

80

2ej.

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
SECRETARIA DE SALUD

**EVOLUCION CLINICA DE PACIENTES CON
CANCER DE TIROIDES**
¿CUAL ES EL VALOR PRONOSTICO DE LA
EXPRESION DEL P53 EN PATRONES
HISTOLOGICOS AGRESIVOS?

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN
CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A:

DR. JOSE ISRAEL ROBLES DAVILA



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

268631



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

1.- Dr. Héctor Villarreal Velarde.

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dirección de Enseñanza.

2.- Dra. Ma. De los Dolores Saavedra Ontiveros.

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE
INVESTIGACION

Dirección de Investigación.

4.- Dr. Juan Manuel Mijares García.

Jefe del Servicio de Cirugía General

5.- Dr. A. De Jesus Athié Athié.

Jefe del Curso de Cirugía General.

6.- Dra. Sara Paraguirre Martínez.

Jefe del Departamento de Patología.

..... **Gracias**

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON
CÁNCER DE TIROIDES.
¿ CUAL ES EL VALOR PRONÓSTICO DE LA
EXPRESIÓN DEL P53 EN PATRONES
HISTOLÓGICOS AGRESIVOS ?**

Equipo de Investigación.

a) Investigador Responsable;

Dra. Sara Parraguirre. Jefe del departamento de Patología

b) Investigador Principal;

Dr. José Israel Robles Dávila MRIVCG.

c) Investigadores Asociados;

Dra. María Magdalena Reyes Castro. MB.

Dr. Florencio de la Concha Bermejillo. MB.

Dra. Haydée Pérez Trigos. MB.

Dra. Ivonne Cedillo Ley. MRIICG.

Dra. Bertha Torres Gómez. MRIICG.

Dra. Karina Villanueva Martínez. MIP.

SEDE:

*** Dpto. Patología.**

*** Clínica de Cabeza y Cuello.**

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

México D. F.

Antecedentes:

El cáncer de tiroides representa del 1 al 2 % de todos los tipos de neoplasias de la población en general y se estima que el diagnóstico de esta patología es del 0.5 a 1 % por cada 100 000 habitantes por año en el mundo. El sexo femenino es el de mayor afección con una relación de 7:1 con el sexo masculino. La mortalidad por este tipo de patología es del 0.3 por cada 100 000 mujeres y de 0.2 por cada 100 000 hombres, misma que se incrementa al 2.5 % en pacientes con una edad mayor de 65 años. Si bien la mortalidad es baja, la prevalencia del cáncer oculto de tiroides es alta. ^(1, 2)

Es así como, La Clínica Mayo norma una clasificación en relación al tipo histológico y frecuencia de presentación del cáncer de tiroides:

- Cáncer Papilar 62 %.
- Cáncer Folicular 18 %.
- Cáncer Anaplásico 14 %.
- Cáncer Medular 6 %. ⁽³⁾

En base a estos patrones histológicos se establece el pronóstico de estos pacientes, de tal manera que el cáncer papilar tiene una tendencia hacia un mejor comportamiento, no así el medular o el anaplásico. Sin embargo, el de tipo papilar cuenta con diferentes variedades histológicas que tienen un pronóstico desfavorable, de estas se han descrito la variante de células altas y de células columnares, para establecer el diagnóstico histopatológico deberán presentarse los criterios de selección en mas del 30 % de las laminillas estudiadas. ^(3, 4, 5, 6)

Es así que se han descrito sistemas como son el EORTC y AMES, (Organización Europea para la Búsqueda y Tratamiento del Cáncer, y Edad, Metástasis, Tamaño y Extensión) que, para el cáncer folicular permite dividir los grupos de bajo y de alto riesgo con un valor estadístico significativo. En los últimas décadas ha tomado vital importancia el contar con criterios pronósticos que permitan predecir la evolución de diferentes tipos de cáncer en relación al riesgo-beneficio para su seguimiento y manejo posterior. ⁽⁷⁾

Al considerar que el cáncer es debido a cambios en el ciclo celular, desencadenado por una pérdida en la negatividad o positividad de regulación del crecimiento; se ha descrito que el control negativo de esta evolución celular está dado por una proteína descrita como p53, misma que al ser inactivada por una mutación genera cambios en la morfología del genoma humano hacia áreas de indiferenciación celular. ⁽⁸⁾ Existe controversia si p53 por definición sea catalogado como una oncoproteína o un factor supresor de crecimiento celular. ^(8, 9) Este se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 en una gran variedad de tumores primarios como son el cáncer de pulmón, cerebro, mama, colon, estómago por mencionar algunos. ^(8, 10) Se ha descrito también su regulación en la apoptosis, concepto ontológico el cual está sujeto a un fenómeno de estimulación o inhibición celular, que bajo condiciones normales el lugar de p53 en este proceso es aún desconocido del todo. ^(8, 9, 10, 11) Este tipo de proteína puede ser detectado por estudios de inmunohistoquímica y su valor pronóstico en diferentes neoplasias es controversial, existen algunos estudios que muestran una correlación entre la expresión de p53 en tumores de alto grado de con un mal pronóstico sobretodo en cáncer de mama. ^(12, 13) En células normales aun el

p53 tiene una vida media corta y es difícil de identificarlo, no así en células neoplásicas donde tiene una vida media larga y fácilmente detectado por esta técnica, asociado con fenotipos de mayor agresividad, de tal forma que tejidos indiferenciados con más del 25 % de mitosis se asocia a p53 positivo. ⁽¹³⁾

Se ha demostrado también la positividad del p53 en citoplasma y que puede estar ausente a nivel nuclear esta expresión. ^(18, 19, 20) En pacientes con retinoblastoma cuando existe positividad para el p53 en citoplasma indica estadios tempranos de metástasis. ⁽²¹⁾

Marco de Referencia:

Existen pocos trabajos reportados en la literatura mundial, acerca del uso de p53 en pacientes con cáncer de tiroides. Yoh Dobashi, en uno de ellos; establece que en el cáncer de tiroides la expresión de p53 no participa en la oncogénesis como se ha descrito para otro tipo de neoplasias, sin embargo juega un rol importante en la actividad biológica en las formas mas agresivas. Refiere que la positividad de p53 fue del 11.3 % para el carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado, del 14.3 % para el carcinoma folicular de tiroides bien diferenciado, del 40.9 % para el poco diferenciado y del 63.6 % para el indiferenciado. ⁽¹⁴⁾ Minjing Zou comenta la presencia de un proto-oncogen que en poblaciones del Golfo Pérsico presentan una alta incidencia de carcinoma papilar de tiroides sumamente agresiva con una asociación de tipo ambiental y con un factor genético desencadenante, tal vez por una mutación en p53. ⁽¹⁵⁾ Por otro lado; Pazzella ha documentado que p53 interviene en los procesos de muerte celular por inducción de la apoptosis y que bcl-2 tiene un efecto opuesto a p53. En otros estudios se menciona que todas las células epiteliales tiroideas

p53 tiene una vida media corta y es difícil de identificarlo, no así en células neoplásicas donde tiene una vida media larga y fácilmente detectado por esta técnica, asociado con fenotipos de mayor agresividad, de tal forma que tejidos indiferenciados con más del 25 % de mitosis se asocia a p53 positivo. ⁽¹³⁾

Se ha demostrado también la positividad del p53 en citoplasma y que puede estar ausente a nivel nuclear esta expresión. ^(18, 19, 20) En pacientes con retinoblastoma cuando existe positividad para el p53 en citoplasma indica estadios tempranos de metástasis. ⁽²¹⁾

Marco de Referencia:

Existen pocos trabajos reportados en la literatura mundial, acerca del uso de p53 en pacientes con cáncer de tiroides. Yoh Dobashi, en uno de ellos; establece que en el cáncer de tiroides la expresión de p53 no participa en la oncogénesis como se ha descrito para otro tipo de neoplasias, sin embargo juega un rol importante en la actividad biológica en las formas más agresivas. Refiere que la positividad de p53 fue del 11.3 % para el carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado, del 14.3 % para el carcinoma folicular de tiroides bien diferenciado, del 40.9 % para el poco diferenciado y del 63.6 % para el indiferenciado. ⁽¹⁴⁾ Minjing Zou comenta la presencia de un proto-oncogen que en poblaciones del Golfo Pérsico presentan una alta incidencia de carcinoma papilar de tiroides sumamente agresiva con una asociación de tipo ambiental y con un factor genético desencadenante, tal vez por una mutación en p53. ⁽¹⁵⁾ Por otro lado; Pazzella ha documentado que p53 interviene en los procesos de muerte celular por inducción de la apoptosis y que bcl-2 tiene un efecto opuesto a p53. En otros estudios se menciona que todas las células epiteliales tiroideas

muestran un citoplasma con afinidad para la presencia de bcl-2 y que en el carcinoma folicular se expresa en presencia de tiroglobulina y en áreas poco diferenciadas por lo que tiende a ser específico para este patrón, y en tumores indiferenciados son positivos para el p53. Su valor como un marcador clínico puede ser de apoyo en algunos carcinomas agresivos, pero es subestimado. ⁽¹⁶⁾ Esta situación también es apoyada por Anupama el cual demuestra que pacientes con carcinoma de alto grado histológico la expresión de p53 es fuertemente positiva y para estos mismos paciente la expresión del bcl-2 es baja y esta positividad tiende a ser mayor en pacientes con carcinoma de células de Hurtle situación que comenta al final que puede tener una implicación clínico-biológica. ⁽¹⁷⁾

Planteamiento del Problema:

¿ Es positivo p53 en cáncer de tiroides y es un valor pronóstico en formas agresivas con repercusión clínica ?

Justificación:

En células normales p53 tiene una vida media corta y un nivel bajo para identificarlo por inmunohistoquímica, en contraste en células neoplásicas donde tiene una vida media larga y fácilmente identificado por inmunohistoquímica. La aplicación de esta técnica se ha realizado en diferentes tipos de cáncer como son mama, pulmón, colon y estómago por mencionar algunos, en los cuales se evalúa la expresión histológica y muestra positividad en patrones poco diferenciados, sobretudo en aquellos carcinomas indiferenciados y se asocia con una evolución desfavorable, por lo

que su valor pronóstico ha sido aceptado. En cáncer de tiroides el uso de p53 ha sido mínimo, así mismo se ha descrito que la positividad se relaciona a formas agresivas con un mal pronóstico, sin embargo los resultados reportados son controversiales en relación al patrón histológico y sin un seguimiento clínico. Por lo tanto al utilizar esta técnica en cáncer de tiroides, con énfasis en los tipos histológicos de mayor agresividad, la expresión de p53 permitirá realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes y una conducta radical en su manejo posterior.

Objetivo:

- 1.- Evaluar la expresión de p53 en los diferentes patrones histológicos del cáncer de tiroides.
- 2.- Determinar el valor pronóstico del p53 para las formas de mayor agresividad en relación a la evolución clínica de los pacientes con cáncer de tiroides.

Hipótesis:

- 1.- Si la expresión de p53 se ha relacionado con una sobrevida corta en pacientes con cáncer y la positividad por inmunohistoquímica se hace presente en las formas más agresivas en pacientes con cáncer de tiroides, entonces la presencia del p53 en pacientes es desfavorable estableciendo un valor pronóstico.

Diseño del Estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Prospectivo
- Transversal

Material y Métodos:

1).- Universo del Estudio;

- Serán los bloques de parafina del servicio de Patología de pacientes con cáncer de tiroides del periodo comprendido de Enero de 1989 a Diciembre de 1997.

- Expedientes clínicos de los pacientes operados por cáncer de tiroides.

2).- Tamaño de la Muestra;

En base a la frecuencia de presentación del cáncer de tiroides que es del 0.5 al 1 % reportado en la literatura ⁽³⁾; con un poder del 80 %, una cola del 0.05 del universo de bloques se obtendrá una muestra representativa de 25 pacientes y cada patrón histológico de la siguiente manera:

* Cáncer papilar 62 % (21 casos)

- Variedad de células altas 9 %. (5 casos)

* Cáncer folicular 18 % (1 casos)

* Medular 6 % (1 casos)

* Células de Hurtle < 1 % (2 caso)

En relación a este porcentaje debe ser de acuerdo a los casos encontrados en nuestro archivo.

Criterios de Selección:

1).- Criterios de inclusión

- Todo paciente (bloque de parafina) con diagnóstico de cáncer de tiroides.

- Expresión de p53 superior al 25 % de la población celular estudiada.

2).- Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de patología benigna del tiroides..

- Pacientes registrados con diagnóstico de cáncer de tiroides por medio de un transoperatorio, y cuyos bloques no cuenten con tejido suficiente para realizar niveles.

3).- Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico.

- Pacientes sin notas en el expediente clínico acerca de la evolución o el seguimiento.

- Pacientes en los cuales no es posible determinar su evolución potsquirúrgica.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides que no cuenten con bloques de parafina para realizar inmunohistoquímica.

Variables:

1).- Independientes

- Edad.
- Sexo.
- Expediente (número).
- Diagnostico histopatológico.

2).- Dependientes

- Expresión del p53
- Evolución del paciente.

3).- Dependientes del investigador.

- Experiencia de los patólogos involucrados en el diagnostico por inmunohistoquímica del p53 para identificar células positivas con este marcador.

Parámetros de Medición:

1).- Cualitativas

- | | |
|---------------------|---|
| - Sexo | Masculino o Femenino. |
| - Evolución | Morbilidad o Mortalidad. |
| - Morbilidad | Ausente o Presente, y tipo. |
| - Mortalidad | Ausente o Presente. |
| - Expresión del p53 | Superior al 25 % de los campos estudiados y positividad en citoplasma |

2).- Cuantitativas

- Edad

Dividido en intervalos de 4 años

- No. Paciente

Progresivo 1, 2,

Procedimiento de Captación de la Información:

1).- Revisión de los libros de patología, donde se incluirán todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides.

2).- Se seleccionaran los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides, y de los bloques obtenidos se realizará inmunohistoquímica con p53.

3).- Las laminillas serán interpretadas por dos patólogos, los cuales desconocen el diagnóstico histopatológico, mismos que emitirán, así como la expresión de p53.

4).- Los pacientes que presenten positividad o no para p53, se buscará en archivo clínico los expedientes para el análisis en relación a su evolución y estadio actual que presentan.

5).- De no encontrar la información necesaria para determinar la evolución de los pacientes, se realizará rastreo por vía telefónica o telegrama.

6).- La información obtenida será vertida en la hoja de captura de datos.

2).- Cuantitativas

- Edad

Dividido en intervalos de 4 años

- No. Paciente

Progresivo 1, 2,

Procedimiento de Captación de la Información:

1).- Revisión de los libros de patología, donde se incluirán todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides.

2).- Se seleccionaran los pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides, y de los bloques obtenidos se realizará inmunohistoquímica con p53.

3).- Las laminillas serán interpretadas por dos patólogos, los cuales desconocen el diagnóstico histopatológico, mismos que emitirán, así como la expresión de p53.

4).- Los pacientes que presenten positividad o no para p53, se buscará en archivo clínico los expedientes para el análisis en relación a su evolución y estadio actual que presentan.

5).- De no encontrar la información necesaria para determinar la evolución de los pacientes, se realizará rastreo por vía telefónica o telegrama.

6).- La información obtenida será vertida en la hoja de captura de datos.

Hoja de Captura de Datos

No. Caso _____.

Nombre _____.

Edad _____.

Sexo _____.

Registro _____.

No. Biopsia _____.

Diagnóstico Histopatológico _____.

Expresión del p53 Positivo Negativo

Evolución
Morbilidad Si No

Tipo _____

_____.

Mortalidad Si No

Tipo _____

_____.

Validación de Datos:

1).- Estadística descriptiva.

- Media.
- Rango.
- Porcentaje.
- Pronóstico (estudio de sensibilidad y especificidad).
- Valor predictivo positivo.
- Valor predictivo negativo.

Certeza Diagnóstica

p53

	Presente	Ausente
positiva	vp	fp
negativa	fn	vn

Valor predictivo positivo:

$$Vp+ = \frac{(S) (P)}{(S) (P) + (1 - E) (1 - P)}$$

Valor predictivo negativo

$$Vp- = \frac{(E) (1 - P)}{(E) (1 - P) + (1 - S) (P)}$$

Resultados:

De 1986 a 1997 fue recopilada la siguiente información en relación a pacientes con cáncer de tiroides, la distribución que este presentó fue la siguiente:

I)	Cáncer Papilar	83.7 % (20 casos)
II)	Cáncer Folicular	4 % (1 caso)
III)	Cáncer Medular	4 % (1 caso)
IV)	Carcinoma de células de Hürtle	8.3 % (2 casos)

No se encontraron casos de tipo anaplásico. El cáncer papilar se manifestó con mayor frecuencia, de estos fue eliminado un paciente ya que no contaba con bloques suficientes para realizar niveles. En relación al cáncer papilar se detectaron 5 casos en la variedad de células altas. El grupo de mayor afección fue para el sexo femenino con una relación de 6:1. El rango de edad fue de 16 - 72 años con una media de 52 años. El seguimiento de estos pacientes posterior a la cirugía fue de 3 a 18 meses, importante mencionar que las manifestaciones de invasión extraglandular después de la cirugía fue a los 7 meses como promedio. 9 pacientes expresaron invasión extraglandular, entendiendo esto como metástasis ganglionar regional y/o distancia. El procedimiento quirúrgico realizado en la mayor parte de los casos fue una tiroidectomía subtotal. Sólo para aquellos pacientes con carcinoma de células de Hurtle, el folicular y el medular la tiroidectomía total fue practicada. En relación a la positividad del p53 esta fue demostrada tanto en el citoplasma que fue en 8 casos Fig. 1, y solamente en el cáncer medular la positividad fue para los núcleos. Fig. 2



Fig. 1 Positividad del p53 en carcinoma papilar de tiroides con un patrón de tipo folicular a nivel de **CITOPLASMA**.

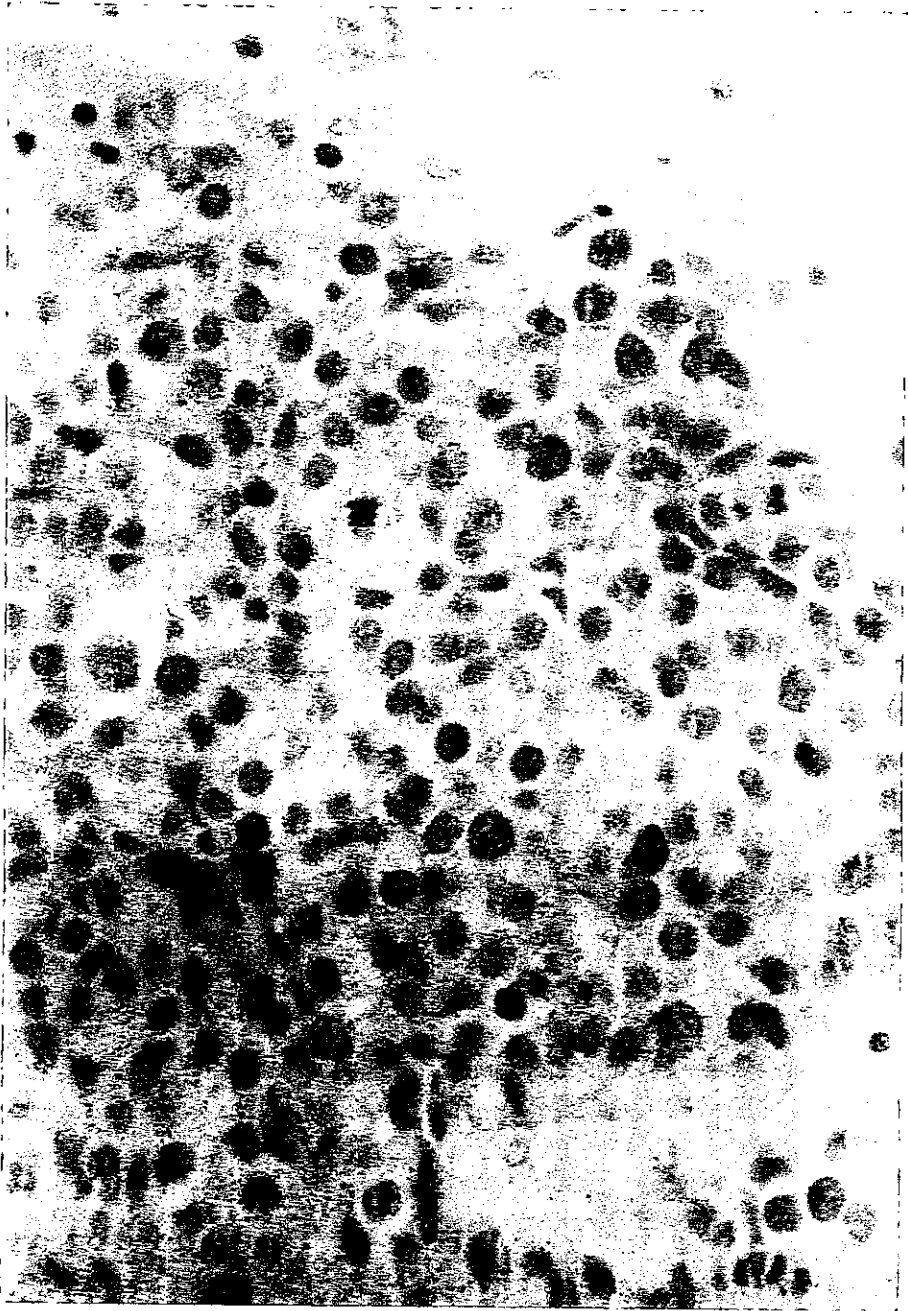


Fig. 2 Positividad del p53 en un carcinoma medular de tiroides con expresión a nivel **NUCLEAR**.

Sexo	Edad	Características de Metástasis.	Dx. patológico.
Femenino	32	ganglios +/-cervicales.	Papilar (células altas)
Masculino	16	ganglios +/-cervicales.	Papilar
Femenino	58	ganglios +/-cervicales.	Papilar (células altas)
Femenino	73	invasión extraglandular 1 ganglio.	Papilar (células altas)
Femenino	65	ganglios/metástasis pulmonar.	Papilar c/patrón folicular.
Femenino	54	ganglios/metástasis tejidos blandos.	Papilar c/patrón folicular.
Femenino	60	invasión tejidos blandos peritiroideos.	Papilar (células altas)
Femenino	67	ganglios/metástasis tejidos blandos.	C. células de Hürtle.
Femenino	46	ganglios cervicales y torácicos.	C. medular.

Tabla 1. Distribución del sexo por edad y las características de las metástasis en relación al tipo de extirpe histológica con positividad para el p53.

La variedad de células altas en el carcinoma papilar de tiroides el p53 fue positivo en 4 de los 5 casos lo que representa el 80 %, y es de llamar la atención al hecho de que dicha positividad del p53 en el cáncer de tipo papilar fue en aquellos que también tenían un patrón de tipo folicular en el 42 %.

Para establecer el valor pronóstico de una prueba, la sensibilidad y la especificidad son índices que señalan la eficacia de ésta. De tal forma que la información se distribuye de la siguiente manera:

p53	Mets/p53 + 7	No Mets/p53 + 3	10
	Mets/p53 - 1	No Mets/p53 - 13	14
	8	16	24

Por lo tanto; la certeza diagnóstica del p53 para predecir el desarrollo de invasión extraglandular es;

- Sensibilidad del 0.875 (**87 %**)
- Especificidad del 0.8125 (**81 %**)

Con un valor de $p < 0.041$, lo que la hace estadísticamente significativa. Para obtener el valor predictivo de una prueba, es necesario contar con la prevalencia de un padecimiento, ya que solamente existe en la literatura un artículo que menciona la prevalencia del p53 en cáncer papilar de tiroides que es del 11 % el valor predictivo de esta prueba es:

- Valor Predictivo Positivo **0.33**.

Esto es, la probabilidad de que un individuo con cáncer papilar de tiroides y un p53 positivo pueda tener un mal pronóstico es del **33 %**.

- Valor Predictivo Negativo **0.97**.

De igual forma la probabilidad de que un individuo con cáncer papilar de tiroides y un p53 negativo este libre de presentar metástasis es del **97 %**.

Discusión

El propósito del presente estudio fue evaluar si el uso de tinción de p53 por inmunohistoquímica presenta afinidad para patrones neoplásicos cuya diferenciación celular tenga un comportamiento agresivo para las diferentes extirpes histológicas del cáncer de tiroides y con repercusión en la evolución clínica de los pacientes afectados por este padecimiento. Es conocido que el carcinoma papilar de tiroides presenta un comportamiento benigno posterior a una cirugía siempre y cuando no exista evidencia clínica en el preoperatorio de metástasis, así como para otro tipo de cáncer de tiroides. Sin embargo sea descrito en la literatura que existen variedades o subtipos que presentan una recurrencia y manifestaciones extratiroides posterior a un evento quirúrgico, cuyo comportamiento genera un pronóstico desfavorable para los pacientes. De tal forma que la detección oportuna de invasión, permite normar conductas que reflejen un beneficio para el paciente. En los últimos años se han establecido criterios de sobrevida en base a tinciones por inmunohistoquímica, tal es el caso de la positividad del p53 en pacientes con carcinoma colorectal, cuya positividad establece parámetros de mal pronóstico para estos pacientes. ⁽²⁰⁾ Situación que se reproduce en cáncer gástrico y en neoplasias linfoproliferativas principalmente. Es por lo anterior que partiendo de la premisa de que algunas variedades de cáncer de tiroides tienen un fenómeno de recurrencia y de invasión hasta del 70 % posterior a una cirugía ⁽¹⁾, de los resultados obtenidos fue posible demostrar que el p53 es positivo para aquellas formas que presentan un comportamiento sumamente agresivo (invasión extraglandular). Al comparar los resultados con lo descrito en la literatura el porcentaje de

presentación fue superior al reportado por Yoh Dobashi ⁽¹⁴⁾, ya que se encontró una positividad para el p53 del 35 % respecto a un 11.3 % en el cáncer papilar de tiroides, y no es posible comparar sus resultados en base al carcinoma folicular, medular y/o anaplásico, ya que la mayor parte de la población estudiada fue para el cáncer papilar, en forma aislada se estudiaron un caso de folicular, 1 medular y dos carcinomas de células de Hürtle. Pero al tomar en consideración que a mayor indiferenciación la positividad del p53 se hizo presente en los patrones anteriormente descritos. Esta situación es apoyada por Anupama donde describe la positividad en el carcinoma de Células de Hürtle que también fue observada en el presente estudio y con un comportamiento muy agresivo. ⁽¹⁷⁾

Conclusiones

Por lo todo anterior, este estudio establece que existe positividad para el p53 en pacientes con cáncer de tiroides cuyos fenótipos celulares sean sumamente agresivos y con repercusión clínica. Existe evidencia bibliográfica que sustentan lo anterior y en aquellos casos en los cuales el diagnóstico por parte del patólogo implique duda (en cuanto a la agresividad), justificara el realizar tinciones con p53 que permitan identificar en forma temprana, aquellos pacientes cuya evolución sea hacia una invasión extraglandular en el futuro. De tal forma que el seguimiento de estos sea mucho mas estrecho a base de una excelente exploración física, con marcadores para tiroglobulina y yodo. Consecuentemente el tomar conductas radicales en forma temprana reflejen un futuro propicio y mejore la sobrevida que en antaño.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Bibliografía:

- 1.- Wang Clifford and Carpo M. Lawrence. The Epidemiology of Thyroid Disease and Implications for Screening. *Endocrinology and Metabolism Clin North Am.* 1997; 26 (1): 189 - 215.
- 2.- Block A. Melvin. Management of a Carcinoma of the Thyroid. *Surgical Progress. Ann Surg.* 1977; 185 (2): 133 - 144.
- 3.- Burman K., Ringel M., and Wartofsky L. Unusual Types of Thyroid Neoplasms. *Endocrinology and Metabolism Clin North Am.* 1996; 25 (1): 49 - 68.
- 4.- Rüter A., Nishiyama R., and Lennquist S. Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer: Disregarded Entity?. *World J Surg.* 1997; 21: 15 - 21.
- 5.- Edis J Anthony. Surgical Treatment for Thyroid Cancer. *Surg Clin North Am.* 1977; 57 (3): 533 - 542.
- 6.- Mazzaferri E. And Young R. Papillary Thyroid Carcinoma: A 10 Year Follow-up Report of the Impact of Therapy in 576 Patientes. *Am J Med.* 1981; 70: 511 - 518.
- 7.- Noelle L. D., Bugis S. P., McGregor G. I., and Germann E. An Evaluation of Prognostic Scoring Systems in Patients With Follicular Thyroid Cancer. *Am J Surg.* 1995; 170: 476 - 480.
- 8.- Levine A., Momand J. & Finlay C. A. The p53 Tumour Suppressor Gene. *Nature.* 1991; 351 (6): 453 - 456.

- 9.- Friedmann Theodore. Gene Therapy of Cancer through Restoration of Tumor-Suppressor Functions ?. *Cancer (Supl)*. 1992; 70 (6): 1810 - 1817.
- 10.- Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B. And Harris C. C. P53 Mutations in Human Cancers. *Science*. 1991; 253 (5): 49 - 53.
- 11.- Kerr J. F., Winterford C. M. And Harmon B. V. Apoptosis. *Cancer*. 1994; 73 (8): 2013 - 2026.
- 12.- Battifora Hector. P53 Immunohistochemistry: A Word of Caution. *Human Pathology*. 1994; 25 (5). 435 - 437.
- 13.- Haerslev Troben and Jacobsen Grete. An Immunohistochemical Study of p53 with Correlations to Histopathological Parameters, c-erb-2, Proliferating Cell Nuclear Antigen, and Prognosis. *Human Pathology*. 1995; 26 (3): 295 - 301.
- 14.- Dobashi Y., Sakamoto A., Mernyei M., Mori M., Oyama T. And Machinami R. Overexpression of p53 as a Possible Prognostic Factor in Human Thyroid Carcinoma. *Am J Surg Pathology*. 1993; 17 (4): 375 - 381.
- 15.- Zou M., Shi Y., and Farid N. R. Low Rate of *ret* Proto-Oncogene Activation (PTC/*ret*^{tpc}) in Papillary Thyroid Carcinomas from Saudi Arabia. *Cancer*. 1994; 73 (1): 176 - 180

- 16.- Pezzella F. & Gatter K. What is the Value of bcl-2 Protein Detection for Histopathologists ?. *Histopathology*. 1995; 26: 89 - 93.
- 17.- Kohli Anupama, Patwardhan N., and Khan A. Correlation of bcl-e and p53 Expression in Thyroid Follicular Lesions, with Special Reference to Hurthle Cell Tumors: An Immunohistochemical Study. *Am J Clin Pathol. (Abst)* 1996; 105 (4): 497.
- 18.- Nickels A., Selter H., Pfreundschuh M., Montenarh M., and Koch B. Detection of p53 in Inflammatory Tissue and Lymphocytes using Immunohistology and Flow Citometry: a Critical Comment. *J Clin Pathol*. 1997; 50 (8): 654 - 660.
- 19.- Dasgupta G. and Momand J. Geldanamycin Prevents Nuclear Translocation of Mutant p53. *Exp Cell Res*. 1997; 237 (1): 29 - 37.
- 20.- Sun X. F., Zhang H., Cartensen J., Jansson A., Nordenskjold B. Heat Shock Protein 72/73 in Relation to Cytoplasmic p53 Expression and Prognosis in Colorectal Adenocarcinomas. *Int J Cancer*. 1997; 74 (6): 600 - 604.
- 21.- Schlamp C. L., Poulsen G. L., Nork T. M., Nickell R. W. Nuclear Exclusion of Wild-Type p53 in Immortalized Human Retinoblastoma Cells. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89 (20): 1530 - 1536.