UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL ESPECIALIZADO NACIONAL
SERVICIO ONCOLOGICO HOSPITALARIO DEL IVSS

CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Ginecología Oncológica

Claudia Lorena Leal Diaz

Caracas, 12 de diciembre 2025

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL ESPECIALIZADO NACIONAL
SERVICIO ONCOLOGICO HOSPITALARIO DEL IVSS

CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Ginecología Oncológica

Claudia Lorena Leal Diaz

Tutor: Franco Calderaro Di Ruggiero

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MÉTODOS	20
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	25
AGRADECIMIENTOS	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	36

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **Claudia Lorena Leal Díaz, C.I. 19.303.882,** bajo el título "**CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Especialista en Ginecología Oncológica - SOH IVSS**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 12 de diciembre de 2025 a las 09:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en el Salón de usos múltiples (piso 6) del SOH-IVSS, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los doce (12) días de diciembre de 2025, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Franco Calderaro Di Ruggiero.

Viviana Elisa García / C.I.: 18.656.697
Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS

Ernesto Lara / C.I.: 17.779.078
Hospital Dr. Domingo Luciani

Franco Calderaro Di Ruggiero / C.I.: 4.277.991
Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS
Tutor

FCDR/12-12-2025

COORDINACIÓN DOCENTE

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO

EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Franco Calderaro Di Ruggiero portador de la Cédula de identidad Nº V 4.277.991, tutor del trabajo: **CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL**, realizado por el (los) estudiante (es)

Claudia Lorena Leal Diaz.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva.** Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Firma del Profesor

En caracas a los 12 días del mes de diciembre de 2025.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FECULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) ***Claudia Lorena Leal Diaz*** *autor(es) del trabajo o tesis,* ***CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL***

Presentado para optar: ***Al Título De Especialista En Ginecología Oncológica***

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

✓	*Si autorizo*
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es) _____

C.I. Nº 19303832 C.I Nº _____

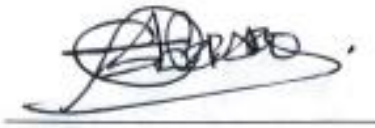
e-mail: claudia.lorena@gmail.com e-mail: _____

En Caracas, *a los* 12 *días del mes de* Diciembre, *de* 2025.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió

no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Franco Calderaro Di Ruggiero
C.I: V-4.277.991. E-mail: francocalderarod@hotmail.com
Tutor



Franco Calderaro Di Ruggiero
C.I: V-4.277.991. E-mail: francocalderarod@hotmail.com
Director del Programa



Viviana Elisa García
C.I: V-18.656.697 E-mail: vivielisa25@gmail.com
Coordinadora del Programa

DEDICATORIA

A mis pacientes, por cada historia que me ha enseñado a ser mejor médico.

A mi familia, a mi compañero de vida y mis amigos, por sostenerme con amor, paciencia y fé incluso cuando yo dudé.

A ustedes les debo este logro y todo lo que viene.

CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL

Claudia Lorena Leal Diaz, C.I.: 19303882, sexo: Femenino, E-mail: draclaudialorena@gmail.com, Telf. 0414-7266740. Dirección: Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS, Caracas. Especialización: Ginecología Oncológica

Tutor: **Franco Calderaro Di Ruggiero**, CI V-4.277.991, Sexo: masculino, E-mail: francocalderarod@hotmail.com Telf.: 0414-2620056. Dirección: Servicio de Ginecología Oncológica. Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. El Cementerio. Caracas. Doctor en Ciencias de la Salud.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la expresión inmunohistoquímica de p53 y la deficiencia del sistema de reparación de desajustes y analizar su relación con características clínicas e histopatológicas, en pacientes con cáncer de endometrio en el Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, entre enero de 2023 y junio de 2025. **Métodos:** Estudio ambispectivo, transversal, descriptivo y analítico; incluyó 59 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio. Se analizó la expresión de p53 y del sistema de reparación de desajustes mediante inmunohistoquímica. Se utilizaron pruebas de asociación, con significancia si $p < 0,05$. **Resultados:** p53mut se observó en el 49,2 % de los casos y se asoció con tumores de alto grado ($p = 0,002$) y con estadios avanzados ($p = 0,033$). El sistema de reparación de desajustes estuvo alterado en el 42,4 % de las pacientes, 16 % de ellas con diabetes mellitus ($p = 0,166$). La coexistencia de p53mut y del sistema de reparación de desajustes se identificó en el 15,3 % de los casos, sin correlación significativa entre ambas alteraciones ($p = 0,083$). **Conclusiones:** p53mut se comportó como un marcador de agresividad tumoral, mientras que el sistema de reparación de desajustes representó un subtipo biológico distinto, vinculado a comorbilidad metabólica. La coexistencia fue más frecuente que lo reportado internacionalmente. La inmunohistoquímica demostró ser una herramienta útil y factible para la clasificación molecular en este entorno; su acceso limitado en centros públicos constituye una barrera para su implementación en la práctica clínica.

Palabras Clave: Cáncer de endometrio, p53, Inestabilidad microsatelital, Inmunohistoquímica.

Endometrial cancer: determination of protein P53 and microsatellite instability

ABSTRACT

Objective: To evaluate the immunohistochemical expression of p53 and mismatch repair system deficiency and analyze their relationship with clinical and histopathological characteristics in patients with endometrial cancer at the National Specialized Hospital, Hospital Oncology Service of the Venezuelan Institute of Social Security, between January 2023 and June 2025. **Methods:** A cross-sectional, descriptive, and analytical ambispective

study was conducted; 59 patients diagnosed with endometrial cancer were included. The expression of p53 and mismatch repair system was analyzed by immunohistochemistry. Association tests were used, with significance set at $p < 0.05$. **Results:** p53 mutation was observed in 49.2% of cases and was associated with high-grade tumors ($p = 0.002$) and advanced stages ($p = 0.033$). The metabolic mismatch repair system was altered in 42.4% of patients, 16% of whom had diabetes mellitus ($p = 0.166$). The coexistence of p53mut and the metabolic mismatch repair system was identified in 15.3% of cases, with no significant difference between the two alterations ($p = 0.083$). **Conclusions:** p53mut behaved as a marker of tumor aggressiveness, while the metabolic mismatch repair system represented a distinct biological subtype, linked to metabolic comorbidity. Their coexistence was more frequent than reported internationally. Immunohistochemistry proved to be a useful and feasible tool for molecular classification in this setting; however, its limited access in public centers constitutes a barrier to its implementation in clinical practice.

Keywords: Endometrial cancer, p53, Microsatellite instability, Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE), representa un problema de salud global creciente, como lo evidencian los registros del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), que reportaron un total de 420 368 nuevos casos en 2022. [1] Esta neoplasia muestra una distribución heterogénea, con mayor incidencia en países desarrollados y un aumento anual estimado entre 0,5 % y 1 % en las últimas dos décadas; en Latinoamérica, la incidencia de cáncer endometrial es desde 2,9 a 3,6 por cada 100 000 mujeres. [2]

En el año 2020, se diagnosticaron aproximadamente 33 000 casos nuevos en América Latina y el Caribe. [3] Venezuela no escapa a esta realidad; la Sociedad Anticancerosa de Venezuela en el año 2023 reportó una incidencia de 8,17 por cada 100 000 mujeres, y en el Servicio de ginecología oncológica del Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, este diagnóstico tuvo el segundo lugar de incidencia en patología ginecológica entre los años 2000 y 2015, con un 12 % de casos en una muestra de 1824 historias. [4, 5]

Las proyecciones epidemiológicas subrayan la urgencia del problema, ya que para el año 2025, la Sociedad Americana Contra el Cáncer estima 69 120 nuevos casos y 13 860 mujeres morirán por esta causa. [6]

El CE es definido en la última actualización de tumores ginecológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como neoplasia epitelial maligna que muestra proporciones variables de arquitectura glandular, papilar y sólida, y las células neoplásicas muestran diferenciación endometrioide. [7]

Desde la perspectiva patogénica, la clasificación tradicional de Bokhman, de 1983, [8] distinguió dos tipos: el tipo I, dependiente de estrógenos, asociado a hiperplasia y mejor pronóstico, y el tipo II, no estrogénico, con histologías agresivas como el seroso. Sin embargo, en la última década, el panorama molecular del CE se ha transformado radicalmente. [8]

La clasificación del *Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA, de 2013) describió cuatro subtipos moleculares, redefiniendo la comprensión y abordaje terapéutico de CE. En

esta clasificación se identifica que las mutaciones del p53 se asocian mayormente a carcinomas de alto grado con histologías serosas y/o de células claras, a diferencia de la inestabilidad microsatelital, consecuencia de defectos en los genes del sistema de reparación de desajustes de ácido desoxirribonucleico (ADN), como *MutL Homolog* 1*:* (MLH1), *Post-Meiotic Segregation Increased* 2 (PMS2), *MutS Homolog 2 (*MSH2), MutS *Homolog 6* (MSH6), generando mayor cantidad de mutaciones. [9]

El presente estudio se realizó con el fin de identificar las mutaciones del gen p53 y de inestabilidad microsatelital en las pacientes con cáncer de endometrio tratadas en la institución.

Planteamiento y delimitación del problema

La evaluación quirúrgica y el análisis patológico para determinar la extensión del cáncer de endometrio permiten al médico evaluar los factores pronósticos, como el grado del tumor y la profundidad de la invasión, y aplicar terapias posoperatorias individualizadas de manera que pueda prescribirse radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento complementario. [10, 11]

Sin embargo, la integración del perfil molecular a los grupos de riesgo en las guías clínicas de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), Sociedad Europea de Radioterapia Oncológica (ESTRO), Sociedad Europea de Patólogos (ESP), en el año 2020, [12] y la OMS, en su última publicación, [7] ha permitido optimizar la estratificación de riesgo y personalizar terapias adyuvantes, e incluso proponer la desescalada de tratamientos por la heterogeneidad molecular de esta enfermedad que puede observarse o, por el contrario, identificar los pacientes que tendrán limitada eficacia las terapias convencionales. [7, 9]

En América Latina, la implementación de pruebas moleculares es limitada, por falta de acceso generalizado a métodos de diagnóstico molecular avanzados, como la secuenciación de polimerasa épsilon (POLE) y la evaluación de biomarcadores, que solo están disponibles en algunos centros especializados, lo que dificulta seguir las pautas de las guías internacionales para seleccionar el grupo de riesgo según el perfil molecular. [3]

Estos marcadores son más accesibles para la evaluación mediante inmunohistoquímica en comparación con la secuenciación completa de POLE. Este enfoque aumenta la viabilidad del estudio en un entorno con recursos limitados, permitiendo obtener información valiosa

sobre la implementación de la clasificación molecular sin requerir tecnologías de vanguardia que no estén ampliamente disponibles.

Investigar la incidencia del p53mut y de deficiencia en la reparación de desajustes (MMRd), asociada a inestabilidad microsatelital (IMS) en el CE, en Venezuela, es fundamental para la salud pública y la ausencia de datos locales sobre la prevalencia de los subtipos moleculares (p53mut, MMRd) y su relación con el grado de diferenciación en el país impide la adaptación de protocolos diagnósticos y terapéuticos de precisión. Esta situación podría conducir a tratamientos subóptimos por sobreestimación o subestimación del riesgo en pacientes venezolanas, ya que las decisiones clínicas podrían basarse en datos epidemiológicos y moleculares de otras poblaciones que no son necesariamente representativas de la realidad venezolana, de esta manera se justifica la necesidad de investigar este cáncer en contextos específicos como se ha realizado en otras partes de Latinoamérica con el objetivo de mantener la seguridad oncológica de los tratamientos.

En Venezuela, los centros de salud públicos y privados no cuentan con las herramientas de secuenciación genómica, por lo que determinar el perfil molecular completo es difícil; por ende, los estudios de investigación que determinen la incidencia y la sobrevida de estos pacientes según el perfil molecular son nulos.

Aunque la clasificación molecular del CE, incluyendo los subtipos p53mut y MMRd, es globalmente reconocida por su valor pronóstico y terapéutico, no se dispone de datos detallados sobre la distribución de estos subtipos moleculares en la población venezolana, ni cómo se correlacionan con la incidencia y el grado de diferenciación histológica en este contexto específico

En Venezuela, se puede evaluar el subgrupo de p53mut y MMRd a través de inmunohistoquímica, pero no hay estudios hasta la actualidad que describan la frecuencia con la que se presentan para determinar el pronóstico, es por ello por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál será la clasificación del cáncer de endometrio según las alteraciones del gen p53mut y del MMRd obtenidos por inmunohistoquímica, en pacientes que acudieron al Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, en Caracas, Venezuela, en el periodo enero 2023 a junio 2025?

Justificación e importancia

El tratamiento y el pronóstico del CE, ha sido redefinido a nivel mundial con el conocimiento del perfil molecular; a pesar de estos avances, en Venezuela, la falta de investigaciones sistemáticas que relacionen estas alteraciones moleculares con las características clínicas y patológicas del cáncer de endometrio obstaculiza el desarrollo de terapias personalizadas y dificulta la adaptación del país a las guías internacionales basadas en perfiles moleculares. Por ello, esta investigación es importante a nivel hospitalario ya que facilita la estratificación de riesgo de las pacientes que ameritan tratamiento adyuvante. A nivel estadal, contribuye a optimizar políticas de salud mejorando protocolos terapéuticos y, a nivel nacional, genera evidencia científica que puede compararse con datos internacionales adaptados a la realidad en Venezuela. Los resultados de esta investigación contribuirán a identificar los perfiles moleculares de mayor frecuencia en el país y, además, pondrían en evidencia la importancia de su determinación rutinaria en pacientes con cáncer de endometrio, a fin de planificar mejor el tratamiento adyuvante. Con ello, se benefician las pacientes con el diagnóstico y el personal de salud relacionado, quienes podrán obtener mejores resultados.

Antecedentes

En 2013, en Estados Unidos, Kandoth *et al*. [9] realizó un estudio multiinstitucional con el objetivo de caracterizar el CE de manera integrada genómica, transcriptómica y proteómica, en 373 pacientes, describiendo cuatro subtipos moleculares: POLE ultramutado (mutaciones en la ADN polimerasa ε), inestabilidad de microsatélite (IMS) hipermutado, bajo número de copias (CN-*low*) y alto número de copias (CN-*high*). Esta reclasificación permitió la comprensión de las diferencias significativas entre los tumores endometrioides y serosos, sugiriendo que los pacientes con tumores agresivos podrían beneficiarse de tratamientos personalizados basados en las características moleculares. Con ello, se sentaron las bases para estrategias terapéuticas personalizadas y el diseño de ensayos clínicos basados en alteraciones genómicas específicas, lo que subraya la importancia de integrar datos genómicos en la práctica clínica.

En 2015, Talhouk *et al.* [13] en Canadá, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que adaptaron mediante inmunohistoquímica (IHQ) la clasificación molecular propuesta por el TCGA, en 152 pacientes, de las cuales, 41 (29 %) presentaron alteraciones en la expresión de proteínas del sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR). En este grupo, la

edad promedio de las pacientes fue de 65 años. En cuanto al estadio, la mayor cantidad (24 pacientes) estaban en estadio I, lo que representó el 59 %. Respecto al grado de diferenciación, en 42 % fue grado 3. La histología predominante fue endometrioide (85 %), la invasión linfovascular (LVSI) estuvo presente en el 63 % de los casos; las pacientes con resultados de p53 anormal (p53mut) tuvieron una edad promedio de 71 años, el 56 % de los casos estaban en estadio I (14 pacientes), mientras que el 44 % se encontraban en estadios II, III o IV (17 pacientes). Respecto al grado de diferenciación, el 84 % eran grado 3. La histología predominante fue serosa o mixta en 15 pacientes (60 %), la LVSI estuvo presente en el 58 % de los casos. Los resultados demostraron que la IHQ es una herramienta clave en la clasificación molecular, ya que permite identificar fenotipos específicos de manera eficiente y costo-efectiva. Además, este enfoque facilita la integración del perfil molecular en la estratificación de riesgo, optimizando la selección de terapias personalizadas.

En 2018, en Alemania, Kommoss *et al*. [14] realizaron un estudio cuyo objetivo fue validar el clasificador molecular ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer).* Encontraron que 127 casos (28,1 % del total) fueron subtipo molecular MMRd, cuya histología fue endometrioide en 118 tumores (92,9 %) y no endometrioide en los 9 restantes (7,1 %). La invasión miometrial se distribuyó en 25 pacientes (19,7 %) sin invasión, 44 pacientes (34,6 %) con < 50 % y 58 pacientes (45,7 %) con ≥ 50 %; en pacientes diagnosticadas con el subtipo molecular p53mut, se incluyeron 55 casos (12,2 % del total), la mayoría de los tumores fueron de estadio II-IV, 85,5 % de grado 3 y 72,7 % de histología no endometrioide. Concluyeron que el clasificador molecular ProMisE es reproducible, pragmático y por tanto validado, suministrando los datos para guiar las decisiones en la terapia adyuvante.

En 2018, en Japón, Haruma *et al.* [15] publicaron un estudio con el objetivo de analizar el impacto clínico del CE estratificado por perfiles genéticos de mutaciones: mutaciones en el gen POLE y de IMS, con el fin de identificar subgrupos con significancia pronóstica. En el estudio, 40 pacientes (29,0 % del total de 138) presentaron IMS de los cuales 92,5 % fueron de tipo histológico endometrioide, el 65,0 % tenían más de 60 años. Concluyeron que estos tumores están asociados con un mejor pronóstico en términos de menor riesgo de recurrencia y metástasis distante.

En 2020, en Francia, Beinse *et al*. [16] realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar si una clasificación molecular e inmunohistoquímica del carcinoma endometrial podría mejorar la toma de decisiones en terapias adyuvantes. Encontraron que los tumores TP53-mutados están más asociados con un peor pronóstico en comparación con los tumores MMRd y que hay un beneficio potencial de la quimioterapia en los TP53-mutado. Concluyeron que los tumores clasificados como TP53-mutados están fuertemente asociados con malos resultados, independientemente del riesgo clínico de recaída, y casi un tercio de los pacientes con bajo/intermedio riesgo clínico, podrían haber sido subtratados.

En 2022, en Italia, Betella *et al.* [17] encontraron 77 pacientes (27,7 %) que fueron clasificadas como MMRd y 49 (17,6 %) como p53mut. Con relación a la histología, el 53,1 % de los casos p53mut fueron adenocarcinomas endometrioides, mientras que el 94,8 % de los MMRd correspondieron a este tipo. La invasión miometrial ≥ 50 % se observó en el 49 % de los casos p53mut y en el 32,5 % de los MMRd. La invasión del espacio linfovascular estuvo presente en el 36,7 % de los casos p53mut y en el 24,7 % de los MMRd. En términos de grado de diferenciación, 29 pacientes (59,2 %), de los p53mut fueron alto grado, mientras que el 41,6 % de los MMRd fueron grado 2. Con este estudio, validaron un enfoque escalonado que prioriza la IHQ para MMR/p53 y reserva la secuenciación de POLE solo para casos no clasificables. Este protocolo demostró mantener la precisión diagnóstica mientras optimiza recursos, reduciendo significativamente la necesidad de técnicas complejas y costosas, lo que facilita su implementación clínica incluso en entornos con recursos limitados.

En 2023, en Portugal, González. *et al.* [18] realizaron una investigación con el objetivo de identificar el fenotipo MMRd, en pacientes con CE mediante técnicas inmunohistoquímicas y correlacionar características clínicas y morfológicas con el fenotipo IMS, incluyendo obesidad, subtipo histológico y grado FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). Se detectó en el 22,4 % de las pacientes, siendo más frecuente la pérdida del complejo MLH1-PMS2 (17 %) que del complejo MSH2-MSH6 (5,4 %), El estudio concluyó que el fenotipo IMS, presente en el 22,4 % de las pacientes con (CE), está significativamente asociado con el subtipo endometrioide grado 3 y con pacientes no obesas.

En 2024, en España, Chacón *et al.* [19] realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la tasa de afectación de los ganglios linfáticos centinela (SLN) según los diferentes subtipos moleculares en pacientes con CE en estadio temprano (FIGO 2009 I–II). Encontraron que en el grupo MMRd (581 pacientes, 27,2 %) se observó una mayor tasa de invasión profunda del miometrio (40,1 %); en el grupo p53mut (272 pacientes, 12,7 %), mayor prevalencia de tumores no endometrioides de alto grado (61,4 %) y tumores con invasión linfovascular positiva (31,6 %). El estudio concluyó que existen diferencias significativas en la afectación de los SLN en pacientes con CE en estadio temprano según el perfil molecular. Los subgrupos moleculares p53mut y MMRd están asociados con una mayor tasa de afectación de ganglio linfático centinela (SLN) (12,5 % y 12,4 %, respectivamente), en comparación con otros, como el subtipo sin perfil molecular específico (NSMP) (7,8 %) y POLE-mut (6,3 %).

En 2024, entre Brasil, Argentina y Dinamarca, Blanco *et al.* [3] realizaron un estudio con el objetivo de proporcionar una visión general de los temas más destacados relacionados con el manejo de mujeres con cáncer de endometrio en América Latina, incluyendo las barreras para implementar guías internacionales, y proponer posibles soluciones para mejorar la calidad de atención y optimizar los resultados en el tratamiento de esta enfermedad. Describieron el uso de un algoritmo diagnóstico que prioriza el uso de marcadores IHQ (MMR, p53mut) y parámetros clínico-patológicos, sobre la secuenciación de POLE, reservando el uso de la misma únicamente para casos no clasificables, dada su limitada accesibilidad en los contextos latinoamericanos. Concluyeron que, en América Latina, hay limitaciones en el acceso a pruebas moleculares y tratamientos innovadores, lo que representa un desafío que debe abordarse para garantizar un manejo integral y equitativo.

En 2024, en Colombia, Mayor-Barrera *et al*. [20] realizaron un estudio con el objetivo de determinar el perfil molecular TCGA de pacientes con cáncer de endometrio en Bogotá. Entre 40 mujeres, los resultados mostraron 11 con deficiencia en el sistema MMR (MMRd), el 36,36 % (4 pacientes) tenían histología endometrioide, el 45,45 % (5 pacientes) no endometrioide y el 18,18 % (2 pacientes) mixta. En cuanto al grado histológico, el 9,09 % (1 paciente) era grado 1, el 27,27 % (3 pacientes) grado 2 y el 63,63 % (7 pacientes) grado 3. Respecto al estadio del tumor, el 36,36 % (4 pacientes) estaban en estadio I, el 27,27 % (3 pacientes) en estadio II, el 18,18 % (2 pacientes) en estadio III y el 9,09 % (1 paciente) en

estadio IV. Además, el 54,54 % (6 pacientes) presentaron invasión linfovascular. Por otro lado, de las 10 pacientes con alteración en la proteína p53, el 90 % (9 pacientes) tenían histología endometrioide y el 10 % (1 paciente) no endometrioide; el grado histológico fue 1 en el 20 % (2 pacientes), 2 en 70 % (7 pacientes) y 3 en 10 % (1 paciente). Respecto al estadio, el 90 % (9 pacientes) estaban en estadio I y el 10 % (1 paciente) en estadio II, mientras que el 80 % (8 pacientes) no presentaban invasión linfovascular. La conclusión del estudio fue que el perfil molecular TCGA de las pacientes con cáncer de endometrio es similar al reportado en la literatura. Esto resalta la importancia de comprender la relación entre la estratificación del riesgo y las características clinicopatológicas para evitar el sobretratamiento de las pacientes y para identificar aquellas con alteraciones genéticas, como el síndrome de Lynch, con el fin de orientar terapias dirigidas.

Marco Teórico

El CE se posiciona como la sexta neoplasia maligna más frecuente en la población femenina a nivel global, con una incidencia estimada de 420 368 nuevos casos reportados en 2022. [(1)] Geográficamente, existe disparidad significativa, con mayores tasas en Norteamérica y Europa en comparación con regiones de bajos ingresos, donde ocupa puestos menos relevantes en el perfil de cánceres femeninos. [(1)]

En la región latinoamericana, la incidencia de cáncer de endometrio varía entre 5 y 12 casos por cada 100 000 mujeres. En el caso de Venezuela, el último informe oficial publicado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), en el año 2021, basado en datos del boletín epidemiológico de 2016, reveló que el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad en la población, con una incidencia global del 13,56 %. Dentro de esta categoría, el cáncer de endometrio registró 212 defunciones, concentrándose principalmente en mujeres de 65 a 69 años, según la mortalidad por grupos de edad registrada por el MPPS en 2016. [(4)]

Según proyecciones del Boletín de la Sociedad Anticancerosa, en 2024, se estima que el cáncer de cuerpo uterino presentará una incidencia anual aproximada de 1735 nuevos diagnósticos, con una mortalidad asociada de 394 pacientes en el mismo período. [(4)]

Con respecto a las estadísticas locales, en el Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico del Instituto Venezolano del Seguro Social (SOH-IVSS), antiguo Hospital Oncológico “Padre Machado”, en Caracas, Venezuela, desde 2000 hasta 2015 se registró el

diagnóstico de cáncer de endometrio como el segundo cáncer más frecuente en la paciente con patología ginecológica, con 12 % de incidencia de una muestra de 1824 historias. [5]

Entre los factores de riesgo para CE destacan la obesidad (riesgo relativo: 1,53), la susceptibilidad genética, con mutaciones en genes de reparación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6), la exposición prolongada a estrógenos endógenos o exógenos, la hiperinsulinemia, que actúa como factor independiente, estimulando la proliferación celular endometrial a través de vías como IGF-1 y PI3K/AKT, y la inflamación crónica. [21-25] Además, se describe como factor protector, el uso de anticonceptivos orales, que reduce el riesgo entre 30 % y 40 %. [24]

En un estudio pionero publicado en 1947, Gusberg [25] caracterizó el perfil clínico patológico del cáncer endometrial mediante el análisis histopatológico de muestras poshisterectomía, estableciendo una asociación entre el hiperestrogenismo y la carcinogénesis endometrial. Sus hallazgos, posteriormente respaldados por Way, [26] relacionaron la etiología de este cáncer con factores como el estado menopáusico y la presencia de tumores ováricos feminizantes, lo que sentó las bases para comprender la influencia de los desequilibrios hormonales en la patogénesis de la enfermedad.

Bokhman [8] estableció una dicotomía en la carcinogénesis endometrial: el tipo I (65 %) (hormono-dependiente, de buen pronóstico) y el tipo II (35 %) (independiente de estrógenos, con alta agresividad).

Tras los avances derivados de la secuenciación del genoma humano, las investigaciones en oncología se orientaron hacia la caracterización molecular del cáncer. En este contexto, en 2013 se publicó un estudio que describió el genoma del cáncer de endometrio, estableciendo una clasificación molecular basada en alteraciones genómicas clave. Dicho estudio propuso cuatro categorías principales: polimerasa épsilon (POLE), proteína de reparación de desajustes de ADN (MMRd), proteína p53 mutada (p53mut), sin perfil molecular específico (NSMP). [9]

La polimerasa épsilon, tiene una actividad exonucleasa 3'→5' que permite eliminar nucleótidos mal incorporados durante la síntesis del ADN, reparando la cadena líder y asegurando la estabilidad genómica, lo que evita la proliferación descontrolada. Las mutaciones POLE son detectadas mediante secuenciación de próxima generación, al estar

mutada se reduce su capacidad de corrección de errores durante la replicación del ADN lo que contribuye a la inestabilidad genómica e hipermutación y al desarrollo del cáncer, estos casos suelen tener un mejor pronóstico en comparación con otros tipos de cáncer de endometrio. [27 - 30]

La proteína de reparación de desajustes es una vía biológica clave, formada por diferentes proteínas, entre las más comunes se denominan: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. Su función es corregir de forma oportuna las mutaciones germinales o esporádicas en los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN y el silenciamiento epigenético del promotor del gen MLH1 que debido a hipermetilación generan su ausencia o disfunción y puede llevar a la acumulación de errores durante la replicación del ADN en regiones específicas llamadas microsatélites (secuencias repetitivas de ADN compuestas por repetición de 2 a 10 nucleótidos). [31-34]

Cuando el sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN está defectuoso (MMRd), se produce la IMS, provocando que se acumulen errores durante la replicación del ADN en regiones específicas llamadas microsatélites, que son (repeticiones cortas en tándem). [35, 36]

El diagnóstico de IMS, se realiza mediante tres técnicas principales: 1) analizando la expresión a través de inmunohistoquímica de las proteínas del sistema de reparación de errores MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2; tiene amplia disponibilidad, bajo costo y alta concordancia con PCR (sensibilidad > 90 %); 2) PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y 3) secuenciación de nueva generación (NGS):la interpretación se realiza a través de la tinción retenida (es decir, la competencia MLH1) y se define como inmunorreactividad nuclear difusa dentro de las células neoplásicas. Si al realizar la tinción, alguna es negativa el tumor se considera inestable a microsatélites; se evidencia inmunorreactividad nuclear heterogénea puntiforme, moteada, nucleolar o granular de MLH1 dentro de células neoplásicas, en presencia de un control interno positivo. [37-39]

La detección representa un marcador clave de predisposición hereditaria particularmente en el síndrome de Lynch. Los portadores de este síndrome tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer colorrectal y endometrial con una coexistencia de hasta el 60 %,

además, presentan mayor susceptibilidad a otros tumores como ovárico (12 % - 15 %), gástrico, de intestino delgado y de vías urinarias. [40-42]

La proteína P53, conocida como el guardián del genoma por la prevención de la proliferación de células dañadas o anormales, es una proteína codificada por el gen supresor de tumores (TP53), contiene 393 aminoácidos, su función es estimular en otro gen la producción de proteína p21(detiene el ciclo celular), y esta p21 interactúa con quinasas dependientes de ciclina 2 (cdk2) estimulando el ciclo celular. Cuando p21 forma un complejo con cdk2, la célula no puede dividirse. El daño al ADN puede activar p53, resultando en un rápido aumento en el nivel de p53 en la célula y la activación de p53 como factor de transcripción, el p53 mutante ya no puede unirse al ADN de forma eficaz y, en consecuencia, la proteína p21 no está disponible para actuar como señal de parada de la división celular. Esto causa división de las células de forma incontrolable y se forman tumores. A través de la identificación de anticuerpos en los bloques de tejido de parafina, por IHQ, es confiable identificar mutaciones en el gen TP53 en el CE. [43 - 51]

Existen 4 tipos de patrones de p53mut, el primero es la sobreexpresión mutante donde se observa fuerte positividad nuclear difusa en al menos el 80 % de las células tumorales, está asociado principalmente con mutaciones de cambio de sentido en el dominio de unión al ADN de TP53. En segundo lugar, la ausencia completa donde no hay expresión de p53 en las células tumorales con controles internos positivos (como fibroblastos, linfocitos o células endoteliales), este patrón está relacionado con mutaciones de pérdida de función en TP53. El tercer patrón de mutación es el citoplasmático, que se caracteriza por tinción citoplasmática inequívoca acompañada de tinción nuclear variable. Es un patrón que está asociado con mutaciones que afectan el dominio de localización nuclear de la proteína p53. Y el cuarto patrón es el p53 normal o tipo silvestre (*wild-type*), caracterizado por una mezcla de células negativas, débilmente positivas y fuertemente positivas, este patrón indica ausencia de mutación en el gen TP53; la expresión de p53 en este patrón depende del estado de diferenciación celular y de la actividad proliferativa del tumor. Los patrones de sobreexpresión, ausencia completa y citoplasmático se consideran anormales/aberrantes/tipo mutación, mientras que el patrón tipo silvestre se interpreta como normal. [52]

El cuarto grupo es el subtipo sin perfil molecular específico (NSMP): es un grupo heterogéneo de cáncer endometrial con un pronóstico intermedio, que carece de defectos en la reparación de errores, anormalidades de p53 y variantes patogénicas en el gen POLE. Se caracteriza por alta expresión de receptores de estrógeno y progesterona. [53]

Existe en el CE la posibilidad de encontrar muestras histológicas con más de una característica molecular, y se denominan clasificadores múltiples; se presentan con baja frecuencia, aproximadamente entre el 3 % al 6 % de los carcinomas de endometrio, generalmente en estadios precoz (I–II), y son predominantemente de tipo endometrioide.

La coexistencia se puede presentar con incidencia de MMRd – p53mut (1,8 % de los casos); POLEmut – p53mut (0,9 % de los casos); MMRd – POLEmut – p53mut (0,3 % de los casos); se evidencia baja incidencia porque las mutaciones en TP53 en estos tumores suelen ser eventos secundarios adquiridos durante la progresión del tumor, sin alterar significativamente el perfil molecular del tumor, [51] es por ello que las guías internacionales como la FIGO, [11] proponen clasificar los tumores MMRd – p53mut como MMRd y los tumores POLEmut - p53mut como POLEmut, ya que las características moleculares y el pronóstico están más alineados con estos subtipos. Para los tumores MMRd – POLEmut – p53mut, se sugiere clasificarlos como POLEmut si tienen una mutación POLE patogénica conocida; de lo contrario, clasificarlos como MMRd. [11]

La descripción del perfil molecular se debe asignar como subíndice MMRd o P53mut, así mismo si se conoce la secuenciación de POLE. Ya que el conocimiento del P53 y POLE modifica los estadios iniciales de la clasificación de la FIGO, no sucediendo lo mismo con el MMRd. Sin embargo, en estadios III y IV debe registrarse si se conoce. [11]

Objetivo General

Evaluar las características de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio según las alteraciones del gen p53 y del MMRd, obtenidos por inmunohistoquímica, en pacientes que acudieron al Hospital Especializado Nacional Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, en el periodo enero 2023 a junio 2025.

Objetivos específicos

1. Identificar la frecuencia de alteración de la proteína p53 y del MMRd, obtenidos por inmunohistoquímica.
2. Describir las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, según las alteraciones de la proteína p53 y del MMRd.
3. Asociar las alteraciones de la proteína p53 y del MMRd con las características del tumor.

Aspectos éticos

Para este estudio, se seleccionaron exclusivamente aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital para su realización, enmarcado dentro del cumplimiento de la declaración de Helsinki sobre los principios bioéticos fundamentales para la investigación. El principio de autonomía se aplicó garantizando que la decisión de la paciente fuera informada, libre y voluntaria. La investigadora, proporcionó una explicación clara y completa sobre los objetivos, métodos, beneficios, riesgos y alternativas del estudio, asegurando que comprendiera la información antes de tomar una decisión. Su participación quedó formalizada mediante la firma del consentimiento informado (anexo 1), documento que refleja su aceptación expresa y voluntaria, sin presiones ni coerciones. Asimismo, se le recordó su derecho a retirarse en cualquier momento, sin consecuencias negativas para su atención médica o bienestar. El principio de justicia se garantizó al incluir participantes sin discriminación por edad, etnia o condición promoviendo equidad en la investigación.

El principio de beneficencia se reflejó en la búsqueda de nuevas y óptimas alternativas terapéuticas para prolongar el periodo libre de enfermedad, mientras que el principio de no maleficencia se preservó mediante la confidencialidad de los datos, el manejo ético de la información clínica y la minimización de riesgos.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Es un estudio ambispectivo, transversal, descriptivo y analítico.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, ingresados al Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS, durante el periodo de enero 2023 junio 2025. La muestra no probabilística intencional estuvo conformada por 59 pacientes con cáncer de endometrio que acudieron al servicio de ginecología oncológica en la institución antes mencionada y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de endometrio con histología endometrioide, células claras, carcinosarcoma, seroso, mucinoso, mixto.
- Bloque celular de la muestra histológica disponible.

- Intervención quirúrgica realizada en la institución.

Criterios de exclusión

- Pacientes con neoplasia maligna múltiple.
- Historias médicas no localizables.

Procedimiento

A través del sistema de registro epidemiológico del SOH-IVSS, se identificaron las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión que fueron intervenidas quirúrgicamente por el servicio de ginecología oncológica con diagnóstico de cáncer de endometrio desde enero 2023 hasta junio 2025. Se les explicó en qué consistió el estudio y expresaron su voluntad a través de la firma del consentimiento informado (anexo 2). Se solicitaron los bloques de parafina de la biopsia de endometrio, tomada con cánula de Novak, cánula de Pipelle, histeroscopia o de la biopsia operatoria, y se enviaron al patólogo elegido para realizar la inmunohistoquímica con identificación de P53mut y MMRd; dicho resultado se procedió a plasmar en conjunto con los datos epidemiológicos, clínicos y características del tumor, en el instrumento de recolección de datos diseñado específicamente para este estudio (anexo 2). Dicho instrumento fue una hoja de recolección que permitió la sistematización de las variables de interés.

Tratamiento estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó métodos descriptivos que permitieron resumir y visualizar los datos obtenidos como medidas de tendencia central para variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. La asociación entre variables nominales se hizo utilizando chi cuadrado y entre variables cuantitativas con T de *Student*. Los resultados se presentaron mediante tablas de frecuencia para organización de la información cuantitativa y cualitativa y gráficos para representar proporciones y composiciones porcentuales de las variables categóricas. Se utilizaron pruebas de asociación, con significancia si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y junio de 2025, se incluyeron en el estudio pacientes 59 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio atendidas en el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. Se analizaron las alteraciones de la proteína p53 y la deficiencia en la reparación de desajustes (MMRd) mediante técnicas de inmunohistoquímica, así como las características clínicas y patológicas de cada caso.

En la tabla 1 se observa la distribución de las pacientes según la presencia de alteraciones en la proteína p53 y en el sistema de reparación de desajustes (MMRd). La alteración de la proteína p53 estuvo presente en 29 pacientes (49,2 %), mientras que 30 pacientes (50,8 %) presentaron expresión normal. En cuanto a la deficiencia en el sistema de reparación de desajustes, se identificó MMRd alterada en 25 pacientes (42,4 %) y MMRd normal en 34 pacientes (57,6 %).

El análisis conjunto de ambas alteraciones mostró que 45 pacientes (76,3 %) presentaron alteración de por lo menos uno de los marcadores, p53 y/o MMRd, mientras que 14 pacientes (23,7 %) no presentaron ninguna alteración. Es decir, en 9 casos (15,3 %) hubo alteración

simultánea de ambos genes. La alteración de los marcadores no produjo una asociación significativa.

La tabla 2 presenta la distribución de las características clínicas de las pacientes según la expresión de la proteína p53. La edad media de las pacientes con la proteína p53 normal fue 62,5 ± 11,02 años y la de las pacientes con la proteína p53 alterada fue 65,4 ± 9,43 años (p = 0,280). En ambos grupos, predominaron las pacientes mayores de 50 años: 27 (90,0 %) del primer grupo y 29 del segundo (100 %) (p = 0,310). Respecto al peso, la media para la proteína p53 normal fue 70,5 ± 13,2 Kg y cuando estuvo alterada fue 71,3 ± 16,07 Kg (p = 0,833); la distribución fue similar en ambos grupos, con 25 (83,3 %) y 22 (75,9 %) pacientes con más de 60 Kg (p = 0,613). La talla media fue 152,9 ± 6,68 m con el marcador normal y 155,3 ± 10,58 m con el mismo alterado (p = 0,291); predominaron pacientes de talla menor a 1,60 m (p = 0,298). El índice de masa corporal (IMC) mostró un predominio de valores elevados en ambos grupos, (IMC ≥ 30: 50,0 % en p53 normal y 134,5 % en p53 alterada). Entre las comorbilidades diagnosticadas, la más frecuente fue la hipertensión arterial, y hubo 8 (26,7 %) casos del primer grupo y 12 (41,4 %) del segundo sin ninguna comorbilidad (p = 0,515).

La distribución de las pacientes según las características clínicas y el estatus del gen de deficiencias en la reparación de desajustes, se muestra en la tabla 3. La media de edad fue 63,5 ± 11,25 años y 64,6 ± 8,99 años, para el gen normal y alterado, respectivamente (p = 0,691). Igual que lo que ocurrió con el p53, la mayoría tenían más de 50 años: 32 (94,1 %) del grupo con MMRd normal y 24 (96,0 %) del grupo con alterado (p = 0,677). La media de peso fue 69,9 ± 15,03 Kg y 72,4 ± 14,07 Kg, en cada grupo (p = 0,511), sin diferencias en la distribución entre los grupos (p = 0,727). La media de talla fue significativamente menor entre las pacientes con el MMRd normal, 156,3 ± 9,57 m y 151,2 ± 6,82 m (p = 0,027), pero la distribución fue homogénea, con la mayoría de las pacientes con tallas menores a 1,60 m (p = 0,217). En consecuencia, tampoco hubo diferencias entre los grupos (normal y alterado) según el IMC (p = 0,420). En cuanto a comorbilidades, la distribución también fue homogénea; la diabetes mellitus se presentó exclusivamente en el grupo con MMRd alterada (4 pacientes; 16,0 %); 13 (38,2 %) y 7 (28,0 %) pacientes, respectivamente, negaron alguna comorbilidad (p = 0,166).

Se evaluó la asociación de las características del tumor con la normalidad o no de ambos genes. En la tabla 4 se distribuyen con relación al gen p53. El tipo histológico más frecuente en ambos grupos fue el endometrioide (86,7 % en p53 normal y 58,6 % en p53 alterada). Los tumores serosos, carcinosarcoma y de células claras fueron más frecuentes en el grupo con p53 alterada ($p = 0,105$). La infiltración miometrial fue menor a 50 % en 19 (63,3 %) pacientes con p53 normal y en 75,9 % con p53 alterado. Respecto al grado de diferenciación, se observó una mayor proporción de tumores de bajo grado (G1 y G2) en el grupo con p53 normal: 5 (16,7 %) G1 y 19 (63,3 %) G2, mientras que los tumores de alto grado (G3) fueron más frecuentes en el grupo con p53 alterada con 19 pacientes (65,5 %) ($p = 0,002$). La invasión linfovascular estuvo predominantemente ausente en ambos grupos ($p = 0,514$). En cuanto al estadio FIGO, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,033$), observándose 16 (53,3 %) pacientes con estadio I en el grupo con p53 normal y 15 (51,7 %) con estadio III y IV en el grupo con p53 alterada ($p = 0,033$).

Finalmente, en la tabla 5 se presentan las características tumorales según la alteración de MMRd. El tipo histológico endometrioide fue el más frecuente en ambos grupos (67,6 % en MMRd normal y 80,0 % en MMRd alterada). La infiltración miometrial predominante fue menos de 50 % en ambos grupos ($p = 0,352$). En MMRd normal, predominaron las lesiones G3 (17 casos; 50,0 %) y cuando estuvo alterado predominaron las lesiones G2 (14 casos; 56,0 %) ($p = 0,166$). La invasión linfovascular se distribuyó homogéneamente entre los grupos, estando ausente en el 73,5 % y el 84 %, respectivamente ($p = 0,408$); tampoco hubo asociación entre el estadio y la alteración de la MMRd.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye uno de los primeros esfuerzos en Venezuela orientados a describir la distribución de las características moleculares más relevantes en cáncer de endometrio p53mut y MMRd, utilizando inmunohistoquímica como metodología accesible y reproducible en entornos con recursos limitados. Aunque el título del estudio hace referencia a la "inestabilidad microsatelital", la metodología empleada evaluó específicamente MMRd mediante inmunohistoquímica de MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6. Si bien la MSI y MMRd están estrechamente relacionadas y la pérdida de expresión de proteínas MMRd constituye un marcador indirecto y altamente correlacionado de MSI, la presente investigación no incluyó pruebas moleculares basadas en PCR o secuenciación para confirmar MSI. [33,49] La aproximación inmunohistoquímica utilizada, sin embargo, es la estrategia recomendada por guías internacionales como ESGO/ESTRO/ESP, [12] para la clasificación molecular práctica en entornos con recursos limitados, y representa un método válido, reproducible y clínicamente relevante para inferir el estado funcional del sistema

MMR. [12] Por ello, aunque el título mantiene el término clásico "inestabilidad microsatelital", los resultados y conclusiones se fundamentan en el perfil MMRd, que constituye la herramienta utilizada en la práctica clínica actual para estratificación molecular y toma de decisiones terapéuticas en cáncer de endometrio. De esta manera los hallazgos obtenidos permiten contrastar la realidad local con la evidencia internacional y ofrecen información de valor clínico para la estratificación de riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

La frecuencia de p53 alterada en esta cohorte (49,2 %), fue considerablemente mayor que la reportada por, Betella *et al.,* [17] en 2022, quienes identificaron esta alteración en el 17,6 % de su cohorte, y se alinea con lo descrito por Beinse *et al*., [16] en 2020, quienes describen que la frecuencia aumenta en centros de referencia y en tumores de alto grado. Esta tendencia coincide con el perfil de pacientes de la investigación, donde los casos de p53mut tuvieron mayor asociación con tumores de alto grado 65,5 % ($p = 0,002$), y mayor frecuencia de estadios avanzados (III-IV), lo que confirma que este subtipo mantiene en nuestra población la misma conducta biológica descrita internacionalmente. En relación con la distribución histológica, el tipo más frecuente en esta cohorte fue el carcinoma endometrioide, hallazgo concordante con la encontrada por Mayor-Barrera *et al*. [20] y Blanco *et al.,* [3] ambos en 2024, que describen que en Latinoamérica los tumores endometrioides siguen siendo el subtipo predominante incluso cuando existe agresividad molecular. En Europa, según se observa en los estudios de Chacón *et al.,* [19] Betella *et al.* [17] y Beinse *et al*., [16] el grupo p53mut está representado principalmente por el tipo histológico seroso. Por lo tanto, la predominancia del tipo endometrioide en este estudio refleja el comportamiento conocido de esta neoplasia, mientras que el incremento proporcional de tumores serosos en el grupo p53mut concuerda con la biología molecular descrita en la literatura.

Por otra parte, la prevalencia de MMRd se identificó en 42,4 % de las pacientes. Dentro del grupo MMRd alterado, la mayoría de los tumores correspondieron al tipo histológico endometrioide, siendo el patrón histológico que coincide directamente con el estudio de González *et al.,* [18] en 2023, quienes destacan que su presencia no se asocia necesariamente con tumores anatómicamente más agresivos. Blanco *et al.,* [3] en 2024, muestran que MMRd es un subtipo frecuente en tumores endometrioides.

Otro elemento que destaca en los resultados es la ausencia de correlación entre MMRd y características patológicas clásicas como LVSI y grado de diferenciación, ni invasión miometrial y estadificación avanzada, relacionado con lo descrito por González. *et al.* [18] y Blanco *et al.,* [3] quienes destacan que MMRd no tiene un comportamiento anatómico uniforme, sino altamente variable. Esto está en consonancia con el estudio de Mayor-Barrera *et al*., [20] quienes describen que la población latinoamericana presenta amplia heterogeneidad en el grado de diferenciación de pacientes con MMRd, y Blanco *et al.,* [3] quienes muestran que MMRd es independiente del grado de diferenciación, así como del estadio, lo que refuerza la necesidad de evaluar estos marcadores en todas las pacientes, independientemente de la histología o estadio, especialmente por su impacto en el tamizaje de síndrome de Lynch, así como implicaciones terapéuticas en un contexto donde los inhibidores de puntos de control inmunológico han demostrado eficacia, según lo descrito en FIGO 2023 [11] y ESGO-ESTRO-ESP. [12]

En las comorbilidades se evidenció que hay mayor frecuencia de diabetes mellitus en las pacientes con MMRd alterado, aunque no alcanzó significancia estadística. Esto se relaciona directamente con lo descrito por Haruma *et al.,* [15] en 2018, quienes describen que la hipermetilación de MLH1 (principal causa de MMRd esporádico) tiene relación con inflamación crónica, resistencia a la insulina y estrés oxidativo con la pérdida funcional de proteínas de reparación de ADN.

En la institución, la coexistencia de alteraciones de p53mut y MMRd se observó en el 15,3 % de los casos, una proporción mayor a la reportada en los estudios realizados por Kandoth *et al*., [9] en 2013, Talhouk *et al.,* [13] en 2015, Kommoss *et al*., [14] en 2018 y Betella *et al.,* [17] en 2022, quienes describen frecuencias entre 1,8 % y 6 %. Este comportamiento puede explicarse por el carácter de centro de referencia de la institución, que concentra tumores de mayor complejidad. No se encontraron estudios en Latinoamérica que reporten la presencia de las alteraciones de forma simultánea. La coexistencia MMRd–p53mut suele representar un fenómeno biológico donde la mutación de la proteína p53 aparece como evento secundario durante la progresión tumoral, sin modificar el fenotipo dominante; por ello, las guías FIGO 2023 [11] y ESGO-ESTRO-ESP [12] recomiendan clasificar estos casos según el componente MMRd, dado que es el marcador pronóstico relevante. En consonancia con este concepto, en el estudio no se encontró asociación significativa entre ambas alteraciones (p = 0,083), lo que

refuerza que la presencia simultánea de p53mut no modifica el comportamiento clínico del subtipo MMRd. En conjunto, estos hallazgos indican que la presencia de esta coexistencia se debe al perfil biológico y metabólico de la población evaluada, dado por obesidad, diabetes mellitus, alta presencia de p53mut incluso en histologías endometrioides y mezcla de patrones moleculares desde estadios tempranos de la enfermedad, más que por el estadio clínico al momento del diagnóstico.

En conjunto, los resultados del estudio evidencian una carga considerable de alteraciones moleculares detectables por inmunohistoquímica, donde p53mut se comporta como un marcador de agresividad tumoral al asociarse significativamente con alto grado histológico y estadios FIGO [(11)] avanzados, mientras que MMRd refleja un perfil biológico distinto, más relacionado con factores metabólicos como la diabetes mellitus y sin correlación con grado de diferenciación, infiltración miometrial, LVSI o estadio.

Además, la coexistencia de ambas alteraciones, aunque más frecuente que lo descrito internacionalmente, mantiene el patrón molecular esperado, predominando funcionalmente el fenotipo MMRd. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la clasificación molecular basada en p53 y MMRd es aplicable, útil y clínicamente relevante, permitiendo una mejor comprensión del comportamiento tumoral y ofreciendo soporte para una estratificación pronóstica mas precisa y un manejo terapéutico individualizado.

Este trabajo, además de aportar datos locales inéditos, evidencia la factibilidad de implementar protocolos de clasificación molecular basados en inmunohistoquímica, que se consolida como una herramienta efectiva, accesible y de alta concordancia para la identificación de los subtipos moleculares más relevantes del cáncer de endometrio, permitiendo una clasificación más precisa sin necesidad de secuenciación genómica, alineados con estándares internacionales; aunque la inmunohistoquímica para p53 y MMR es más accesible que otros métodos moleculares, estas pruebas no están disponibles de forma rutinaria en los centros públicos del país y deben ser costeadas por las pacientes. Esto limita su aplicación amplia y equitativa en Venezuela, ya que solo quienes pueden asumir el costo tienen acceso a la clasificación molecular, lo que retrasa su incorporación como herramienta estándar en la estratificación pronóstica del cáncer de endometrio.

Se concluye que:

1. p53mut estuvo presente en casi la mitad de las pacientes (49,2 %), asociándose significativamente con alto grado histológico, estadios FIGO avanzados, lo que confirma su valor como marcador de mal pronóstico.
2. MMRd se observó en 42,4 % de los casos, una proporción mayor a la descrita en países desarrollados, lo cual podría reflejar características biológicas particulares de la población venezolana; así mismo, se evidenció que es un subtipo predominantemente relacionado con factores metabólicos, sin mostrar asociación con parámetros anatomopatológicos.
3. La coexistencia de alteraciones p53mut y MMRd ocurrió en el 15,3 % de los casos, y aunque fue más frecuente que lo descrito internacionalmente, su comportamiento siguió la lógica molecular, sin evidencia significativa entre ambas alteraciones.

Se recomienda

1. Implementar la inmunohistoquímica para p53 y MMR en forma rutinaria en todos los casos de cáncer de endometrio atendidos en el país, como parte del estándar diagnóstico y de estratificación de riesgo.
2. Crear en los hospitales de referencia protocolos institucionales que integren la clasificación molecular con la estratificación tradicional (FIGO 2023 + ESGO/ESTRO/ESP), garantizando decisiones terapéuticas más precisas.
3. Establecer alianzas con laboratorios nacionales que permitan ampliar el acceso a secuenciación POLE.
4. Implementar registros nacionales multicéntricos que permitan evaluar la prevalencia real de los subtipos moleculares en Venezuela y su relación con desenlaces clínicos, ofreciendo datos comparables con estándares internacionales.
5. Promover investigaciones futuras que evalúen la respuesta al tratamiento adyuvante según perfil molecular, especialmente en los grupos p53mut y MMRd, dada su relevancia terapéutica para el uso de quimioterapia e inmunoterapia.
6. Considerar la integración progresiva de herramientas de medicina de precisión, incluso en contextos de recursos limitados, priorizando aquellos marcadores con mayor impacto clínico y mejor relación costo-beneficio.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Académico, Dr. Sc. Franco Calderaro Di Ruggiero, tutor de este trabajo, por su guía, acompañamiento académico y por la dedicación con la que orientó el desarrollo de esta investigación. Su experiencia y rigor científico fueron fundamentales para culminar este estudio.

A la Dra. Mireya González, por su asesoría en la estructura metodológica, sus observaciones precisas y su compromiso en garantizar la calidad técnica del trabajo, contribuyendo de manera esencial al orden y claridad de la investigación.

Al estadista Dr. Yorman Paredes, por su colaboración en el análisis y procesamiento de los datos.

A la unidad de anatomía patológica, Dr. Ángel Reyes, por recibir y procesar las muestras de las pacientes con profesionalismo y eficiencia, permitiendo la obtención de los estudios inmunohistoquímicos indispensables para esta tesis.

A todos quienes brindaron apoyo directo durante la ejecución de este proyecto académico, gracias por hacer posible la culminación de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, *et al*. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [consultado en octubre 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today.
2. Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q, *et al.* Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. Gynecol Oncol. 2021; 161(2):573-580. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.036.
3. Blanco A, Nogueira-Rodrigues A, Carvalho F, Giornelli G, Mirza M. Management of endometrial cancer in Latin America: raising the standard of care and optimizing outcomes. Int J Gynecol Cancer. 2024;34(8):1263-1272. DOI: 10.1136/ijgc-2023-005017.
4. Villalta D, Sajo-Castelli A, Araya L, Ovalles P. Boletín General. Sociedad Anticancerosa de Venezuela [Internet]. Caracas: SAV; 2023 [consultado en octubre 2024]. Disponible en: https://www.cancervenezuela.org.

5. Lobo J, Calderaro F, Jurado J, Escalona S, López A, Diaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Rev Venez Oncol [Internet]. 2019 [consultado en octubre de 2024]; 31(1):16-23 Disponible en: Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/3756/375657637005/375657637005.pdf
6. Estadísticas importantes sobre el cáncer de endometrio [Internet] Atlanta: American Cancer Society; 2024 [consultado en marzo 2025]. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-endometrio/acerca/estadisticas-clave.html
7. Clasificación de tumores de ovario 5ta edición [Internet]. Ginebra: World Health Organization/International Agency For Research on Cancer; 2020 [consultado en marzo 2025]. Disponible en: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020
8. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983;15(1):10-7. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
9. Kandoth C, Schultz N, Cherniack A, Akbani R, Liu Y, Shen H, *et al.*; Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013; 497(7447):67–73 DOI:10.1038/nature12113.
10. Creasman W, Morrow C, Bundy B, Homesley H, Graham J, Heller P. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987; 60(8): 2035-2041. DOI: 10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035:aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8.
11. Berek J, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, *et al*. Endometrial cancer staging subcommittee, FIGO women's cancer committee. figo staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 34(5): e85. DOI: 10.1002/ijgo.14923.
12. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M, Marnitz S, *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021; (1):12-39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230.
13. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, *et al.* A clinically applicable molecular-based. classification for endometrial cancers. Br J Cancer. 2015; 113(2):299-310. DOI: 10.1038/bjc.2015.190.
14. Kommoss S, McConechy M, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, *et al.* Final validation of the promise molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol. 2018;29(5):1180-1188. DOI: 10.1093/annonc/mdy058.
15. Haruma T, Nagasaka T, Nakamura K, Haraga J, Nyuya A, Nishida T, *et al.* Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability. PLoS One. 2018;13(4):e0195655. DOI: 10.1371/journal.pone.0195655.
16. Beinse G, Rance B, Just P, Izac B, Letourneur F, Saidu N, *et al*. Identification of TP53 mutated group using a molecular and immunohistochemical classification of endometrial

carcinoma to improve prognostic evaluation for adjuvant treatments. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(5):640-647. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000871.

17. Betella I, Fumagalli C, Rafaniello R, Schivardi G, De Vitis, Achilarre M, *et al*. A novel algorithm to implement the molecular classification according to the new ESGO/ESTRO/ESP 2020 guidelines for endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(8):993-1000. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003480.
18. González V, Cabrera G, Loro J. Estudio de factores clínicos y anatomopatológicos en la implementación del diagnóstico de cáncer de endometrio con fenotipo de inestabilidad de microsatélites: Modelo predictivo [tesis en Internet]. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2023 [consultado 12 junio de 2024]. Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/126980
19. Chacón E, Boria F, Lyer R, Fanfani F, Malzoni M, Bretová P, *et al*. SENECA study: staging endometrial cancer based on molecular classification. Int J Gynecol Cancer. 2024; 34(9):1313-1321. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005711.
20. Mayor-Barrera A, Puentes L, Mora E, Luna-Caffroni J, Carvajal-Veloza J, Daza D**,** *et al.* Perfil molecular de cáncer de endometrio en mujeres de Bogotá D.C., Colombia. Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(2):77-84. DOI: 10.24875/RECHOG.23000110
21. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003;348(17):1625-38. DOI: 10.1056/NEJMoa021423.
22. Megan E, McDonald. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019; 46(1):89-105. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.006.
23. Oaknin A, Bosse T, Creutzberg C, Giornelli G, Harter P, Joly F, *et al*. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,treatment and follow-up5. ESMO Guidelines. Ann Oncol. 2022; 33(9):860-877. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
24. Karen H, Lu M, Russell R. Broaddus. Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(21):2053-2064. DOI: 10.1056/NEJMra1514010.
25. Gusberg S. Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 1947; 54(6):905-27. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)39706-x.
26. Way S. The aetiology of carcinoma of the body of the uterus. BJOG. 1954; 61(1): 46-58. DOI:10.1111/j.1471-0528.1954.tb07443.x
27. Zahurancik W, Suo Z. Kinetic investigation of the polymerase and exonuclease activities of human DNA polymerase e holoenzyme J Biol Chem. 2020; 295(50):17251-17264. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013903.
28. Strauss J, Pursell Z. Replication DNA polymerases, genome instability and cancer therapies. NAR Cancer. 2023; 28(3):zcad033. DOI: 10.1093/narcan/zcad033.
29. Barbari S, Kane D, Moore E, Shcherbakova P. Functional Analysis of Cancer-Associated DNA polymerase ε variants in saccharomyces cerevisiae. G3 (Bethesda). 2018; 8(3):1019-1029. DOI: 10.1534/g3.118.200042.

30. Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer: Opportunities for precision oncology in a changing landscape. Cancer. 2022; 128(15):2853-2857. DOI: 10.1002/cncr.34328.

31. Boland C, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology.2010; 138(6):2073-2087.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.

32. Watson P, Vasen H, Mecklin J, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen H, *et al.* The Risk of Extra-colonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome. Int J Cancer, 2008; 123(2): 444–449. DOI: 10.1002/ijc.23508.

33. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. Cell Res. 2008; 18(1):85-98. DOI: 10.1038/cr.2007.115.

34. López C, Casarez F, Touceiro M, García G. Marcadores inmunohistoquímicos de inestabilidad microsatelital para la tipificación del cáncer colorrectal. Aspectos claves para la interpretación por el patólogo. Acta Méd [Internet]. 2022 [consultado julio de 2025];23(4). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/314.

35. PathologyOutlines.com website [Internet]. Bell P, Findeis-Hosey J. Microsatellite instability pathway; 2025 [consultado julio de 2025] Disponible en: https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormolecularmicrosatellite.html

36. Zwaenepoel K, Holmgaard D, De W, Maes V, Weyn C, Lambin S, *et al.* Clinical performance of the Idylla MSI test for a rapid assessment of the DNA microsatellite status in human colorectal cancer. J Mol Diagn. 2020; 22(3):386-395. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.12.002.

37. Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. J Gastroenterol. 2020; 55(1):15-26. DOI: 10.1007/s00535-019-01620-7.

38. Torlakovic EE, Nielsen S, Francis G, Garratt J, Gilks B, Goldsmith JD, *et al.* Standardization of positive controls in diagnostic immunohistochemistry: recommendations from the International Ad Hoc Expert Committee. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23(1):1-18. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000163.

39. Loughrey M, Dunne P, Coleman H, McQuaid S, James JA. Punctate MLH1 mismatch repair immunostaining in colorectal cancer. Histopathology.2019;74(5):795-797. DOI: 10.1111/his.13780.

40. Watson P, Vasen H, Mecklin J, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen H, *et al.* The Risk of Extra-colonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome. Int J Cancer, 2008;123(2): 444–449.DOI: 10.1002/ijc.23508.

41. Hashmi A, Mudassir G, Hashmi R, Irfan M, Asif H, Khan E, *et al.* Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(9):2601-2606. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.

42. McConechy M, Talhouk A, Li-Chang H, Leung S, Huntsman D, Gilks C, *et al.* Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol. 2015; 137(2):306-10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541.

43. Yano M, Ito K, Yabuno A, Ogane N, Katoh T, Miyazawa M, *et al*. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma, Mod Pathol.2019;32(7):1023-1031. DOI: 10.1038/s41379-019-0220-1.

44. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature. 1992;358(6381):15-6. DOI: 10.1038/358015a0.

45. Levine A, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nat Rev Cancer. 2009;9(10):749-58. DOI: 10.1038/nrc2723.

46. Genes y Enfermedades. La proteína supresora tumoral p53 [Internet]. Ciudad: Centro Nacional de Información Biotecnológica (EE. UU.). 1998 [consultado en abril de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22268/

47. Levine A. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell. 1997;88(3):323-31. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81871-1.

48. Vaziri E, Imboden S, Rau T, Epstein E, Petta T, Walia S, *et al*. p53 Abnormal (Copy Number High) Endometrioid Endometrial Carcinoma Has a Prognosis Indistinguishable from Serous Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2024; (5):515-526. DOI: 10.1097/PGP.0000000000001012.

49. Singh N, Piskorz A, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton J, *et al.* p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. J Pathol. 2020;250(3):336-345. DOI: 10.1002/path.5375.

50. Vermij L, Léon-Castillo A, Singh N, Powell M, Edmondson R, *et al.* Genestie C. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. Mod Pathol. 2022;35(10):1475-1483. DOI: 10.1038/s41379-022-01102-x.

51. Köbel M, Ronnett B, Singh N, Soslow R, Gilks C, McCluggage W. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. Int J Gynecol Pathol. 2019; 1(1)S123-S131. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000488.

52. Galant **N**, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek L, Grenda A. Molecular classification of endometrial cancer and its impact on therapy selection. Int J Mol Sci. 2024;25 (11):5893. DOI: 10.3390/ijms25115893.

53. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, *et al*. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. J Pathol. 2020;250(3):312-322. DOI: 10.1002/path.5373.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Responsable: Claudia Leal

TÍTULO: **CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL**

Entiendo que:

1. Al participar o no en este estudio tendré el beneficio de contar con la asistencia que se presta en Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Especializado Nacional Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS si fuese necesario. No recibiré beneficios materiales y/o económicos.
2. Cualquier pregunta que desee o quiera hacer con relación a mi participación en el presente estudio deberá ser contestada por la Dra. Claudia Leal.
3. Podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin dar explicaciones, sin que esto me perjudique de manera alguna.
4. Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a

menos que mi identidad sea solicitada por la ley.

5. Mi consentimiento esta dado voluntariamente en plena facultad de mis sentidos, sin que haya sido forzada u obligada.
6. Está garantizada la atención médica y tratamiento, que no serán retrasados participe o no en este estudio, por parte del Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Especializado Nacional Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS y de cualquier otro servicio de este centro si fuese necesario, ingrese o no al estudio.

Yo, Sra._____
CI:_____, doy consentimiento para que mi información clínica sea documentada de manera confidencial y sirvan de datos científicos en la realización del trabajo especial de grado titulado: **CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL**. Se me ha facilitado una hoja informativa habiendo comprendido el significado de esta investigación, garantizando además que no he recibido ninguna compensación económica y habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas a través de una entrevista con el investigador. Estoy informada y de acuerdo con hacer las determinaciones de p53mut y MMRd, según es necesario para la investigación. He tomado la decisión de manera libre y voluntaria. Así mismo, he sido informada que el estudio busca mediante técnicas de inmunohistoquímica entender las características clínicas y moleculares del cáncer de endometrio, con fines exclusivamente científicos.

Caracas / /2025

Paciente: Investigador:

C.I.: _____ CI _____

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÁNCER DE ENDOMETRIO: DETERMINACIÓN DE P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL EN VENEZUELA

C.I./N.H.: _____. Edad: _____. Paciente operada año 2023__ 2024__ 2025__

Observaciones:

Peso	○ _____Kg	
Talla	○ m	
IMC	○ _____Kg/m^2	
COMORBILIDADES	○ Diabetes ○ Hipertensión ○ Asma ○	
TIPO HISTOLÓGICO	○ Endometrioide ○ mucinoso ○ Células claras ○ Carcinosarcoma	○ Indiferenciado ○ Neuroendocrino ○ Carcinoma mixto
Infiltración miometrial	<50% >50%	
Invasión linfovascular	Si No	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA	G1 G2 G3	
Estadio FIGO 2023	IA IA1 IA2 IA3 IB IC IIA IIB IIC	IIIA1 IIIA2 IIIB1 IIIB2 IIIC IVA IVB IVC
P53abn	Si:	No:
INESTABILIDAD MICROSATELITAL deficiente	Si:	No:

Tabla 1

Distribución de pacientes con cáncer de endometrio según la frecuencia de alteración de la proteína p53 y de deficiencia en la reparación de desajustes

Tipo de alteración	n	%	*p*
Ambas			0,568
Con alteración de p 53 y MMRd	45	76,3	
Sin alteraciones	14	23,7	

Proteína p53			0,309
Con alteración	29	49,2	
Sin alteración	30	50,8	
MMRd			0,324
Con alteración	25	42,4	
Sin alteración	34	57,6	

Tabla 2

Distribución de las características clínicas de las pacientes según las alteraciones de la p53

Características clínicas	Proteína p53 normal n = 30		Proteína p53 alterada n = 29		*p*
	n	%	n	%	
Edad (años)					0,310
30 – 39	1	3,3	0	0,0	

40 – 49	2	6,7	0	0,0	
50 - 59	12	40,0	8	27,6	
60 – 69	8	26,7	11	37,9	
≥ 70	7	23,3	10	34,5	
Peso Kg					0,613
< 60	5	16,7	7	24,1	
60 – 75	15	50,0	11	37,9	
> 75	10	33,3	11	37,9	
Talla m					0,298
< 1,60	25	83,3	21	72,4	
1,60 – 1,70	5	16,7	6	20,7	
> 1,75	0	0,0	2	6,9	
IMC Kg/m2					0,177
< 18,5	0	0,0	1	3,4	
18,5 – 24,9	2	6,7	7	24,1	
25 – 29,9	13	43,3	11	37,9	
30 y más	15	50,0	10	34,5	
Comorbilidades					0,515
Diabetes mellitus	3	10,0	1	3,4	
Hipertensión arterial	15	50,0	13	44,8	
Asma bronquial	3	10,0	1	3,4	
Otras	1	3,3	2	6,9	
Ninguna	8	26,7	12	41,4	

Tabla 3

Distribución de las características clínicas de las pacientes según las alteraciones del gen de deficiencia en la reparación de desajustes

Características clínicas	MMRd normal n = 34		MMRd alterada n = 25		*p*
	n	%	n	%	

Edad (años)					0,677
< 30	0	0,0	0	0,0	
30 – 39	1	2,9	0	0,0	
40 – 49	1	2,9	1	4,0	
50 - 59	10	29,4	10	40,0	
60 – 69	13	38,2	6	24,0	
≥ 70	9	26,5	8	32,0	
Peso Kg					0,727
< 60	8	23,5	4	16,0	
60 – 75	15	44,1	11	44,0	
> 75	11	32,4	10	40,0	
Talla m					0,217
< 1,60	24	70,6	22	88,0	
1,60 – 1,70	8	23,5	3	12,0	
> 1,75	2	5,9	0	0,0	
IMC Kg/m2					0,420
< 18,5	1	2,9	0	0,0	
18,5 – 24,9	6	17,6	3	12,0	
25 – 29,9	11	32,4	13	52,0	
30 y más	16	47,1	9	36,0	
Comorbilidades					0,166
Diabetes mellitus	0	0,0	4	16,0	
Hipertensión arterial	16	47,1	12	48,0	
Asma bronquial	3	8,8	1	4,0	
Otras	2	5,9	1	4,0	
Ninguna	13	38,2	7	28,0	

Tabla 4

Distribución de las características del tumor según las alteraciones de la p53

Características del tumor	Proteína p53 normal n = 30		Proteína p53 alterada n = 29		*p*
	n	%	n	%	
Tipo histológico					0,105

Endometrioide	26	86,7	17	58,6	
Células claras	0	0,0	2	6,9	
Carcinosarcoma	1	3,3	2	6,9	
Seroso	1	3,3	6	20,7	
Mucinoso	0	0,0	1	3,4	
Mixto	2	6,7	1	3,4	
Infiltración miometrial					0,296
< 50 %	19	63,3	22	75,9	
> 50 %	11	36,7	7	24,1	
Grado de diferenciación					0,002
Grado 1	5	16,7	3	10,3	
Grado 2	19	63,3	7	24,1	
Grado 3	6	20,0	19	65,5	
Invasión linfovascular					0,514
Ausente	25	83,3	21	72,4	
Focal	2	6,7	2	6,9	
Sustancial	3	10,0	6	20,7	
Estadio					0,033
IA					
IA1	1	3,3	1	3,4	
IA2	11	36,7	4	13,8	
IB	3	10,0	1	3,4	
IC	1	3,3	0	0,0	
II					
IIA	4	13,3	0	0,0	
IIB	1	3,3	0	0,0	
IIC	5	16,7	7	24,1	
IIIA					
IIIA1	0	0,0	1	3,4	
IIIA2	1	3,3	0	0,0	
IIIB					
IIIB1	3	10,0	12	41,4	
IIIC					
IIIC1	0	0,0	1	3,4	
IVB	0	0,0	2	6,9	

Tabla 5

Distribución de las características del tumor según las alteraciones del gen de deficiencia en la reparación de desajustes

Características del tumor	MMRd normal	MMRd alterada	*p*

	n = 34		n = 25		
	n	%	n	%	
Tipo histológico					0,567
Endometrioide	23	67,6	20	80,0	
Células claras	2	5,9	0	0,0	
Carcinosarcoma	2	5,9	1	4,0	
Seroso	5	14,7	2	8,0	
Mucinoso	1	2,9	0	0,0	
Mixto	1	2,9	2	8,0	
Infiltración miometrial					0,352
< 50 %	22	64,7	19	76,0	
> 50 %	12	35,3	6	24	
Grado de diferenciación					0,275
Grado 1	5	14,7	3	12,0	
Grado 2	12	35,3	14	56,0	
Grado 3	17	50,0	8	32,0	
Invasión linfovascular					0,408
Ausente	25	73,5	21	84,0	
Focal	2	5,9	2	8,0	
Sustancial	7	20,6	2	8,0	
Estadio					0,200
IA					
IA1	1	2,9	1	4,0	
IA2	7	20,6	8	32,0	
IB	4	11,8	0	0,0	
IC	0	0,0	1	4,0	
II					
IIA	1	2,9	3	12,0	
IIB	0	0,0	1	4,0	
IIC	7	20,6	5	20,0	
IIIA					
IIIA1	0	0,0	1	4,0	
IIIA2	0	0,0	1	4,0	
IIIB					
IIIB1	11	32,4	4	16,0	
IIIC					
IIIC1	1	2,9	0	0,0	
IVB	2	5,9	0	0,0	