



**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**

**PATRONES DE EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA EN  
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL EN RELACIÓN CON EL TIPO Y  
GRADO HISTOLÓGICO, EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HRLALM  
DURANTE EL PERIODO 2017-2018.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. CLAUDIA HERRERA DORANTES**

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

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

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
185.2017**



**ISSSTE**

**2018**

**CD.MX.**



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

El carcinoma endometrial es una neoplasia maligna epitelial que deriva del endometrio, con diferenciación generalmente glandular.

Se trata de la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial (sobre todo en países desarrollados) y es el más frecuente de los tumores del cuerpo uterino siendo más común en la peri y postmenopausia.

La clasificación histológica actual de la OMS reconoce varios tipos histológicos: adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células caras, adenocarcinoma de células mixtas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado.

La clasificación en grados del adenocarcinoma endometrial normalizada por la FIGO; de grado 1 cuando la mayor parte (95%) del tumor forma glándulas, de grado 2 cuando 6-50% presenta proliferación sólida, y grado 3 cuando más del 50% del tumor tiene un cuadro de proliferación sólido, entendiéndose por proliferación solida la presencia de zonas con componentes glandulares pero formación glandular limitada. La clasificación de la FIGO y la OMS modificó el sistema convencional de grados y agrego también el grado nuclear, siendo grado 1 aquellos núcleos pequeños relativamente uniformes y ovalados con baja actividad mitótica, grado 3 aquellos núcleos con elevado pleomorfismo, macronucleolos, numerosas figuras mitóticas.

Existe una asociación con la exposición excesiva a estrógenos, siendo un 80-85% estrógeno-dependiente (tipo 1) y un 10-15% no estrógeno dependiente (tipo 2). Los tumores tipo 1 son de bajo grado, se originan de una lesión precursora: la hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial, son generalmente de tipo histológico endometriode y son de bien a moderadamente diferenciado. En contraste, los tumores tipo 2 son de alto grado, y de tipo histológico seroso o de células claras, poco diferenciados y se han demostrado mutaciones de p53

La distinción entre un adenocarcinoma de endometrio y un adenocarcinoma endocervical puede ser difícil, especialmente con pequeñas muestras de biopsia o cuando el tumor está presente en tanto el endometrio y el cuello uterino especímenes. La mayoría de los adenocarcinomas endocervicales primarios se caracterizaron por una fuerte y difusa positividad del 100% de las células Con p16. Los adenocarcinomas endometriales suelen ser positivos, pero la positividad es generalmente focal y comúnmente involucra <50% de las células.

## ABSTRACT

Endometrial carcinoma is a malignant epithelial neoplasm that derives from the endometrium, with a generally glandular differentiation.

It is the second most frequent gynecological neoplasm worldwide (especially in developed countries) and is the most frequent tumor of the uterine body being more common in the peri and postmenopause.

The current histological classification of the WHO recognizes several histological types: endometrioid adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, serous adenocarcinoma, adenocarcinoma of explosive cells, adenocarcinoma of mixed cells, squamous cell carcinoma, transitional cell carcinoma, small cell carcinoma and undifferentiated carcinoma.

The classification in degrees of endometrial adenocarcinoma normalized by FIGO; the tumors are grade 1 when the majority (95%) of the tumor forms glands, grade 2 when 6-50% presents solid proliferation, and grade 3 when more than 50% of the tumor has a solid proliferation pattern, meaning by solid proliferation the presence of zones with glandular components but limited glandular formation. The classification of the FIGO and the WHO modified the conventional system of degrees and also added the nuclear grade, being grade 1 those relatively uniform and oval small nuclei with low mitotic activity, grade 3 those nuclei with high pleomorphism, macronucleolus, numerous mitotic figures.

There is an association with overexposure to estrogen, being 80-85% estrogen-dependent (type 1) and 10-15% non-estrogen dependent (type 2). Type 1 tumors are low grade, originating from a precursor lesion: atypical hyperplasia or endometrial intraepithelial neoplasia, they are generally of the endometrioid histological type and are good to moderately differentiated. In contrast, type 2 tumors are high grade, and serous histological or clear cell types, poorly differentiated and p53 mutations have been demonstrated

The distinction between endometrial adenocarcinoma and endocervical adenocarcinoma can be difficult, especially with small biopsy samples or when the tumor is present in both the endometrial and cervical specimens. The majority of primary endocervical adenocarcinomas are characterized by a strong and diffuse positivity of 100% of the cells with p16. Endometrial adenocarcinomas are usually positive, but positivity is usually focal and commonly involves <50% of the cells.

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre **Olga Dorantes Sánchez**, por el inmenso amor, esfuerzo y apoyo incondicional que me ha brindado durante toda mi vida y carrera.

A mis compañeros de especialidad por 3 años de maravillosa convivencia, 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	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. OBJETIVOS	14
6. HIPÓTESIS	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS	16
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
9. RESULTADOS	20
10. DISCUSIÓN	27
11. CONCLUSIÓN	28
12. ANEXOS	29
13. BIBLIOGRAFÍA	32



## 1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma endometrial es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, en países desarrollados, y la neoplasia más frecuente del cuerpo uterino, la incidencia del cáncer de endometrio es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados (1). Actualmente se conoce que el cáncer de endometrio tipo I (relacionado a estrógenos) y el tipo II (no relacionado a estrógenos) tienen diferentes perfiles genéticos. (2). El tipo I se origina de una lesión precursora: la hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial. En el cáncer endometrial tipo II se han demostrado mutaciones de p53 (la mutación de p53 se produce mediante un mecanismo aún desconocido, probablemente por alteración en alguna proteína reguladora de los niveles de p53 ajena a esta misma, y genera una proteína que se acumula en la célula que resiste la degradación y favorece la propagación de células aberrantes.(3), la sobreexpresión de p53 se asocia con grado histológico elevado, estadio clínico avanzado y pronóstico desfavorable). La clasificación histológica actual de la OMS reconoce varios tipos diferenciados de carcinoma: adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células caras, adenocarcinoma de células mixtas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado. Además de identificar los subtipos histológicos, el grado histológico brinda información útil con respecto al pronóstico y ayuda a definir el tratamiento adecuado. Los tumores de bajo grado generalmente están limitados al cuerpo uterino al momento de diagnóstico, por lo que la supervivencia general es muy buena. Por el contrario los de alto grado son más agresivos y tienen peor pronóstico. La clasificación en grados del adenocarcinoma endometrial normalizada por la FIGO toma como parámetro las características estructurales. Los tumores son de grado 1 cuando la mayor parte (95%) del tumor forma glándulas, de grado 2 cuando 6-50% presenta proliferación sólida, y grado 3 cuando más del 50% del tumor tiene un cuadro de proliferación sólido, entendiéndose por proliferación solida la presencia de zonas con componentes glandulares pero formación glandular limitada. Al igual que los demás sistemas morfológicos, este esquema es subjetivo, por ello la clasificación de la FIGO y la OMS modifico el sistema convencional de grados y agrego también el grado nuclear, siendo grado 1 aquellos núcleos pequeños relativamente uniformes y ovalado con baja actividad mitótica, grado 3 aquellos núcleos con elevado pleomorfismo, macronucleolos, numerosas figuras mitóticas. En pequeñas muestras de biopsia o cuando el tumor está presente en tanto el endometrio y el cuello uterino la distinción entre un adenocarcinoma endometrial y un adenocarcinoma endocervical puede ser difícil, estudios previos han investigado el valor de anticuerpos tales como el antígeno carcinoembrionario, el receptor de estrógenos y la vimentina al hacer esta distinción.

Se ha investigado el valor de la inmunohistoquímica p16 para distinguir entre un endometrio y un endocervical origen de un adenocarcinoma, la mayoría de los adenocarcinomas endocervicales primarios se caracterizaron por una fuerte y difusa positividad del 100% de las células Con p16.

## 2. ANTECEDENTES

El carcinoma endometrial usualmente deriva del cuerpo uterino, en casos aislados se origina en el segmento uterino inferior, por lo que diferentes estudios sugieren que pudiera ser esta la explicación de las diferentes características clínicas e histológicas que presenta este grupo de tumores, como ya hemos señalado, la clasificación histológica actual de la OMS reconoce varios tipos diferenciados de carcinoma endometrial, adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células caras, adenocarcinoma de células mixtas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado. Sin embargo es el grado histológico quien brinda información útil con respecto al pronóstico y ayuda a definir el tratamiento adecuado. Los tumores de bajo grado generalmente están limitados al cuerpo uterino al momento de diagnóstico, por lo que la supervivencia general es muy buena. Por el contrario los de alto grado son más agresivos y tienen peor pronóstico. La clasificación en grados del adenocarcinoma endometrial normalizada por la FIGO toma como parámetro las características estructurales. Los tumores son de grado 1 cuando la mayor parte (95%) del tumor forma glándulas, de grado 2 cuando 6-50% presenta proliferación sólida, y grado 3 cuando más del 50% del tumor tiene un cuadro de proliferación sólido, entendiéndose por proliferación solida la presencia de zonas con componentes glandulares pero formación glandular limitada. Al igual que los demás sistemas morfológicos, este esquema es subjetivo, por ello la clasificación de la FIGO y la OMS modifico el sistema convencional de grados y agregó también el grado nuclear, siendo grado 1 aquellos núcleos pequeños relativamente uniformes y ovalado con baja actividad mitótica, grado 3 aquellos núcleos con elevado pleomorfismo, macronucleolos, numerosas figuras mitóticas.

Los carcinomas serosos uterinos típicamente tienen una morfología característica (arquitectura papilar, núcleos de alto grado) e inmunofenotipo (expresión p53 difusa / fuerte y mayor de 60%, pérdida de la expresión del receptor hormonal) que los distinguen de la mayoría de los carcinomas endometriales. Sin embargo, las variantes glandulares del carcinoma seroso pueden simular carcinomas endometrioides de grado 2 de Fédération Internationale de Gynecologie et d'Obstétrique (FIGO), y algunos carcinomas serosos carecen de expresión de p53 y retienen la expresión de los receptores hormonales, dificultando la clasificación. Los patrones de expresión P16 distinguen los carcinomas endometrioides (parciales) de los adenocarcinomas endocervicales (difusos / fuertes) relacionados con el papilomavirus humano (HPV), pero la utilidad para distinguir los carcinomas serosos de los carcinomas endometrioides y los adenocarcinomas endocervicales no ha sido evaluada en una serie grande. Se realizó un análisis inmunohistoquímico de la expresión de p16 en 201 adenocarcinomas uterinos y endocervicales en

muestras de histerectomía, incluyendo 49 carcinomas serosos, 101 carcinomas endometriales endometrioides (44 FIGO grado 1, 40 FIGO grado 2 y 17 FIGO grado 3) y 51 adenocarcinomas endocervicales. Todos los carcinomas serosos demostraron una expresión de p16 difusa / moderadamente fuerte, con un porcentaje de células tumorales positivas que oscilaba entre el 90% y el 100% (media / mediana: 95% / 100%). Por el contrario, los carcinomas endometriales endometrioides presentaron una expresión menos difusa y menos intensa, con un porcentaje de células tumorales positivas que oscilaban entre 10% y 90% (media / mediana: 38% / 30%). De forma similar a los carcinomas serosos, todos los adenocarcinomas endocervicales mostraron una expresión de p16 difusa / moderadamente fuerte, con un porcentaje de células tumorales positivas que varía del 90% al 100% (media / mediana: 94% / 90%). P16 puede servir como marcador de diagnóstico adicional, utilizado como parte de un panel inmunohistoquímico, incluyendo p53 y receptores hormonales, para la distinción de carcinomas serosos uterinos de carcinomas endometrioides. Distinción de los carcinomas serosos de los adenocarcinomas endocervicales (tipo relacionado con el VPH), ambos comparten la expresión p16 difusa y con frecuencia carecen de expresión de receptores hormonales, se basa en la morfología y difusa / fuerte p53 expresión en el primero y la detección de VPH en el segundo. (7)

Las principales alteraciones genéticas en el cáncer de endometrio tipo I (endometrioide) son: Pérdida del PTEN (60-90%), inestabilidad microsatelital (20- 30%), PIK3CA (30%), mutaciones en la Beta-Catenina (28-35%) y alteraciones de la vía MAPKinasa como KRAS (10-30%) y FGFR2 (10-20%). Como se aprecia hay considerable solapamiento entre estos diferentes componentes.

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

La expresión de los marcadores de inmunohistoquímica p53 y p16 está relacionada con el tipo y grado histológico del adenocarcinoma endometrial

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma endometrial se encuentra dentro de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, ocupando el 6to lugar en incidencia y el 13vo en mortalidad por cáncer entre el género femenino, según el sistema SEER (E.U.) la tasa de incidencia es de 24.1/100,000, con una edad media de aparición de 61 años, siendo el cáncer ginecológico más frecuente de ese país. El 68% de los pacientes tiene enfermedad localizada, 20% regional y 8% metastásica al diagnóstico, en México el GLOBOCAN 2008 reporta una incidencia de 2,606 casos (4%) y una mortalidad 1,142 casos (3%), el reporte histopatológico de neoplasias malignas (RHNM) 2003 reportó una incidencia de 1,731 casos (12% tumores ginecológicos). El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 1,142 (14% de los tumores ginecológicos) son por carcinoma endometrial. Si bien, pronóstico del cáncer de endometrio en etapas tempranas es favorable (supervivencia de 80%), no lo es en enfermedad avanzada (supervivencia a largo plazo menor a 50%) y lamentablemente en los últimos 30 años el avance en el tratamiento de esta neoplasia ha sido muy limitado, sin embargo conocemos que el carcinoma endometrial tipo I se origina de una lesión precursora: la hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial, en el cáncer endometrial tipo II se han demostrado mutaciones de p53. Debido a los diferentes pronósticos de cada grupo y grado de cáncer de endometrio, un mayor conocimiento sobre la relación de la sobreexpresión de biomarcadores en el carcinoma endometrial será de gran utilidad para establecer factores pronósticos y blancos terapéuticos. Es una necesidad ofrecer un diagnóstico preciso y oportuno, con una clasificación, grado, localización, extensión o invasión del adenocarcinoma endometrial

## 5. OBJETIVO

### OBJETIVO GENERAL

Comprobar la relación de p16 y p53 en la clasificación y determinación de grado histológico de los diferentes tipos de cáncer de endometrio de acuerdo a los patrones expresados

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

6. Realizar una investigación con una duración de 1 año la cual se llevara a cabo mediante la realización de estudios de inmunohistoquímica con marcadores p16 y p53 a pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio mediante hematoxilina y eosina.
7. Comprobar el patrón de inmunomarcación utilizando p16 y p53 para cada uno de los casos, a fin de identificar la categoría y grado histológico presente en cada uno de ellos.
8. Utilizar estudios inmunohistoquímicos de manera rápida para aquellos casos que cumplan con la sospecha clínica e histológica para un diagnóstico más certero a fin de evitar el retraso diagnóstico.
9. Disminuir diagnósticos subjetivos
10. Fomentar avances en la investigación de terapias blanco.

## 11. HIPÓTESIS

Los patrones de expresión p16 distinguen los carcinomas endometrioides (parciales) de los adenocarcinomas endocervicales (difusos / fuertes).

Los patrones de expresión p16 difusa / moderadamente fuerte distingue a los adenocarcinomas serosos uterinos

Los patrones de expresión p53 difusa / fuerte distingue a los adenocarcinomas serosos uterinos



## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo para identificar el patrón de expresión de inmunohistoquímica de los genes p53 y p16, involucrados en el tipo y grado histológico del cáncer de endometrio, llevando a cabo un estudio prospectivo de base hospitalaria constituido por una cohorte integrada por pacientes diagnosticados de cáncer de endometrio, durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo 2017 y marzo de 2018, en los Departamentos de Cirugía Oncológica y Anatomía Patológica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE, determinando 2018 como año final del estudio. Para ello los pacientes se seleccionaron en base a los siguientes criterios: 1. Pacientes con de cáncer de endometrio como primer tumor. 2. Cirugía como tratamiento inicial. 3. Determinación de márgenes quirúrgicos libres. 4. Acceso a la historia clínica y bloque parafinado del tumor. La recogida de datos obtenidos de sus correspondientes historias clínicas, se realizara por un único observador y la evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica será supervisada de forma independiente por un médico especialistas en anatomía patológica sin conocimiento previo de las características del paciente ni del tumor. Las muestras histológicas se procesarán en el Servicio de Anatomía Patológica del mismo centro hospitalario mediante fijación en formol al 10% durante 12-24 horas, descripción macroscópica de la muestra y tallado de la pieza e inclusión en bloques de parafina, catalogados por su número de registro, número de bloque y año en curso. Los bloques ya parafinados se cortan a un espesor de 4 a 6 micras practicándose para el estudio tisular, la técnica histopatológica mediante tinción de los cortes con hematoxilina-eosina, seleccionando aquellas muestras más representativas del tumor para efectuar el posterior análisis de inmunohistoquímica para la sobreexpresión de p16 y p53, teniendo controles internos que verificaron la positividad del anticuerpo, verificado por un médico especialista en anatomía patológica del servicio sin conocimiento previo del estado del paciente. El estudio inmunohistoquímico se llevó a cabo con el anticuerpo monoclonal prediluido CINtec®p16 Histology (Roche), isotipo IgG<sub>2a</sub>, clona E6H4™, utilizando el sistema de tinción automatizado Ventana, con el equipo BenchMark XT

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de endometrio confirmado.  
Útero o biopsia endometrial como recepción de pieza quirúrgica  
Acceso a la historia clínica y bloque parafinado del tumor.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres con antecedentes de cáncer de ovario, neoplasia intraepitelial de cérvix  
Biopsias endometriales con escaso material o abundante hemorragia.  
No acceso a expediente clínico.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Aquellos casos con material interno que soliciten la pieza quirúrgica para estudio fuera de la institución.  
En caso de accidentes en laminillas (mal tejido de control interno o laminillas rotas)

En caso de que los pacientes requieran su material de vuelta.

Posteriormente se evaluaron los patrones de inmunomarcación, clasificándolos como:

**p16:** negativo, positivo focal, positivo parcial, positivo difuso.

**p53:** positivo ( $\geq 60\%$ ), positivo moderado (31-60%), positivo leve (11-30%) negativo ( $\leq 10\%$ )

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
Tipo histológico	Variante histológica según la clasificación de la OMS.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endometriode</li> <li>2. Mucinoso</li> <li>3. Seroso</li> <li>4. De células caras,</li> <li>5. De células mixtas,</li> <li>6. de células escamosas,</li> <li>7. De células transicionales, de células pequeñas</li> <li>8. Indiferenciado</li> </ol>	Cualitativa nominal
Grado histológico	Grado histológico según FIGO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bien diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Poco diferenciado</li> </ol>	Cualitativa ordinal
Patrón de inmunomarcación	Intensidad y distribución de la inmunomarcación.	<p><b>p16:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negativo</li> <li>2. Positivo focal</li> <li>3. Positivo parcial</li> <li>4. Positivo difuso</li> </ol> <p><b>P53:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Postivo alto (<math>\geq 60\%</math>)</li> <li>2. Positivo moderado (31-60%)</li> <li>3. Positivo leve (11-30%)</li> <li>4. Negativo (<math>\leq 10\%</math>)</li> </ol>	Cualitativa ordinal

## **8. ANALISIS ESTADÍSTICO**

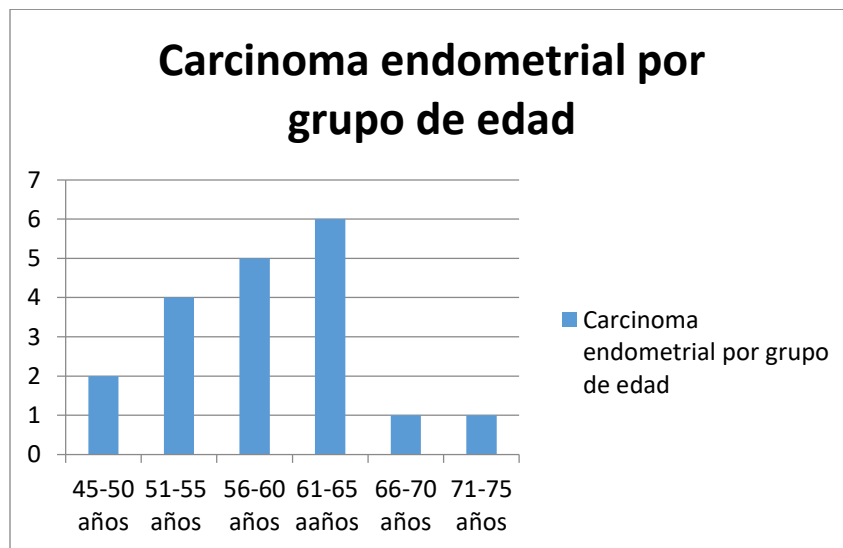
Se utilizó el programa Microsoft Excel para la elaboración de formatos para recolectar la información, elaboración de gráficos y el análisis estadístico de los datos recabados.

Se obtuvieron medidas de frecuencia y porcentaje del número de pacientes con carcinoma endometrial, considerando edad y clasificándolos por tipo histológico, grado histológico y tipo de inmunomarcación con p16 y p53..

## 9. RESULTADOS

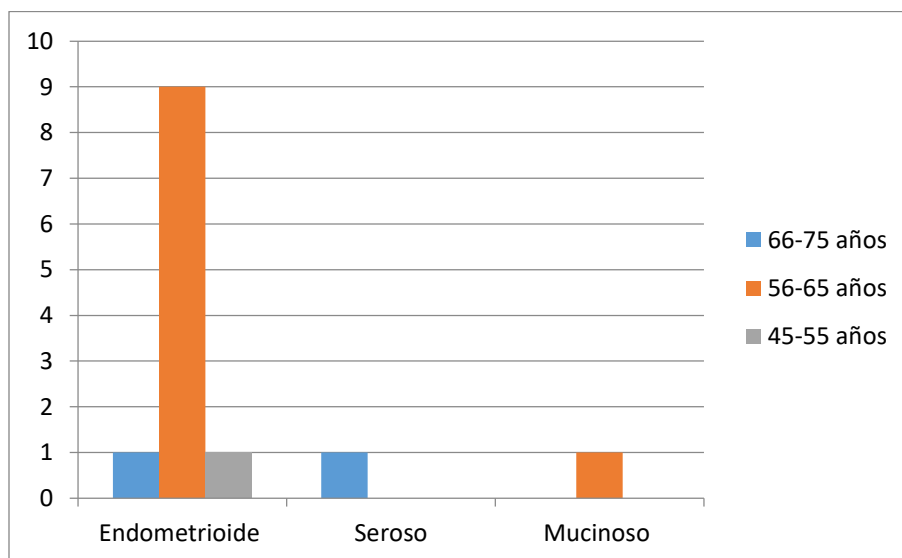
Se analizaron carcinomas endometriales de 19 pacientes diagnosticados por el servicio de Patología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos en el año 2016 a 2017

Gráfica 1. Frecuencia de carcinoma endometrial por grupo de edad.

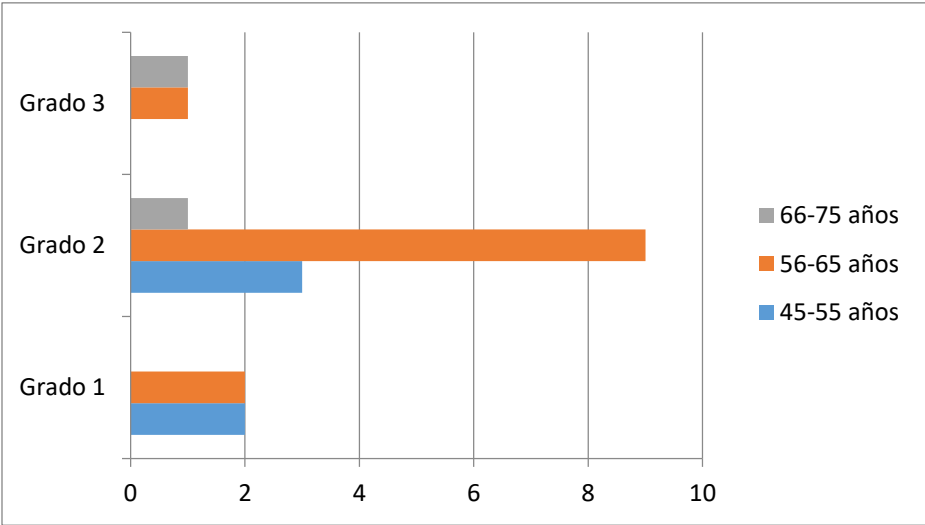


Al estudio con tinciones de rutina (hematoxilina y eosina), se observaron 17 adenocarcinomas endometrioides (89.47%), 1 carcinoma seroso (5.26%) y 1 mucinoso (5.26%)

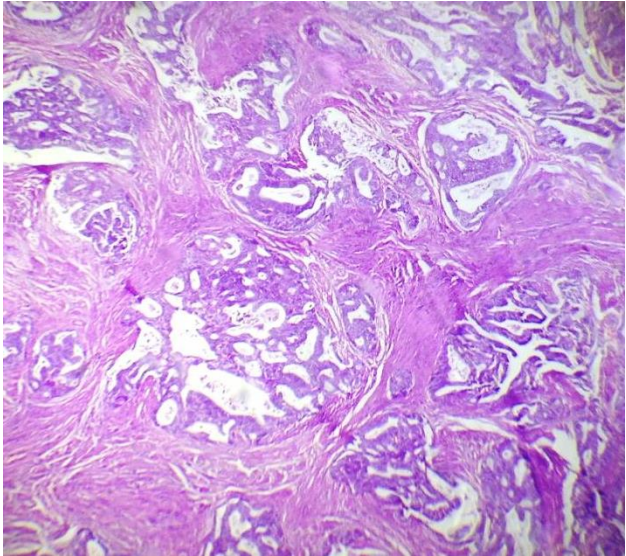
Gráfica 2. Frecuencia de carcinoma endometrial por grupo de edad y tipo histológico.



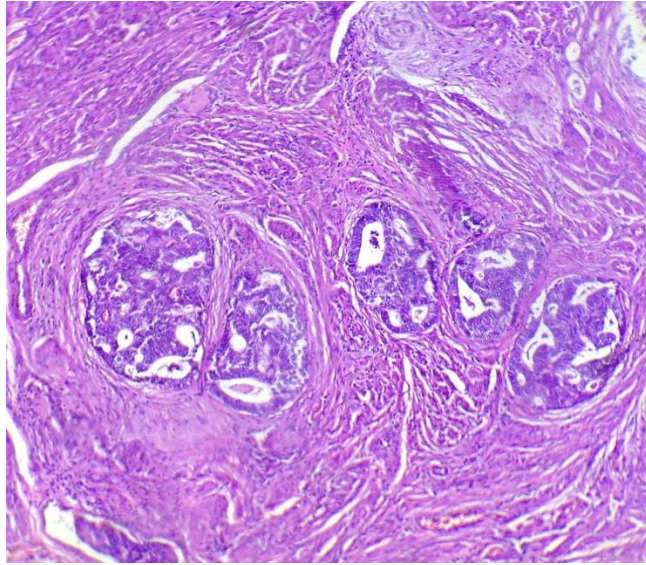
Gráfica 3. Frecuencia de carcinoma endometrial por grupo de edad y grado histológico FIGO



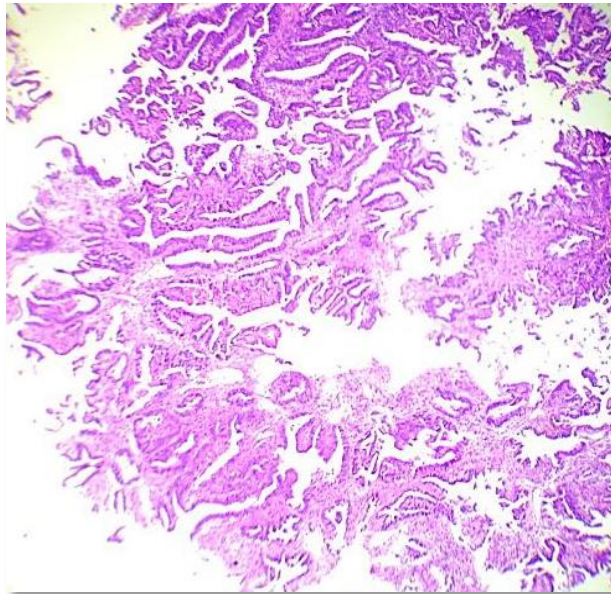
Tipos histológicos de carcinoma endometrial:



Carcinoma endometrial de tipo endometriode

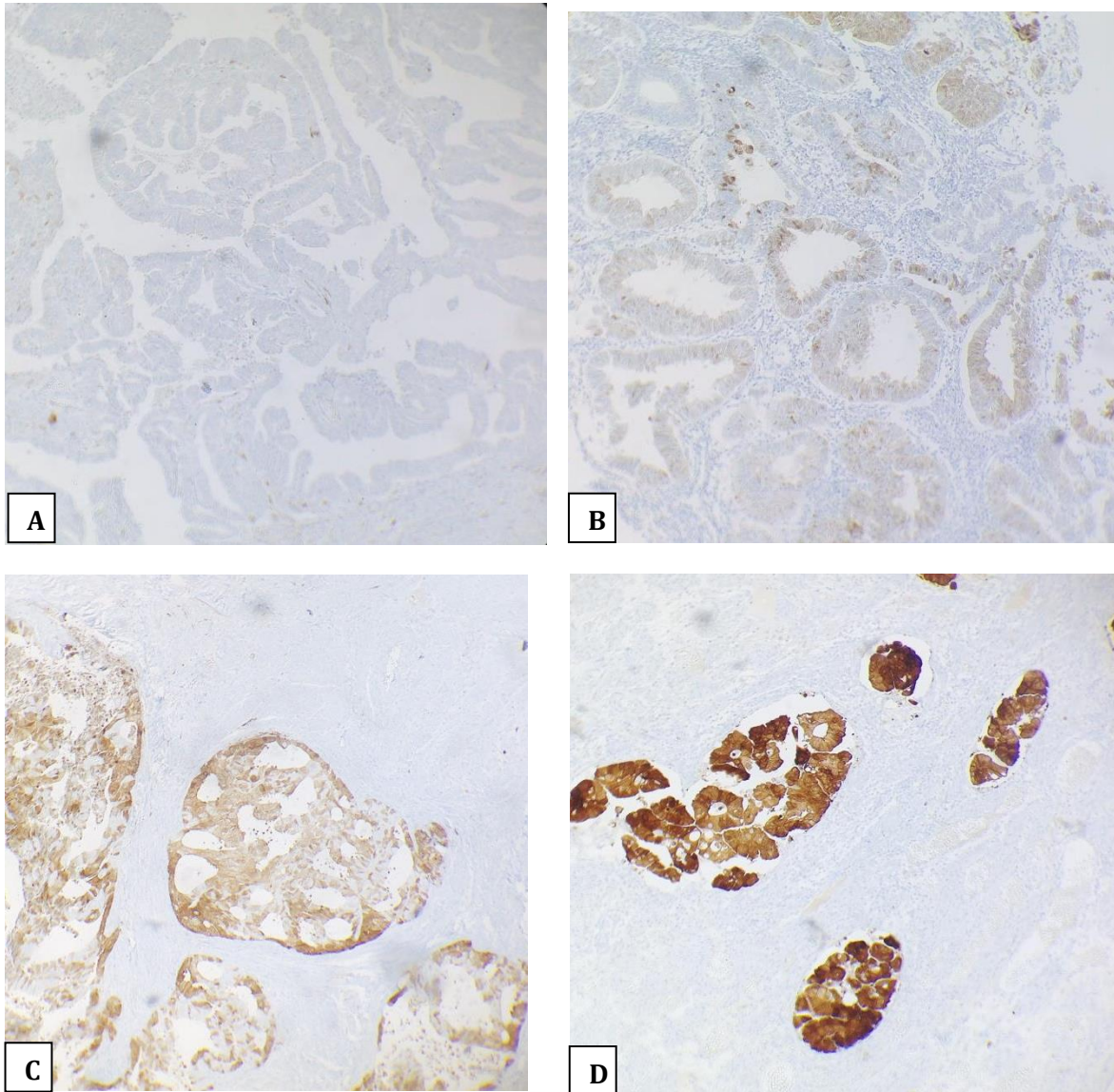


Carcinoma endometrial de tipo Endometrioid



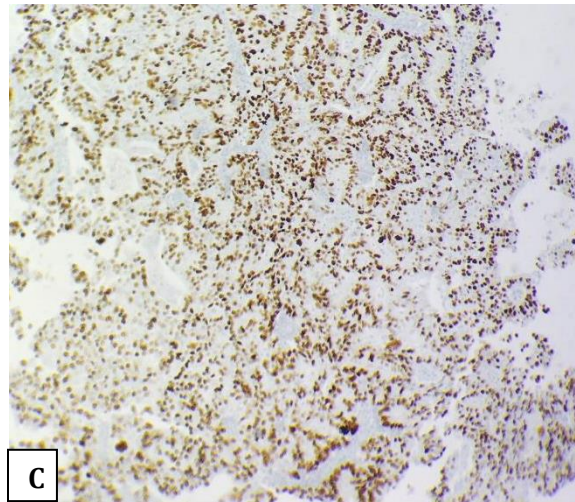
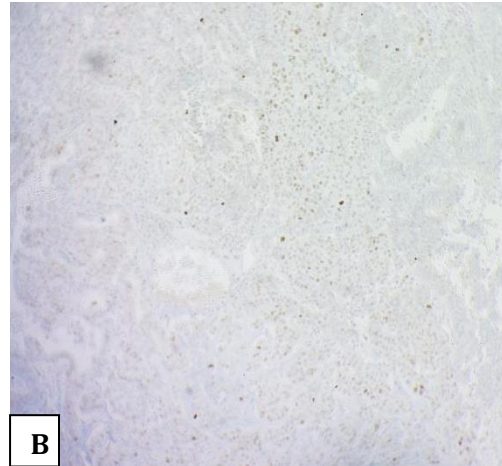
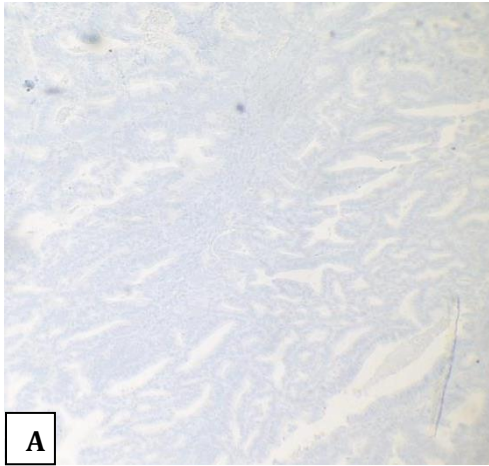
Carcinoma endometrial de tipo Seroso

Posteriormente con la realización de los estudios de inmunohistoquímica con p16 se hallaron los siguientes patrones de inmunomarcación: 0 negativos (0%), 12 con positividad focal (63.15%), 7 positivo parcial (36.84%) y 0 positivos difusos (0%).



Patrones de inmunotinción con p16 (positividad nuclear y citoplásmica). A. Negativo, B. Positivo focal, C. Positivo parcial, D. Positivo difuso.

Los estudios de inmunohistoquímica con p53 se hallaron los siguientes patrones de inmunomarcación: 8 negativos (42.10%), 7 positivo leve (36.84%) 1 positivo moderado (5.26%) 3 positivos (15.78%)



Patrones de inmunotinción con p53 (positividad nuclear). A. Negativo, B. Positivo leve C. Positivo alto.



Tabla 1. Patrones de inmunotinción obtenidos con p16.

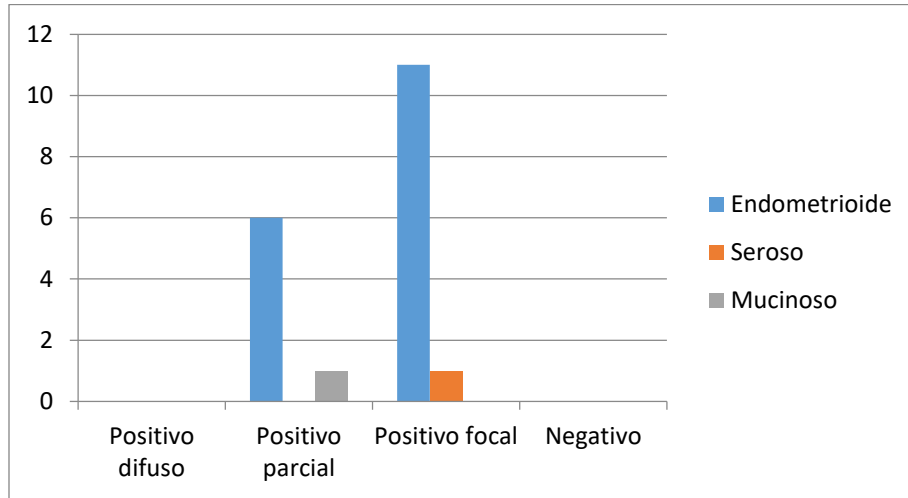
Patrón inmunohistoquímico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Negativo	0	0
Positivo focal	12	63.15
Positivo parcial	7	36.84
Positivo difuso	0	0
Total	19	100

Tabla 2. Inmunotinción obtenida con p53

Patrón inmunohistoquímico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Negativo	8	42.10
Positivo leve	7	36.84
Positivo moderado	1	5.26
Positivo alto	3	15.78
Total	19	100

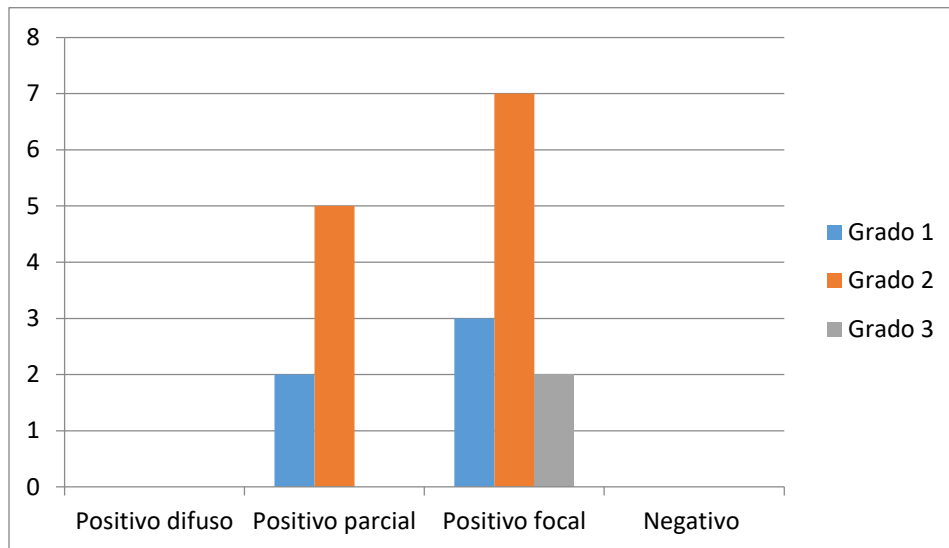
Del total de carcinomas endometriales; 7 resultaron p16 positivos parcial, lo que corresponde al 36.84% de los casos, y de estos 6 fueron de tipo endometriode (31,57%), 1 de tipo mucinoso (6.255) y 0 de tipo seroso, 12 resultadorn positivo focal, lo que corresponde al 63.15% de los casos, y de estos 11(57.89%) fueron de tipo endometriode y 1(5.26%) de tipo seroso.

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



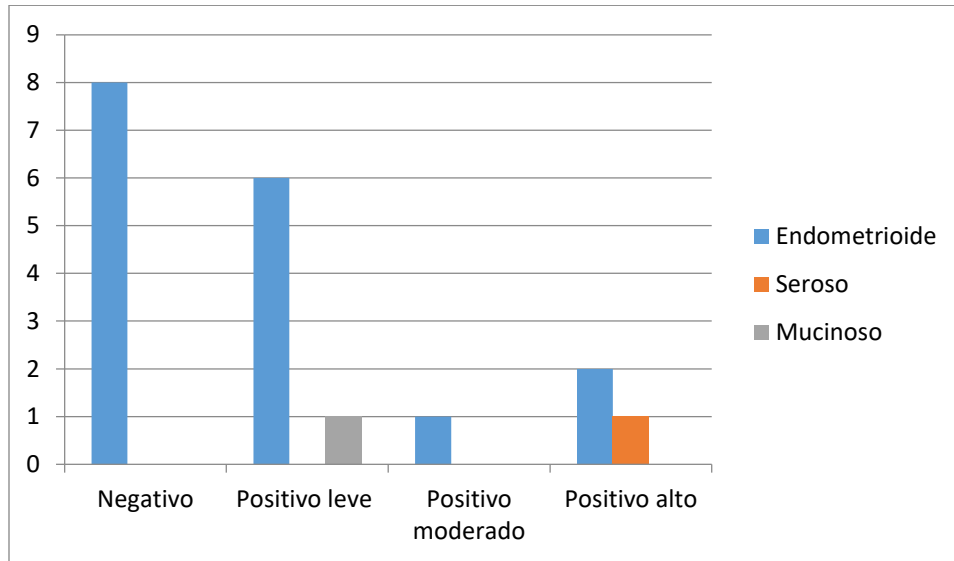
Del total de carcinomas endometriales; 7 resultaron p16 positivos parcial, lo que corresponde al 36.84% de los casos, y de estos 2 fueron de grado histológico 1 (1%), 5 de grado histológico 2 (5) y 0 de grado histológico 3 (0%); 12 casos con resultado positivo focal lo que corresponde al 63.15%, de los cuales 3 fueron de grado histológico 1 (15.78%), 7 de grado histológico 2 (36.84%) y 2 de grado histológico 3 (10.52%)

Grafica 5. Asociación de grado histológico con patrón de inmunohistoquímica obtenido con p16



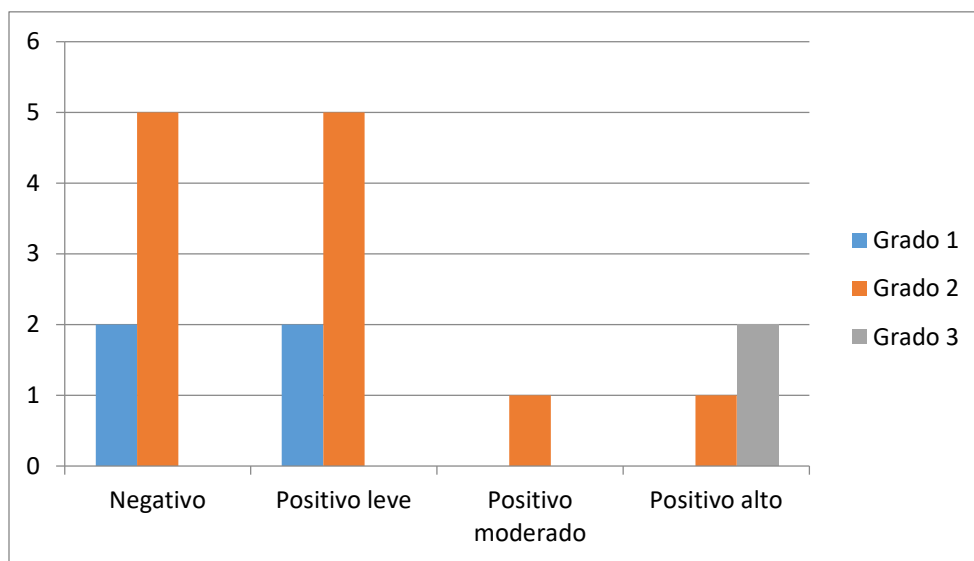
Del total de carcinomas endometriales 3 resultaron positivo alto para p53, lo que corresponde al 15.78% de los casos, de los cuales 2 fueron de tipo endometriode (10.52%), 1de tipo seroso (5.26%) y 0 de tipo mucinoso.

Gráfica 6. Asociación del tipo histológico con patrón de inmunohistoquímica obtenido con p53.



Del total de carcinomas endometriales 3 casos resultaron positivo alto para p53, lo que corresponde al 15.78% de los casos, de los cuales 2 fueron de grado histológico 3 (10.52%) y 1de grado histológico 2.

Gráfica 7. Asociación de grado histológico con patrón de inmunohistoquímica obtenido con p53



## 10. DISCUSIÓN

El carcinoma endometrial es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial en países desarrollados, y es el más frecuente de los tumores del cuerpo uterino. Actualmente se conoce que el cáncer de endometrio tipo I (relacionado a estrógenos) y el tipo II (no relacionado a estrógenos) tienen diferentes perfiles genéticos. (2). El tipo I se origina de una lesión precursora: la hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial y generalmente se presenta en mujeres perimenopáusicas; el tipo II no está relación a a estimulación estrogénica y generalmente se presenta en mujeres de edad avanzada, en este estudio el grupo de edad con prevalencia de carcinoma endometrial fue de 61-65 años, teniendo características compaibles con tipo I

La clasificación histológica actual de la OMS reconoce varios tipos diferenciados de carcinoma. Muchos de los ejemplos de adenocarcinoma endometrial tienen el aspecto típico, usual o sin especificar (NOS) que se denomina carcinoma endometriode. Más de la mitad de todos los carcinomas endometriales tienen ese aspecto, dicha distribución de los tipos histológicos de carcinoma endometrial resulta muy similar a lo registrado en nuestro estudio; tipo histológico endometriode (89.47%), 1 carcinoma seroso (5.26%) y 1 mucinoso (5.26%)

Además de identificar los subtipos histológicos, el grado histológico brinda información útil con respecto al pronóstico y ayuda a definir el tratamiento adecuado. Los tumores de bajo grado generalmente están limitados al cuerpo uterino al momento de diagnóstico, por lo que la supervivencia general es muy buena. Por el contrario los de alto grado son más agresivos y tienen peor pronóstico. La clasificación en grados del adenocarcinoma endometrial normalizada por la FIGO toma como parámetro las características estructurales. En este estudio el grado histológico que con mayor frecuencia se presentó fue el grado 2, afectando a el grupo de edad de 56-65 años.

En el cáncer endometrial tipo II se han demostrado mutaciones de p53 (la mutación de p53 se produce mediante un mecanismo aún desconocido, probablemente por alteración en alguna proteína reguladora de los niveles de p53 ajena a esta misma, y genera una proteína que se acumula en la célula que resiste la degradación y favorece la propagación de células aberrantes.(3), la sobreexpresión de p53 se asocia con grado histológico elevado, estadio clínico avanzado y pronóstico desfavorable), la relación que se encontró en este estudio de sobreexpresión de p53 en adenocarcinoma endometrial endometriode y seroso fue 2:1 siendo inverso a los resultados en la literatura reportada.

En pequeñas muestras de biopsia o cuando el tumor está presente en tanto el endometrio y el cuello uterino la distinción entre un adenocarcinoma endometrial y un adenocarcinoma endocervical puede ser difícil, estudios previos han investigado el valor de anticuerpos tales como el antígeno carcinoembrionario, el receptor de estrógenos y la vimentina al hacer esta distinción. Se ha investigado el valor de la inmunohistoquímica p16 para distinguir entre un adenocarcinoma endometrial y un adenocarcinoma endocervical, la mayoría de los adenocarcinomas endocervicales primarios se caracterizaron por una fuerte y difusa positividad del 100% de las células Con p16. En este estudio evaluamos 4 patrones diferentes de inmunomarcación, encontrando 0 casos negativos (0%), 12 con positividad focal (63.15%), 7 positivo parcial (36.84%) y 0 positivos difuso(0%). De los 7 casos positivo parcial(36.84%), que podrían considerarse con una positividad significativa pero no estable un origen endocervical, 6 fueron de tipo endometriode (85.71%) y 1 mucinoso (14.28%).

## 11. CONCLUSIONES

Con el análisis de los datos obtenidos mediante la realización de este estudio, es posible concluir que el cáncer endometrial es una neoplasia maligna frecuente, que se presenta en mujeres de la sexta y séptima década de la vida, predominando en este estudio la séptima década de la vida.

El tipo histológico más frecuente es el tipo endometriode, el cuál al parecer se asocia con un pronóstico menos agresivo pero con un riesgo de invasión importante semejándose con los otros tipos histológicos de mayor grado.

El grado histológico brinda información útil con respecto al pronóstico y ayuda a definir el tratamiento adecuado, en este estudio se encontraron 3 casos de inmunomarcaje para p53 positivo alto, de los cuales un caso es grado histológico 2 (5.26%) y 2 casos con grado histológico 3 (15.78%).

El uso de p16 podría considerarse como un marcador útil para diferenciar entre un adenocarcinoma endometrial de tipo endometriode y un adenocarcinoma endocervical, solo si se identifica un marcaje positivo difuso ya que existen adenocarcinomas endometrioides cuya positividad puede ser focal o positivo parcial, no significando este tipo de marcaje de diferenciación endocervical. En este estudio no se encontró inmunomarcación difusa.

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 y disyuntivo entre carcinoma endometrial y endocervical.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1

	AÑO	QUIRÚRGICO	FECHA
1.	2017	43	26/01/2017
2.	2017	275	18/01/2017
3.	2017	421	25/01/2017
4.	2017	1318	07/03/2017
5.	2017	1920	04/04/2017
6.	2017	2328	26/04/2017
7.	2017	2430	02/05/2017
8.	2017	2575	08/05/2017
9.	2017	3512	21/06/2017
10.	2017	3687	29/06/2017
11.	2017	4258	27/07/2017
12.	2017	4312	28/07/2017
13.	2017	4489	09/08/2017
14.	2017	4670	17/08/2017
15.	2017	4968	31/08/2017
16.	2017	5054	04/09/2017
17.	2017	5560	30/09/2017
18.	2017	5679	07/10/2017
19.	2017	5752	10/10/2017

### ANEXO 2

N	AÑO	QX	DIAGNÓSTICO	ADECUADO PARA IHQ	OBSERVACIONES
1	2017	43	Adenocarcinoma invasor de tipo endometriode moderadamente diferenciado (grado 2 de la FIGO)		
2	2017	275	Adenocarcinoma de tipo endometroide grado 1 de la figo, bien diferenciado		
3	2017	421	Adenocarcinoma de tipo endometriode, moderadamente diferenciado grado 2 de la FIGO.		
4	2017	1318	Adenocarcinoma endometriode grado II de la FIGO		
5	2017	1920	Adenocarcinoma endometriode grado 2 de la FIGO		
6	2017	2328	Adenocarcinoma de tipo endometroide con diferenciacion escamosa focal grado 2 de la figo.		
7	2017	2430	Adenocarcinoma de tipo endometriode con diferenciacion escamsoa grado 2 de la figo		
8	2017	2575	Adenocarcinoma seroso, con componentes de celulas claras en un 10% moderadamente diferenciado		
9	2017	3512	Adenocarcinoma endometriode moderadamente diferenciado grado histologico figo 2		
10	2017	3687	Adenocarcinoma endometrial de tipo endometroide, bien diferenciado, grado 1 de figo		
11	2017	4258	Adenocarcinoma invasor bien diferenciado de tipo endometroide Grado I de la FIGO		
12	2017	4312	Adenocarcinoma invasor de tipo endometriode moderadament diferenciado,		

2			grado 1 de la figo		
1	2017	4489	Adenocarcinoma endometrial de tipo endometrioide moderadamente diferenciado		
4	2017	4670	Adenocarcinoma de tipo endometrioide moderadamente diferenciado invasor grado 2.		
5	2017	4968	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado invasor grado 2 de la figo		
6	2017	5054	Adenocarcinoma invasor mixto mucinoso y endometrioide bien diferenciado grado I de la FIGO		
7	2017	5560	Adenocarcinoma de tipo endometrioide moderadamente diferenciado que invade el primer tercio del miometrio		
8	2017	5679	Adenocarcinoma endometrioide poco diferenciado grado 3.		
9	2017	5752	Adenocarcinoma invasor endometrial moderadamente diferenciado de tipo endometrioide grado histológico grado 2 de la FIGO.		

### ANEXO 3

Qx	Edad	Tipo histológico	Grado histológico	Patrón inmunohistoquímico p16	Patrón inmunohistoquímico P53
43	64	Endometrioide	2	Positivo parcial	Negativo
275	51	Endometrioide	1	Positivo focal	Negativo
421	56	Endometrioide	2	Positivo focal	Positivo Moderado 40%
1318	63	Endometrioide	2	Positivo focal	Positivo leve 20%
1920	45	Endometrioide	2	Positivo focal	Negativo
2328	73	Endometrioide	2	Positivo focal	Positivo leve 20%
2430	57	Endometrioide	2	Positivo focal	Negativo
2575	66	Seroso	3	Positivo focal	Positivo alto 70%
3512	62	Endometrioide	2	Positivo parcial	Positivo leve 20%
3687	49	Endometrioide	1	Positivo focal	Negativo
4258	62	Endometrioide	1	Positivo parcial	Positivo leve 30%
4312	60	Endometrioide	1	Positivo focal	Negativo
4489	51	Endometrioide	2	Positivo parcial	Positivo leve 20%
4670	65	Endometrioide	2	Positivo parcial	Negativo

<b>4968</b>	54	Endometrioide	2	Positivo focal	Negativo 10%
<b>5054</b>	40	Mucinoso	1	Positivo parcial	Positivo leve 20%
<b>5560</b>	60	Endometrioide	2	Positivo focal	Positivo alto 80%
<b>5679</b>	62	Endometrioide	3	Positivo focal	Positivo alto 80%
<b>5752</b>	55	Endometrioide	2	Positivo parcial	Positivo leve 30%



### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Yong WF, Cheung TH, Lo KW, et al. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene* 2007; 26: 1971-8.
2. [http://geicen.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=102&Itemid=654](http://geicen.com/index.php?option=com_content&view=article&id=102&Itemid=654)
3. Podsypanina K, Lee RT, Politics C, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in pTen T mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10320-5.
4. Grönross M, Salmi TA, Vuento MH, Jalava EA, Tyrkkö JE, Maatela JI, et al. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer* 1993; 71(4): 1279-82
5. p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Jul;22(3):231-5. McCluggage WG<sup>1</sup>, Jenkins D.
6. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. 2009 Oct;33(10):1504-14. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ac35f5.
7. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, et al. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997;57:4736
8. Wee S, Wiederschain D, Maira SM, et al. PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13057–13062.
9. S.M. Ismail,A.B. Colclough,J.S. Dinnen,D. Eakins,D.M. Evans,E. Gradwell Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia Br Med J, 298 (1989), pp. 707-710
10. p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas *Am J Surg Pathol.* 2007 May;31(5):653-63.
11. Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: immunohistochemical p16 expression correlated with human papillomavirus (HPV) DNA detectio *Am J Surg Pathol.* 2004 Feb;28(2):160-7.
12. Molecular Analysis of Mixed Endometrioid and Serous Adenocarcinoma of the Endometrium. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0130909. doi: 10.1371/journal.pone.0130909. eCollection 2015.
13. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol.* 2011 Nov;18(6):415-37. doi: 10.1097/PAP.0b013e318234ab18
14. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis *Mod Pathol.* 2006 Aug;19(8):1091-100. Epub 2006 Apr 2
15. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1997;81:228-32
16. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4783-91