

Cáncer de endometrio: determinación de la proteína p53 y la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN

Endometrial cancer: Determination of protein p53 and DNA mismatch repair system deficiency

Claudia Lorena Leal Diaz¹, Franco Calderaro Di Ruggiero²

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 y la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN, la cual se relaciona con la inestabilidad microsatelital, 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 la proteína p53 y la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN

mediante inmunohistoquímica. Se utilizaron pruebas de asociación; se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Se observó p53mut 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 se alteró en el 42,4 % de las pacientes; 16 % de ellas presentaban 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:** La p53mut se comportó como un marcador de agresividad tumoral, mientras que la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN constituyó un subtipo biológico distinto, vinculado a la 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

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2026.134.1.10>

ORCID: 0009-0003-1969-3660¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

¹Ginecólogo Obstetra. Fellow microcolpohisteroscopia y endocervicoscopia de la Sociedad Venezolana de Colposcopia, Residente de 3^{er} año del Posgrado de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS, de la UCV.

²Doctor en Ciencias de la Salud, de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Individuo de Número, Sillón IX. Academia

Nacional de Medicina. Cirujano General – Oncólogo. Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio, Director y Profesor de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

Correspondencia: Claudia L. Leal Diaz. Dirección: Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Médico Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica.

E-mail: draclaudialorena@gmail.com Tel: 0414-7266740.

Recibido: 16 de diciembre 2025

Aceptado: 3 de febrero 2026

constituye una barrera para su implementación en la práctica clínica.

Palabras clave: *Cáncer de endometrio, proteína p53, MMRd, inestabilidad microsatelital, inmunohistoquímica.*

SUMMARY

Objective: *To evaluate the immunohistochemical expression of p53 protein and DNA mismatch repair system deficiency, which is related to microsatellite instability, and to 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, including 59 patients diagnosed with endometrial cancer. The expression of p53 protein and the mismatch repair system was analyzed by immunohistochemistry. Association tests were used, with significance at $p < 0.05$. Results:* *Protein 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 protein 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 protein served as a marker of tumor aggressiveness, whereas the metabolic mismatch repair system represented a distinct biological subtype associated with 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 protein, MMRd, 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 presenta 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 de 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 (SGO), del Hospital Especializado Nacional (HEN), Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (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 1 824 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 se define en la última actualización sobre tumores ginecológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como neoplasia epitelial maligna que presenta proporciones variables de arquitectura glandular, papilar y sólida, y en la que las células neoplásicas presentan diferenciación endometriode (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, lo que redefinió la comprensión y el abordaje terapéutico de CE. En esta clasificación se identifica que las mutaciones del gen 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).

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 prescribir 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).

El tratamiento y el pronóstico del CE han sido redefinidos a nivel mundial gracias al 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.

En América Latina, la implementación de pruebas moleculares es limitada debido a la falta de acceso generalizado a métodos de diagnóstico molecular avanzados, como la secuenciación de polimerasa épsilon (POLE), lo que dificulta seguir las pautas de las guías internacionales para seleccionar el grupo de riesgo según el perfil molecular (3).

Los centros de salud públicos y privados no cuentan con las herramientas de secuenciación genómica para POLE; se puede evaluar el subgrupo de proteína p53mut y la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMRd, Mismatch

Repair deficient) mediante inmunohistoquímica, pero hasta la fecha no hay estudios que describan la frecuencia con la que se presentan para determinar el pronóstico.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las características de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio según las alteraciones de la expresión de la proteína p53 y del MMRd que está relacionada con la inestabilidad microsatelital, detectadas por inmunohistoquímica, en pacientes que acudieron al Hospital Especializado Nacional Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, en el período de enero de 2023 a junio de 2025.

Para ello, se procedió a: 1) Identificar la frecuencia de alteración de la proteína p53 y del MMRd, obtenidos mediante inmunohistoquímica; y 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.

Antecedentes

En 2015, Talhouk y col. (13) en Canadá, adaptaron mediante inmunohistoquímica (IHQ) la clasificación molecular propuesta por el TCGA. Los resultados demostraron que la IHQ es una herramienta clave para 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. Kommoss y col. (14), en 2018, en Alemania, realizaron un estudio cuyo objetivo fue validar el clasificador molecular ProMisE (*Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer*). Concluyeron que el clasificador molecular ProMisE es reproducible, pragmático y, por tanto, validado, y que suministra datos para guiar las decisiones en la terapia adyuvante. Haruma y col. (15) publicaron un estudio con el objetivo de analizar el impacto clínico del CE estratificado según perfiles genéticos de mutaciones en el gen POLE y en el IMS (Inestabilidad Microsatelital; en inglés, MSI: Microsatellite Instability), que describe un fenotipo que aparece cuando hay alteraciones en genes del sistema MMR, con

el fin de identificar subgrupos con significado pronóstico. En el estudio, 40 pacientes (29,0 % del total de 138) presentaron IMS, de los cuales el 92,5 % fueron de tipo histológico endometriode; el 65,0 % tenían más de 60 años. Concluyeron que estos tumores están asociados con un mejor pronóstico, con menor riesgo de recurrencia y de metástasis distante. Beinse y col. (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, que presentan mutaciones en el gen TP53, que altera la función normal de la proteína p53, están más asociados con un peor pronóstico que los tumores MMRd y que existe un beneficio potencial de la quimioterapia en los tumores TP53-mutados. Concluyeron que los tumores clasificados como TP53-mutados están fuertemente asociados con malos resultados, independientemente del riesgo clínico de recaída, y que casi un tercio de los pacientes con riesgo clínico bajo/intermedio podría haber sido subtratado. Betella y col. (17) evaluaron la capacidad de un nuevo algoritmo de análisis molecular para reducir el número de pruebas necesarias; con este estudio, validaron un enfoque escalonado que prioriza la IHQ para MMR/p53 y reserva la secuenciación de POLE solo para los casos no clasificables. Este protocolo demostró mantener la precisión diagnóstica mientras optimizaba el uso de recursos, reduciendo significativamente la necesidad de técnicas complejas y costosas, lo que facilitaba su implementación clínica incluso en entornos con recursos limitados. González y col. (18) realizaron una investigación con el objetivo de identificar el fenotipo MMRd en pacientes con CE mediante técnicas inmunohistoquímicas y correlacionar las 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 con pérdida frecuente del complejo MLH1-PMS2 (17 %) que en el 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 endometriode grado 3 y con pacientes no obesas.

Ahora bien, Chacón y col. (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). 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 y col. (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 proponiendo posibles soluciones para mejorar la calidad de la atención y optimizar los resultados del tratamiento de esta enfermedad. Describieron el uso de un algoritmo diagnóstico que prioriza marcadores IHQ (MMR, p53mut) y parámetros clínico-patológicos sobre la secuenciación de POLE, reservando esta última únicamente para casos no clasificables, dada su limitada accesibilidad en contextos latinoamericanos. Concluyeron que en América Latina existen 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.

Mayor-Barrera y col. (20) realizaron un estudio con el objetivo de determinar el perfil molecular del 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 endometriode, el 45,45 % (5 pacientes) no endometriode y el 18,18 % (2 pacientes) mixta. En cuanto al grado histológico, el 9,09 % (1 paciente) correspondía al grado 1, el 27,27 % (3 pacientes) al grado 2 y el 63,63 % (7 pacientes) al 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) presentaban histología endometrioide y el 10 % (1 paciente), no endometrioide; el grado histológico fue 1 en el 20 % (2 pacientes), 2 en el 70 % (7 pacientes) y 3 en el 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 del 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 e identificar aquellas con alteraciones genéticas, como el síndrome de Lynch, a fin de orientar terapias dirigidas.

La ADN polimerasa epsilon (POLE) posee una actividad exonucleasa 3'→5', fundamental para la corrección de nucleótidos mal incorporados durante la replicación y para mantener la alta fidelidad del proceso. Las mutaciones patogénicas en POLE, especialmente las localizadas en el dominio exonucleasa, se identifican mediante secuenciación de próxima generación (NGS) y generan un fenotipo ultramutado, caracterizado por una elevada carga mutacional. En el cáncer de endometrio, los tumores con mutaciones en POLE constituyen un subtipo molecular bien definido y suelen asociarse con un pronóstico significativamente más favorable en comparación con otros perfiles genómicos (21-24).

La inestabilidad microsatelital es un fenómeno que caracteriza al ADN de células cancerígenas y tiene importantes implicaciones clínicas en el desarrollo del tumor. Se relaciona con el sistema reparador de errores de apareamiento (MMR, por sus siglas en inglés, mismatch repair), responsable del mantenimiento de la estabilidad genómica y de la homeostasis. Un defecto en estos genes lleva al desarrollo de mutaciones en secuencias repetitivas simples (llamadas microsatélite), las cuales causan la inestabilidad microsatelital (IMS). Un sistema de reparación comprometido conduce a la acumulación acelerada de mutaciones somáticas, lo que resulta en carcinogénesis. Cuando el sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR) está defectuoso

(MMRd), se produce inestabilidad microsatelital (IMS). Esta condición se caracteriza por la acumulación de errores durante la replicación en regiones específicas del genoma denominadas microsatélites, que corresponden a repeticiones cortas en tándem. La evaluación de IMS puede realizarse mediante tres metodologías principales: 1) inmunohistoquímica, para determinar la expresión de las proteínas MMR; 2) PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que analiza paneles de microsatélites; y (3) secuenciación de nueva generación (NGS), que permite integrar la detección de IMS en un perfil molecular más amplio (27-29).

La detección de la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN constituye un marcador fundamental de predisposición hereditaria, en particular en el síndrome de Lynch. Los portadores de este síndrome presentan un riesgo significativamente incrementado de desarrollar cáncer colorrectal y endometrial, con una coexistencia que puede alcanzar el 60 % a lo largo de la vida. Además, muestran una mayor susceptibilidad a otros tumores, entre ellos el cáncer de ovario (12 %-15 %), así como neoplasias gástricas, de intestino delgado y de vías urinarias, entre otras (30-32).

La proteína p53, conocida como el guardián del genoma, desempeña un papel central en la preservación de la estabilidad genética. Ante el daño en el ADN, p53 induce la expresión de p21, una proteína que detiene el ciclo celular y activa mecanismos de reparación del ADN. La evaluación de la proteína p53 mediante inmunohistoquímica (IHQ) en tejidos conservados en parafina permite inferir la presencia de mutaciones en el gen TP53, dado que los patrones de tinción se correlacionan estrechamente con el tipo de alteración molecular.

Se describen tres patrones característicos asociados a p53 mutada (p53mut): 1. La sobreexpresión nuclear intensa y difusa, típica de mutaciones missense que generan proteínas estables pero disfuncionales; 2. La ausencia completa de tinción, asociada a mutaciones truncantes que impiden la producción de la proteína; 3. La tinción citoplasmática anómala, aunque menos frecuente, es indicativa de alteraciones en la localización o la estabilidad de p53.

En contraste, el patrón p53 normal o tipo silvestre (*wild-type*) muestra una tinción nuclear débil, focal y heterogénea, compatible con la ausencia de mutación en TP53 (33-41). El cuarto grupo corresponde al subtipo sin perfil molecular específico (NSMP), un conjunto heterogéneo de carcinomas endometriales con pronóstico intermedio en la clasificación molecular. Este subtipo se caracteriza, en la mayoría de los casos, por una elevada expresión de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR), lo que sugiere una mayor dependencia hormonal y un comportamiento biológico distinto al de los tumores ultramutados, MMRd o TP53-mutados (12).

La clasificación molecular del cáncer endometrial reconoce la existencia de tumores con más de una alteración molecular simultánea, denominados clasificadores múltiples. Aunque su frecuencia es baja, pueden observarse combinaciones como MMRd-p53mut (1,8 % de los casos), POLEmut-p53mut (0,9 %) y MMRd-POLEmut-p53mut (0,3 %). La escasa incidencia de estos perfiles se explica porque las mutaciones en TP53, cuando aparecen en tumores con alteraciones previas como MMRd o POLEmut, suelen representar eventos secundarios adquiridos durante la progresión tumoral, sin modificar de manera sustancial el subtipo molecular primario ni su comportamiento biológico (41). En los casos con el perfil MMRd-POLEmut-p53mut, se recomienda clasificarlos como POLEmut siempre que exista una mutación patogénica conocida en POLE, dado que este subtipo determina el pronóstico más favorable y domina el fenotipo tumoral. En ausencia de una mutación POLE claramente patogénica, la clasificación más adecuada es MMRd, ya que este fenotipo refleja con mayor consistencia la biología predominante del tumor (11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio ambispectivo, transversal, descriptivo y analítico. 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 período de

enero de 2023 a junio de 2025. La muestra no probabilística intencional estuvo conformada por 59 pacientes con cáncer de endometrio que acudieron al Servicio de Ginecología Oncológica de la institución antes mencionada. Los criterios de inclusión fueron: Edad mayor de 18 años; Diagnóstico de cáncer de endometrio con histología endometriode, células claras, carcinosarcoma, seroso, mucinoso, mixto; Bloque celular de la muestra histológica disponible; Intervención quirúrgica realizada en la institución. Los criterios de exclusión fueron: 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, se les explicó en qué consistió el estudio y expresaron su voluntad mediante la firma del consentimiento informado. Las muestras de tejido endometrial obtenidas mediante cánula de Novak, cánula de Pipelle, histeroscopia o biopsia operatoria fueron fijadas en formalina tamponada al 10 % e incluidas en parafina. Los cortes histológicos se evaluaron mediante inmunohistoquímica utilizando un sistema de detección basado en polímero marcado, con anticuerpo secundario conjugado a polimerasa. Para cada determinación se aplicaron procedimientos estandarizados de recuperación antigénica y se incluyeron controles positivos apropiados. Se evaluaron los anticuerpos primarios dirigidos contra p53 y contra las proteínas del sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6). La interpretación de la expresión de p53 se realizó conforme a los patrones inmunohistoquímicos aceptados internacionalmente, considerándose un patrón mutado la sobreexpresión nuclear intensa y difusa, la ausencia completa de tinción nuclear o la presencia de tinción citoplasmática aberrante. La deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento (MMRd) se definió como la pérdida completa de la expresión nuclear de una o más proteínas MMR en las células tumorales, en presencia de controles internos positivos adecuados, de acuerdo con las recomendaciones internacionales vigentes.

Para el análisis estadístico se emplearon métodos descriptivos que permitieron resumir y visualizar los datos obtenidos. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central y dispersión, mientras que las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. La asociación entre variables nominales se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado, y la comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba *t* de *Student*. Los resultados se organizaron en tablas de frecuencia para las variables cuantitativas y cualitativas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se observa la distribución de las pacientes según la presencia de alteraciones en la proteína p53 y de la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMRd). La alteración de la proteína p53 se observó en 29 pacientes (49,2 %), mientras que 30 pacientes (50,8 %) presentaron expresión normal. En cuanto a la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN, se identificó MMRd alterada en 25 pacientes (42,4 %) y MMR normal en 34 pacientes (57,6 %). El análisis conjunto de ambas alteraciones mostró que 45 pacientes (76,3 %) presentaron alteración en al menos uno de los marcadores, p53mut y/o MMRd, mientras que 14 pacientes (23,7 %) no presentaron ninguna alteración. Es decir, en 9 casos (15,3 %) hubo una alteración simultánea de ambas variables. La alteración de los marcadores no se asoció de manera significativa, y MMR normal

Cuadro 1

Distribución de pacientes con cáncer de endometrio según la frecuencia de alteración de la proteína p53 y deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN

Tipo de alteración	N	%	p
Ambas (p53 y MMR)			0,568
Con alteración	45	76,3	
Sin alteraciones	14	23,7	
Proteína p53			0,309
Con alteración	29	49,2	
Sin alteración	30	50,8	
MMR			0,324
Con alteración	25	42,4	
Sin alteración	34	57,6	

El Cuadro 2 presenta la distribución de las características clínicas de las pacientes según la expresión de la proteína p53. En ambos grupos predominaron las pacientes mayores de 50 años: 27 (90,0 %) en el primer grupo y 29 (100 %) en el segundo ($p = 0,310$). Respecto al peso, la media para las que presentaron proteína p53 normal fue de $70,5 \pm 13,2$ kg y, las que la presentaron

alterada, de $71,3 \pm 16,07$ 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 de $152,9 \pm 6,68$ m con el marcador normal y de $155,3 \pm 10,58$ m con el mismo marcador alterado ($p = 0,291$); predominaron los pacientes de talla menor de 1,60 m ($p = 0,298$). El índice de masa

CÁNCER DE ENDOMETRIO

corporal (IMC) mostró un predominio de valores elevados en ambos grupos (IMC ≥ 30 : 50,0 % en la proteína p53 normal y 134,5 % en la 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 comorbilidades ($p = 0,515$).

Cuadro 2

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

Características clínicas	Proteína p53 normal n = 30		Proteína p53 alterada n = 29		<i>p</i>
	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	

La distribución de las pacientes según las características clínicas y el estatus de deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN se muestra en la Tabla 3.

La media de la edad fue $63,5 \pm 11,25$ años y $64,6 \pm 8,99$ años para el gen normal y alterado, respectivamente ($p = 0,691$). Igual que con el p53, la mayoría tenía más de 50 años: 32 (94,1 %) del grupo con MMR normal y 24 (96,0 %) del grupo con MMRd (defectuoso) ($p = 0,677$). La

media de peso fue $69,9 \pm 15,03$ kg y $72,4 \pm 14,07$ 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 MMR normal: $156,3 \pm 9,57$ m y $151,2 \pm 6,82$ m ($p = 0,027$), pero la distribución fue homogénea, con la mayoría de las pacientes con tallas menores de 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

Cuadro 3

Distribución de las características clínicas de las pacientes según la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN

Características clínicas	MMR normal n = 34		MMRd (defectuoso) 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/m ²					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	

distribución también fue homogénea; la diabetes mellitus se presentó exclusivamente en el grupo con MMRd (4 pacientes; 16,0 %); 13 (38,2 %) y 7 (28,0 %) pacientes, respectivamente, negaron alguna comorbilidad ($p = 0,166$).

Se evaluó la asociación entre las características del tumor y la normalidad o la no normalidad de ambas variables. En el Cuadro 4 se presentan los datos sobre la expresión de la proteína p53.

El tipo histológico más frecuente en ambos grupos fue el endometriode (86,7 % en p53 normal y 58,6 % en p53 alterada). Los tumores serosos, los carcinosarcomas y los 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 (p53mut). 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 observó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,033$): 16 (53,3 %) pacientes con estadio I en el grupo con p53 normal y 15 (51,7 %) en el grupo con p53 alterada.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Cuadro 4

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

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

En el Cuadro 5 se presentan las características tumorales según la alteración de MMR. El tipo histológico endometriode fue el más frecuente en ambos grupos (67,6 % en MMR normal y 80,0 % en MMRd (deficiente). La infiltración miometrial predominante fue menor de 50 % en ambos grupos ($p = 0,352$). En MMR normal, predominaron las lesiones G3 (17 casos; 50,0 %)

y, en MMRd deficiente predominaron las lesiones G2 (14 casos; 56,0 %) ($p = 0,166$). La invasión linfovascular se distribuyó de forma homogénea entre los grupos, estando ausente en el 73,5 % y en el 84 %, respectivamente ($p = 0,408$); tampoco hubo asociación entre el estadio y la presencia de MMRd.

Cuadro 5

Distribución de las características del tumor según la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN

Características del tumor	MMR normal n = 34		MMRd deficiente n = 25		<i>p</i>
	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	

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye uno de los primeros esfuerzos en Venezuela orientados a describir la distribución de las características moleculares más relevantes en el cáncer de endometrio, p53mut y MMRd, utilizando inmunohistoquímica como metodología accesible

y reproducible, siendo en entornos con recursos limitados la estrategia recomendada por guías internacionales como ESGO/ESTRO/ESP (12). De esta manera, los hallazgos 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 la proteína p53 alterada en esta cohorte (49,2 %) fue considerablemente mayor que la reportada por Betella y col. (17), quienes identificaron esta alteración en el 17,6 % de su cohorte, y se alinea con lo descrito por Beinse y col. (16), quienes describen que la frecuencia aumenta tanto en centros de referencia como 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 endometriode, hallazgo concordante con el encontrado por Mayor-Barrera y col. (20) y Blanco y col. (3), quienes señalan 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 y col. (19), Betella y col. (17) y Beinse y col. (16), el grupo p53mut está representado principalmente por el tipo histológico seroso. Por lo tanto, la predominancia del tipo endometriode 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 el 42,4 % de las pacientes. Dentro del grupo MMRd (deficiente), la mayoría de los tumores correspondieron al tipo histológico endometriode, siendo el patrón histológico que coincide directamente con el estudio de González y col. (18) quienes destacan que su presencia no se asocia necesariamente con tumores anatómicamente más agresivos. Blanco y col. (3) demuestran que MMRd es un subtipo frecuente en tumores endometrioides.

Otro elemento que destaca en los resultados es que no existe correlación entre la deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMRd) y características patológicas clásicas, como la invasión linfovascular (LVI), el grado de diferenciación, la invasión miometrial y la estadificación avanzada, lo cual se relaciona con lo descrito por González y col. (18) y Blanco

y col. (3) quienes destacan que MMRd no tiene un comportamiento anatómico uniforme, sino altamente variable. Esto está en consonancia con el estudio de Mayor-Barrera y col. (20) quienes describen que la población latinoamericana presenta una amplia heterogeneidad en el grado de diferenciación de los pacientes con MMRd, y Blanco y col. (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 una mayor frecuencia de diabetes mellitus en las pacientes con MMRd, aunque no alcanzó significación estadística. Esto se relaciona directamente con lo descrito por Haruma y col. (15), quienes describen que la hipermetilación de MLH1 (principal causa de MMRd esporádico) se relaciona con inflamación crónica, resistencia a la insulina y estrés oxidativo, y con la pérdida funcional de proteínas de reparación del ADN.

En el presente estudio, la coexistencia de alteraciones de p53mut y MMRd se observó en el 15,3 % de los casos, una proporción mayor que la reportada en los estudios de Kandath y col. (9), Talhouk y col. (13), Kommos y col. (14) y Betella y col. (17), 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 reportaran la presencia de las alteraciones de forma simultánea. La coexistencia MMRd–p53mut suele representar un fenómeno biológico en el que la mutación del gen 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 una asociación significativa entre

ambas alteraciones ($p=0,083$), lo que refuerza la idea de 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, caracterizado por obesidad, diabetes mellitus, alta frecuencia de p53mut, incluso en histologías endometrioides, y una mezcla de patrones moleculares desde estadios tempranos de la enfermedad, más que al 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 avanzados (11), mientras que MMRd refleja un perfil biológico distinto, más relacionado con factores metabólicos como la diabetes mellitus y sin correlación con el grado de diferenciación, la infiltración miometrial, la LVSI ni el estadio. Además, la coexistencia de ambas alteraciones, aunque más frecuente que la descrita internacionalmente, mantiene el patrón molecular esperado, con predominio funcional del fenotipo MMRd. Estos hallazgos sugieren que la clasificación molecular basada en la proteína p53 y en MMR es aplicable, útil y clínicamente relevante, lo que permite una mejor comprensión del comportamiento tumoral y ofrece soporte para una estratificación pronóstica más 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 la proteína 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.

CONCLUSIONES

La proteína p53mut estuvo presente en casi la mitad de las pacientes (49,2 %), lo que se asoció significativamente con un alto grado histológico y estadios FIGO avanzados, lo que confirma su valor como marcador de mal pronóstico.

La MMRd se observó en 42,4 % de los casos, una proporción mayor que la descrita en países desarrollados, lo cual podría reflejar características biológicas particulares de la población venezolana; asimismo, se evidenció que es un subtipo predominantemente relacionado con factores metabólicos, sin mostrar asociación con parámetros anatomopatológicos.

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.

RECOMENDACIONES

Implementar la inmunohistoquímica de la proteína p53 y de MMR de forma rutinaria en todos los casos de cáncer de endometrio atendidos en el país, como parte del estándar diagnóstico y de la estratificación de riesgo.

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.

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.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 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.
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.
4. Villalta D, Sajo-Castelli A, Araya L, Ovalles P. Boletín General. Sociedad Anticancerosa de Venezuela [Internet]. Caracas: SAV; 2023. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org>.
5. Lobo J, Calderaro F, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. *Rev Venez Oncol*. 2019;31(1):16-23.
6. Estadísticas importantes sobre el cáncer de endometrio Atlanta: American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-endometrio/acerca/estadisticas-clave.html>
7. Clasificación de tumores de ovario 5ta edición. Ginebra: World Health Organization/International Agency for Research on Cancer; 2020. 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):10-17.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
17. Betella I, Fumagalli C, Rafaniello R, Schivardi G, De Vitis, Achilarré 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.
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. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2023. Disponible en: <https://acceda.cris.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.
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.
21. Zahurancik W, Suo Z. Kinetic investigation of the polymerase and exonuclease activities of human DNA polymerase ϵ holoenzyme. *J Biol Chem*. 2020;295(50):17251-17264.
22. Strauss J, Pursell Z. Replication DNA polymerases, genome instability and cancer therapies. *NAR Cancer*. 2023;28(3):zcad033.

23. 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.
24. 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.
25. PathologyOutlines.com website. Bell P, Findeis-Hosey J. Microsatellite instability pathway; 2025. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormolecularmicrosatellite.html>
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Loughrey M, Dunne P, Coleman H, McQuaid S, James JA, Punctate MLH1 mismatch repair immunostaining in colorectal cancer. Histopathology. 2019;74(5):795-797.
30. 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.
31. 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.
32. 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):306-310.
33. 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.
34. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature. 1992;358(6381):15-16.
35. Levine A, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nat Rev Cancer. 2009;9(10):749-758.
36. Genes y Enfermedades. La proteína supresora tumoral p53. Ciudad: Centro Nacional de Información Biotecnológica (EE. UU.). 1998. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22268/>
37. Levine A. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell. 1997;88(3):323-31.
38. 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(5):515-526.
39. 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.
40. Vermij L, León-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.
41. 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.