



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**SOBREVIDA POSTOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
ENDOMETRIO QUE PRESENTAN MUTACIÓN P53 E INESTABILIDAD  
MICROSATELITAL MEDIANTE ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO.  
2015 - 2020**

**POSTOPERATIVE SURVIVAL IN ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS  
WITH P53 MUTATION AND MICROSATELLITE INSTABILITY BY  
IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS. 2015 - 2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA.**

**AUTOR**

**FABIO PALACIOS LIZARBE**

**ASESOR**

**VLADIMIR VILLOSLADA TERRONES**

**LIMA - PERÚ**

**2022**

# SOBREVIDA POSTOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO QUE PRESENTAN MUTACIÓN P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL MEDIANTE ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO. 2015 - 2020

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.upch.edu.pe">repositorio.upch.edu.pe</a> Fuente de Internet	11 %
2	<a href="http://portal.inen.sld.pe">portal.inen.sld.pe</a> Fuente de Internet	1 %
3	<a href="http://rpmesp.ins.gob.pe">rpmesp.ins.gob.pe</a> Fuente de Internet	1 %
4	<a href="http://typo.webcom.com.mx">typo.webcom.com.mx</a> Fuente de Internet	<1 %
5	<a href="http://cheatography.com">cheatography.com</a> Fuente de Internet	<1 %
6	<a href="http://labibliaweb.com">labibliaweb.com</a> Fuente de Internet	<1 %
7	<a href="http://moam.info">moam.info</a> Fuente de Internet	<1 %
8	<a href="http://www.cidob.org">www.cidob.org</a> Fuente de Internet	<1 %

9	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	<1 %
10	<a href="http://www.clubensayos.com">www.clubensayos.com</a> Fuente de Internet	<1 %
11	<a href="http://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas      Apagado  
Excluir bibliografía      Apagado

Excluir coincidencias      Apagado

## 1. RESUMEN

El cáncer de endometrio es una enfermedad que toma mayor relevancia en la actualidad, ocupa el sexto lugar en incidencia en el mundo y en nuestro país, el índice de pacientes diagnosticados con esta enfermedad va en aumento. Existen dos subtipos principales de cáncer de endometrio Tipo I y Tipo II. La diferencia entre uno y otro radica principalmente en la edad de presentación, el hiperestrogenismo asociado y la agresividad. El tipo II tiene un peor pronóstico en relación a la sobrevida global. Por otro lado, existe una nueva clasificación de cuatro subtipos específicos, en base al análisis molecular, los cuales difieren en su grado de presentación, pronóstico y respuesta al tratamiento. Para determinar el subtipo específico se hace necesario un análisis genético, con el apoyo de paneles moleculares que son altamente sofisticados y poco reproducibles debido a los altos costos, principalmente en poblaciones de escasos recursos como la nuestra. En el presente trabajo, el análisis se realizará mediante tinción inmunohistoquímica la mutación del P53 y la Inestabilidad Microsatelital a las piezas operatorias de los pacientes con cáncer de endometrio operados en el INEN en el periodo 2015-2020, con la finalidad de arribar a conclusiones en base a la nueva clasificación molecular internacional, definiendo subtipo específico de cada caso y extrapolarlo, considerando que esta metodología es mucho más accesible y económica en términos de costo - beneficio.

**PALABRAS CLAVE :** Cáncer de endometrio, Inmunohistoquímica, p53 e Inestabilidad Microsatelital.

## INDICE

	<b>Pág.</b>
I. Introducción del proyecto	5
II. Objetivos generales y específicos	11
III. Materiales y Métodos	12
IV. Referencias bibliográficas	20
V. Presupuesto y cronograma	22
VI. Anexos	24

## 2. INTRODUCCIÓN

Para el 2020 más de 417 000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de útero en el mundo, dentro de estos más del 90% pertenece al carcinoma originado en el endometrio, constituyendo la octava causa más frecuente de morbimortalidad en cáncer en general con una incidencia de 8.1 %, ocupando el 6to lugar en cáncer femenino en países desarrollados . En Sudamérica, Uruguay y Argentina encabezan la lista, siendo Perú el penúltimo en incidencia , según IARC 2022(1).

Sin embargo, los casos con diagnóstico de cáncer de endometrio se va incrementando en nuestra región debido a oportunos chequeos, avances tecnológicos, accesibilidad a servicios de salud, contrapesando la disminución de otros cánceres ginecológicos. En nuestra región para el 2022 esta enfermedad ocupa niveles similares en prevalencia, la existencia de brechas socioculturales, políticas y económicas impiden un diagnóstico oportuno. No obstante, el último registro estandarizado de cáncer en Lima Metropolitana en el año 2012, demostró que el carcinoma de endometrio no ocupaba ni el décimo lugar, esto se cree debido a un subregistro en el manejo de cáncer en general en nuestro país (2).

Un metaanálisis publicado el 2019, determinó como factores de riesgo a la obesidad, actividad física escasa, condiciones médicas preexistentes , uso de terapia hormonal, antecedentes ginecológicos y tabaquismo. Se encontró además un sólido enlace entre el Índice de Masa Corporal, la obesidad y riesgo mayor de neoplasia maligna de endometrio en paciente premenopáusicas. Asimismo, este riesgo incrementa en pacientes multíparas. Por otro lado, los pacientes diagnosticados de Diabetes tipo 2, son altamente propensos a padecer esta

enfermedad de manera multifactorial, se postula que está fuertemente asociado a la hiperinsulinemia(3).

El estándar internacional de tratamiento es la cirugía; histerectomía total simple extrafascial con salpingooforectomía bilateral, dejando de lado la histerectomía radical por ensayos clínicos previos donde no demostraron beneficio, a esto se podría sumar la omentectomía infracólica de estadificación en algunos subtipos como carcinoma seroso, el carcinosarcoma y el carcinoma indiferenciado(4)(5). Así mismo, se puede considerar la re-estadificación quirúrgica en pacientes previamente operados de forma incompleta con enfermedad de riesgo intermedio/alto y con este resultado pudiera tener una implicación para la estrategia de tratamiento adyuvante(6).

En relación al manejo ganglionar, evolucionó hacia procedimientos mínimamente invasivos, recomendándose usar el ganglio centinela como alternativa para evitar la disección estandarizada ampliamente usada en el pasado, y evitar complicaciones como el linfedema, publicadas ampliamente. La biopsia de ganglio centinela, si cuentan con los estándares de calidad, un solo ganglio centinela negativo es considerado pN0. La inyección de verde de indocianina o azul de metileno en el cuello uterino tiene mejores resultados en la tasa de detección, siendo la primera la más aceptada(6). La estadificación quirúrgica de los ganglios linfáticos debe realizarse en pacientes con enfermedad de riesgo alto-intermedio/alto. Cuando se realiza una linfadenectomía sistemática, se sugiere la disección de los ganglios linfáticos infrarrenales pélvicos y paraaórticos(6).

Según la clasificación antigua de cáncer de endometrio, existen 2 tipos: los tipos I, como las más alta incidencia, asociado con hiperestrogenismo, usualmente en pacientes jóvenes, con sobrepeso y premenopáusicas, en muchas ocasiones precedidos de lesiones como la hiperplasia endometrial. El pronóstico de estos pacientes es bueno, en la gran mayoría son de bajo grado, el subtipo histológico es Adenocarcinoma Endometriode G1 y G2, en relación a su análisis molecular, estos pueden presentar inestabilidad microsatelital, con hallazgos mutaciones en PTEN, KRAS frecuentemente. Los tipo II son de mayor grado de agresividad, con alto potencial de metástasis y recurrencia, dentro de ello encontramos los Adenocarcinomas Endometrioides G3 y los No Endometrioides como (Carcinoma Seroso, Carcinoma de Células Claras, Carcinoma de Células mixtas, Carcinoma Indiferenciado, Carcinosarcoma),su incidencia es superior en pacientes de mayor edad y usualmente tienen mutaciones en p53 con pronóstico sombrío(7).

En relación al tratamiento subsecuente después de la cirugía, se sabe que estos pacientes pasan a estándares de manejo según las guías establecidas para cada estadio clínico. La quimiorradioterapia superó altamente la sobrevida libre de progresión a 5 años en carcinomas de endometrio de alto riesgo en comparación con la radioterapia sola, sin embargo, en relación a la sobrevida global no existió diferencias significativas entre ambos subgrupos. Se demostró que la radioterapia por sí sola retrasa la recurrencia lo corregional , en términos concretos la pélvica y la quimioterapia retrasa las metástasis a distancia de maner significativa, aun asi, no se encontró a largo plazo diferencias en sobrevida global hasta el momento en múltiples ensayos clínicos (8). PORTEC 4, es un ensayo clínico multicéntrico en

proceso que trata de demostrar el manejo personalizado en relación a las variantes moleculares que presentan cada subtipo de carcinoma endometrial.

Actualmente, según la nueva clasificación de cáncer de endometrio basados en el análisis molecular e inmunohistoquímico, las estrategias de manejo, se basan en este subtipo con estándares de manejo más conservadoras, personalizadas, omitiendo cirugías extensas, muchas veces basados en el riesgo de metástasis en estadios tempranos y subtipos moleculares definidos . The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network, una entidad que analizó múltiples mutaciones genéticas de diferentes tipos de cancer en general , informó sobre un análisis genómico integrado y completo en relacion al carcinoma de endometrio. Identificaron cuatro categorías de carcinomas de endometrio con distintas características clínicas, patológicas y moleculares: POLE (ultramutado) (7%), Inestabilidad de Microsatélites (MSI)/Hipermutado (28 %), Número de copias bajo/microsatélite estable (39 % ), y número de copias/parecido a seroso alto (26 %)(9).

En base a esta nueva clasificación, la inmunotinción mas representativa , el p53, estratifica los cánceres de endometrio tipo salvaje y mutante. La mayoría de los cánceres de endometrio p53 mutante son de tipo seroso y de alto riesgo. Esta mutacion también se manifiesta en otros histotipos de tumores de bajo riesgo y , se ha asociado constantemente con los peores resultados clínicos. Tener en cuenta que la presentacia de mutacion de p53 en los tumores operados , solo representar el 15% de todos los casos de cáncer de endometrio y es responsable del 50-70% de la mortalidad por esta enfermedad(10).

Reportes publicados , defienden tratamientos personalizado, el cual aminora la morbilidad de cirugías extensas y la estancia hospitalaria, además evita un sobretratamiento subsecuente. En países Europeos, Estados Unidos y Canadá, ya vienen poniendo en práctica este análisis y algoritmos de manejo basados en esta nueva clasificación molecular. Países en vías desarrollo como el nuestro, esto no se pone en práctica por el costo excesivo y la logística en relación al los paneles para el análisis molecular, sin embargo, según algunos artículos se podría extrapolar esta clasificacion por tinción de inmunohistoquímico y poner a la práctica para un manejo más personalizado.

La inmunohistoquímica ha evolucionado hasta convertirse en un sustituto preciso que refleja el estado de mutación subyacente de p53 de un tumor , tiene utilidad en el estudio diagnóstico de los carcinomas de endometrio, así mismo la Inestabilidad Microsatelital que es analizado del mismo modo y demuestra una especificidad de casi del 100 %(11) ,esto podria extrapolarse para tratamiento subsecuente, en base a un antecedente del ensayo europeo de 270 participantes que facilitaría su reproducibilidad (12). En relación a la inestabilidad microsatelital, los carcinomas de endometrio tiene una frecuencia significativamente mayor de desplazamiento mínimo de microsatélites que coincide con un alto porcentaje de pérdida combinada de MLH1/PMS2, las cuales son analizadas también por inmunohistoquímica (13).

No contamos en nuestra institución con el análisis de esta subclasificación de manera molecular, para poder inferir en nuestra realidad,pero contamos con la logística para el análisis inmunohistoquímico principalmente para p53 e Inestabilidad Microsatelital.

Debido a la reciente implementación de marcadores inmunohistoquímicos como la tinción del p53 e Inestabilidad Microsatelital (MSH), recopilados por el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a pacientes operados durante el periodo 2015-2020, nosotros buscamos si presentaban dicha caracterización por inmunotinción las piezas quirúrgicas, así comparar y definir análisis de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia, principalmente en las piezas que presentaban mutación p53 e Inestabilidad Microsatelital, así mismo, extrapolamos los 2 subtipos restantes (POLE e Inespecífico), las cuales según la literatura universal tienen mejor pronóstico.

Actualmente no existen recomendaciones definidas y consensuadas al manejo estandarizado en cáncer de endometrio. El análisis molecular abre una ventana al futuro para un manejo personalizado, evitando sobret ratamientos en carcinomas de bajo riesgo y subtratamientos en los de alto riesgo. Además, no existe data sobre el tiempo recomendado para el tratamiento definitivo en el cáncer de endometrio, un tiempo prolongado hasta el tratamiento afecta negativamente a la supervivencia., por todo esto, es importante estar a la vanguardia y buscar soluciones accesibles para estratificar el riesgo en esta enfermedad y el análisis por tinción de inmunohistoquímica que nosotros planteamos, la cual podría contribuir en relación a costo-beneficio como una alternativa reproducible en nuestros medios.

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sobrevida postoperatoria en pacientes con cáncer de endometrio que presentan mutación p53 e inestabilidad microsatelital mediante análisis de tinción por inmunohistoquímica.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estimar la frecuencia de pacientes operados que expresan p53 mutado por análisis de tinción por inmunohistoquímica.
- Estimar la frecuencia de pacientes operados que expresan inestabilidad microsatelital por análisis de tinción por inmunohistoquímica.
- Identificar las complicaciones postoperatorias en pacientes operados por cancer de endometrio con las características de tinción por inmunohistoquímica evaluadas , P53 mutado e Inestabilidad Microsatelital .
- Determinar la sobrevida global de los pacientes con cancer de endometrio operados que presentaron p53 mutado,analizado por tinción de inmunohistoquimica , por un periodo de 5 años de seguimiento, 2015 -2020.
- Determinar la sobrevida global de los pacientes con cáncer de endometrio operados que presentaron inestabilidad microsatelital, analizados por tinción de inmunohistoquimica , por un periodo de 5 años de seguimiento, 2015-2020.
- Determinar la sobrevida libre de recurrencia de los paciente con cáncer de endometrio operados que presentaron p53 mutado, analizados por tinción de inmunohistoquimica , por un periodo de 5 años de seguimiento, 2015 -2020.

- Determinar la sobrevida libre de recurrencia de los pacientes con cáncer de endometrio operados que presentaron inestabilidad microsatelital, analizados por tinción de inmunohistoquímica, por un periodo de 5 años de seguimiento, 2015-2020

#### **4. METODOLOGÍA**

##### **a) Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

##### **b) Población**

Constituida por todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de endometrio atendidas y operadas en el Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, entre los años 2015 al 2020.

##### **Criterios de inclusión:**

- Historia clínica con información completa y legible.
- Pacientes con cáncer de endometrio operados en el INEN cuya historia clínica presenten estudios de análisis por tinción de inmunohistoquímica del P53 mutado y delección microsatelital, atendidos durante los años 2015 al 2020.
- Pacientes con cáncer de endometrio diagnosticado mediante biopsia previa realizada en otra institución y que llegaron por consulta externa al INEN y fueron operados en el INEN periodo 2015-2020.

- Pacientes con cáncer de endometrio diagnosticado mediante biopsia de endometrio realizado en el INEN, en el periodo 2015 -2020.
- Pacientes operados cuyas piezas operatorias fueron analizadas por tinción Inmunihiistoquímica para mutación P53 por patólogos del INEN .
- Pacientes operados cuyas piezas operatorias fueron analizadas por tinción Inmunihiistoquímica de Inestabilidad Microsatelital por patólogos del INEN.

#### **Criterios de exclusión**

- Mujeres con otros tipos de cánceres como antecedente.
- Pacientes que recibieron radioterapia o quimioterapia previamente.
- Pacientes cuyas historias clínicas se encuentran en custodia legal.
- Pacientes con cáncer de endometrio que presenten estudios de inmunohistoquímico de P53 mutado y de delección microsatelital, en periodos de tiempo distinta a nuestro interés.
- Pacientes operados en otra institución o que presentaron cirugía incompleta

- Pacientes con cáncer de endometrio que no presentaron Inestabilidad Microsatelital o mutación del p53, por tinción de Inmunohistoquímica.

**c) Muestreo**

**Unidades de muestreo**

Historias clínicas de las pacientes que cumplen los criterios de inclusión

**Cálculo del tamaño de muestra**

Para el cálculo del tamaño de muestra se hizo uso del programa Epitad versión 4.1, obteniendo como tamaño de muestra 93 historias clínicas de pacientes con cáncer de endometrio atendidas en el Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, entre los años 2015 al 2020.

**[2] Tamaños de muestra. Proporción:**

**Datos:**

Tamaño de la población: 493  
 Proporción esperada: 8,100%  
 Nivel de confianza: 95,0%  
 Efecto de diseño: 1,0

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
5,000	93

**Tipo de muestreo**

Probabilístico aleatorio simple

### Marco muestral

Comprendido por 493 historias clínicas de las pacientes con los criterios de inclusión atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo 2015 -2020.

#### d) Definición operacional de variables:

**Sobrevida Global:** Periodo desde su diagnóstico oncológico, hasta los 5 años o fecha de muerte.

**Sobrevida libre de progresión:** Periodo desde el inicio del tratamiento hasta Recurrencia o Progresión de la enfermedad, por un periodo estimado de 5 años desde 2025-2020.

#### Variables del Estudio

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES				
VARIABLE DEPENDIENTE - (MSH Y P53 )				
	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Valores
Sobrevida Global	Se considera el periodo desde su diagnóstico oncológico , hasta la fecha de muerte .	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
Sobrevida libre de progresión	Periodo desde el inicio del tratamiento hasta Recurrencia o Progresión de la enfermedad	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
VARIABLE INDEPENDIENTE				
	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Valores
COVARIABLES				
Covariable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Valores

Edad	Considerado como el tiempo desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años
Estadío clínico	Clasifica la enfermedad según los criterios FIGO:	Cualitativa	Ordinal	
	I: Tumor limitado al endometrio			1) EC I
	II: Tumor que compromete estroma cervical			2) EC II
	III: Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal primario con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales			3) EC III
	IV: Metástasis a distancia			4) EC IV
Grado de diferenciación histológica	Según lo descrito G1, G2, G3	Cualitativa	Ordinal	1) Bien diferenciado o G1 2) Moderadamente diferenciado o G2 3) Pobrementemente diferenciado o G3
Subtipo histológico	Se usó la clasificación antigua de NM de Endometrio Tipo I y Tipo II.	Cualitativa	Nominal	1) Endometrioides 2) Seroso 3) Células claras 4) Carcinosarcomas 5) Indiferenciado
IMH	1.- p53 +			1: p53(+)

	2.-MSH +			2: MSH(+)
	3.-P53 Y MSH +			3: MSH Y P53 (+)
	4.- Ambos (-)			4: Ambos (-)
Tipo de cirugía	1.- HT+ SOB	Cualitativa	Nominal	1.- HT+ SOB
	2.- Estadiaje Completo			2.- Estadiaje Completo
	3.-Otros : Biopsia por ganglio centinela , Linfadenecromia Paraortica			3. OTROS

**e) Procedimientos y técnicas:**

Para la autorización del estudio, se solicitará la autorización respectiva a la Dirección Ejecutiva del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, mediante una carta de presentación de la Decanatura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Una vez lograda la autorización y los trámites administrativos, se procederá a la identificación de las historias clínicas de interés, almacenadas en los ambientes de la oficina de archivos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas correspondiente a los años de interés, mediante el registro de estadística que se obtendra del departamento de Gineco-oncología del INEN.

Una vez identificadas las unidades de análisis se les asignará códigos de identificación diferentes de manera aleatoria, esta data será de usos exclusivo solos los investigadores.

En relación a la sobrevida, el tiempo para el seguimiento de los pacientes pos operados, se toma desde la última fecha de tratamiento establecido, hasta un periodo de seguimiento de 5 años, momento en la cual se identificará la recurrencia del cáncer sea esta de ubicación local o general,

determinada mediante examen imagenológico por tomografía o resonancia magnética, biopsia con citología positiva o por el desenlace de mortandad de los pacientes.

**f) Aspectos éticos del estudio:**

En función a las normas éticas para los estudios clínicos, se aplicará el principio de la confidencialidad de los datos, considerando que la historia clínica es un conjunto de documentos de carácter médico legal, en la que se evidencia la interacción médico-paciente, en la que queda registrada una importante cantidad de información sensible de carácter personal; de las cual se desprenden principios de protección de la información tales como la transparencia en la gestión de la información y la sobriedad de uso en cuanto a la utilización necesaria de la información.

El presente trabajo será evaluado previamente por la comisión de ética del INEN, previo consentimiento informado, manteniendo las confidencialidad mediante codigos definidos y asignados a cada historia clínica.

**g) Plan de análisis estadístico:**

Para el análisis estadístico, los datos serán codificados y registrados en una base de datos creado en MS Excel para un posterior análisis con el uso del software estadístico Stata versión 16, mediante la cual se elaborarán tablas de distribución de frecuencia absoluta y relativa para las variables nominales y se reportará la media o mediana para las variables numerales.

En las variables cuantitativas con distribución normal se usará la prueba t student y la prueba U de Mann-Whitney en las variables con distribución diferente a la normal; mientras que para las variables categóricas que cumplan los supuestos se usará el estadístico Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para los que no lo hagan.

Con el fin de comprobar de las pacientes con cáncer de endometrio que presentaron mutación p53 e Inestabilidad microsatelital mediante análisis por tincion inmunohistoquímica, luego de la intervención operatoria, estimaremos las curvas de sobrevida mediante la metodología interpretación del cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) y test de log-rank con regresión de COX.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Meza DEP, Pe IP, Rojas DEP, D1a DE. REGISTRO DE CÁNCER DE LIMA METROPOLITANA INCIDENCIA Y MORTALIDAD 2010 - 2012. :173.
3. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature - PubMed [Internet]. [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387875>.
4. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 15 de marzo de 2016;93(6):468-74.
5. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2009;16(12):3431-41.
6. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. enero de 2021;31(1):12-39.
7. Scientific TF. Next-Generation Sequencing for Pathologists [Internet]. [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.oncomine.com/ngs-for-pathologists>.
8. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189>.
9. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. enero de 2020;39(1):26-35.
10. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. junio de 2021;31(6):907-13.
11. 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 Off J Int Soc Gynecol Pathol*. enero de 2019;38 Suppl 1:S123-31.

12. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* marzo de 2020;250(3):336-45.
13. Wu X, Snir O, Rottmann D, Wong S, Buza N, Hui P. Minimal microsatellite shift in microsatellite instability high endometrial cancer: a significant pitfall in diagnostic interpretation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mayo de 2019;32(5):650-8.

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### Presupuesto y financiamiento

El presente trabajo es autofinanciado.

<b>Rubros</b>	<b>Parcial</b>	<b>Total</b>
Recursos Humanos:		
Consultor	S/. 2000	S/. 2000
Bienes:		
Materiales de escritorio	S/. 750	S/. 750
Servicios:		
Movilidad, viáticos, impresiones	S/. 300	S/. 300
Total	S/. 3050	S/. 3050

### Cronograma de trabajo

<b>Actividad</b>	<b>Año 2022</b>					
	<b>ABR</b>	<b>MAY</b>	<b>JUN</b>	<b>JUL</b>	<b>AGO</b>	<b>DIC</b>
Elaboración de Protocolo	X					
Presentación al comité revisor de protocolos del INEN	X					
Recolección de datos			X			
Análisis de la información				X		
Redacción del manuscrito y sustentación					X	X

### Roles del personal

<b>Actividad</b>	<b>Responsable</b>	<b>Apoyo</b>
Elaboración de protocolo	Investigador principal	Coautores
Revisión bibliográfica	Investigador principal	Coautores

Presentación de protocolo	Investigador principal	Coautores
Análisis de Datos	Investigador principal	Coautores
Elaboración de informe final	Investigador principal	Coautores

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

#### DATOS CRONOLÓGICOS:

- Fecha de diagnóstico: DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de progresión: DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de última consulta DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de fallecimiento DD/MM/AA \_\_\_\_\_
- Fecha de ingreso al hospital: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE TINCION POR INMUNOHISTOQUÍMICA

- PRESENTA P53 MUTADO : ....
- PRESENTA INESTABILIDAD MICROSATELITAL: .....
- DOBLE POSITIVO : ....
- DOBLE NEGATIVO: ....

#### DATOS CIRUGÍA:

- Fecha de Cirugía:
- Tipo de Cirugía:
- HAT + SOB :
- Linfadenectomía:
- Omentectomía

**DATOS PATOLOGÍA**

A. Subtipo Histológico: \_\_\_\_\_

B. Grado Histológico: \_\_\_\_\_

**DATOS LABORATORIO:**

Ca-125 al diagnóstico:

Ca 19.9 al diagnóstico:

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** SOBREVIDA POSTOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO QUE PRESENTAN MUTACIÓN P53 E INESTABILIDAD MICROSATELITAL MEDIANTE ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO. 2015 – 2020

**INVESTIGADOR :** FABIO PALACIOS LIZARBE

**INSTITUCIÓN :** INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Yo ..... He leído (o alguien me ha leído) la información brindada en este documento. Me han informado acerca de los objetivos de este estudio, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos. He podido hacer preguntas sobre el estudio y todas han sido respondidas adecuadamente y considero que comprendo toda la información proporcionada acerca de este estudio clínico. Comprendo que mi participación es voluntaria y puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte mi atención médica. Al firmar este documento, acepto participar en este estudio . No estoy renunciando a ningún derecho y entiendo que recibiré una copia firmada y con fecha de este documento.

<b>Nombres y Apellidos</b> Participante	Firma	Fecha y Hora
<b>Nombres y Apellidos</b> <b>Testigo (si el participante es analfabeto)</b>	Firma	Fecha y Hora
<b>Nombres y Apellidos Investigador</b>	Firma	Fecha y Hora

