

Medicentro Electrón. 2013 ene.-mar.;17(1)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

ESTUDIO HISTOMORFOMÉTRICO DEL NÚCLEO CELULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Por:

Dr. Raúl López Pérez¹, MSC. Dra. Marisabel García Gutiérrez², Dra. Norma Pérez Pérez de Prado³, Dra. Gisel López Pérez⁴

1. Especialista de Primer Grado en Histología. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Asistente. Correo electrónico: raulp@ucm.vcl.sld.cu
2. Especialista de Primer Grado en Histología. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Profesora Auxiliar. Correo electrónico: marisabelgg@ucm.vcl.sld.cu
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario “Capitán Roberto Fleites”. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. Correo electrónico: normitaperez_1979@yahoo.es
4. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Clínica de Especialidades Estomatológicas. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. Correo electrónico: raulp@ucm.vcl.sld.cu

Resumen

Se realizó una evaluación morfométrica del carcinoma papilar tiroideo, con el objetivo de identificar posibles indicadores morfométricos que contribuyan a precisar su diagnóstico histológico. Se estudiaron 32 biopsias diagnosticadas en el Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, de Santa Clara. Se determinaron las variables morfométricas nucleares: área, perímetro, radio y factor de forma, utilizando el programa de computación COMSDI PLUS versión 1.0. El carcinoma papilar en sus variantes hísticas no clásicas (folicular, oxífila y esclerosante difusa) presentaron valores más elevados del área, perímetro y radio nuclear, mientras que el carcinoma papilar, en su variante clásica, mostró un valor mayor de factor de forma. El estudio de correlación entre las variables estudiadas, en ambas variantes hísticas, no mostró similitud en sus resultados.

DeCS: Carcinoma papilar; Neoplasias de la tiroides/diagnóstico; Núcleo celular; Indicadores

Abstract

A morphometric evaluation of thyroid papillary carcinoma was carried out, with the objective of identifying possible morphometric parameters that contribute to precise its histological diagnosis. A number of 32 diagnosed biopsies of the University Hospital "Celestino Hernández Robau", from Santa Clara were studied. Nuclear morphometric variables were determined, such as, area, perimeter, range and shape factor, by means of COMSDI PLUS version 1.0 computing program. Papillary carcinoma in its non classical histological variants (follicular, oxyphilic and diffuse sclerosing) showed more elevated values in area, perimeter and nuclear range, while, papillary carcinoma, in its classical variant, showed a high value in shape factor. The correlation study between studied variables did not showed similarity in its results in both histological variants.

DeCS: Carcinoma, papillary; Thyroid neoplasms/diagnosis; Cell nucleus, Indicators

Introducción

En la actualidad, las neoplasias malignas son informadas mundialmente entre las primeras causas de muerte; sin embargo, las estadísticas demuestran que los tumores malignos de naturaleza endocrina son los de menor incidencia de todos los cánceres diagnosticados en el planeta.^{1,2} La glándula tiroidea es asiento de diversos procesos patológicos; entre ellos se destacan, por su importancia clínica, los procesos neoplásicos, pues el cáncer tiroideo marca la vanguardia de las entidades malignas de causa endocrina. Estudios estadísticos recientes reflejan que en el sexo femenino se ha hallado el mayor porcentaje de cáncer tiroideo. Los grupos etarios más afectados son las edades jóvenes y medias de la vida. Las incidencias en niños y en adultos de avanzada edad muestran similitud de proporciones entre ambos sexos.¹⁻⁷

Al valorarse un nódulo tiroideo, resulta difícil poder identificar su malignidad potencial. No existe un método netamente clínico que permita establecer o descartar la presencia de un cáncer tiroideo. Solo los exámenes anatomopatológicos e inmunohistoquímicos de la muestra constituyen la prueba de certeza de estas enfermedades.^{1-3,5-7} El carcinoma papilar tiroideo es el más común de los cánceres de esta glándula. Presenta una incidencia que oscila entre el 50 y el 90 % e incluye a los infantes y adultos en su totalidad.^{1,8,9}

En los últimos años, las enfermedades neoplásicas han podido ser estudiadas por la morfología cualitativa, cuyos métodos permiten el análisis de la forma, tamaño, densidad tintorial y organización de los componentes morfológicos entre sí o en relación con otros elementos de los objetos vivos; no obstante, con el desarrollo científico-técnico, la morfología cualitativa se ha enriquecido con métodos cuantitativos, mediante la realización de mediciones directas o indirectas sobre los objetos en estudio.^{9,10} El diagnóstico del carcinoma papilar se basa en las características nucleares que este presenta y, en menor escala, de las apreciaciones de su arquitectura papilar. Además del estudio citológico convencional, se recomienda el uso de la morfometría computarizada aplicada a los diferentes signos de atipia celular, en los que se incluyen los referentes al núcleo.^{5-7,9,11} La realización de la presente investigación ha sido motivada por el interés de colaborar con la determinación de parámetros cariométricos (área, perímetro, radio y factor de forma) que puedan establecer regularidades en los cambios morfométricos del núcleo de las células foliculares del carcinoma papilar de tiroides. De esta manera, podemos avanzar en métodos que confirmen su certeza diagnóstica, y obtener una probabilidad pronóstica y evolutiva determinada.

Métodos

Se realizó un estudio morfométrico, de carácter retrospectivo, del núcleo celular del carcinoma papilar de tiroides, en pacientes cuyas biopsias fueron procesadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau" de Santa Clara, en los años 2003 y 2004. De un universo de 196 solicitudes de biopsias de la glándula tiroidea, 32 resultaron diagnosticadas como carcinoma papilar de tiroides, las cuales constituyeron la muestra del estudio. Se utilizó una clasificación que atiende únicamente a las variantes hísticas presentes:

Carcinoma papilar tiroideo, variante clásica: 20 muestras.

Carcinoma papilar tiroideo, variante no clásica, que incluyó:

- Variante folicular: seis muestras.
- Variante esclerosante difusa: cinco muestras.
- Variante oxífila: una muestra.

La evaluación cuantitativa del estudio se basa en la realización de técnicas morfométricas indirectas, que incluyen las siguientes mensuraciones:

1. Área nuclear: Se obtiene marcando con cuidado el contorno del núcleo celular hasta rodearlo completamente. La computadora brinda su valor de forma automática en micras cuadradas.
2. Perímetro nuclear: Su valor se obtiene marcando los ejes menor y mayor del núcleo, respectivamente. Esta mensuración la brinda la máquina en micras de manera automática.
3. Radio nuclear: Su valor se obtiene igual al perímetro. Se expresa en micras.
4. Factor de forma nuclear: Es un índice morfométrico que expresa el grado de pleomorfismo nuclear. Se obtiene realizando un cuidadoso marcaje alrededor del contorno nuclear. Los valores presentados que más se aproximen a 1 indican mayor circularidad de los núcleos; los más alejados reflejan mayor grado de pleomorfismo.

Para realizar el examen morfométrico, se utilizó un sistema de morfometría denominado *Computer Assisted Morpho- Stereologic System Using Digital Image (COMSDI- PLUS)*, soportado en una microcomputadora IBM con tarjeta digitalizadora *Eye Graber* acoplado con un monitor multisincrónico *Emerson* que recoge las imágenes a través de un microscopio *Olympus* con cámara de televisión *Koyo*. Las mensuraciones se apoyaron en la utilización de un Mouse Genius. Para el proceso de captura de imágenes, el microscopio se utilizó con una lente objetiva de 40 X y una lente ocular de 10 X. En cada lámina histológica, se midieron 100 núcleos para determinar cada variable morfométrica estudiada. Se realizaron 400 mensuraciones por cada lámina histológica, lo que representó un número final de 12 800 mediciones.

Métodos estadísticos utilizados:

1. Caracterización estadística mediante los estadígrafos:
 - a) Media aritmética
 - b) Desviación estándar
2. Las pruebas estadísticas incluyen:
 - a) t de Student, para muestras independientes, que permitió determinar las diferencias de medias entre las distintas variables morfométricas estudiadas.
 - b) Estudio de correlación lineal, mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r).

El nivel de significación de p se tuvo en cuenta para el análisis de los resultados y se desglosó de la siguiente forma:

- $p < 0,01$: Altamente significativo
- $0,01 < p < 0,05$: Significativo
- $p > 0,05$: No significativo

Se establecieron intervalos de confianza del 95 % para la predicción de resultados más precisos de las variables morfométricas estudiadas. Las técnicas estadísticas utilizadas se encuentran implementadas en el paquete de programas estadísticos SPSS (*Statistical Packet for Social Sciences*) versión 13.0 para Windows.

Resultados

La caracterización estadística del área nuclear realizada en las variantes hísticas estudiadas indicó que las formas no clásicas presentaron un valor promedio de 11,07 micrómetros cuadrados (μm^2), valor que resultó ser notablemente mayor al encontrado en las variantes hísticas clásicas, las cuales presentaron una cifra de 8.9 μm^2 , por lo que existió una diferencia altamente significativa entre estas dimensiones ($p < 0,01$). Los análisis realizados acerca del comportamiento del perímetro y del radio nuclear en esta neoplasia maligna indicaron que el valor promedio del perímetro encontrado en las variantes hísticas clásicas fue de 16,86 μm , mientras que en las formas no clásicas se presentó un valor promedio de 17,08 μm ; sin embargo, no existieron diferencias significativas al comparar ambas medias del perímetro nuclear ($p > 0,05$). El radio nuclear presentó un comportamiento similar al perímetro. Los carcinomas papilares no clásicos mostraron un valor promedio de este indicador de 0,6315 μm , cifra que resultó mayor al promedio encontrado en las formas clásicas (0,6159 μm). No obstante, estos resultados no demostraron diferencias significativas entre estas medias ($p > 0,05$).

Los resultados de características pleomórficas nucleares (índice de factor de forma) indicaron que las variantes hísticas clásicas presentaron un índice de 0,711, cifra superior a la encontrada en las formas no clásicas (0,685).

Un análisis de correlación lineal simple, realizado entre los indicadores morfométricos de las formas hísticas clásicas del carcinoma papilar de tiroides, se refleja en la Tabla 1. El coeficiente de correlación de Pearson (r) presentó su mayor valor (0,535) al relacionar el factor de forma y el radio nuclear; entre ellos existió una correlación positiva altamente significativa ($p < 0,01$). Por otra parte, las variables morfométricas perímetro y radio también presentaron una correlación lineal positiva significativa ($p < 0,05$) al obtenerse un valor $r = 0,524$.

Tabla 1. Correlación entre área, perímetro, radio y factor de forma de las variantes hísticas clásicas del carcinoma papilar de tiroides.

Variables	Área	Perímetro	Radio	Factor de forma
Área	1,000	0,1646	- 0,134	- 0,150
Perímetro	0,1646	0,535**	0,524*	0,1770
Radio	- 0,3474	0,524*	1,000	0,535**
Factor de forma	-0,150	0,1770	0,535**	0,535**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ Fuente: Mediciones indirectas realizadas por el autor.

Un análisis similar al anterior lo muestra la Tabla 2. En este caso, se realiza en las variantes hísticas no clásicas. De modo diferente a lo encontrado en las variantes clásicas, en las formas no clásicas no existió correlación entre en sus indicadores morfométricos, excepto al relacionar el

perímetro con el radio nuclear, donde mostraron un coeficiente de correlación lineal $r = 0,417$ y determinaron una correlación positiva altamente significativa entre ellos ($p > 0,01$).

Tabla 2. Correlación entre área, perímetro, radio y factor de forma de las variantes hísticas no clásicas del carcinoma papilar de tiroides.

Variables	Área	Perímetro	Radio	Factor de forma
Área	1,000	- 0,226	- 0,070	-189
Perímetro	- 0,226	1,000	0,417**	0,174
Radio	- 0,070	0,417**	1,000	0,305
Factor de forma	- 0,189	0,174	0,305	1,000

**p < 0,01 Fuente: Mediciones indirectas realizadas por el autor.

La Tabla 3 permite apreciar los límites inferiores y superiores correspondientes a los intervalos de confianza del 95 % para las medias poblacionales de las variables morfométricas: área, perímetro, radio y factor de forma nuclear, de cada una de las variantes hísticas estudiadas.

Tabla 3. Intervalo de confianza del 95 % para área, perímetro, radio y factor de forma de las variantes hísticas clásicas y no clásicas del carcinoma papilar de tiroides.

Variables	Variantes hísticas			
	Clásicas		No clásicas	
	LI	LS	LI	LS
Área	8,72	9,21	9,86	12,28
Perímetro	16,44	17,27	16,50	17,67
Radio	0,60	0,63	0,61	0,65
Factor de forma	0,68	0,71	0,66	0,70

Fuente: Mediciones indirectas realizadas por el autor.

LI: Límite inferior

LS: Límite superior.

Discusión

El área del núcleo de las células foliculares es una de las principales variables estudiadas, por su importancia. Investigadores rusos realizaron un estudio comparativo entre las áreas nucleares del carcinoma papilar tiroideo y otras enfermedades benignas de esta glándula, y obtuvieron un mayor valor de esta mensuración en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides. De esta forma, establecieron un indicador cariométrico importante en su diagnóstico histológico.¹² Tseleni-Belafouta y colaboradores evaluaron el comportamiento morfométrico del área nuclear de las células obtenidas a partir de muestras citológicas, logradas mediante aspirados con aguja fina (BAAF). Ellos obtuvieron diferencias de elevada significación entre las áreas nucleares de enfermedades malignas, como el carcinoma papilar, y enfermedades nodulares benignas. Además, en su estudio reflejaron alta diferencia significativa entre los valores del área nuclear de las afecciones malignas tiroideas investigadas.¹³ Estos resultados expresan la posibilidad de utilizar el área nuclear como parámetro importante en el diagnóstico del cáncer tiroideo.

Variables como el radio y el perímetro de núcleo también han sido motivo de investigación. Científicos de Copenhagen desarrollaron un novedoso estudio morfométrico, con el propósito de demostrar una posible relación de determinados indicadores cuantitativos con el grado de malignidad tumoral. Ellos analizaron el perímetro y el radio nuclear en carcinomas papilares con infiltración capsular, y obtuvieron valores diferentes a los encontrados en carcinomas que no infiltraban la cápsula; sin embargo, la estadística final reflejó que no había diferencias significativas entre ellos que pudieran marcar pautas cuantitativas útiles en el diagnóstico diferencial morfológico de estas neoplasias malignas del tiroides.¹⁴ Otros autores también han estudiado el perímetro de la zona nuclear en tres subtipos específicos de carcinomas papilares pobremente diferenciados, sin aportar resultados significativos que avalen la utilidad de estos indicadores morfométricos, para poder diferenciar –desde el punto de vista cuantitativo– los subtipos neoplásicos del cáncer tiroideo.^{15,16}

Estudios realizados en relación con el grado de diferenciación tumoral, basados en el comportamiento del factor de forma, muestran diversos resultados. En algunas investigaciones aparecen valores de esta mensuración que indican mayor grado de pleomorfismo en tumores que cualitativamente fueron diagnosticados como formas neoplásicas indiferenciadas; sin embargo, ocurre lo contrario en cánceres bien diferenciados, desde el punto de vista de las técnicas convencionales de diagnóstico histológico.¹⁷ A pesar de las diferencias encontradas en nuestro trabajo, estas no muestran resultados significativos. Ello debe estar relacionado con el hecho de haber estudiado las variantes hísticas de un mismo tipo histológico de carcinoma. Tal vez, si se realizara un estudio que compare diversos tipos histológicos de cáncer tiroideo con diferentes características invasivas y de diferenciación celular, se obtengan resultados que puedan ser utilizados con cierto valor pronóstico y evolutivo en esta enfermedad. Las estadísticas obtenidas respecto al pleomorfismo nuclear, reflejan la dependencia entre las variables morfométricas de mayor correlación e indican que, en las variantes clásicas, al presentar un determinado valor de factor de forma que se aproxime a 1, sus células presentan mayor grado de circularidad nuclear y, por tanto, se demuestra la existencia de un valor del radio nuclear mayor. La correlación positiva entre radio y perímetro también expresa la relación espacial existente entre ellos. El resto de los indicadores morfométricos no evidenciaron un coeficiente de correlación significativo ($p < 0,05$). En nuestro estudio se pudo comprobar la dependencia entre el perímetro y el radio nuclear en las variantes no clásicas del carcinoma papilar tiroideo. Los estudios de correlación lineal realizados ofrecen una interpretación que explica la relación morfométrica existente entre los parámetros que presentaron correlaciones significativas en las distintas variantes hísticas estudiadas. Al analizar los intervalos de confianza del 95 % para área, perímetro, radio y factor de forma de las variantes hísticas clásicas y no clásicas del carcinoma papilar de tiroides, se encontró que los intervalos de mayor amplitud en las variantes no clásicas demuestran que las estimaciones de los valores promedios de los indicadores morfométricos estudiados son más precisos en las formas hísticas clásicas, lo que significa que existe mayor regularidad y uniformidad en la dimensiones nucleares que se han estudiado en estas variantes hísticas. Nuestros resultados indican que la variante hística clásica presenta células foliculares de configuración cúbica y bien diferenciada con núcleos bien definidos, aumentados de tamaño y con uniformidad bien establecida. Por otra parte, las variantes no clásicas evolucionan con características anaplásicas del epitelio folicular y variaciones considerables en la morfología nuclear.^{1,5,16,17}

Referencias bibliográficas

1. Maitra A, Abbas AK. El sistema endocrino. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2005. p.1159-230.
2. Igci YZ, Arslan A, Akarsu E, Erkilic S, Igci M, Oztuzcu S, *et al.* Differential expression of a set of genes in follicular and classic variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* [Internet]. 2011 Jun. [citado 30 ene. 2013];22(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509594>
3. Cañadas Garre M, López de la Torre Casares M, Becerra Massare P, López Nevot MA, Villar Del Moral J, Muñoz Pérez N, *et al.* BRAF(T1799A) Mutation in the primary tumor as a marker of risk, recurrence, or persistence of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2011 Apr. [citado 30 ene. 2013];58(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441079>
4. Ministerio de Salud Pública, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Registro Nacional del Cáncer. La Habana: MINSAP; 2009.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, *et al.* Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
6. Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and clinic-pathological features in human papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2012 [citado 30 ene. 2013];3:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356050/>
7. Kandil E, Khalek MA, Ibrahim WG, Alabbas H, Yau L, Firedlander P, *et al.* Papillary thyroid carcinoma in black thyroids. *Head Neck* [Internet]. 2011 Dec. [citado 30 ene. 2013];33(12):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21416546>
8. Finley DJ, Zhu B, Barden CB, Fahey TJ. Discrimination of benign and malignant thyroid nodules by molecular profiling. *An Surg.* 2004;240:425-36.
9. Ustun H, Atalay FO, Ekinci C. Adenoid cystic variant of papillary thyroid carcinoma: a case report with fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(1):64-6.
10. Bruins NA, Oswald JE, Morreau H, Kievit J, Pavel S, Smelt AH. Papillary thyroid carcinoma in a patient with sarcoidosis treated with minocycline. *Neth J Med.* 2007;65:185-7.
11. Comparative morphometric analysis of thyroid in invasive part and intranodular part of tumor in minimally invasive follicular carcinoma of thyroid. *Nobel Medicus J* [Internet]. 2010 Sep.-Dic. [citado 30 ene. 2013];6(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.nobelmedicus.com/contents/201063/24-27.htm>
12. Kirillov VA, Yuschenko YP, Pappleuka AA, Demidchik EP. Thyroid carcinoma diagnosis based on a karyometric parameters of follicular cells. *Cancer* [Internet]. 2001 Oct. 1 [citado 10 mayo 2008];92(7):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745254>
13. Tseleni- Belafouta S, Paraskevaku H, Damaris P. Computerized morphometric study on fine needle aspirates of cellular follicular lesions of the thyroid. *Anal Quant Cytol Histol* [Internet]. 2000 Aug. [citado 11 mayo 2008];22(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965408>
14. Andersen L, Kayser L, Keiding N, Thomson J. A morphometric analysis of nucleoli in cultured carcinoma cells of the human thyroid. *Anal Cell Pathol* [Internet]. 1998 [citado 11 mayo 2008];16(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699942>
15. Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E, Soares P. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: a review of the clinic-pathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2002 Apr. [citado 11 mayo 2008];10(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075405>
16. Baloch ZW, Segal JP, LiVolsi VA. Unique growth pattern in papillary carcinoma of the thyroid gland mimicking adenoid cystic carcinoma. *Endocr Pathol* [Internet]. 2011 Dec. [citado 30 ene. 2013];22(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Unique+growth+pattern+in+papillary+carcinoma+of+the+thyroid+gland+mimicking+adenoid+cystic+carcinoma>

17. Shibru D, Chung KW, Kebebew E. Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers. *Current Opinion Oncol.* 2008;20:13-8.

Recibido: 6 de julio de 2012

Aprobado: 10 de enero de 2013

Raúl López Pérez Especialista de Primer Grado en Histología. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. Correo electrónico: raulp@ucm.vcl.sld.cu