



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ASOCIACIÓN DE PAPILOMAS NAALES CON SOBREENPRESIÓN DE  
PROTEÍNA 16 (P16) COMO INDICADOR INDIRECTO DE ASOCIACIÓN  
CON VPH DE ALTO RIESGO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. LIZBETH URTIAGA HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS  
DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
086.2016**



**ISSSTE**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE  
ÁVILA FEMATT**  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ  
ARELLANO**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
Y ASESOR DE TESIS

## RESUMEN

Los papilomas sinonasales son neoplasias epiteliales benignas que se originan a partir del epitelio respiratorio ciliado que recubre la cavidad nasal y los senos paranasales; son raros, ya que representan del 0.4 al 4.7% de los tumores de esta región. Aunque benignos, los papilomas schneiderianos suelen crecer sin control y destruir a su paso estructuras óseas, tales como paredes de los senos maxilares, piso de la órbita, tabique nasal, etcétera, que son complicaciones funcionales y estéticas graves. Además, frecuentemente presentan recurrencias que algunas veces son múltiples y tienen una baja tendencia a malignizarse.

La etiología de estos tumores no se conoce. Los resultados de algunos estudios recientes sugieren que los papilomas invertidos tienen origen viral, ya que se ha demostrado, mediante hibridación in situ y reacción de polimerasa en cadena, la presencia del genoma de virus del papiloma humano, particularmente del 6, 11, 16, 18 y 57 en las células de papilomas invertidos.

Hay una asociación clara, aunque poco frecuente, entre papilomas invertidos y oncocíticos y carcinomas, su incidencia oscila entre 10 y 15%.

Hay evidencias morfológicas que indican, por la presencia de displasia y carcinoma in situ, que de los papilomas invertidos pueden originarse carcinomas (carcinoma expapiloma invertido). Hay algunos estudios que indican que si los papilomas invertidos están asociados a virus del papiloma humano (VPH) del grupo 16 y son aneuploides, tienen mayor riesgo de presentar transformación maligna; por lo que se considera que el p16 puede utilizarse como indicador de alto riesgo de transformación maligna.

## ABSTRACT

The sinonasal papillomas are benign epithelial neoplasms that arise from the respiratory ciliated epithelium of the nasal cavity and paranasal sinus; are rare, constitute 0.4 to 4.7% of the tumours of this region. Schneiderian papillomas can grow up without control and destroy osseous structures, like maxilar sinus, orbit and nasal septum; that represent serious functional and esthetic complication. Besides, frequently present recurrences that can be multiple and in some cases, with a low risk of malignant transformation.

The etiology of these tumour remains obscure. The result of some recent studys suggest that invert papillomas have a viral origin, given that, it has been proven with in situ hybridization and polymerase chain reaction, the presence of human papilloma virus genome, particularly of 6, 11, 16, 18 and 57 types en the epithelial cell of invert papillomas.

There is a clear but infrequent association between inverted or oncocytic papillomas and carcinoma, with an incidence of about 10 to 15%.

Exist morfologic evidence that indicate, for the presence of dysplasia and carcinoma in situ, that carcinoma can arise from a papilloma (carcinoma ex inverted papilloma). Some studies suggest that the association of this lessions with human papilloma virus of the group 16 has a major risk of malignant transformation, for this reason it is supossed that p16 can be used as an indicator of potencial malignancy.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por el cariño y apoyo incondicional que me han brindado siempre.

A todos mis compañeros de trabajo del Servicio de Patología, por su apoyo y amistad.

A todos mis profesores, por la oportunidad de aprender lo mejor de cada uno de ellos.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. OBJETIVOS	13
6. HIPÓTESIS	14
7. MATERIAL Y MÉTODOS	15
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
9. RESULTADOS	17
10. DISCUSIÓN	21
11. CONCLUSIÓN	22
12. ANEXOS	23
13. BIBLIOGRAFÍA	27



## 1. INTRODUCCIÓN

Los papilomas Schneiderianos son neoplasias epiteliales benignas que se originan del epitelio respiratorio ciliado que recubre la cavidad nasal y los senos paranasales; son relativamente raros.

En ocasiones crecen destruyendo a su paso estructuras óseas adyacentes; condicionando complicaciones funcionales y estéticas graves. Frecuentemente presentan recurrencias múltiples, con rara tendencia a la malignidad.

Su etiología es desconocida, aunque estudios recientes sugieren un probable origen viral; se ha demostrado mediante hibridación in situ y reacción de polimerasa en cadena, la presencia del genoma de virus del papiloma humano, particularmente de los tipos 6, 11, 16, 18 y 57 en este tipo de lesiones<sup>1</sup>.

Existe una asociación clara, aunque poco frecuente, entre papilomas invertidos con carcinomas, su incidencia es de aproximadamente 10%<sup>2</sup>. Se piensa que la asociación de papilomas invertidos con VPH de alto riesgo podría traducirse en una conducta más agresiva; por lo que se ha considerado que el p16 podría utilizarse como indicador de riesgo de transformación maligna<sup>3</sup>.

El papiloma nasal constituye un reto diagnóstico para el clínico, por lo que el estudio histopatológico resulta indispensable para su clasificación morfológica y manejo oportuno.

En el presente trabajo se analizarán los papilomas nasales diagnosticados en el servicio de Patología del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE (HRALM) desde el año 2010 hasta el 2016 con estudio de inmunohistoquímica para p16 con objeto de conocer la frecuencia de sobreexpresión de este marcador y, de manera indirecta, su posible relación con infección por virus del papiloma humano oncógenos.

## 2. ANTECEDENTES

Los papilomas sinonasales o Schneiderianos<sup>4</sup>, descritos por primera vez por Ward en 1854<sup>5,6</sup>, son neoplasias benignas que se originan a partir de la mucosa Schneideriana, una mucosa respiratoria ciliada de origen ectodérmico que recubre la cavidad nasal y los senos paranasales<sup>4</sup>.

Los papilomas nasales han sido clásicamente divididos en 3 subtipos histológicos: 1) fungiforme o exofítico, 2) invertido y 3) oncocítico o de células cilíndricas<sup>4</sup>. Los papilomas sinonasales invertidos constituyen el subtipo más común<sup>7</sup>, comprenden 0.5% a 4% de los tumores nasales primarios, y su importancia clínica radica en su agresividad local y alta tasa de recurrencia (5% a 30%)<sup>8</sup>. Consisten en el crecimiento invertido o endofítico de células transicionales no queratinizantes o escamosas<sup>9</sup>.

Su causa sigue siendo objeto de controversia, sin embargo se han sugerido algunos factores como inflamación crónica, alergia, contaminantes ocupacionales y principalmente infección por virus del papiloma humano<sup>10</sup>. El VPH es un virus de la familia papovaviridae, ADN icosaédrico, de 20 caras, no envuelto, con su cápside viral con una doble capa de ácido desoxirribonucleico de 7,900 pares de bases, de 55 nm<sup>11</sup>.

Su genoma se distribuye en genes de expresión temprana (E) y tardía (L). Entre los genes de expresión temprana se reconocen los oncogenes virales E6 y E7, cuyas proteínas interfieren con el normal funcionamiento de las proteínas celulares p53 y pRb respectivamente. De esta forma se pierde el control de la progresión del ciclo celular con la consecuente proliferación descontrolada e inmortalización celular. Esto permite además la acumulación de eventos relacionados con inestabilidad genética que contribuyen a la carcinogénesis<sup>12</sup>.

La transformación maligna se ha reportado en un rango del 2 al 27% de los casos de papiloma nasal invertido<sup>13</sup> y 4–17% de los de tipo oncocítico<sup>14</sup>; sin embargo en la práctica diaria, la tasa de transformación parece ser mucho menor. Los criterios utilizados para establecer el riesgo de malignización no se encuentran bien definidos<sup>13</sup>.

Los carcinomas que crecen a partir de papilomas Schneiderianos son raros. La gran mayoría de estos carcinomas son de tipo epidermoide (83%); sin embargo también se han reportado carcinoma mucoepidermoide, sinonasal indiferenciado<sup>15</sup>, fusocelular y de células claras, así como adenocarcinomas<sup>16</sup>.

No hay síntomas clínicos específicos que puedan ser útiles para distinguir un papiloma nasal invertido agresivo de uno benigno; y no existen criterios histológicos concluyentes de pronóstico<sup>7</sup>. Por lo que se han probado una gran variedad de marcadores indirectos para la detección de VPH<sup>3</sup>, así como marcadores de proliferación epitelial<sup>15</sup>, con la finalidad de determinar la prevalencia tanto de displasia como de carcinoma en papilomas nasosinusales<sup>17</sup>, sin embargo, ninguno de ellos ha sido aceptado universalmente<sup>3</sup>.

P53 es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en las neoplasias malignas. Es una fosfoproteína nuclear que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17; y contiene 393 aminoácidos. Se ha observado sobreexpresión de p53 en papilomas invertidos con displasia, papilomas invertidos con carcinoma epidermoide y carcinoma epidermoide.

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un receptor transmembrana de tirosina cinasa de 170 kD, es un miembro de la familia de los EGFR de los receptores de membrana celular. Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 (7p12). EGFR está implicado en el crecimiento normal y diferenciación de los queratinocitos. Se encuentra sobreexpresado no solo en el carcinoma epidermoide, sino también en lesiones displásicas y mucosa histológicamente normal adyacente; su expresión se encuentra dramáticamente aumentada cuando la displasia progresa a carcinoma epidermoide. Sin embargo su valor diagnóstico clínico de predecir la capacidad de transformación maligna en los papilomas nasales invertidos no ha sido probado.

Ki67 es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25). La inmunotinción con Ki67 ha sido utilizada para demostrar la proliferación de las células que se encuentran en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular. La elevación del Ki67 puede ser utilizada como indicador pronóstico de transformación maligna de los papilomas sinonasales invertidos<sup>8</sup>.

La proteína p16INK4a, es un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina, se encuentra sobreexpresada en las células infectadas con genotipos de VPH de alto riesgo. Por lo tanto, p16 ha demostrado ser un marcador útil para la detección de VPH en carcinomas de cabeza y cuello, particularmente de amígdala. Ha sido utilizado además como biomarcador auxiliar en el diagnóstico de neoplasia cervical. Se han realizado múltiples estudios orientados hacia la detección de VPH en papilomas sinonasales utilizando PCR e hibridación in situ; sin embargo la literatura en cuanto a p16 en papilomas nasales es escasa<sup>4</sup>.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa de primera intención, debido a que el riesgo de recurrencia aumenta posterior a una resección incompleta (cerca de 20%). Las técnicas endoscópicas transnasales obtienen resultados similares a los procedimientos abiertos. La radiación se emplea en pacientes con enfermedad avanzada, posterior a una resección tumoral incompleta o cuando se haya comprobado la transformación a carcinoma<sup>18</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por virus del papiloma humano de alto riesgo se asocia con una conducta más agresiva de los papilomas nasales, sin embargo ha sido un tema poco estudiado en la población mexicana.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El papiloma nasal constituye una neoplasia de difícil diagnóstico clínico, ya que la sintomatología resulta similar a la de otras neoplasias benignas; sin embargo cobra importancia debido al riesgo de malignización que presenta. Se ha descrito como posible etiología la asociación con infección por virus del papiloma humano y un mayor riesgo de transformación maligna en aquellos papilomas relacionados con el subtipo 16; por lo que se ha considerado que el inmunomarcador p16 podría resultar útil para el diagnóstico temprano de estas lesiones y así brindarles el tratamiento adecuado y oportuno.

## **5. OBJETIVO**

### **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo del presente trabajo es analizar los papilomas nasales diagnosticados por el servicio de Anatomía Patológica del HRALM desde enero de 2010 hasta diciembre de 2016 con estudio de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra p16 para demostrar, de manera indirecta, su asociación con infección por virus del papiloma humano de alto riesgo.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Aplicar inmunomarcador p16 a los papilomas nasales para demostrar indirectamente su asociación con infección por virus del papiloma humano de alto riesgo.
- b) Analizar el número de papilomas nasales que resulten negativos para p16.
- c) Analizar el número de papilomas nasales que resulten con positividad focal para p16.
- d) Analizar el número de papilomas nasales que resultan con positividad en banda basal para p16.
- e) Analizar el número de papilomas nasales que resulten con positividad en banda difusa para p16.
- f) Realizar conclusiones acerca de la frecuencia de asociación de papilomas nasales con infección por virus del papiloma humano de alto riesgo.

## 6. HIPÓTESIS

1. Los papilomas nasales se asocian a infección por virus del papiloma humano.
2. Los papilomas nasales son positivos para p16.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo; mediante el cual se analizaron los papilomas nasales diagnosticados por el servicio de Patología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el periodo comprendido desde enero de 2010 hasta diciembre de 2016. La información se obtuvo a partir del registro de quirúrgicos almacenados vía electrónica de dicho departamento. El estudio histopatológico se realizó en cortes convencionales teñidos con hematoxilina y eosina, procesados con la técnica de inclusión en parafina, con el fin de seleccionar el material adecuado para el estudio de inmunohistoquímica para detección de la sobreexpresión de la proteína 16<sup>INK4a</sup>. El estudio inmunohistoquímico se llevó a cabo con el anticuerpo monoclonal prediluido CINtec<sup>®</sup>p16 Histology (Roche), isotipo IgG<sub>2a</sub>, clona E6H4<sup>™</sup>, utilizando el sistema de tinción automatizado Ventana, con el equipo BenchMark XT.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Material archivado con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal.
- En el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2016.
- En el servicio de anatomía patológica del HRALM.
- Bloques de parafina con tejido suficiente para estudio de inmunohistoquímica.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios múltiples del mismo paciente debido a recurrencias o estudios transoperatorios.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Bloques de parafina ausentes o incompletos en el archivo de patología.
- Tejido agotado o con mala preservación.

Posteriormente se evaluaron los patrones de inmunomarcación, clasificándolos como: negativo, positivo focal, positivo en banda basal y positivo en banda difusa. En los formatos de recolección de datos se registraron las siguientes variables a estudiar:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico.	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Paciente hombre o mujer.	1: Masculino 2: Femenino	Cualitativa nominal
Tipo histológico	Variante histológica según la clasificación de la OMS.	1: Exofítico 2: Invertido 3: Oncocítico	Cualitativa nominal
Patrón de inmunomarcación	Intensidad y distribución de la inmunomarcación.	1: Negativo 2: Positivo focal 3: Positivo en banda basal 4: Positivo en banda difusa	Cualitativa ordinal



## **8. ANALISIS ESTADÍSTICO**

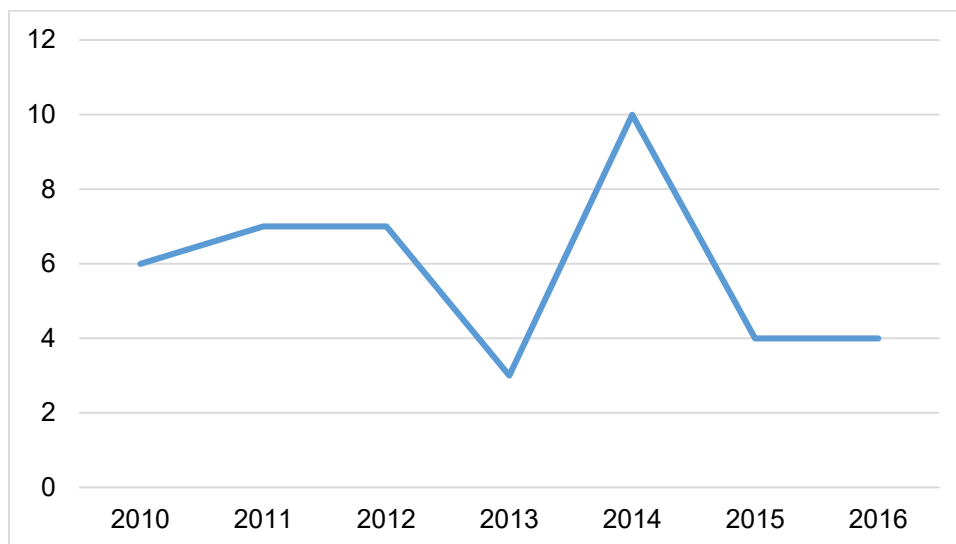
Se utilizó el programa Microsoft Excel para la elaboración de formatos para recolectar la información, elaboración de gráficos y el análisis estadístico de los datos recabados.

Se obtuvieron medidas de frecuencia y porcentaje del número de pacientes con papiloma nasal, considerando sexo, edad y clasificándolos por tipo histológico y patrón de inmunomarcación con p16.

## 9. RESULTADOS

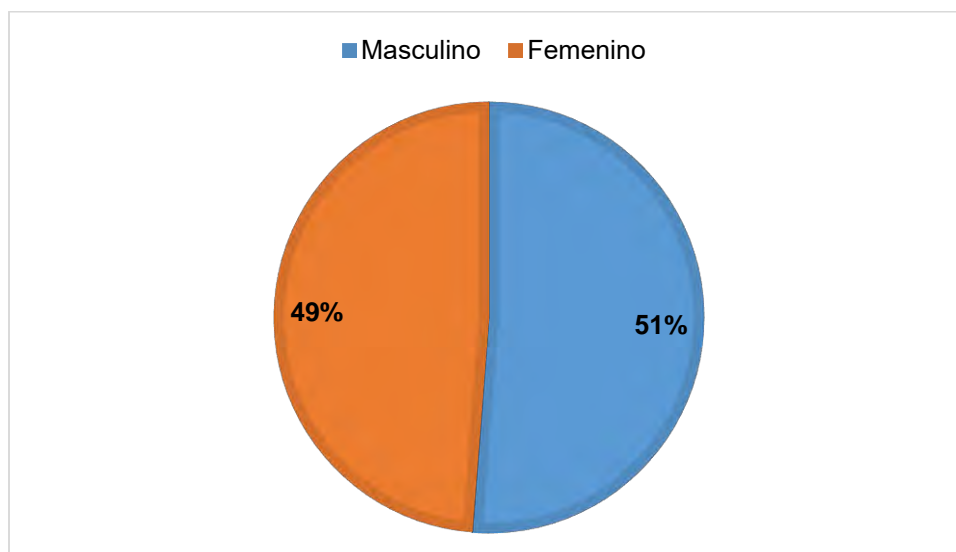
Se analizaron papilomas nasales de 41 pacientes diagnosticados por el servicio de Patología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos en los años 2010 a 2016, 6 de ellos diagnosticados en el año 2010 (14.63%), 7 en el 2011 (17.07%), 7 en 2012 (17.07%), 3 en 2013 (07.32%), 10 en 2014 (24.39%), 4 en 2015 (9.76%) y 4 en 2016 (9.76%).

Gráfica 1. Papilomas nasales diagnosticados por año (2010-2016).

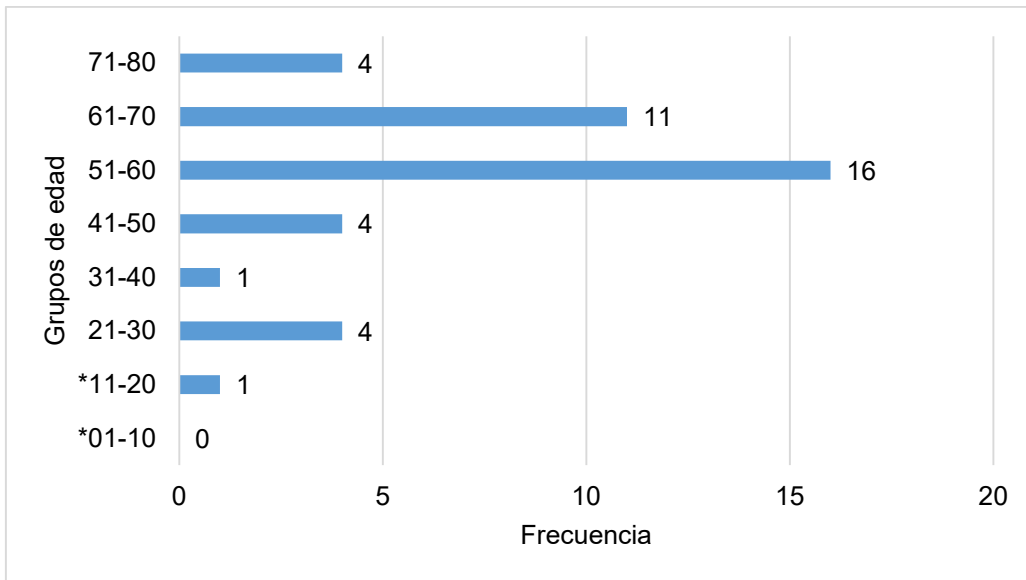


Del total de pacientes estudiados, 21 correspondieron al sexo masculino (51%) y 20 al sexo femenino (49%); encontrándose la mayoría de ellos (27) en los grupos de edad de 51 a 70 años (65.84%).

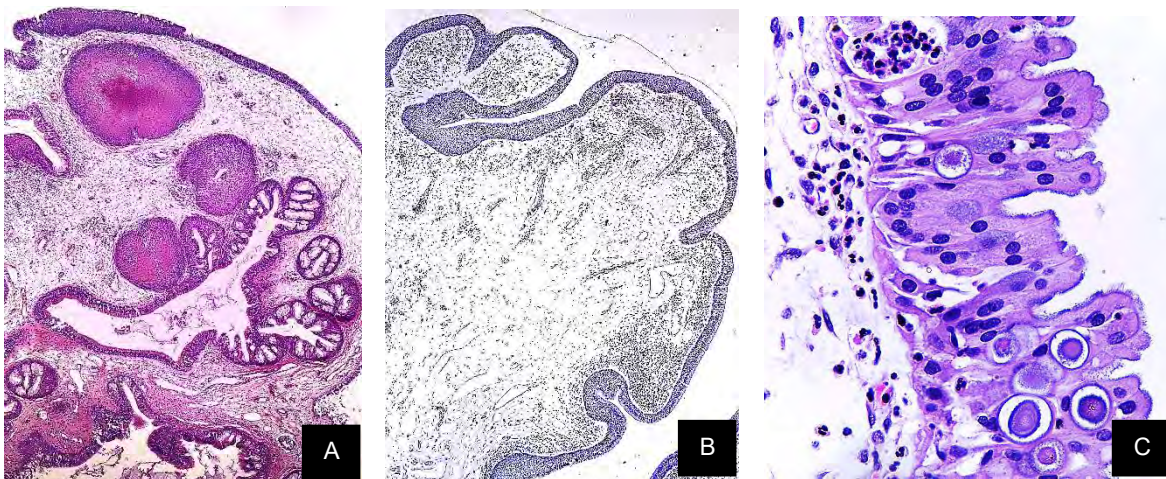
Gráfica 2. Frecuencia de papilomas nasales por sexo.



Gráfica 3. Frecuencia de papilomas nasales por grupo de edad.



Al estudio con tinciones de rutina (hematoxilina y eosina), se observaron 30 papilomas Schneiderianos de tipo histológico invertido (73.17%), 9 exofíticos (21.95%) y solamente 2 oncocíticos (4.88%).

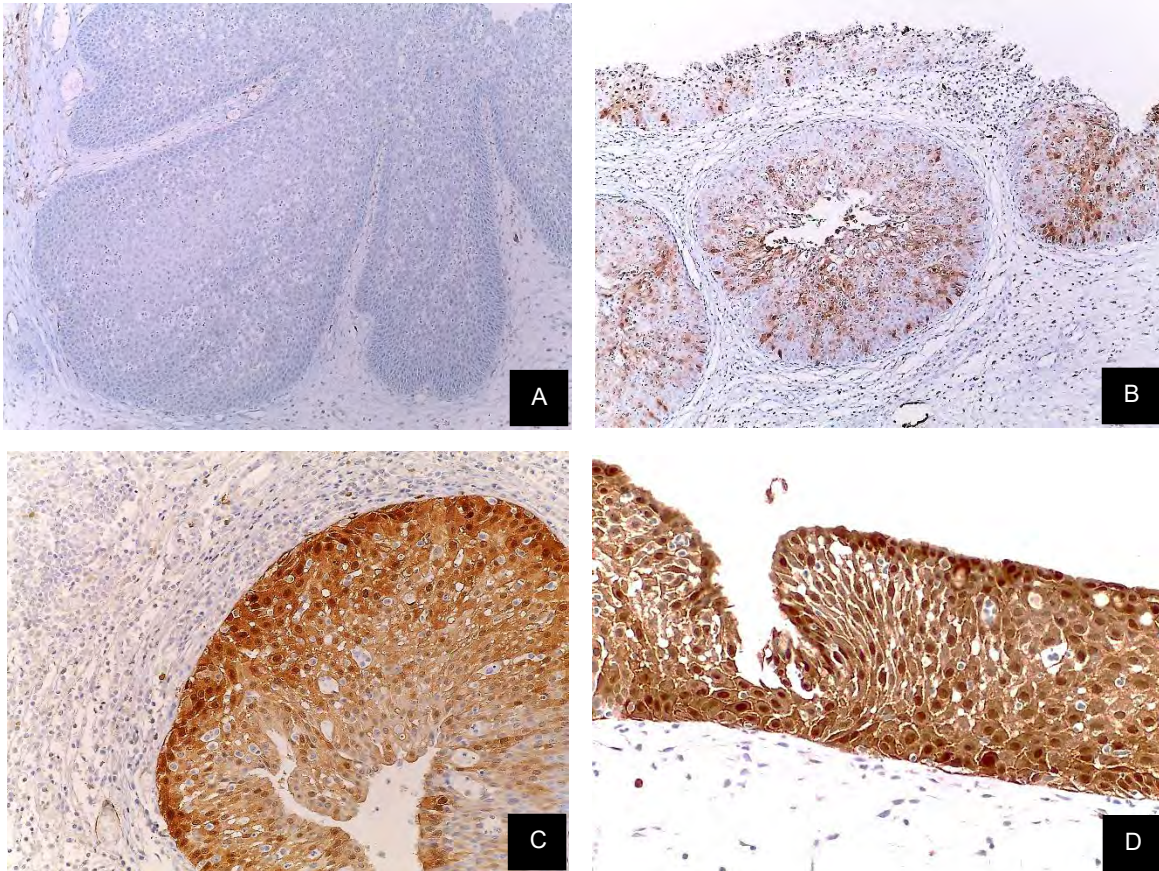


Tipos histológicos de papiloma sinonasal. A. Invertido, B. Exofítico, C. Oncocítico. (H.E).

Tabla 1. Frecuencia de papilomas nasales por tipo histológico.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Exofítico	9	21.95
Invertido	30	73.17
Oncocítico	2	4.88
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Posteriormente con la realización de los estudios de inmunohistoquímica con p16 se hallaron los siguientes patrones de inmunomarcación: 7 negativos (17.07%), 22 con positividad focal (53.66%), sólo 1 positivo en banda basal (2.44%) y 11 positivos en banda difusa (26.83%).



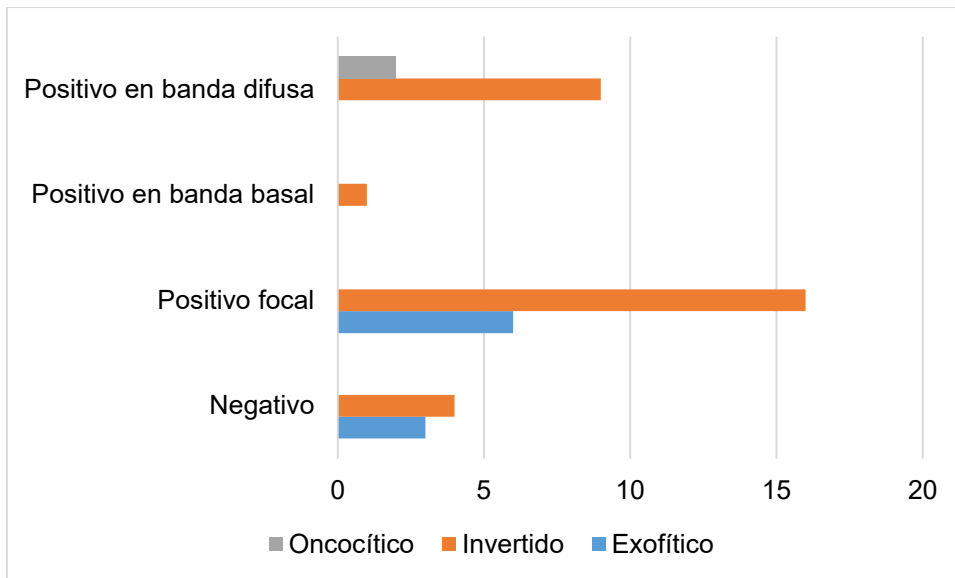
Patrones de inmunotinción con p16 (positividad nuclear y citoplásmica). A. Negativo, B. Positivo focal, C. Positivo en banda basal, D. Positivo en banda difusa.

Tabla 2. Patrones de inmunotinción obtenidos con p16.

<b>Patrón inmunohistoquímico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Negativo</b>	7	17.07
<b>Positivo focal</b>	22	53.66
<b>Positivo en banda basal</b>	1	02.44
<b>Positivo en banda difusa</b>	11	26.83
<b>Total</b>	41	100

Del total de papilomas nasales que resultaron positivos en banda basal y difusa (12) que corresponden al 29.27% de los casos, 10 fueron de tipo invertido (24.39%) y los 2 oncocíticos encontrados en esta serie (4.88%).

Gráfica 4. Asociación del tipo histológico con patrón de inmunohistoquímica obtenido con p16.



## 10. DISCUSIÓN

Los papilomas schneiderianos son raros, representan del 0.4 al 4.7% de los tumores sinonasales. Son lesiones de adultos, de entre la 5° y 6° décadas de la vida<sup>5</sup>, con una edad media de presentación de 49 años<sup>1</sup>. Predominan en varones en una proporción de 4:1.<sup>19</sup> En este estudio el sexo masculino fue levemente más afectado (51%), y el grupo de edad con mayor número de casos fue el de 51 a 70 años. Esto concuerda con la literatura reportada, aunque con un predominio de género menor al esperado.

Se han descrito 3 tipos morfológicos distintos de papiloma nasal, referidos como: invertido, oncocítico y exofítico. Según numerosas series de casos reportados, el tipo invertido es el más frecuente, constituyendo aproximadamente el 62% de los casos, seguido por el exofítico con 32% y con la menor prevalencia se encuentra el tipo oncocítico con únicamente 6%<sup>20</sup>. Dicha distribución de los tipos histológicos de papilomas Schneiderianos resulta muy similar a lo registrado en nuestro estudio; con 73.3% de papilomas invertidos, 21.95% exofíticos y solamente 4.88% oncocíticos.

Debido a que no hay síntomas clínicos específicos que puedan ser útiles para distinguir entre un papiloma nasal agresivo o benigno; y no existen criterios histológicos de pronóstico universalmente aceptados. Se han realizado estudios de inmunohistoquímica con numerosos marcadores, entre ellos p53, EGFR y Ki67, sobretodo en papilomas nasales invertidos, obteniendo resultados alentadores aunque no definitivos como indicadores de riesgo de transformación maligna<sup>7</sup>.

La proteína p16INK4a, es un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina, se encuentra sobreexpresada en las células infectadas con genotipos de VPH de alto riesgo. Por lo tanto, p16 ha demostrado ser un marcador útil para la detección de VPH en carcinomas de cabeza y cuello, particularmente de amígdala. Ha sido utilizado además como biomarcador auxiliar en el diagnóstico de neoplasia cervical. Se han realizado múltiples estudios orientados hacia la detección de VPH en papilomas sinonasales utilizando PCR e hibridación in situ; sin embargo la literatura en cuanto a p16 en papilomas nasales es muy escasa<sup>4</sup>.

En este estudio evaluamos 4 patrones diferentes de inmunomarcación, encontrando 7 casos negativos (17.07%), 22 con positividad focal (53.66%), sólo 1 positivo en banda basal (2.44%) y 11 positivos en banda difusa (26.83%). De los 12 casos positivos en banda basal y difusa (29.27%), que podrían considerarse con una positividad significativa; 10 fueron de tipo invertido (24.39%) y 2 oncocíticos (4.88%). Cabe mencionar que la positividad evaluada como en banda difusa se encontró sólo en algunos segmentos de las lesiones, asociada en la mayoría de los casos con zonas de positividad focal.

## 11. CONCLUSIONES

Con el análisis de los datos obtenidos mediante la realización de este estudio, es posible concluir que los papilomas sinonasales son neoplasias benignas poco frecuentes, que se presentan en adultos, con ligero predominio en el género masculino.

El tipo histológico más frecuente es el invertido, el cuál al parecer se asocia con una conducta más agresiva localmente y con un riesgo mayor de transformación maligna, comparándose con los otros tipos histológicos. En cuanto a las variaciones en el epitelio que reviste a estas lesiones (respiratorio, escamoso queratinizante y no queratinizante), no se encontraron diferencias significativas en el inmunofenotipo.

A pesar de considerarse como principal agente etiológico de los papilomas Schneiderianos al virus del papiloma humano, la frecuencia de positividad a p16 fue relativamente baja (29.27%); esto podría deberse, en gran medida a que en este tipo de lesiones los serotipos descritos con mayor frecuencia han sido los de bajo riesgo, como 6 y 11, los cuales no se asocian con sobreexpresión de este marcador.

El uso de p16 podría considerarse como un marcador útil para predecir el comportamiento de estas neoplasias, ya que, al menos en éste estudio, se encontró una positividad significativamente mayor en los subtipos histológicos que según la literatura presentan un mayor riesgo de transformación maligna (invertidos y oncocíticos); mientras que en los exofíticos no obtuvimos positividad intensa en ninguno de los casos.

Sería importante ampliar el estudio de p16 y su aplicación a este tipo de lesiones, con seguimiento clínico e histopatológico de los pacientes a largo plazo; así como su utilización en conjunto con otros inmunomarcadores descritos en la literatura, para evaluar su utilidad como factor pronóstico en los papilomas nasales.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1

#### PAPILOMAS NASALES 2010-2016 NÚMEROS QUIRÚRGICOS

	AÑO	QUIRÚRGICO	FECHA
1.	2010	533	26/01/2010
2.	2010	791	08/02/2010
3.	2010	1878	22/03/2010
4.	2010	2700	28/04/2010
5.	2010	3193	19/05/2010
6.	2010	3580	02/06/2010
7.	2010	4536	06/07/2010
8.	2010	6662	05/10/2010
9.	2010	6821	11/10/2010
10.	2010	7685	16/11/2010
11.	2011	1785	18/03/2011
12.	2011	2588	20/04/2011
13.	2011	2795	29/04/2011
14.	2011	3856	09/06/2011
15.	2011	4670	13/07/2011
16.	2011	4731	13/07/2011
17.	2011	6304	16/09/2011
18.	2011	7104	19/10/2011
19.	2011	7120	21/10/2011
20.	2011	7554	10/11/2011
21.	2011	7761	17/11/2011
22.	2011	8416	16/12/2011
23.	2012	366	20/01/2012
24.	2012	799	10/02/2012
25.	2012	1233	02/03/2012
26.	2012	1437	12/03/2012
27.	2012	1774	27/03/2012
28.	2012	3272	25/05/2012
29.	2012	3316	28/05/2012
30.	2012	4030	27/06/2012
31.	2012	4403	12/07/2012
32.	2012	5187	16/08/2012
33.	2012	5617	31/08/2012
34.	2012	6639	11/10/2012
35.	2012	7253	06/11/2012
36.	2013	1386	11/03/2013
37.	2013	2016	16/04/2013
38.	2013	2039	17/04/2013
39.	2013	2937	31/05/2013

	AÑO	QUIRÚRGICO	FECHA
40.	2013	3303	20/06/2013
41.	2013	4639	30/08/2013
42.	2013	5400	14/10/2013
43.	2013	5539	21/10/2013
44.	2013	5692	29/10/2013
45.	2014	119	14/01/2014
46.	2014	354	27/01/2014
47.	2014	656	12/02/2014
48.	2014	792	19/02/2014
49.	2014	1164	12/03/2014
50.	2014	1202	13/03/2014
51.	2014	1430	26/03/2014
52.	2014	1952	24/04/2014
53.	2014	1997	28/04/2014
54.	2014	2135	07/05/2014
55.	2014	2738	03/06/2014
56.	2014	3736	23/07/2014
57.	2014	4361	25/08/2014
58.	2014	4406	26/08/2014
59.	2014	4655	09/09/2014
60.	2014	4657	09/09/2014
61.	2014	4927	23/09/2014
62.	2014	5635	24/10/2014
63.	2015	266	20/01/2015
64.	2015	469	29/01/2015
65.	2015	649	10/02/2015
66.	2015	931	25/02/2015
67.	2015	1133	05/03/2015
68.	2015	1487	23/03/2015
69.	2015	4034	22/07/2015
70.	2015	5904	08/10/2015
71.	2016	129	12/01/2016
72.	2016	1227	02/03/2016
73.	2016	2010	08/04/2016
74.	2016	5425	06/09/2016
75.	2016	6147	14/10/2016
76.	2016	6488	01/11/2016
77.	2016	7082	01/12/2016
78.	2016	7548	23/12/2016



## ANEXO 2

N	AÑO	QX	DIAGNÓSTICO	ADECUADO PARA IHQ	OBSERVACIONES
1	2011	2588	Papiloma nasal invertido.		
2	2012	5617	Papiloma Schneideriano tipo exofítico (0.5cm).		
3	2010	4536	Papiloma escamoso exofítico con inflamación crónica.		
4	2014	4927	Papiloma sinonasal.		
5	2011	4670	Papiloma invertido. Inflamación crónica moderada.		
6	2014	5635	Papiloma sinonasal (Schneideriano) de tipo exofítico.		
	2015	931	Papiloma nasal invertido.		
7	2011	8416	Papiloma sinonasal con patrón de crecimiento evertido.		
8	2012	4030	Papiloma Schneideriano de tipo exofítico.		
9	2014	656	Papiloma Schneideriano exofítico, con área de invertido.		
10	2011	7554	Papiloma nasal.		
	2012	1437	Papiloma nasal invertido.		
	2014	4655	Papiloma nasal invertido.		
11	2012	3272	Papilomatosis nasal con inflamación crónica moderada.		
12	2011	1785	Papiloma sinonasal.		
13	2010	1878	Papiloma nasal.		
14	2016	2010	Papiloma nasosinusal (Schneideriano) invertido.		
15	2013	2937	Papiloma nasosinusal exofítico.		
16	2011	4731	Papiloma exofítico Schneideriano.		
17	2013	5539	Papiloma invertido Schneideriano con inflamación crónica.		
18	2010	533	Papiloma sinonasal de tipo evertido.		
19	2010	6821	Papiloma nasal invertido.		
20	2015	5904	Papiloma nasal.		
21	2010	3193	Papiloma sinonasal exofítico.		
	2012	1233	Papiloma sinonasal exofítico.		
	2014	3736	Papiloma nasal exofítico con inflamación crónica intensa.		
22	2011	6304	Papiloma invertido (Schneideriano) nasal.		
23	2013	2016	Papiloma escamoso nasal.		
24	2011	7120	Papiloma nasal con inflamación crónica moderada.		
	2012	5187	Papiloma exofítico.		
25	2014	354	Papiloma invertido (Schneideriano).		
	2014	2135	Papiloma sinonasal invertido; con inflamación aguda.		
26	2014	1997	Papiloma exofítico (Schneideriano) fragmentado.		
	2014	2738	Papiloma nasal invertido.		
27	2012	1774	Papilomatosis nasal y maxilar.		
28	2010	791	Papiloma nasal con patrón exofítico epidermoide.		
29	2016	6147	Papiloma nasal invertido.		

30	2013	3303	Papiloma Schneideriano nasosinusal endofítico.		
31	2015	649	Papiloma escamoso Schneideriano exofítico.		
32	2011	2795	Papiloma nasal invertido.		
33	2011	7761	Papiloma invertido.		
34	2012	6639	Papiloma nasal invertido.		
	2016	7082	Papiloma sinonasal (Schneideriano), de tipo invertido.		
35	2012	4403	Papiloma sinonasal invertido de 1.5 cm.		
	2012	7253	Papiloma nasal Schneideriano de tipo invertido.		
36	2014	4657	Papiloma nasal Schneideriano invertido.		
37	2014	1430	Papiloma Schneideriano invertido.		
38	2014	4406	Papiloma sinonasal.		
39	2013	1386	Papiloma sinonasal exofítico.		
	2013	2039	Papiloma Schneideriano invertido.		
	2013	4639	Papiloma Schneideriano tipo exofítico.		
	2014	1164	Papiloma nasal Schneideriano de tipo invertido ulcerado.		
	2015	1133	Papiloma nasal exofítico (Schneideriano) fragmentado.		
	2015	1487	Papiloma con inflamación crónica y aguda moderada.		
	2015	4034	Papiloma nasosinusal Schneideriano exofítico ulcerado.		
	2016	129	Papiloma sinusal exofítico (Schneideriano).		
	2016	1227	Papiloma nasal exofítico (Schneideriano).		
	2016	5425	Papiloma nasal exofítico (Schneideriano) con necrosis.		
	2016	7548	Papiloma nasal de tipo invertido multifragmentado.		
40	2011	7104	Papiloma Schneideriano invertido con inflamación aguda.		
	2013	5400	Papiloma nasosinusal con inflamación crónica.		
41	2014	1202	Papiloma nasal invertido con cambios reactivos.		
	2014	1952	Papiloma sinusal (Schneideriano) de tipo evertido.		
42	2010	6662	Papiloma nasal invertido.		
	2010	7685	Papiloma sinonasal.		
43	2012	3316	Papiloma sinonasal con inflamación aguda y crónica.		
	2014	4361	Papiloma Schneideriano de tipo invertido fragmentado.		
44	2012	366	Papiloma sinonasal.		
45	2016	6488	Papilomatosis polipoide.		
46	2010	2700	Papiloma sinonasal invertido, sin datos de atipia.		
	2010	3580	Papiloma sinonasal.		
	2011	3856	Papiloma sinonasal mixto invertido y exofítico.		
47	2015	469	Papiloma nasosinusal ulcerado y fragmentado.		
48	2013	5692	Papiloma nasosinusal (Schneideriano) de tipo invertido.		
	2014	119	Papiloma sinonasal escamoso invertido.		
	2015	266	Papiloma nasal Schneideriano de tipo exofítico ulcerado.		
49	2012	799	Papiloma nasal invertido.		
	2014	792	Papiloma Schneideriano de tipo invertido, fragmentado.		

### ANEXO 3

N.º	AÑO	QX	BLOQUE	FECHA	SEX	EDAD	TIPO HISTOLÓGICO	PATRÓN INMUNOHISTOQUÍMICO
1	2010	533	F	26/01/2010	M	65	Exofítico	Positivo focal
2	2010	791	1	08/02/2010	M	15	Exofítico	Positivo focal
3	2010	1878	A	22/03/2010	F	55	Invertido	Positivo en banda difusa
4	2010	4536	A	06/07/2010	M	73	Exofítico	Negativo
5	2010	6821	A	11/10/2010	F	51	Invertido	Negativo
6	2010	7685	C	16/11/2010	M	64	Invertido	Negativo
7	2011	1785	1	18/03/2011	M	22	Exofítico	Negativo
8	2011	2588	A	20/04/2011	F	54	Invertido	Positivo focal
9	2011	2795	B1	29/04/2011	F	59	Invertido	Positivo focal
10	2011	3856	1	09/06/2011	M	46	Invertido	Positivo focal
11	2011	4731	C	13/07/2011	F	57	Exofítico	Positivo focal
12	2011	6304	C	16/09/2011	F	65	Invertido	Positivo focal
13	2011	7761	1	17/11/2011	F	72	Invertido	Positivo en banda difusa
14	2012	799	1	10/02/2012	F	30	Invertido	Positivo en banda difusa
15	2012	1233	A	02/03/2012	F	56	Oncocítico	Positivo en banda difusa
16	2012	1437	A	12/03/2012	M	57	Invertido	Positivo focal
17	2012	1774	B	27/03/2012	F	72	Invertido	Positivo en banda difusa
18	2012	3272	S	25/05/2012	M	46	Invertido	Positivo en banda difusa
19	2012	4403	B	12/07/2012	F	52	Invertido	Positivo focal
20	2012	5187	B	16/08/2012	M	51	Exofítico	Positivo focal
21	2013	3303	A	20/06/2013	M	61	Invertido	Positivo focal
22	2013	5400	A	14/10/2013	M	56	Invertido	Positivo focal
23	2013	5539	A2	21/10/2013	M	63	Invertido	Positivo en banda difusa
24	2014	119	C	14/01/2014	M	61	Invertido	Negativo
25	2014	656	1	12/02/2014	F	52	Invertido	Positivo en banda difusa
26	2014	1202	1	13/03/2014	M	45	Invertido	Positivo en banda difusa
27	2014	1430	1	26/03/2014	M	30	Invertido	Positivo focal
28	2014	2135	B	07/05/2014	F	51	Invertido	Positivo focal
29	2014	2738	B	03/06/2014	F	60	Invertido	Positivo focal
30	2014	4361	1	25/08/2014	M	63	Invertido	Positivo focal
31	2014	4406	D	26/08/2014	M	61	Oncocítico	Positivo en banda difusa
32	2014	4657	A	09/09/2014	M	55	Invertido	Positivo focal
33	2014	4927	1	23/09/2014	F	49	Exofítico	Positivo focal
34	2015	649	1	10/02/2015	M	30	Exofítico	Positivo focal
35	2015	931	B	25/02/2015	M	37	Invertido	Positivo en banda basal
36	2015	4034	B	22/07/2015	F	70	Exofítico	Negativo
37	2015	5904	C	08/10/2015	F	54	Invertido	Positivo en banda difusa
38	2016	2010	1	08/04/2016	F	69	Invertido	Positivo focal
39	2016	6147	B	14/10/2016	M	55	Invertido	Positivo focal
40	2016	6488	D	01/11/2016	F	67	Invertido	Positivo focal
41	2016	7082	B	01/12/2016	F	77	Invertido	Negativo

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Lazos-Ochoa M et al. Papilomas schneiderianos rinosinuales. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2004; 67: 22-28.
2. Yamashita et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53, and p16INK4a in sinonasal diseases. *Infectious Agents and Cancer* 2015; 10: 1-8.
3. Lin et al. P16, EGFR, Cyclin D1, and p53 Staining Patterns for Inverted Papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3: 885–889.
4. A. A. Shah et al. HPV DNA is Associated with a Subset of Schneiderian Papillomas but Does not Correlate with p16INK4a Immunoreactivity. *Head and Neck Pathol* 2010;4:106–112.
5. But-Hadzic J et al. Sinonasal inverted papilloma associated with squamous cell carcinoma. *Radiol Oncol* 2011; 45: 267-272.
6. Mena F et al. Cirugía en el papiloma invertido nasal. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2010; 70: 43-48.
7. Pérez Castro, et al. Papiloma seno-nasal invertido. ¿Hasta donde llega su agresividad? Reporte de un caso. *Ciencia Odontológica.* 2005; 2: 63-71
8. Almeida de Sousa A. et al. Retrospective analysis of 26 cases of inverted nasal papilomas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78: 26-30.
9. Hanan H.M. et al. Histopathological and Immunohistochemical Prognostic Parameters in Sinonasal Inverted Papilloma. *Med J Cairo Univ* 2013; 81: 279-288.
10. Simoes-Garcia A. et al. Squamous Cell Carcinoma Arising from Inverted Schneiderian Papilloma: A Case Report with Oral Involvement. *Case Rep Otolaryngol* 2014; 2014: 1-3.
11. Herrera-Martínez EY, Aguilar-Sánchez JA, Torres-Poveda KJ, Madrid-Marina V. Tipificación del virus del papiloma humano en lesiones del epitelio respiratorio. *Anales Otorrinolaringología Mex* 2013; 58:207-211.
12. Torrente M et al. Virus papiloma humano y cáncer de cabeza y cuello: ¿Actor o espectador? *Rev. Med. Clin. Condes.* 2009; 20: 511 – 514.
13. Nudell J et al. Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma (Malignant Transformation): A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 20 Cases Combined with a Comprehensive Review of the Literature. *Head and Neck Pathol* 2014; 8: 269–286.
14. Vorasubin, Nopawan et al. Schneiderian Papillomas: Comparative Review of Exophytic, Oncocytic, and Inverted Types. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 287–292.
15. Mumbuc S. et al. Immunohistochemical study of nasal polyps and sinonasal papillomas. *J Int Med Res* 2007; 35: 237 – 241.
16. Barnes L. et al. Schneiderian Papillomas and Nonsalivary Glandular Neoplasms of the Head and Neck. *Mod Pathol* 2002;15: 279–297.
17. Andrés L. et al. Displasia y carcinoma en papilomas schneiderianos nasosinuales. Estudio de 4 casos. *Rev Esp Patol* 2005; 38: 79-82.
18. Thompson, Lester D R, MD. Schneiderian papilloma of the sinonasal tract. *Ear Nose Throat J* 2015; 94: 146-148.
19. Ahumada A. et al. Papilomas invertidos nasosinuales: Revisión retrospectiva de 10 años. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringología e Cirurgia Cérvico-Facial.* 2015; 53: 247-250.
20. Barnes L., Eveson J. W., Reichart P., Sidransky D., (Eds); World Health Organization Classification Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press; Lyon 2005.