



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de ginecología y
obstetricia

**Prevalencia de la Expresión del Gen TP53 en Carcinoma de Endometrio IB-G2 en Hospital
central Dr. Ignacio Morones Prieto y su asociación con la Progresión o Recurrencia**

Denisse Tello Romero

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Efraín Cruz Rodríguez

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Venance Basil Kway

Febrero, 2025



Prevalencia de la Expresión del Gen TP53 en Carcinoma de Endometrio IB-G2 en Hospital central Dr. Ignacio Morones Prieto y su asociación con la Progresión o Recurrencia © 2025 Por Denisse Tello Romero. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DR IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y
Obstetricia

**Prevalencia de la Expresión del Gen TP53 en Carcinoma de Endometrio IB-G2 en Hospital
central Dr. Ignacio Morones Prieto y su asociación con la Progresión o Recurrencia**

Denisse Tello Romero

No. de CVU del CONACYT 1267592; Identificador ORCID 0009-0002-4962-6154

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Efraín Cruz Rodríguez

Medico Ginecologo, subespecialista en ginecología oncológica

No. de CVU del CONACYT 881127; Identificador de ORCID 0009-0000-5800-175X

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Venance Basil Kway

Medico ginecólogo, maestro en investigación clínica

No. de CVU del CONACYT 836841; Identificador de ORCID 0000-0001-8399-1046

SINODALES

Presidente

Dr. Manuel Mendoza Huerta

Sinodal

Dr. Saúl Torres Mendoza

Sinodal

Dra. Myriam Nayeli Chavez Nava

Sinodal suplente

Dra. Ileana Marlene Romero Becerra

Febrero, 2025



Resumen.

El carcinoma de endometrio se encuentra dentro de las cinco primeras causas de morbilidad oncológica en las mujeres mexicanas. La mortalidad se asocia con un adecuado tratamiento y depende del tipo histológico. No se dispone en la actualidad de un tamizaje para su detección oportuna como sucede con otras neoplasias ginecológicas. En la última publicación sobre la estadificación de esta entidad, se hace énfasis en el estudio molecular con la finalidad de clasificar tumores que tengan un pronóstico más adverso y poder realizar un abordaje escalado adecuado con una mejora en la sobrevida. Dentro de los cuatro subtipos moleculares, aquellos que presentan una expresión anormal de la proteína p53, representan el pronóstico más desfavorable, viéndose beneficiadas de una adyuvancia más extensa. No se cuentan con estudios realizados en nuestro medio, que reporten la prevalencia y pronóstico de pacientes portadores de esta expresión molecular en etapas clínicas tempranas, de tal motivo que el objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de la expresión de TP53 en nuestra población con carcinoma de endometrio etapa clínica IB G2 y su asociación con la progresión o recurrencia.

De 2018 a 2023 en el Hospital Regional de Alta Especialidad se identificaron 81 casos de carcinoma de endometrio, 8 correspondientes a etapa clínica IB G2, se excluyeron dos casos por criterios de inclusión y se realizó inmunohistoquímica de p53. Se identificaron De los 6 casos analizados y tras la aplicación de inmunohistoquímica p53, se distribuyeron en tres resultados, aquellos aberrantes positivos (33%), wild type (50%), negativo (16.6%). La prevalencia global fue del 3.6% y la prevalencia en pacientes con etapa clínica IB G2 fue del 25%. De los casos positivos de p53 aberrante, mostraron una sobrevida global y libre de enfermedad del 100%. Un solo caso (16.6%) con tinción wild type presentó recurrencia a epiplón, sin lograr correlacionar la mutación de p53 con un pronóstico adverso en nuestro medio.

Conclusiones: La prevalencia de expresión de p53 en nuestra población fue baja, incluso en pacientes con estadio IB G2. No se observó un impacto negativo en la sobrevida ni en la recurrencia en los casos con expresión aberrante de p53. Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra limita la generalización de los hallazgos

Palabras clave: Cáncer de endometrio, adenocarcinoma de endometrio, biomarcador p53, pronóstico.

ÍNDICE

Página

Resumen.....	1
ÍNDICE.....	3
LISTA DE CUADROS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	6
LISTA DE DEFINICIONES.....	7
DEDICATORIAS Y RECONOCIMIENTOS.....	8
1. ANTECEDENTES.....	9
2. JUSTIFICACIÓN.....	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	12
4. HIPOTESIS.....	12
5. OBJETIVOS.....	12
6. SUJETOS Y MÉTODOS.....	13
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
8. ÉTICA.....	16
9. RESULTADOS.....	16
10. DISCUSIÓN.....	22
11. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	24
12. CONCLUSIONES.....	24
13. BIBLIOGRAFÍA.....	25
14. ANEXOS.....	28

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Cuadro de variables.....	14
Cuadro 2. Registro de pacientes por etapa clínica.....	17
Cuadro 3. Características de la población de estudio.....	19
Cuadro 4.	
Cuadro 5.	
Cuadro 6.	
Cuadro 7.	
Cuadro 8.	
Cuadro 9.	
Cuadro 10.	

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Universo de pacientes en el estudio.....	18
Figura 2. Patrones de inmunohistoquímica.....	20
Figura 3. Distribución de la expresión de p 53 en carcinoma de endometrio IB G2.....	20
Figura 4. Prevalencia Global de la expresión de TP53 en carcinoma de endometrio en HRAE Dr. Igancio Morones Prieto.....	21
Figura 5. Prevalencia de la expresión de TP53 en carcinoma de endometrio EC IB.....	21
Figura 6.	
Figura 7.	
Figura 8.	
Figura 9.	
Figura 10.	

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **TP53:** Proteína tumoral p53
- **G2:** Grado dos.
- **EC:** Etapa clínica
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- **FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y obstetricia
- **IHQ:** Inmunohistoquímica
- **# :** Número
- **HRAE:** Hospital Regional Alta Especialidad
- **FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- **RT:** radioterapia
- **BT:** braquiterapia

LISTA DE DEFINICIONES

- **Carcinoma de endometrio:** neoplasia maligna que se origina en el revestimiento mucoso de la cavidad uterina.
- **Biomarcador p53:** fosfoproteína nuclear codificada por el gen p53 (genes, p53) cuya función normal es controlar la proliferación celular y la apoptosis.
- **Pronóstico:** Predicción del probable desenlace de una enfermedad, basada en el estado del individuo y el curso habitual de la enfermedad en casos similares.
- **Prevalencia:** Número total de casos de una enfermedad determinada en una población específica en un momento determinado.
- **Etapas clínicas IB:** Tipos histológicos no agresivos que comprometen el 50% o más del miometrio sin invasión linfovascular o focal.

DEDICATORIAS Y RECONOCIMIENTOS

Agradezco por siempre a mis padres por todo el apoyo en múltiples sentidos que me han dado para poder llegar aquí el día de hoy, a mis hermanas por sus consejos que me han permitido crecer como persona. A mis profesores por toda la enseñanza que brindan día a día y a mi Monserrat que ha sido mi soporte durante estos cuatro años de residencia y que siempre me motiva a más. A mis compañeros residentes de generación por su compañía, apoyo y resiliencia en nuestros momentos más vulnerables.

Reconozco de forma especial el trabajo y esfuerzo de la doctora Olga Johnson por su valiosísima intervención, y a mis directores de tesis por ser la guía para realizar este trabajo y por su paciencia. Gracias infinitas por todo.

Y a dios, por darme la oportunidad de tener todo para seguir en este camino y por haber puesto en él a las personas que me han ayudado hasta el día de hoy.

1. ANTECEDENTES

El cáncer de endometrio en México, se localiza en el quinto lugar en incidencia y en segundo dentro del grupo de neoplasias ginecológicas. Durante el 2022 se diagnosticaron 5347 nuevos casos en el país, con una tasa de mortalidad de 1.4 por cada 100,000 mujeres. ¹

A pesar de que la edad de presentación suele ser entre los 60-70 años, del 2 al 5% de los casos reportados suceden antes de los 40 años, siendo la obesidad y la anovulación crónica los principales factores de riesgo. ²

El principal factor de riesgo para el cáncer de endometrio es una exposición prolongada y a niveles altos de estrógeno, proveniente de fuente endógena o exógena, sin que exista una oposición apropiada de una progestina. En pacientes con obesidad, los niveles elevados de estrógeno circulante, se deben a la conversión de androstenediona en estrona y la aromatización de andrógenos a estradiol que suceden en el tejido adiposo periférico. ³ Así mismo, en pacientes con obesidad existen niveles más bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales, alteraciones en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de unión, y resistencia a la insulina. ⁴

El síntoma predominante con el que se sospecha e inicia abordaje para esta patología es el sangrado uterino anormal en pacientes post menopáusicas, tras una evaluación de antecedentes y revisión ginecológica, complementada con estudio ultrasonográfico para evaluar eco endometrial. Una medición >4mm en paciente post menopáusicas nos otorga sensibilidad y especificidad de 96 y 51%, respectivamente. ^{5,6}

El diagnóstico se basa en el estudio histológico de una biopsia endometrial, generalmente realizada en consultorio, presenta una tasa de falsos negativos de aproximadamente 10%. El reporte de la evaluación histológica de la biopsia de endometrio, es herramienta suficiente para iniciar abordaje y tratamiento. ^{5,7}

El cáncer de endometrio ha tenido como uno de sus principales avances en tratamiento y pronóstico, la posibilidad de clasificar de forma molecular esta patología. Esta clasificación puede utilizarse para valorar y estimar la probabilidad de recurrencia y supervivencia. ⁸

La etapificación actual incluye cuatro estadios clínicos de IA a IVC, dependiendo de su invasión miometrial, extensión a cérvix, diseminación hacia estructuras loco-regionales, invasión linfovascular y enfermedad a distancia.^{9 (Anexo1)}

El análisis molecular ha descrito cuatro grupos moleculares clínicamente significativos relacionados con distintos pronósticos clínicos: mutaciones en POLE, alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiente en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR), sin perfil molecular específico (NSMP) y p53 anormal. Los análisis retrospectivos muestran que existe una respuesta diferente a tratamientos y pueden ameritar una escalada o desescalada en el abordaje.¹⁰

Las guías internacionales de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomiendan se realicen estudios auxiliares para las mutaciones POLE (mutaciones en puntos calientes en el dominio exonucleasa), la tinción de IHQ para la reparación de errores de emparejamiento (MMR) o las pruebas de MSI, y la IHQ p53 para complementar la evaluación morfológica, independientemente del tipo histológico del tumor.⁵

Totalizando la evidencia disponible en la actualidad, FIGO ha incluido la recomendación de realizar el análisis de subtipos moleculares a los criterios de estadificación, ya que confiere una mejor predicción del pronóstico en una relación de estadificación/pronóstico.⁹

En relación con la edición 2020 de la Clasificación de la OMS, la tinción anormal de p53 (tipo mutación) se identifica por una intensa expresión nuclear en las células tumorales (>80 %), la deserción completa de expresión en las células tumorales con control interno retenido o, en raras ocasiones, una expresión citoplasmática inequívoca.⁹

El grupo de número alto de copias se identifica por una elevada incidencia de variaciones de TP53. Los cánceres de endometrio que cuentan con mutaciones en POLE normalmente se presentan como tumores de alto grado y muestran invasión miometrial profunda con invasión al espacio linfovascular, sin embargo se relacionan con un buen pronóstico.¹¹

La mutación en p53 es el subtipo molecular más agresivo y requiere un tratamiento necesariamente multimodal, especialmente quimioterapia. Los tumores MSI-H presentan un pronóstico intermedio, se están estudiando si podrían estar asociados con alguna otra predisposición genética al cáncer, también se ha estado investigando su sensibilidad a la quimioterapia. Otros estudios han intentado estudiar la asociación de los subgrupos del Atlas del genoma del cáncer con características histológicas como el grado tumoral y el tipo histológico.¹²

El panel de análisis y recomendaciones por la NCCN recomienda se realice el perfil genómico integral de todos los diagnósticos de carcinoma de endometrio mediante un ensayo validado y/o aprobado en la evaluación inicial de las neoplasias uterinas con la finalidad de facilitar los diagnósticos de cáncer. El panel también promueve los análisis auxiliares de las mutaciones en POLE, la reparación de errores de emparejamiento (MMR)/MSI y la expresión aberrante de p53 para complementar la evaluación morfológica del tipo histológico de tumor.⁵

La proteína tumoral P53 (TP53), localizada en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1) posee un amplio espectro de mutaciones en el desarrollo de distintos tipos de cánceres humanos, incluida la pérdida alélica, la depleción, inserción y mutaciones puntuales. La deleción cromosómica del gen TP53 se relaciona con la aparición, resistencia a la quimioterapia y mal pronóstico de varias de estas neoplasias.¹³

En particular, alrededor del 70-80% de las mutaciones en el gen TP53 son mutaciones de cambio de sentido causadas por la sustitución de un solo nucleótido, lo que ocasiona un cambio en los residuos de aminoácidos correspondientes. Esta modificación, especialmente los residuos de arginina, logra afectar significativamente la actividad del gen TP53. Al mismo tiempo, la proteína TP53 está inactivada en más de la mitad de los tumores. Una proteína TP53 aberrante no solo disipa su actividad de supresión de tumores, sino que también puede alcanzar una expresión funcional similar a la de un oncogén, promoviendo la aparición y el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, TP53 podría ser un nuevo biomarcador del pronóstico tumoral y una diana terapéutica eficaz.¹⁴

Se considera que la etapa clínica IB, que se refiere como aquella en la que los tumores representan tipos histológicos no agresivos con invasión del 50 % o más del miometrio y sin invasión linfovascular o focal, constituye una etapa clínica temprana, mientras que si expresa p53abn confinado al cuerpo uterino con cualquier invasión miometrial, con o sin invasión cervical sin importar el grado de invasión linfovascular, se clasifica como estadio IICmp53abn, constituyendo así la inclusión de la clasificación molecular.⁹

2. JUSTIFICACIÓN

Es conveniente realizar esta investigación para reproducir en nuestro medio los hallazgos pronósticos y de prevalencia de la clasificación molecular del cáncer de endometrio. La utilidad de realizar análisis molecular es hacer uso de la clasificación más reciente de la federación internación de ginecología y obstetricia y con ello normar algoritmos de tratamiento apropiados y escalados con la finalidad de mejorar la sobrevida. En el análisis costo-beneficio, se determina la relevancia del impacto económico que tiene a la salud pública las complicaciones en salud de pronósticos adversos secundarios a un sub tratamiento de pacientes con carcinoma de endometrio de alto grado de acuerdo a su clasificación molecular.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la Prevalencia de la Expresión del Gen TP53 en Pacientes con diagnostico de Carcinoma de Endometrio IB-G2 en Hospital Regional de Alta Especialidad Dr Ignacio Morones Prieto y su asociación con la Progresión o Recurrencia?

4. HIPOTESIS

La expresión de TP53 en paciente con carcinoma de endometrio IB G2 se asocia con la progresión o recurrencia de la enfermedad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la prevalencia de la expresión de TP53 en pacientes con Carcinoma de Endometrio IB G2 en nuestro medio.

Objetivos específicos:

- Identificar todas las pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Endometrio IB G2 desde 2018 en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto.
- Evaluar proporción de pacientes con expresión de TP53 en pacientes con diagnóstico de Carcinoma de Endometrio IB G2 desde 2018 en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto.

Objetivos secundarios:

- Asociar la expresión de TP53 y el comportamiento clínico en pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio IB G2.
- Evaluar la progresión o recurrencia del carcinoma de endometrio IB G2 desde 2018 en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto.

6. SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Retrospectivo, observacional, transversal.

Lugar de realización: Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio IB G2 entre 2018-2023

Criterios de selección:

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio G2 quienes se haya realizado seguimiento en Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto entre 2018-2023.
- Paciente que tengan bloques de parafina disponibles de biopsias o productos de histerectomía en el área de patología de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio entre 2018-2023.
- Paciente que tengan disponibilidad de expediente clínico con datos completos para su análisis.

Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio etapa clinica avanzada.

Eliminación:

- Expedientes de pacientes que hayan perdido seguimiento o no se logre determinar su estado de salud actual.
- No se cuente con bloques de parafina en área de patología.

Tipo de muestreo: Muestreo Probabilístico simple definido por criterios de inclusión.

Variables en el estudio

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Progresión de la enfermedad / Recurrencia	Se le denominará cuando posterior a la remisión, se documente actividad tumoral durante el seguimiento; mayor a 6 meses se considera recidiva, menor a 6 meses progresión.	Si/No	1/0	Dicotomica
Independiente				
Expresion de TP 53	Fosfoproteína nuclear codificada por el gen p53 (GENES, P53) cuya función normal es controlar la proliferación celular y la apoptosis.	Si/No	1/0	Dicotomico
Confusoras				

Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	18 -	Años	Continuas
Tratamiento recibido	Conjunto planificado de medios que objetivamente se requiere como un plan terapéutico para curar o aliviar una lesión. Puede ser uno o la combinación de estos.	Histerectomía Radioterapia Quimioterapia Braquiterapia	1=Histerectomía 2=Radioterapia 3=Quimioterapia 4=Braquiterapia	Categórica Nominal

Cuadro 1. Cuadro de variables

Manejo de muestras de patología: Se seleccionaron los bloques de parafina con una mayor proporción de tejido representativo y se realizó técnica convencional para su envío a inmunohistoquímica. Anexo 2

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo del tamaño de la muestra:

Las mediciones de TP53 no son parte de la rutina clínica, por lo tanto, la prevalencia de TP53 en pacientes con cáncer de endometrio no está establecida. Para la finalidad de establecer la prevalencia y pronóstico de esta patología en nuestro medio, no es aplicable un tamaño de muestra.

Análisis estadístico.

Se realizó mediante programa estadístico R versión 4.3.2 interfaz R Studio 1.4.1717 en sistema macOS Monterrey.

Descriptivo: Se realizó análisis de normalidad mediante prueba de shapiro wilk, las variables continuas normales se expresaron mediante sus medias acompañadas de sus respectivas desviaciones estándar, y las que no siguen una distribución normal se expresaron a través de la mediana con sus rangos intercuartílico. Las variables discretas se expresaron en términos de proporciones y porcentajes.

Inferencial: Se realizó una comparación proporción de pacientes con expresión del Gen TP53 (Si/No) que presentan la Progresión o Recurrencia del Carcinoma de Endometrio (Si/No) mediante prueba de chi cuadrada, y se calculó sus respectivas

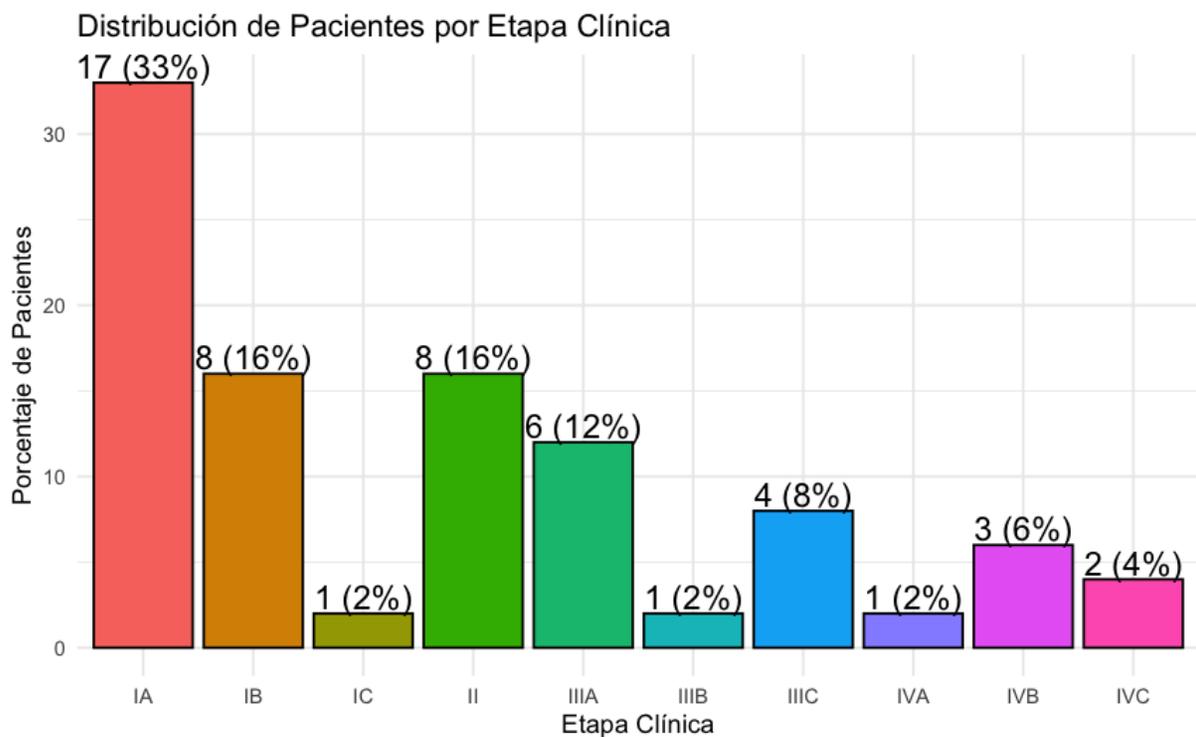
OR y RR. Se consideró con un nivel de significancia establecido por p valor < 0.05 y un intervalo de confianza del 95%.

8. ÉTICA

Según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, se clasificó este estudio como una investigación sin riesgo, dado que involucra solamente la revisión de expediente clínico y bloques de parafina. Con respecto al grado de riesgo, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento, el presente estudio se clasifica dentro de la categoría de investigación sin riesgo, ya que se realizó estudio en bloques de parafina, y una revisión de expedientes clínicos, sin contacto directo con pacientes o intervención de los mismos. El material de patología obtenido no utilizó para ningún otro fin. También se consideró lo establecido en la Declaración de Helsinki y los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. Se protegerá la confidencialidad y privacidad de la información sensible. Todos los procedimientos se realizaron bajo carta compromiso de confidencialidad, cumpliendo con lo establecido en el artículo 21 del Reglamento de la LGS en materia de Investigación. El protocolo de investigación se sometió al Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

9. RESULTADOS

Del 2018 al 2023, se registraron en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto un total de 81 pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio. Se analizaron un total de 56 expedientes clínicos de los que se contaba con información clínica suficiente como etapa clínica, tipo histológico, grado de diferenciación, tratamiento y estado actual de las pacientes. En el Cuadro 2 se muestra el número de pacientes estadificadas en cada una de las etapas clínicas.



Cuadro 2. Registro de pacientes por etapa clínica.

Se identificó un total de 8 pacientes que cumplieron el criterio de inclusión de etapa clínica IB y diferenciación histológica G2 y se localizaron los bloques de parafina de sus piezas quirúrgicas en el departamento de patología para su revisión. Se excluyeron dos pacientes, una dado que no se contaba con información del estado de salud actual y en otro caso no fue posible localizar los bloques de parafina en área de patología.

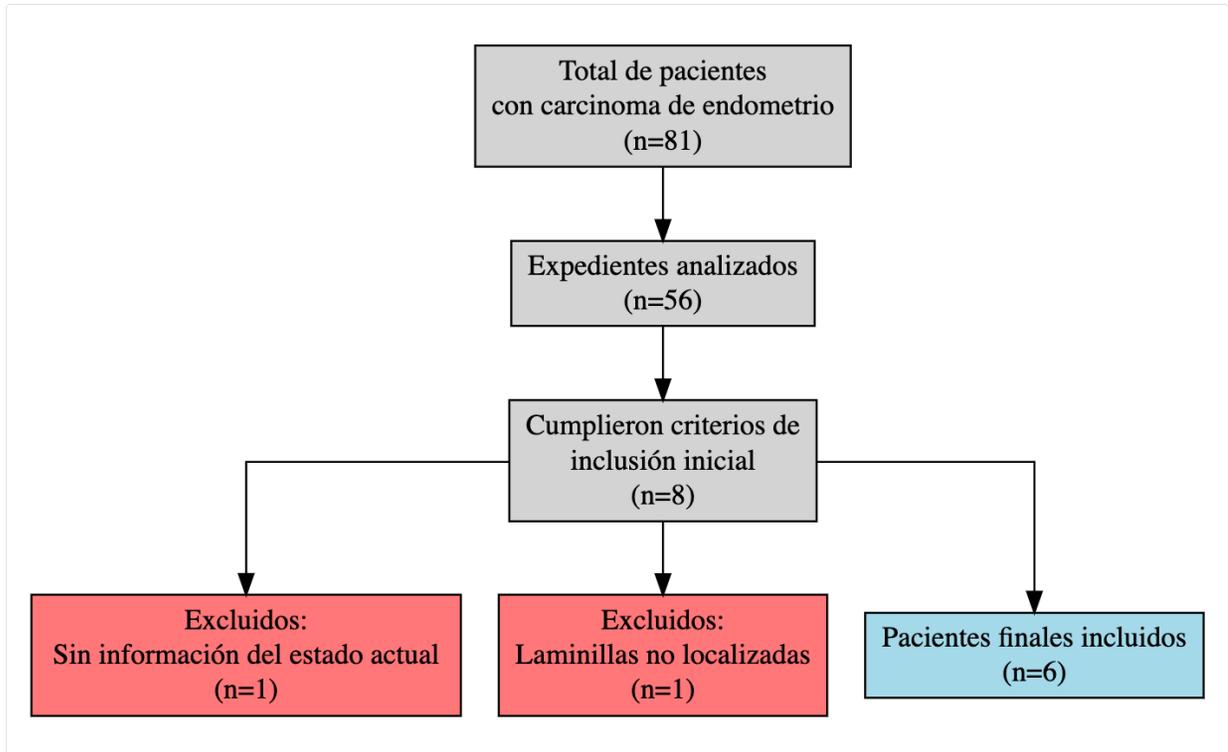


Figura 1. Universo de pacientes en el estudio.

En el estudio de pacientes con carcinoma endometrial estadio IB, la edad promedio al diagnóstico fue de 53.3 años, tuvieron un IMC promedio de 29.1, menarca a los 13 años y una media de 2 gestaciones. El 75% de los casos correspondieron a adenocarcinoma endometriode, mientras que el 25% restante incluyó carcinoma tipo seroso y adenocarcinoma mucinoso de alto grado. En cuanto al tratamiento, todas las pacientes recibieron cirugía estadificadora y radioterapia (RT), el 83.3% braquiterapia (BT), y el 16% quimioterapia (QT). Al final del seguimiento, el 83.3% de las pacientes estaban vivas sin actividad tumoral, el 16.6% presentó recurrencia, y en el 33.3% se perdió el seguimiento.

Variables	Valores
Edad al diagnóstico (años)	53.3 (31 – 84)
Índice de Masa Corporal	29.1 (22.3 – 40.3)
Menarca (años)	13 (12 – 14)
Gestaciones	2 (0 – 13)
Tipo histológico predominante (n,%)	Adenocarcinoma endometriode (6, 75%) Otros: 25% - Tipo seroso (1, 16.6%) - Mucinoso de alto grado (1, 16.6%)
Tratamiento recibido (n,%)	Cirugía estadificadora (6, 100%) Radioterapia (RT) (6, 100%) Braquiterapia (BT) (5, 83.3%) Quimioterapia (QT) (1, 16.6%)
Estado actual de las pacientes (n, %)	Vivas sin actividad tumoral (5, 83.3%) Recurrencia (1, 16.6%) Seguimiento perdido (2, 33.3%)

Cuadro 3. Características de la población de estudio.

Se localizaron los bloques de parafina en el departamento de patología, se tomó muestra de aquellas con mayor proporción de tejido representativo para su análisis y se colocaron en nuevos bloques de parafina. Se envió a estudio de inmunohistoquímica al laboratorio particular de patología del Hospital Angeles de San Luis, se identificaron las muestras enviadas con su número quirúrgico definido inicialmente.

De las muestras analizadas en el laboratorio particular, se obtuvieron dos pacientes con resultado de proteína aberrante positivo, 3 resultados con wild type y una paciente negativo.

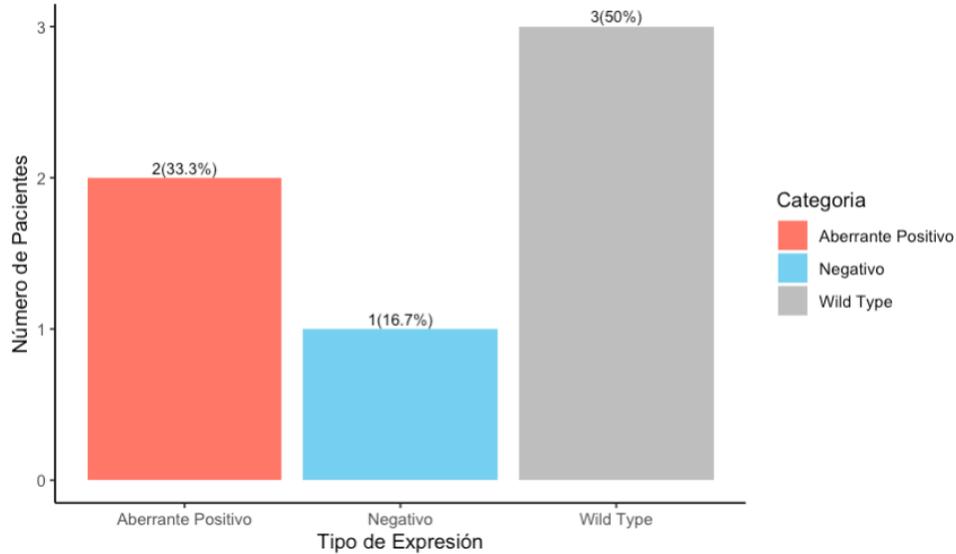


Figura 2. Patrones de inmunohistoquímica.

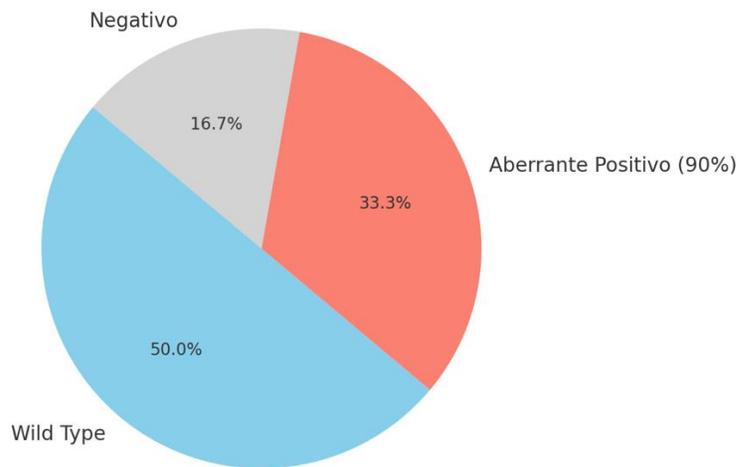


Figura 3. Distribución de la expresión de p 53 en carcinoma de endometrio IB G2.

Durante el período de estudio, se analizaron un total de 56 pacientes con diagnóstico de carcinoma endometrial de 2018 a 2023 en el Hospital De Alta Especialidad Dr. Igancio Morones Prieto. De estas, solo 2 presentaron expresión aberrante del gen TP53, lo que representa una prevalencia global del 3.6%. El análisis estadístico arrojó un valor de p de 3.07×10^{-12} , indicando una diferencia altamente significativa.

En el análisis de pacientes con carcinoma endometrial estadio IB, de un total de 8 pacientes, 2 (equivalentes al 25%) presentaron expresión aberrante positiva del gen

TP53. Los resultados de la prueba estadística mostraron un valor p de 0.15, lo que indica que la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

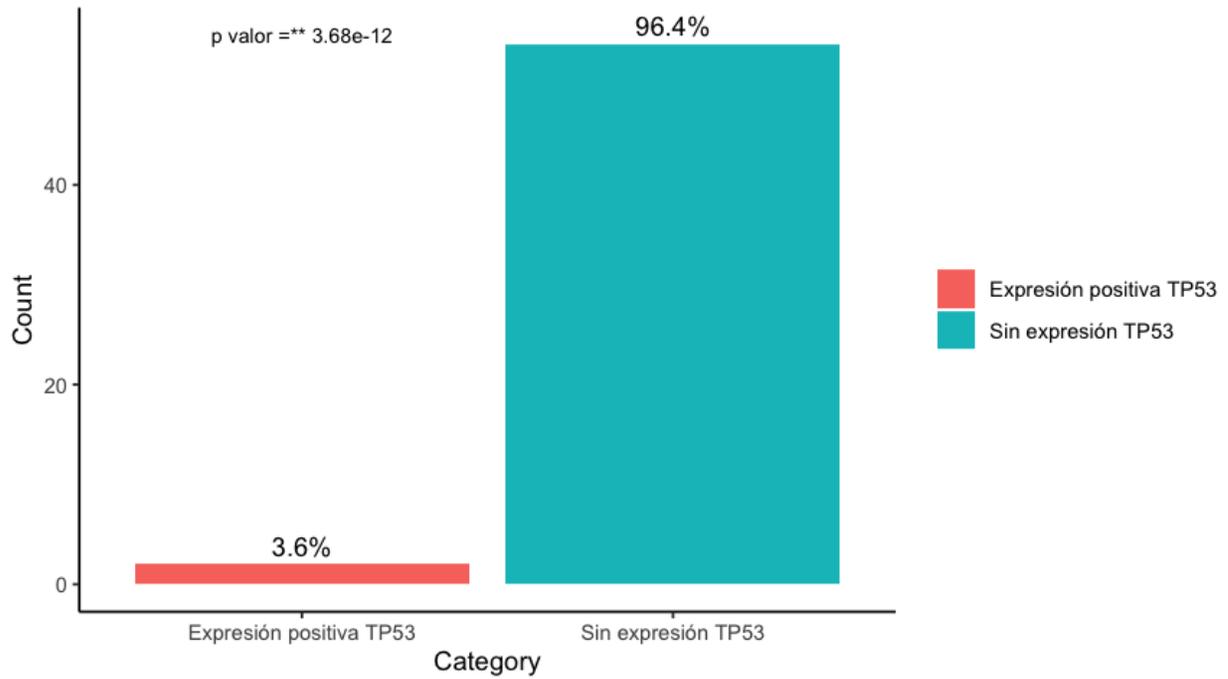


Figura 4. Prevalencia Global de la expresión de TP53 en carcinoma de endometrio en HRAE Dr. Igancio Morones Prieto.

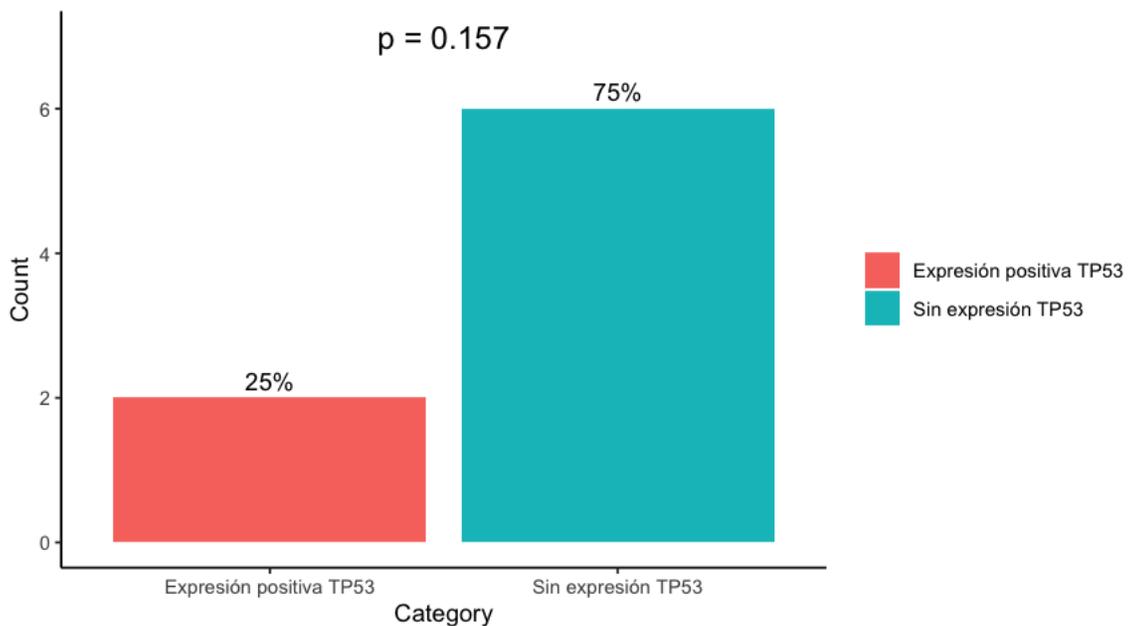


Figura 5. Prevalencia de la expresión de TP53 en carcinoma de endometrio EC IB.

Al análisis de los casos, las dos pacientes con resultado positivo para proteína aberrante fueron tratadas con cirugía estadificadora, radioterapia y braquiterapia. Durante su seguimiento, las pacientes no presentaron datos clínicos de progresión o recurrencia. De los casos evaluados, solo en una paciente se registró progresión de la enfermedad a epiplón y recibió quimioterapia, la expresión de p53 en este caso fue wild type. El resto de las pacientes con expresión wild type mostraron una evolución clínica sin evidencia de actividad tumoral durante su seguimiento posterior al tratamiento inicial.

10. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo principal evaluar la prevalencia de la expresión del gen TP53 en pacientes con carcinoma de endometrio en etapa clínica IB G2, en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Los objetivos secundarios fueron identificar las pacientes en etapa clínica IB G2 desde el 2018, evaluar expresión de TP53 en pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio IB G2 y evaluar la asociación con progresión o recurrencia de la enfermedad.

Con este fin, se obtuvo una cohorte inicial de 81 pacientes con carcinoma de endometrio que recibieron atención en este Hospital desde el 2018 al 2023, de las cuales se incluyeron 56 para el análisis de los expedientes clínicos. Se identificaron 8 casos de pacientes con adenocarcinoma de endometrio endometriode G2 etapa clínica IB, correspondiente al 14.2% del total de pacientes; se eliminaron dos pacientes que cumplieron con los criterios de exclusión. De los 6 casos analizados y tras la aplicación de inmunohistoquímica p53, se distribuyeron en tres resultados, aquellos aberrantes positivos (33%), wild type (50%), negativo (16.6%). Como se ha descrito en las técnicas de inmunohistoquímica, las tinciones tipo wild type no deben ser interpretadas como mutaciones del gen¹⁵. La prevalencia global fue del 3.6% y la prevalencia en pacientes con etapa clínica IB G2 fue del 25%. Un estudio realizado en Irlanda del Norte reportó una prevalencia global de 23.7% de expresión de p53 aberrante en una población no selecta¹⁶. Se obtuvieron resultados similares en un

estudio realizado en población brasileña con un reporte de prevalencia global de 27.2%¹⁷; sin embargo, las diferencias con nuestro estudio se pueden asociar a que en nuestro caso se definió la población por una etapa clínica y tumor de bajo grado, con una muestra poblacional pequeña, lo que limita la comparación en este contexto. Los estudios realizados en tumores de bajo grado, muestran una prevalencia de expresión de p53 mutado de 9%¹⁸.

De los 2 casos con resultado de p53 aberrante positivo, muestran una sobrevida global y libre de enfermedad del 100%, lo que contrasta con lo reportado en la literatura acerca de la expresión de p53 aberrante y un mal pronóstico. Yu-Wei Chang y cols.¹⁹ reportaron una diferencia significativa entre dos grupos analizados de pacientes con etapa clínica temprana y tumores de bajo de grado, a quienes se les realizó inmunohistoquímica p53, aquellas con resultado aberrante positivo mostraron una recurrencia del 19.4% vs 0% con aquellas de resultado negativo y una mortalidad del 7.7% vs 0% correspondientemente. En nuestro análisis, un caso (16.6%) presentó recurrencia de la enfermedad a dos años, en este caso el resultado de inmunohistoquímica p53 mostró expresión wild type.

De la totalidad de pacientes con carcinoma de endometrio en nuestro medio, la mayoría tenían, de acuerdo con su IMC, sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico, lo que concuerda con el perfil de riesgo para carcinoma endometrial^{3,4}. El tipo histológico mas común fue adenocarcinoma endometriode (75%), con una proporción similar reportada en la literatura²⁰.

La inclusión de la estadificación molecular del carcinoma de endometrio en la ultima clasificación de la FIGO⁹, nos orienta a incluir manejo adyuvante más agresivo en aquellas pacientes que presenten un perfil molecular de alto riesgo, como la expresión aberrante de TP53. Un estudio que utilizó la muestra del estudio clínico PORTEC-3 (The randomized Adjuvant Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Women With High-Risk Endometrial Cancer)⁸ demostró el beneficio de incluir quimioterapia junto a radioterapia en la adyuvancia en pacientes con expresión aberrante de p53, independientemente de su etapa clínica.

11. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La limitante principal de este estudio es el tamaño de muestra, ya que nos restringe la posibilidad de llegar a conclusiones concretas y que tengan un impacto para modificar el abordaje de pacientes con carcinoma endometrial en nuestro medio. Una segunda limitante de los estudios con análisis molecular es el factor económico, al no realizarse estas pruebas como parte rutinaria del abordaje de esta patología en nuestro medio. Con la finalidad de completar el conocimiento sobre el perfil molecular de las pacientes con diagnóstico de carcinoma endometrial en nuestra institución, la aplicación de inmunohistoquímica de p53 podría resultar factible con un financiamiento mayor del que se contó para este trabajo.

12. CONCLUSIONES

El carcinoma de endometrio es una de las principales neoplasias ginecológicas en México y su pronóstico depende en gran medida del tipo histológico y las características moleculares.

En este estudio, se identificó una prevalencia de expresión aberrante de p53 del 3.6% en nuestra población en general con carcinoma de endometrio y del 25% en pacientes con etapa clínica IB G2.

A pesar de que la alteración de p53 se ha asociado con un peor pronóstico en estudios previos, en nuestra cohorte, los casos con expresión aberrante de p53 mostraron una supervivencia global y libre de enfermedad del 100%. Por otro lado, un caso con tinción wild type presentó recurrencia, lo que sugiere que la mutación de p53 no fue un factor determinante de mal pronóstico en nuestra población. Sin embargo, estos resultados podrían estar influenciados por el tamaño reducido de la muestra, lo que limita la generalización de los hallazgos.

Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar investigando el impacto de los biomarcadores moleculares en el pronóstico del carcinoma de endometrio en

diferentes contextos clínicos y poblacionales, con el fin de optimizar estrategias terapéuticas y de seguimiento.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2021: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005;105(3):575–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7>.
3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021;7(1):88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>.
4. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(8):1336–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-1012-6>.
5. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2023;21(2):181–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
6. Committee opinion no. 631: Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;125(5):1272–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000465189.50026.20>.
7. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet].

- 2009;113(1):105–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.017>.
8. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-Risk Endometrial Cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(29):3388–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
 9. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2023;162(2):383–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14923>.
 10. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* [Internet]. 2013;497(7447):67–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12113>.
 11. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* [Internet]. 2021;127(14):2409–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33516>.
 12. Travaglino A, Raffone A, Stradella C, Esposito R, Moretta P, Gallo C, et al. Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;301(6):1355–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05542-1>.
 13. Candi E, Agostini M, Melino G, Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: Regulators and effectors. *Hum Mutat* [Internet]. 2014;35(6):702–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22523>
 14. Chen Y, Zhao W, Bi F, Pan X, Yin L, Zhao C. Significance of TP53 mutational status-associated signature in the progression and prognosis of endometrial carcinoma. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022;2022:1817339. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1817339>.

15. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2019;38 Suppl 1:S123–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>.
16. Machuca-Aguado J, Catherwood M, Houghton O, Taylor J, Shah R, Ben-Mussa A, et al. Initiation of molecular testing of endometrial carcinomas in a population-based setting: practical considerations and pitfalls. *Histopathology* [Internet]. 2025;86(4):611–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/his.15365>.
17. Andrade DAP, Bonatelli M, de Paula FE, Berardinelli GN, Teixeira GR, Dos Reis MT, et al. Implementation of the ProMisE classifier and validation of its prognostic impact in Brazilian endometrial carcinomas. *Front Oncol* [Internet]. 2024;14:1503901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1503901>.
18. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016;22(16):4215–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
19. Chang Y-W, Kuo H-L, Chen T-C, Chen J, Lim L, Wang K-L, et al. Abnormal p53 expression is associated with poor outcomes in grade I or II, stage I, endometrioid carcinoma: a retrospective single-institute study. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2024;35(6):e78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e78>.
20. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn L-C. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2021;81(10):1145–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1545-4279>.

14. ANEXOS

Anexo 1. Estadificación carcinoma de endometrio FIGO 2023

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
Estadio I	Confinado al cuerpo uterino y al ovario
IA	Enfermedad limitada al endometrio O tipo histológico no agresivo, es decir, endometroide de bajo grado, con invasión de menos de la mitad del miometrio sin compromiso del espacio linfovascular focal (LVSI) O enfermedad de buen pronóstico
	IA1 Tipo histológico no agresivo limitado a un pólipo endometrial O confinado al endometrio
	IA2 Tipos histológicos no agresivos que comprometen menos de la mitad del miometrio sin ISVI o con ISVI focal
	IA3 Carcinomas endometrioides de bajo grado limitados al útero y al ovario
IB	Tipos histológicos no agresivos con invasión de la mitad o más del miometrio, y con LVSI focal o sin LVSI
IC	Tipo histológico agresivo limitado a un pólipo o confinado al endometrio
Estadio II	Invasión del estroma cervical con diseminación extraterina O con ISVI sustancial O tipos histológicos agresivos con invasión miometrial
IIA	Invasión del estroma cervical de tipos histológicos no agresivos
IIB	LVSI sustancial de tipos histológicos no agresivos
IIC	Tipo histológico agresivo con afectación miometrial
Estadio III	Diseminación local o regional del tumor de cualquier subtipo histológico
IIIA	Invasión de serosa uterina, anexia o ambas por diseminación directa o metástasis
	IIIA1 Diseminación al ovario o a las trompas de Falopio (excepto cuando cumple los criterios del estadio IA3)
	IIIA2 Afectación de la subserosa uterina o diseminación a través de la serosa uterina
IIIB	Metástasis o diseminación directa a la vagina y/o a los parametrios o al peritoneo pélvico
	IIIB1 Metástasis o diseminación directa a la vagina y/o a los parámetros
	IIIB2 Metástasis en el peritoneo pélvico
IIIC	Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, o en ambos.
	IIIC1 Metástasis de los ganglios linfáticos pélvicos
	IIIC1i Micrometástasis
	IIIC1ii Macrometástasis
	IIIC2 Metástasis paraaórticas ganglios linfáticos hasta los vasos renales, con metástasis o sin metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos
	IIIC2i Micrometástasis
	IIIC2ii Macrometástasis
Estadio IV	Diseminación a la mucosa vesical y/o a la mucosa intestinal y/o metástasis a distancia
IVA	Invasión de la mucosa vesical y/o de la mucosa intestinal/intestinal
IVB	Metástasis peritoneal abdominal más allá de la pelvis
IVC	Metástasis a distancia, incluso metástasis a cualquier ganglio linfático extraabdominal o intraabdominal por encima de los vasos renales, los pulmones, el hígado, el cerebro o los huesos
Designación de estadio	Hallazgos moleculares en pacientes con cáncer de endometrio temprano (estadios I y II después de la estadificación quirúrgica)
Estadio IAmPOLEmut	Carcinoma de endometrio POLEmut, confinado al cuerpo uterino o con extensión cervical, independientemente del grado de ISVI o del tipo histológico
Estadio IICmp53abn	Carcinoma de endometrio p53abn confinado al cuerpo uterino con cualquier invasión miometrial, con o sin invasión cervical, e independientemente del grado de ISVI o tipo histológico

Los bloques de parafina fueron seccionados en cortes de 4 mm de grosor y colocados en laminillas silanizadas para su desparafinación por 10 min. Se realiza bloqueo de la actividad de peroxidasa endógena mediante la colocación de los cortes en peróxido de hidrógeno al 3% por 5 min y posteriormente fueron enjuagados 3 veces en agua destilada. Los cortes fueron entonces incubados con el anticuerpo primario monoclonal P53 (DAKO) por 60 min a temperatura ambiente seguido por dos enjuagues de 5 min en una solución de PTB, seguido por una incubación con complejo de peroxidasa, biotina – estreptavidina por 30 min. Posteriormente fueron lavadas en una solución de PTB por 45 min y teñidas con diaminobenzidina para la visualización de la unión del antígeno con las células.

Anexo 2. Técnica de proceso de inmunohistoquímica