



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**FRECUENCIA DE VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS E
INMUNOFENOTIPOS EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DR. JUAN JOSÉ CABRERA MATA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



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.

**FRECUENCIA DE VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOFENOTIPOS
EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**



**DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**



**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



DOCTORA

ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
ASESORA DE INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Número de registro: R-2021-3601-138



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 05 de agosto de 2021**

Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de variantes histopatológicas e inmunofenotipos en carcinoma medular de tiroides** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-138

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por creer ciegamente en mí, apoyarme en todo momento, mostrarme su amor y enseñarme siempre que los sueños se cumplen con trabajo arduo y dedicación.

A mis hermanos, Aide, Miriam e Iván, por formar los mejores momentos de mi vida y mostrarme siempre su cariño absoluto.

A Ernesto, Nely, Jorge y Alex por ser los mejores compañeros en esta aventura llamada residencia; en especial a Pepe, por ser siempre la voz de la razón y demostrarme siempre su apoyo y amistad.

A mis maestros por su tiempo, paciencia y esfuerzo para contribuir en mi enseñanza.

Por último, un agradecimiento especial a la Dra. Rocío Arreola por ser mi guía en la realización de este trabajo, transmitirme sus enseñanzas y demostrarme siempre su apoyo y cariño incondicionales.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Hoja de abreviaturas.....	9
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Pregunta de investigación.....	21
Objetivos.....	22
Material y Métodos.....	23
Diseño de estudio.....	23
Población de estudio.....	23
Tamaño de la muestra.....	23
Técnica de recolección de datos.....	24
Definición de variables.....	25
Análisis estadístico.....	26
Aspectos éticos.....	26
Recursos financieros y factibilidad.....	39
Resultados.....	42
Discusión.....	56
Conclusión.....	59
Bibliografía.....	61
Anexos.....	67

RESUMEN

Introducción: El carcinoma medular (CM) es una neoplasia maligna tiroidea originada en las células C, que comprende del 2-3% de las neoplasias malignas primarias. Esta neoplasia puede presentarse de forma esporádica o familiar, esta última siendo menos frecuente, ya sea formando parte del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo II (IIA) o III (IIB), o en forma pura como Carcinoma Medular de Tiroides Familiar. Microscópicamente, presenta un amplio espectro morfológico; en la última clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen al menos quince variantes histopatológicas, algunas de ellas asociadas a peor pronóstico. Inmunofenotípicamente muestran una expresión muy heterogénea. De forma distintiva son positivas para Calcitonina, sin embargo, pueden expresar otros marcadores dependiendo de sus productos de secreción. El estudio de las diferentes variantes histopatológicas del carcinoma medular, así como de los diferentes perfiles de inmunoexpresión, podrían tener repercusión en el tratamiento, seguimiento y pronóstico de estos pacientes.

Objetivos: El objetivo principal fue identificar las variantes histopatológicas e inmunofenotipos más frecuentes de Carcinoma Medular de Tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico, seleccionando a todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total o subtotal en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con sospecha clínica o citológica de neoplasia maligna tiroidea, en el periodo del 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2020. Se realizó la

búsqueda en el archivo de Anatomía Patológica de todos los estudios histopatológicos del periodo seleccionado, eligiendo únicamente aquellos con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides.

Análisis estadístico: se utilizó estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de los datos, género y edad, con medias, medianas y rangos, con representación mediante diagramas de barras y sectoriales.

Resultados: En total se encontraron 14 casos de Carcinoma Medular de tiroides, los cuales representaron el 2.35% de todas las neoplasias malignas tiroideas de nuestro centro, ocupando el tercer lugar de frecuencia. La edad promedio fue de 51.2 ± 16.8 años, con predominio en mujeres. Se encontraron hasta 9 variantes histológicas siendo la clásica y la pseudopapilar, las más frecuentes. No se observaron patrones de distribución distintivos, y en todos los casos se encontraron como mínimo 2 variantes histológicas. La expresión de marcadores de inmunohistoquímica fue muy similar en todos los casos, sin embargo, uno de los casos mostró un Ki67 elevado, coincidiendo con la presencia de metástasis hepáticas. Hasta en 6 casos se pudo integrar clínicamente la presencia de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, predominando la tipo 2.

Conclusiones: Las variantes histológicas y la expresión de anticuerpos por inmunohistoquímica no tuvieron un patrón distintivo con el cual se pudiera establecer una asociación con los casos de peor pronóstico, presentación esporádica o la asociada a NEM. El Ki67 podría ser un marcador prometedor para sugerir comportamiento biológico agresivo en los Carcinomas Medulares de tiroides, pero no así como factor pronóstico absoluto.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	CABRERA
APELLIDO MATERNO	MATA
NOMBRE (S)	JUAN JOSÉ
TELÉFONO	8331526489
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD O ESCUELA	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA/ESPECIALIDAD	ANATOMÍA PATOLÓGICA
No. DE CUENTA	519213746
CORREO ELECTRÓNICO	jjcm_g@hotmail.com
2. DATOS DEL TUTOR	
TUTOR PRINCIPAL	<p>DRA. ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES Especialista en Anatomía Patológica Posgrado de Alta Especialidad en Citopatología. INCAN, UNAM. Jefa del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 56276900 ext. 21355 E-mail: rocio.arreolar@imss.gob.mx</p>
3. Datos de la tesis	
TÍTULO	FRECUENCIA DE VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOFENOTIPOS EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES
No. DE PÁGINAS	67 P
AÑO	2021
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-138

HOJA DE ABREVIATURAS

ACE	Antígeno Carcinoembrionario
ACTH	Hormona Adenocorticotropa
CM	Carcinoma Medular
CMTF	Carcinoma Medular de Tiroides Familiar
H&E	Hematoxilina y Eosina
NEM	Neoplasia Endocrina Múltiple
RET	REarranged during Transfection
VIP	Péptido Inhibidor Vasoactivo

MARCO TEÓRICO

Introducción

El carcinoma medular (CM) es una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina originada en la glándula tiroides¹; comprende del 2-3% de las neoplasias malignas tiroideas, siendo superado en frecuencia por el carcinoma papilar y carcinoma folicular, que corresponden al 86.2% y 10%, respectivamente. Esta neoplasia fue descrita por primera vez en 1947, siendo clasificada hasta ese momento en el grupo de carcinomas poco diferenciados o insulares, debido a sus similitudes con este patrón arquitectural²; sin embargo, en 1957 Hazard y colaboradores, realizaron una descripción detallada de una serie de casos, encontrando diferencias citológicas, arquitecturales y en el estroma, que ocasionaron su reclasificación como una identidad independiente.³ Por lo anterior, algunos de los nombres con los que se ha denominado a través de los años son carcinoma sólido con estroma amiloide y carcinoma de células parafoliculares o células C; este último al establecer su origen en estas células, demostrado mediante estudios bioquímicos y ultraestructurales.⁴

Origen histológico y embriología

Las células C comprenden un porcentaje muy pequeño de la población celular presente en la glándula tiroides, representando únicamente el 0.1%; estas cumplen una función neuroendocrina y son responsables de la síntesis de Calcitonina, una hormona peptídica de 32 aminoácidos que participa en la homeostasis del calcio.⁵ Estas células se encuentran dispuestas de forma

individual o en pequeños grupos a la periferia de los folículos tiroideos, motivo por el que se les asignó el nombre de parafoliculares. En los cortes teñidos con Hematoxilina y Eosina (H&E) se identifican por su forma poligonal con citoplasma amplio de tinte eosinófilo y aspecto granular, núcleos redondos a ovales, con un nucléolo central. Debido a su origen embriológico y migración, las células parafoliculares limitan su distribución a los tercios medio y superior de los lóbulos tiroideos, explicando así la distribución topográfica de esta neoplasia.⁶

Cuadro Clínico

La presentación clínica del Carcinoma Medular es en forma de uno o varios nódulos tiroideos palpables asociados a disfagia o ronquera.⁷ A pesar de su asociación clásica con la producción de Calcitonina, la hipocalcemia causada por esta no tiene relevancia clínica, cumpliendo en mayor medida una función como marcador diagnóstico, así como con otros productos secretados por las células neoplásicas como el Antígeno Carcinoembrionario (ACE). En ocasiones, la primera manifestación puede ser un síndrome paraneoplásico secundario a la secreción de otros productos peptídicos como Hormona Adenocorticotropa (ACTH) o Péptido Inhibidor Vasoactivo (VIP), manifestados como Síndrome de Cushing y diarrea, respectivamente.⁸

Imagenología

Un nódulo tiroideo se define como una lesión distintiva en la glándula tiroides radiológicamente diferente al tejido que lo rodea. La evaluación inicial de

un nódulo tiroideo debe incluir la realización de un ultrasonido, debido a que ciertos patrones ultrasonográficos están asociados con un riesgo de malignidad ya establecido, que sumado al tamaño del nódulo, norman la conducta de toma de biopsia con aguja delgada. Este sistema se conoce como TI-RADS⁹ debido a sus siglas en inglés *Thyroid Imaging. Reporting and Data System*, propuesto en el año 2009 por Horvath y colaboradores; este sistema sugiere como datos ultrasonográficos de malignidad las siguientes características: hipoecogenicidad, microcalcificaciones, nódulo parcialmente quístico con localización excéntrica del componente líquido y lobulación del componente sólido, bordes irregulares, invasión del parénquima tiroideo perinodular, nódulo más alto que ancho y vascularización intranodal.¹⁰

Como se discutió en el párrafo anterior, el ultrasonido es la primera modalidad de imagen utilizada para el abordaje de las neoplasias tiroideas, en el caso específico del CM, las características ultrasonográficas que con mayor frecuencia se presentan son: imagen en su mayoría de bordes bien definidos o en ocasiones espiculados, hipoecogénico en comparación con el parénquima no neoplásico, puede tener microcalcificaciones, así como un halo hipoecogénico poco pronunciado. Una característica remarcable del CM es una rica vascularidad demostrada con el modo Doppler color y que también es compartida con otras neoplasias neuroendocrinas e incluso con metástasis.¹¹

Asociación genética

El carcinoma medular puede presentarse de forma esporádica o familiar, esta última siendo menos frecuente, ya sea formando parte del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo II (IIA) o III (IIB), o en forma pura como Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (CMTF).¹² La forma esporádica representa el 80% de los casos, con un pico de incidencia entre los 40 a 60 años y una media de 50 años; son tumores unilaterales y con una relación por sexo de 3:2, a favor de las mujeres. El síndrome de NEM tipo II se caracteriza por CM bilateral o hiperplasia de células C, asociado a la presencia de feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea; mientras que el NEM tipo III está asociado a otras neoplasias endocrinas como feocromocitoma, ganglioneuromas y *habitus marfanoide*. El CMTF es la forma menos agresiva y se caracteriza por su presencia de forma aislada en ausencia de otras endocrinopatías asociadas.¹³

El CM tiene un fuerte componente genético asociado a mutaciones del gen RET por sus siglas en inglés (*REarranged during Transfection*), este gen se localiza en el cromosoma 10, en la región 10q11.2, que codifica una proteína de membrana con actividad de tirosinasa, que se expresa en células neurales y neuroendocrinas, como las células C.¹⁴ El estudio de las mutaciones en este gen se ha convertido en un elemento fundamental para el estudio de CM, porque permite distinguir entre las formas esporádicas y sindromáticas, así como su utilidad como tamizaje genético en la detección de síndromes con endocrinopatías asociadas.¹⁵

Estudio Macroscópico

Macroscópicamente, el CM se localiza principalmente en la unión del tercio superior con el tercio medio de los lóbulos tiroideos derecho e izquierdo, siendo extremadamente rara su presencia en istmo.¹⁶ Su tamaño varía ampliamente con presentaciones que miden menos de 0.1 cm hasta reemplazar por completo un lóbulo tiroideo; son bien delimitados, no encapsulados y de bordes infiltrantes, de consistencia que se describe en la mayoría de las ocasiones como firme, color gris pálido a café marrón. Las características antes descritas se describen en la mayoría de los tumores,¹⁷ existiendo variaciones de acuerdo con el modo de presentación, siendo la focalidad una de la que resulta importante de resaltar, ya que aquellos asociados a la forma esporádica son en su mayoría unifocales, mientras que los asociados a las formas sindromáticas o familiares son de presentación multifocal.¹⁸

Estudio microscópico y variantes histopatológicas

Microscópicamente, el CM presenta un amplio espectro morfológico, que puede ser sólido o en mantos, lobular, trabecular e insular, representando los patrones de crecimiento más frecuentes, y que se describen en las formas clásicas; sin embargo, no es infrecuente encontrar entremezclados dos o más de estos.¹⁹ Citológicamente, las células neoplásicas pueden ser redondas, poligonales, plasmocitoides o ahusadas, demostrando así también su amplio rango morfológico. Son de citoplasma eosinófilo a anfófilo, con núcleos redondos, cromatina de aspecto grumosa y nucléolo poco evidente, escasa a moderada

variación en el tamaño nuclear y en su mayoría con baja actividad mitótica. Una característica adicional importante es el depósito de amiloide en el estroma, material acelular de aspecto amorfo derivado de polipéptidos de Calcitonina y que puede ser detectado por tinciones de histoquímica como Rojo Congo.²⁰

En la última clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconocen al menos quince variantes histopatológicas del CM^{1,21,22} (1) la forma *Clásica*, la cual corresponde a los patrones antes descritos; (2) *Papilar*, en el cual el las células neoplásicas se encuentra alineadas sobre un tallo fibrovascular; (3) *Pseudopapilar*, en el cual se observan grupos de células neoplásicas separadas del estroma adyacente, consecuencia de un artificio de procesamiento; (4) *Folicular (tubular/glandular)*,²³ que como su nombre lo indica, se encuentra compuesta por formaciones foliculares o áreas que forman luces glandulares; (5) *Fusocelular*,²⁴ que muestra células fusiformes que se disponen de forma aislada o en grupos dispersos; (6) *Células gigantes*, caracterizada por células de gran tamaño con uno o varios núcleos grandes hipercromáticos; (7) *Células claras*, compuesta por células con citoplasma amplio ópticamente claro; (8) *Oncocítica*, conformada por células con citoplasma abundante eosinófilo granular; (9) *Melanótica*, donde se observa la presencia variable de pigmento semejante a la melanina; (10) *Escamosa*, compuesta por células con diferenciación escamosa; (11) *Anficrina*, constituida por células con producción tanto exocrina como endocrina, demostrando la producción tanto de mucina y de calcitonina mediante estudios auxiliares; (12) *con morfología semejante a paraganglioma*,²⁵ son células en patrón trabecular que recuerda al tumor trabecular hialinizante; (13) *con*

morfología semejante a angiosarcoma, conformada por células con características sarcomatoides; (14) *Encapsulado*, que como su nombre lo indica, se encuentra rodeado de una cápsulas de tejido conectivo con vasos de paredes gruesas; y por último, (15) *Células pequeñas*, caracterizada por células con escaso citoplasma, con patrón de crecimiento trabecular o difuso, y que con frecuencia muestran focos de necrosis.²⁶

Inmunohistoquímica

Inmunofenotípicamente las células neoplásicas del carcinoma medular muestran una expresión muy heterogénea.^{22,27} De forma distintiva son positivas para Calcitonina y para el gen relacionado al péptido de Calcitonina, sin embargo, pueden expresar otros marcadores dependiendo de sus productos de secreción como ACTH, somatostatina y neurotensina. Debido a su origen, los marcadores neuroendocrinos como cromogranina y sinaptofisina, también son positivos. El factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1) es positivo en la mayoría de los casos, aunque con menor intensidad de inmunotinción comparado con neoplasias de origen folicular. PAX8 es otro marcador que podría contribuir; sin embargo, se expresa de forma variable y débil.²⁸ Son negativos a Tiroglobulina, marcador que ayuda a su distinción con otras neoplasias de origen folicular. El CEA es positivo en la gran mayoría de los casos, siendo una herramienta útil en aquellos en los que no se pierde la expresión de Calcitonina.²⁹ Otros marcadores que podrían contribuir son Bcl-2 y p53, sin embargo, hasta el momento no se ha estandarizado su uso. También expresan positividad a citoqueratinas de bajo peso molecular. La

inmunoreactividad a vimentina está presente en aproximadamente 60% de los casos, mientras que proteínas de neurofilamentos sean reportado hasta en 85% de los casos.³⁰

Tratamiento

El manejo de estos pacientes debe de ser multidisciplinario, realizándose principalmente por un equipo diagnóstico conformado por un endocrinólogo, un médico oncológico y por un anatomopatólogo entrenado, con el soporte de otras especialidades.³¹ El tratamiento de primera línea sigue siendo la resección quirúrgica mediante tiroidectomía total, indicada tanto en la forma esporádica como en la sindrómica. La disección de ganglios cervicales también está indicada debido a la alta incidencia de afectación ganglionar regional.³² En los pacientes con tumores irreseables y aquellos con persistencia de niveles elevados de Calcitonina, está indicada la radioterapia (50 Gy en 25 sesiones y 5 semanas) a cuello y mediastino. El rango de supervivencia a 10 años en estos pacientes es aproximadamente 65%. Aproximadamente el 90% de los pacientes con detección en estadios tempranos, permanecerá libre de enfermedad.³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CM de tiroides es una de las neoplasias malignas más infrecuentes en nuestro país, lo que dificulta su estudio debido al limitado número de casos. Desde el punto de vista histopatológico, sus diferentes expresiones morfológicas tanto citológicas como arquitecturales, llegan a mimetizar una gran cantidad de neoplasias primarias y metastásicas haciendo difícil su diagnóstico para los anatomopatólogos poco experimentados. Lo anterior hace que sea necesario recurrir a estudios auxiliares de inmunohistoquímica; sin embargo, la variabilidad de inmunoexpresión de los anticuerpos utilizados y la heterogeneidad de métodos empleados, hacen que aún en ciertos casos sea complicado llegar a un diagnóstico certero.

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias malignas primarias de la glándula tiroides son muy variadas y con frecuencia representan un reto diagnóstico para los anatomopatólogos poco experimentados. El Carcinoma Medular es una neoplasia muy poco frecuente, lo anterior implica dificultades para su estudio, consecuencia del escaso número de pacientes y series publicadas en la población mexicana.

Para el anatomatólogo, la presencia de diferentes características histológicas y de una amplia variedad de patrones citoarquitecturales que se presentan en las 15 variantes descritas, aumentan en gran dificultad su reconocimiento y hacen necesaria la utilización de técnicas adicionales de histoquímica, inmunohistoquímica y estudios moleculares.

Sin embargo, al realizar estas técnicas auxiliares, su interpretación también resulta complicada debido a la gran heterogeneidad de expresión de marcadores, sumándose la escasa frecuencia de presentación, las diferentes metodologías empleadas y la poca homogeneidad en los criterios al establecer la positividad y la intensidad de expresión en estas neoplasias en los estudios de inmunohistoquímica.

El estudio de las diferentes variantes histopatológicas del carcinoma medular, así como de los diferentes perfiles de inmunoexpresión, son necesarios para desarrollar herramientas que ayuden a los anatomatólogos a facilitar su diagnóstico, así mismo el establecer la relación entre estos criterios y otros factores como presentación esporádica o familiar, podrían tener repercusión en el manejo de los pacientes de esta UMAE; ya que permitirá desarrollar nuevas

estrategias de seguimiento y de tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que presenten características histopatológicas de mal pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las variantes histopatológicas y perfiles de inmunexpresión más frecuentes en los casos de carcinoma de medular de tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 10 años comprendido entre el 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2020?

OBJETIVOS

Objetivo general.

- Identificar las variantes histopatológicas e inmunofenotipos más frecuentes de Carcinoma Medular de Tiroides en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos particulares.

- Determinar la frecuencia de Carcinoma Medular de Tiroides.
- Describir la distribución por sexo de Carcinoma Medular de Tiroides.
- Determinar la distribución por edad de Carcinoma Medular de Tiroides.
- Clasificar por patrón arquitectural los Carcinomas Medulares de Tiroides.
- Describir los estadios patológicos de los Carcinomas Medulares de Tiroides.
- Describir las características inmunohistoquímicas de los Carcinomas Medulares de Tiroides.
- Determinar la frecuencia de presentación esporádica o familiar de los Carcinomas Medulares de Tiroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico.

Población de estudio

Pacientes sometidos a tiroidectomía total o subtotal en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con sospecha clínica, imagenológica y por estudios de laboratorio de Carcinoma Medular de Tiroides, en el periodo del 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2020.

A. Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

Estudios histopatológicos con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides.

2. Criterios de exclusión

- a. Estudios histopatológicos de cáncer tiroideo no medular.
- b. Casos que no se encuentren disponibles en el archivo de solicitudes, laminillas y bloques para su revisión.

Tamaño de la muestra

Se elaboró un censo con todos los resultados de los pacientes diagnosticados con carcinoma medular de tiroides obtenidos del servicio de anatomía patológica de la

UMAE HE CMN SXXI IMSS durante el período de 10 años, comprendido del 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2020. La selección de pacientes fue imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes.

Técnicas de recolección de datos

Se examinaron los registros de los reportes histopatológicos de los pacientes con las características antes mencionadas en el periodo ya establecido y se eligieron aquellos con diagnóstico de carcinoma medular de tiroides. Una vez obtenidos los datos, se procedió a la búsqueda del material correspondiente a bloques de parafina y laminillas, los cuales fueron analizados por un médico residente y médico adscrito al servicio de patología, para homogenizar los marcadores de inmunohistoquímica, en caso de ser necesario, se realizaron tinciones de histoquímica y marcadores de inmunohistoquímica adicionales. Se recolectaron los datos de acuerdo con el **anexo A**. Una vez obtenidos los datos completos de la muestra, se realizó el análisis estadístico y discusión de los mismos.

Definición de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición/ Forma de reportar
Edad	No categórica discreta	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento hasta el momento actual.	Según años cumplidos.	Años
Sexo	Nominal dicotómica	Diferencia en la formación del cuerpo y en la constitución física de un individuo que distingue al hombre de la mujer	Según sexo biológico	1. Masculino 2. Femenino
Variante histopatológica	Cualitativa nominal	Patrón arquitectural y/o características citológicas que componen un subtipo morfológico	Según criterios de clasificación	1. Clásica 2. Papilar 3. Pseudopapilar 4. Folicular (tubular/glandular) 5. Fusocelular 6. Células gigantes 7. Células claras 8. Oncocítica 9. Melanótica 10. Escamosa 11. Anficrína 12. Con morfología semejante a paraganglioma, 13. Con morfología semejante a angiosarcoma 14. Encapsulado 15. Células pequeñas
Inmunofenotipo	Cualitativa nominal	Patrón de inmunoexpresión encontrado en una neoplasia	Según positividad a anticuerpos	1. Negativo 2. Positivo con intensidad o porcentaje
Tipo de presentación	Cualitativa nominal	Coexistencia con otras neoplasias o su presentación de forma aislada	Asociación a otras endocrinopatías o presentación aislada	1. Esporádica 2. Familiar o Sindrómica
Estadio patológico	Cualitativa nominal	Clasificación histopatológica que permite gradificar la extensión neoplásica	De acuerdo al tamaño, metástasis a ganglios linfáticos y a sitios distantes	1. Tamaño del tumor (T) 2. Afectación a ganglios (N) 3. Metástasis (M)

Análisis estadístico

La organización, síntesis y comunicación de datos se realizó con el software IBM® SPSS (v. 20.0.0) para el sistema operativo Windows, utilizando estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de los datos, género y edad, con medias, medianas y rangos, con representación mediante diagramas de barras y sectoriales.

Aspectos éticos

Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud

Este protocolo de estudio de investigación cumple con el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**³⁴ en el título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1 artículo 13, 14, 15, 16,17-I y 20; así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. No se incluyeron nombres ni ningún otro dato que pueda identificar a los pacientes estudiados, sólo se utilizaron biopsias de bases de datos ya existentes en el servicio de Patología, identificadas con números de folio para preservar la privacidad del paciente.

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen; II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales , en laboratorios o en otros hechos científicos. III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo; IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predesibles; V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala; VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación; VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTICULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada

grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos del **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, nuestra investigación se clasifica como: Categoría I **“Investigación sin riesgo”**, son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

ARTICULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

ARTÍCULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Con base en los artículos antes mencionados, ya que no se incluyen nombres ni se trabajó con pacientes en este estudio, nuestra investigación es **categorizada como investigación sin riesgo** por lo que **no requirió carta de consentimiento informado.**

Declaración de Helsinki

El progreso de la medicina se basa en la investigación, en último término debe incluir estudios en humanos. Las personas que están sobre presentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. En la práctica de la medicina y la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algún riesgo y costo. Todo protocolo de investigación debe ser sometido a la aprobación de un comité de ética de investigación antes de iniciar el estudio. Se deben considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país. No se puede realizar ningún cambio en el protocolo sin antes ser aprobado por el comité de ética. Para la investigación médica que involucre material o datos humanos identificables, el médico debe pedir el consentimiento para la recolección de datos, análisis, almacenamiento realización.

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012

Este protocolo de investigación cumplió con lo señalado en la NOM-012-SSA3-2012³⁴ publicada el 05 de noviembre de 2019 en el Diario Oficial de la Federación, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, haciendo énfasis en los artículos 6, 7, 8, 10 y 11:

ARTICULO 6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación.

Nuestro protocolo de investigación contiene como mínimo los siguientes rubros:

- Título del proyecto o protocolo de investigación;
- Marco teórico;
- Definición del problema;
- Antecedentes;
- Justificación;
- Hipótesis (en su caso);
- Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);
- Material y métodos;
- Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;
- Referencias bibliográficas;
- Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación); y

- Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.

Además de: Datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita. Listado de documentos, entre los que se entregarán como mínimo los siguientes, Descripción del nivel de riesgo del estudio, de conformidad con el artículo 17 del Reglamento. Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación y Tipo de investigación de que se trate.

ARTICULO 7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos

El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:

- a) Seguimiento de la investigación;
- b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;

c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida;

d) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.

La Secretaría realizará el seguimiento de las investigaciones para la salud en seres humanos, mediante el ejercicio de sus facultades administrativas y jurídico-sanitarias, entre las que se encuentra la vigilancia sanitaria.

De los informes técnico-descriptivos: Los informes técnico-descriptivos parciales o finales, deberán contener como mínimo los elementos siguientes:

- Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate;
- Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con que fueron utilizados;
- Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, apoyados con cuadros, gráficas, dibujos o fotografías, según sea el caso, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes;
- Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación;

- Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados; y
- Los anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación.

El investigador principal deberá entregar a la Secretaría un informe técnico-descriptivo parcial o final según corresponda, de los avances de la investigación y tendrá la responsabilidad de entregar una copia de cada informe a los titulares de los Comités de Investigación, ética en la Investigación y en su caso de Bioseguridad, de la institución o establecimiento donde se realiza la investigación.

La Secretaría tiene la facultad de solicitar información adicional o el replanteamiento de la investigación, cuando considere que la información proporcionada es insuficiente, no es clara o no cumple con los requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento, ésta y otras Normas Oficiales Mexicanas, así como los demás ordenamientos jurídicos aplicables.

ARTICULO 8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación

Toda investigación en seres humanos deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través

de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.

El titular de la institución o establecimiento y los Comités en materia de investigación para la salud correspondientes, deben actuar de manera imparcial y objetiva, con apego estricto a los principios éticos y científicos, en todos los asuntos que se desprendan de la investigación que se esté llevando a cabo en sus instalaciones, especialmente cuando se trate de atender las quejas que formulen los sujetos de investigación, por sí o a través de sus representantes legales.

No podrá ser condicionada la atención médica a una persona a cambio de otorgar su consentimiento para participar o continuar participando en una investigación.

ARTÍCULO 10. Del Investigador principal

La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas en el diseño metodológico del proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base

para la emisión de la autorización original de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con esta norma, deberá solicitar a la Secretaría una nueva autorización, previo dictamen favorable del Comité que validó el proyecto o protocolo inicial, en los términos del numeral 4.6, de definiciones.

Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso, solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

El investigador es responsable de suspender la investigación, de conformidad con lo establecido en la fracción VI del artículo 100 de la Ley General de Salud.

Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad

para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.

ARTÍCULO 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella.

Informe de Belmont

Nuestra investigación cumple con el informe de Belmont, haciendo énfasis en los principios éticos básicos de:

1. Respeto por las personas: Este respeto incorpora al menos dos convicciones éticas; primera: que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos; segunda: que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a protección
2. Beneficiencia: Las personas son tratadas éticamente no sólo respetando sus condiciones y protegiéndolas del daño, sino también haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar.
3. Justicia: cuando quiera que la investigación apoyada por fondos públicos conduzca al desarrollo de artificios y procedimientos terapéuticos, la justicia

exige que estos se empleen no sólo para quienes pueden pagarlos y que tal investigación no implique indebidamente personas de grupos que improbablemente estarán entre los beneficiarios de las aplicaciones ulteriores de la investigación.

Protección de datos personales

La protección de datos se llevó acabo de acuerdo con la **Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares**, publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación, acorde a los principios de protección de datos en el **capítulo II**, artículos 7, 8, 9 y 11:

ARTÍCULO 7: - Los datos personales deberán recabarse y tratarse de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable. La obtención de datos personales no debe hacerse a través de medios engañosos o fraudulentos. En todo tratamiento de datos personales, se presume que existe la expectativa razonable de privacidad, entendida como la confianza que deposita cualquier persona en otra, respecto de que los datos personales proporcionados entre ellos serán tratados conforme a lo que acordaron las partes en los términos establecidos por esta Ley.

ARTÍCULO 8: - Todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, salvo las excepciones previstas por la presente Ley. El consentimiento será expreso cuando la voluntad se manifieste verbalmente, por escrito, por medios electrónicos, ópticos o por cualquier otra tecnología, o por signos inequívocos. Se entenderá que el titular consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de

privacidad, no manifieste su oposición. Los datos financieros o patrimoniales requerirán el consentimiento expreso de su titular, salvo las excepciones a que se refieren los artículos 10 y 37 de la presente Ley. El consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento sin que se le atribuyan efectos retroactivos. Para revocar el consentimiento, el responsable deberá, en el aviso de privacidad, establecer los mecanismos y procedimientos para ello.

ARTÍCULO 9: Tratándose de datos personales sensibles, el responsable deberá obtener el consentimiento expreso y por escrito del titular para su tratamiento, a través de su firma autógrafa, firma electrónica, o cualquier mecanismo de autenticación que al efecto se establezca. No podrán crearse bases de datos que contengan datos personales sensibles, sin que se justifique la creación de las mismas para finalidades legítimas, concretas y acordes con las actividades o fines explícitos que persigue el sujeto regulado.

ARTÍCULO 11: El responsable procurará que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales fueron recabados. Cuando los datos de carácter personal hayan dejado de ser necesarios para el cumplimiento de las finalidades previstas por el aviso de privacidad y las disposiciones legales aplicables, deberán ser cancelados. El responsable de la base de datos estará obligado a eliminar la información relativa al incumplimiento de obligaciones contractuales, una vez que transcurra un plazo de setenta y dos meses, contado a partir de la fecha calendario en que se presente el mencionado incumplimiento.

Contribución y beneficios a los participantes

Los participantes en este estudio no obtendrán ningún beneficio.

El beneficio final únicamente será de carácter científico, el cual contribuirá a conocer mejor la expresión histológica y características inmunofenotípicas del Carcinoma Medular de Tiroides en la población mexicana.

En cuanto al riesgo, ya que se trató de un estudio de tipo retrospectivo, transversal, observacional y analítico, y ya que no se realizaron intervenciones terapéuticas, nuestra investigación no implicaba ningún riesgo para los pacientes.

Beneficios a la institución

Este estudio evaluó la correlación clínico-patológica, variantes histopatológicas e inmunofenotipos que se observan en nuestra población, además de contribuir con información y datos epidemiológicos a la comunidad médica para otorgarles herramientas diagnósticas con el fin de un adecuado tratamiento para el paciente con Carcinoma Medular de tiroides.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos: Se revisaron los reportes de diagnóstico histopatológico para lo que se utilizó un médico anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica y un residente de tercer año de anatomía patológica, para la revisión de estos. El personal participante está ampliamente calificado, ya que es factor decisivo para la correcta interpretación y evaluación del material de revisión, entre otros factores se tomó en cuenta: que fueron únicamente dos

investigadores, el número de material a analizar, sus funciones y el tiempo que dedicaran al proyecto, para la mejor organización posible.

Equipo Investigador:

- **Dra. Arreola Rosales Rocío Lorena, anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica UMAE HE CMN SXXI IMSS.**
- **Dr. Cabrera Mata Juan José, residente de tercer año de la especialidad en anatomía patológica.**

Número de horas por semana: 30 horas

Recursos materiales: Los reportes de diagnóstico histopatológico y laminillas que se encuentran en el archivo del laboratorio de anatomía patológica. Así como otros recursos necesarios para la realización como lo son impresora, computadora y los programas a utilizar, se financiaron los gastos de papelería a utilizar directamente del titular del proyecto.

Recursos financieros: Este estudio se llevó a cabo con los recursos proporcionados por el hospital sede, y otorgados con base al presupuesto anual destinado al servicio de Anatomía Patológica.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El equipo de trabajo cuenta con experiencia en el estudio histopatológico de estos casos; así como metodología e investigación, se cuenta, también con un archivo

de reportes, laminillas y bloques de parafina accesibles; por lo que se consideró factible la investigación.

RESULTADOS

En los 10 años examinados, se analizaron un total de 60,147 piezas quirúrgicas, de las cuales 1,419 correspondieron a tiroidectomía total o hemitiroidectomía realizados con sospecha de neoplasia, representando el 2.35%. Como se muestra en la **Tabla 1**, los casos de Carcinoma Medular de tiroides correspondieron al 0.98% ($n=14$) del total de diagnósticos histopatológicos realizados en tiroidectomías totales y hemitiroidectomías; mientras que, entre las neoplasias malignas, constituyeron el 2.35%, posicionándose en el tercer lugar de frecuencia, solo siendo superados por el Carcinoma papilar ($n= 543$) y el Carcinoma folicular ($n= 23$), en primer y segundo lugar, respectivamente.

Diagnóstico	n (%)
Hiperplasia nodular/difusa y nódulos adenomatoideos	576 (40.5%)
Carcinoma papilar	543 (38.2%)
Adenoma folicular	146 (10.2%)
Tiroiditis (linfocítica, granulomatosa y de Hashimoto)	76 (5.3%)
Carcinoma folicular	23 (1.6%)
Adenoma de células de Hürthle	23 (1.6%)
Carcinoma medular	14 (0.9%)
Carcinoma poco diferenciado (insular)	6 (0.4%)
Carcinoma anaplásico	5 (0.3%)
Carcinoma de células de Hürthle	2 (0.14%)
Linfoma no Hodgkin	2 (0.14%)
Neoplasia folicular de tiroides no invasora con cambios nucleares de tipo papilar (NIFTP)	2 (0.14%)
Schwannoma	1 (0.07%)
Total	1,419 (100%)

Tabla 1. Diagnósticos histopatológicos realizados en tiroidectomías totales y hemitiroidectomías con sospecha de neoplasia en un período de 10 años, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La edad promedio de diagnóstico fue de 51.2 ± 16.8 años, con predominio del sexo femenino, representando el 85.7% (12/14), con una relación de 6:1 al ser contrastados con el sexo masculino.

De los procedimientos quirúrgicos realizados, 12 correspondieron a tiroidectomías totales, con un peso promedio de 36.8 ± 37.6 g, mostrando una variación substancial, mientras que en los 2 restantes, únicamente se realizó hemitiroidectomía, con un peso promedio de 42 ± 28 g, mostrando una variación con comportamiento similar al mostrado en las tiroidectomías totales. Se realizó una búsqueda extensa en nuestra base de datos, con el objetivo de encontrar las hemitiroidectomías complementarias de estos dos últimos casos, sin encontrarse información al respecto (véase **Tabla 2**).

No.	Procedimiento	Peso (g)	Focalidad	Sitio	Tamaño [#]
1	Tiroidectomía total	N/R	Unifocal	LI	4.0 cm
2	Tiroidectomía total	N/R	Multifocal	LD Y LI	3.0 x 2.5 cm
3	Tiroidectomía total	17	Multifocal	LD Y LI	2.0 cm
4	Tiroidectomía total	25	Unifocal	LI	3.7 cm
5	Tiroidectomía total	N/R	Multifocal	LD Y LI	5.0 x 0.4 cm
6	Tiroidectomía total	26	Unifocal	LI	3.0 cm
7	Hemitiroidectomía izquierda	63	Unifocal	LI	7.5 cm
8	Hemitiroidectomía izquierda	22	Unifocal	LI	5.5 cm
9	Tiroidectomía total	8	Unifocal	LD	0.6 cm
10	Tiroidectomía total	110	Multifocal	LD, LI e Istmo	5.5 x 3.5 x 2.5 cm
11	Tiroidectomía total	6	Multifocal	LD y LI	2.7 x 2.5 cm
12	Tiroidectomía total	20	Unifocal	LI	1.2 x 1.1 x 0.4 cm
13	Tiroidectomía total	93	Unifocal	LI	6.0 x 4.3 cm
14	Tiroidectomía total	27	Multifocal	LD	1.0 cm

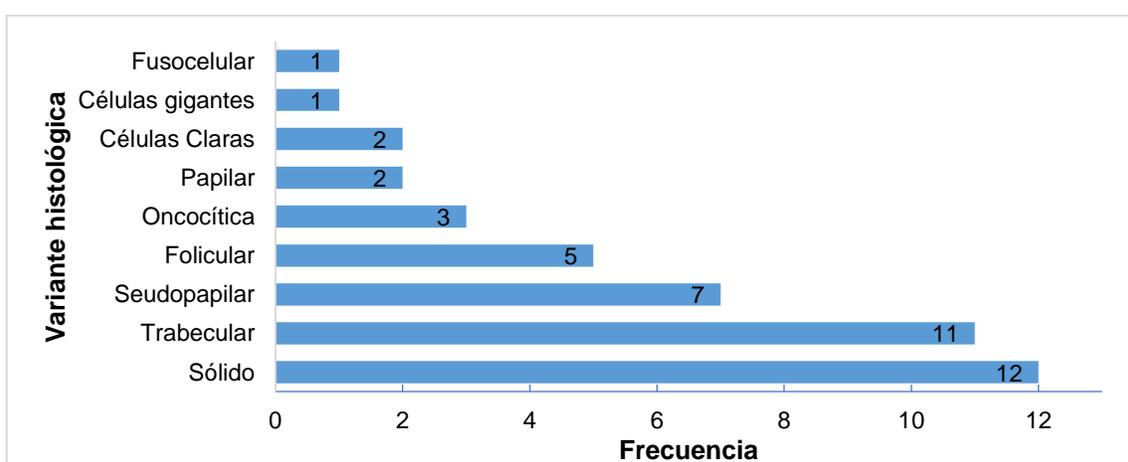
LD: Lóbulo Derecho. LI: Lóbulo Izquierdo. N/R: No reportado.

[#] En los casos multifocales se muestran las dimensiones del foco de mayor tamaño.

Tabla 2. Características macroscópicas de casos diagnosticados como Carcinoma Medular de Tiroides.

Del total de casos, 8 fueron unifocales, 7 de ellos localizados en el lóbulo izquierdo (LI) y el restante en el lóbulo derecho (LD); el tamaño promedio fue de 4.0 ± 2.3 cm de eje mayor. En los 6 casos multifocales, la longitud promedio fue de 3.2 ± 1.7 cm de eje mayor, considerando únicamente los focos de mayor tamaño; de estos, 4 presentaron focos únicamente en dos lóbulos, coincidiendo en todos el derecho e izquierdo; uno presentó lesión en LD, LI e istmo, y el último presentó múltiples focos en sólo un lóbulo, siendo este el derecho.

Al analizar los patrones histológicos, el sólido y el trabecular fueron los que se presentaron con mayor frecuencia, encontrándose al menos alguno de estos en todos los casos; recordando que estos son considerados parte de la variante clásica. Después de estos, los tres con mayor frecuencia fueron el Seudopapilar, Folicular y Oncocítico, presentes en 7, 5 y 3 del total de casos, respectivamente. Las variantes con menor frecuencia fueron la de Células gigantes, presente únicamente en un caso, así como la fusocelular que al igual que la anterior, se identificó únicamente en uno de los casos (véanse **Gráfica 1** y **Figura 1**).



Gráfica 1. Frecuencia de variantes histopatológicas identificadas en Carcinoma Medular de Tiroides.

Respecto a la distribución de los patrones histológicos, se observó que, en 10 de los 14 casos, coexistían como mínimo dos variantes histológicas, y en 1 de estos, se encontraron hasta 5 patrones como máximo. Por lo que, no fueron mutuamente excluyentes (véase **Tabla 3**). No se observó en ninguno de los casos hiperplasia de células parafoliculares como lesión precursora.

Patrón/Variante Histológica		Caso													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Variante Clásica	Sólido			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Trabecular	X	X	X	X	X	X			X	X	X		X	x
Seudopapilar		X	X						X		X	X	X	X	
Folicular						X	X		X				X	X	
Oncocítico						X		X			X				
Papilar		X									X				
Células claras											X		X		
Células gigantes						X									
Fusocelular								X							

Tabla 3. Coexistencia de variantes histológicas en Carcinoma Medular de Tiroides.

Al analizar otros datos histológicos de relevancia para la clasificación y estadificación de las neoplasias malignas en glándula tiroides (véase **Tabla 4**), se observó que el promedio de mitosis en 2 mm² fue de 2; solamente uno de los casos mostró un índice mitótico fuera de la media, identificándose hasta 5 mitosis. En el 28.5% (4/14) de los casos se observó necrosis, siendo en dos de ellos de tipo comedo (**Figura 2**). En el 71.4% (10/14), se observó invasión vascular y linfática, al subclasificar la primera, se observó que en el 60% (6/10) era de tipo focal (<4 vasos), mientras que los restantes manifestaron de tipo extensa (>4 vasos). Únicamente en el 28.5% (4/14) de los casos se identificó invasión perineural. Por último, en 2 casos los márgenes de sección quirúrgica fueron

positivos a neoplasia, sin embargo, en ninguno se observó extensión extratiroidea. Otro hallazgo encontrado fue calcificación distrófica extensa (**Figura 3**) que se presentó en el 21.4% (3/14) de los casos.

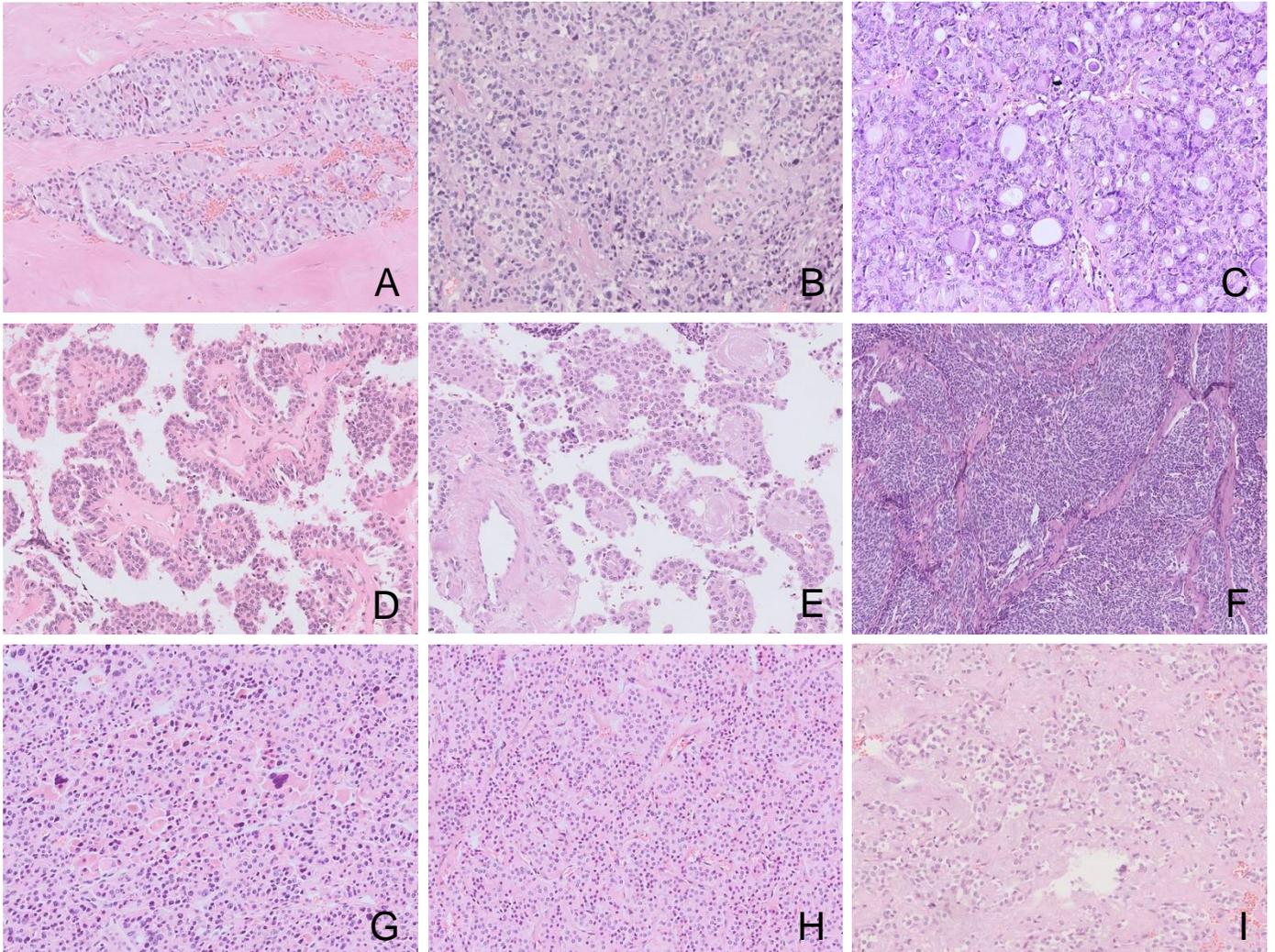


Figura 1. Patrones histológicos de Carcinoma Medular de Tiroides, H&E, 20x. (A) Trabecular, (B) Sólido, (C) Folicular, (D) Papilar, (E) Pseudopapilar, (F) Fusocelular, (G) Células gigantes, (H) Onocítico e (I) Células Claras.

Se encontraron hallazgos patológicos adicionales considerados independientes de la neoplasia, los cuales fueron en orden de frecuencia hiperplasia folicular nodular (8/14), glándula paratiroides sin alteraciones histológicas significativas (4/14), una

de estas intratiroidea, Tiroiditis de Hashimoto (2/14) e hiperplasia focal de la muscular de arterias (1/14).

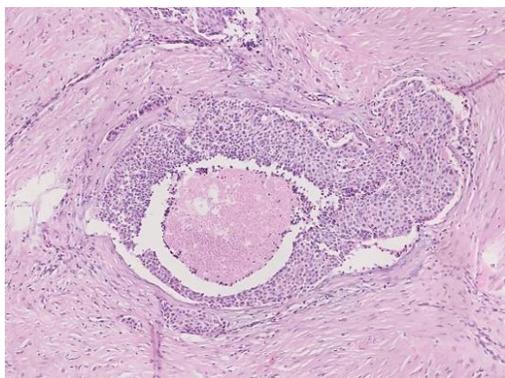


Figura 2. Comedonecrosis. H&E, 10x.

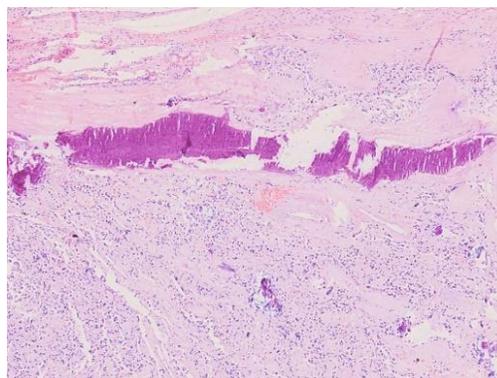


Figura 3. Calcificación extensa. H&E, 5x.

Caso	Mitosis ¹	Necrosis	Invasión vascular ²	Invasión linfática	Invasión perineural	Extensión extratiroidea	Bordes	Otros
1	2	+	+, focal	+	+	-	Negativos	
2	1	-	+, extensa	+	+	-	Negativos	
3	1	-	+, focal	+	-	-	Positivos	
4	1	-	-	-	-	-	Negativos	
5	3	+	-	-	-	-	Negativos	
6	1	-	-	-	-	-	Negativo	
7	1	+, tipo comedo	+, focal	+	+	-	Positivos	
8	1	+	+, focal	+	-	-	Negativos	Calcificaciones distróficas
9	1	-	-	-	-	-	Negativos	
10	2	-	+, extensa	+	-	-	Negativos	Calcificaciones distróficas
11	1	-	+, extensa	+	-	-	Negativos	
12	2	-	+, focal	+	-	-	Negativos	
13	5	+, tipo comedo	+, extensa	+	+	-	Negativos	Calcificaciones distróficas
14	1	-	+, focal	+	-	-	Negativos	

(+) Presente, (-) Ausente.

¹Conteo de mitosis en 2 mm².

²Focal: menos de 4 vasos. Extensa: más de 4 vasos.

Tabla 4. Hallazgos histológicos de relevancia en el examen de especímenes con diagnóstico de Carcinoma Medular de Tiroides.

Se realizó tinción de Rojo Congo con el objetivo de encontrar depósitos de amiloide que de forma clásica se describen como un hallazgo acompañante de esta neoplasia, pudiéndose observar en el 78.5% (11/14) de los casos, con tendencia a depositarse en las zonas de fibrosis y en las paredes vasculares (**Figura 4**).

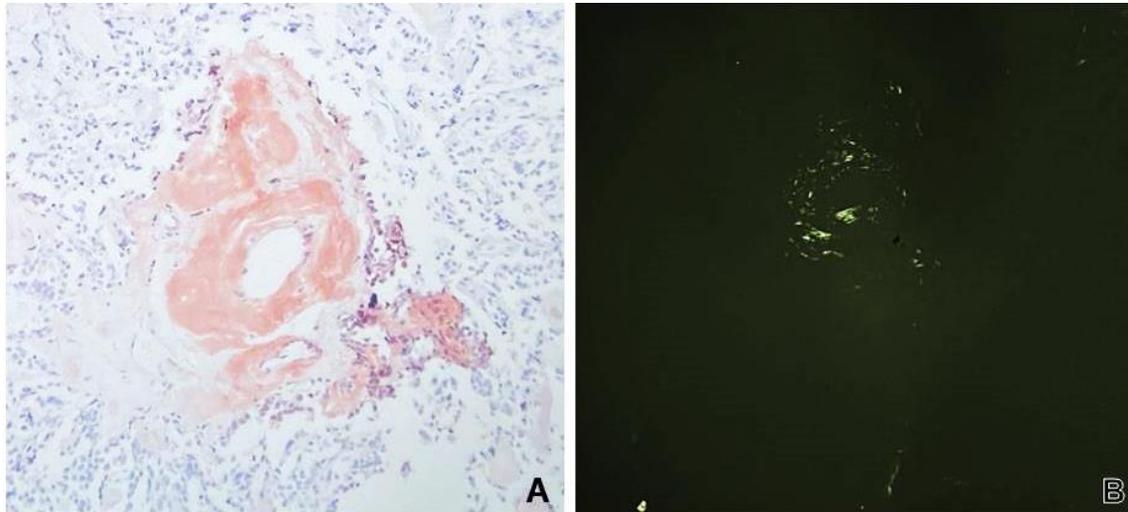


Figura 4. (A) Tinción de Rojo Congo bajo microscopía óptica convencional donde se observa el depósito de material amorfo de color rojo ladrillo en la pared de un vaso. **(B)** Misma tinción bajo luz polarizada que evidencia la presencia de fibras amiloides de color verde manzana característico.

De los 14 casos, únicamente en 11 se enviaron niveles ganglionares cervicales para la búsqueda de metástasis, sin embargo, en uno de ellos, no se identificaron ganglios linfáticos en los cortes histológicos. De los 10 casos restantes, 7 presentaron metástasis, con una afectación promedio del 41.9% del total de ganglios enviados; en 4 de estos casos se observó rotura capsular con extensión extranodal. Los niveles afectados con mayor frecuencia fueron VI (central), II, III, IV y V, sin predominar lateralidad en alguno de estos (véase **Tabla 5** y **Figura 5**).

Caso	Total de ganglios analizados	Ganglios con metástasis	Ganglios con extensión extranodal	Niveles afectados
1	21	0 (0%)	0	Ninguno
2	60	18 (30%)	18 (100%)	VI (central) III, IV y V izquierdos II, III, IV y V derechos
3	26	10 (38%)	0 (0%)	II, III y IV (Lateralidad no referida)
4	N/E	-	-	-
5	41	0	-	Ninguno
6	76	0	-	Ninguno
7	N/E	-	-	-
8	N/E	-	-	-
9	N/I	-	-	-
10	24	14 (58%)	13 (93%)	VI (central) II, III y IV derechos II, III, IV y V izquierdos
11	64	14 (21%)	13 (93%)	VI (central) II, III y IV derechos II, III, IV y V izquierdos
12	23	5 (21%)	0 (0%)	VI (central)
13	30	25 (83%)	25 (100%)	VI (central) II, III y IV izquierdos
14	7	3 (42.8%)	0 (0%)	Niveles no referido

N/E: No se enviaron niveles para su análisis.

N/I: Se envió al menos un nivel, sin embargo, no se identificaron microscópicamente ganglios linfáticos.

Tabla 5. Metástasis a ganglios linfáticos en niveles cervicales enviados con diagnóstico de Carcinoma Medular de Tiroides.

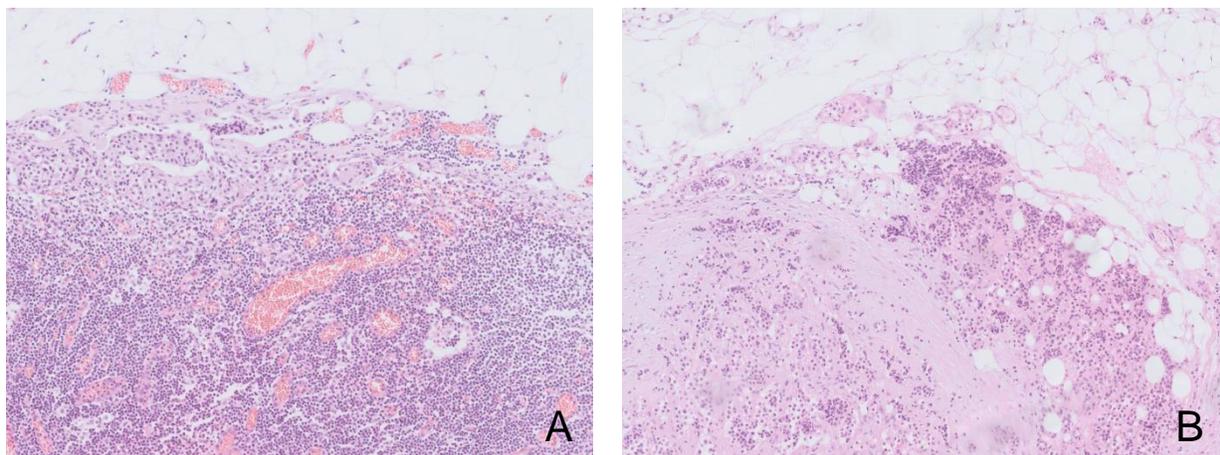


Figura 5. Metástasis a ganglio linfático de Carcinoma Medular de Tiroides, H&E, 20x, (A) se identifica en la parte inferior ganglio linfático residual, mientras que en la parte superior se observan células neoplásicas de disposición subcapsular y algunas de estas irrumpiéndola de forma focal. (B) Zona periférica de un ganglio linfático con presencia de metástasis donde se observa como las células neoplásicas rompen la capsula e invaden el tejido adiposo adyacente.

La expresión de marcadores por inmunohistoquímica (véase **Tabla 6** y **Figura 6**) fue muy similar en todos los casos; el 100% (14/14) de los casos fueron positivos para Calcitonina, TTF-1 y Cromogranina, los primeros dos anticuerpos con tendencia a la expresión en intensidad moderada, mientras que la Cromogranina demostró expresión en intensidad fuerte en la mayoría de los casos. En cuanto al Antígeno Carcinoembrionario (ACE), únicamente uno de los casos fue negativo 7.1% (1/14), mientras que el resto mostró expresión con tendencia a la intensidad fuerte. El Ki67 cuantificado fue en promedio de 1.7%, sobresaliendo únicamente dos de los casos, el primero de ellos con una expresión del 3%, un tanto cercana al promedio, mientras que, por el contrario, el otro caso tuvo una expresión del 10%, muy por encima del rango promedio. Sin embargo, ninguno de estos casos con Ki67 fuera del rango, se asoció a diferencias en la expresión de otros anticuerpos por inmunohistoquímica. Por último, todos los casos fueron negativos a Tiroglobulina, un marcador importante para descartar el origen neoplásico en las células foliculares tiroideas.

Caso	Calcitonina	Tiroglobulina	Cromogranina	ACE	TTF-1	Ki67
1	++	-	+++	++	++	1%
2	+++	-	+++	++	++	1%
3	+++	-	+++	++	++	1%
4	++	-	++	+++	++	1%
5	+	-	++	++	++	3%
6	++	-	+++	-	+++	1%
7	++	-	+++	+++	+	1%
8	++	-	+++	+++	+++	1%
9	++	-	+++	+++	+	1%
10	++	-	+++	+++	+	1%
11	++	-	+++	+++	++	1%
12	++	-	+++	+++	++	1%
13	+++	-	+++	++	++	10%
14	++	-	++	+++	+++	1%

(-) Negativo, (+) Positivo, intensidad leve, (++) Positivo, intensidad moderada, (+++) Positivo, intensidad fuerte.

Tabla 6. Expresión de marcadores por inmunohistoquímica en Carcinoma Medular de Tiroides.

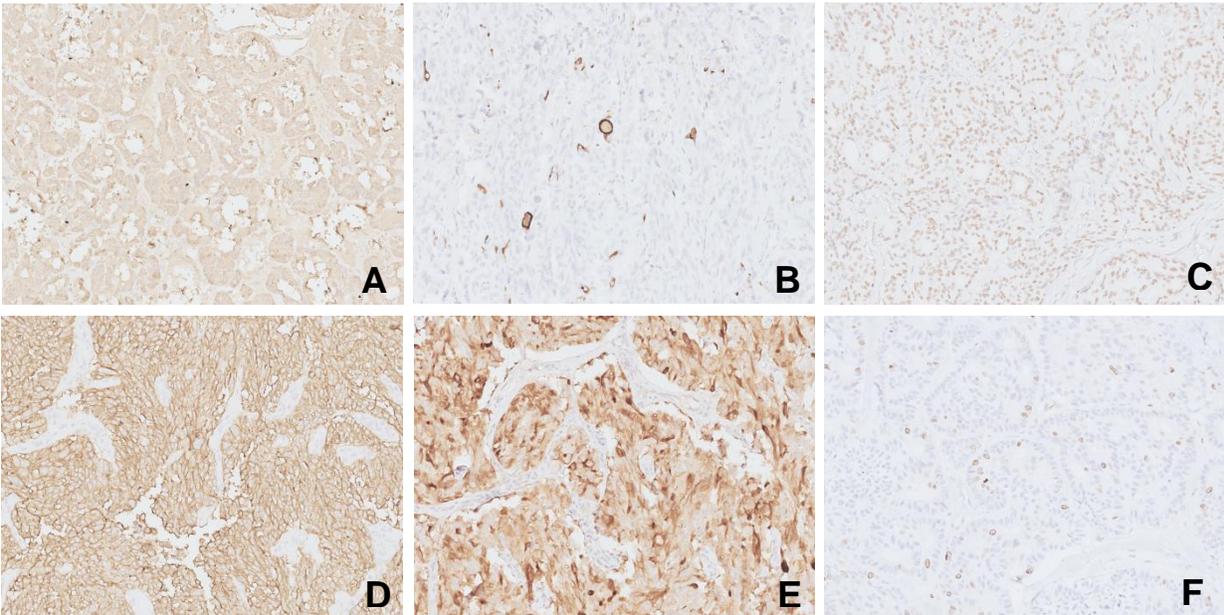


Figura 6. Expresión de marcadores por inmunohistoquímica, 20x. (A) Calcitonina, positiva ++. (B) Tiroglobulina, negativa en las células neoplásicas e inmunoreacción en folículos tiroideos atrapados. (C) TTF-1, positivo ++. (D) Antígeno Carcinoembrionario, positivo +++. (E) Cromogranina, positivo +++. (F) Ki67. Cuantificado en 10%.

En la **Tabla 7** se muestra la clasificación del estadio patológico (pTNM) determinada para cada caso utilizando las guías vigentes del Colegio Americano de Patólogos³⁶, recordando que el estadiaje está basado en la información disponible para el patólogo al momento del diagnóstico, sin embargo, en este caso se encuentra actualizada con la información recabada con el seguimiento a los pacientes hasta la actualidad. En cuanto al tamaño y extensión del tumor (pT), la mayoría de los casos fueron pT2 (tumores de 2 a 4 cm, limitados a la tiroides) con una frecuencia del 35.7% (5/14), seguidos del estadio pT3a (tumores mayores 4 cm limitados a la tiroides) con el 28.5% (4/14). Respecto a la diseminación a ganglios linfáticos regionales (pN), recordemos que sólo en 10 casos se tuvo disponible la disección de ganglios cervicales para su análisis, en estos la mayoría

fueron pN1b (metástasis bilateral, unilateral o contralateral a niveles II, III, IV y V cervicales o a ganglios linfáticos retrofaríngeos) con un 35.7% (5/14), seguidas por el estadio pN0 (sin evidencia de metástasis) con un 21.4% (3/14). Finalmente, en la evaluación de metástasis a sitios distantes (pM), hasta el momento únicamente 2 casos han mostrado metástasis, correspondiendo al 14.2%. El primero a región pterigoidea derecha (**Figura 7**), identificada 4 años después del diagnóstico y de realizada la tiroidectomía total; y el segundo caso con metástasis a hígado, afectando los segmentos II, III y VIII (**Figura 8**), la cual se encontraba presente al momento del diagnóstico del tumor primario en tiroides.

Caso	pT	pN	pM	Sitio de metástasis
1	pT2	pN0	-	
2	pT2	PN1b	-	
3	pT1b	pN1b	pM1	Región pterigoidea derecha
4	pT2	-	-	
5	pT3b	pN0	-	
6	pT2	pN0	-	
7	pT3a	-	-	
8	pT3a	-	-	
9	pT1a	-	-	
10	pT3a	pN1b	-	
11	pT2	pN1b	-	
12	pT1a	pN1a	-	
13	pT3a	pN1b	pM1	Segmentos II, III y VIII hepáticos
14	pT1a	pN1	-	

Tabla 7. Estadio patológico (pTNM) en casos de Carcinoma Medular de Tiroides.

Con el fin de identificar las presentaciones esporádicas y las asociadas a NEM, se realizó la búsqueda de otras neoplasias o diagnósticos de importancia presentes en estos pacientes (**Tabla 8**), evidenciando que el 50% (7/14) tuvieron al menos una neoplasia concomitante. De estos casos, 5 presentaron alguna que encajaba en el síndrome de NEM, siendo el Feocromocitoma la neoplasia maligna más

frecuente, presentándose en 3 de estos 5, con presentación bilateral en uno de ellos; mientras que en otro de los casos se encontró como diagnóstico un adenoma de paratiroides inferior izquierda.

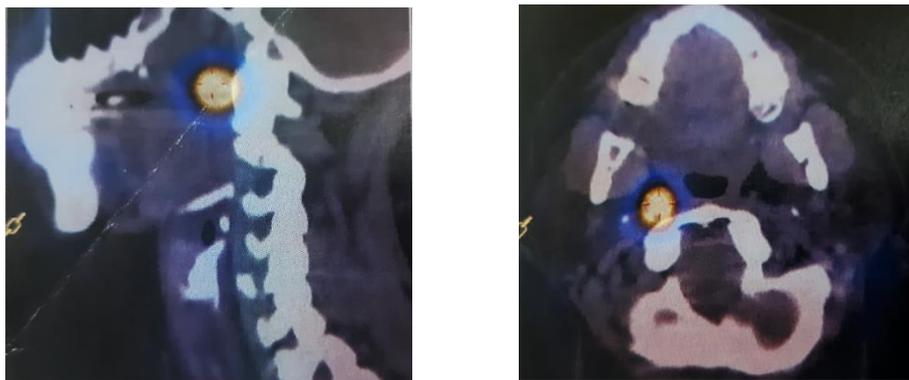


Figura 7. Rastreo corporal con técnica de SPECT/CT con ^{99m}Tc -DMSA V. Zona focal de 11 x 11.9 x 20 mm, con aumento de la concentración del radiofármaco localizada en la región cervical superior parasagital de lado derecho; con coeficiente de atenuación promedio de 45 UH.

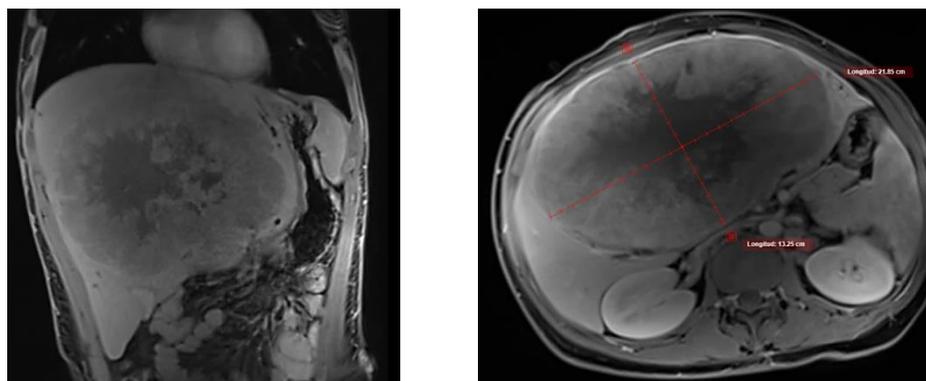


Figura 8. Colangiografía en T1. Hígado con aumento en su tamaño y cambios en la intensidad de señal por la presencia de gran lesión metastásica de 21.85 x 13.25 cm, que abarca la totalidad del lóbulo hepático izquierdo; su morfología es redondeada, bien limitada y con retracción capsular. Su comportamiento es heterogéneo de predominio hipointenso con zona central hipointensa compatible con necrosis.

En los 4 casos antes discutidos se pudo integrar el diagnóstico clínico de NEM tipo 2. Por otro lado en otro de los pacientes se documentó el diagnóstico de adenoma hipofisiario productor de ACTH (Enfermedad de Cushing), sin embargo, no fue posible clasificarlo en algún síndrome de NEM, ya que esta neoplasia pertenece al

NEM 1, mientras que el Carcinoma Medular de Tiroides forma parte del NEM 2; además de esto también se suma el diagnóstico de Trombocitosis esencial.

En el último paciente, a pesar de no documentarse alguna neoplasia asociada, clínicamente presentaba habitus marfanoide, por lo que fue posible clasificarlo como parte del síndrome de NEM 3. Únicamente en 1 de los 6 casos en los que se pudo integrar el diagnóstico clínico de síndrome de NEM existe estudio genético, en el que se evidenció una mutación germinal en el gen RET (Cys618Arg).

Caso	Año de diagnóstico del CM de Tiroides	Otras neoplasias y trastornos	Hallazgos clínicos	Integración diagnóstica	Estudio genético
2	2011	2012: Feocromocitoma de glándula suprarrenal izquierda	-	NEM 2	-
4	2015	2007: Tumor <i>Phyllodes</i> de mama (lateralidad no especificada)	-	-	-
		2021: Carcinosarcoma de endometrio			
5	2015	2021: Cistadenoma seroso de ovario bilateral	-	-	-
8	2017	2016: Trombocitosis esencial	-	NEM 2	-
		2017: Adenoma de paratiroides inferior izquierda			
10	2018	1988: Adenoma de hipófisis productor de ACTH (Enfermedad de Cushing)	-	NEM1 / NEM2	-
11	2019	1991: Feocromocitoma unilateral (lateralidad no especificada)	-	NEM 2	-
12	2019	2012: Feocromocitoma de glándula suprarrenal derecha	-	NEM 2	Mutación germinal en RET (Cys618Arg)
		2019: Feocromocitoma de glándula suprarrenal izquierda multicéntrico			
13	2019	-	Habitus marfanoide	NEM 3	-
14	2017	-	-	-	-

Tabla 8. Neoplasias y hallazgos encontrados de forma concomitante y su relación con el Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple.

De otras neoplasias no asociadas al síndrome de NEM, llama la atención que en una paciente se documentaron un tumor *Phyllodes* de mama, así como un carcinosarcoma de endometrio originado en un carcinoma seroso de alto grado con componente mesenquimatoso. Mientras que en otra paciente se encontró la presencia de cistadenoma seroso bilateral de 6 cm de eje mayor en ovario derecho y de 25 cm en el ovario izquierdo.

DISCUSIÓN

Por muchos años se han intentado establecer factores pronósticos anatomopatológicos en Carcinoma Medular de Tiroides, sin embargo, hasta el momento no existe un consenso en ellos, mostrando resultados contradictorios en diversos estudios. Respecto a las características histológicas, puntualizando en las variantes, se ha descrito que la escamosa y la fusiforme, tienen peor pronóstico^{37, 38}; incluso algunos autores le han querido dar peso pronóstico a las características citológicas, como el predominio en la morfología de células plasmocitoides³⁹. En nuestro estudio encontramos que dos casos se han comportado de manera agresiva desarrollando metástasis, el primero a región pterigoidea derecha y el segundo a hígado, sin embargo, al analizar las variantes histológicas en estos, no encontramos un patrón distintivo, ya que en el primero únicamente se encontró la variante clásica y en el segundo las variantes pseudopapilar, folicular y clásica; observando que estas también estuvieron presentes en otros casos, sin metástasis ni recurrencia hasta el momento.

Respecto a los hallazgos histológicos en los pacientes con enfermedad esporádica y aquellos asociados a NEM, no encontramos diferencias que pudieran hacernos encasillar un tumor en cada uno de estos grupos. Se han sugerido algunos hallazgos asociados a NEM como la presencia de multifocalidad, la cual no fue exclusiva de estos pacientes en nuestro estudio, así como la hiperplasia de células C, que no se pudo evidenciar en ninguno de nuestros casos, sin embargo, podría ser dependiente del muestreo al tratarse de material de revisión.²²

En cuanto a la inmunohistoquímica, tampoco se encontraron diferencias cualitativas entre los casos, ya que como se mostró, la mayoría tuvo un perfil de inmunoexpresión similar. De los marcadores realizados, únicamente en uno de los casos el Ki67 mostró un valor más alto, el cual correspondió al caso con metástasis hepática. Hasta el momento no existe un valor de corte o escala de estratificación de riesgo basado en el Ki67, como lo existe para neoplasias neuroendocrinas de otros aparatos y sistemas, como el que se ha descrito en últimos años para tubo digestivo. Al respecto, existen publicaciones que han demostrado que en neoplasias tiroideas, si bien no debe ser utilizado como marcador pronóstico, su valor podría ser utilizado para identificar aquellos carcinomas que tendrán un comportamiento agresivo, por lo que podría ser un marcador prometedor en la estratificación de riesgo de estas neoplasias.⁴⁰ Aunado a lo anterior, la evaluación de inmunohistoquímica permanece de forma controversial, ya que no existe un consenso sobre como cuantificar la positividad de estos, lo cual también varía dependiendo de la sensibilidad de los anticuerpos empleados. Las diferencias encontradas entre estudios también podrían ser consecuencia de la degradación de antígenos en los bloques de parafina por el almacenamiento inadecuado del material.

Otras características histológicas que se han asociado a tumores de comportamiento biológico agresivo han sido necrosis, hemorragia, invasión vascular y vasos de neoformación, los cuales se han asociado con la forma esporádica de Carcinoma Medular; sin embargo, se ha visto que la presencia de

estas características es más común en este tipo de tumores debido al diagnóstico en estadios avanzados, comparados con la forma familiar o sindrómica en los que se da seguimiento y se detectan en estadios tempranos, por lo que no son criterios bien definidos para estratificar estas neoplasias.²²

En nuestro estudio encontramos que al menos 6 pacientes cumplían criterios diagnósticos para Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, de los cuales únicamente uno de ellos tenía estudio genético. En uno de los casos se presentaron otras neoplasias como tumor *Phyllodes* y carcinosarcoma de endometrio, las cuales no forman parte de estos síndromes de NEM, sin embargo, comparten algunas mutaciones en la familia de genes de RAS,⁴¹ conformada por *NRAS*, *KRAS* y *HRAS*, los últimos dos pudiendo estar presentes en los Carcinomas Medulares en un porcentaje muy reducido, así como en el carcinosarcoma en el que se han descrito mutaciones en el gen *KRAS*⁴². Por lo tanto, la presencia de mutaciones en estos genes podría ser una explicación para el desarrollo de otras neoplasias no asociadas a síndromes de NEM.

CONCLUSIONES

El carcinoma medular de tiroides representó el 2.35% (n=14) de todas las neoplasias malignas tiroideas de nuestro centro, ocupando el tercer lugar de frecuencia, sólo por debajo del carcinoma papilar y el carcinoma folicular. La edad promedio de diagnóstico fue de 51.2 ± 16.8 años, con una relación 6:1 a favor de las mujeres; teniendo concordancia epidemiológica con lo descrito en otros centros, así como los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud.

En cuanto al pTNM, la mayoría de los casos fueron pT2, con una frecuencia del 35.7% (5/14), seguidos del estadio pT3a con el 28.5% (4/14). En la afectación a ganglios linfáticos regionales (pN), la mayoría fueron pN1b con un 35.7% (5/14), seguidas por el estadio pN0 (sin evidencia de metástasis) con un 21.4% (3/14). En la evaluación de metástasis a sitios distantes (pM), únicamente el 14.2% (2/14) han mostrado metástasis a región pterigoidea derecha y a hígado.

Las variantes histológicas y la expresión de anticuerpos por inmunohistoquímica no tuvieron un patrón distintivo con el cual se pudiera establecer una asociación con los casos de peor pronóstico, presentación esporádica o la asociada a NEM.

De los marcadores de inmunohistoquímica, el Ki67 podría ser un marcador prometedor para sugerir comportamiento biológico agresivo en los Carcinomas Medulares de tiroides, pero no así como factor pronóstico absoluto. Sin embargo,

debe de interpretarse de manera cautelosa ya que no existen valores de corte para la estratificación de estas neoplasias, como en aparato digestivo.

Se encontraron 6 casos que cumplían criterios clínicos para establecer su asociación a síndromes de NEM, siendo el más frecuente el tipo 2. La presencia de otras neoplasias no asociadas a estos síndromes podría ser explicada por medio de otras vías moleculares alteradas compartidas y que no son únicamente distintivas del Carcinoma Medular de Tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lloyd RV, editor. IARC; 2017.
2. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am J Pathol.* 1977;88(1):213–50.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (Solid) Carcinoma of the Thyroid—a Clinicopathologic Entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19(1):152–61.
4. Bigner SH, Cox EB, Mendelsohn G, Baylin SB, Wells SA Jr, Eggleston JC. Medullary carcinoma of the thyroid in the multiple endocrine neoplasia IIA syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(5):459–72.
5. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J.* 2015;8(2):180–7.
6. Mills S. *Histology for Pathologists.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2019.
7. Maia AL, Wajner SM, Vargas CVF. Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(1):25–32.
8. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(3):299–310.
9. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide. *Radiology.* 2018;287(1):29–36.

10. Singaporewalla RM, Hwee J, Lang TU, Desai V. Clinico-pathological correlation of thyroid nodule ultrasound and cytology using the TIRADS and Bethesda classifications. *World J Surg.* 2017;41(7):1807–11.
11. Delorme S, Raue F. Medullary thyroid carcinoma: Imaging. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:91–116.
12. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2(S2):S19-33.
13. Frank-Raue K, Raue F. Hereditary medullary thyroid cancer genotype-phenotype correlation. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:139–56.
14. Ruiz-Garcia E, Vidal-Millan S, Lopez-Yañez A, Torres JAP, Guadarrama-Orozco JA, Lino-Silva LS, et al. Search of the pM918T Mutation in the RET Oncogene in Mexican Adult Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(4):218–22.
15. Llenas LF. Revisiones Genética del carcinoma medular de tiroides. 2007;54(7):371–8.
16. Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol.* 2014;25(1):21–9.
17. Al-Qurayshi Z, Foggia MJ, Pagedar N, Lee GS, Tufano R, Kandil E. Thyroid cancer histological subtypes based on tumor size: National perspective. *Head Neck.* 2020;42(9):2257–66.
18. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol.* 2019;26(5):338–44

19. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, Tuttle RM, Sherman E, Katabi N, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol.* 2020;33(9):1690–701
20. Desai SS, Sarkar S, Borges AM. A study of histopathological features of medullary carcinoma of the thyroid: Cases from a single institute in India. *Indian J Cancer.* 2005;42(1):21–5.
21. Buzdugă CM, Costea CF, Căărăuleanu A, Lozneau L, Turliuc MD, Cucu AI, et al. Protean cytological, histological and immunohistochemical appearances of medullary thyroid carcinoma: current updates. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(2):369–81.
22. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Acosta JM, Torregrosa N, Balsalobre M, et al. Histological and immunohistochemical profile of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr (Engl Ed).* 2011;58(10):521–8.
23. Sambade C, Baldaque-Faria A, Cardoso-Oliveira M, Sobrinho-Simões M. Follicular and papillary variants of medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 1988;184(1):98–107.
24. Wang YX, Yang SJ. Spindle cell variant of medullary thyroid carcinoma: a clinicopathological analysis of 4 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(8):839–41
25. Hou Y, He X, Chute DJ. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2020;48(6):559–63.

26. Sherret J, Alomari M, Coleman J, Hamati A. Small cell variant of medullary thyroid carcinoma: A possible treatment. *Cureus*. 2020;12(7):e9305.
27. Krisch K, Krisch I, Horvat G, Neuhold N, Ulrich W. The value of immunohistochemistry in medullary thyroid carcinoma: a systematic study of 30 cases. *Histopathology*. 1985;9(10):1077–89.
28. Nonaka D, Tang Y, Chiriboga L, Rivera M, Ghossein R. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. *Mod Pathol*. 2008;21(2):192–200.
29. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba DO. Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Toronto, ON, Canada: Elsevier; 2011. p. 291–339.
30. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mölne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2093–7.
31. Ceolin L, Duval MA da S, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(9):R499–518.
32. Nelkin B. Recent advances in the biology and therapy of medullary thyroid carcinoma. *F1000Research*. 2017;6(0).
33. Huang J, Harris EJ, Lorch JH. Treatment of aggressive thyroid cancer. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):943–50.
34. Nuevo Reglamento Publicado en el Diario Oficial de la F el 6. de E de.
REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE

- INVESTIGACION PARA LA SALUD [Internet]. Gob.mx. [cited 2021 Jul 11]. Available from: http://sitios.dif.gob.mx/normateca/wp-content/Archivos/Normateca/DispGrales/ReglamentoLeyGeneralSalud_MaterialInvestigacion_Ago2014.pdf
35. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx. [cited 2021 Jul 11]. Available from: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
36. Cap.org. [citado el 19 de octubre de 2021]. Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/Thyroid_4.3.0.0.REL_CAPCP.pdf
37. Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Hum Pathol.* 1998;29(10):1078–84.
38. Ríos A, Rodríguez JM, Acosta JM, Balsalobre MD, Torregrosa N, Sola J, et al. Prognostic value of histological and immunohistochemical characteristics for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2444–51.
39. Williams ED, Brown CL, Doniach I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol.* 1966;19(2):103–13.
40. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mölne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;89(11):2093–7.

41. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(5):R235-52.
42. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma. *Cancer Cell*. 2017;31(3):411–23.

ANEXOS

ANEXO A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO	EDAD	SEXO

TIPO DE PRESENTACIÓN	FAMILIAR () ESPORÁDICA ()
ELEVACIÓN DE MARCADORES SÉRICOS	SI () NO () ESPECIFICAR CUALES Y CANTIDAD CALCITONINA: ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO:
TIPO DE PROCEDIMIENTO	
FOCALIDAD DEL TUMOR	UNIFOCAL () MULTIFOCAL () NO SE PUEDE DETERMINAR ()
SITIO DEL TUMOR	
TAMAÑO DEL TUMOR (EN CM)	
TIPO HISTOLÓGICO	
VARIANTE HISTOLÓGICA (ESPECIFICAR %)	
MITOSIS (EN 10 CAMPOS DE ALTO PODER)	
NECROSIS (%)	
INVASIÓN VASCULAR	NO IDENTIFICADA () PRESENTE ()
INVASIÓN LINFÁTICA	NO IDENTIFICADA () PRESENTE ()
INVASIÓN PERINEURAL	NO IDENTIFICADA () PRESENTE ()
MARGENES	
METASTASIS A GANGLIOS	
MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA	TTF-1 NEGATIVO () POSITIVO () INTENSIDAD: TIROGLOBULINA NEGATIVO () POSITIVO () INTENSIDAD: CALCITONINA NEGATIVO () POSITIVO () INTENSIDAD: ACE NEGATIVO () POSITIVO () INTENSIDAD: Ki67 %