



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Expresión de p53 y bcl 2 en las neoplasias foliculares de
tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara
Irigoyen durante 1998-2003**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Francisco FLORES ECHEVARRÍA

ASESOR

Rosa MELÉNDEZ GUEVARA

Lima, Perú

2006



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Flores, F. Expresión de p53 y bcl 2 en las neoplasias foliculares de tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998-2003 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2006.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Fundada en 1551
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POST GRADO



PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

RESUMEN

Título: EXPRESIÓN DE p53 y bcl 2 EN LAS NEOPLASIAS FOLICULARES DE TIROIDES DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE 1998-2003

Autor: Francisco Flores Echevarria.

Lugar de Trabajo: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - Lima

Las neoplasias de tiroides se encuentran en el 2 a 4 % de la población adulta, de los cuales el 90% son benignas: adenomas y los restantes malignas: carcinomas. Los tumores que conservan genes p53 normales tienen mayores probabilidades de responder a tratamientos que los portadores de genes p53 mutantes, y la capacidad de p53 para controlar la apoptosis, donde actúa el gen bcl-2, en respuesta a la alteración del DNA tiene ciertas implicaciones terapéuticas.

El propósito del trabajo es determinar la relación existente entre la expresión de p53 y bcl-2, y las neoplasias foliculares de tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

El tipo de estudio es observacional con un diseño de investigación descriptivo, longitudinal y retrospectivo-prospectivo. Se revisaron un total de 557 especímenes quirúrgicos, producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo recibidos por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 1998-2003, donde 100 casos tienen diagnóstico de adenoma ó carcinoma folicular, de los cuales 82 son adenomas y 18 son carcinoma folicular.

Las neoplasias foliculares representaron el 18% del total de cirugías tiroideas en el periodo de estudio. Mediante Chi cuadrado es estadísticamente significativa afirmar que el tipo histológico está influenciado por la edad, el sexo, la localización tumoral, la actividad mitótica, la necrosis tumoral y la Patología asociada en la tiroides no tumoral.

La Prueba de Chi cuadrado demuestra que la expresión bcl-2 y p53 es **estadísticamente significativa la relación con el tipo histológico: adenomas folicular y carcinoma folicular** ($p < 0.05$). Y mediante V de Cramer demostramos que existe **una fuerza de relación mediana importante**

Se recomienda que en casos de dificultades para diferenciar morfológicamente el tipo histológico de las neoplasias foliculares, ayudaría el empleo de inmunohistoquímica de bcl-2 y p53. De los cuales la expresión de bcl-2 tiene mayor confiabilidad.

Palabras Claves: p53, bcl-2, neoplasias foliculares

DEDICATORIA

A Jesús de NAZARETH, Patrono de mi Familia
por su constante guía espiritual

A mi madre Palmira, por su apoyo en la consecución de mis metas,
su comprensión y paciencia

A Mercedes, por su compañía en las alegrías y en las penas,
en los éxitos y tropiezos de nuestro andar

A un Angelito que fue esperado, pero no vio luz
de nuestro mundo

A mis hermanos y familiares que siempre
me apoyaron

“Caminante no hay camino,
se hace camino al andar”

RECONOCIMIENTO

A la Dra. Rosa Meléndez Guevara, por su orientación y asesoramiento.

A la Dra. Carmen Miyasato, por sus constantes consejos

A la Sra. Isabel Escalante y Sra. Sonia De la Cruz, por sus apoyo en el procesamiento técnico inmunohistoquímico del presente trabajo

Al Sr. Roberto Gamboa, por su infatigable búsqueda de los casos en los archivos del Servicio de Patología Quirúrgica

Al Sr. Oscar Montero por su apoyo incondicional en el desarrollo y culminación del presente trabajo

A todo el personal que labora en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que contribuyeron con su amistad y apoyo, en mi formación de especialista

De mi especial consideración, agradecimiento y reconocimiento a todos los médicos asistentes de los servicios de Citología y Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que colaboraron en mi formación académica en la especialidad

INDICE

CAPITULO I	DATOS GENERALES	06
1.1	Título	06
1.2	Área de Investigación	06
1.3	Autor responsable del proyecto	06
1.4	Asesora	06
1.5	Institución	06
1.6	Entidades con la que se coordinará el proyecto	06
1.7	Duración	06
1.8	Palabras Claves	06
CAPITULO II	INTRODUCCIÓN	07
CAPITULO III	MARCO TEÓRICO	08
3.1	Planteamiento del estudio	08
3.1.1	Descripción del Problema	08
3.1.2	Antecedentes del Problema	09
3.1.3	Fundamentos	11
3.1.4	Formulación del Problema	17
3.2	Hipótesis	17
3.3	Objetivos de la Investigación	18
3.3.1	Objetivo General	18
3.3.2	Objetivos Específicos	18
CAPITULO IV	METODOLOGIA	19
4.1	Tipo de Estudio	19
4.2	Diseño de Investigación	19
4.3	Población y Muestra del Estudio	19
4.4	Variables del Estudio	20
4.4.1	Independiente	20
4.4.2	Dependiente	20
4.4.3	Interviniente	20
4.5	Operacionalización de Variables	20
4.5.1	Definición operacional de las variables	20
4.5.2	Escala de Operacionalización de la variable	22
4.6	Técnica y Método de Trabajo	22
4.7	Recolección de Datos	23
4.8	Procesamiento y análisis de Datos	23
CAPITULO V	RESULTADOS	24
5.1	Características Clínicas	24
5.2	Características Anatomopatológicas	30
5.3	Características Inmunohistoquímicas	32
5.4	Relación entre las características del estudio	34
5.5	Análisis de Inmunorreactividad	71
CAPITULO VI	DISCUSIÓN	76
CAPITULO VII	CONCLUSIONES	84
CAPITULO VIII	RECOEMNDACIONES	85
CAPITULO IX	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	86
CAPITULO X	ANEXOS	88
10.1	Definición de Términos	88
10.2	Ficha de Recolección de datos	89

CAPITULO I

DATOS GENERALES

- 1.1 Título: Expresión de p53 y bcl 2 en las neoplasias foliculares de tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998-2003
- 1.2 Área de Investigación: Inmunopatología
- 1.3 Autor: Francisco Flores Echevarria
- 1.4 Asesora: Dra. Rosa Meléndez Guevara
- 1.5 Institución: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- 1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto: Servicio de Patología Quirúrgica y Necropsia del Departamento de Anatomía Patológica
- 1.7 Duración: Un Año calendario
- 1.8 Clave del Proyecto: p53, bcl-2, neoplasias foliculares

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de tiroides se encuentran en el 2 a 4 % de la población adulta, de los cuales el 90% son benignas: adenomas y los restantes malignas: carcinomas.

Diferenciar los carcinomas foliculares de los adenomas foliculares es difícil, por cuanto comparten características morfológicas y arquitecturales.

Se requiere una infiltración amplia de la cápsula y parénquima tiroideo adyacente, aunque muchas veces la infiltración puede limitarse a focos microscópicos de la cápsula o a una invasión vascular. Cuando esto no ocurre, puede ser necesario hacer un amplio muestreo histológico de la pieza quirúrgica, para diferenciar el carcinoma de un adenoma, incrementado los costos y el tiempo de estudio.

Cuando se encuentra infiltración, alrededor de la mitad de los pacientes tienen también metástasis a distancia.

La expresión del p53 Y bcl-2 en otros carcinomas como mama o colon, han mostrado que se correlaciona con una disminución de la sobrevida y el pronóstico.

Existen resultados controversiales en las investigaciones anteriores con respecto a la expresión de las proteínas p53 y bcl-2 en las neoplasias foliculares de tiroides.

No existen trabajos de investigación que evalúen el comportamiento de la expresión de las proteínas p53 y bcl-2 en las neoplasias foliculares de tiroides, en nuestra población.

Por lo que en el presente trabajo, se pretende demostrar la relación existente entre la expresión de las proteínas p53 y bcl-2 por inmunohistoquímica, y las características anátomo-patológicas de adenomas y carcinomas foliculares tiroideos.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del problema

2.1.1 Descripción del Problema

El gen p53 está situado en el cromosoma 17p13.1, y es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Algo más del 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen⁴.

La proteína p53 se encuentra en el núcleo y, cuando entra en acción, actúa sobretodo controlando la transcripción de otros genes. Cuando hay daño del DNA, se produce un rápido aumento de los niveles de p53 y su activación como factor de transcripción⁷.

El tipo natural de p53 acumulado se une al DNA y estimula la transcripción de varios genes que intervienen en los dos efectos principales de p53: la detención del ciclo celular y la apoptosis.

La apoptosis es el punto final de una cascada de acontecimientos moleculares puestos en marcha, por distintos estímulos que, en último término, conducen a la activación de las enzimas proteolíticas (caspasas) responsables de la muerte celular¹.

El gen bcl-2 está situado en el cromosoma 18q21 y su expresión está situada sobre la capa externa de la membrana mitocondrial, el retículo endoplásmico y la membrana nuclear⁴.

El bcl-2 impide la liberación del Citocromo C de las mitocondrias. Una de las funciones del Citocromo C liberado consiste en ayudar a la activación de la enzima proteolítica Caspasa 9.

Mediante mecanismos desconocidos, el p53 advierte que el DNA se encuentra dañado y ayuda a su reparación, provocando una parada en el ciclo celular G₁ e induciendo a los genes que intervienen en la reparación del DNA. Si resulta imposible reparar el DNA, p53 conducirá a la célula hacia la apoptosis, controlando a la proteína bcl-2 que es un inhibidor de la apoptosis¹⁹.

En caso de alteración del gen p53, el DNA dañado no puede ser reparado, las mutaciones se convierten en fijas cuando la célula se divide y las células entran en un camino sin retorno que las lleva a la transformación maligna.

La capacidad de p53 para controlar la apoptosis en respuesta a la alteración del DNA tiene ciertas implicaciones terapéuticas prácticas. La radiación y la quimioterapia, los dos tipos de tratamientos más frecuentes del cáncer, ejercen sus efectos induciendo una lesión del DNA y la consiguiente apoptosis¹⁷.

La conclusión es que los tumores que conservan genes p53 normales tienen mayores probabilidades de responder a estos tratamientos que los portadores de genes p53 mutantes. Por el contrario, los tumores que suelen ser portadores de mutaciones de p53, son relativamente resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia.

2.1.2 Antecedentes del Problema

Segev²³ estudió un número de anormalidades moleculares en asociación con la progresión desde tejido normal tiroideo a adenomas benignos, bien diferenciado y cáncer tiroideo epitelial anaplásico. El modelo de la progresión para el carcinoma tiroideo no ha sido probado, pero la evidencia sugiere que un proceso molecular evolutivo está envuelto, sobre todo en el desarrollo de los cánceres tiroideos foliculares.

Stoopen-Margain E²¹ realizó un estudio en el Centro Médico ABC donde se efectuaron 156 cirugías tiroideas, 22 (14.1%) de ellas fueron por neoplasias foliculares. A dieciocho (81.81%) pacientes se les realizó estudio transoperatorio; de éstos, diez (55.55%) casos fueron reportados como neoplasia folicular, cinco (27.77%) como adenoma folicular y dos (11.11%) como carcinoma folicular. Diecinueve (86.36%) de los diagnósticos definitivos correspondieron a neoplasias benignas y tres (13.63%) malignas. La correlación entre los casos que se diagnosticaron como carcinoma o adenoma folicular fue perfecta.

Almudevar E¹⁰ demostró las diferencias estadísticas en los adenomas y carcinomas foliculares con el Ki-67 (MIB-1).

La proteína p53 no aparecía en los adenomas, pero se mostró en esos carcinomas con diferenciación histológica mayor. Se estableció una relación con la edad mayor, tamaño más grande y progresión del tumor. La proteína bcl-2 era alta en la tiroides normal, en los adenomas y en los carcinomas disminuye en correlación con la diferenciación histológica, y totalmente desaparece en los carcinomas anaplásico.

Tzen CY¹¹ examinó los rasgos moleculares del adenoma atípico, analizando genes p53 en 2 adenomas atípicos y 12 lesiones de control (6 adenomas foliculares típicos y 6 carcinomas foliculares). Descubrió mutaciones de p53 en las células bizarras de los adenomas atípicos, pero no en las células foliculares. Ambos adenomas atípicos mostraron una mutación del punto idéntico en codon 273 (CGT-->CAT), una mutación común en varios cánceres humanos, incluso el carcinoma anaplásico de la tiroides. Este hallazgo apoya que el adenoma folicular atípico es un precursor de carcinoma anaplásico y sugiere que el "adenoma atípico" no debería usarse para expresar el diagnóstico incierto acerca de la naturaleza de la lesión.

Song Y¹² estudió el papel de gen p53 en la carcinogénesis de carcinomas tiroideos y la correlación entre el gen p53 y las características clínico-patológicas del cáncer. Mediante PCR se detectó las mutaciones puntuales del gen p53 en los exones 7, 8 en un 32.3% (10/31) de los carcinomas tiroideos. La frecuencia de mutaciones era significativamente más alta en el grupo de la recaída que en el grupo de la no recaída (P <0.01). Ninguna diferencia estadísticamente significativa se encontró en la mutación del p53 relacionando a la metástasis, tipo histológico y diferenciación (el P > 0.05). Estos datos sugieren que la mutación de gen p53 puede jugar un papel importante en el carcinoma tiroideo y se asocian con el pronóstico de carcinoma tiroideo.

Czyz W¹³ investigó sesenta y dos adenomas foliculares de tiroides por inmuno-histoquímica, para la expresión de p53, MDM2 y proteínas del bcl-2. El producto del gen MDM2 se ha descrito en el tejido epitelial maligno, y vuelve inactivo el crecimiento y el efecto supresor de proteína de p53. Algunos núcleos en dos adenomas (3.2%) expresaron positivamente para p53 y todos los casos eran fuertemente positivos para bcl-2 y MDM2. Concluyendo que la proteína p53 no se sobreexpresa en los adenomas foliculares, mientras MDM2 y bcl-2 si.

Farid P¹⁴ investigó veinte cinco tumores tiroideos por inmunohistoquímica para la expresión de p53, bax y bcl-2. En nueve adenomas la proporción de p53 en las células positivas eran 5.7%, mientras que para bax era 13.3% y 41.7% para bcl-2 en las células del tumor. En seis carcinomas foliculares p53 fue positivo en 71.1%, mientras que en bax y bcl-2 constituyeron 3.4% y 2.5%, respectivamente. Concluyeron que la determinación de p53, bax y bcl-2 en los tumores tiroideos puede contribuir a la diferenciación entre los adenomas y carcinomas foliculares.

Muller-Hocker J¹⁵ analizó factores pertinentes de transformación en las neoplasias oncocíticas de tiroides, expresión de p53, Ki-67, y el bcl-2, en los carcinomas (n = 17) y comparó con resultados obtenidos en los adenomas (n = 20). La proteína p53 se encontró en 75% de los adenomas (15 de 20) y 88% de los carcinomas (15 de 17). Ocho de 17 de los carcinomas (47%), pero sólo 3 de 20 adenomas (15%), mostró focalmente p53 en más de 10% de las células. La expresión de Ki-67 también difirió significativamente entre los adenomas y carcinomas. La bcl-2 mostró una reacción constantemente positiva en el tejido de tiroides normal. En contraste, la proteína del bcl-2 no se descubrió en la mayoría de los adenomas (70%) y carcinomas (76%). En conclusión, la proteína p53 y Ki-67 es más prevalente en los carcinomas que en los adenomas de tiroides, indicando que estos factores pueden ser involucrados en la progresión de neoplasias en la tiroides. En cambio, la pérdida de bcl-2 parece ser un evento temprano en la formación de neoplasias de la tiroides. Su importancia para la transformación maligna es, sin embargo, incierta.

2.1.3 Fundamentos

Glándula Tiroides

La glándula tiroides destaca entre los órganos que forman el sistema endocrino por su tamaño y localización superficial. Está formada por dos grandes lóbulos laterales y unidos por un istmo relativamente fino y se localiza por debajo y por delante de la laringe.

El peso de la tiroides adulto normal es de 15 a 20 gramos. La glándula posee una rica red capilar dependiente de las arterias tiroideas superior e inferior. La tiroides se divide en lobulillos

formados por unos 20 a 40 folículos dispuestos de manera homogénea. El tamaño de los folículos puede ser uniforme o variable, se encuentran revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico bajo, y están ocupados por la tiroglobulina.

La glándula tiroides es uno de los órganos con mayor capacidad de respuesta del organismo, de manera que responde a muchos tipos de estímulos y se encuentra en un estado de adaptación constante.

NEOPLASIAS DEL TIROIDES

El nódulo tiroideo es un engrosamiento bien delimitado con la palpación, en una glándula tiroidea que es aparentemente normal. La incidencia de los nódulos palpables en la población adulta en los Estados Unidos es del 2-4%, aunque esta cifra es mayor en las regiones de bocio endémico. Los nódulos únicos son unas cuatro veces más frecuentes en las mujeres que en los varones y su incidencia aumenta a lo largo de toda la vida.

Desde un punto de vista clínico, la posibilidad de una enfermedad neoplásica es un motivo importante de preocupación en los pacientes con nódulos tiroideos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de los nódulos solitarios de la tiroides son lesiones benignas, bien adenomas foliculares, o bien lesiones localizadas no neoplásicas (por ej: hiperplasia nodular, quiste simple o focos de tiroiditis). Cuando son nódulos neoplásicos, más del 90% de las veces corresponden a adenomas. Por el contrario, los carcinomas de la tiroides son raras y constituyen menos del 1% de los nódulos solitarios, con un número total de 15000 casos nuevos cada año (en Estados Unidos).

ADENOMAS

Los adenomas de tiroides son lesiones tumorales únicas y bien delimitadas. Derivan del epitelio folicular, y pueden clasificarse según su tamaño o por la presencia de folículos, así como por el tipo y grado de celularidad.

Los adenomas coloides simples (macrofoliculares), que son los más frecuentes, son muy parecidos al tejido tiroideo normal. Los restantes recapitulan estadios de la embriogénesis de tiroides normal y comparten características arquitecturales con los carcinomas foliculares.

Clínicamente, puede resultar difícil distinguirlos de los focos de hiperplasia folicular y de los carcinomas foliculares. Numerosos estudios confirman que los adenomas no son precursores del cáncer, salvo en casos excepcionales.

Patogenia.- En la patogenia de los adenomas tiroideos es importante la función del receptor de TSH, miembro de las siete familias de receptores transmembrana acoplados a la proteína G. El receptor de TSH se une de manera preferente a la subunidad de la proteína Gs estimulante que, a su vez, se une al nucleótido guanina, activando la adenilato ciclasa. El aumento de niveles intracelulares del cAMP, un segundo mensajero, activan genes que controlan la producción de hormona tiroidea y la proliferación de células del epitelio de tiroides.

Las mutaciones somáticas de algunos de los componentes de este sistema de señalización producen una estimulación crónica de la vía del cAMP, generando células que adquieren una ventaja de crecimiento. Se produce así una expansión clonal de células epiteliales específicas, que conduce a la formación de adenomas tiroideos monoclonales de funcionamiento autónomo.

En el 12-38% de los adenomas tiroideos se identifican mutaciones somáticas en Gs α . Dichas mutaciones inducen la activación constitutiva de la cascada del cAMP, simulando una estimulación por TSH exagerada de las células foliculares. Las mutaciones de este componente de transducción de la señal se descubrieron primero en los adenomas somatotrofos hipofisarios.

En el receptor de tirotropina se identificaron también distintas mutaciones que producen una activación constitutiva, y dichos cambios estructurales incrementan asimismo la producción de cAMP independiente de la tirotropina. En conjunto, parece que las mutaciones inductoras de la activación constitutiva de la cascada del cAMP son la causa de una gran proporción (50-75%) de los adenomas tiroideos que funcionan de manera autónoma.

Morfología.- El adenoma tiroideo típico es una lesión única, esférica, encapsulada y bien delimitada del parénquima tiroideo que la rodea. El diámetro promedio de los adenomas foliculares es de unos 3 cm, pero pueden medir desde muy pequeño hasta 10 cm de diámetro.

En piezas recién extirpadas, el adenoma protruye sobre la superficie de corte y comprime a la tiroides adyacente. Dependiendo de su celularidad y de su contenido en coloide, el color oscila entre el grisáceo y rojo parduzco. Es frecuente encontrar áreas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos.

Las células neoplásicas se encuentran separados del parénquima adyacente por una cápsula intacta y bien definida. El estudio cuidadoso de la integridad de la cápsula es importante para establecer la distinción entre los adenomas foliculares y los carcinomas foliculares bien diferenciados.

Microscópicamente, las células suelen formar folículos de aspecto homogéneo que contienen coloide. Según el grado de diferenciación de los folículos y el contenido coloide de los mismos, se distinguen varios tipos histológicos de adenomas: macrofoliculares (coloides simples), microfoliculares (fetales), embrionarios (trabeculares). De células de Hürthle (oxífilos, oncocíticos), adenomas atípicos y adenomas con papilas.

Los *adenomas coloides* son lesiones con grandes folículos llenos de coloide y revestido por epitelio aplanado. Los *adenomas fetales* tienen numerosos folículos pequeños y bien desarrollados, revestidos por epitelio aplanado y ampliamente separado por un abundante estroma laxo. Otros tienen folículos de tamaño normal revestidos por células cúbicas, con escaso tejido conjuntivo interfolicular.

Los *adenomas trabeculares* están formados por grupos de células que forman cordones o trabéculas entre los que sólo se encuentran algunos folículos pequeños y abortivos. Citológicamente, las células epiteliales muestran pocas variaciones en su morfología citoplasmática y nuclear.

En casos raros, los adenomas están compuestos por células fusiformes que se disponen en grupos densos y muestran discretas variaciones del tamaño y la morfología de sus núcleos. Estas lesiones son llamados adenomas de células fusiformes o *adenomas atípicos*.

Sin embargo, en general, el término *adenoma atípico* se reserva para los adenomas foliculares que muestran cierto pleomorfismo y variabilidad en el tamaño de sus células y núcleos. El pleomorfismo puede ser tan marcado que se confunda con el observado en el carcinoma folicular, y es muy probable que muchas lesiones atípicas sean, en realidad, carcinomas foliculares bien diferenciados.

Otro variante raro es el *adenoma de células de Hürthle*, formado por células grandes, eosinófilas y granulares, idénticas a las observadas en algunas otras lesiones no neoplásicas del tiroides (por ej: en la Tiroiditis de Hashimoto).

Una última variedad es el llamado *adenoma papilar*, caracterizado por proyecciones papilares hacia el interior de grandes espacios foliculares o quísticos. Estas papilas pueden ser largas o ramificadas y muestran ciertas variaciones en su morfología celular y debe sospecharse de un posible carcinoma papilar encapsulado.

Manifestaciones Clínicas.- Muchos adenomas tiroideos se manifiestan como tumoración indolora que suele descubrirse durante una exploración física sistemática. Los tumores de mayor tamaño pueden causar síntomas locales, como dificultad para la deglución.

La mayoría de los adenomas captan menos yodo radiactivo y con menor avidéz que el parénquima tiroideo normal. Por tanto, en la gammagrafía con yodo radiactivo, los adenomas aparecen como *nódulos fríos* en relación con el tiroides que los rodea. Hasta el 10% de los nódulos fríos son malignos. Por el contrario, es raro que los nódulos calientes lo sean.

En una minoría de los casos, los adenomas pueden ser hiperfuncionantes, produciendo signos y síntomas de hipertiroidismo. Estos adenomas tienen una secreción hormonal autónoma e inhiben la liberación de tirotrópina, por lo que el tejido tiroideo extranodular entra en reposo. En los estudios de imagen con yodo radiactivo, los adenomas hiperfuncionantes aparecen como nódulos calientes en comparación con el parénquima tiroideo que los rodea, que carece de estimulación por la tirotrópina. Aunque en teoría son autónomos, algunos adenomas dependen hasta cierto punto de la TSH y es posible inducir su regresión administrando hormonas tiroideas y suprimiendo de este modo la secreción de TSH.

Otras técnicas utilizadas en el estudio preoperatorio de los adenomas son la ecografía y la punción aspiración con aguja fina. Las presuntas lesiones de adenoma del tiroides suelen ser extirpadas quirúrgicamente y el diagnóstico definitivo de adenoma se establece tras un cuidadoso estudio histológico de la pieza reseçada. Las pruebas disponibles en la actualidad indican que los carcinomas de tiroides nacen de *novo* y que los adenomas no sufren transformación maligna.

CARCINOMA FOLICULAR

Los carcinomas foliculares ocupan el segundo lugar en cuanto a frecuencia dentro del cáncer de tiroides y representa el 10-20% de todos ellos. En general, tienden a afectar a mujeres de una edad más avanzada que los carcinomas papilares con una incidencia máxima en los decenios quinto y sexto de la vida. Esta incidencia es mayor en las regiones donde existe déficit de yodo en la dieta, lo que indica que, en algunos casos, el bocio nodular puede predisponer al desarrollo de la neoplasia. No existen pruebas concluyentes de que los carcinomas foliculares se originen en adenomas preexistentes.

Morfología.- Los carcinomas foliculares son nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser lesiones infiltrantes. Las lesiones muy bien delimitadas son extraordinariamente difíciles de distinguir de los adenomas foliculares a simple vista. Los de mayor tamaño pueden penetrar en la cápsula e infiltrar mucho más allá de la cápsula del órgano, afectando a los tejidos cervicales adyacentes.

Al corte tienen un color gris, bronceado o rosado y cuando contienen grandes folículos llenos de coloides, pueden ser algo translúcidos. A menudo se encuentran alteraciones degenerativas, como fibrosis central y focos de calcificación.

Microscópicamente, la mayoría de los carcinomas foliculares están formados por células bastante uniformes, que se disponen en pequeños folículos ricos en coloides y que muestran un gran parecido con el tiroides normal. En otros casos, la diferenciación folicular es menos evidente. En algunos tumores predominan células con grandes citoplasmas eosinófilos y granulares (células de Hurthle). En cualquier caso, sea cual sea el patrón, los núcleos no tienen las características típicas del carcinoma papilar y no hay cuerpos de psamoma. Es importante señalar la ausencia de estos detalles, ya que algunos carcinomas papilares pueden estar formados casi en su totalidad por folículos. Las lesiones foliculares en las que las características nucleares son las típicas de los carcinomas papilares deben ser consideradas como pertenecientes a este grupo.

La infiltración amplia del parénquima tiroideo adyacente hace obvio el diagnóstico de carcinoma, pero en muchos casos la infiltración puede limitarse a foco microscópico de la cápsula o a una invasión vascular. Cuando esto ocurre, puede ser necesario hacer un amplio muestreo histológico para diferenciar el carcinoma de un adenoma. Cuando se encuentra infiltración tanto de la cápsula como de los vasos, alrededor de la mitad de los pacientes tienen también metástasis a distancia. Cuando existe una clara extensión del tumor más allá de la cápsula e infiltración vascular, la proporción de metástasis se acerca al 75%.

Es menos frecuente que los carcinomas foliculares tengan una arquitectura trabecular o que formen capas sólidas de células poligonales o fusiformes. En general, en estos casos suelen encontrarse algunos folículos abortivos. Las células de estas variantes pueden tener tamaños y formas algo más irregulares, aunque la anaplasia importante es rara.

Otra variante está formada por células eosinófilas oxífilas, con citoplasma abundante y núcleos redondeados u ovales relativamente uniformes, es decir, células muy similares a las de Hurthle. A pesar de la variabilidad citológica, el comportamiento biológico de todos los patrones de carcinoma folicular es similar.

Manifestaciones clínicas.- Los carcinomas foliculares se manifiestan como nódulos indoloros de crecimiento lento. Lo más frecuente es que sean nódulos fríos en las gammagrafías, aunque algunas lesiones mejor diferenciadas pueden ser hiperfuncionantes, ya que captan el yodo radiactivo y aparecen como nódulos calientes.

Los carcinomas foliculares tienen escasa tendencia a infiltrar los vasos linfáticos, por lo que la afectación de los ganglios linfáticos es relativamente rara, por el contrario, la infiltración de los vasos sanguíneos es más frecuente y los tumores se propagan a los huesos, los pulmones, el hígado y otras localizaciones viscerales.

El pronóstico depende del tamaño de la lesión primaria, de la presencia o ausencia de infiltración vascular y capsular y, hasta cierto punto, del grado de anaplasia. Los carcinomas foliculares se tratan con lobulectomía o con tiroidectomía subtotal.

Como las lesiones bien diferenciadas pueden responder al estímulo de la TSH, habitualmente se administra hormona tiroidea tras la cirugía para inhibir la producción endógena de TSH. Los tumores con amplia invasión se tratan con tiroidectomía total seguida de la administración de yodo radiactivo. Las metástasis bien diferenciadas pueden captar el yodo radiactivo, lo que se aprovecha para identificarlas y seguirlas.

2.1.4 Formulación del problema

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LA EXPRESIÓN DE p53 Y bcl-2, Y LAS NEOPLASIAS FOLICULARES DE TIROIDES DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE 1998-2003?

2.2 Hipótesis

LA EXPRESION DE p53 Y bcl-2 EN LAS NEOPLASIAS FOLICULARES DE TIROIDES ESTA DETERMINADA POR SU NATURALEZA BENIGNA: ADENOMA, Y MALIGNA: CARCINOMA

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

- Determinar la relación existente entre la expresión de p53 y bcl-2, y las neoplasias foliculares de tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998-2003

2.3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas de las neoplasias foliculares de tiroides: adenomas y carcinomas
- Evaluar las características anátomo-patológicas de los adenomas y carcinomas foliculares de tiroides
- Determinar la expresión de p53 y bcl-2 en los adenomas y carcinomas foliculares de tiroides
- Relacionar la expresión de p53 y bcl-2, y los adenomas y carcinomas foliculares de tiroides, de acuerdo a las características clínicas y anatomopatológicas.

CAPITULO IV

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

El tipo de estudio es observacional

3.2 Diseño de Investigación

El diseño de investigación es descriptivo, longitudinal y retrospectivo-prospectivo

3.3 Población y Muestra del Estudio

Población en estudio

Todos los especímenes quirúrgicos, que hacen un total de 557, producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo recibidos por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 1998-2003.

Muestra

- Muestra:

Todos los especímenes quirúrgicos producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo con diagnóstico de adenoma ó carcinoma folicular en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 1998-2003.

- Tamaño muestral

Durante los años 1998-2003, se diagnosticaron 92 casos de adenomas y 18 casos de carcinoma folicular en los especímenes quirúrgicos producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo. Con estos datos el tamaño muestral se consideró en 100 casos.

Se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Tumores que correspondan a adenoma ó carcinoma folicular

- Que procedan de pacientes sometidos a cirugías en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Además se tomaron los siguientes criterios de exclusión:

- Tumores que correspondan a lesiones localizadas no neoplásicas de la tiroides por ejemplo: hiperplasia nodular, quiste simple o focos de tiroiditis; además de carcinoma papilar, carcinoma medular y carcinoma anaplásico de la tiroides.
- Que procedan de pacientes sometidos a cirugías en otros hospitales y cuyas piezas quirúrgicas no fueron procesados por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

3.4 Variables de Estudio

3.4.1 Independiente

Adenoma Folicular
Carcinoma Folicular

3.4.2 Dependiente

Expresión de p53
Expresión de bcl-2

3.4.3 Interviniente

Edad
Sexo
Características Anátomo-Patológicas

3.5 Operacionalización de Variables

3.5.1 Definición operacional de las variables

Adenoma Folicular

- Definición conceptual.- Neoplasia benigna caracterizada por una lesión única, esférica, encapsulada y bien delimitada del parénquima tiroideo que la rodea.
- Definición operacional.- Citológicamente las células epiteliales muestran escasas variaciones en su morfología citoplasmática y nuclear, pero fundamentalmente no infiltran la cápsula ni hay invasión vascular.

Carcinoma Folicular

- Definición conceptual.- Neoplasia maligna caracterizada por nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser lesiones infiltrantes.
- Definición operacional.- Citológicamente está formado por células bastante uniformes, que fundamentalmente infiltran la cápsula y/o hay invasión vascular.

Expresión de p53

- Definición conceptual.- Inmunorreactividad a la proteína p53, a través de la marcación con anticuerpo anti p53 en las células neoplásicas.
- Definición operacional.- En la observación con microscopía de luz a x400, se establecerá como p53 positivo cuando el núcleo de las células neoplásicas sean teñidos.

Expresión de bcl-2

- Definición conceptual.- Inmunorreactividad a la proteína bcl-2, a través de la marcación con anticuerpo anti bcl-2 en las células neoplásicas.
- Definición operacional.- En la observación con microscopía de luz a x400, se establecerá como bcl-2 positivo cuando el citoplasma de las células neoplásicas sean teñidos.

Edad

- Definición conceptual.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la toma de muestra.
- Definición operacional.- Número de años de vida del paciente.

Sexo

- Definición conceptual.- Característica sexual de una persona, determinado por su fenotipo.
- Definición operacional.- Característica morfológica masculino o femenino determinado por los caracteres sexuales primarios y secundarios.

3.5.2 Escala de Operacionalización de la variable

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	CRITERIOS DE MEDICIÓN
Adenoma Folicular	Cápsula Tumoral	Infiltración tumoral (-)	Cápsula tumoral intacta
	Vasos Sanguíneos	Invasión Tumoral (-)	Vasos Sanguíneos normales
Carcinoma Folicular	Cápsula Tumoral	Infiltración tumoral (+)	Cápsula tumoral infiltrado por tumor
	Vasos Sanguíneos	Invasión Tumoral (+)	Vasos Sanguíneos invadido por tumor
Expresión de p53	Inmunorreactividad	Negativo	Ninguno
		Positivo (+)	Ocasionales Células
		Positivo (++)	Hasta 1/3 de Células
		Positivo (+++)	Más de 1/3 de Células
Expresión de bcl-2	Inmunorreactividad	Negativo	Negativo
		Positivo (+)	Ocasionales Células
		Positivo (++)	Hasta 1/3 de Células
		Positivo (+++)	Más de 1/3 de Células
Edad	Años de vida	Nº de años	Años cumplido
Sexo	Característica Sexual	Masculino	Masculino
		Femenino	Femenino

3.6 Técnica y Método de Trabajo

Método:

Por observación directa con microscopio óptico, se evaluaron las láminas con tinción de hematoxilina y eosina, e inmunohistoquímica para p53 y bcl-2 tanto de los casos de adenoma ó carcinoma folicular.

Instrumento:

Se utilizó un formulario para cada caso, en el cual se consignan todas las variables evaluadas en el presente estudio, con sus categorías (a cada categoría se le asignó un código numérico).

3.7 Recolección de datos

Procedimiento:

Una vez seleccionadas los casos de estudio se procedió a recabar los datos de las características clínicas y anatómo-patológicas y se anotaron en la ficha de recolección de datos.

La evaluación del tipo histológico se realizó a través de los cortes teñidos con hematoxilina y eosina. De los cortes del tumor se tomó el área más representativa, al cual se le realizó tinciones de inmunohistoquímica para p53 y bcl-2

Para la determinación de la inmunorreactividad a p53 se realizó a través de la marcación con anticuerpo monoclonal anti proteína p53, Clona DO-7, DAKO, Código M7001.

Para la determinación de la inmunorreactividad a bcl-2 se realizó a través de la marcación con anticuerpo monoclonal anti proteína bcl-2, Clona 100, BIOGENE Ab 287M.

En ambos casos, previamente, se utilizó un kit de inmunodetección LSAB2, HRP, DAKO, y luego de la marcación con p53 y bcl-2 se observó con microscopía de luz a x400.

Se estableció como p53 y bcl-2 positivo cuando los núcleos y citoplasmas, respectivamente, se tiñeron en las células tumorales.

En los casos de inmunorreactividad positiva, se clasificó cuantitativamente en:

- "(+)" cuando tiñeron ocasionales células tumorales
- "(++)" cuando tiñeron hasta 1/3 de las células tumorales y
- "(+++)" cuando tiñeron más de 1/3 de las células tumorales.

3.8 Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos obtenidos en la ficha de recolección fueron codificados en una matriz de datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 14.0; colocando las variables numéricas por su valor y las variables cualitativas por sus códigos.

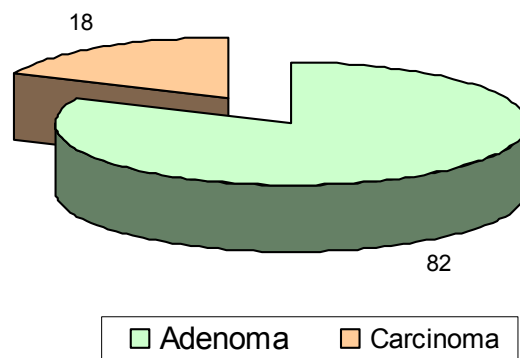
CAPITULO V

RESULTADOS

5.1 Características Clínicas

Gráfico N° 01

Total de Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 01 muestra:

La totalidad de las neoplasias foliculares que se sometieron a presente estudio, haciendo un total de 100 especímenes quirúrgicos producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo, de los cuales 82 son adenomas foliculares y 18 carcinomas foliculares

Tabla N° 01

Tipos Histológicos según Grupo Etáreo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Edad	Tipo Histológico			
	Adenoma folicular		Carcinoma folicular	
	Número	%	Número	%
Menores de 30 años	8	9.8%		
30 a 40 años	17	20.7%	6	33.3%
40 a 50 años	22	26.8%	4	22.2%
50 a 60 años	19	23.2%	4	22.2%
Mayores de 60 años	16	19.5%	4	22.2%
Total	82	100.0%	18	100.0%

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

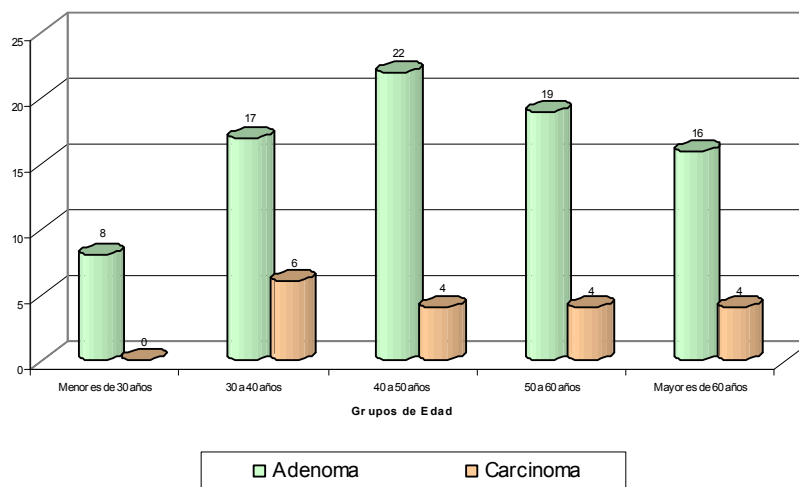
La Tabla N° 01 muestra:

La totalidad de las neoplasias foliculares diferenciándoles el tipo histológico según el Grupo Etáreo; en los que se aprecia, que la mayoría de los adenomas foliculares, el 26.8%, se encuentra entre los 40 a 50 años, seguido del 23.2% de los 50 a 60 años, y que juntos representa el 50% del total de los adenomas.

En el carcinoma folicular en grupo etáreo mas frecuente, 33.3%, es de los 30 a 40 años y grupos etáreos mayores a éste tiene igual porcentaje; no encontrándose ningún caso antes de los 30 años.

Gráfico N° 02

Tipos Histológicos según Grupo Etéreo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 02 muestra:

La comparación de las neoplasias foliculares, tanto adenoma como carcinomas, en los diferentes grupos etéreos, resaltándose que los adenomas predominan entre los 40 a 50 años y que los carcinomas predomina entre los 30 a 40 años.

Resaltándose que entre ambos tipos histológicos, los adenomas mantienen una diferencia proporcional en todos los grupos etéreos frente a los carcinomas

Tabla N° 02

Tipo Histológico según Sexo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Sexo	Tipo Histológico			
	Adenoma folicular		Carcinoma folicular	
	Número	%	Número	%
Masculino	15	18.3%	2	11.1%
Femenino	67	81.7%	16	88.9%
Total	82	100.0%	18	100.0%

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

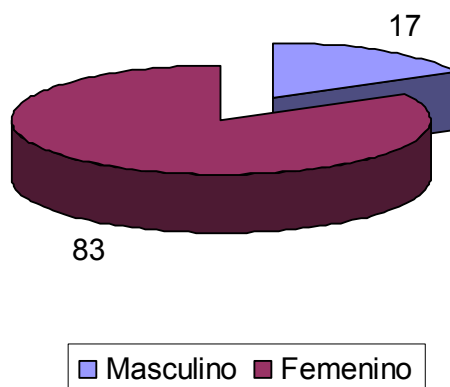
La Tabla N° 02 muestra:

La totalidad de las neoplasias foliculares distribuidas por su tipo histológico según el sexo de los pacientes que se sometieron a resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo, en los que se evidencia que el sexo femenino predomina en ambos tipos histológicos, siendo 81.7% en los adenoma y 88.9% en los carcinomas.

El sexo masculino solo representa el 18.3% en los adenomas y 11.1% en los carcinomas, del total de la muestra.

Gráfico N° 03

Sexo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



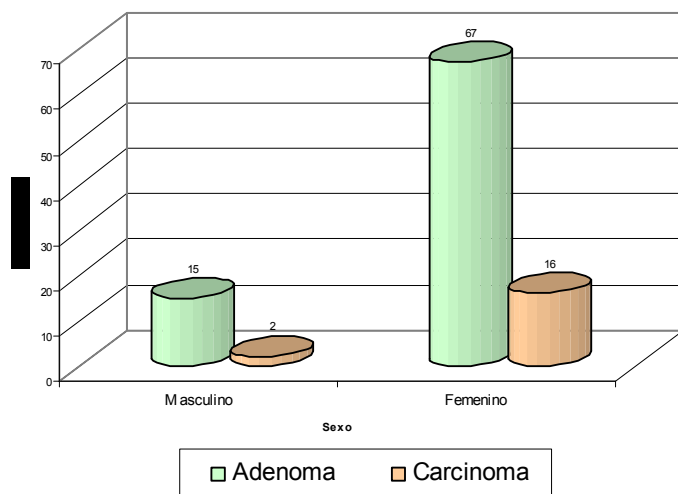
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 03 muestra:

El total de de la neoplasia foliculares distribuidas según el sexo de los pacientes que se sometieron a resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo, en los que se observa el predominio del sexo femenino sobre el masculino en una proporción diferenciada.

Gráfico N° 04

Tipo Histológico según Sexo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 04 muestra:

La comparación de los tipos histológicos de las neoplasias foliculares según el sexo, que resalta la diferencia existente entre ambos sexos y el predominio marcado del sexo femenino en ambos tipos histológicos.

5.2 Características Anatomopatológicas

Tabla N° 03

Tipos Histológicos según Características Histopatológicas comunes de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Características histopatológicas comunes a adenoma y carcinoma		Tipo Histológico			
		Adenoma folicular		Carcinoma folicular	
		N°	%	N°	%
Localización Tumoral	Lóbulo derecho	45	54.9	6	33.3
	Lóbulo izquierdo	32	39.0	11	61.1
	Istmo	3	3.7	-	-
	ambos lóbulos e istmo	1	1.2	1	5.6
	ambos lóbulos	1	1.2	-	-
Actividad Mitótica	Ninguna mitosis	81	98.2	6	33.3
	Mitosis leve a moderado	1	1.2	12	66.7
Tamaño Tumoral	Tumor menor de 3 cm	41	50.0	8	44.4
	Tumor mayor de 3 cm	41	50.0	10	55.6
Necrosis Tumoral	Ausente	80	97.6	15	83.3
	Necrosis focal	2	2.4	2	11.1
	Necrosis extensa	-	-	1	5.6
Encapsulación	Totalmente encapsulado	82	100	9	50.0
	Parcialmente encapsulado	-	-	5	27.8
	No encapsulado	-	-	4	22.2
Tiroides no Tumoral	Sin alteraciones	48	58.5	-	-
	Hiperplasia nodular	3	3.7	1	5.6
	Tiroiditis linfocítica	8	9.8	9	50.0
	Tiroiditis de Hashimoto	1	1.2	1	5.6
	Fibrosis	5	6.1	1	5.6
	Bocio multinodular	10	12.2	3	16.6
	Otros	7	8.5	3	16.6

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 03 muestra:

Las características histopatológicas comunes a ambos tipos histológicos, en los que se aprecia que el 54.9% de los adenomas se encuentran en el lóbulo derecho de la tiroides y el 61.1% de los carcinomas se encuentran en el lóbulo izquierdo de la tiroides. En cuanto a la actividad mitótica de las neoplasias el 98.2% no se encontró en los adenomas, mientras que el 66.7% de los carcinomas presentó mitosis leve a moderada.

En el tamaño tumoral no hubo diferencia en los adenomas (50% c/u) pero ligera diferencia entre los carcinomas (55.6% frente a 44.4%) y predomina la ausencia de necrosis en ambos tipos histológicos. En los carcinomas el 50% se encontró totalmente encapsulado y estuvo asociado a tiroiditis linfocítica, mientras que en los adenomas el 58.5% no presenta alteraciones asociadas a la neoplasia

Tabla N° 04

Características Histopatológicas de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Características histopatológicas de los carcinomas		Carcinoma	
		N°	%
Grado Histológico	Bien diferenciado	7	38.9
	Medianamente diferenciado	9	50.0
	Pobremente diferenciado	2	11.1
Actividad Mitótica	Ninguna mitosis	6	33.3
	Mitosis leve a moderado	12	66.7
Necrosis Tumoral	Ausente	15	83.3
	Necrosis focal	2	11.1
	Necrosis extensa	1	5.6
Encapsulación	Totalmente encapsulado	9	50.0
	Parcialmente encapsulado	5	27.8
	No encapsulado	4	22.2
Infiltración capsular	Infiltración focal	11	61.1
	Infiltración extensa	7	38.9
Invasión de vasos sanguíneos	No identificado	14	77.8
	Invasión local	3	16.6
	Invasión extensa	1	5.6
Extensión extratiroidea	No hay evidencia	16	88.9
	Extensión tumoral presente	2	11.1
Borde quirúrgicos	Libre de neoplasia	12	66.7
	Comprometido por tumor	6	33.3

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 04 muestra:

Las características histopatológicas de los carcinomas foliculares de tiroides, donde el 50% es medianamente diferenciado según el grado histológico, el 83.3% no presenta necrosis tumoral y en un 5% de los casos se encontró que estaban totalmente encapsulado.

Al evaluar la infiltración capsular, se evidencia que el 61.1% presenta infiltración focal y en el 38.9% de las neoplasia la infiltración es extensa. En cuanto a los vasos sanguíneos, en el 77.8% no se confirmó la invasión por la neoplasia, presentando solo el 16.6% una invasión focal y el 5.6% invasión extensa de los vasos sanguíneos.

En el 88.9% no hubo extensión de la neoplasia fuera de la tiroides, y en el 66.7% los bordes quirúrgicos de las piezas operatorias no estaban comprometidos por la neoplasia

5.3 Características Inmunohistoquímicas

Tabla N° 05

Inmunorreactividad de bcl-2 y p53 según Tipo Histológico de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Tipo Histológico	Inmunorreactividad para bcl-2				Inmunorreactividad para p53				Total
	(-)	%	(+)	%	(-)	%	(+)	%	
Adenoma Folicular	14	17.1	68	82.9	56	68.3	26	31.7	82
Carcinoma Folicular	11	61.1	7	38.9	5	27.8	13	72.2	18
Total	25	25.0	75	75.0	61	61.0	39	39.0	100

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 05 muestra:

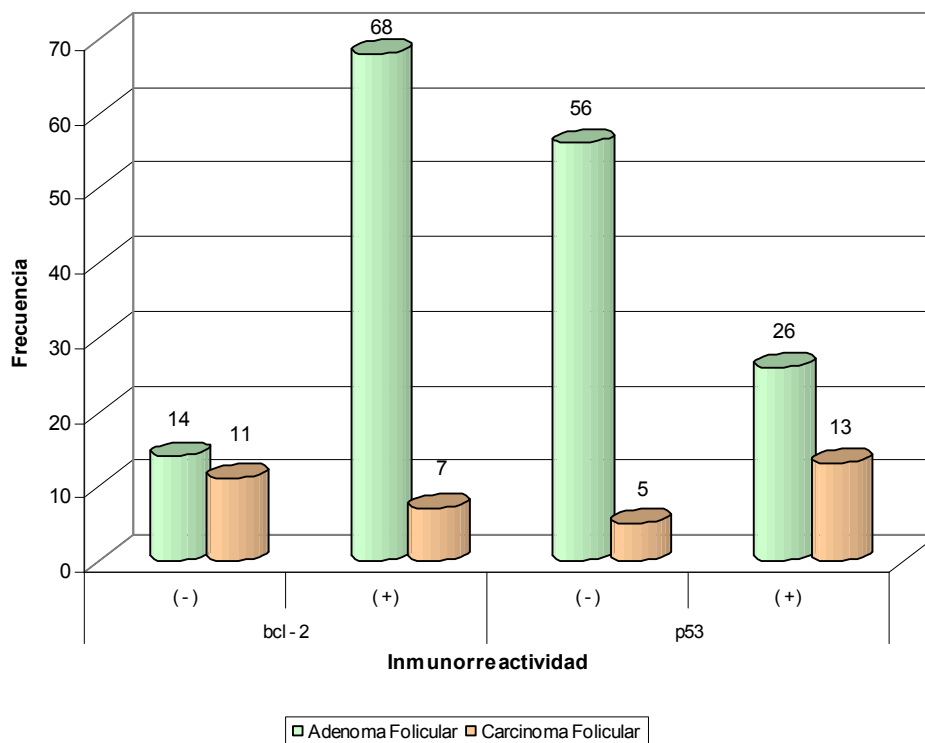
La inmunorreactividad obtenida para bcl-2 y p53 según el tipo histológico: adenoma y carcinoma.

Observamos que en el bcl-2 la positividad, 82.9%, predomina en los adenomas foliculares; mientras que el 61.1% de las muestras son negativos para bcl.2 en los carcinomas.

En cuanto a la Inmunorreactividad para p53, el 68.3% es negativo en los adenomas foliculares; mientras que en los carcinomas predomina los positivos en un 72.2%.

Gráfico N° 05

Inmunorreactividad de bcl-2 y p53 según Tipo Histológico de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 05 muestra:

La comparación entre adenomas foliculares y carcinomas foliculares según su inmunorreactividad.

En los adenomas foliculares, se aprecia el predominio existente en bcl.2 positivo (68/82) y p53 negativo (53/82); mientras que en los carcinomas foliculares hay un predominio en p53 positivo (13/18) y bcl-2 negativo (11/18).

5.4 Relación entre las características del estudio

Tabla N° 06

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Grupo Etéreo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Edad	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Menores de 30 años	-	8	8	-	-	-	-	-
30 a 40 años	3	14	13	4	2	4	2	4
40 a 50 años	5	17	14	8	3	1	-	4
50 a 60 años	5	14	11	8	4	-	2	2
Mayores de 60 años	1	15	10	6	2	2	1	3
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 46.81 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (4) \leq 9.488$$

Ho = El tipo histológico no está influenciado por la edad

Ha = El tipo histológico está influenciado por la edad

La Tabla N° 06 muestra:

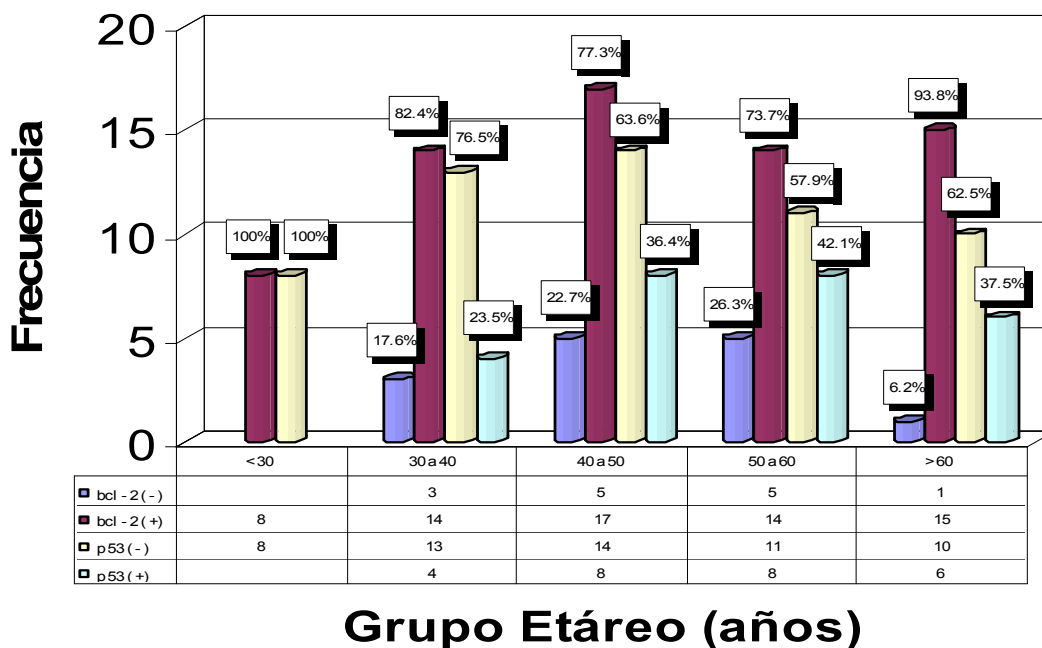
La relación existente entre el tipo histológico y los grupos etéreos demostrándose que en los adenomas, el bcl-2 positivo y el p53 negativo, predominan en todos los grupos etéreos

En los carcinomas, si bien es cierto, que en forma total, el bcl-2 negativo predomina sobre los bcl-2 positivos, pero en cada grupo etéreo no hay un patrón definido; y con el p53, en forma total predominan los positivos sobre los negativos, manteniendo ese predominio en todos los grupos etéreos

Al aplicar Chi cuadrado para demostrar la influencia de la edad sobre los totales de los tipos histológicos (adenomas o carcinomas), se concluye que **se rechaza la hipótesis nula**, por tanto **es estadísticamente significativa la influencia de la edad en los tipos histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides**.

Gráfico N° 06

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Grupo Etáreo de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

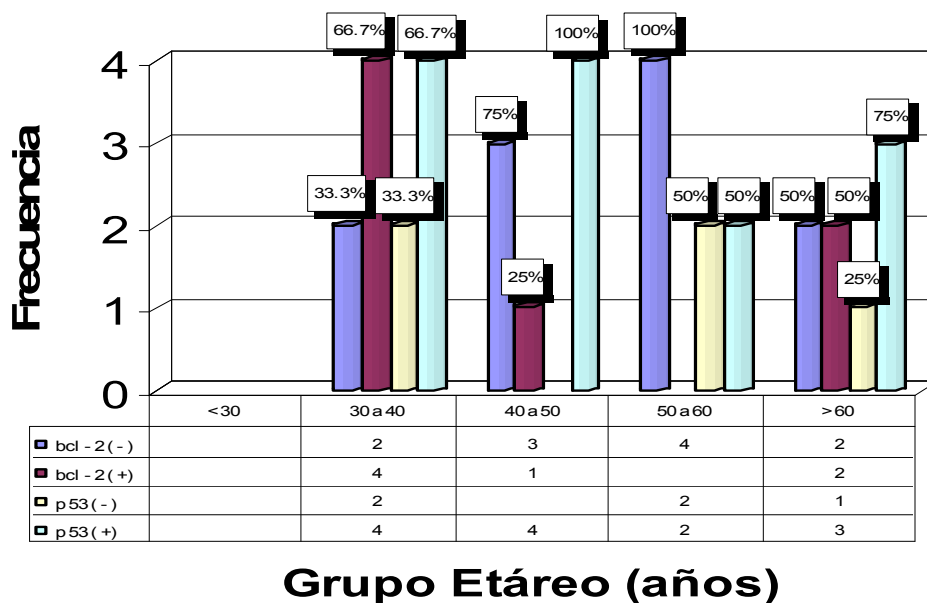
El Gráfico N° 06 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares de acuerdo a los grupos etáreos, en ella podemos observar que en menores de 30 años el 100% es bcl-2 positivo y p53 negativo, manteniendo la misma tendencia entre los 30 y 40 años donde el 82.4 % es bcl-2 positivo y el 76.5 es p53 negativo.

En los demás grupos etáreos la positividad de bcl-2 sigue predominado llegando hasta el 93.8 en los mayores de 60 años; y la negatividad del p53 también predomina pero en menor proporción llegando a sólo 57.9% entre los 40 a 50 años.

Gráfico N° 07

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Grupo Etáreo de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 07 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo a los grupos etáreos, donde se aprecia que en bcl-2 no existe un patrón definido, llegando al 100% de bcl-2 negativo entre los 50 y 60 años, y por otro lado predomina bcl-2 positivo con 66.7% entre los 30 a 40 años, e inclusive mantiene un equilibrio del 50% (negativo y positivo) en los mayores de 60 años.

En cuanto a la inmunorreactividad de p53, la positividad mantiene su predominio en los grupos etáreos llegando al 100% entre los 40 a 50 años, excepto entre los 50 a 60 años que hay un 50% para lo positivo y negativo.

Tabla N° 07

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Sexo de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Sexo	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Masculino	3	12	10	5		2		2
Femenino	11	56	46	21	11	5	5	11
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 19.27 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (1) \leq 3.841$$

H_0 = El tipo histológico no está influenciado por el sexo

H_A = El tipo histológico está influenciado por el sexo

La Tabla N° 07 muestra:

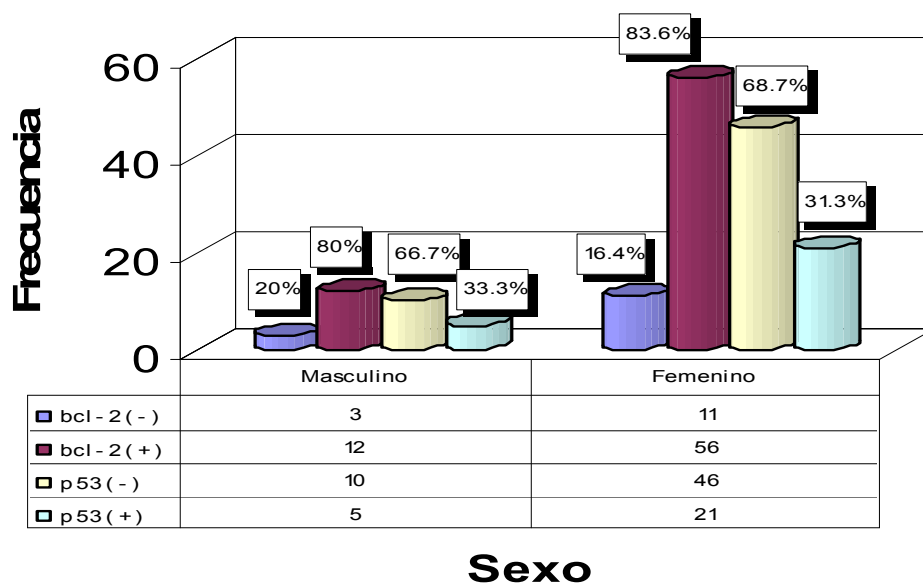
La relación existente entre el tipo histológico y el sexo, evidenciándose que tanto en adenomas foliculares y en los carcinomas foliculares existe un predominio del sexo femenino.

En números totales, en los adenomas predomina el bcl-2 positivo y el p53 negativo, manteniendo esa diferencia en ambos sexo; y en los carcinomas el bcl-2 tiene un patrón paradójico lo positivo es frecuente en los masculinos y lo negativo es frecuente en los femeninos, mientras que en a inmunorreactividad de p53 existe predominio de lo positivo sobre lo negativo.

Si estos totales sometemos a un análisis de Chi cuadrado planteando las hipótesis estadísticas descritas, **se rechaza la hipótesis nula** y por tanto, **es estadísticamente significativa afirmar que el tipo histológico está influenciado por el sexo.**

Gráfico N° 08

Inmuno-reactividad para bcl-2 y p53 según Sexo de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

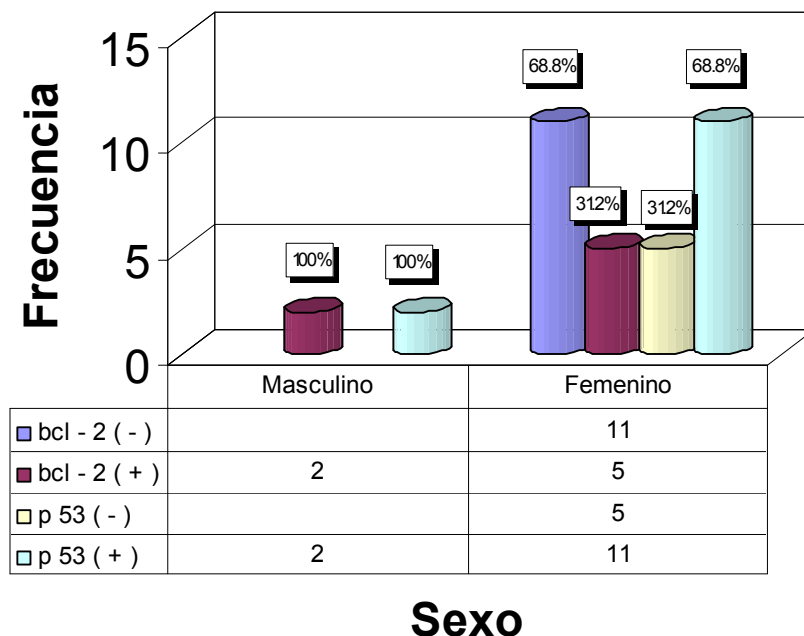
El Gráfico N° 08 muestra:

La inmunoreactividad de bcl-2 y p53 en los adenoma foliculares de acuerdo al sexo, evidenciando que bcl-2 positivo predomina sobre bcl-2 negativo, siendo 83-6% en los femeninos y 80% en los masculinos.

En la inmunoreactividad de p53, predomina p53 negativo sobre p53 positivo en ambos sexo, llegando al 68.7% en los femeninos y al 66.7% en los masculinos

Gráfico N° 09

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Sexo de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 09 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo al sexo; en ella podemos apreciar que en bcl-2 hay un patrón paradójico porque en los masculinos predomina lo positivo (100%) y en los femeninos predomina bcl-2 negativo (68.8%).

En la inmunorreactividad de p53, si existe un patrón de predominio de los positivos sobre p53 negativo, siendo 100% en los masculinos y 68.8% en los femeninos.

Tabla N° 08

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Localización Tumoral de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Localización Tumoral	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Lóbulo derecho	10	35	34	11	2	4	1	5
Lóbulo izquierdo	3	29	17	15	8	3	4	7
Istmo	-	3	3	-	-	-	-	-
ambos lóbulos e istmo	-	1	1	-	1	-	-	1
ambos lóbulos	1	-	1	-	-	-	-	-
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 17.39 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (4) \leq 9.488$$

H_0 = El tipo histológico no es influenciado por la localización tumoral

H_A = El tipo histológico está influenciado por la localización tumoral

La Tabla N° 08 muestra:

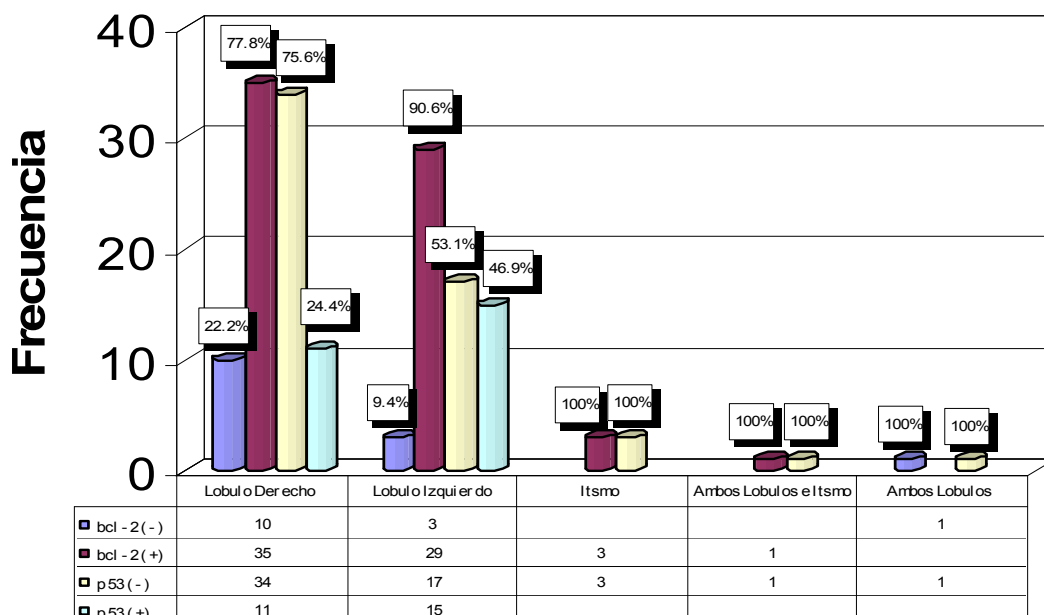
La relación existente entre el tipo histológico (adenoma y carcinoma) de acuerdo a localización tumoral en la tiroides, evidenciándose que el predominio de localización de los tumores fueron en los lóbulos derecho e izquierdo.

En números totales en los adenomas foliculares el bcl-2 positivo son más frecuentes en comparación con bcl-2 negativo, y el p53 negativo es más frecuente que el positivo. Mientras que en los carcinomas foliculares tiene un comportamiento inverso, es decir hay un predominio de bcl-2 negativo en comparación con bcl-2 positivo y el p53 positivo es más frecuente que el p53 negativo.

Si analizamos la totalidad de adenoma y carcinoma y su relación con la localización tumoral mediante Chi cuadrado, teniendo como hipótesis estadística lo planteado, podemos afirmar que **se rechaza la hipótesis nula**, por tanto **es estadísticamente significativa la influencia de la localización tumoral en el tipo histológico**.

Gráfico N° 10

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Localización Tumoral de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Localización Tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

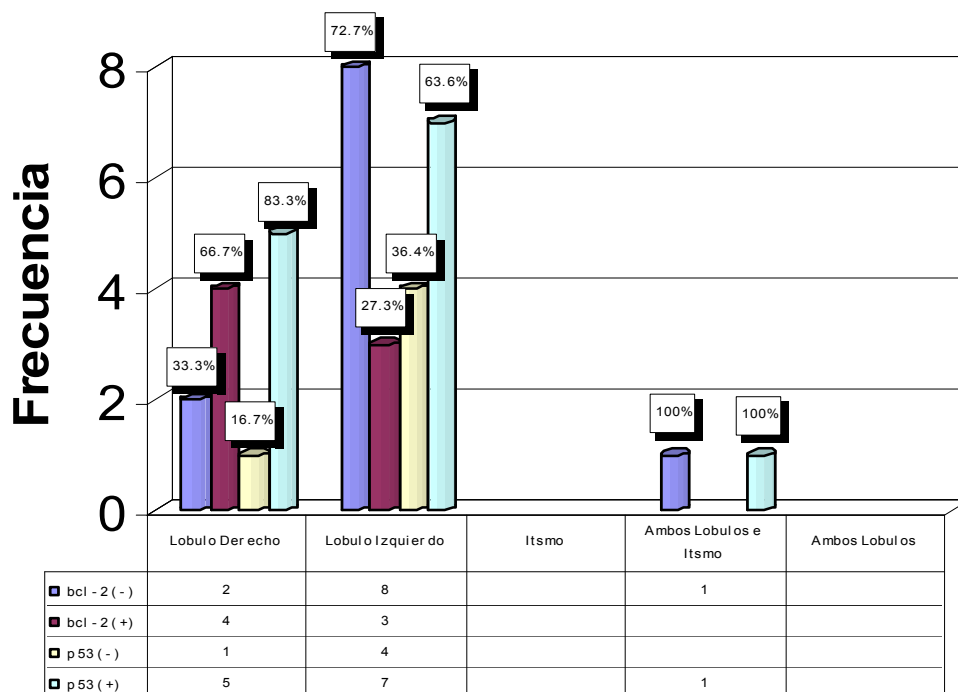
El Gráfico N° 10 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenoma foliculares de acuerdo a la localización tumoral, donde podemos apreciar que bcl-2 positivo predomina en las diferentes localizaciones llegando al 90.6% en el lóbulo izquierdo y 77.8% en el lóbulo derecho.

En la inmunorreactividad de p53 existe predominio de lo negativo sobre p53 positivo en las diferentes localizaciones, siendo 75.6% en el lóbulo derecho y 53.7% en el lóbulo izquierdo.

Gráfico N° 11

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Localización Tumoral de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Localizacion Tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 11 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares de acuerdo a las localizaciones tumorales, apreciándose que en cuanto a bcl-2 existe un patrón paradójico porque en el lóbulo derecho predomina el bcl-2 positivo con 66.7%, mientras que en el lóbulo izquierdo predomina el bcl-2 negativo con 72.7%.

En la inmunorreactividad de p53 si existe patrón definido de predominio de p53 positivo, siendo el 83.3% en el lóbulo derecho y el 63.6% en el lóbulo izquierdo.

Tabla N° 09

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Grado Histológico de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Grado Histológico	Carcinoma folicular								Total
	Inmunorreactividad para bcl-2				Inmunorreactividad para p53				
	(-)	%	(+)	%	(-)	%	(+)	%	
Bien diferenciado	2	28.6	5	71.4	2	28.6	5	71.4	7
Medianamente diferenciado	7	77.8	2	22.2	1	11.1	8	88.9	9
Pobremente diferenciado	2	100.0	-	-	2	100.0	-	-	2
Total	11	61.1	7	38.9	5	27.8	13	72.2	18

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 09 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares según el grado histológico, que evidencia que las neoplasias pobremente diferenciadas son negativas a bcl-2 y p53 en su totalidad, mientras que en los restantes grados histológicos, en el bcl-2 el resultado es controversial porque predomina el bcl-2 positivo (71.4%) en los bien diferenciado y predomina el bcl-2 negativo (77.8%) en los medianamente diferenciado

En la inmunorreactividad de p53, predomina el p53 positivo tanto en los bien diferenciado (71.4%) como en los medianamente diferenciado (88.9%)

No es posible someter a evaluación estadística toda vez que no existen datos en los adenomas por ser neoplasia benigna, y los grados histológicos sólo se dan en neoplasia maligna.

Tabla N° 10

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Actividad Mitótica de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Actividad Mitótica	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Ninguna mitosis	14	67	55	26	3	3	1	5
Mitosis leve a moderado	-	1	1	-	8	4	4	8
Mitosis marcada	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 55.9 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (1) \leq 3.841$$

Ho = El tipo histológico no es influenciado por la actividad mitótica

Ha = El tipo histológico está influenciado por la actividad mitótica

La Tabla N° 10 muestra:

La relación existente entre el tipo histológico (adenoma y carcinoma) de las neoplasias foliculares de tiroides de acuerdo a su actividad mitótica, donde evidenciamos que no existe mitosis marcada tanto en adenomas como en carcinomas.

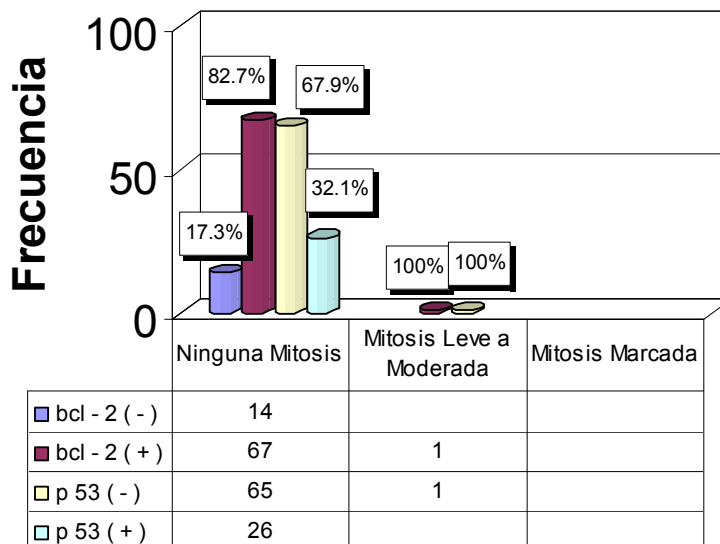
En los adenomas foliculares se aprecia el predominio de la ausencia de mitosis, teniendo como inmunorreactividad más frecuente a bcl-2 positivo y a p53 negativo, y con igual tendencia cuando se evalúa la presencia de mitosis leve a moderada en los adenomas foliculares.

En los carcinomas foliculares los resultados totales indican que predominan el bcl-2 negativo y el p53 positivo, manteniendo esa tendencia cuando se aprecia la neoplasia que no presentan mitosis y en las que presentan mitosis leve a moderado.

En el análisis de Chi cuadrado a los totales del tipo histológico de acuerdo a la actividad mitótica, considerando las hipótesis estadísticas planteadas, podemos afirmar que **se rechaza la hipótesis nula**, por tanto **es estadísticamente significativa la influencia que ejerce la actividad mitótica en el tipo histológico de las neoplasias foliculares**.

Gráfico N° 12

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Actividad Mitótica de las Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Actividad Mitótica

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

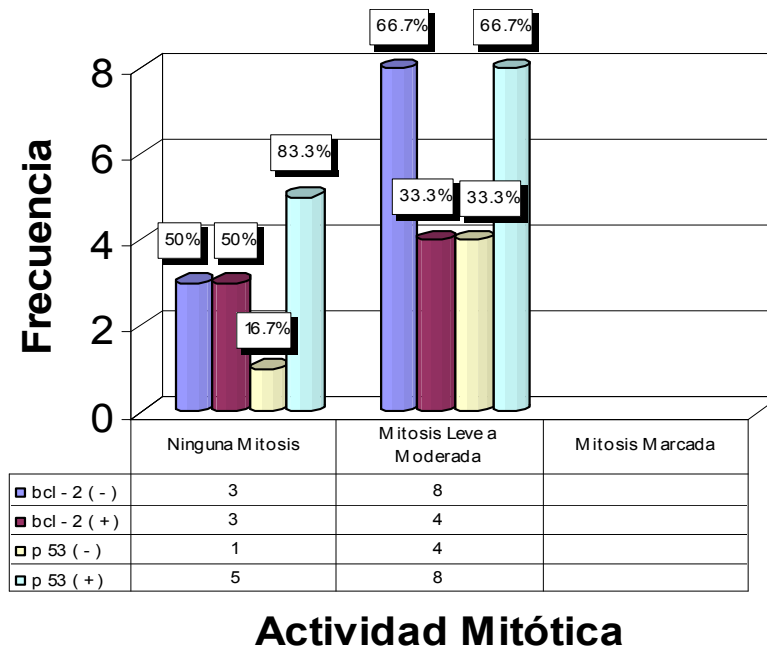
El Gráfico N° 12 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los adenomas foliculares según la actividad mitótica, donde se puede apreciar el predominio de bcl-2 positivo, 82.7%, sobre el bcl-2 negativo, en las neoplasias que no presentan ninguna mitosis.

En la inmunorreactividad de p53 de los adenomas foliculares, observamos que en las neoplasias que presentan mitosis leve a moderado, el p53 negativo predomina, 67.9%, sobre el p53 positivo, 32.7%.

Gráfico N° 13

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Actividad Mitótica de las Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 13 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares según la actividad mitótica, donde se aprecia que la presencia de mitosis leve a moderada es más frecuente frente a las neoplasias que no presenta mitosis.

En la inmunorreactividad de bcl-2, se aprecia el predominio de bcl-2 negativo, 66.7% frente a bcl-2 positivo 33.3% en los que presentan mitosis leve a moderado; mientras que, en los que no presentan mitosis no existen diferencia entre bcl-2 positivo y negativo (50% cada uno)

En la inmunorreactividad de p53 existe predominio de los positivos frente a p53 negativo, siendo 66.7% en los que presentan mitosis leve a moderada; y 83.3% en los que no presentan ninguna mitosis.

Tabla N° 11

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Tamaño Tumoral de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Tamaño Tumoral	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Tumor menor de 3 cm	4	37	29	12	5	3	2	6
Tumor mayor de 3 cm	10	31	27	14	6	4	3	7
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 0.84 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (1) \leq 3.841$$

H_0 = El tipo histológico no está influenciado por el tamaño tumoral

H_A = El tipo histológico está influenciado por el tamaño tumoral

La Tabla N° 11 muestra:

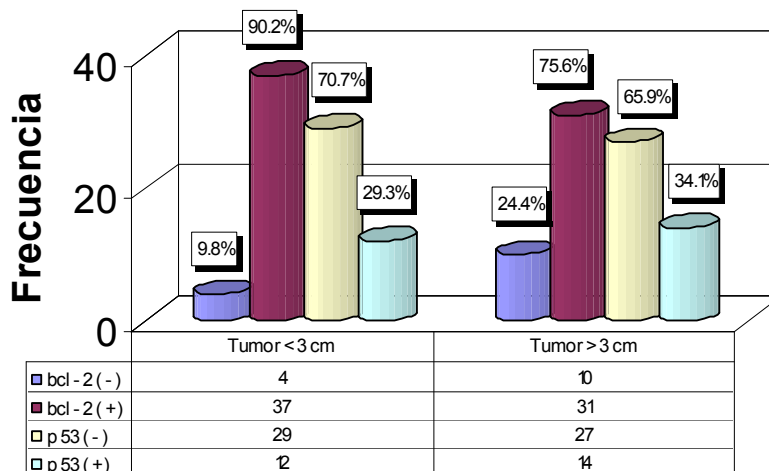
La relación existente entre los tipos histológicos (adenoma y carcinoma) con inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de acuerdo al tamaño tumoral, donde se aprecia que en el total los adenomas presentan predominio de bcl-2 positivo y p53 negativo, manteniéndose la diferencia en los tamaños tumorales menor de 3 cm y mayor de 3 cm.

En los carcinomas foliculares, en el total, el comportamiento es inverso, es decir predomina el bcl-2 negativo y p53 positivo, manteniéndose también la diferencia en los tamaños tumorales menor de 3 cm y mayor de 3 cm.

Si analizamos mediante el Chi cuadrado el total de los tipos histológicos de acuerdo al tamaño tumoral, y planteando las hipótesis estadísticas descritas, podemos afirmar que **se acepta la hipótesis nula**, lo que quiere decir que los datos se deben al azar; por tanto **el tamaño tumoral no influye en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides.**

Gráfico N° 14

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Tamaño Tumoral de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Tamaño Tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

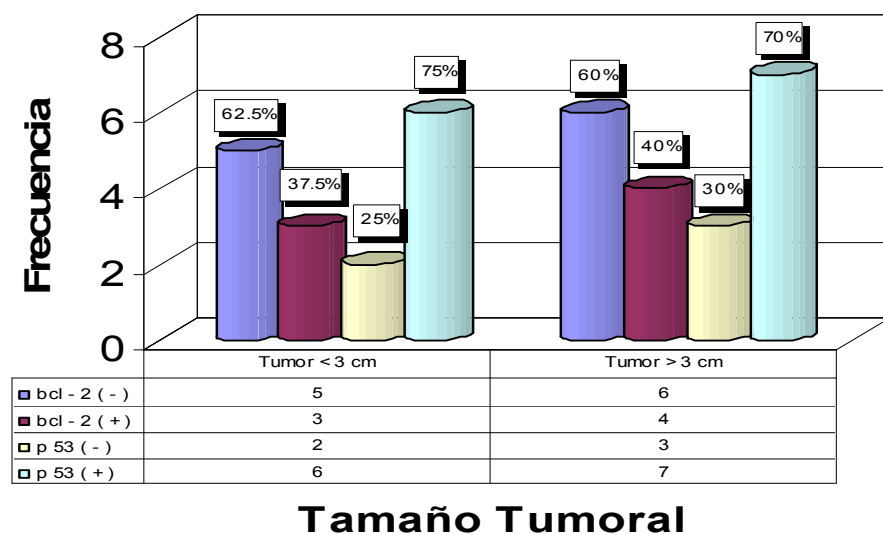
El Gráfico N° 14 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los adenomas foliculares de acuerdo al tamaño tumoral, donde se observa que predomina el bcl-2 positivo tanto en los tumores menores de 3 cm (90.2%) como en los tumores mayores de 3 cm (75.6%).

En la inmunorreactividad de p53 es más frecuente p53 negativo, tanto en los tumores menores de 3 cm con 70.7%, como en los tumores mayores de 3 cm con 65.9%.

Gráfico N° 15

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Tamaño Tumoral de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 15 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinoma foliculares de acuerdo al tamaño tumoral, en la que se aprecia el predominio de bcl-2 negativo sobre el bcl-2 positivo, tanto en los tumores menores de 3 cm con 62.5%, como en los tumores mayores de 3 cm con 60%.

En la inmunorreactividad de p53 se aprecia predominio de p53 positivo sobre p53 negativo, tanto en los tumores menores de 3cm con 75%, como con los tumores mayores de 3 cm con 70%.

Tabla N° 12

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según
Necrosis Tumoral de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Necrosis tumoral	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Ausente	13	67	54	26	9	6	4	11
Necrosis focal	1	1	2	-	2	-	1	1
Necrosis extensa	-	-	-	-	-	1	-	1
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 7.61 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (2) \leq 5.991$$

H_0 = El tipo histológico no está influenciado por la necrosis tumoral

H_A = El tipo histológico está influenciado por la necrosis tumoral

La Tabla N° 12 muestra:

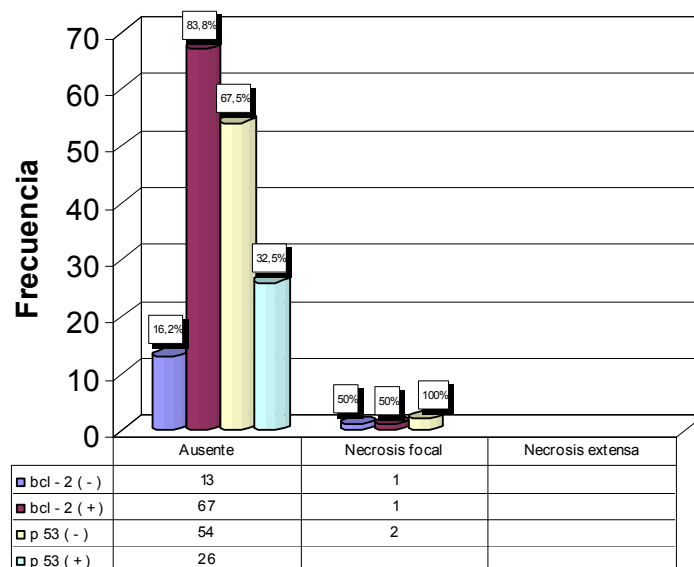
La relación existente entre los tipos histológicos (adenoma y carcinoma) con inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de acuerdo a la necrosis tumoral, en la que podemos apreciar que tanto en los adenomas como en los carcinomas es mas frecuente la ausencia de necrosis.

En los adenomas predomina a inmunorreactividad de bcl-2 positivo y el p53 negativo, mientras que en los carcinomas predomina el bcl-2 negativo y el p53 positivo, en cifras totales.

Cuando analizamos mediante Chi cuadrado los totales de los tipos histológicos según la necrosis tumoral, de acuerdo a las hipótesis estadísticas planteadas, podemos afirmar que **se rechaza la hipótesis nula**, por tanto **es estadísticamente significativa la influencia de la necrosis tumoral en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides**.

Gráfico N° 16

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Necrosis Tumoral de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Necrosis Tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

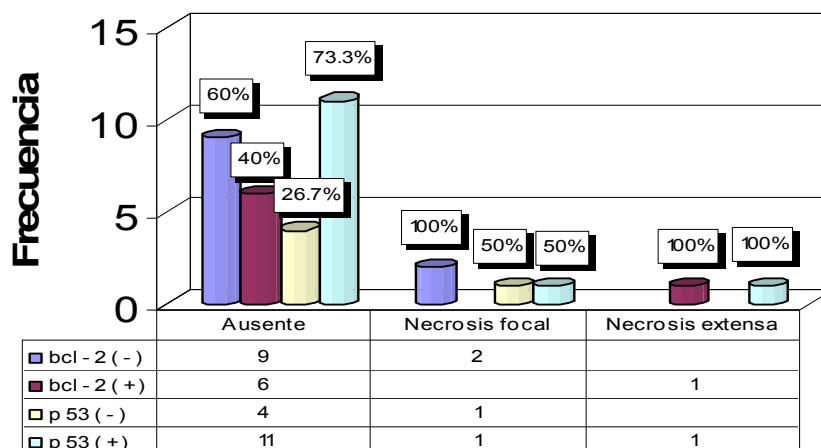
El Gráfico N° 16 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares de acuerdo a la necrosis tumoral, donde podemos apreciar que en cuanto a bcl-2 predomina lo positivo con 83.8% en las neoplasias que no presentan necrosis tumoral y no existe diferencia (50% cada uno) en las neoplasias que tienen necrosis focal.

En la inmunorreactividad de p53 existe un predominio de p53 negativo tanto en los tumores que no presentan necrosis tumoral (87.5%) como en los tumores que presentan necrosis focal (100%)

Gráfico N° 17

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Necrosis Tumoral de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Necrosis Tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 17 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo a la necrosis tumoral, evidenciándose que en el bcl-2 los tumores que no presentan necrosis predomina el bcl-2 negativo con 60% y también con 100% en los tumores que presentan necrosis focal, sin embargo en los tumores que presentan necrosis extensa predomina el bcl-2 positivo con 100%.

En la inmunorreactividad de p53 predomina el p53 positivo tanto en los tumores que no presentan necrosis con 73.3%, como en los tumores con necrosis extensa con 100%, pero en los tumores con necrosis focal no existe diferencia (50% cada uno)

Tabla N° 13

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Encapsulación de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Encapsulación	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Totalmente encapsulado	14	68	56	26	5	4	2	7
Parcialmente encapsulado	-	-	-	-	4	1	1	4
No encapsulado	-	-	-	-	2	2	2	2
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 45.05 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (2) \leq 5.991$$

La Tabla N° 13 muestra:

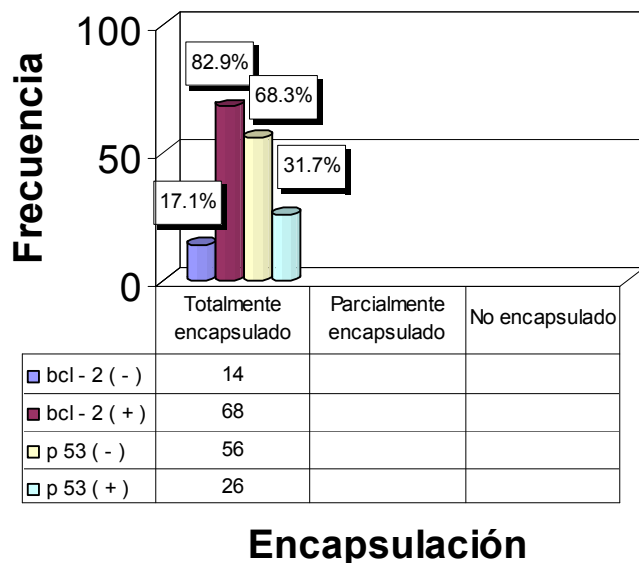
La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los tipos histológicos (adenomas y carcinomas) de acuerdo a la encapsulación del tumor. En los adenomas foliculares, que por definición deben estar totalmente encapsulados, se aprecia que presenta un predominio de bcl-2 positivo sobre bcl-2 negativo y p53 negativo sobre p53 positivo.

En los carcinomas foliculares, la inmunorreactividad es inverso a los adenomas, es decir predomina bcl-2 negativo sobre los bcl-2 positivo y p53 positivo sobre p53 negativo, manteniendo ese predominio en los totalmente encapsulado como en los parcialmente encapsulado, mientras que en los tumores no encapsulado no existe diferencia en bcl-2 y p53.

No es posible someter a análisis estadístico, toda vez que los adenomas foliculares por definición deben ser totalmente encapsulados, para ser considerados como tal;

Gráfico N° 18

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Encapsulación de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



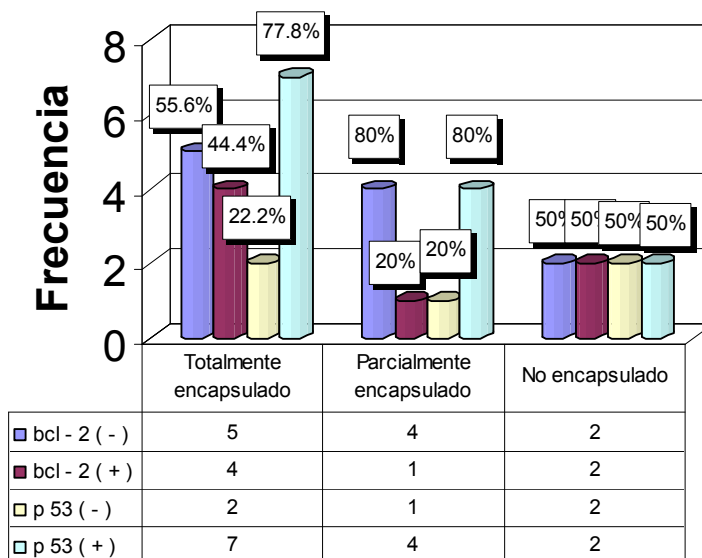
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 18 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares que se encuentran totalmente encapsulados, evidenciándose el predominio de bcl-2 positivo con 82.9%, y el predominio de p53 negativo con 68.3%.

Gráfico N° 19

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Encapsulación de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Encapsulación

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 19 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo a la encapsulación de los tumores, evidenciándose el predominio de bcl-2 negativo y p53 positivo.

En los tumores totalmente encapsulados predomina el bcl-2 negativo con 55.6% y el p53 positivo con 77.7%, y en los tumores parcialmente encapsulados también predomina el bcl-2 negativo con 80% y el p53 positivo con 80%; mientras que en los tumores no encapsulados no existe diferencia tanto para bcl-2 como para p53 (50% cada uno).

Tabla N° 14

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Infiltración Capsular de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Infiltración capsular	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
No identificado	14	68	56	26	-	-	-	-
Infiltración focal	-	-	-	-	7	4	3	8
Infiltración extensa	-	-	-	-	4	3	2	5
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 14 muestra:

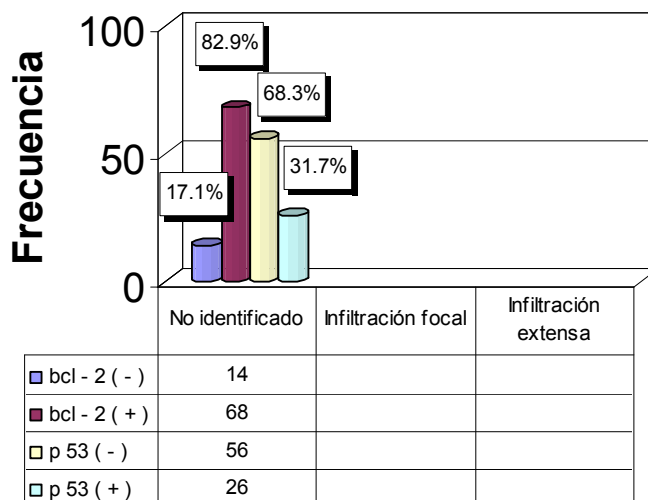
La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los tipos histológicos (adenomas y carcinomas) según la infiltración capsular, donde se aprecia que, por definición, los adenomas no presentan infiltración capsular y los carcinomas deben tener por lo menos una infiltración capsular focal.

Entonces en los adenomas predomina los bcl-2 positivo y p53 negativo, mientras que en los carcinomas, es inversamente, es decir predomina el bcl-2 negativo y p53 positivo.

No es posible someter a análisis estadístico esta característica histopatológica por cuanto la infiltración capsular define el tipo histológico de adenoma folicular o carcinoma folicular.

Gráfico N° 20

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Infiltración Capsular de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Infiltración Capsular

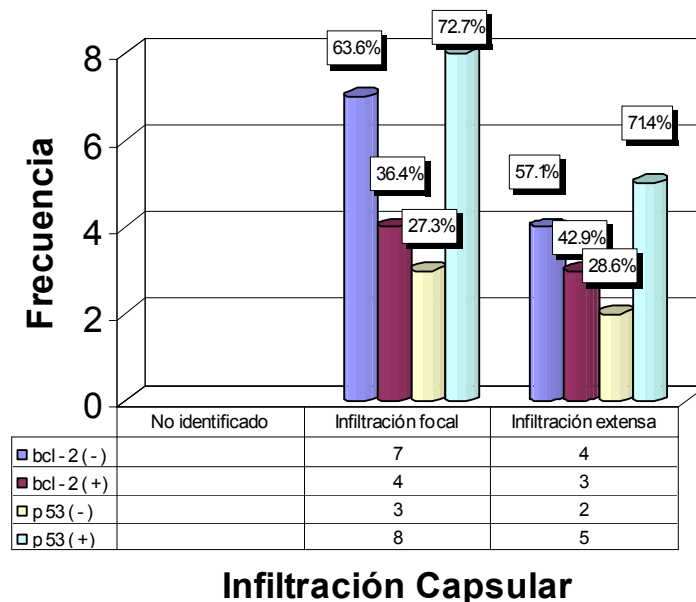
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 20 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas que por definición no presenta infiltración capsular, y donde se puede apreciar el predominio de bcl-2 positivo con 82.9%, y el predominio de p53 negativo con 68.3%.

Gráfico N° 21

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Infiltración Capsular de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 21 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares según la infiltración capsular, donde observamos que en los tumores con infiltración capsular focal predomina el bcl-2 negativo con 63.6% y predomina el p53 positivo con 72.7%.

En los tumores con infiltración capsular extensa tiene el mismo patrón predominando el bcl-2 negativo con 57.1% y también predomina el p53 positivo con 71.4%.

Tabla N° 15

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según
Invasión de Vasos Sanguíneos de las Neoplasias Foliculares de
Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante
1998 - 2003

Invasión de Vasos sanguíneos	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
No identificado	14	68	56	26	7	7	2	12
Invasión focal	-	-	-	-	3	-	2	1
Invasión extensa	-	-	-	-	1	-	1	-
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 15 muestra:

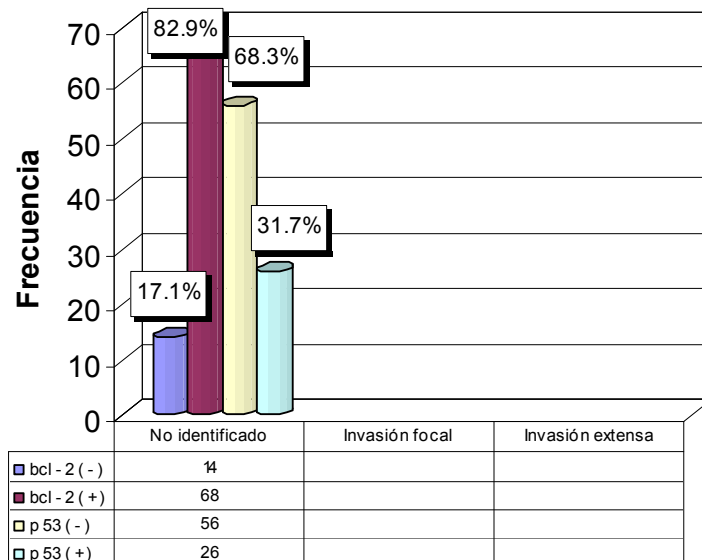
La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los tipos histológicos (adenomas y carcinomas) de acuerdo a la invasión tumoral a los vasos sanguíneos, y por definición los adenomas no deben presentarlo para ser considerado como tal.

En los adenomas predomina el bcl-2 positivo y el p53 negativo, mientras que en los carcinomas es inversamente, es decir predomina el Bce.-2 negativo y el p53 positivo.

No es posible someter a análisis estadístico esta característica anátomo-patológica, toda vez que su presencia define el tipo histológico.

Gráfico N° 22

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Invasión de Vasos Sanguíneos de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Invasión de Vasos Sanguíneos

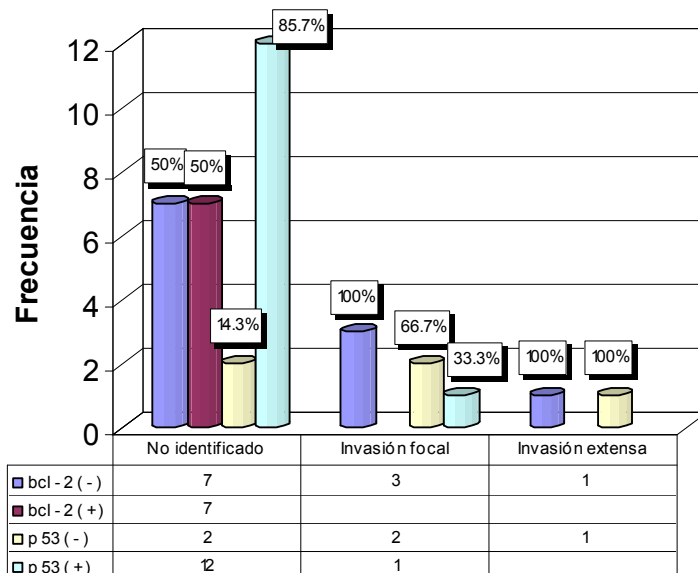
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 22 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares que por definición no presentan invasión tumoral de vasos sanguíneos, y se evidencia el predominio de bcl.-2 positivo con 82.9% y el predominio de p53 negativo con 68.3%.

Gráfico N° 23

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Invasión de Vasos Sanguíneos de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Invasión de Vasos Sanguíneos

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 23 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo a la invasión tumoral de vasos sanguíneos, donde se puede apreciar que no existe un patrón definido tanto en bcl-2 como en p53

En los tumores donde no se evidenció la invasión vascular no existe diferencia para bcl-2 (50% cada uno), mientras que predomina el p53 positivo con 85.7%.

En los tumores que presentan invasión focal predomina el bcl-2 negativo (100%) y el p53 negativo (66.7%); y en los tumores con invasión sanguínea extensa presenta el mismo comportamiento, con predominio de bcl-2 negativo (100%) y p53 negativo (100%); evidenciándose comportamiento paradójico.

Tabla N° 16

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Extensión Extratiroidea de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Extensión extratiroidea	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
No hay evidencia	14	68	56	26	9	7	4	12
Extensión tumoral presente	-	-	-	-	2	-	1	1
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 16 muestra:

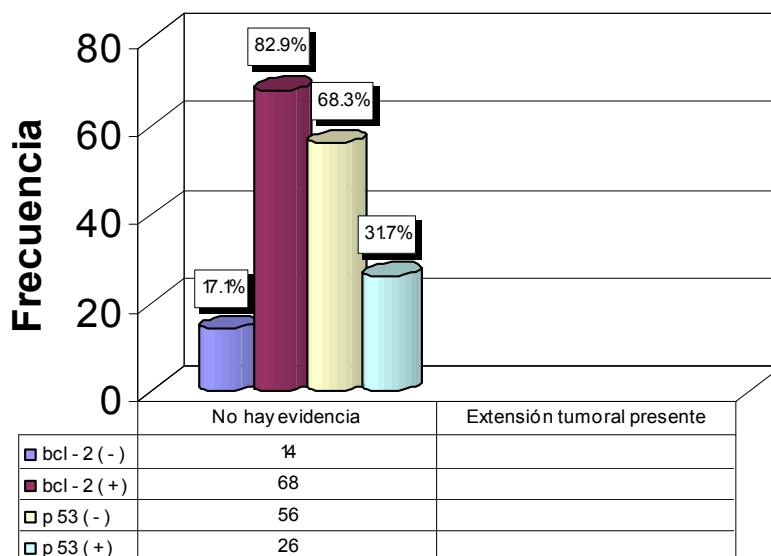
La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los tipos histológicos (adenomas y carcinomas) de acuerdo a la extensión tumoral extratiroidea, en la que por definición no debe estar presente en los adenomas foliculares

En los adenomas foliculares se evidencia predominio de bcl-2 positivo y p53 negativo; mientras que en los carcinomas foliculares se aprecia predominio de bcl-2 negativo y p53 positivo

No es posible realizar análisis estadístico a esta característica histopatológica por cuanto el tipo histológico está determinado por la presencia o ausencia de extensión tumoral extratiroidea

Gráfico N° 24

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Extensión Extratiroidea de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Extensión Extratiroidea

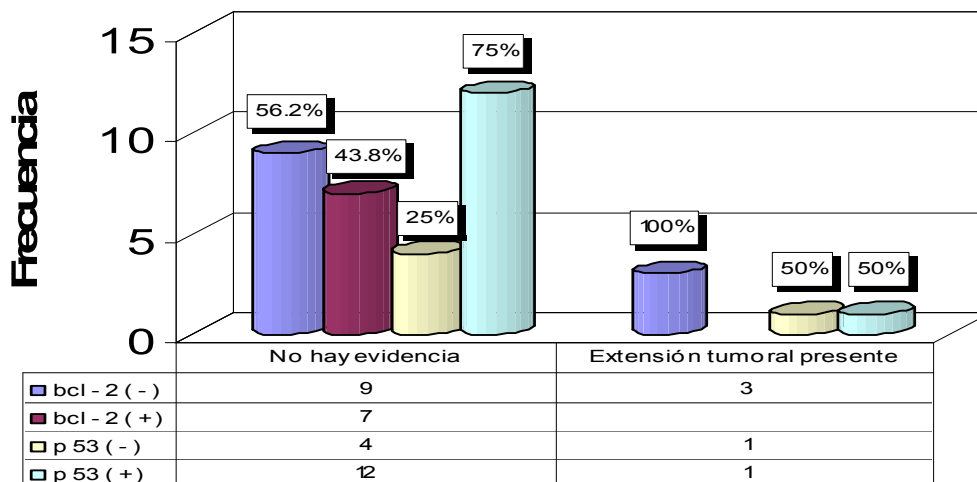
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 24 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares que por definición no presenta extensión tumoral extratiroidea, y se puede apreciar que predomina el bcl-2 positivo con 82.9% y predominio de p53 negativo con 68.3%.

Gráfico N° 25

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Extensión Extratiroidea de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Extensión Extratiroidea

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 25 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los carcinomas foliculares de acuerdo a la extensión tumoral extratiroidea, apreciándose que en los tumores que no se encontraron extensión extratiroidea predomina el bcl-2 negativo con 58.2% y p53 positivo con 75%

En los tumores con presencia de extensión tumoral extratiroidea existe un predominio de bcl-2 negativo con 100%, mientras que no existe diferencia en el p53 (50% cada uno)

Tabla N° 17

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Bordes Quirúrgicos de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Bordes quirúrgicos	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Libre de neoplasia	14	68	56	26	7	5	2	10
Comprometido con tumor	-	-	-	-	4	2	3	3
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

La Tabla N° 17 muestra:

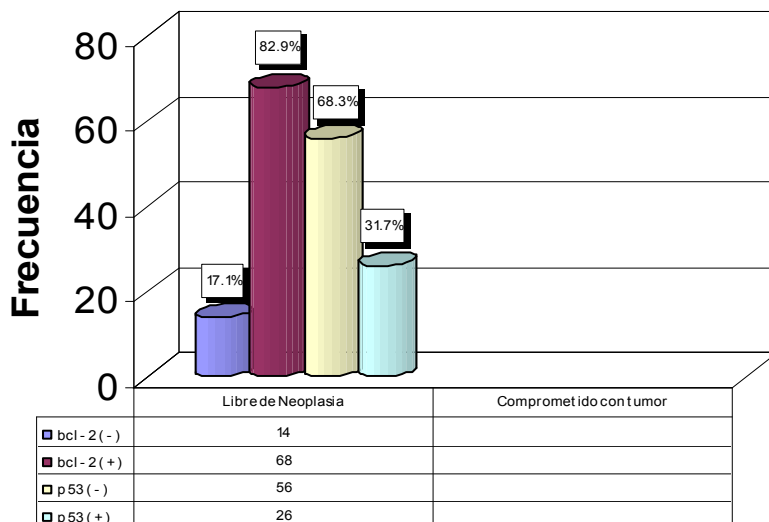
La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los tipos histológico (adenoma y carcinomas) de acuerdo al compromiso tumoral del borde quirúrgico de la muestra enviada, y por definición en los adenomas foliculares no deben existir borde quirúrgico comprometido toda vez que se encuentra encapsulado

En los adenomas foliculares predomina en bcl-2 positivo y p53 negativo; mientras que en los carcinomas foliculares el comportamiento es inverso, es decir predomina el bcl-2 negativo y el p53 positivo

No es necesario someter a análisis estadístico, por cuanto esta característica histopatológica define el tipo histológico

Gráfico N° 26

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Bordes Quirúrgicos de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Bordes Quirúrgicos

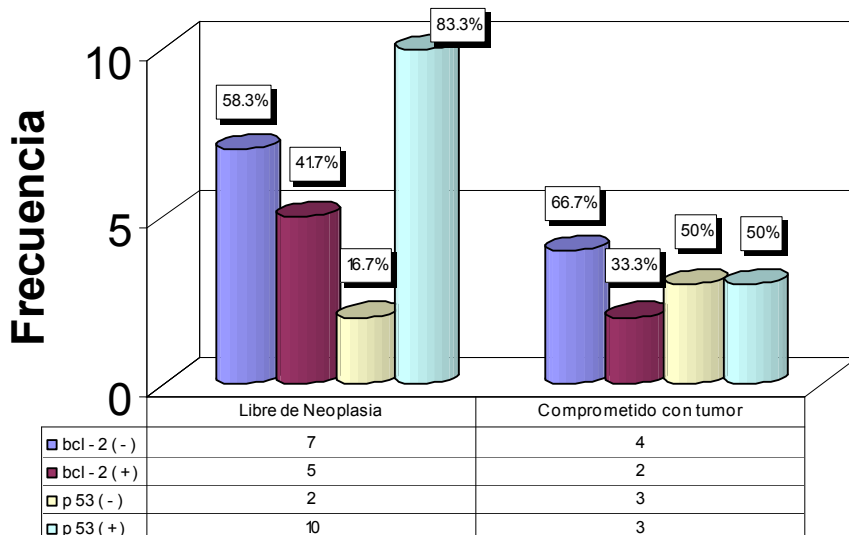
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 26 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares que por definición presentan bordes quirúrgicos no comprometidos, y donde se aprecia el predominio de bcl-2 positivo con 82.9% y p53 negativo con 68.3%

Gráfico N° 27

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Bordes Quirúrgicos de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Bordes Quirúrgicos

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 27 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares de acuerdo al compromiso del borde quirúrgico, donde observamos que en los tumores que no está comprometido el borde quirúrgico predomina el bcl-2 negativo con 58.3% y predomina el p53 positivo con 83.3%

En los tumores que presentan bordes quirúrgico comprometidos predomina el bcl-2 negativo con 66.7%; mientras que en el p53 no existe diferencia (50% cada uno).

Tabla N° 18

Tipo Histológico con Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según patología asociada en Tiroides No Tumoral de las Neoplasias Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003

Tiroides no tumoral	Tipo Histológico							
	Adenoma Folicular				Carcinoma Folicular			
	bcl-2		p53		bcl-2		p53	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Sin alteraciones	9	39	28	20	-	-	-	-
Hiperplasia nodular	2	1	3	-	-	1	1	-
Tiroiditis linfocítica	1	7	5	3	5	4	1	8
Tiroiditis de Hashimoto	-	1	1	-	1	-	1	-
Fibrosis	-	5	4	1	1	-	1	-
Bocio multinodular	1	9	9	1	2	1	-	3
Otros	1	6	6	1	2	1	1	2
Total	14	68	56	26	11	7	5	13

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

$$X^2 E = 27.341 \quad X^2 \alpha (gl) = X^2_{0.95} (6) \leq 12.592$$

H_0 = El tipo histológico no está influenciado por la patología asociada

H_A = El tipo histológico está influenciado por la patología asociada

La Tabla N° 18 muestra:

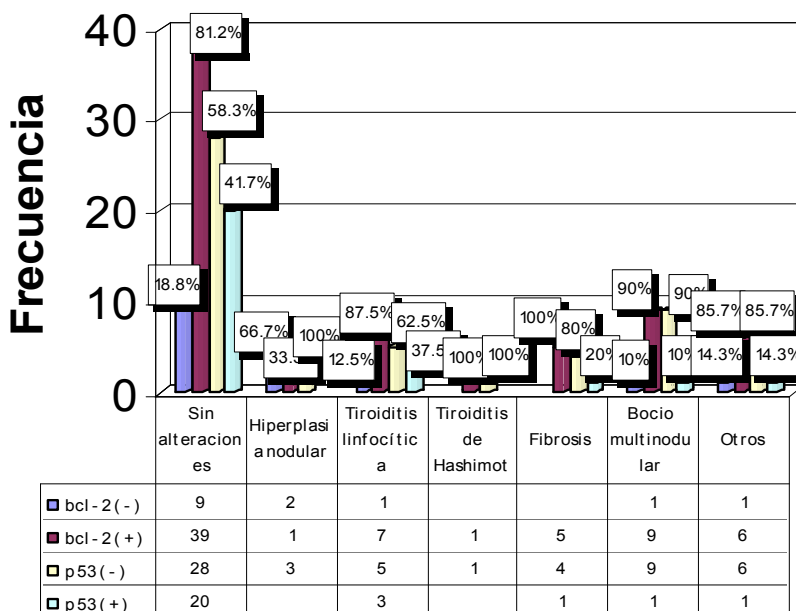
La relación existente entre el tipo histológico (adenomas y carcinomas) con inmunorreactividad de bcl-2 y p53, de acuerdo a la patología asociada en la tiroides no tumoral, evidenciándole en la totalidad de los adenomas foliculares, el predominio de bcl-2 positivo y p53 negativo, conservando este patrón de diferenciación en cada uno de las patologías asociadas, excepto en la hiperplasia nodular para bcl-2

En la totalidad de los carcinomas foliculares existe un predominio de bcl-2 negativo y p53 positivo, conservando este patrón en cada uno de las patologías asociadas

Si sometemos a un análisis de Chi cuadrado al total de los tipos histológicos con la patología asociada de tiroides no tumoral, planteando las hipótesis descritas, podemos afirmar que **se rechaza la hipótesis nula**, por tanto **es estadísticamente significativa la influencia de la patología asociada de la tiroides no tumoral en el tipo histológico de las neoplasia foliculares.**

Gráfico N° 28

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Tiroides No Tumoral de los Adenomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Tiroides no tumoral

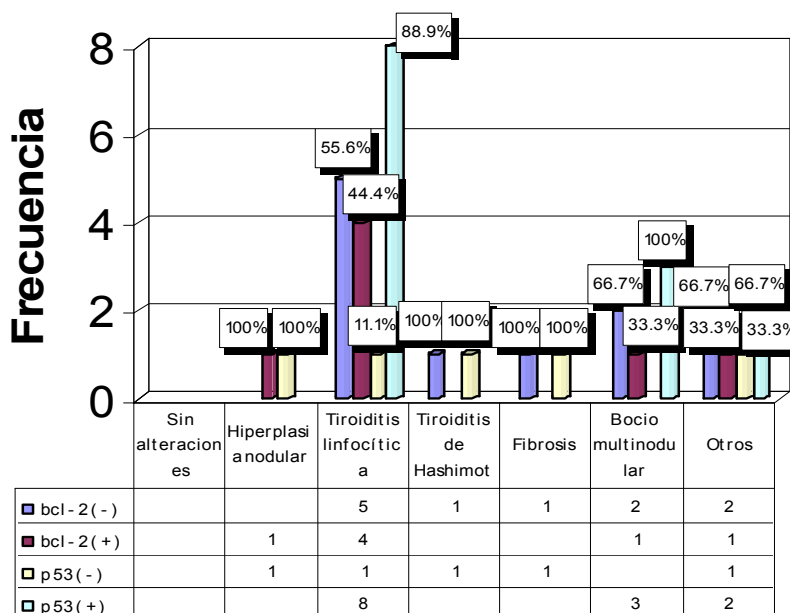
Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 28 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 en los adenomas foliculares de acuerdo a la patología asociada en la tiroides no tumoral, evidenciándose mayor frecuencia en forma general en la ausencia de patología asociada, en la que predomina bcl-2 positivo con 81.2% y p53 negativo con 58.3%, y cuyo patrón se mantiene en cada patología asociada, excepto en la hiperplasia nodular donde predomina bcl-2 negativo con 66.7%

Gráfico N° 29

Inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según Tiroides No Tumoral de los Carcinomas Foliculares de Tiroides del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 1998 - 2003



Tiroides no tumoral

Fuente: Datos recopilados del Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Anatomía Patológica del HNGAI

El Gráfico N° 29 muestra:

La inmunorreactividad de bcl-2 y p53 de los carcinomas foliculares de acuerdo a las patologías asociadas de la tiroides no tumoral, observándose mayor frecuencia la tiroiditis linfocítica en la que predomina el bcl-2 negativo con 55.6% y el p53 positivo con 88.9%. El resto de patologías asociadas no tiene patrón definido, existiendo una variedad de inmunorreactividad para bcl-2 y p53.

5.5 Análisis de Inmunorreactividad

Tablas de Contingencias

Tabla N° 19

Resumen del Procesamiento de los Casos de las tablas de contingencias de las neoplasias foliculares de tiroides según tipo histológico por inmunorreactividad para bcl-2 y p53

	Validos		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Tipo Histológico * Inmunorreactividad para bcl2	100	100.0%	0	.0%	100	100.0%
Tipo Histológico * Inmunorreactividad para p53	100	100.0%	0	.0%	100	100.0%

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

La Tabla N° 19 muestra:

El resumen del Procesamiento de los Casos del análisis de Inmunorreactividad para bcl-2 y p53, mediante Tablas de Contingencias de las Neoplasias Foliculares de Tiroides de acuerdo al tipo histológico, realizado de la base de datos mediante el software SPSS 14.0, en la que nos indican que tanto en el análisis de tipo histológico por inmunorreactividad para bcl-2, como para el análisis de tipo histológico por inmunorreactividad para p53, muestra que los datos procesados incluyen el 100% del total de la unidad de estudio, lo que quiere decir que no existen datos perdidos en ninguno de los casos.

En las siguientes tablas de contingencias se mostrarán los resultados del análisis de inmunorreactividad para bcl-2 y p53 según el tipo histológico

Tipo Histológico por Inmunorreactividad para bcl2

Tabla N° 20

Tabla de Contingencia de tipo histológico por inmunorreactividad para bcl-2 de las neoplasias foliculares de tiroides

Tipo Histológico		Inmunorreactividad para bcl-2				Total
		Negativo	Positivo (+)	Positivo (++)	Positivo (+++)	
Adenoma folicular	Recuento	14	10	8	50	82
	Frecuencia Esperada	20.5	9.0	9.8	42.6	82.0
	% de Tipo Histológico	17.1%	12.2%	9.8%	61.0%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	56.0%	90.9%	66.7%	96.2%	82.0%
	Residuos	-6.5	1.0	-1.8	7.4	
	Residuos Tipificados	-1.4	.3	-.6	1.1	
Carcinoma folicular	Recuento	11	1	4	2	18
	Frecuencia Esperada	4.5	2.0	2.2	9.4	18.0
	% de Tipo Histológico	61.1%	5.6%	22.2%	11.1%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	44.0%	9.1%	33.3%	3.8%	18.0%
	Residuos	6.5	-1.0	1.8	-7.4	
	Residuos Tipificados	3.1	-.7	1.3	-2.4	
Total	Recuento	25	11	12	52	100
	Frecuencia Esperada	25.0	11.0	12.0	52.0	100.0
	% de Tipo Histológico	25.0%	11.0%	12.0%	52.0%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Tabla N° 21

Pruebas de Chi-Cuadrado de tipo histológico por inmunorreactividad para bcl-2

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.011(a)	3	.000
Razón de Verosimilitud	21.049	3	.000
Asociación Lineal por Lineal	15.532	1	.000
N de Casos Validos	100		

a) 3 casillas (37.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.98.

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Tabla N° 22

Medidas Simétricas de las Pruebas del Chi-Cuadrado de tipo histológico por inmunorreactividad para bcl-2

		Valor	Sig. Aproximada
Nominal por Nominal	Phi	.458	.000
	V de Cramer	.458	.000
N de Casos Validos		100	

a) Asumiendo la hipótesis alternativa. b) Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Las Tablas Nº 20, 21 y 22 se analizan en forma conjunta, que indican la inmunorreactividad de bcl-2 para los tipos histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides

En la Tabla Nº 20 se aprecia que la inmunorreactividad para bcl-2 se analiza en sus cuatro categorías: negativo, Positivo (+), Positivo (++), y Positivo (+++) y su relación con el tipo histológico: adenoma folicular y carcinoma folicular.

Notamos que en los adenomas foliculares es mas frecuente la inmunorreactividad para bcl-2 Positivo (+++) con 61% (50/82), y existe relación en esta categoría por cuanto el Residuo Tipificado es 1.1 (valor positivo).

En los Carcinomas foliculares notamos que es mas frecuente la inmunorreactividad para bcl-2 Negativo con 61.1% (11/18), y existe una relación mayor que en los adenomas, por cuanto el Residuo Tipificado es 3.1 (valor positivo).

En la Tabla Nº 21 apreciamos en la Prueba de Chi cuadrado de la inmunorreactividad para bcl-2 según el tipo histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides, es estadísticamente significativa la relación existente entre estas variables, toda vez que presenta una nivel de significancia menor a 0.05 ($p < 0.05$)

En la Tabla Nº 22 evaluamos la fuerza de la relación existente entre las variables inmunorreactividad para bcl-2 y tipos histológico de las neoplasias foliculares de tiroides, que siendo una tabla de contingencia mayor a 2x2, tomamos como referencia V de Cramer y observamos que hay una fuerza de relación mediana importante = 0.458 (ésta se evalúa de 0 a 1).

Tipo Histológico por Inmunorreactividad para p53

Tabla N° 23

Tabla de Contingencia de tipo histológico por inmunorreactividad para p53 de las neoplasias foliculares de tiroides

Tipo Histológico		Inmunorreactividad para p53				Total
		Negativo	Positivo (+)	Positivo (++)	Positivo (+++)	
Adenoma folicular	Recuento	56	17	5	4	82
	Frecuencia Esperada	50.0	22.1	4.1	5.7	82.0
	% de Tipo Histológico	68.3%	20.7%	6.1%	4.9%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	91.8%	63.0%	100.0%	57.1%	82.0%
	Residuos	6.0	-5.1	.9	-1.7	
	Residuos Tipificados	.8	-1.1	.4	-.7	
Carcinoma folicular	Recuento	5	10	0	3	18
	Frecuencia Esperada	11.0	4.9	.9	1.3	18.0
	% de Tipo Histológico	27.8%	55.6%	.0%	16.7%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	8.2%	37.0%	.0%	42.9%	18.0%
	Residuos	-6.0	5.1	-.9	1.7	
	Residuos Tipificados	-1.8	2.3	-.9	1.6	
Total	Recuento	61	27	5	7	100
	Frecuencia Esperada	61.0	27.0	5.0	7.0	100.0
	% de Tipo Histológico	61.0%	27.0%	5.0%	7.0%	100.0%
	% de Inmunorreactividad para bcl2	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Tabla N° 24

Pruebas de Chi-Cuadrado de tipo histológico por inmunorreactividad para p53

	Valor	gl	Sig. asyntótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14.629(a)	3	.002
Razón de Verosimilitud	14.531	3	.002
Asociación Lineal por Lineal	6.436	1	.011
N de Casos Validos	100		

a) 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .90.

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Tabla N° 25

Medidas Simétricas de las Pruebas del Chi-Cuadrado de tipo histológico por inmunorreactividad para p53

		Valor	Sig. Aproximada
Nominal por Nominal	Phi	.382	.002
	V de Cramer	.382	.002
N de Casos Validos		100	

a) Asumiendo la hipótesis alternativa. B) Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Fuente: Datos obtenidos mediante el software SPSS 14.0

Las Tablas Nº 23, 24 y 25 se analizan en forma conjunta, que indican la inmunorreactividad de p53 para los tipos histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides

En la Tabla Nº 23 se aprecia que la inmunorreactividad para p53 se analiza en sus cuatro categorías: negativo, Positivo (+), Positivo (++), y Positivo (+++) y su relación con el tipo histológico: adenoma folicular y carcinoma folicular.

Notamos que en los adenomas foliculares es mas frecuente la inmunorreactividad para p53 Negativo con 68.3% (56/82), y existe relación débil en esta categoría por cuanto el Residuo Tipificado es 0.8 (valor positivo).

En los Carcinomas foliculares notamos que es mas frecuente la inmunorreactividad para bcl-2 Positivo (+) con 55.6% (10/18), y existe una relación mayor que en los adenomas, por cuanto el Residuo Tipificado es 2.3 (valor positivo).

En la Tabla Nº 24 apreciamos en la Prueba de Chi cuadrado de la inmunorreactividad para p53 según el tipo histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides, es estadísticamente significativa la relación existente entre estas variables, toda vez que presenta una nivel de significancia menor a 0.05 ($p < 0.05$)

En la Tabla Nº 25 evaluamos la fuerza de la relación existente entre las variables inmunorreactividad para p53 y tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides, que siendo una tabla de contingencia mayor a 2x2, tomamos como referencia V de Cramer y observamos que hay una fuerza de relación menos mediana que en bcl2- pero importante = 0.382 (ésta se evalúa de 0 a 1).

CAPITULO VI

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se evaluaron un total de 557 casos producto de resección por cirugía curativa de nódulo tiroideo recibidos por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 1998-2003; donde se diagnosticaron 92 casos de adenoma folicular y 18 casos de carcinoma folicular (Gráfico N° 01), por lo que el tamaño muestral se consideró en 100 casos.

Las neoplasias foliculares representó el 18% del total de cirugías tiroideas en el periodo de estudio, en comparación con lo encontrado por Stoopen-Margain E²¹ que realizó un estudio en el Centro Médico ABC donde se efectuaron 156 cirugías tiroideas, y 22 (14.1%) de ellas fueron por neoplasias foliculares.

En el presente estudio se tuvo en cuenta sólo los especímenes quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugías en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y procesados por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital y no en otros hospitales.

La mayoría de los adenomas foliculares, el 26.8%, se encuentra entre los 40 a 50 años, seguido del 23.2% de los 50 a 60 años, y que juntos representa el 50% del total de los adenomas. Y en el carcinoma folicular el grupo etáreo más frecuente, 33.3%, es de los 30 a 40 años y grupos etáreos mayores a éste tiene igual porcentaje; no encontrándose ningún caso antes de los 30 años (Tabla N° 01 y Gráfico N° 02).

Se comprueba que los carcinomas no se presentan antes de los 30 años, pero llama la atención que sea frecuente en edades más tempranas que los adenomas, aunque explicable por la agresividad del tumor y su grado de diferenciación.

Se evidencia que el sexo femenino predomina en ambos tipos histológicos, siendo 81.7% en los adenoma y 88.9% en los carcinomas. El sexo masculino solo representa el 18.3% en los adenomas y 11.1% en los carcinomas, del total de la muestra (Tabla N° 02).

Las características histopatológicas comunes a ambos tipos histológicos, se muestra en la Tabla N° 03, donde se aprecia que el 54.9% de los adenomas se encuentran en el lóbulo derecho de la tiroides y el 61.1% de los carcinomas se encuentran en el lóbulo izquierdo de la tiroides. En cuanto a la actividad mitótica de las

neoplasias el 98.2% no se encontró mitosis en los adenomas, mientras que el 66.7% de los carcinomas presentó mitosis leve a moderada. En el tamaño tumoral no hubo diferencia en los adenomas (50% c/u) pero ligera diferencia entre los carcinomas (55.6% frente a 44.4%) y predomina la ausencia de necrosis en ambos tipos histológicos. En los carcinomas el 50% se encontró totalmente encapsulado y estuvo asociado a tiroiditis linfocítica, mientras que en los adenomas el 58.5% no presenta alteraciones asociadas a la neoplasia

Las características histopatológicas de los carcinomas foliculares de tiroides, se muestra en la Tabla N° 04, donde el 50% es medianamente diferenciado según el grado histológico, el 83.3% no presenta necrosis tumoral y en un 5% de los casos se encontró que estaban totalmente encapsulado. Al evaluar la infiltración capsular, se evidencia que el 61.1% presenta infiltración focal y en el 38.9% de las neoplasias la infiltración es extensa. En cuanto a los vasos sanguíneos, en el 77.8% no se confirmó la invasión por la neoplasia, presentando solo el 16.6% una invasión focal y el 5.6% invasión extensa de los vasos sanguíneos. En el 88.9% no hubo extensión de la neoplasia fuera de la tiroides, y en el 66.7% los bordes quirúrgicos de las piezas operatorias no estaban comprometidos por la neoplasia

Almudevar E¹⁰ demostró que la proteína p53 no aparecía en los adenomas, pero se mostró en carcinomas con diferenciación histológica mayor. La proteína bcl-2 era alta en la tiroides normal, en los adenomas y en los carcinomas disminuye en correlación con la diferenciación histológica, y totalmente desaparece en los carcinomas anaplásico.

En nuestro trabajo se presenta ciertas coincidencias como: la expresión para bcl-2 es positiva, 82.9%, en los adenomas foliculares; mientras que el 61.1% son negativos para bcl-2 en los carcinomas. En cuanto a la Inmunorreactividad para p53, el 68.3% es negativo en los adenomas foliculares; mientras que en los carcinomas predomina los positivos en un 72.2% (Tabla N° 05 y Gráfico N° 05).

Czyz W¹³ investigó la expresión de p53 y bcl-2 concluyendo que la proteína p53 no se sobreexpresa en los adenomas foliculares, mientras bcl-2 si; y si comparamos con nuestros datos, nosotros encontramos expresión de p53 en los adenomas pero no es predominante.

Muller-Hocker J¹⁵ analizó la expresión de p53 y bcl-2, en los carcinomas (n=17) y en los adenomas (n=20). La proteína p53 se encontró en 75% de los adenomas (15/20) y 88% de los carcinomas (15/17). La bcl-2 mostró una reacción positiva en el tejido de tiroides normal. En cambio, la proteína del bcl-2 no se descubrió en la

mayoría de los adenomas (70%) y carcinomas (76%). En conclusión, la proteína p53 es más prevalente en los carcinomas de tiroides. En cambio, la pérdida de bcl-2 parece ser un evento temprano en la formación de neoplasias de la tiroides.

Mediante Chi cuadrado es **estadísticamente significativa afirmar que el tipo histológico está influenciado por la edad, el sexo, la localización tumoral, la actividad mitótica, la necrosis tumoral y la Patología asociada en la tiroides no tumoral** ($p < 0.05$). El tamaño tumoral no influye en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides ($p > 0.05$).

La relación existente entre el tipo histológico y los grupos etáreos demuestra que en los adenomas, el bcl-2 positivo y el p53 negativo, predominan en todos los grupos etáreos, y en los carcinomas el bcl-2 negativo predomina sobre positivos, y con el p53, predomina los positivos sobre los negativos. Es **estadísticamente significativa la influencia de la edad en los tipos histológicos de las neoplasias foliculares de tiroides** (Tabla N° 06).

También Almudevar E¹⁰ estableció una relación con la edad mayor en la expresión de p53 de los carcinomas, igual a nuestro trabajo.

En los adenomas foliculares se observa que en menores de 30 años el 100% es bcl-2 positivo y p53 negativo, manteniendo la misma tendencia entre los 30 y 40 años donde el 82.4 % es bcl-2 positivo y el 76.5 es p53 negativo. En los demás grupos etáreos la positividad de bcl-2 llega hasta el 93.8 en los mayores de 60 años; y la negatividad del p53 también predomina pero en menor proporción llegando a sólo 57.9% entre los 40 a 50 años (Gráfico N° 06).

En los carcinomas foliculares se aprecia que no existe un patrón definido en bcl-2, llegando al 100% de negatividad entre 50 y 60 años, y es positivo con 66.7% entre 30 a 40 años, e inclusive mantiene un equilibrio del 50% (negativo y positivo) en los mayores de 60 años. El p53 positivo predomina en los grupos etáreos llegando al 100% entre los 40 a 50 años, excepto entre los 50 a 60 años que hay un 50% para positivo y negativo (Gráfico N° 07).

En la relación entre el tipo histológico y el sexo, se evidencia que predomina el sexo femenino en adenomas y carcinomas. En los adenomas el bcl-2 positivo predomina con 83.6% en femeninos y 80% en masculinos; y el p53 negativo predomina con 68.7% en femeninos y con 66.7% en masculinos. En los carcinomas el bcl-2 tiene un patrón paradójico bcl-2 positivo frecuente en masculinos (100%) y bcl-2 negativo frecuente en femeninos (68.8%), mientras que en p53 predomina lo positivo siendo 100% en masculino y 68.8% en femenino. Es **estadísticamente significativa afirmar que el**

tipo histológico está influenciado por el sexo (Tabla N° 07, Gráfico N° 08 y Gráfico N° 09).

El predominio de localización de los tumores fue en los lóbulos derecho e izquierdo. En los adenomas foliculares son frecuentes el bcl-2 positivo, y el p53 negativo. Mientras que en los carcinomas foliculares predomina bcl-2 negativo y el p53 positivo. Es **estadísticamente significativa la influencia de la localización tumoral en el tipo histológico** (Tabla N° 08).

En los adenomas foliculares el bcl-2 positivo predomina en las diferentes localizaciones llegando al 90.6% en el lóbulo izquierdo y 77.8% en el lóbulo derecho. El p53 negativo predomina en las diferentes localizaciones, siendo 75.6% en el lóbulo derecho y 53.7% en el lóbulo izquierdo (Gráfico N° 10).

En los carcinomas foliculares el bcl-2 tiene patrón paradójico porque en el lóbulo derecho predomina el bcl-2 positivo con 66.7%, mientras que en el lóbulo izquierdo predomina el bcl-2 negativo con 72.7%. El p53 positivo predomina con 83.3% en el lóbulo derecho y con 63.6% en el lóbulo izquierdo (Gráfico N° 11).

En los carcinomas foliculares según el grado histológico, se evidencia que las neoplasias pobremente diferenciadas son negativas a bcl-2 y p53, mientras que en los restantes grados histológicos, el resultado de bcl-2 es controversial porque predomina el bcl-2 positivo (71.4%) en los bien diferenciado y el bcl-2 negativo (77.8%) en los medianamente diferenciado. Por otro lado, el p53 positivo predomina tanto en los bien diferenciado (71.4%) como en los medianamente diferenciado (88.9%). No es posible someter a evaluación estadística toda vez que no existen datos en los adenomas por que los grados histológicos sólo se dan en neoplasia maligna (Tabla N° 09).

Es importante señalar que el estudio de Almudevar E¹⁰ estableció una relación con la progresión del tumor en la expresión de p53 de los carcinomas. Mientras que Song Y¹² estudió el papel de gen p53 en la carcinogénesis de carcinomas tiroideos y la correlación entre el gen p53 y las características clínico-patológicas del cáncer. Ninguna diferencia estadísticamente significativa se encontró en la mutación del p53 relacionando a la diferenciación (el $P > 0.05$).

No existe mitosis marcada tanto en adenomas como en carcinomas. En los adenomas foliculares predomina la ausencia de mitosis, siendo mas frecuente bcl-2 positivo y p53 negativo, e igual tendencia cuando se evalúa la presencia de mitosis leve a moderada. En los carcinomas foliculares predominan el bcl-2 negativo y el p53 positivo, manteniendo esa tendencia cuando se aprecia las neoplasia que no presentan mitosis y en las que presentan mitosis leve a moderado. Es

estadísticamente significativa la influencia que ejerce la actividad mitótica en el tipo histológico de las neoplasias foliculares (tabla N° 10).

En los adenomas foliculares según la actividad mitótica, se aprecia el predominio de bcl-2 positivo con 82.7%, en las neoplasias que no presentan ninguna mitosis. En p53 observamos que las neoplasias que presentan mitosis leve a moderado, el p53 negativo predomina con 67.9% (Gráfico N° 12).

En los carcinomas foliculares según la actividad mitótica, se aprecia que la presencia de mitosis leve a moderada es más frecuente frente a las neoplasias que no presenta mitosis. El bcl-2 negativo predomina con 66.7% en los que presentan mitosis leve a moderado; mientras que, en los que no presentan mitosis no existen diferencias. El p53 positivo predomina con 66.7% en los que presentan mitosis leve a moderada; y con 83.3% en los que no presentan ninguna mitosis (Gráfico N° 13).

De acuerdo al tamaño tumoral, los adenomas presentan predominio de bcl-2 positivo y p53 negativo, manteniéndose la diferencia en los tamaños tumorales menor de 3 cm y mayor de 3 cm. En los carcinomas foliculares, es inverso, donde predomina el bcl-2 negativo y p53 positivo, manteniéndose también la diferencia en las demás categorías. Estadísticamente los datos se deben al azar; por tanto **el tamaño tumoral no influye en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides** (Tabla N° 11).

Sin embargo Almudevar E¹⁰ estableció una relación con el tamaño más grande en la expresión de p53 de los carcinomas.

Tanto en los adenomas como en los carcinomas es mas frecuente la ausencia de necrosis. En los adenomas predomina bcl-2 positivo y p53 negativo, mientras que en los carcinomas predomina bcl-2 negativo y p53 positivo. Es **estadísticamente significativa la influencia de la necrosis tumoral en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides** (Tabla N° 12).

En los adenomas foliculares el bcl-2 positivo predomina con 83.8% en las neoplasias que no presentan necrosis tumoral y no existe diferencia (50% cada uno) en las neoplasias que tienen necrosis focal. El p53 negativo predomina tanto en tumores que no presentan necrosis tumoral (87.5%) como en tumores que presentan necrosis focal (100%) (Gráfico N° 16).

En los carcinomas foliculares el bcl-2 negativo predomina con 60% los tumores que no presentan necrosis y con 100% en los tumores que presentan necrosis focal; sin embargo en tumores que presentan

necrosis extensa predomina el bcl-2 positivo con 100%. El p53 positivo predomina tanto en los tumores que no presentan necrosis con 73.3%, como en los tumores con necrosis extensa con 100%, pero en los tumores con necrosis focal no existe diferencia (50% cada uno) (Gráfico N° 17).

En las siguientes características histopatológicas: encapsulación del tumor, infiltración capsular, invasión tumoral de vasos sanguíneos, y compromiso tumoral de bordes quirúrgicos, no se realizó análisis estadísticos por cuanto su presencia define el tipo histológico: adenoma o carcinoma.

De acuerdo a la encapsulación del tumor, en los adenomas foliculares, por definición están totalmente encapsulados, predomina el bcl-2 positivo con 82.9% y p53 negativo con 68.3%. En los carcinomas foliculares predomina bcl-2 negativo y p53 positivo, tanto en totalmente encapsulado (55.6% y 77.7%) como en parcialmente encapsulado (80% c/u), pero en tumores no encapsulado no existe diferencia (Tabla N° 13, Gráfico N° 18 y Gráfico N° 19).

Por definición los adenomas no presentan infiltración capsular y los carcinomas deben tener por lo menos una infiltración capsular focal. En los adenomas predomina los bcl-2 positivos con 82.9% y p53 negativos con 68.3%, mientras que en los carcinomas predomina el bcl-2 negativo con 63.6% y p53 positivo con 72.7% en tumores con infiltración capsular focal. En tumores con infiltración capsular extensa predomina el bcl-2 negativo con 57.1% y p53 positivo con 71.4% (Tabla N° 14, Gráfico N° 20 y Gráfico N° 21).

De acuerdo a la invasión tumoral de vasos sanguíneos, los adenomas no deben presentarlo para ser considerado como tal. En los adenomas predomina el bcl-2 positivo con 82.9% y el p53 negativo con 68.3%. Mientras que en los carcinomas con tumores donde no se evidenció la invasión vascular no existe diferencia para bcl-2, mientras que predomina p53 positivo con 85.7%. En tumores que presentan invasión focal predomina bcl-2 negativo (100%) y p53 negativo (66.7%); y en tumores con invasión extensa predomina bcl-2 negativo (100%) y p53 negativo (100%); el comportamiento es paradójico (Tabla N° 15 y Gráfico N° 22 y Gráfico N° 23).

En los adenomas foliculares que no debe estar presente la extensión tumoral extratiroidea se evidencia predominio de bcl-2 positivo con 82.9% y p53 negativo con 68.3%; mientras que en los carcinomas foliculares se aprecia predominio de bcl-2 negativo con 58.2% y p53 positivo con 75%. En tumores con presencia de extensión tumoral extratiroidea existe un predominio de bcl-2 negativo con 100%, mientras que no existe diferencia en p53 (Tabla N° 16, Gráfico N° 24 y Gráfico N° 25).

Asimismo Song Y¹² estudió el papel de gen p53 en la carcinogénesis de carcinomas tiroideos y encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa en la mutación del p53 relacionando a la metástasis (el $P > 0.05$).

De acuerdo al compromiso tumoral del borde quirúrgico, en los adenomas foliculares que no existe borde quirúrgico comprometido predomina bcl-2 positivo con 82.9% y p53 negativo con 68.3%; mientras que en los carcinomas foliculares con tumores que no está comprometido el borde quirúrgico predomina bcl-2 negativo con 58.3% y predomina p53 positivo con 83.3%. En tumores que presentan bordes quirúrgico comprometidos predomina bcl-2 negativo con 66.7%; mientras que en el p53 no existe diferencia (Tabla N° 17, Gráfico N° 26 y Gráfico N° 27).

De acuerdo a la patología asociada en la tiroides no tumoral, en los adenomas foliculares, hay predominio de bcl-2 positivo y p53 negativo, conservando este patrón de diferenciación en cada uno de las patologías asociadas, excepto en la hiperplasia nodular para bcl-2. En los carcinomas foliculares existe un predominio de bcl-2 negativo y p53 positivo, conservando este patrón en cada uno de las patologías asociadas. Es **estadísticamente significativa la influencia de la patología asociada de la tiroides no tumoral en el tipo histológico de las neoplasias foliculares** (Tabla N° 18).

En los adenomas foliculares se evidencia mayor frecuencia en la ausencia de patología asociada, que predomina bcl-2 positivo con 81.2% y p53 negativo con 58.3%, y cuyo patrón se mantiene en cada patología asociada, excepto en la hiperplasia nodular donde predomina bcl-2 negativo con 66.7% (Gráfico N° 28).

En los carcinomas foliculares se observa con mayor frecuencia la tiroiditis linfocítica donde predomina bcl-2 negativo con 55.6% y p53 positivo con 88.9%. El resto de patologías asociadas no tiene patrón definido, existiendo una variedad de inmunorreactividad para bcl-2 y p53 (Gráfico N° 29).

Finalmente Farid P¹⁴ investigó la expresión de p53 y bcl-2. Concluyeron que la determinación de p53 y bcl-2 en los tumores tiroideos puede contribuir a la diferenciación entre los adenomas y carcinomas foliculares, y nuestro trabajo evalúa con las tablas de contingencias que muestran los resultados del análisis de la expresión para bcl-2 y p53 según el tipo histológico. En la tabla N° 19 muestra que el Procesamientos de los Casos se realizó con el 100% de los datos procesados, sin presentar ningún caso perdido

En la Tabla N° 20 se analiza la expresión de bcl-2: negativo, Positivo (+), Positivo (++) y Positivo (+++) y su relación con el tipo

histológico: adenoma folicular y carcinoma folicular. Notando que en los adenomas foliculares es mas frecuente la expresión bcl-2 Positivo (+++) con 61% (50/82), y **existe relación por cuanto el Residuo Tipificado es 1.1** (valor positivo). Y en los Carcinomas foliculares es mas frecuente la expresión bcl-2 Negativo con 61.1% (11/18), y **existe una relación mayor que en los adenomas, por cuanto el Residuo Tipificado es 3.1** (valor positivo).

En la Tabla N° 21 apreciamos que la Prueba de Chi cuadrado de la expresión bcl-2 según el tipo histológico, es **estadísticamente significativa la relación existente entre estas variables, toda vez que presenta un nivel de significancia menor a 0.05** ($p < 0.05$). Y en la Tabla N° 22 (V de Cramer) observamos que **hay una fuerza de relación mediana importante = 0.458**.

En la Tabla N° 23 se analiza la expresión de p53: negativo, Positivo (+), Positivo (++) y Positivo (+++) y su relación con el tipo histológico: adenoma folicular y carcinoma folicular. Notando que en los adenomas foliculares es mas frecuente la expresión p53 Negativo con 68.3% (56/82), y **existe relación débil por cuanto el Residuo Tipificado es 0.8** (valor positivo). Y en los Carcinomas foliculares es mas frecuente la expresión bcl-2 Positivo (+) con 55.6% (10/18), y **existe una relación mayor que en los adenomas, por cuanto el Residuo Tipificado es 2.3** (valor positivo).

En la Tabla N° 24 apreciamos que la Prueba de Chi cuadrado de la expresión p53 según el tipo histológico, es **estadísticamente significativa la relación existente entre estas variables, toda vez que presenta un nivel de significancia menor a 0.05** ($p < 0.05$). Y en la Tabla N° 25 (V de Cramer) observamos que **hay una fuerza de relación menos mediana que en bcl-2 pero importante = 0.382**.

Quiere decir que la expresión de bcl-2 y p53 tiene relación para poder diferenciarlo mediante esta técnica, aunque el trabajo fue realizado en un solo establecimiento de salud es necesario promover otros estudios para confirmar el comportamiento.

En conclusión en casos de dificultades para diferenciar morfológicamente el tipo histológico de las neoplasias foliculares, ayudaría el empleo de inmunohistoquímica de bcl-2 y p53. Y de éstas la expresión de bcl-2 tiene mayor confiabilidad en la diferenciación por tipo histológica de las neoplasias foliculares de tiroides, y sólo si morfológicamente existe duda.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos y la discusión presentada se llega a las siguientes conclusiones:

1. Las neoplasias foliculares representó el 18% del total de cirugías tiroideas en el periodo de estudio
2. Los adenomas foliculares son mas frecuentes con 26.8% entre los 40 a 50 años, y en el carcinoma folicular de 30 a 40 años con 33.3%; en cuanto al sexo, el femenino predomina en ambos tipos histológicos, 81.7% en adenoma y 88.9% en carcinomas.
3. La expresión de bcl-2 es positivo con 82.9% en los adenomas foliculares, y 61.1% son bcl.2 negativos en los carcinomas. En la expresión de p53, el 68.3% es negativo en los adenomas foliculares. y 72.2% p53 positivo en los carcinomas foliculares.
4. Mediante Chi cuadrado es estadísticamente significativa afirmar que el tipo histológico está influenciado por la edad, el sexo, la localización tumoral, la actividad mitótica, la necrosis tumoral y la Patología asociada en la tiroides no tumoral.
5. El tamaño tumoral no influye en el tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides ($p > 0.05$).
6. La Prueba de Chi cuadrado demuestra que la expresión bcl-2 es **estadísticamente significativa la relación con el tipo histológico: adenomas folicular y carcinoma folicular** ($p < 0.05$). Y mediante V de Cramer demostramos que existe **una fuerza de relación mediana importante (0.458)**.
7. La Prueba de Chi cuadrado demuestra que la expresión p53 es **estadísticamente significativa la relación con el tipo histológico: adenomas folicular y carcinoma folicular** ($p < 0.05$). Y mediante V de Cramer demostramos que existe **una fuerza de relación mediana menor que en bcl2 pero importante (0.382)**.

CAPITULO VIII

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, la discusión y las conclusiones presentamos las siguientes recomendaciones:

1. Determinar que en casos de dificultades para diferenciar morfológicamente el tipo histológico de las neoplasias foliculares, ayudaría el empleo de inmunohistoquímica de bcl-2 y p53.
2. Recomendar que la expresión de bcl-2 tiene mayor confiabilidad en la diferenciación por tipo histológica de las neoplasias foliculares de tiroides, y sólo si morfológicamente existe duda.
3. Realizar futuros trabajos de investigación en nuestro medio para comparar la expresión de bcl-2 y p53 en las neoplasias foliculares de tiroides.
4. Investigar factores que contribuyen a la expresión paradójica de bcl-2 y p53 en las neoplasias foliculares de tiroides y su relación con las características histopatológicas.
5. Establecer mecanismos de inteconsultas y/o referencias con centros que realizan inmunohistoquímica, para derivar casos que presentan dificultades en la diferenciación morfológica del tipo histológico de las neoplasias foliculares de tiroides.

CAPITULO IX

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 9na. Ed St. Louis, Missouri, USA: Mosby-Year Book Inc 2004: 502-....
2. Yokota J. Tumor progression and metastasis. Carcinogénesis 2000; 21: 497-503
3. Chandrasoma P, Taylor CR. Concise Pathology. 3ra ed. Stanford: Ed. Apleton & Lange 1998: 617
4. Cotran RS, Kumar V y Collins T eds. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ta ED. Madrid: Mc Graw Hill Internacional. 2000: 809
5. Suzui M y Yoshimi N. Genetic alteration in a patient with Turcot's syndrome. Pathol Int 1998; 48: 126-133.
6. Kerbel R. Tumor angiogenesis: past, present and near future. Carcinogénesis 2000; 21: 505- 515.
7. Ko LJ, Prives C. p53: puzzle and paradigm. Genes Dev 1996; 10: 1054-1072
8. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. J Pathol 1999; 187: 112-126
9. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D et al. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. Am J Pathol 1993; 143: 199-210.
10. Almudevar E, et al. Value of the Expression of p21RAS, P53, Bcl-2 Oncoproteins and Ki-67(MIB-1) Antigen of Cellular Proliferation in the Diagnosis and Prognosis of Thyroi. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen del camino, 31008 Pamplona, España. 2003 Jul;34(7):666-9.
11. Tzen CY, et al. Is atypical follicular adenoma of the thyroid a preinvasive malignancy? Department of Pathology, Mackay Memorial Hospital, Tamshui, Taipei, Taiwan. 2003 Spring; 33(2):192-9.
12. Song Y, et al. Relationship of p53 gene mutation with pathological characteristics and prognosis of thyroid carcinoma. Cancer Centre, Cancer Research Institute, First Affiliated Hospital, WCUMS, Chengdu 610041. 2003 Jan; 16(1):43-8.
13. Czyz W, et al. p53, MDM2, bcl-2 staining in follicular neoplasms of the thyroid gland. Dept of Endocrinological and General Surgery, Medical University, Lodz, Poland. chirendoclodz@poczta.onet.pl. 2002 Jan; 160(1):175-83.
14. Farid P, et al. bcl2, p53 and bax in thyroid tumors and their relation to apoptosis. 1st Institute of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary. 2001 summer; 12(2):157-61.
15. Muller-Hocker J. Immunoreactivity of p53, Ki-67, and Bcl-2 in oncocytic adenomas and carcinomas of the thyroid gland. Pathologisches Institut der LMU, Munchen, Germany.

16. Zheng J, Shu Q, Li ZH et al. Patterns of p53 mutations in squamous cell carcinoma of the lung. Acquisition at a relatively early age. *Am J Pathol* 1994; 145: 1444-1449
17. Lukas J, Niu N, Press MF. p53 mutations and expression in breast carcinoma in situ. *Am J Pathol* 2000; 156: 183-191
18. Kikuchi Y, Dinjers WNM y Bosman FT. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. *Virchows Arch: Int J Pathol* 1997; 431: 111- 118.
19. Cotran RS, Kumar V, y Robbins SL eds. Robbins Pathologic basis of disease. 5ta ed. Philadelphia: WB Saunders 1994: 245-246
20. Zietz C, Rössle M, Haas C et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998; 153: 1425-1433
21. Stoopen-Margain E, y col. Patología quirúrgica de las neoplasias foliculares de la tiroides en el Centro Médico ABC *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46(4): 176-179.
22. Sannino P, Shoushas. Demonstration of oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1D5 and microwave ove processing. *J Clin. Pathol.* 1994; 47: 90-92
23. Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. Department of Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, USA. *Wien Klin Wochenschr.* 1999; 111(6):240-5.

CAPITULO X

ANEXOS

10.1 Definición de Términos

- Adenoma Folicular.- Es un tumor encapsulado benigno que muestra evidencia de diferenciación celular folicular.
- Carcinoma Folicular.- Un tumor epitelial maligno mostrando evidencia de diferenciación celular folicular y no perteneciendo a cualquiera de los otros tipos distintos de malignidad tiroidea.
- Infiltración Capsular.- Presencia de células tumorales en el interior de la cápsula, aún cuando su penetración sea mínima.
- Invasión vascular.- Presencia de células tumorales en los vasos sanguíneos.
- P53.- Anticuerpo que reconoce el epítipo N-terminal de la proteína p53, codificada por el gen supresor P53 del cromosoma 17. Su detección inmunohistoquímica se asocia a mutación y se utiliza como factor predictivo en diversas formas de cáncer.
- Bcl-2.- Oncoproteína de la membrana mitocondrial interna, codificada por el gen Bcl-2 implicado en la translocación cromosómica t (14;18), que actúa como inhibidor del proceso de apoptosis (muerte celular programada). Se expresa en diferentes enfermedades linfoproliferativas. En centros germinales reactivos y en tumores de músculo liso extragenitales es siempre negativo. También se emplea en el panel de diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas, porque se expresa positivamente.
- Inmunorreactividad.- Marcación parduzca en los núcleos y citoplasmas tumorales de acuerdo al anticuerpo utilizado objetivado en el microscopio óptico

10.2 Ficha de Recolección de Datos

Hoja de recolección de datos

Nro de registro:.....

Sexo:	Código
Masculino ()	1
Femenino ()	2

Edad (años):.....

Localización tumoral:	Código
Lóbulo Derecho ()	1
Lóbulo Izquierdo ()	2
Istmo ()	3
Lóbulo Derecho e Istmo ()	4
Lóbulo Izquierdo e Istmo ()	5
Ambos lóbulos e Istmo ()	5

Tipo histológico:	Código
Adenoma Folicular ()	1
Carcinoma Folicular ()	2

Grado Histológico:	Código
Bien Diferenciado ()	1
Medianamente Diferenciado ()	2
Pobremente Diferenciado ()	3

Actividad Mitótica:	Código
Ninguna mitosis ()	1
Mitosis leve a moderado ()	2
Mitosis marcada ()	3

Necrosis tumoral:	Código
Ausente ()	1
Necrosis focal ()	2
Necrosis extensa ()	3

Tamaño tumoral:.....cm.

Encapsulación:	Código
Totalmente encapsulado ()	1
Parcialmente encapsulado ()	2
No encapsulado ()	3

Infiltración capsular:		Código
No identificado	()	1
Infiltración focal	()	2
Infiltración extensa	()	3
Invasión de Vasos Sanguíneos:		Código
No identificado	()	1
Áreas sugestivas	()	2
Invasión focal	()	3
Invasión extensa	()	4
Extensión extratiroidea:		Código
No hay evidencia	()	1
Extensión tumoral presente	()	2
Bordes Quirúrgicos:		Código
Libre de neoplasia	()	1
Colindante con tumor	()	2
Comprometido por tumor	()	3
Tiroides no tumoral:		Código
Sin alteraciones	()	1
Hiperplasia nodular	()	2
Tiroiditis linfocítica	()	3
Tiroiditis de Hashimoto	()	4
Atrofia	()	5
Fibrosis	()	6
Inmunorreactividad para p53:		Código
Negativo	()	1
Positivo (+)	()	2
Positivo (++)	()	3
Positivo (+++)	()	4
Inmunorreactividad para bcl-2:		Código
Negativo	()	1
Positivo (+)	()	2
Positivo (++)	()	3
Positivo (+++)	()	4