solo el 1,4 % de las pacientes podrían haberse beneficiado de una desescalada terapéutica basada exclusivamente en POLE, lo que sugiere que la estratificación hormonal puede sustituir de forma eficaz la secuenciación de POLE cuando esta no está disponible, simplificando y abaratando la clasificación molecular del cáncer de endometrio.

3.- Discusión y conclusiones:

La clasificación molecular se recomienda como parte del diagnóstico rutinario en todas las pacientes con cáncer de endometrio. Sin embargo, la secuenciación del gen POLE es un procedimiento costoso y no disponible en todos los centros, lo que dificulta su implementación generalizada.

En este estudio se propone un algoritmo de clasificación preoperatorio alternativo, que sustituye la secuenciación de POLE por una tinción inmunohistoquímica (IHC) sencilla y rentable de los receptores hormonales (HR), permitiendo identificar cuatro subgrupos moleculares con impacto pronóstico independiente.

La incorporación de los receptores hormonales en el algoritmo pragmático permitió distinguir cuatro subgrupos: un grupo HR-high (44 %) con pronóstico favorable, MMR-D con pronóstico intermedio, y los grupos HR-low y p53abn con resultados desfavorables.

La adición de la secuenciación de POLE al modelo pragmático solo identificó siete pacientes (1,4 %) candidatas a una desescalada de quimioterapia, y menos del 1 % cambiaría de estadio según la clasificación FIGO 2023. Estos hallazgos cuestionan la rentabilidad y relevancia clínica universal de la secuenciación de POLE.

En conjunto, el algoritmo pragmático se presenta como una herramienta eficaz, accesible y globalmente aplicable, capaz de orientar las decisiones quirúrgicas y terapéuticas, incluyendo la selección de pacientes para quimioterapia adyuvante o inmunoterapia.