



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO

**CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS EN EL
DIAGNÓSTICO DE CARCINOMAS ENDOMETRIOIDES Y CARCINOMAS
Serosos de Endometrio en Especímenes de Histerectomía del
Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Junio 2016 - Junio
2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

AUTOR

MÉDICO CIRUJANO: ANDRIC EMANUEL GUERRERO ESPINOZA

ASESOR

DR. ALFREDO SANTIAGO CHICLAYO PADILLA

LAMBAYEQUE, JUNIO 2021



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO



**CARACTERISTICAS HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS EN EL
DIAGNÓSTICO DE CARCINOMAS ENDOMETRIOIDES Y CARCINOMAS
SEROSOS DE ENDOMETRIO EN ESPECÍMENES DE HISTERECTOMÍA DEL
HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO JUNIO 2016 - JUNIO
2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

MÉDICO CIRUJANO: ANDRIC EMANUEL GUERRERO ESPINOZA
AUTOR

ESP. ANATOMÍA PATOLÓGICA DR. ALFREDO CHICLAYO PADILLA
ASESOR

DR. JORGE SOSA FLORES
ASESOR

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a mis maestros, quienes cultivaron y forjaron a través de los años mis valores, mi criterio diagnóstico y vocación de ayuda al paciente. Quiero expresarles mi respeto, cariño y sincero agradecimiento. Lo que me dejan y lo que he aprendido de ustedes, son valores que difícilmente pueden ser reconocidos en otras instituciones. Innumerables las veces que he contado con su apoyo y guía en el ejercicio diagnóstico de esta amplia especialidad. Lumbreras en mi vida que agradezco al divino haberlos puesto en mi formación como especialista. El presente trabajo va dedicado a todos ustedes.

Dr. Guerrero Espinoza Andric Emanuel

RESUMEN:

El proyecto de investigación busca conocer cuáles son las características citoarquitecturales e inmunohistoquímicas observadas en los casos de adenocarcinomas endometrioides de endometrio y carcinomas serosos endometriales. A través de la revisión de láminas de casos identificados durante el periodo Junio 2016-Junio 2021, en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. Para ello se hará uso de las herramientas informáticas y la estadística disponible en el Servicio de Anatomía Patológica, con la finalidad de identificar los casos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión propuestos, y de los cuales se procederán a recopilar las características mediante una hoja de recolección de datos. El presente trabajo se configura como un escalón inicial a partir del cual se podrían hacer futuros estudios correlacionales y posteriormente un estudio experimental que sustenten la creación de un protocolo diagnóstico.

I.- INFORMACIÓN GENERAL	5
II.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION	7
Síntesis de la situación problemática	7
Formulación del problema de investigación	7
Justificación e importancia del estudio	7
Objetivos	8
III.- SINTESIS DEL DISEÑO TEORICO	9
Antecedentes	9
Bases teóricas	11
Definición y Operacionalización de variables	17
IV.- DISEÑO METODOLÓGICO	18
Diseño de contrastación de hipótesis	18
Población, muestra y muestreo	18
Criterios de inclusión y exclusión	19
Técnicas: Procedimiento	19
instrumentos de recolección de datos	19
Análisis estadístico	20
Aspectos éticos	20
V.- ACTIVIDADES Y RECURSOS	21
Cronograma	21
Presupuesto y financiamiento	22
VI.- BIBLIOGRAFÍA	23
VII.- ANEXOS	26

I. DATOS GENERALES

1. Título

Características histológicas e inmunohistoquímicas en el diagnóstico de carcinomas endometrioides y carcinomas serosos de endometrio en especímenes de histerectomía del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Junio 2016-Junio 2021

2. Autor

Andric Emanuel Guerrero Espinoza

Asesores

- Dr. Winston Maldonado
- Dr. Alfredo Chiclayo Padilla
- Dr. Williams Casusol Iberico

3. Tipo de investigación

Básica, Descriptiva

4. Área y Línea de Investigación

- **Área:** Ciencias médicas y de la Salud
- **Sub área:** Medicina Básica
- **Disciplina:** Anatomía y Morfología
- **Línea de investigación:** Enfermedades neoplásicas

5. Localidad e institución de ejecución:

- **Localidad:** Chiclayo, Lambayeque-Perú
- **Institución:** Hospital Nacional Almanzor Aguinaja Asenjo.

6. Duración del Proyecto de Investigación

Duración: 60 meses

Fecha de Inicio: 01 de Junio del 2016

Fecha de Término: 30 de Junio del 2021

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1. SINTESIS DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

1.1. Planteamiento del Problema

El cáncer de endometrio se configura como una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes^{5 21}. En naciones en desarrollo no se dispone de información y registros de cáncer de endometrio de calidad. Y en nuestro país no existen estudios previos acerca del uso de herramientas de ayuda diagnóstica como la inmunohistoquímica, para lograr un escenario de fiabilidad diagnóstica cuando estamos frente al problema de diferenciar ciertos carcinomas endometrioides de endometrio y carcinomas serosos endometriales que exhiben una arquitectura histológica similar y que por tanto plantean un contexto de superposición anatomopatológica. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 80% de los carcinomas de útero son de tipo endometriode¹¹; conociendo el pronóstico más ominoso que exhibe el diagnosticar un carcinoma seroso endometrial³ y resaltando estudios norteamericanos previos que mencionan que la reproducibilidad interobservador de anatomatólogos especializados en patología ginecológica para diagnosticar neoplasias de alto grado endometrial puede ser no óptima (con valores de kappa informados que fluctúan entre 0,55 y 0,68)¹⁸.

Es que se hace sustancial lograr la adecuada identificación de la estirpe neoplásica, que permitirá elegir el mejor tratamiento y discernir el pronóstico real del paciente.

1.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son las características histológicas e inmunohistoquímicas en el diagnóstico de los carcinomas endometrioides de endometrio y los carcinomas serosos endometriales?

1.3 Justificación e importancia del estudio

Durante el estudio histopatológico los carcinomas serosos de endometrio pueden ser difíciles de diferenciar de algunas variantes de carcinoma

endometrioides de endometrio. En el Perú durante el año 2020 se registraron 69 849 casos de cáncer (1). Y en ese mismo año fallecieron más de 300 mujeres por causa de cáncer de endometrio (1). Durante el 2018 el cáncer endometrial se configuró como la segunda neoplasia maligna ginecológica más observada y la cuarta causa de muerte (2). Comentándose además que el estrato socioeconómico bajo, está relacionado a una mayor mortalidad (2); y que durante el año 2016 la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de útero fue 4.7 (3). Por lo que no solo se trata del diagnóstico temprano sino también del diagnóstico adecuado, debido a la diferencia en el pronóstico y tratamiento.

Ante este contexto se recurre al incremento de la certeza diagnóstica mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica. Sin embargo en el Perú y en la Región Norte, muchos son los hospitales que no cuentan con una unidad o servicio de inmunohistoquímica. No existe un estudio previo en el Hospital Almanzor Aguinaga que aborde estos escenarios de superposición diagnóstica entre carcinomas serosos y endometrioides. Por lo que con la finalidad de conocer cuáles son las características citoarquitecturales e inmunohistoquímicas que más contribuyan a definir un diagnóstico lo más exacto posible, propongo el siguiente trabajo de investigación. El cual sentará las bases de futuros estudios correlacionales y posteriormente un estudio experimental que sustenten la creación de un protocolo diagnóstico.

3. Objetivo General

Describir las características histológicas e inmunohistoquímicas en el diagnóstico de carcinomas endometrioides de endometrio y carcinomas serosos endometriales.

4. Objetivos Específicos:

- Verificar los patrones arquitecturales y celulares que se presentan más frecuentemente en aquellos casos diagnosticados como carcinoma endometrioides de endometrio.
- Verificar los patrones arquitecturales y celulares que se presentan más frecuentemente en aquellos casos diagnosticados como carcinoma serosos de endometrio.

- Identificar el tipo de inmunexpresión exhibida por los carcinomas endometrioides de endometrio.
- Identificar el tipo de inmunexpresión exhibida por los carcinomas serosos de endometrio.

III SINTESIS DEL DISEÑO TEÓRICO

3.1 Antecedentes del Problema

Clement PB (2009) en Estados Unidos, realizó una revisión de las características morfológicas (patrones histológicos arquitecturales y morfología celular), de los carcinomas endometrioides de endometrio; mencionando en su estudio ciertos escenarios problemáticos en el diagnóstico de este tipo de neoplasia. Reconociendo que existen variantes del carcinoma endometriode que pueden lucir similares a los carcinomas serosos, especialmente durante el análisis inicial con campos de baja potencia microscópica. Mencionan además los escenarios en los que nos encontraríamos ante un carcinoma endometriode que coexiste con un segundo tipo de tumor, el cual representa un componente pequeño (menor del 10%), de la neoplasia. Pero que sin embargo debe ser mencionado en el informe anatomopatológico debido a las implicancias pronósticas intrínsecas que representaría. Estrictamente hablando, es un carcinoma endometriode, sin embargo este componente tumoral identificado debe ser consignado en el informe final (4).

Garg K (2012) en Estados Unido, reconoce en su estudio a los carcinomas endometriodes como una neoplasia que tiene no solo un variable comportamiento clínico; sino también como una entidad que exhibe un variable patrón arquitectural. Inicialmente los carcinomas endometriodes se relacionaban más con un patrón reconocible de neoplasia predominantemente glandular. Mientras que los carcinomas serosos endometriales eran más reconocidos como neoplasias que exhibían un patrón arquitectural papilar exuberante. Sin embargo, el continuo estudio de estas neoplasias a través del tiempo, reveló y amplió nuestro horizonte diagnóstico. Reconociendo que las características arquitecturales de ambas neoplasias pueden superponerse; encontrándose carcinomas serosos que exhiben un patrón puramente glandular y carcinomas endometrioides que tienen un patrón de tipo papilar (por ejemplo velloglandular, de células ciliadas, etc). Por lo tanto concluyen, que cuando nos enfrentemos a un carcinoma endometrial que exhiba una arquitectura glandular;

tengamos en consideración como diagnóstico diferencial al carcinoma seroso. Y además cuando se encuentren características morfológicas ambiguas, se recurra al uso de marcadores de inmunohistoquímica e incluso cuando el resultado de estos últimos pueda no ser concluyente; se recurra a una opinión experta o a un diagnóstico mediante consenso (5).

Farbod D (2005) en Estados Unidos, reconoce en su estudio un grupo problemático de casos de carcinomas endometrioides que en realidad se trataban de carcinomas serosos. Realizo un estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico; con la finalidad de permitir a los investigadores mayores oportunidades para estudiar estos escenarios problemáticos. En resumen concluyen que durante el estudio microscópico del espécimen, si nos encontramos ante una sincronía entre el grado arquitectónico (un bajo grado) y el grado citológico (alto grado); debemos utilizar un panel de inmunohistoquímica, con varios marcadores positivos para carcinomas serosos y endometrioides. Esto debido a que proporcionaría más información complementaria que la realización de solo el marcaje con p53. Todo esto con en el fin último de orientar adecuadamente el diagnóstico final, debido al comportamiento más agresivo que exhiben los carcinomas serosos respecto a los endometrioides (6).

Carla B (2011) en Estados Unidos encuentra en su estudio que enfatiza las características arquitecturales e inmunohistoquímicas distintivas y superpuestas de los carcinomas de endometrio. Que los carcinomas serosos que presentan una arquitectura predominantemente glandular, pueden ser confundidos con carcinomas endometrioides. Y concluyendo que aquellos carcinomas endometrioides que tienen un patrón arquitectural papilar (el carcinoma endometrioide villoglandular, y el carcinoma endometrioide con papilas pequeñas no vellosas), pueden ser diferenciados del carcinoma seroso en base a criterios morfológicos reconocibles, tales como papilas delgadas en forma de dedos que carecen de ramificación y gemación, etc. Realizando además estudios complementarios de inmunohistoquímica cuando se encuentren en escenarios superpuestos (7).

3.2 Base teórica

Los especímenes quirúrgicos procedentes de los servicios de ginecología y

obstetricia, son uno de los más frecuentes de estudiar. Las neoplasias ginecológicas se configuran como uno de los más frecuentes problemas de salud oncológica en la actualidad. El cáncer de endometrio, de cuello uterino y de ovario ocupan un lugar importante en la estadística poblacional (8). Y aunque es poco frecuente de observar, pueden coexistir dos neoplasias ginecológicas (sincronismo) (9) e incluso observarse colisiones. Cerca del 90% de los casos son bien diferenciados y están limitados al endometrio (10). El carcinoma endometriode se ha visto frecuentemente en mujeres jóvenes, y se reconoce todo un espectro e lesiones endometriales previas que predispondrían a su aparición. Siendo además innegable el papel de los factores estrogénicos hormonales en su fisiopatología. El lugar más frecuente de aparición es el cuerpo uterino, en pólipos endometriales y en adenomiosis uterinas. La localización cervical primaria como sitio de origen del carcinoma endometriode es infrecuente de ver, y se cree que estaría relacionada a la presencia previa de endometriosis del cuello uterino (11).

Existen tipos y variantes del carcinoma endometriode, que actualmente se encuentran vigentes en el Colegio Americano de Patólogos, y que pueden ser consignadas en el informe anatomopatológico (12). A través del estudio morfológico e inmunohistoquímico, se logro asignar a estas variantes con certeza dentro del grupo de carcinomas endometrioides.

Tenemos al carcinoma endometriode NOS, carcinoma endometriode con diferenciación escamosa, carcinoma endometriode variante villoglandular, carcinoma endometriode con diferenciación secretora, carcinoma endometriode variante de papilas no vellosas, carcinoma endometriode variante micropapilar, carcinoma endometriode microglandular similar a la hiperplasia, carcinoma endometriode con diferenciación mucinosa, con diferenciación de células ciliadas/tubárica, carcinoma endometriode variante fusocelular y el carcinoma endometriode endometrial mixto. En este último, peculiarmente coexisten dos clonas neoplásicas, generalmente se observa la asociación de carcinoma endometriode de endometrio y carcinoma seroso de endometrio. Para poder definir a un carcinoma endometriode como mixto, al menos un 5% del componente neoplásico menor, debe estar presente (ejemplo: 95% carcinoma endometriode, 5% carcinoma seroso); hablando en términos del volumen tumoral en muestras de resección uterina, esto según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en el 2014. El motivo por el cual debemos

reconocer este tipo de neoplasia mixta, se debe a que el pronóstico del paciente, depende del componente tumoral más agresivo. Es decir el comportamiento de la enfermedad tendrá el curso del componente tumoral de más alto grado.

El carcinoma seroso de endometrio, se configura como un carcinoma de alto grado, estrógeno independiente. El cual en su patrón arquitectural y celular típico exhibe una atipia citológica marcada, de ayuda al diagnóstico para diferenciarlo de los otros tipos de carcinoma. Su estructura arquitectural puede ser papilar, glandular, compleja papilar y sólida. A diferencia del carcinoma endometriode, los serosos aparecen en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo también puede nacer dentro de pólipos endometrioides o en un contexto de endometrio atrófico (13). Si exhibe su patrón histológico típico, puede ser inicialmente sospechado. Sin embargo la experiencia que se adquirió a través del tiempo se ha incrementado, y es evidente que esta neoplasia puede mostrar una considerable diversidad de características arquitecturales (13). Inicialmente descrito como una neoplasia que exhibía papilas cortas y gruesas, ahora también se ha demostrado que puede presentar papilas delgadas en más de la mitad de los casos. Las células son poligonales, con citoplasma que puede ser tanto eosinofílico o incluso ópticamente claro. Las células en hobnail son una de las más frecuentemente observadas. Sin embargo, la literatura resalta nuevamente la clave diagnóstica morfológica que orienta el diagnóstico: la discordancia arquitectural y celular (14). Es decir, su arquitectura luce bien diferenciada, fácil de asignar a un patrón (papilar, glandular, etc.), a diferencia de otros carcinomas de alto grado o carcinomas indiferenciados, en los cuales no es posible categorizar una arquitectura reconocible. Pero esta arquitectura contrasta con las características celulares y nucleares de alto grado (14). Incluso las áreas de la neoplasia que exhiban células claras, no excluyen la posibilidad de que se trate de un verdadero carcinoma seroso (13). La proliferación celular neoplásica se encuentra incrementada, siendo fácil identificar un número elevado de mitosis y de encontrar figuras mitóticas anormales. La zona invasiva de la neoplasia puede presentar un crecimiento papilar, glandular o sólido. Siendo también frecuente de encontrar nidos celulares neoplásicos dentro de vasos sanguíneo y/o linfáticos. Así mismo es reconocido la presencia de endometrio atrófico en muchos especímenes de histerectomía (6).

Entonces tenemos a los carcinomas endometrioides de endometrio que muestran una arquitectura de tipo papilar, es decir la variante villoglandular, la micropapilar y la de

papilas pequeñas no vellosas. Esta arquitectura papilar en la literatura es bien reconocida como uno de los principales diagnósticos diferenciales del carcinoma seroso endometrial. A diferencia de lo observado en los carcinomas serosos, las papilas del carcinoma villoglandular se caracterizan por ser largas, prominentes y delicadas. Las células que recubren estas papilas son esencialmente columnares, que recuerdan a las del carcinoma endometriode típico. Y no exhiben una atipia nuclear marcada (6) (13).

Así también un carcinoma endometriode que muestre una arquitectura fundamentalmente glandular, tiene que ser diferenciado de un carcinoma seroso con un prominente patrón glandular. Siendo innegable que se recurrirá a las características nucleares para orientar el diagnóstico. Para ser más detallados al respecto, el componente epitelial neoplásico de un carcinoma endometriode, mostrará núcleos de grado 1 o 2. Mientras que los núcleos de grado 3 en los carcinomas endometriodes, se asociaran a una disposición arquitectural en forma de nidos sólidos; sin formación de glándulas. Evidentemente teniendo en consideración lo requerido para el diagnóstico de carcinoma endometriode grado 3: que el componente glandular corresponda al 1%-49% del volumen neoplásico. En los carcinomas serosos de alto grado con patrón arquitectural glandular prominente, las glándulas estarán revestidas por células con núcleos de grado 3. Algunos de los cuales pueden mostrar las características hobnail antes mencionadas, que le otorgaran un borde luminal irregular o festoneado a las glándulas neoplásicas del carcinoma seroso. Resaltando la importancia de revisar con campos de alta potencia microscópica estas características (6). Buscando además en los carcinomas serosos hiper cromasia nuclear o un nucleolo prominente el cual puede ser eosinófilo (13).

Así mismo los carcinomas endometriodes variante de células ciliadas/metaplasia ciliada; también deben ser diferenciados. Resaltando que esencialmente los carcinomas serosos no tienen células ciliadas. Y que las células de esta variante no exhiben una prominente actividad mitótica (15).

Cuando nos enfrentemos a un escenario de arquitectura glandular o papilar que cause dudas diagnósticas entre estos dos tipos de neoplasias. Podemos recurrir a la ayuda de la inmunohistoquímica. Siendo en la actualidad varios los marcadores que nos permitirán orientar el diagnóstico (6).

Así mismo encontramos más claves arquitecturales que debemos buscar en el estudio de los slides. Entre ellas la presencia de diferenciación escamosa o mucinosa, nos orientaría más a un contexto de un verdadero carcinoma endometriode (13) (14) (15). La polaridad nuclear también debe tenerse en cuenta. Si observamos una polaridad regular de los núcleos en una glándula, favoreceríamos al carcinoma endometriode como posibilidad diagnóstica (13) (14).

Que sucede si nos enfrentamos a un carcinoma endometriode que muestra una zona focal tumoral, que exhibe una atipia nuclear marcada. Ante este contexto, se recomienda que si no hay una atipia nuclear difusa, orientemos más el caso como un carcinoma endometriode (14). Reconocemos dos patrones de mioinvasión en los carcinomas endometriodes: MELF, siglas que hacen alusión a “microquístico, elongado y fragmentado” y el tipo “adenoma malignum” (15). A diferencia del patrón de invasión del carcinoma endometriode el cual ha sido denominado “en glándula abierta” (14).

Múltiple literatura revisada nos habla acerca del p53 como marcador de gran utilidad diagnóstica para diferenciar el carcinoma seroso del endometriode (6) (13) (14) (15). Observándose que la inmunomarcación en el carcinoma seroso puede ser de dos tipos: Positiva fuerte, denominándose a este escenario como patrón de tinción aberrante. El cual también agrupa a la marcación nula. En esta última, las mutaciones del gen p53, generan productos proteicos que no van a ser detectados por el anticuerpo usado durante la inmunotinción (5). Así mismo tenemos un patrón de inmunotinción denominado “salvaje”, el cual se define como una inmunomarcación para p53 débil, irregular y en parches, orientaría al contexto diagnóstico de un carcinoma endometriode (14) (15). A través del tiempo se consideró que la inmunoexpresión de cualquier cantidad hasta un 50% de los núcleos, era suficiente para considerar que existía una sobreexpresión de P53. Sin embargo, Karunga Garg et. Al (5), en su publicación mencionan que una inmunomarcación intensa de más del 75% de los núcleos, esta correlacionada con la presencia de mutaciones en el p53. En los escenarios de carcinomas mixtos (endometrioides y serosos), la marcación con p53 puede ser positiva intensa difusa (resaltando el componente seroso), o puede adquirir un patrón “geográfico”, en el cual las zonas negativas a la marcación se corresponderían con las áreas del carcinoma endometriode. Existen publicaciones que buscan la relación entre la sobre expresión del p53 y su papel como factor

pronóstico (16).

Respecto al uso del p16 como marcador de ayuda diagnóstica para estos carcinomas ambiguos. Karunga Garg et. Al (5), mencionaron en su estudio, el hallazgo de que la mitad de los casos de carcinomas serosos que inmunomarcaban para p53, no lo hacían para p16. Planteando la hipótesis de que esto podría estar relacionado a la morfología ambigua de estos carcinomas. Sin embargo no podían sacar conclusiones firmes debido al escaso número de casos estudiados. Sin embargo Joseph T. Rabban (14) recomienda si realizar el estudio de p16, siempre teniendo en consideración las características arquitecturales y celulares de la neoplasia; debido a que en “raras excepciones” puede ser negativo, e incluso ser positivo en lesiones no neoplásicas (metaplasia sincitial papilar). La interpretación del p16 como positivo, se debe realizar cuando apreciamos una tinción nuclear y citoplasmática. Sin embargo un estudio realizado por Schaefer IM. Et. Al (17) en el 2017, menciona que la ausencia completa de tinción también se considera anormal ya que se relaciona con mutaciones en el gen CDKN2A (recordemos que el p16 es un gen supresor de tumores codificado por el gen CDKN2A (9P21.3) (18). La visualización de tinción solo citoplasmática, patrones irregulares o focales deben considerarse como negativos.

Respecto al uso del WT1 como marcador de carcinomas serosos endometriales. Jennifer A. Egan concluye en su estudio que el 5.1% de los carcinomas serosos eran positivos para WT1, deduciendo que no estaba relacionado a diferencia de lo que se observa en los carcinomas serosos ováricos (19). Así mismo Gilks C.B (20). muestra que en su estudio 3 patólogos ginecólogos estudiaron 56 tumores de endometrio, y solo coincidieron en el tipo histológico en el 62.5% de los casos. Y en 6 de 20 casos, no definieron claramente si se trataba de un adenocarcinoma endometrioide de grado 3 o de un carcinoma seroso de endometrio (20) (21). Uno de los casos (el caso número 14) del estudio de Gilks C.B., fue revisado por 3 expertos, que coincidieron en base a la morfología arquitectural y celular observada en las láminas de hematoxilina y eosina, de que se trataba de un carcinoma seroso endometrial. Sin embargo el perfil de inmunoexpresión fue de p53 normal, P16 negativo, receptor estrogénico (RE) positivo, receptor de progesterona (RP) negativo y PTEN positivo (20).

Sobre el uso de MIB1 o Ki67, Gara K. (5). Menciona en su publicación que el estudio de este marcador lo realizan cuando se encuentran en un escenario de marcación

nula para p53. Y que la evidencia de un índice proliferativo alto (sin mencionar específicamente un punto de corte), se encuentra a favor del diagnóstico de carcinoma seroso endometrial.

Sobre el PTEN, se conoce que es positivo en los carcinomas serosos endometriales, en donde su expresión es retenida. Sin embargo es posible observar (poco frecuente), una negatividad para PTEN en el contexto de carcinoma seroso endometrial (5). Conociendo además que actualmente estudios como el realizado por Bojana Djordjevic (22) demuestran que la realización de técnicas de inmunohistoquímica para PTEN, en efecto si son capaces de identificar la mayoría de casos con pérdida del PTEN, y que incluso la inmunohistoquímica logra identificar a aquellos casos con pérdida del PTEN que no serían detectados por secuenciación de genes. Es que se configura la técnica de IHQ para PTEN como una herramienta diagnóstica de utilidad para diferenciar aquellos casos ambiguos.

Se reconocen 3 proteínas miembros de la familia de proteínas de unión a ARN mensajero del factor de crecimiento similar a la insulina II, las cuales son IMP 1, IMP2 e IMP3. De las cuales se conoce que el IMP3 es positivo en más del 90% de los carcinomas serosos endometriales (21).

Así mismo respecto al gen ARID1A, se conoce que se encuentra mutado en un aproximado de 50% de casos de carcinomas de endometrio de tipo endometriode y en un aproximado de 9% de carcinomas serosos de ovario (21). El producto proteico del gen ARID 1A es la proteína BAF250a, la cual se configura como la diana antigénica a detectarse con inmunohistoquímica. La mutación del ARID1A conlleva a una pérdida de la producción del BAF250a. Allo G. Encuentra en su estudio de 190 carcinomas endometriales de alto grado, que un 49% de sus carcinomas endometrioides eran negativos para BAF250a en comparación a solo un 9% de carcinomas serosos (23). Lo cual resalta la utilidad de agregar al BAF250a como un posible marcador inmunohistoquímico dentro de un panel de ayuda a la diferenciación de casos ambiguos.

3.3 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

- **Variable:** Características Histológicas

VARIABLES	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	SUBINDICADORES	ESCALA
Características histológicas	Hallazgos Histológicos	Se define como la arquitectura o morfología histológica del tumor, observada por el especialista en anatomía patológica durante el análisis microscópico.	() arquitectura villoglandular () áreas de diferenciación escamosa () arquitectura micropapilar () arquitectura microglandular () arquitectura con diferenciación mucinosa () células ciliadas () arquitectura fusocelular () arquitectura Mixta () disposición papilar corta () disposición papilar larga () disposición papilar gruesa () disposición papilar delgada () disposición glandular () disposición sólida () atipia nuclear marcada () endometrio atrófico () células hobnail () células cilíndricas () células cúbicas () discordancia arquitectural y celular () células eosinófilas () células claras () nucleolo prominente () mitosis incrementadas () mitosis anormales () invasión vascular () invasión linfática () Mioinvasión MELF () Mioinvasión en glándula abierta	() Presente () Ausente	Nominal

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	SUBINDICADORES	ESCALA
Perfil de inmunoexpresión histológica	Hallazgos Inmunohistoquímicos	Se define como la positividad o negatividad del tumor para anticuerpos específicos, observada por el especialista en anatomía patológica durante el análisis microscópico.	() P53 () P16 () Re () Rp () PTEN () WT1 () Ki67 () IMP3 () BAF250a	() Positivo () Negativo () Difuso () Parcheado	Nominal

IV. DISEÑO METODOLÓGICO:

1. Diseño de Contrastación de la hipótesis

Es un estudio Retrospectivo y Descriptivo.

2. Población y muestra

La población de estudio estará conformada por todas las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Carcinoma Endometrial en muestras de histerectomía, durante el periodo de estudio (Junio 2016 a Junio 2021) independientemente de si cuenta o no con ampliación de estudios mediante técnicas de inmunohistoquímica y de si se trata de especímenes propios o revisiones de láminas.

La búsqueda preliminar de data del Sistema "Anat-Pat" de los dos últimos

años, nos muestra que se estudiaron 15 181 especímenes y 173 biopsias por congelación. De los cuales 498 fueron especímenes de histerectomía. De los cuales a su vez se identificaron 24 adenocarcinomas. Debido a la disminución de histerectomías durante esta pandemia, se decide extender el periodo de búsqueda hasta el año 2016.

3. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma endometrial.
- Pacientes cuyos especímenes muestren un protocolo macroscópico adecuado.
- Informes anatomopatológicos cuyos resultados están validados con la firma del especialista en anatomía patológica responsable del caso.

Criterios de exclusión

- Pacientes con estudios de inmunohistoquímica insatisfactorio y/o sin control externo positivo.
- Pacientes cuyas láminas histológicas de estudio se encuentren incompletos y/o deterioradas.
- Pacientes cuyos tacos de estudio se encuentren incompletos.
- Pacientes cuyos especímenes muestren gran daño arquitectural por tiempo de isquemia fría prolongado.
- Pacientes sin diagnóstico micro o macroscópico.

4. Técnica e Instrumento de recolección de datos:

Para la realización del presente proyecto, se iniciará obteniendo la autorización de la Jefatura del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, para acceder y disponer de las herramientas digitales que permitan acceder a la información del Sistema Vigente de almacenamiento de informes anatomopatológicos, Sistema

“ANAT-PAT” y al Sistema de Gestión Hospitalaria “SGH”. Se procederá a realizar la identificación de todos los especímenes de histerectomía recibidos durante el periodo junio 2016 a junio del 2021. Y se clasificarán inicialmente de acuerdo al tipo de neoplasia encontrada: Carcinomas, Sarcomas, Linfomas y otros. Los códigos de los resultados anatomopatológicos de los carcinomas endometriales serán recolectados y agrupados, conformándose así la población de estudio.

En la siguiente etapa, se realizará la revisión y confirmación física de los códigos con las láminas histológicas de cada caso identificado. Se procederá a realizar la revisión microscópica metódica de las láminas de hematoxilina-eosina y de inmunohistoquímica; en búsqueda de las características histológicas categorizadas en la operacionalización de variables. Las características arquitecturales y celulares serán consignadas en la ficha de recolección de datos, la cual se encontrará validada por un experto. Posteriormente se elaborará la base de datos con la que se realizará la tabulación y análisis.

5. Análisis estadístico de los datos

La data recolectada será ingresada a los programas SPSS y Excel.

6. Aspectos éticos

El estudio contará con la autorización de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, y de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo tomándose en cuenta la confidencialidad de los datos obtenidos. La implicancia ética y riesgos del paciente son mínimas, ya que no se realizaron procedimientos invasivos y no se trabajará directamente con el paciente. Por lo cual no implica ningún riesgo a la salud.

El conocimiento que se pretende obtener tiene solo fines científicos.

V. ACTIVIDADES Y RECURSOS:

1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se muestra en una gráfica de tiempo las etapas según periodos de tiempo, del planeamiento y ejecución del presente proyecto:

ACTIVIDADES	AÑO 2021					
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPT	OCTU	NOVI
FASE DE PLANEAMIENTO						
I. Revisión bibliográfica	■					
I. Elaboración del Proyecto		■				
I. Presentación del Proyecto y obtención de permisos						
FASE DE INVESTIGACION						
IV. Registro de datos						
I. Análisis Estadístico						
II. Interpretación de datos						
FASE DE COMUNICACIÓN						
VII. Elaboración del informe						
I. Presentación del informe						■

2. PRESUPUESTO

BIENES MATERIALES: s/. 600

Material de Oficina: Papel Bond, lapiceros, resaltadores, correctores, marcador permanente, archivadores, memoria externa.

Material de trabajo: Porta láminas histológicas, aceite de inmersión, laminillas cubreobjetos.

SERVICIOS: s/. 2500

Asesoría estadística s/1500

Validación de ficha de recolección de datos por expertos s/1000

TOTAL: s/. 3100

3. FINANCIAMIENTO

El presente proyecto de investigación se realizará con recursos propios del autor.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, OMS, (Internet sitio web-publicación en línea), Cáncer en Perú. Fecha de última actualización: 2020, (consultado el 11 de abril del 2021), Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
2. Zhang, S., Gong, T. T., Liu, F. H., Jiang, Y. T., Sun, H., Ma, X. X., Zhao, Y. H., & Wu, Q. J. Carga mundial, regional y nacional del cáncer de endometrio, fronteras en oncología, 9, 1440. 1990-2017: Resultados del estudio sobre la carga mundial de enfermedades, 2017, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930915/>
3. Análisis de la situación de cáncer en el Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud, Fecha de última actualización: Octubre del 2020. (consultado el 11 de abril del 2021), Cap. IV, Pág. 61, Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
4. Felipe B. Clemente, Robert H. Young, Carcinoma endometriode de cuerpo uterino: revisión de su patología con énfasis en avances recientes y aspectos problemáticos, Rev. Avances en Anatomía Patológica, (internet), Mayo de 2002; (consultado el 9 de abril del 2021), Vol. 9 (3): 145-84. Disponible en: doi: 10.1097 / 00125480-200205000-00001.
5. Garg, K., & Soslow, R. A., Estrategias para distinguir carcinomas endometrioides de bajo grado y carcinomas serosos de endometrio. Rev. Avances en Anatomía Patológica (internet), 2012, (consultado el 9 de abril del 2021), 19(1), 1–10. Disponible en: doi:10.1097/pap.0b013e318234ab36
6. Darvishian, F., Hummer, A. J., Thaler, H. T., Bhargava, R., Linkov, I., Asher, M., & Soslow, R. A., Cánceres serosos de endometrio que imitan los adenocarcinomas endometrioides: un estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de un grupo de casos problemáticos, Rev. The American Journal of Surgical Pathology, (internet), 2004, (consultado el 9 de abril del 2021), 28(12), 1568–1578. Disponible en: doi:10.1097/00000478-200412000-00004
7. Bartosch, C., Manuel Lopes, J., & Oliva, E., Carcinomas de endometrio: una revisión que enfatiza las características morfológicas e inmunohistoquímicas superpuestas y distintivas. Rev. Advances In Anatomic Pathology, (internet), 2011, (consultado el 9 de abril del 2021), 18(6), 415–437. Disponible en: doi:10.1097/pap.0b013e318234ab18.
8. Orellana H. Ricardo, Saavedra Y. Fernando, Montero D. Juan Carlos, Cisterna C. Patricio, Olguín C. Francisco, Torretti F. Macarena et al. Cáncer de endometrio: experiencia de 10 años en el hospital San Juan de Dios. Rev. Chil. obstet. ginecol, (internet), 2013, (consultado el 9 de abril del 2021), Pags. 441-446. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?>

script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000600007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000600007>.

9. Bárbara Castro Martín, Israel Ortega Sánchez, Javier de Santiago García, Alicia Hernández Gutiérrez, Cancer sincrónico: neoplasias ginecológicas más concurrentes de cuello, ovario y trompa. REV CHIL OBSTET GINECOL, (internet), 2011, (consultado el 10 de abril del 2021), 76(6): 418 - 420 , Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v76n6/art08.pdf>.
10. Karinthia Ballon, et. Al, Factores Pronósticos de Sobrevida en pacientes con cancer de endometrio tratados con radioterapia preoperatoria. Rev. Acta de Cancerología, (internet), 2012, (consultado el 10 de abril del 2021), 40(1): 6-16, Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/acta.cancerol/v40n1/a2.pdf>.
11. Park KJ. Adenocarcinoma de cuello uterino: integración del estado del VPH, patrón de invasión, morfología y marcadores moleculares en la clasificación. Rev. Histopathology, (internet), 2020, (consultado el 10 de abril del 2021), 76(1):112-127. Disponible en: doi:10.1111/his.13995. PMID: 31846527.
12. CAP.ORG, (internet sitio web), USA, Protocolo para la examinación de especímenes de pacientes con carcinoma y carcinosarcoma de endometrio. Colegio Americano de Patólogos. Protocolo Diagnóstico de neoplasias de endometrio, Fecha de última actualización: Febrero del 2020, (consultado el 10 de abril del 2021), Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-endometrium-20-4102.pdf>.
13. Robert J. Kurman, Lora Hedrick Ellenson, Brigitte M. Ronnett, Libro Patología del tracto genital femenino, Carcinoma Endometrial , Sexta Edición, USA, Editorial Springer, 2014. Pags. 417-420.
14. Rabban, JT, Gilks,et al. Problemas en el diagnóstico diferencial del carcinoma endometriode de grado bajo uterino, incluidos los carcinomas endometriales mixtos: recomendaciones de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos. Revista internacional de patología ginecológica, (internet), 2019, (consultado el 10 de abril del 2021), 38 Supl. 1 (Número 1 Supl. 1), S25-S39. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000512>.
15. Pathology Outlines (internet, sede web); Sharma A, Lastra RR. Carcinoma Endometriode. Fecha de última actualización: Septiembre del 2020, (consultado el 11 de abril del 2021), Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendometrioid.html>.
16. Alkushi A, Lim P, Coldman A, et al., Interpretación de la inmunoreactividad de p53 en el carcinoma de endometrio: establecimiento de un nivel de corte clínicamente relevante, Int J. Gynecol Pathol., (internet), 2004; (consultado el 11 de abril del 2021), 23:129–137. Disponible en: DOI: 10.1097/00004347-200404000-00007.

17. Schaefer IM, Hornick JL, Sholl LM, Quade BJ, Nucci MR, Parra-Herran C. Los patrones de tinción anormales de p53 y p16 distinguen el leiomioma uterino del tumor miofibroblástico inflamatorio, *Histopathology*, (internet), 2017, (consultado el 11 de abril del 2021), Jun;70(7):1138-1146. Disponible en: doi: 10.1111/his.13176.
18. Pathology Outlines (internet, sede web); Hodgson A, Parra-Herran C., El p16. Fecha de última actualización: Septiembre del 2020, (consultado el 11 de abril del 2021), Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp16.html>.
19. Jennifer A. Egan, Marina C. Lonescu, Elizabeth Eapen, Joan G. Jones, David S. Marshall, Expresión diferencial de WT1 y P53 en carcinomas serosos y carcinomas endometrioides del endometrio, *Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, (internet), Abril de 2004; (consultado el 11 de abril del 2021), 23 (2): 119-22. Disponible en: doi: 10.1097 / 00004347-200404000-00005.
20. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Pobre reproducibilidad interobservador en el diagnóstico de carcinoma endometrial de alto grado, *Am J Surg Pathol*, (internet), 2013; (consultado el 11 de abril del 2021), 37:874–81. Disponible en: DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827f576a
21. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, Irving JA, Malpica A, Matias-Guiu X, McCluggage WG, Mittal K, Oliva E, et. al., Carcinomas de Alto Grado Endometrial: Características morfológicas e inmunohistoquímicas, Desafíos diagnósticos e inmunohistoquímicos. *Rev. Int. J Gynecol Pathol*, (internet), 2019, (consultado el 11 de abril del 2021), S40-S63. Disponible en: doi: 10.1097/PGP.0000000000000491d.
22. Djordjevic, B., Hennessy, B. T., Li, J., Barkoh, B. A., Luthra, R., Mills, G. B., & Broaddus, R. R., Evaluación clínica de la pérdida de PTEN en el carcinoma de endometrio: la inmunohistoquímica supera a la secuenciación de genes, *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, (internet), 2012, (consultado el 11 de abril del 2021), Inc, 25(5), 699–708. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.208>.
23. Allo G, Bernardini MQ, Wu RC, et al. La pérdida de ARID1A se correlaciona con la deficiencia de reparación de desajustes y la expresión intacta de p53 en carcinomas de endometrio de grado alto; *Mod Pathol*, (internet), 2014, (consultado el 11 de abril del 2021);27:255–61. Disponible en: doi: 10.1038/modpathol.2013.144

VII.- ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrumento de recolección de datos morfológicos e inmunohistoquímicos de los casos a estudiar. El instrumento se encuentra validado por 2 especialistas expertos en anatomía patológica.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS ARQUITECTURALES	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS CELULARES	PERFIL DE INMUNOEXPRESIÓN	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO
<input type="checkbox"/> arquitectura villoglandular <input type="checkbox"/> áreas de diferenciación escamosa <input type="checkbox"/> arquitectura micropapilar <input type="checkbox"/> arquitectura microglandular <input type="checkbox"/> arquitectura con diferenciación mucinosa <input type="checkbox"/> arquitectura fusocelular <input type="checkbox"/> arquitectura Mixta <input type="checkbox"/> disposición papilar corta <input type="checkbox"/> disposición papilar larga <input type="checkbox"/> disposición papilar gruesa <input type="checkbox"/> disposición papilar delgada <input type="checkbox"/> disposición glandular <input type="checkbox"/> disposición sólida <input type="checkbox"/> endometrio atrófico <input type="checkbox"/> invasión vascular <input type="checkbox"/> invasión linfática	<input type="checkbox"/> células ciliadas <input type="checkbox"/> atipia nuclear marcada <input type="checkbox"/> células hobnail <input type="checkbox"/> células cilíndricas <input type="checkbox"/> células cúbicas <input type="checkbox"/> discordancia arquitectural y celular <input type="checkbox"/> células eosinófilas <input type="checkbox"/> células claras <input type="checkbox"/> nucleolo prominente <input type="checkbox"/> mitosis incrementadas <input type="checkbox"/> mitosis anormales	P53: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Nulo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> No contributorio P16: <input type="checkbox"/> Positivo difuso intenso <input type="checkbox"/> Positivo parcial intenso <input type="checkbox"/> Positivo parcial debil <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> No contributorio RE: <input type="checkbox"/> Positivo % <input type="checkbox"/> Negativo % <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> No contributorio RP: <input type="checkbox"/> Positivo % <input type="checkbox"/> Negativo % <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> No contributorio KI67: _____% WT1: <input type="checkbox"/> Positivo % <input type="checkbox"/> Negativo % <input type="checkbox"/> No realizado <input type="checkbox"/> No contributorio OTROS:	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO: <input type="checkbox"/> Carcinoma endometriode NOS <input type="checkbox"/> CE con diferen. Escamosa <input type="checkbox"/> CE variante villoglandular <input type="checkbox"/> CE con diferen. Secretora <input type="checkbox"/> CE variante papilas no vellosas <input type="checkbox"/> CE variante de células ciliadas <input type="checkbox"/> CE variante fusocelular <input type="checkbox"/> CE microglandular similar a la HE <input type="checkbox"/> CE variante micropapilar <input type="checkbox"/> CE con diferenciación mucinosa <input type="checkbox"/> CE mixto <input type="checkbox"/> CE Desdiferenciado <input type="checkbox"/> Carcinoma Seroso endometrial PATRON DE INFILTRACIÓN MIOMETRIAL: <input type="checkbox"/> MELF <input type="checkbox"/> GLANDULAS GRADO HISTOLÓGICO SEGÚN FIGO: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III EDAD DE PACIENTE: _____ PROCEDENCIA: _____

CE: Carcinoma endometriode. IHQ: inmunohistoquímica. CEL: células ciliadas. Diferen: diferenciación. HE: Hiperplasia Endometrial. RE: Receptor Estrogénico. RP: Receptor Hormonal. Los marcadores PTEN, IMP3, BAF250a no se encuentran en el stock permanente de reactivos del área de inmunohistoquímica, por lo cual no serán evaluados.