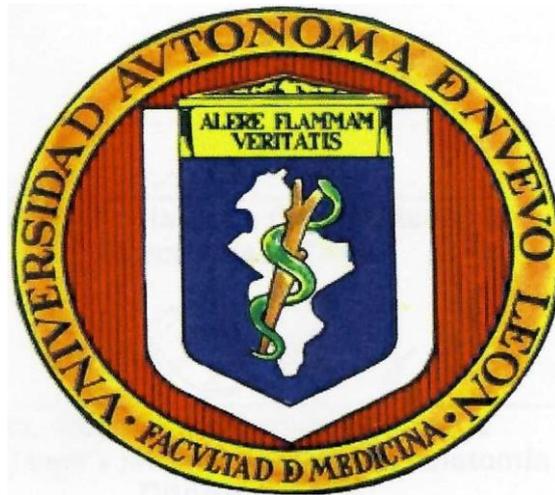


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA DETECTAR ALTERACIONES DEL PTEN Y P53 EN PACIENTES CON PATOLOGÍA ENDOMETRIAL ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE TAMOXIFENO POR CARCINOMA DE GLANDULA **MAMARIA**.

Por

DRA. MELISSA SIERRA MONT AÑEZ

COMO REQUISITO PARCIAL **PARA** OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

FEBRERO, 2015

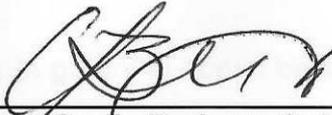
2.

**UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA
DETECTAR ALTERACIONES DEL PTEN Y P53 EN PACIENTES CON
PATOLOGÍA ENDOMETRIAL ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE
TAMOXIFENO POR CARCINOMA DE GLANDULA MAMARIA**

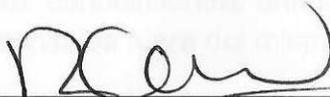
Aprobación de la tesis:



Dra. Gabriela Sofía Gómez Macías.
Director de la Tesis



Dra. med. Oralfía Barboza Quintana
Co-directora de la Tesis y jefa del Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología



Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología



Dr. med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación del Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología



Dr. med Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Alfredo y Lilia, por estar a mi lado en todo momento y apoyarme incondicionalmente en mis decisiones.

A mi hermana, Lilly, por las risas, el apoyo y la paciencia durante estos años.

A Ishkii, por estar a mi lado en buenas y malas, por quererme incondicionalmente, por aguantar desvelos, enojos y llantos, pero sobre todo por el ejemplo y la inspiración para seguir adelante día con día.

A mis maestras la Dra. Oralia Barbaza Quintana y la Dra. Raquel Garza Guajardo quienes me brindaron la oportunidad y el privilegio de formar parte de esta institución y siempre se mantuvieron al tanto de mi desempeño académico.

A la Dra. Sofía Gómez, por la guía y el apoyo brindado durante la realización de esta tesis.

Al Dr. Marco Antonio Ponce Camacho, la Dra. Gabriela Alarcón Galván, la Dra. Ivett Miranda Maldonado, la Dra. Yuridia Alvarado Bernal y el Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez, por los conocimientos brindados dentro del ambiente estudiantil, y la amistad y los consejos fuera del mismo.

A mis compañeros residentes, en especial a mi hermana Karla Judith, por compartir conmigo esta experiencia llena de historias maravillosas, y a todo el personal del departamento, quienes se encargaron de recibirme y hacerme sentir como en casa.

*We move in circles Balanced
ali the while On a gleaming
razor's edge*

*A perfect sphere Colliding with
our fate This story ends where it
began*

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1	
1. RESUMEN	1
Capítulo 11	
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1 Uso de tamoxifeno en carcinoma mamario	2
2.2 Efecto del tamoxifeno en el endometrio	2
2.3 Pólipos endometriales	2
2.4 Hiperplasia endometrial	4
2. 5 Carcinoma endometrial.	5
2.6 PTEN	7
2.7 P53	11
Capítulo 111	
3. ANTECEDENTES	8
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS	9
4.1 Hipótesis nula	10
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	11
Capítulo VI	
6. OBJETIVO	12
6.1 Objetivo específico	12
Capítulo VII	
7. MATERIALES Y MÉTODOS	13
7 .1 Criterios de inclusión	13
7.2 Criterios de exclusión	
13	
7.3 Recolección de datos clínicos	14

7.4 Selección del material.	14
7.5 Inmunohistoquímica	15
7.6 Evaluación de los resultados	15
7.7 Plan de análisis	16
Capítulo VIII	
8. RESULTADOS	17
8.1 Edad de las pacientes	17
8.2 Tiempo de exposición a tamoxifeno	18
8.3 Tipo de especimen	19
8.4 Variedad histológica de cáncer de mama	20
8.5 Diagnóstico histopatológico de patología endometrial	21
8.6 Inmunohistoquímica para PTEN	22
8.7 Inmunohistoquímica para P53	23
8.8 Análisis estadístico	24
Capítulo IX	
9. DISCUSIÓN	25
Capítulo X	
10. CONCLUSIÓN	27
Capítulo XI	
11. BIBLIOGRAFÍA.	28
Capítulo XII	
12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla

1. Clasificación de la OMS para la hiperplasia endometrial	4
2. Clasificación de la OMS de las neoplasias epiteliales de endometrio	6
3. Anticuerpos utilizados en el estudio	15
4. Expresión de PTEN en tejido endometrial	22
5. Significancia estadística de los diagnósticos histopatológicos	24

INDICE DE FIGURAS

Figura

1. Imagen macroscópica de pólipo endometrial.	3
2. Microfotografía ilustrativa de pólipo endometrial	3
3. Microfotografía ilustrativa de hiperplasia endometrial simple sin atipia	4
4. Microfotografía ilustrativa de hiperplasia endometrial compleja con atipia	5
5. Imagen macroscópica de carcinoma endometrial invadiendo el miometrio	6
6. Microfotografía ilustrativa de adenocarcinoma endometrial de tipo endometriode	7
7. Vía molecular de PTEN	7
8. Ciclo del P53	8
9. Edad media de las pacientes incluidas en el estudio	17
10. Tiempo de uso de tamoxifeno en años	18
11. Tipos de especímenes	19
12. Variedades de adenocarcinoma mamario	20
13. Microfotografía ilustrativa de adenocarcinoma ductal infiltrante	20
14. Diagnóstico histopatológico de patología endometrial.	21
15. Microfotografía ilustrativa de la positividad fuerte y difusa de la tinción de inmunohistoquímica para PTEN	22
16. Porcentaje de positividad y negatividad para inmunotinción de P53	23
17. Porcentaje de positividad para inmunotinción de P53	23
18. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53	24
19. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53 en pólipo endometrial.	25
20. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53 en endometrio secretor	26

CAPÍTULO 1

1. RESUMEN

Melissa Sierra Montañez

Fecha de Graduación: Febrero, 2015

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio: UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA DETECTAR ALTERACIONES DEL PTEN Y P53 EN PACIENTES CON PATOLOGÍA ENDOMETRIAL ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE TAMOXIFENO POR CARCINOMA DE GLANDULA MAMARIA

Número de páginas: 30

**Candidata para obtener el grado de
especialista en Anatomía Patológica**

Área de Estudio: Anatomía Patológica

Propósito y Método de Estudio: La terapia con tamoxifeno en pacientes con carcinoma mamario se asocia a ciertas patologías endometriales tales como pólipos, hiperplasias y carcinomas. Las vías del PTEN y P53 han sido estudiadas como causantes del carcinoma endometrial por sí mismo, sin embargo no se había realizado ningún estudio dirigido a las pacientes post tratamiento con tamoxifeno. En el presente estudio se realizaron marcadores de inmunohistoquímica de PTEN y P53 a 27 especímenes endometriales de pacientes tratadas con tamoxifeno por carcinoma mamario, divididas en grupos de más y menos de 5 años de duración del tratamiento. Se realizó un estudio descriptivo y comparativo.

Contribuciones y Conclusiones: Se demostró una positividad estadísticamente significativa para la expresión de P53 en los especímenes catalogados como pólipo endometrial, sin encontrarse asociaciones con ninguno de los parámetros estudiados (edad, tiempo de uso de tamoxifeno y tipo de carcinoma mamario). También se encontró como hallazgo positividad en especímenes de hiperplasia simple y endometrio secretor. La tinción para PTEN resultó positiva en todos los casos, siendo esto no contributivo para el estudio. El significado de esta positividad aún es incierto, por lo cual es importante continuar con estudios posteriores.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS:



CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Uso de tamoxifeno en carcinoma mamario.

El tamoxifeno es un derivado del trifeniletileno, modulador estrogénico selectivo que ejerce el efecto de agonista o antagonista de estrógenos, según el tejido al que este dirigido.

Exhibe propiedades iatrogénicas en distintos órganos, afectando la densidad ósea, el perfil de lípidos, y el tejido endometrial. [1]

En la glándula mamaria, el tamoxifeno ejerce su efecto mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos, y de esta forma inhibe el crecimiento de tumores de mama dependientes de estrógenos. [2]

2.2 Efecto del tamoxifeno en el endometrio.

La terapia con tamoxifeno puede asociarse a patologías endometriales como:

- ▶ Pólipos con o sin hiperplasia endometrial
- ▶ Hiperplasia simple y compleja, con o sin atipia
- ▶ Carcinoma endometrial de tipo endometrioides
- ▶ Adenosarcomas y tumores mixtos mullerianos.

El riesgo de hiperplasia endometrial asociada a terapia con tamoxifeno oscila entre 3 hasta 20% y el riesgo de carcinoma de 0-8% [2]

2.3 Pólipos endometriales.

Los pólipos endometriales son proyecciones localizadas de tejido endometrial, las cuales se encuentran hasta en el 30% de las mujeres occidentales.

Su etiología y patogenia permanecen sin aclararse, sin embargo se han estudiado como probables precursores de carcinoma endometrial.

La formación de pólipos con o sin características atípicas puede ser una etapa intermedia de desarrollo de carcinoma endometrial asociada con el uso de tamoxifeno [3]

La transformación maligna de los pólipos endometriales se ha reportado hasta en un 11 % de los pacientes tratados con tamoxifeno.



Figura 1. Imagen macroscópica de pólipo endometrial en paciente tratada por 10 años con tamoxifeno

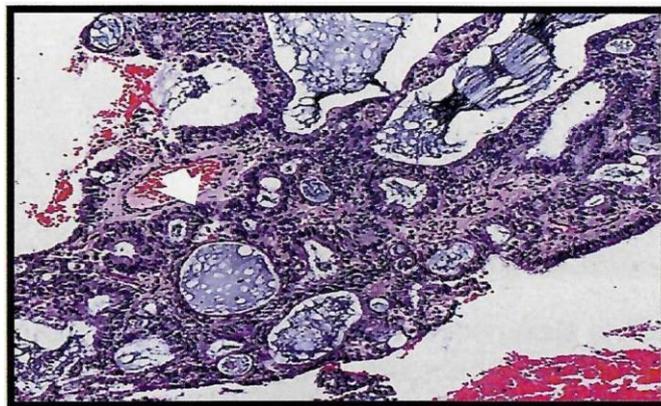


Figura 2. Microfotografía ilustrativa de pólipo endometrial por tratamiento con tamoxifeno, presenta glándulas dilatadas, estroma fibroso y vasos sanguíneos de pared gruesa. Tinción de Hematoxilina y Eosina, 10x.

2.4 Hiperplasia endometrial.

Por definición, es un espectro de alteraciones morfológicas del endometrio, que van desde cambios benignos causados por alteraciones hormonales hasta condiciones pre malignas. [4]

Estas se clasifican según la O.M.S. tomando en cuenta el grado de distorsión arquitectural glandular como simple y compleja, y el grado de atipia nuclear. [4]

Tabla 1

CLASIFICACIÓN DE LA O.M.S. PARA LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Hiperplasia típica	Hiperplasia atípica
Hiperplasia simple sin atipia	Hiperplasia simple con atipia
Hiperplasia compleja sin atipia	Hiperplasia compleja con atipia

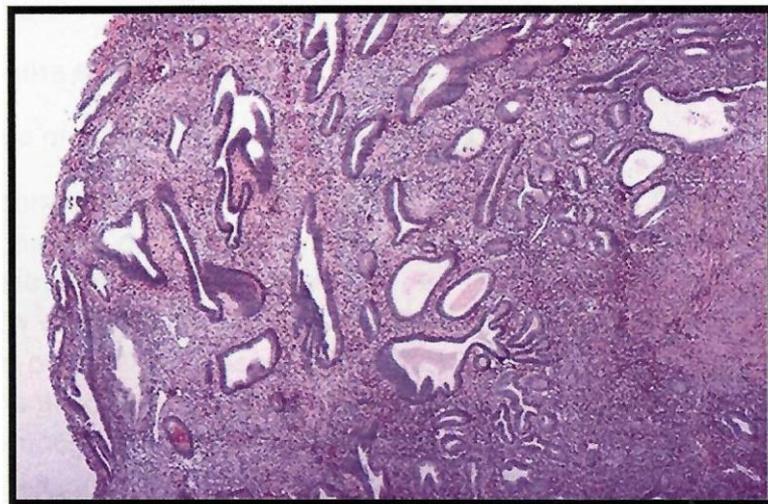


Figura 3. Microfotografía ilustrativa de hiperplasia endometrial simple sin atipia. Esta presenta glándulas dilatadas con distorsión arquitectural. Tinción de Hematoxilina y Eosina, 5x.

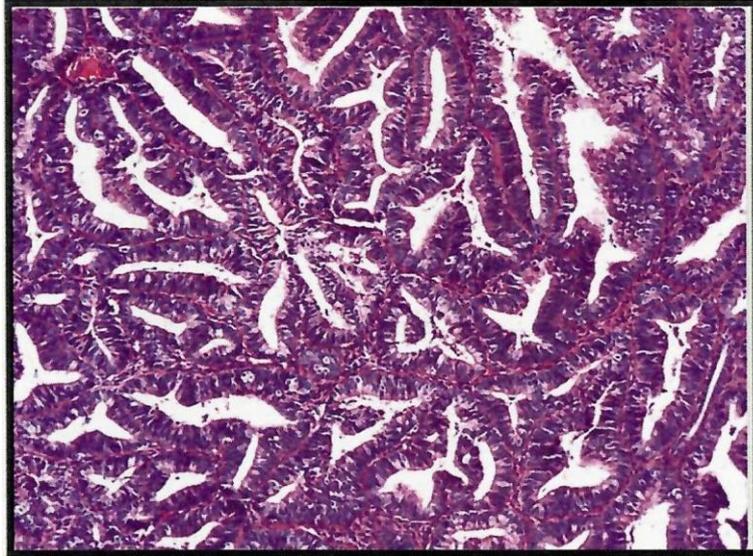


Figura 4. Microfotografía ilustrativa de hiperplasia endometrial compleja con atipia, esta presenta glándulas con distorsión arquitectural severa, con glándulas muy juntas sin estroma entre ellas. Los núcleos son hiper cromáticos con cromatina gruesa. Tinción de Hematoxilina y Eosina. 10x.

2.5 Carcinoma endometrial.

El carcinoma endometrial se divide en 2 tipos:

Tipo I (endometriode) se asocia más a mutaciones de PTEN, y a presentar progresión a partir de lesiones pre malignas como hiperplasia endometrial, son lesiones estrógeno dependiente, por lo tanto son factores de riesgo la estimulación estrógena crónica, obesidad, ciclos anovulatorios y nuliparidad. La edad de presentación es entre los 50 y 60 años. Estos tumores presentan frecuentemente diseminación por vía linfática con involucro de los ovarios, y tienen un pronóstico favorable. [4]

Tipo II (no endometriode) se asocia a mutaciones de P53, y frecuentemente surgen *de novo* con presentaciones más agresivas, en pacientes de edad más avanzada (70 años) y se asocia a atrofia endometrial. La diseminación de este tipo de tumores es peritoneal. Entre sus variedades incluye el carcinoma seroso y el de células claras. [4]

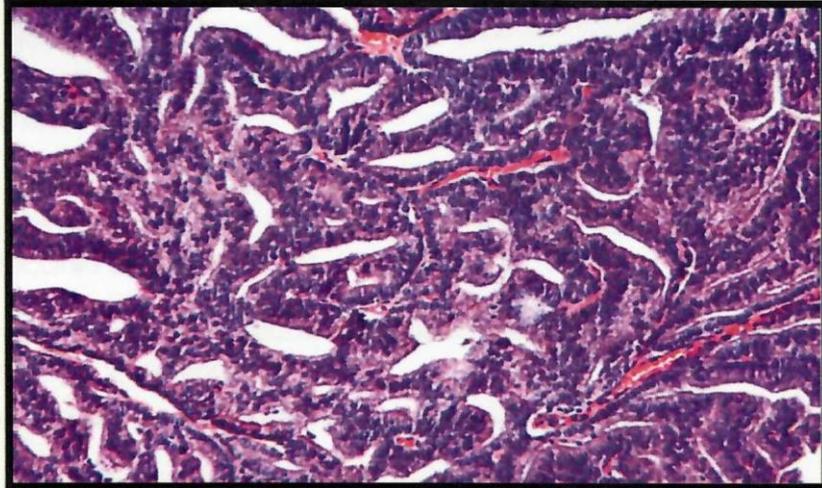
Tabla 2

CLASIFICACIÓN DE LA O.M.S. DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES DEL ENDOMETRIO

Adenocarcinoma endometriode
1. Variante con diferenciación escamosa
2. Variante villoglandular
3. Variante secretora
4. Variante de células ciliadas
Adenocarcinoma mucinoso
Adenocarcinoma seroso
Adenocarcinoma de células claras
Adenocarcinoma mixto
Carcinoma escamoso
Carcinoma de células transicionales
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma indiferenciado
Otros



Figura 5. Imagen macroscópica de carcinoma endometrial invadiendo el miometrio.



4.

Figura 6. Microfotografía ilustrativa de adenocarcinoma endometrial de tipo endometriode asociado a uso de tamoxifeno. Presenta distorsión arquitectural severa con glándulas fusionadas y núcleos con atipia marcada. Tinción de Hematoxilina y Eosina. 40x.

2.6 PTEN.

PTEN es un gen supresor tumoral que se encuentra en el cromosoma 10q23, este juega un papel clave en la regulación de la vía de PTEN P13K-AKT. La pérdida de PTEN resulta en la activación de AKT, que inicia una vía de señales de transducción que conduce a un aumento del crecimiento, aumento de la supervivencia y alteraciones del metabolismo de las células cancerosas. [5, 7]

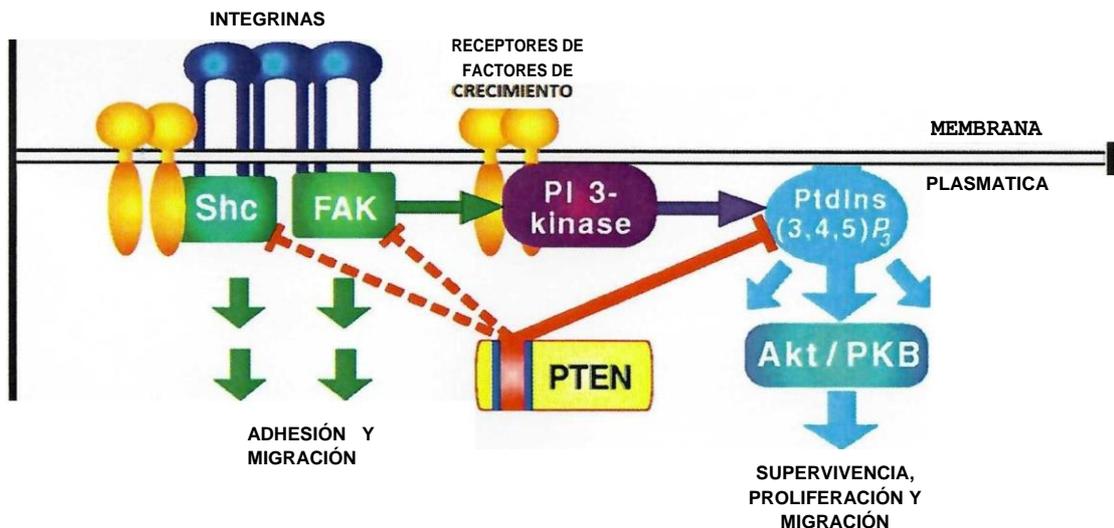


Figura 7. Vía molecular de PTEN. Imagen tomada de Yamada y Araki [6]

6.

2.7 P53.

El P53 es un gen de supresión tumoral ubicado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1).

Juega un rol muy importante en la inducción de la apoptosis, estabilidad genómica e inhibición de la angiogénesis, mediante reparación del ADN y arresto del ciclo celular en G1/S. [9]

La inactivación de P53 conduce a formación de tumores con capacidad elevada de proliferación y división.

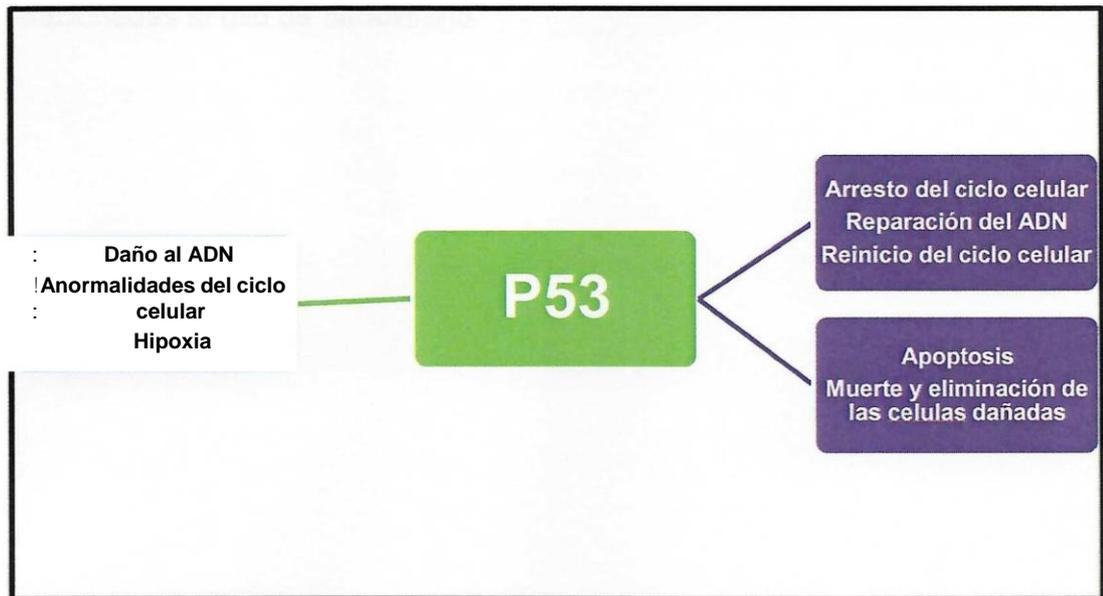


Figura 8. Ciclo del P53. Regulador del ADN, del ciclo celular y la apoptosis. (1 O)

CAPÍTULO III

3. ANTECEDENTES

En una búsqueda intencionada en Pubmed se encontraron 38 artículos acerca de los efectos endometriales del tamoxifeno, ninguno describe la expresión de P53 y PTEN, asociados específicamente a las alteraciones endometriales relacionadas al uso de tamoxifeno.

CAPÍTULO IV

4. HIPÓTESIS

La pérdida de expresión de PTEN y la expresión nuclear de P53, marcadores de I HQ son de utilidad para describir las alteraciones moleculares en especímenes endometriales de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en periodos de menos y de más de 5 años.

4.1 Hipótesis nula.

La pérdida de expresión de PTEN y la expresión nuclear de P53, marcadores de IHQ *no* son de utilidad para describir las alteraciones moleculares en especímenes endometriales de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en periodos de menos y de más de 5 años.

CAPÍTULO V

5. JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones de PTEN y P53 han sido documentadas en las vías en el desarrollo de carcinoma endometrial, pero no han sido estudiadas en las alteraciones endometriales que puede causar el uso de tamoxifeno.

CAPÍTULO VI

6. OBJETIVO

Describir la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica PTEN y p53 en especímenes endometriales de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en periodos de menos y de más de 5 años.

6.1 Objetivo específico.

Establecer si la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica PTEN y p53 es de utilidad para describir las alteraciones moleculares en especímenes endometriales de pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en periodos de menos y de más de 5 años.

CAPÍTULO VII

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y comparativo en el que se incluyeron los casos de cáncer de mama tratados con tamoxifeno diagnosticados en el Hospital Universitario "José Eleuterio González", que además contarán con biopsia de endometrio o producto de histerectomía, en un periodo de 12 años (2000 y 2012).

7.1 Criterios de inclusión.

1. Biopsias de endometrio de pacientes con antecedente de carcinoma de glándula mamaria tratadas con tamoxifeno.
2. Laminillas y Bloques de parafina disponibles con suficiente material para practicar los estudios de inmunohistoquímica

7.2 Criterios de exclusión.

1. Que no se cuente con los bloques de parafina.
2. Tejido mal conservado.
3. Insuficiente cantidad de tejido para practicar los estudios de inmunohistoquímica.

7.3 Recolección de datos clínicos.

De cada paciente, se revisó el expediente clínico para obtener los siguientes datos:

1. Nombre de la paciente
2. Edad
3. Tipo de carcinoma mamario
4. Tiempo de exposición al tamoxifeno
5. Diagnóstico clínico
6. Diagnostico histopatológico

7.4 Selección del material.

Se revisaron todas las laminillas disponibles de cada uno de los casos para seleccionar un área tumoral que fuera representativa y con la menor cantidad de tejido necrótico posible. Las secciones de tejido fueron previamente fijadas con formalina al 10% y embebido en parafina, se realizaron cortes de 3 micras de espesor, montadas en portaobjetos y teñidas con la técnica histológica de rutina de hematoxilina y eosina.

Las pacientes con uso de tamoxifeno fueron divididas en 2 grupos de estudio, expuestas a tratamiento con tamoxifeno de menos y más de 5 años.

Se utilizaron como controles especímenes histológicos de endometrios sin alteraciones, así como pólipos, hiperplasias y carcinomas endometriales de pacientes que no fueron tratadas con tamoxifeno.

Los casos fueron revisados por el patólogo del área, para corroborar el diagnostico de patología endometrial, y modificarse el diagnóstico de ser necesario.

Para cada bloque de parafina se realizaron tinciones de Inmunohistoquímica a base de PTEN y P53.

7.5 Inmunohistoquímica.

Previo a la realización del estudio, las diluciones fueron optimizadas para PTEN usado a 1 :200 (Marca Biocare Medical), y para P53 a 1: 100 (Marca Biocare Medical).

Para cada bloque de tejido embebido en parafina se realizaron secciones de 4 micras, se tiñeron con la técnica Complejo Estreptoavidina-Biotina incluyendo los pasos de desparafinización, incubación del anticuerpo, recuperación antigénica, digestión enzimática y finalmente la visualización usando el método de DAB (Diamino-benzidina) el cual es adicionado y actúa como un sustrato para la peroxidasa; esta reacción crea una coloración café. La peroxidasa endógena en el tejido es bloqueada previamente a la aplicación de los anticuerpos para prevenir una tinción inespecífica.

Tabla 3
ANTICUERPOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

Marcador	Patrón de expresión	Dilución	Marca
PTEN	PERDIDA DE EXPRESIÓN CITOPLASMA	1:200	Biocare Medical
P53	NÚCLEO	1 :100	Biocare Medical

7.6 Evaluación de los resultados.

Cada laminilla de inmunohistoquímica se evaluó para la presencia o ausencia de expresión para PTEN y P53 utilizando microscopía de luz.

Se definió como significativa la pérdida de expresión citoplasmática de PTEN, y la expresión nuclear de P53 en una proporción mayor al 10% de las células tumorales.

7. 7 Plan de análisis.

Todas las variables fueron vaciadas en una base de datos desarrollada en Excel 2010 y posteriormente analizada en el programa IBM Statistic SPSS 21; se obtuvieron en todas las variables cuantitativas los descriptivos tradicionales (medidas de tendencia central, de posición y de dispersión) y en las de tipo cualitativo las frecuencias.

La población fue segmentada según la presencia o ausencia de positividad al PTEN y P53, para posteriormente ser contrastada mediante pruebas de hipótesis para medias (T de Student) y para proporciones a un 95% de confiabilidad; la presencia o ausencia de correlación y asociación, se establecerá mediante las pruebas de Correlación de Person o Spearman (según distribución) y X² respectivamente a la misma confiabilidad mencionada previamente.

CAPÍTULO VIII

8. RESULTADOS

Se revisaron los archivos de patología del Hospital Universitario "José Eleuterio González" en un periodo de 12 años (2000-2012), encontrándose 33 casos que cumplían los criterios de inclusión al estudio.

Dichos casos fueron revisados nuevamente y reclasificados.

6 casos fueron excluidos por no contar con material suficiente o ser inadecuados para realizar el diagnóstico.

8.1 Edad de las pacientes.

Entre los 27 casos incluidos en el estudio, el rango de edad predominante fue de entre los 45-55 años.

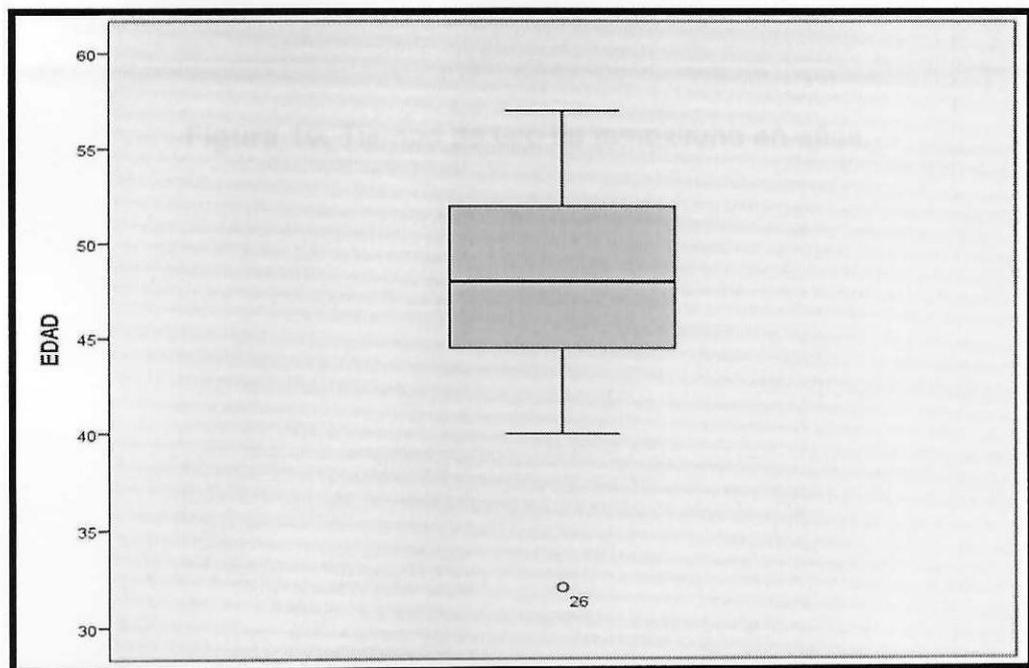


Figura 9. Edad media de las pacientes incluidas en el estudio

8.2 Tiempo de exposición a tamoxifeno.

En cuanto a el tiempo de uso de tamoxifeno, el rango se encontraba entre 2.5 - 6 años, con una media de 3.5 años.

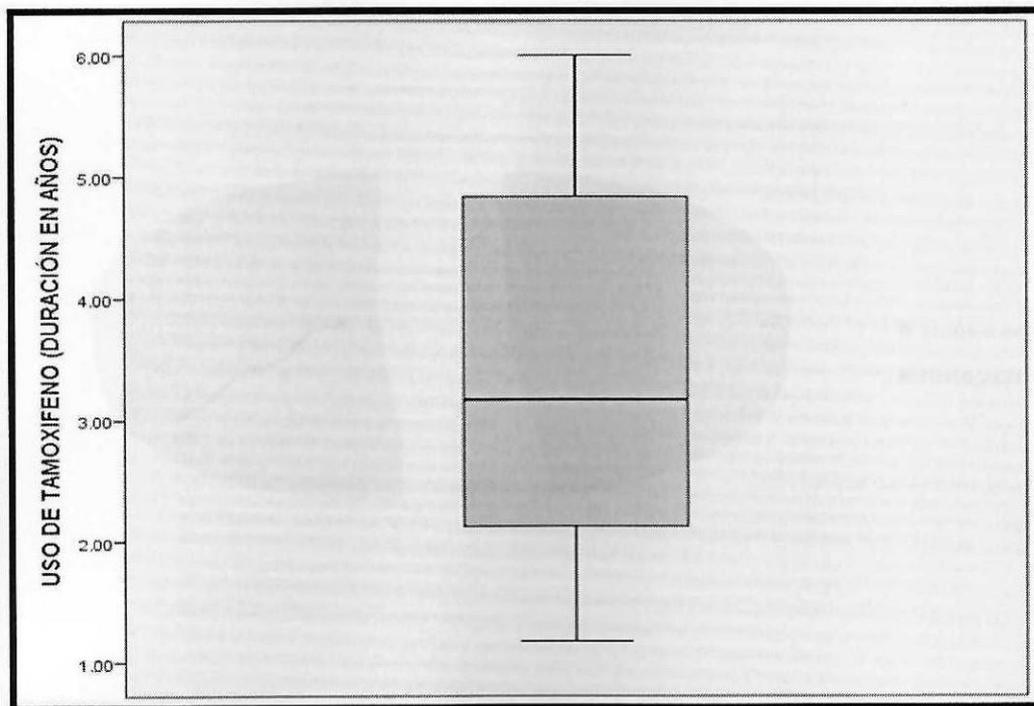


Figura 10. Tiempo de uso de tamoxifeno en años.

8.3 Tipo de especimen.

En lo respectivo al tipo de especimen, el 51.9% (14) correspondió a biopsias endometriales, mientras que el 48.1 % (13) corresponden a producto de histerectomía.

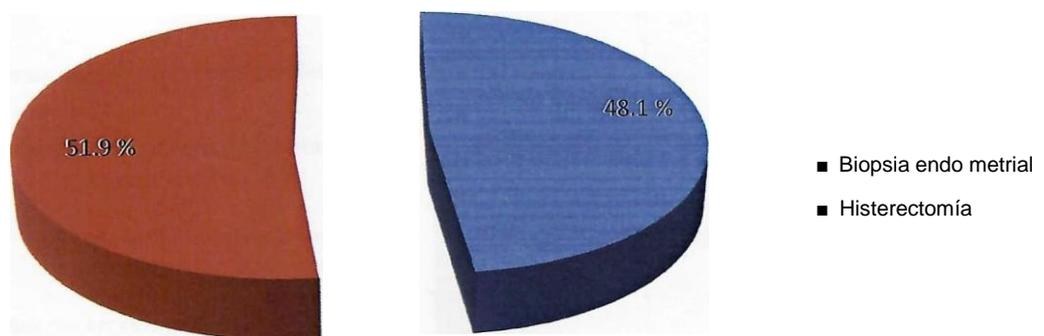


Figura 11. Tipos de especímenes

8.4 Variedad histológica de cáncer de mama.

En cuanto a la variedad histológica de cáncer de mama, la gran mayoría correspondió al adenocarcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado en un 55.6%, seguido por el adenocarcinoma ductal infiltrante poco diferenciado en un 33%. También se identificaron un carcinoma lobulillar infiltrante clásico, un carcinoma ductal in situ de grado intermedio y un adenocarcinoma ductal infiltrante bien diferenciado, correspondiendo cada uno de ellos a un 3.7% de las pacientes.

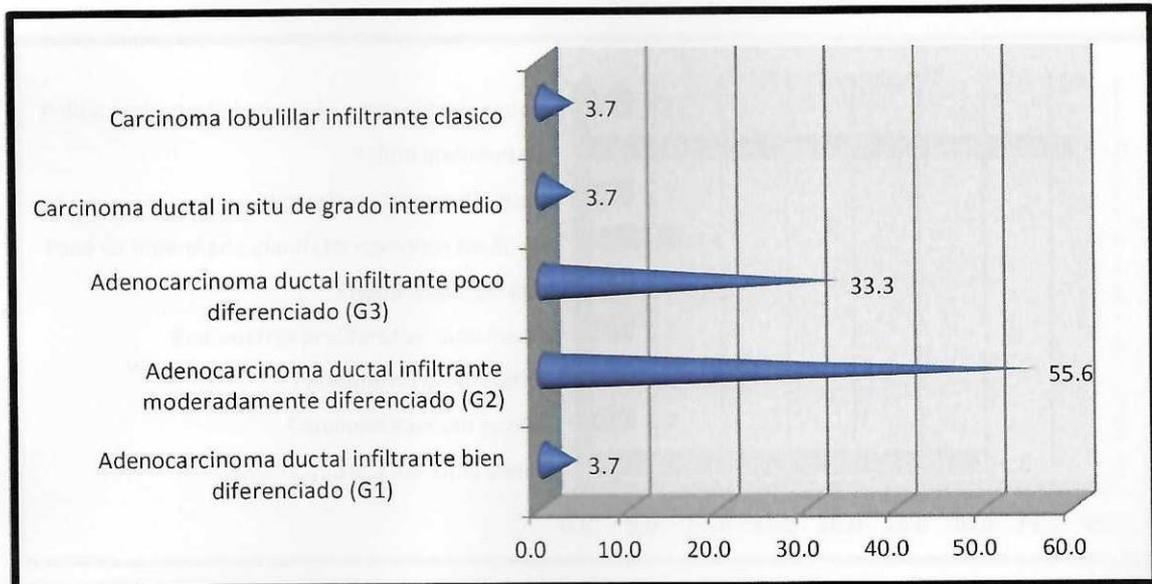


Figura 12. Variedades de adenocarcinoma mamario

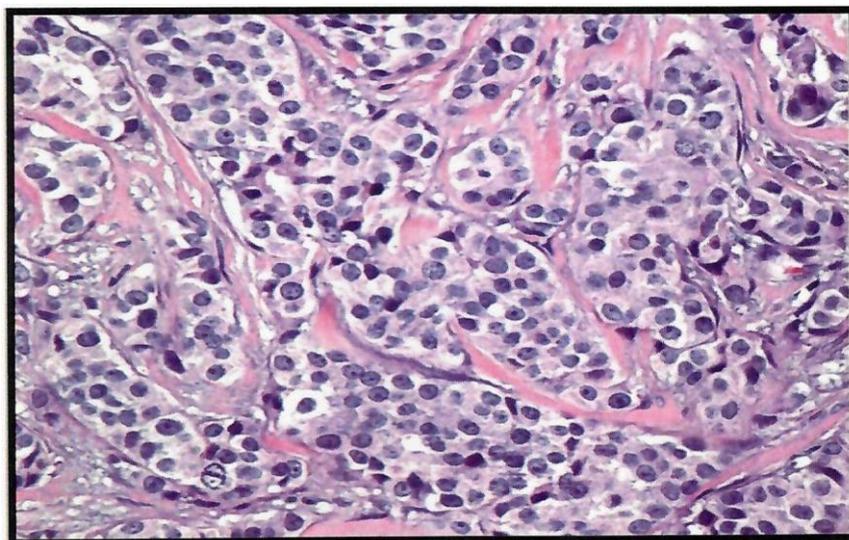


Figura 13. Microfotografía ilustrativa de adenocarcinoma ductal infiltrante. Tinción de Hematoxilina y Eosina. 40x.

8.5 Diagnóstico histopatológico de patología endometrial.

El diagnóstico histopatológico mayormente encontrado fue el de pólipo endometrial en un 37% de los casos, seguido por atrofia quística del endometrio en el 29.6%, endometrio proliferativo e hiperplasia glandular compleja sin atipia corresponden al 7.4% cada uno, e hiperplasia simple con atipia, hiperplasia simple sin atipia, endometrio secretor y carcinoma papilar corresponden al 3.7% respectivamente.

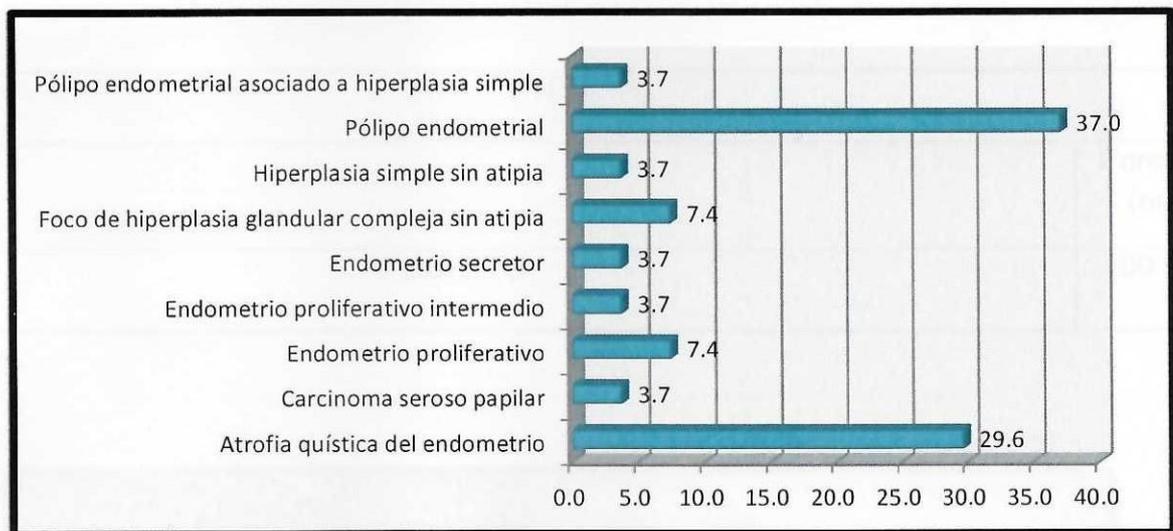


Figura 14. Diagnóstico histopatológico de patología endometrial

8.6 Inmunohistoquímica para PTEN

La tinción de PTEN presentó positividad fuerte y difusa a nivel citoplasmático, por lo que resultó no contributaria en este estudio, ya que la pérdida de expresión indicaría mutación de la vía.

Tabla 4
EXPRESIÓN DE PTEN EN TEJIDO ENDOMETRIAL

PTEN	
	Porcentaje (núm.)
POSITIVO	100.00 (27)

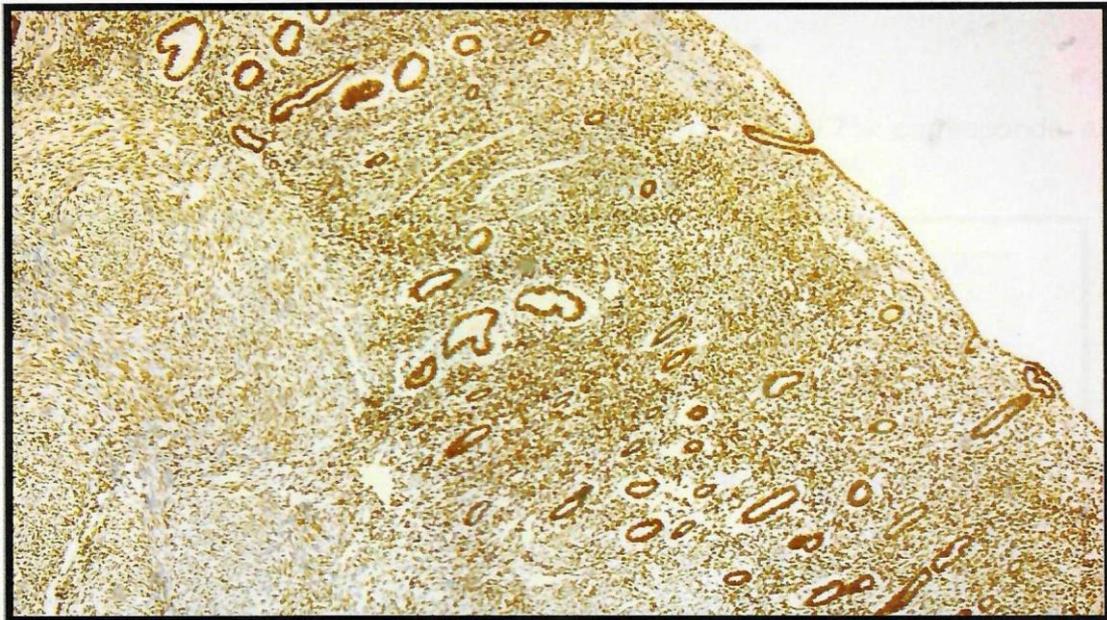


Figura 15. Microfotografía ilustrativa de la positividad fuerte y difusa de la tinción de inmunohistoquímica para **PTEN**, lo cual demuestra que la vía no presenta alteraciones. Inmunotinción con anticuerpo para **PTEN**. 5x

8.

8.7 Inmunohistoquímica para P53.

El 44% de los casos presentaron positividad nuclear fuerte en más del 10% del tejido.

El 55.6% de los casos resultaron negativos para la tinción.

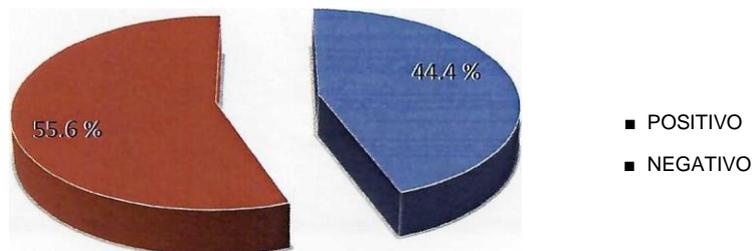


Figura 16. Porcentaje de positividad y negatividad para inmunotinción de P53.

Del 44.4% de los casos que resultaron positivos, el 40.7% corresponde a tinción en más del 10% del tejido, y el 3.7% de menos del 10%.

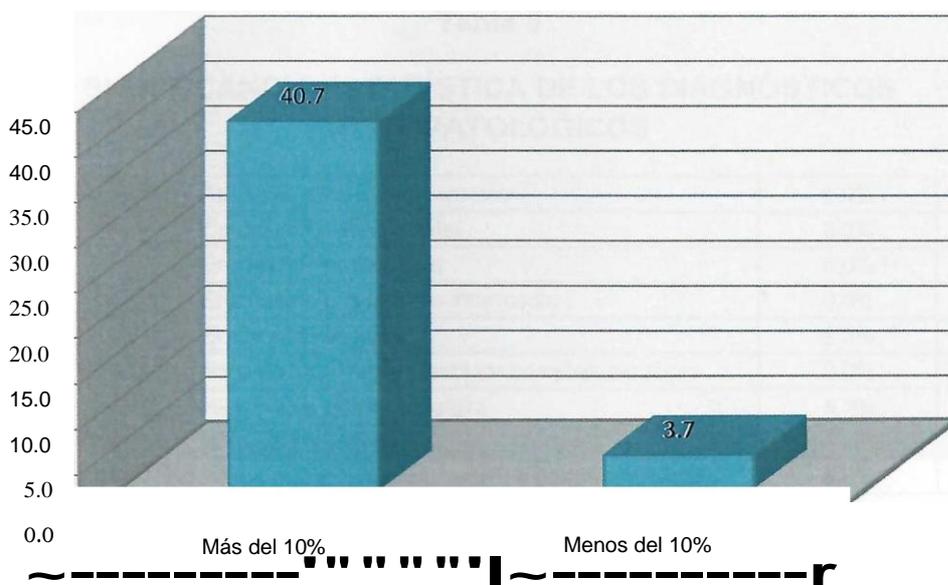


Figura 17. Porcentaje de positividad para inmunotinción de P53.

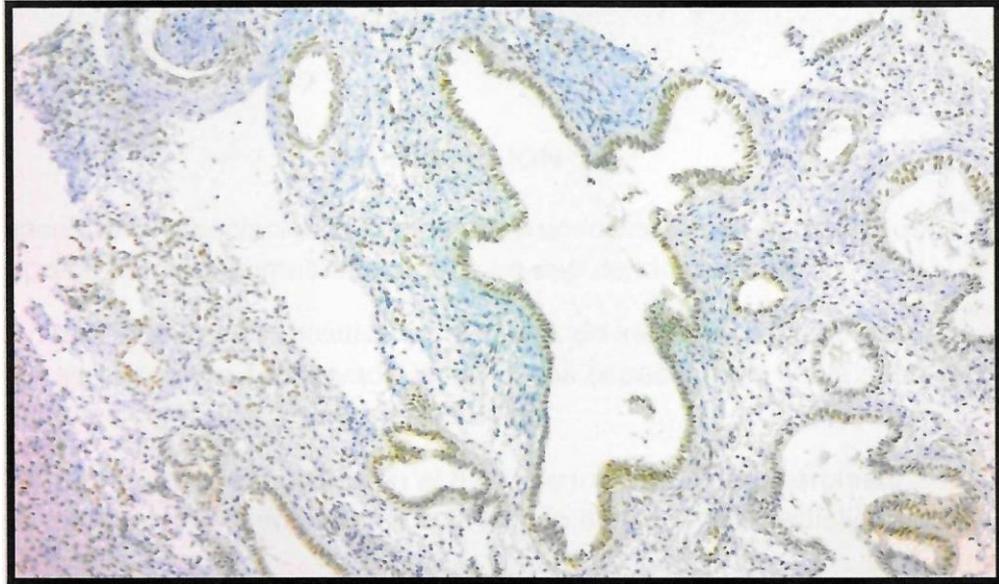


Figura 18. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53. Inmunotinción con anticuerpo para P53. 1 Ox.

8.8 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó una prueba comparativa (Chi cuadrada X^2), comparando los resultados de cada marcador para cada categoría, resultando solo estadísticamente significativo la alteración de p53 en pólipos endometriales (valor de $p < 0.05$)

Tabla 5

SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA DE LOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO (RECLASIFICADO)	Atrofia quística del endometrio	0.0%	53.3%	>0.05
	Carcinoma seroso papilar	8.3%	0.0%	>0.05
	Endometrio proliferativo	0.0%	13.3%	>0.05
	Endometrio proliferativo intermedio	0.0%	6.7%	>0.05
	Endometrio secretor	8.3%	0.0%	>0.05
	Foco de hiperplasia glandular compleja sin atipia	0.0%	13.3%	>0.05
	Hiperplasia simple sin atipia	8.3%	0.0%	>0.05
	Pólipo endometrial	66.7%	13.3%	<0.05
	Pólipo endometrial asociado a hiperplasia simple	8.3%	0.0%	>0.05

CAPÍTULO IX

9. DISCUSIÓN

No se encontraron asociaciones con ninguno de los parámetros revisados (edad, tipo de carcinoma mamario o años de uso de tamoxifeno)

La tinción de **PTEN** resultó positiva en el 100 % de los casos, lo cual nos indica que la vía se encuentra conservada en todos los especímenes estudiados, por lo cual no fue significativa en nuestro estudio.

La tinción de P53 resultó positiva en el 8.3% de los casos de hiperplasia glandular simple, y en el endometrio secretor, lo cual no fue estadísticamente significativo.

Sin embargo, en los pólipos endometriales, el 66% de los casos presentaron positividad nuclear difusa en más del 10% del tejido analizado, lo cual es estadísticamente significativo (valor de $p < 0.05$)



Figura 19. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53 en pólipo endometrial. Inmunotinción con anticuerpo para P53. 10x.

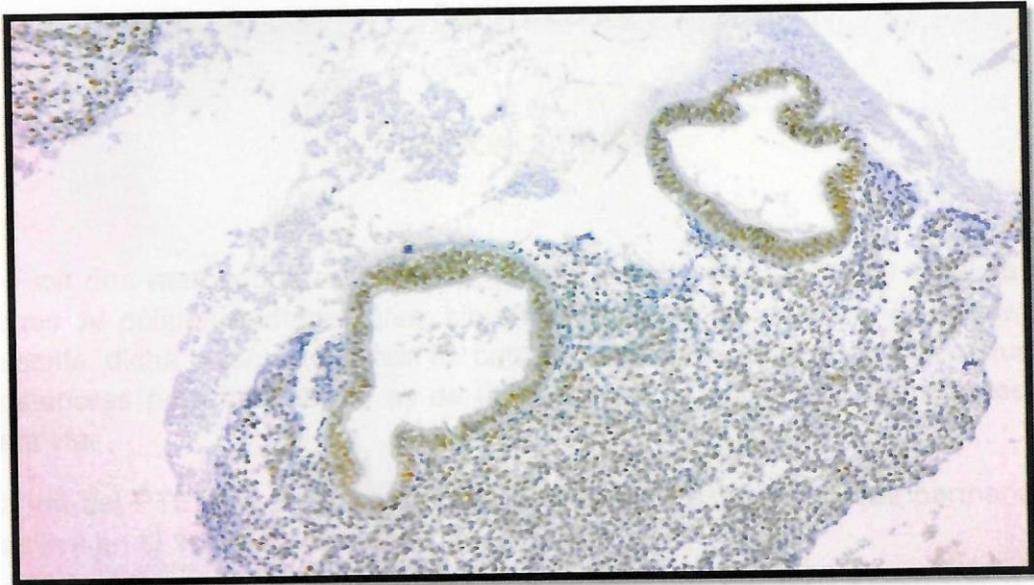


Figura 20. Microfotografía ilustrativa de positividad nuclear fuerte y difusa para P53 en endometrio secretor. Inmunotinción con anticuerpo para P53. 1 Ox.

CAPÍTULO X

10 . CONCLUSIÓN

De los dos marcadores estudiados, el P53 resultó positivo en el 66% de los casos de pólipos endometriales, sin embargo en la literatura no se encuentra descrita dicha asociación, por lo cual es necesario continuar con estudios posteriores para describir si es de utilidad o no para detectar alteraciones en esta vía.

La vía del PTEN no se encontró alterada en este estudio, ya que permaneció positivo en el 100% de los casos.

CAPÍTULO XI

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Mourits, M. J., De Vries, E. G., Willemse, P. H., Ten Hoor, K. A., Hollema, H., & Van der Zee, A. G. (2001). Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstetrics & Gynecology*, 97(5), 855-866.
2. Leslie KK, Walter SA, Stephens JK, Thompson C, Singh, M. Effect of Tamoxifen on endometrial histology, hormone receptors and cervical cytology: a prospective study with follow up. *Appl Immunohistochem Mol Morph* 2007 Sept; 15(3):284-293.
3. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(3):697-704.
4. Tavassoli FA. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
5. Koi, C., Hachisuga, T., Murakami, M., Kurita, T., Nguyen, T. T., Shimajiri, S., & Fujino, Y. (2015). Overexpression of p53 in the endometrial gland in postmenopausal women. *Menopause*, 22(1), 104-107.
6. Yamada, K. M., & Araki, M. (2001). Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *Journal of cell science*, 114(13), 2375-2382.
7. Garg, K., Broaddus, R. R., Soslow, R. A., Urbauer, D. L., Levine, D. A., & Djordjevic, B. (2012). Pathological Scoring of PTEN Immunohistochemistry in Endometrial Carcinoma is Highly Reproducible. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 31(1), 48.

8. Miranda, S. P., Traiman, P., Gandido, E. B., Lages, E. L., Freitas, G. F., Lamaita, R. M., ... & da Silva Filho, A. L. (2010). Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(9), 1525-1530.

9. Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408(6810), 307-310.

10. Maia H Jr, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. *BJOG* 2004; 111: 1242-1247

11. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, et al. Concomitant P13K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 2009;22:522-29.

12. Bussaglia E, DelRio E, Matias-Guiu X, et al. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol*. 2000;31:312-17.

13. McGonigle KF, Smith DO, Marx HF, et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:814Y820.

14. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, et al. Does tamoxifeno therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 2006;54:252Y259.

15. Allison, K. H., Tenpenny, E., Reed, S. D., Swisher, E.M., & Garica, R. L. (2008). Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: Is there a panel with promise?: A review. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 16(4), 329-343.

CAPÍTULO XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dra. Melissa Sierra Montañez

Candidata para el grado de especialista en Anatomía Patológica

Tesis: UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA DETECTAR ALTERACIONES DEL PTEN Y P53 EN PACIENTES CON PATOLOGÍA ENDOMETRIAL ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE TAMOXIFENO POR CARCINOMA DE GLANDULA **MAMARIA**

Área de estudio: Anatomía Patológica

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 18 de noviembre de 1986, hija de Dr. José Alfredo Sierra Dominguez y María Lilia Montañez Martínez, hermana de Lilian Sierra Montañez.

Educación:

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León en 2010, con título de Médico Cirujano Partero.