

ESCUELA DE MEDICINA DEL TECNOLÓGICO DE MONTERREY

HOSPITAL SAN JOSÉ TECNOLÓGICO DE MONTERREY



Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina

TESIS

“UTILIDAD DEL MARCADOR CD117 PARA DETERMINAR EL ESTADO DE BENIGNIDAD O MALIGNIDAD EN BIOPSIAS POR ASPIRADO DE AGUJA FINA DE PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDEOS Y SU CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA EN EL HOSPITAL SAN JOSÉ TECNOLÓGICO DE MONTERREY”

POR

DR. JOSÉ EDUARDO PÉREZ SAUCEDO

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

MONTERREY, NUEVO LEÓN

OCTUBRE 2015

Protocolo:

CD117BNTH

Titulado:

“Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”

Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

Residente de cuarto año del departamento de Anatomía Patológica

Programa de residencias médicas del Hospital San José Tecnológico de Monterrey

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

AGRADECIMIENTOS

Primerio a Dios, que nos guía en la vida y nada sucede sin su gracia

Después a mi familia, que sin ellos no podría haber empezado este camino

A mis profesores, Dr. Álvaro Barbosa Quintana, Dr. Luis Eduardo Cuervo Pérez y Dra. Irma Elisa Eraña Rojas; por sus enseñanzas escolares y de vida, gracias.

A mis compañeros residentes, Miguel, Angie, Gerardo y Claudia.

A todos los involucrados en la realización de este trabajo, asesores y técnicas que contribuyeron en mayor o menor medida.

Índice

Portada	i
Agradecimientos	ii
Índice	iii
Carta del comité de ética e investigación	v
1.0 Identificación	1
1.1 Datos de identificación	1
2.0 Resumen	3
3.0 Marco Teórico	4
3.1 Planteamiento del problema	4
3.2 Antecedentes	5
3.3 Justificación	11
3.3.1 Objetivo general	11
3.3.2 Objetivos secundarios	12
3.4 Hipótesis	12
4.0 Diseño del estudio	13
5.0 Metodología del estudio	14
5.1 Lugar donde se realizará el estudio	14
5.2 Universo, muestra y tamaño	14
5.3 Método de selección	14
5.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión	15
5.5 Variables del estudio	16
5.6 Técnicas de análisis estadístico	17
5.7 Técnicas, procedimiento y métodos de confiabilidad	17
5.8 Definición operacional de las variables	17

5.9 Tipo de estudio y diseño general	19
6.0 Aspecto éticos	21
7.0 Organización	22
8.0 Financiamiento	22
9.0 Resultados	23
10.0 Discusión	32
11.0 Conclusión	36
12.0 Bibliografía	37
13.0 Anexos	vi
Anexo 1: Flujograma de actividades	vi
Anexo 2: Hoja de recolección de datos	vii
Anexo 3: Cronograma de actividades	viii
Anexo 4: CV del investigador	ix
Anexo 5: Tabla de datos recabados	xii

1.0 Identificación.

1.1. Datos de identificación

Protocolo: CD117BNTH

Titulado: “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”

1.2. Autores y grados:

Investigador principal

- Dr. José Eduardo Pérez Saucedo
Residente de cuarto año de Anatomía Patológica en Hospital San José Tecnológico de Monterrey.

Co-investigadores

- Dr. Álvaro Barbosa Quintana
Especialista en Anatomía Patológica.
Sub especialista en Patología Pediátrica.
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San José Tecnológico de Monterrey.
- Dr. Jesús Santos Guzmán
Profesor investigador.
Escuela de Medicina de Medicina del Tecnológico de Monterrey.
- Dr. Luis Eduardo Cuervo Pérez
Especialista en Anatomía Patológica, Hospital San José Tecnológico de Monterrey.

1.3. Departamentos participantes

Departamento de Anatomía Patológica y laboratorios de citopatología, histopatología e inmunohistoquímica del Hospital San José Tecnológico de Monterrey

1.4. Instituciones participantes

Hospital San José Tecnológico de Monterrey.

1.5. Área de investigación

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San José Tecnológico de Monterrey.

1.6. Línea de investigación

Anatomía patológica, área de citopatología, inmunocitoquímica, patología tiroidea e inmunohistoquímica.

1.7. Fecha probable de inicio y terminación del estudio

1 de septiembre de 2015 a 15 de octubre de 2015.

2.0 Resumen

Con base en trabajos publicados que concluyen que la pérdida de la función de CKIT en carcinomas papilares tiene un papel en la transformación maligna del epitelio folicular tiroideo ⁽¹⁾ y otros que demostraron disminución de la transcripción de CKIT en biopsias por aspirado de aguja fina (BAAF) de carcinomas papilares comparadas con neoplasias benignas ⁽²⁾, surgió la interrogante de si la expresión inmunohistoquímica de CD117 (sinónimo de CKIT) en las BAAF de nuestra institución coincidían con dichos hallazgos.

Con el objetivo de establecer la *“utilidad del marcador CD117 para distinguir neoplasias benignas de malignas en BAAF de pacientes con nódulos tiroideos (NT)”* en el trabajo se identificaron de forma retrospectiva muestras de citologías que correspondían a BAAF de NT y que contaban a su vez con confirmación histopatológica definitiva. Tras realizar CKIT, tanto a la citología como al espécimen quirúrgico, de los datos obtenidos se buscaría la correlación estadística entre sí y con características histopatológicas.

Se esperaba que, de acuerdo a lo reportado en la literatura, la reactividad a CD117 fuera positiva en BAAF con diagnóstico histopatológico definitivo de benignidad, al contrario, se esperaba una reactividad negativa en BAAF con diagnóstico histopatológico definitivo de malignidad. Sin embargo, en el presente estudio, no se encontró utilidad del marcador CD117 para distinguir una patología tiroidea benigna de maligna ya que el 100% de los casos malignos fueron negativos pero 97.5% de los benignos no expresaron el marcador, por lo tanto este anticuerpo podría no ser un buen auxiliar para este objetivo, por lo que al momento no se recomienda su uso rutinario.

3.0 Marco Teórico

3.1. Planteamiento del Problema

Al momento en que se iniciaba la presente investigación, sólo un estudio había explorado la ayuda diagnóstica que provee el marcador CD117 en pacientes con NT estudiados mediante BAAF, concluyendo que su expresión es útil para diferenciar proceso benignos de malignos ⁽³⁾. Sin embargo, en dicho estudio no se incluyeron casos con diagnósticos indeterminados en la citología, ni casos con otros carcinomas diferentes al carcinoma papilar de tiroides clásico.

Con la intención de hacer más eficiente la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con NT, y aprovechando la mayor disponibilidad y menor costo de la inmunohistoquímica sobre otras pruebas auxiliares diagnósticas existentes, surgen las siguientes interrogantes que pretende responder este estudio:

- ¿Es el marcador CD117 reproducible en inmunohistoquímica para ser utilizado como auxiliar en el diagnóstico de nódulos tiroideos estudiados mediante BAAF?
- ¿Será la expresión de CD117 en las BAAF de NT con categorías diagnósticas benignas, malignas e indeterminadas concordante con el diagnóstico histopatológico definitivo en todos los tipos y variantes de carcinoma de tiroides?
- ¿Podrá el marcador de inmunohistoquímica CD117 ser utilizado en casos de BAAF de NT con una alta sensibilidad y especificidad?

3.2. Antecedentes

El carcinoma de tiroides corresponde al quinto en frecuencia de todos los cánceres en mujeres pero es la neoplasia de un órgano endócrino número uno en todo el mundo, afectando principalmente adultos jóvenes y de edad media ⁽⁴⁾. Existen cuatro tipos de carcinoma de la glándula tiroidea con frecuencias bien establecidas, estos son:

- Carcinoma papilar (85%).
- Carcinoma folicular (5-15%).
- Carcinoma anaplásico (< 5%).
- Carcinoma medular (5%).

De estos, los primeros tres tipos se derivan del epitelio folicular, siendo las neoplasias papilares y foliculares conocidas como bien diferenciadas y el medular como indiferenciada o anaplásica. El carcinoma medular, que nace a partir de las células parafoliculares o células C que secretan calcitonina, no será analizado en el presente estudio.

En la patogénesis del carcinoma de tiroides se encuentran principalmente alteraciones en la señalización de receptores de factores de crecimiento, lo cual da lugar a una activación constitutiva con crecimiento celular excesivo y sobrevida aumentada. Para cada uno de los tipos de carcinoma conocidos se conocen alteraciones específicas, mismas que se ejemplifican en la **figura 1**, estas son:

- Carcinoma papilar: la mayoría de los cánceres de este tipo tienen mutaciones que involucran genes que codifican para receptores de tirosina-cinasa como RET, o en la cinasa de serina/treonina BRAF y RAS ⁽⁵⁾.
 - El gen de RET se localiza en el cromosoma 10q11 y normalmente no se expresa en las células foliculares. Su activación por medio de inversiones o translocaciones recíprocas forma dos versiones de un gen de fusión, RET/PTC1 o RET/PTC3 (con una incidencia de 60-70% y 20-40% respectivamente). Esta alteración se encuentra en 13 a 43% de los carcinomas papilares y se eleva hasta 70-80% en pacientes con historia de radiación o de edad joven. Así mismo, RET/PTC1 se presenta en la variedad clásica y RET/PTC3 en la sólida ⁽⁶⁾.

- BRAF codifica un componente intermedio en la vía de señalización de la cinasa MAP. De un tercio a la mitad de los carcinomas papilares de tiroides (clásico y de células altas) muestran una mutación de ganancia de función, siendo más común un cambio de valina-

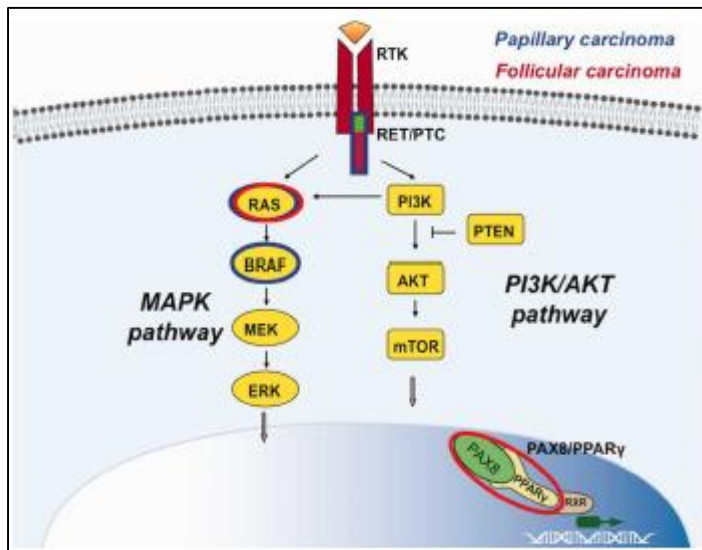


Figura 1: Sitios mutados en los carcinomas papilares bien diferenciados (tomada de Head Neck 2013; 35: 1499-1506).

glutamato en el codón 600 (BRAF^{V600E}) (7). Su presencia se correlaciona con factores pronósticos como enfermedad extratiroidea y metastásica (8).

- Mutaciones de RAS son encontradas en 10-20% de los carcinomas papilares con patrón folicular. Esta mutación resulta en inactivación de la función de la *GTPasa* o afinidad del sitio de unión de GTP aumentada, resultando en activación constitutiva de la vía de la cinasa de MAP y progresión del ciclo celular. De los tres tipos de genes RAS conocidos, KRAS, NRAS y HRAS, sólo los dos últimos se relacionan con carcinoma tiroideo (6).
- Carcinoma folicular: este tipo de carcinoma se asocia a mutaciones adquiridas que afectan RAS o el brazo de PI-3K/AKT en la vía de señalización del receptor de tirosina-cinasa. Asociado a esto se encuentra una mutación con pérdida de la función de PTEN, un supresor tumoral asociado a la misma vía de señalización. Otra alteración presente en 10% de los carcinomas foliculares es un gen de fusión compuesto de la porción de PAX8, gen importante para el desarrollo tiroideo, y de PPARG, gen implicado en la diferenciación terminal de las células adiposas y el metabolismo de lípidos (9).
- Carcinoma anaplásico: sus alteraciones moleculares incluyen las vistas en el carcinoma papilar y folicular, además de inactivación de TP53 o activación de beta catenina.

La forma de presentación principal del carcinoma de tiroides es como un NT, mismo que 5 a 10% de la población desarrollará durante la vida y para el cual actualmente el estudio diagnóstico inicial es la realización de BAAF de forma ambulatoria. De todos los NT, sólo 10% serán carcinomas ⁽¹³⁾, y el uso de la citología diagnóstica ha logrado reducir las resecciones quirúrgicas por lesiones benignas y aumentado a más de 50% las resecciones de carcinomas ⁽¹⁴⁾.

Los criterios utilizados para realizar una BAAF en NT son: ^(15, 18)

- Nódulo sólido mayor de 1.0 cm con características sospechosas por ultrasonido, como son hipocogenicidad, microcalcificaciones, vascularidad central incrementada, márgenes infiltrativos y diámetro mayor más alto que ancho en plano transversal.
- Nódulo sólido mayor de 1.5 cm sin características sospechosas por ultrasonido, como el ser iso o hiperecogicos, tener componente sólido-quístico sin microcalcificaciones, márgenes irregulares o nódulos espongiiformes (micro quísticos).
- Nódulo mixto mayor de 1.5 a 2.0 cm con características sospechosas por ultrasonido.
- Nódulo mixto mayor de 2.0 cm sin características sospechosas por ultrasonido.
- Nódulos espongiiformes mayores de 2.0 cm.

Para el informe diagnóstico de la citología de tiroides se utiliza desde el 2007 el sistema de Bethesda ⁽¹⁶⁾, el cual tiene seis categorías diagnósticas, cada una con un riesgo diferente de malignidad y manejo clínico estandarizado. De forma breve, estas son las categorías utilizadas:

- I: No diagnóstica o insatisfactoria, con 1-4% de riesgo de malignidad y con indicación de repetición de la BAAF con ultrasonido como manejo.
- II: Benigna, con 0-3% de riesgo de malignidad y con seguimiento clínico recomendado.
- III: Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado, con riesgo de carcinoma de 5-15% y con recomendación de repetir la BAAF.
- IV: Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular, con riesgo de malignidad de 15-30% y con recomendación de realizar lobectomía.
- V: Sospecha de malignidad, con riesgo de carcinoma de 60-75% con recomendación de realizar una tiroidectomía casi total o lobectomía.

- VI: Maligna, con riesgo de carcinoma de 97 a 99% y con tiroidectomía casi total como manejo.

La sensibilidad de la BAAF en el estudio de NT se reporta de 86% y su especificidad es de 62% ⁽¹⁷⁾, sin embargo hasta un 30% de las BAAF realizadas no cumplen criterios de benignidad o malignidad, por lo que son diagnosticadas en categorías intermedias, las cuales poseen un riesgo de carcinoma de 5 a 75% ⁽⁹⁾.

Para estos casos las guías de tratamiento clínico de la “*National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN) recomiendan que, con base en la sospecha clínica de malignidad, se considere o no la realización de cirugía. Por lo tanto, para categorías Bethesda III y IV con sospecha alta se realizará cirugía, pero si no existe tal se realizará repetición de la BAAF y/u observación ⁽¹⁸⁾. Los criterios clínicos considerados como de sospecha alta incluyen edad mayor de 45 años, sexo masculino y tumor mayor de 3 a 4 cm, esto de acuerdo al departamento de cirugía de cabeza y cuello de la Universidad de Pittsburgh ⁽⁶⁾.

Otra opción es la realización de pruebas moleculares en el material de citología como son mutación de BRAF^{V600E}, debido a su alta incidencia y propiedades predictivas en el carcinoma papilar de tiroides ⁽⁴⁾. Las indicaciones para realizar estas pruebas moleculares son:

- Diagnóstico de Bethesda III en la BAAF sin sospecha alta de malignidad.
- Diagnóstico de Bethesda IV en la BAAF sin sospecha de alta malignidad.

Además el diagnóstico molecular en estas categorías ayuda a normar una conducta de tratamiento, pues de conocerse el estado molecular de la lesión el cirujano podrá optar por observar (en casos que indiquen benignidad) o realizar lobectomía/tiroidectomía total (en casos que indican malignidad) ⁽¹⁸⁾. El objetivo de estas pruebas moleculares es coadyuvar en la categorización de las lesiones intermedias con riesgos de 5 a 75% hacia un riesgo específico de malignidad o benignidad.

En el campo de la inmunohistoquímica, herramienta de mayor disponibilidad y accesibilidad en el campo clínico, ningún marcador estudiado ha demostrado suficiente precisión diagnóstica para ser utilizado como anticuerpo único en el diagnóstico de neoplasias malignas. Aunque la recomendación actual por parte del “*National Cancer Institute*” en Estados Unidos de

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

América durante el estudio de nódulos tiroideos no incluye la inmunocitoquímica, un meta-análisis reciente en BAAF tiroideos que incluyó CK19, HMBE-1 y Galectina-3, logró una sensibilidad y especificidad suficiente para incrementar la certeza diagnóstica ⁽⁹⁾, sin embargo estos marcadores se utilizan en panel y de forma individual no son capaces de ayudar en el diagnóstico preciso de estas lesiones.

Otro marcador utilizado recientemente en especímenes histológicos, pero que también podría ser utilizado en citología, es el CD56, este se expresa positivamente en las células del epitelio tiroideo normal y es negativo en neoplasias papilares, por lo que presenta una sensibilidad del 98.6% y especificidad del 95.8% para este propósito ⁽²⁰⁾.

Poco se ha estudiado pero se cree que la inactivación del proto oncogen C-kit, un receptor de tirosina-cinasa tipo III que participa en la hematopoyesis, melanogénesis, espermatogénesis y desarrollo de las células intersticiales de Cajal, tiene un papel en el desarrollo del carcinoma de tiroides ⁽¹⁰⁾. Estas observaciones derivan de escasos estudios donde melanomas metastásicos, carcinoma de mama y carcinomas de tiroides se asocian con pérdida de la expresión de C-kit ^(1, 2, 5, 11) demostrada mediante estudios moleculares principalmente.

En el tejido tiroideo normal, Lammie et al reportaron en 1994 que la expresión de c-kit mediante inmunohistoquímica era débil y esta glándula era el único órgano endócrino en expresarlo ⁽²⁴⁾. En 1995 Natali et al reportaron pérdida del receptor de C-kit durante la transformación del epitelio tiroideo normal a carcinoma papilar mediante uso de inmunohistoquímica y confirmación mediante análisis de *Northern blot* de RNA ⁽¹⁾. Al mismo tiempo que Natali et al reportaba sus hallazgos, un equipo de investigadores japoneses liderados por Tanaka y colaboradores confirmaba pérdida de la expresión de C-kit en carcinomas papilares de tiroides estudiada mediante *Northern Blot*, sin embargo esto no fue reproducible mediante inmunohistoquímica ⁽¹¹⁾.

En 2004 Mazzanti et al, usando ensayos de microarreglos identificó a C-kit, de entre miles de genes, como el más significativo con expresión disminuida en carcinomas papilares de tiroides

comparado con neoplasias benignas ⁽¹²⁾. Estos hallazgos indican que el receptor de C-kit está involucrado en el control de crecimiento del epitelio tiroideo y su pérdida se asocia a transformación maligna.

Aydin et al reportaron en 2008 que el epitelio tiroideo normal mostraba una negatividad para CD117 en veintitrés de veinticinco tiroides normales (92%) y 18 de 31 adenomas folicular (58.1%), sin embargo, al contrario de la mayoría de la literatura, reporta una expresión positiva de CKIT en 65 casos de carcinoma papilar, esto también en inmunohistoquímica realizada a bloques de parafina. Atribuyen la variabilidad de sus resultados a los previamente reportados al uso de diferentes clonas de anticuerpos contra CD117 así como métodos para realizar el proceso ⁽¹⁰⁾.

En el 2014 Pusztaszeri et al utilizaron el marcador de inmunohistoquímica CD117 para valorar su utilidad en la citología de neoplasias benignas y carcinomas papilares de tiroides. Utilizando muestras de 30 pacientes con nódulos benignos y 35 pacientes con carcinoma papilar de tiroides clásico, demostraron que la expresión de este marcador coincide tanto en el estudio histopatológico como en la BAAF, por lo que concluyen que CD117 es un buen marcador auxiliar y con costo-beneficio aceptable, como alternativa a las pruebas moleculares disponibles ⁽³⁾.

Para propósitos de este estudio será utilizado el reactivo para CD117 o CKIT de la marca DAKO, este anticuerpo está diseñado para marcar la porción trans-membranosa del receptor de tirosina-cinasa CKIT localizado normalmente en células madre hematopoyéticas, melanocitos, células de Cajal, germinales, basales de la piel y epitelio ductal mamario. Este reactivo reacciona específicamente con una proteína de 145 kD que corresponde a la proteína de CKIT e identifica a la clona del reactivo. El fabricante dice que para glándula tiroidea no se ha reportado expresión en 91 de 91 carcinomas tiroideos examinados ⁽²²⁾.

3.3. Justificación

En la actualidad las BAAF se realizan en todas las instituciones como estudio de primera intención diagnóstica en pacientes con NT por su practicidad, bajo costo en materiales y disponibilidad de recursos humanos. Con la ayuda del diagnóstico del especialista en anatomía patológica y/o citopatología, el clínico puede tomar decisiones terapéuticas en su paciente, por lo que el diagnóstico citopatológico de benignidad o malignidad es el dato más esperado de este procedimiento.

Debido a que no siempre es posible obtener un resultado concluyente, la necesidad de técnicas auxiliares para el diagnóstico correcto es imperativa. Una de estas pruebas es la inmunohistoquímica, cuya facilidad de realización, disponibilidad y economía, le dan características atractivas, en el papel, para ser estudiada como herramienta en el problema antes mencionado e implementada en un amplio lugar de instituciones a nivel local, nacional e internacional.

De ser CD117 un marcador reproducible y fiable para distinguir entre lesiones nodulares benignas y malignas de tiroides se podría utilizar en casos cuyas características citológicas no permitan emitir un diagnóstico determinado, evitando la necesidad de realizar una segunda toma de biopsia e incluso una cirugía en el paciente, pues éste tomaría el mismo tiempo que el procedimiento de diagnóstico estándar de una BAAF y no semanas, como sería necesario esperar en caso de volver a biopsiar o enviar una prueba molecular a instituciones especializadas.

3. 3. 1. Objetivo General

Estudiar la utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos del Hospital San José Tecnológico de Monterrey, comparándolo con su diagnóstico histopatológico final.

3. 3. 2. Objetivos Secundarios

1. Revisar y confirmar el diagnóstico citológico e hispatológico de la muestra, y de ser necesario reclasificar citologías de acuerdo al sistema de Bethesda para reportar citopatología tiroidea o con las guías del Colegio Americano de Patología para especímenes quirúrgicos.
2. Realizar el marcador de CD117 en las muestras encontradas para valorar su expresión.
3. Comparar la expresión de CD117 en la citología y el espécimen quirúrgico, con énfasis en las muestras indeterminadas citológicamente.
4. Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador de CD117 en las muestras, así como analizar su relación con otras variables clínico-patológicas obtenidas del reporte de patología.

3.4. Hipótesis

En las BAAF de nódulos tiroideos, la expresión de CD117 será positiva en casos con diagnóstico histopatológico confirmado de benignidad, mientras que será negativa con los casos con diagnóstico histopatológico de malignidad.

4.0 Diseño del Estudio

4.1. Clasificación del estudio

Replicativo.

4.2. Tipo de Investigación

Observacional.

4.3. Características del Estudio

Transversal.

4.4. Tipo de Análisis

Descriptivo.

4.5. En relación al tiempo

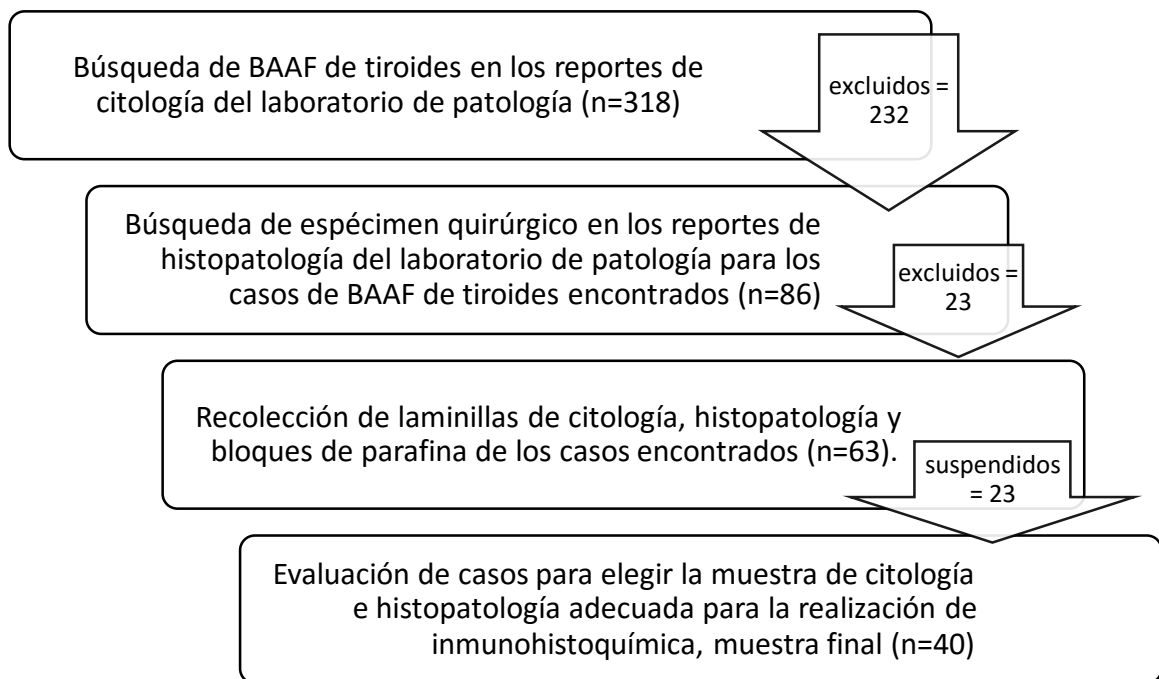
Retrospectivo.

5.0 Metodología del estudio

5.1 Lugar donde se realizará el estudio: Hospital San José Tecnológico de Monterrey.

Laboratorio de patología, citología e inmunohistoquímica (sótano 1). Av. Morones Prieto # 3000 poniente. Colonia Los Doctores, CP 64710, Monterrey, N.L. México

5.2 Universo, muestra y tamaño de la muestra: El universo poblacional lo conforman 318 muestras de pacientes que NT estudiados mediante BAAF en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1995 al 31 de julio de 2015. De las 318 muestras almacenadas en 20 años, se eligieron las que cumplieron los criterios de inclusión. El presente estudio tiene una muestra de 40 pacientes, de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y suspensión detallados en el apartado siguiente. En el trabajo finalmente solo se incluyen muestras del 2005 a la fecha. El siguiente esquema detalla el proceso de selección de la muestra.



Esquema 1: Inclusión al estudio de los pacientes con NT estudiados mediante BAAF del Hospital San José Tecnológico de Monterrey

5.3 Método de selección de los participantes: Para el estudio se incluyeron todas las muestras de pacientes con citologías de nódulos tiroideos que fueron adecuadas en cuanto a celularidad del epitelio folicular y estado de conservación. Estas debieron

contar con estudio histopatológico quirúrgico para confirmar el diagnóstico final. En caso de pacientes con varias muestras se analizó solamente la muestra de citología que coincidía con la evaluación de la misma lesión estudiada en el diagnóstico histopatológico definitivo. En el trabajo finalmente solo se incluyen muestras del 2005 a la fecha ya que sólo estos pacientes cumplen con los criterios utilizados por el estudio, debido a que la mayoría no eran adecuadas en cuanto a celularidad o no contaban con espécimen quirúrgico dentro de la institución que permita corroborar el diagnóstico final.

5.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes.

5.4.1 Inclusión:

- Pacientes en todos los rangos de edad y género a los que se les realizó BAAF y cirugía de tiroides dentro de la institución entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de julio de 2015.
- Pacientes que acudieron a la institución para una segunda opinión y dejaron su material en el archivo de la institución.
- Citologías en base líquida o extendido convencional con celularidad adecuada para emitir un diagnóstico de acuerdo al sistema Bethesda para reportar citopatología tiroidea (categorías II a VI).
- Laminillas y bloques de parafina con adecuada cantidad de material y fijación, con diagnóstico confirmado de patología tiroidea.

5.4.2 Exclusión:

- Primer criterio: ausencia de espécimen quirúrgico con diagnóstico histopatológico definitivo.
- Segundo criterio: Ausencia del material de citología o bloques de parafina.

5.4.3 Suspensión:

- Casos con material inadecuado para un diagnóstico cito y/o histopatológico, ya sea debido a cantidad o calidad.

5.5 Variables del estudio.

La unidad primaria del estudio la representó la laminilla de citología y el bloque de parafina, a los cuales se les realizó el marcador CD117. Las variables del estudio se dividieron en dependientes (de resultado) e independientes, estas últimas en demográficas y clínico-patológicas.

- Variables dependientes:
 - Expresión de CD117 en la citología (escala combinada de 0 a 5).
 - Expresión de CD117 en el corte histológico (escala combinada de 0 a 5).
 - Categoría diagnóstica del sistema de Bethesda (II-VI).
 - Tipo histológico del tumor (de acuerdo a clasificación de la OMS).
- Variables independientes:
 - Demográficas: edad (0-99), género (masculino-femenino).
 - Clínico-patológicas: número de procedimientos de BAAF realizados (1-99), tipo de técnica citológica utilizada (base líquida, extendido convencional), tiempo entre diagnóstico citopatológico y cirugía (semanas), tipo de resección inicial realizada (parcial, lobectomía, hemi tiroidectomía, tiroidectomía total), peso del espécimen quirúrgico (gramos), tamaño del espécimen (centímetros), focalidad (uni o multifocal), tamaño del tumor o tumores (centímetros), localización del tumor (lóbulo derecho, izquierdo o istmo), márgenes (negativo o positivo), permeación linfo-vascular (ausente, presente, extensión), invasión peri-neural (presente, ausente), extensión extratiroidea (ausente, presente, extensión), metástasis en ganglios linfáticos (presente, ausente), etapa patológica (TNM).

5.6 Técnicas de análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva utilizando promedio, desviación estándar, rango y porcentaje. Para la estadística analítica se utilizó ANOVA y regresión lineal y regresión logística, si las variables están normalmente distribuidas. Se usó software de base de datos Microsoft Office

Excel 2013 y STATA (versión 10.0, College Station, TX). Se hizo además análisis de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas (expresión de CD117).

5.7 Técnicas, procedimientos y métodos de confiabilidad.

La expresión de CD117 fue revisada por dos patólogos diferentes al investigador principal en forma independiente y sin conocimiento del diagnóstico definitivo, tanto en la citología como en el espécimen quirúrgico de todas las muestras incluidas en el estudio.

5.8 Definición operacional de las variables.

1. Expresión de CD117 en la citología: reacción que presenta la muestra de citología con el anticuerpo aplicado, esta debe ser membranosa. Muestras con $<$ de 5% se consideraron negativas o 0; para muestras positivas ($>$ de 5% de reacción) se utilizaría una escala combinada de 0 a 5 compuesta por:

- a. Porcentaje de reacción: 1 para reacción de 5-50%, 2 para $>$ 50%.
- b. Intensidad: 1 para débil, 2 para moderada, 3 para fuerte.

Variable cuantitativa.

2. Expresión de CD117 en el corte histológico: reacción que presenta la muestra de histopatológica con el anticuerpo aplicado, la cual debe ser membranosa. Muestras con $<$ de 5% se consideraron negativas o 0; para muestras positivas ($>$ de 5% de reacción) se utilizaría una escala combinada de 0 a 5 compuesta por:

- a. Porcentaje de reacción: 1 para reacción de 5-50%, 2 para $>$ 50%.
- b. Intensidad: 1 para débil, 2 para moderada, 3 para fuerte.

Variable cuantitativa.

3. Categoría o categorías diagnósticas del sistema de Bethesda: sistema utilizado para reportar resultados de citología de BAAF de nódulos tiroideos. Variable cualitativa.
4. Tipo histológico del tumor: Tipo de neoplasia o carcinoma, clasificado de acuerdo a la OMS, del tumor o tumores encontrados, incluyendo sus variantes. Variable cualitativa.
5. Edad: Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento del paciente. Variable cuantitativa.

6. Género: Fenotipo masculino o femenino. Variable cualitativa.
7. Número de procedimientos de BAAF realizados: Las veces que el paciente fue sometido al procedimiento de obtener muestra de citología para el estudio de un NT. Se trató del número de procedimientos realizados, no de las veces que se realizaron punciones en un mismo estudio. Variable cuantitativa.
8. Tipo de técnica citológica utilizada: método por el cual la muestra tomada de la BAAF fue colocada en un portaobjetos para ser teñida y examinada. Puede ser extendido convencional o base líquida. Variable cualitativa.
9. Tiempo entre diagnóstico citopatológico y cirugía: Periodo que transcurrió entre el diagnóstico citológico y el procedimiento quirúrgico en semanas. Variable cuantitativa.
10. Tipo de resección realizada: parcial cuando se resecó sólo la lesión o menos de un lóbulo, lobectomía cuando se resecó todo el lóbulo, hemi tiroidectomía cuando se retiró un lóbulo y el istmo y tiroidectomía total cuando se extirpó toda la glándula. Variable cualitativa.
11. Peso del espécimen quirúrgico: peso medido en gramos del espécimen enviado a patología. Variable cuantitativa.
12. Tamaño del espécimen: diámetro máximo en centímetros de la pieza quirúrgica retirada. Variable cuantitativa.
13. Focalidad: número de tumores no relacionados entre sí presentes en la pieza patológica. Puede ser única o múltiple (más de 2 tumores). Variable cualitativa.
14. Tamaño del tumor o tumores: dimensiones máximas en centímetros del o los tumores encontrados en la pieza patológica. Variable cuantitativa.
15. Localización del tumor: ubicación anatómica del o los tumores encontrados dentro de la glándula tiroides. Variable cualitativa.
16. Márgenes: límites quirúrgicos de la pieza patológica. Variable cualitativa.
17. Permeación linfo-vascular: presencia de tumor en vasos sanguíneos o linfáticos extra tumorales, de acuerdo al Colegio Americano de Patología/OMS. Variable cualitativa.
18. Extensión extratiroidea: involucro de tejidos blandos peritiroideos de acuerdo al Colegio Americano de Patología. Variable cualitativa.

19. Metástasis en ganglios linfáticos: presencia de carcinoma en ganglios linfáticos regionales. Variable cualitativa.
20. Etapa patológica: estadio de la enfermedad basado en los criterios de la séptima edición de la “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC), de acuerdo al tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos y metástasis (TNM). Variable cualitativa.

5.9 Tipo de estudio y diseño general.

El presente estudio fue sometido para valoración y revisión por parte de la comisión en ética e investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y fue aprobado íntegro y sin modificaciones. Se realizó un estudio retrospectivo observacional donde se estableció la utilidad que puede tener el marcador CD117 en el estudio de pacientes con nódulos tiroideos del Hospital San José Tecnológico de Monterrey, comparándolo con el diagnóstico histopatológico final.

Para esto se buscaron primero en la base de datos del departamento de patología casos de muestras de citología de nódulos tiroideos que tuvieran correlación histopatológica definitiva. Una vez obtenida la muestra se recolectaron del archivo del departamento de patología las laminillas y bloques correspondientes a los casos. Las instalaciones donde se conservan las muestras se encuentran a temperatura ambiente, lejos de humedad o fuentes de calor, en estantes de metal diseñados específicamente para guardar laminillas y bloques de parafina que evitan la exposición a agentes nocivos.

Fueron revisadas las laminillas obtenidas para verificar diagnóstico y reclasificar diagnósticos de acuerdo al sistema de Bethesda en caso de ser necesario (muestras anteriores al 2007), de igual forma se valoró la calidad del material de citología y eligió un bloque de parafina para realizar el marcador CD117 en el espécimen quirúrgico.

Posterior a esto se realizó el proceso de inmunohistoquímica de la siguiente manera:

- Citologías: como preparación previa se incubaron a temperatura ambiente en xilol por dos o tres días para remover el cubreobjetos. Posterior a esto fueron colocadas en alcohol etílico al 95% por 24 horas para desteñir las células presentes en la citología.

- Bloque de parafina: del bloque seleccionado se realizó un nivel en el microtomo a 3 micras de grosor, este tejido es extendido en laminillas salinizadas.

A partir de este paso el proceso fue similar para la muestra de citología y el nivel de tejido obtenido del bloque de parafina:

- Recuperación antigénica: su objetivo es desenmascarar el antígeno que se desea investigar y se lleva a cabo por medio de calor y solución con citrato, el proceso se realizó en un aparato automático llamado “TP Link”. Este utiliza agua destilada y solución “Retrieval High PH”, elevando la temperatura de la muestra a 98 °C, el proceso tarda 20 minutos. Transcurrido este tiempo se llevaron a enfriamiento hasta 65 °C y finalmente se dejaron las muestras en “TBS Buffer” por 3 minutos.
- Proceso de inmunohistoquímica (automático y manual): El proceso automático se realizó en el “Autostainer Link 48”, de la marca “DAKO”. Mediante asistencia manual se montaron en el aparato las muestras, se identifican por código de barras y etiquetado, seleccionando también mediante código de barras el reactivo a utilizar, mismo que se precargó para ser utilizado; el tiempo de todo es de 120 a 150 minutos. El proceso manual se llevó a cabo en cámara húmeda, mediante colocación manual del reactivo, tuvo el mismo tiempo de duración. Durante este paso también se coloca el cromógeno, marcador de color café utilizado para visualizar el antígeno de interés en el microscopio.

Posterior a finalizado el procedimiento se retiraron del aparato las laminillas, y colocaron en “TBS Buffer” por 3 minutos. Se enjuagaron con agua corriente y deshidrataron en alcoholes de 80, 95 y 100%, aclararon con xilol y montaron con entellán un nuevo cubreobjetos ⁽¹⁹⁾.

Técnicas de control de calidad

Para validar el proceso, las mismas laminillas fueron evaluadas por el investigador principal y los dos especialistas en anatomía patológica participantes del proyecto sin conocimiento del diagnóstico inicial. Todas laminillas contaron con una muestra de un tumor del estroma gastro-intestinal (GIST) como control externo positivo. El control interno positivo fue dado por mastocitos, en las muestras que contaran con las mismas. El control interno negativo fue dado por las células del carcinoma papilar de tiroides estudiadas. Una muestra (2.5%) fue evaluada

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

simultáneamente en un hospital externo, sin embargo, este centro utilizó el mismo marcador pero de otro kit de reactivos con un fabricante comercial diferente al nuestro (“Ventana”). En 5 casos (12.5%) de las muestra se utilizó un marcador adicional, CD56.

Los datos obtenidos de las muestras y de los reportes de cito e histopatología fueron almacenados en un archivo de Excel 2013 para su posterior análisis estadístico. Al finalizar el estudio, las muestras se anexaron al material del paciente en el archivo del departamento.

6.0 Aspectos Éticos

6.1. Clasificación de la investigación: Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 en: investigación sin riesgo.

6.2. Riesgos previsible y probables: Este estudio fue realizado en laminillas de citología y bloques de parafina por lo que no existieron riesgos en detrimento de pacientes.

6.3. Protección frente al riesgo físico y/o emocional: No aplica.

6.4. Archivo confidencial de la investigación: Los datos de las variables a estudiar fueron obtenidos del archivo del departamento de patología del Hospital San José Tecnológico de Monterrey. Se utilizaron solamente las iniciales de los pacientes a manera de control interno en el formato de hoja de recolección de datos, este formato fue llenado de forma electrónica y estuvo resguardado solamente por el investigador principal en una computadora de escritorio protegida por contraseña. El formato no incluyó datos personales de ninguno de los pacientes como nombre completo, dirección u otro que permita la identificación de los pacientes por lo que su uso no fue utilizado en detrimento de los mismos.

7.0 Organización

7.1. Recursos humanos

- Dr. José Eduardo Pérez Saucedo. Residente de cuarto año de la especialidad en Anatomía Patológica, Hospital San José Tecnológico de Monterrey (investigador principal).
- Dr. Álvaro Barbosa Quintana. Jefe de Anatomía Patológica del Hospital San José Tecnológico de Monterrey (asesor principal).
- Dr. Jesús Santos Guzmán. Especialista en pediatría. Investigador clínico de la Escuela Nacional de Medicina del Tecnológico de Monterrey (asesor metodológico).
- Dr. Luis Eduardo Cuervo Pérez. Especialista en anatomía patológica en Hospital San José Tecnológico de Monterrey (asesor de especialidad).
- T. Mirna Laura López Rivera. Técnica en histopatología en Hospital San José Tecnológico de Monterrey (técnica de cito e histopatología).
- T. Marisol Cruz Herverth. Técnica en histopatología en Hospital San José Tecnológico de Monterrey (técnica de cito e histopatología).

7.2. Recursos materiales.

- Microtomo “*Histocentre 2, SHANDON*”.
- Baño maría, estufa y cámara húmeda.
- PT Link (recuperador de antígeno) con solución Retrieval High pH.
- *Autostainer Link 48 Instrument*.
- Computadora HP xw4600, con programa *DAKO Link*.
- Microscópico Carl Zeiss con lente binocular (Axiostar Plus).
- Viales de tinciones de inmunohistoquímica para CD117, marca DAKO (*polyclonal rabbit anti-human CD117/ckit code A4502*).

7.3. **Capacitación del personal:** Todo el personal involucrado cuenta con capacitación para realizar los procesos necesarios para esta investigación.

8.0 Financiamiento

Recursos propios del investigador principal.

9.0 Resultados

Características de la muestra.

La totalidad de los datos se encuentran en la **tabla 9** del anexo 5 del presente documento. Se procede a mostrar primero las características descriptivas de la muestra. Se contó con un total de 40 casos, de los cuales 36 corresponden a pacientes del sexo femenino (90%) y sólo 4 al masculino (10%), con una relación mujer/hombre de 9:1. La edad de los pacientes se encuentra entre 16 y 76 años, con una media de 42.05 años con una desviación estándar de ± 15.72 . De los 40 casos, 37 (92.5%) cuentan con un solo procedimiento de BAAF antes de ir a cirugía, mientras que de los tres casos restantes, dos de ellos tuvieron un seguimiento de 4 años y el otro de 1 año. El tiempo entre la realización de la BAAF y la intervención quirúrgica fue menor a 52 semanas en 33 casos (82.5%), el resto tuvo un tiempo de espera de entre 53 semanas y 260 semanas. En cuanto al tipo de muestra, 17 casos (42.5%) fueron muestras convencionales y 23 (57.5%) en base líquida. Respecto a la antigüedad del material de la muestra utilizada, 39 casos (97.5%) se encuentran con un máximo de 10 años y el caso restante tuvo entre 10 y 11 años (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Características de los casos (n=40)		
Edad	Rango: 16-76 años	
	Media: 42.05 años	Desviación (± 15.72)
	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	36	90
Masculino	4	10
Número de BAAF realizadas		
1	37	92.5
2	2	5
3	1	2.5
Tiempo entre BAAF y cirugía		
0 a 52 semanas (< 1 año)	33	82.5
53 a 156 semanas (1 a 3 años)	4	10
157 a 260 semanas (3 a 5 años)	2	2
Desconocido	1	2.5
Tipo de BAAF		
Convencional	17	42.5
Base líquida	23	57.5
Antigüedad de la BAAF		
< 1 año	6	15
1-3 años	20	50
4-5 años	7	17.5
5-10 años	6	15
10-20 años	1	2.5

BAAF: Biopsia por aspirado de aguja fina;

De la totalidad de casos, 18 (45%) se encuentran dentro de una categoría de Bethesda II o benigna, mientras que solo 5 (12.5%) se encuentran en una categoría VI o maligna. Con un porcentaje mayor al reportado en la literatura, 17 casos (42.5%) están dentro de categorías diagnósticas intermedias (III, IV y V), sin embargo, si se unen las categorías quirúrgicas desde un principio (V y VI), el porcentaje de casos en categorías intermedias baja a 20%, lo cual si está de acuerdo a la literatura y las categorías de benignidad y malignidad concuerdan con el diagnóstico histopatológico final, donde 22 casos (55%) corresponden a un resultado benigno y 18 (45%) a uno maligno (contra un 45 y 35% en las citologías de juntarse las categorías quirúrgicas).

En la categoría de diagnósticos benignos, el adenoma folicular corresponde a 20 de los 22 casos (90.9% de las muestras benignas); en la categoría de malignidad, sólo se encontraron casos de carcinoma papilar, teniendo el subtipo clásico y de células altas una frecuencia similar, con 7 casos (38.9% de las muestras malignas, y siendo menos común el patrón folicular con sólo 4 casos (22.2%) (Ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Diagnósticos citopatológico e histopatológicos (n=40)		
Diagnóstico citológico	Frecuencia	Porcentaje
Categoría Bethesda		
II	18	45
III	2	5
IV	6	15
V	9	22.5
VI	5	12.5
Diagnóstico histopatológico		
Benignos (55%)		
Bocio multinodular	1	4.5
Tiroiditis crónica	1	4.5
Adenoma	20	91
Malignos (45%)		
CP - clásico	7	38.9
CP - folicular	4	22.2
CP – células altas	7	38.9

CP: carcinoma papilar.

Al analizar el resultado histopatológico final de acuerdo a la categoría de Bethesda diagnosticada en la BAAF del NT encontramos que de las 18 muestras dadas como una categoría

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

benigna (II), 15 (83.33%) fueron también benignas en el estudio histopatológico y 3 (16.67%) tuvieron un resultado maligno. Estos tres casos corresponden a microcarcinomas papilares (menores de 1 cm) por lo que el hecho de que no se hayan obtenido durante el procedimiento de la BAAF es factible. En conjunto, de los 17 casos en las categorías intermedias, 7 (41.18%) resultaron benignos y 10 (58.82%) malignos. Finalmente, el 100% los casos dados como malignos en la BAAF resultó maligno tras la resección del espécimen y estudio histopatológico definitivo. (Ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Diagnósticos histopatológicos finales de acuerdo a la categoría de Bethesda en la BAAF (n=40)

Categoría Bethesda	Total de casos	Benignos (%)	Malignos (%)
II	18	15 (83.33)	3 (16.67)
III	2	2 (100)	0 (0)
IV	6	4 (66.7)	2 (33.3)
V	9	1 (12.5)	8 (87.5)
VI	5	0 (0)	5 (100)

En la **Tabla 4** se encuentran las características de los especímenes quirúrgicos resecados para los pacientes de la muestra. En cuanto a las características de los especímenes quirúrgicos de la totalidad de los casos, el peso de los especímenes va desde los 4 a los 117.1 gramos, con una media de 23.13 gramos. El diámetro mayor va desde los 3.0 a los 8.5 cm con una media de 5.29 cm. De acuerdo al tipo de cirugía primaria realizada, 28 casos (70%) fueron tratados con una tiroidectomía parcial (lobectomía o hemi-tiroidectomía) y 12 (30%) con una tiroidectomía total. El lóbulo más afectado es el derecho, con 50% de los casos, además en los casos neoplásicos (38), 75% son unifocales. En cuanto al tamaño del tumor, sólo 7 casos (18.42%) midieron más de 4 cm.

Tabla 4. Características de los especímenes histopatológicos		
Peso (g)*	Rango: 4 - 117.1 Media: 23.13	Desviación (\pm 21.35)
Diámetro mayor (cm)*	Rango: 3 - 8.5 Media: 5.29	Desviación (\pm 1.34)
	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de cirugía		
Lobectomía o hemi-tiroidectomía	28	70
Tiroidectomía total	12	30
Lóbulo (s) afectado (s)		
Un lóbulo		
<i>Derecho</i>	20	50
<i>Izquierdo</i>	13	32.5
<i>Istmo</i>	0	0
Dos lóbulos	2	5
Tres lóbulos	2	5
Desconocido	3	7.5
Focalidad		
Unifocal	30	75
Multifocal	10	25
Tamaño del tumor**		
< 1.0 cm	10	26.32
1-2 cm	11	28.94
2-4 cm	10	26.32
> 4 cm	7	18.42

* Un caso no contaba con datos del peso ni diámetro del espécimen. **Dos casos no son neoplásicos

Al analizar el tipo de cirugía realizada, la muestra sigue una distribución de acuerdo a lo esperado según el diagnóstico dado en la citología, pues de la categoría II de benignidad, 15 casos (83.33%) fueron sometidos a una tiroidectomía parcial, mientras que en la categoría VI, el 100% de los pacientes fue sometido a tiroidectomía total (ver **Tabla 5**).

Tabla 5. Tipo de cirugía realizada de acuerdo al diagnóstico de la BAAF (%)			
	Total de casos	Tiroidectomía parcial	Tiroidectomía total
Categoría Bethesda			
II	18	15 (83.33)	3 (16.67)
III	2	2 (100)	0 (0)
IV	6	1 (20)	5 (80)
V	9	6 (66.7)	3 (33.3)
VI	5	0 (0)	5 (100)

Tabla 6. Características histopatológicas de los carcinomas papilares (n=18)		
	Frecuencia	Porcentaje
Márgenes		
Positivos	6	33.33
Negativos	12	66.67
Permeación linfo-vascular		
Presente – focal y extensa	9	50
Ausente	9	50
Permeación peri-neural		
Presente	5	27.78
Ausente	13	72.22
Extensión extra-tiroidea		
Presente - mínima	6	33.33
Ausente	12	66.67
Metástasis a ganglios linfáticos		
Presente	4	22.22
Ausente	4	22.22
No resecados	10	55.56
T (tumor)		
T1a	8	44.44
T1b	1	5.56
T2	1	5.56
T3	8	44.44
N (ganglios)		
X o 0	14	77.78
1a	2	11.11
1b	2	11.11
Etapa patológica		
I	12	66.66
II	0	0
III	5	27.78
IV	1	5.56

X: no resecados, desconocido.

Finalmente, para terminar con las características descriptivas de la muestra, la **tabla 6** recaba la información histopatológica de los carcinomas papilares encontrados. El análisis estadístico del carcinoma papilar de células altas concuerda con la agresividad de esta variedad, pues hay significancia estadística con la presencia de márgenes positivos ($p=0.002$) y con la extensión extratiroidea ($p=0.001$). Así mismo, sólo 4 casos muestran metástasis a ganglios

linfáticos, de estos 2 son por carcinoma papilar de tipo clásico y 2 asociados a la variedad de células altas. Doce casos corresponden a una etapa patológica I, esto debido a que la mayor parte de los pacientes se encuentran por debajo de los 45 años. De los 6 casos en etapas patológicas III y IV, los 6 presentan edad mayor a 60 años ($p=0.001$).

Resultados de la inmunohistoquímica

Se realizó y analizó la expresión de CD117 mediante inmunohistoquímica tanto en la citología como en la muestra histopatológica con los reactivos descritos en el apartado de materiales. Sólo una (4.6%) de las veintidós muestras de citología con diagnóstico histopatológico definitivo de benignidad y que corresponde a una categoría de Bethesda II en la BAAF, mostró reactividad de entre 5 y 50% (proporción de 1) de las células y con una intensidad débil (intensidad 1), por lo que fue catalogada como positiva con un índice de 2 de un máximo de 5, esta prueba se ilustra en la **figura 2**. El resto de las pruebas de citología con diagnóstico definitivo de benignidad fueron negativas con una escala combinada de 0.

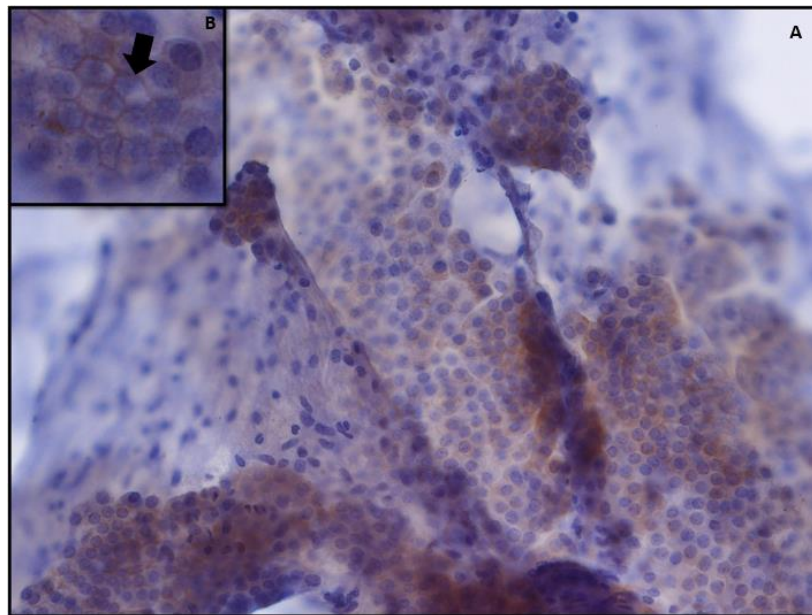


Figura 2. A: Reacción débil de CD117 membranosa en citología con Bethesda II; B: detalle de la reacción membranosa señalada con la flecha (inmunohistoquímica, 200x).

Al realizar CD117 en los cortes histopatológicos de las pruebas con diagnóstico histopatológico definitivo de benignidad, veintidós de veintidós (100%) de las muestras mostraron una reactividad negativa, tanto en el epitelio tiroideo normal o no neoplásico como en los adenomas examinados. La **figura 3** muestra la reactividad negativa obtenida en un adenoma folicular benigno incluido en la muestra.

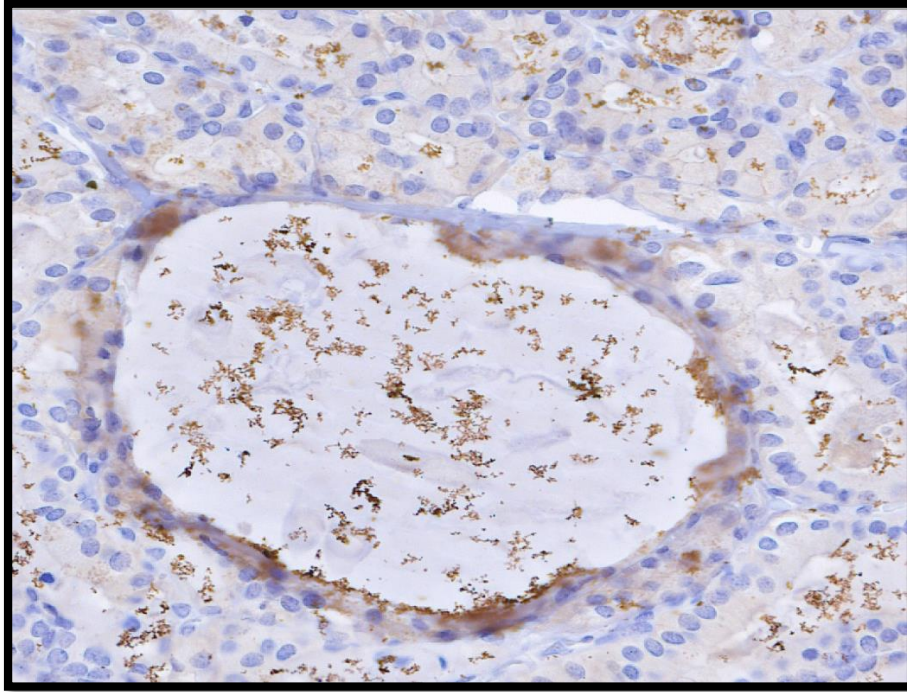


Figura 3: En el corte histopatológico de casos benignos el cromógeno utilizado para marcar el anticuerpo mostraba una distribución errática, las células foliculares son negativas en su membrana (inmunohistoquímica, 200x).

Los 18 casos (100%) de BAAF en citología con diagnóstico histopatológico definitivo de malignidad, al igual que los 18 cortes histopatológicos de los carcinomas correspondientes a estos casos, resultaron negativos para la expresión de CD117. La **figura 4** muestra un ejemplo de estos resultados.

En controles de calidad internos y externos, se identificaron mastocitos como control interno con una reactividad membranosa intensa a CD117 en 18 (22.5%) de las 80 pruebas realizadas, de estos 3 casos corresponden a BAAF, los cuales tienen diagnósticos con una categoría

de Bethesda II, y 15 son pruebas histopatológicas, 14 carcinoma papilares y 1 adenoma folicular. En los controles externos, el 100% de ellos fue positivo. La **figura 5** muestra estos hallazgos.

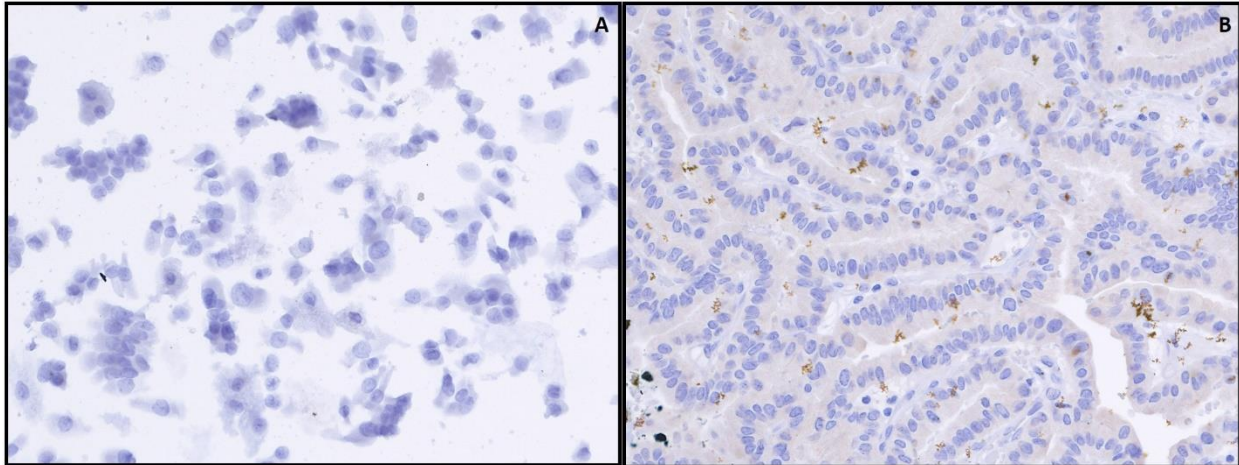


Figura 4. A: Citología de una BAAF con categoría diagnóstica VI correspondiente a un carcinoma papilar de células altas; B: contraparte histológica, también negativa para CD117 (inmunohistoquímica, 200x).

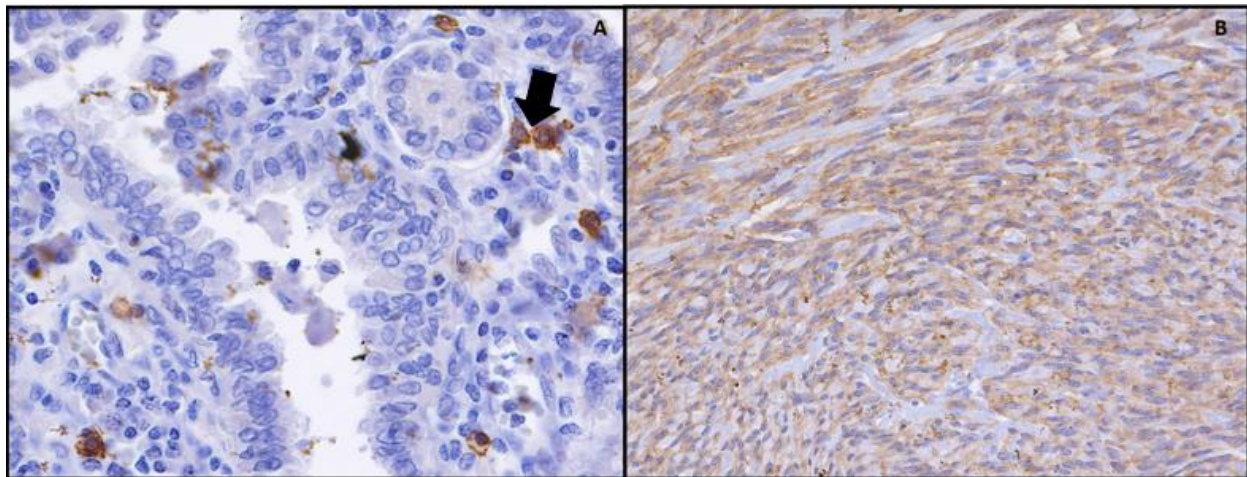


Figura 5. A: Mastocitos como control interno con intensidad fuerte membranosa (flecha); B: Control externo dado por un GIST (inmunohistoquímica, 200x).

La **tabla 7** muestra la distribución de las pruebas de CD117 de acuerdo a los diagnósticos iniciales de la BAAF e histopatológico definitivo. De esta forma, la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar carcinoma papilar de tiroides es del 98%.

Tabla 7. Reacción a CD117 de acuerdo a la categoría de Bethesda en BAAF y diagnóstico histopatológico		
	Positiva	Negativa
Categoría Bethesda		
II	1	17
III, IV y V	0	17
VI	0	5
Diagnóstico histopatológico		
Benignos (n=22)		
Bocio multinodular	0	1
Tiroiditis crónica	0	1
Adenoma	0	20
Malignos (n=18)		
CP - clásico	0	7
CP - folicular	0	4
CP – células altas	0	7

CP: carcinoma papilar.

10.0 Discusión

La relación entre la categoría de Bethesda y la expresión en inmunohistoquímica de CD117 no tienen una asociación estadísticamente significativa ($p=0.37$). La reactividad de CD117 y la variedad histopatológica de carcinoma papilar son diferentes ($p=0.001$).

Nuestro estudio no reproduce la expresión positiva membranosa de CD117 en células del epitelio tiroideo normal ni en las células foliculares de lesiones benignas reportados por estudios como el de Natali et al y Pusztaszeri et al ^(1, 3), pero si concuerdan con los resultados reportados por Aydin en el 2008 ⁽¹⁰⁾.

Por el contrario, acorde a lo reportado por los estudios de Natali et al y Pusztaszeri et al, el 100% de los carcinomas papilares de nuestro estudio son negativos para CKIT. Esto incluye dieciocho casos diagnosticados en citología como categorías Bethesda II, IV-V y VI que en la histopatología resultaron ser carcinomas papilares.

La **tabla 8** muestra una comparativa de los estudios que al momento han evaluado la reacción de CD117 mediante inmunohistoquímica, ya sea en casos histopatológicos, en BAAF o en ambos. Destaca la gran variabilidad de los procesos utilizados para el proceso de inmunotinción, sobre todo en cuanto a la recuperación antigénica, recordando que este es el paso en el cual el antígeno que se desea estudiar se reforma. Se sabe que la fijación con formol forma enlaces cruzados estables entre las proteínas mientras que la parafina altera la forma de las mismas; otros antígenos pierden su reactividad luego del proceso de rutina posterior. Entonces, las técnicas de desenmascaramiento o recuperación buscan revertir el proceso, eliminando los enlaces cruzados, restaurando la conformación de epitopes y eliminando iones de calcio con citrato. Las soluciones mayormente utilizadas para el proceso de recuperación antigénica utilizan buffer con citrato a pH de 6.0, sin embargo otros anticuerpos prefieren un pH más alcalino, esto dependiendo de la marca del reactivo utilizado ⁽²¹⁾.

Desglosando más esta intervención, destaca que en el estudio de Pusztaszeri et al, la recuperación antigénica fue realizada con una solución buffer con citrato a un pH mayor al establecido por el fabricante, el cual recomienda un pH de 6.0 ⁽²³⁾. Al contrario, en nuestra

institución la recuperación antigénica se realiza con la solución “High pH”, el cual es de 9.0 similar al utilizado por ellos.

Tabla 8. Estudios que han probado la reactividad de CD117 en BAAF y/o histopatológicos de tiroides					
	Natali, 1995	Tanaka, 1995	Aydin, 2008	Pusztaszeri, 2014	Pérez, 2015
Tipo de muestra					
BAAF	N	N	N	S	S
Histopatología	S	S	S	S	S
Número de casos					
Benignos	38	17	119	30	22
Malignos	31	20	111	35	18
Reactivo utilizado de CD117					
Marca	Max Planck Institute	NE	Dako	Cell Marque	Dako
Clona	p145	NE	YR145	YR145	YR145
Anticuerpo	Conejo	NE	Monoclonal - conejo	Monoclonal – conejo	Monoclonal – conejo
Pre-proceso					
Incubación de BAAF	NA	NA	NA		
Días:				2-3	2-3
Material:				Xilol	Xilol
Solución para desteñir	NA	NA	NA	Alcohol al 95%	Alcohol al 95%
Proceso de inmunotinción					
BAAF:	NA	NA	NA		
Estándar				S	S
Histopatología		NA			
Estándar - parafina	N		S	S	S
Cortes congelados	S		N	N	N
Aparato automático	NE	NA	NE	Leica	Auto stainer
Recuperación antigénica	NE	NA	pH 6.0	pH 9.0	High pH (> 9.0)
Tiempo de incubación	24 horas	NA	1 hora	20 minutos	1 hora 20 minutos

S: si; N: no; NE: no especificado; NA: no aplica;

Al analizar lo realizado por Aydin y colaboradores en el 2008, utilizando la misma marca del anticuerpo de nosotros, se encuentra diferencia en la solución utilizada para la recuperación antigénica. En su estudio, Aydin utiliza una solución buffer a un pH específico de 6.0, solución que es reportada por el fabricante como no recomendada para este proceso debido a que podría disminuir la reactividad a CD117 ⁽²²⁾, paradójico a lo reportado por el autor, que muestra una fuerte expresión de CD117 en carcinomas papilares.

En la variable del tiempo de incubación, que es el tiempo en que la muestra se deja reaccionar con el anticuerpo a buscar después de la recuperación antigénica, también muestra datos diferentes en cada uno de los estudios. Llama la atención el rango tan amplio de tiempos que pueden ser utilizados, desde los 20 minutos hasta las 24 horas en el primer estudio realizado por Natali y colaboradores.

No se toman en cuenta los tiempos del almacenamiento de las muestras dado que todos los estudios incluyen muestras de menos de 10 años, al igual que el 97.5% de nuestros casos. Además,

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

la realización de diversas pruebas en material de cito e histopatología es exitosa siempre y cuando el material sea almacenado en buena forma y esté libre de agentes nocivos, como nuestras pruebas.

Al ver nuestros resultados, y como control externo institucional, se logró llevar un caso de la muestra histopatológica y el GIST utilizado como control al laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Previamente se había verificado con ellos el proceso de realización de la inmunohistoquímica, donde se constó que los procesos estándares son exactamente similares sin embargo su laboratorio utiliza la marca “Ventana” tanto en los reactivos como en el aparato automático para realizar esta función.

El resultado de esta prueba fue acorde a nuestro hallazgos, ya que la expresión de CD117 en un adenoma folicular fue positiva pero con un índice de 2, al igual que la única prueba dada como positiva en nuestro estudio (**figura 6**). Al examinar la reacción de la prueba esta es débil (1 de intensidad de acuerdo a la escala tomada en este estudio) y la proporción es entre 5-50% de las células (1 de proporción). De igual forma, el control dado por el GIST es positivo difuso e intenso, al igual que nuestros controles internos y externos. Esto corrobora que el marcador CD117 de ambos kits comerciales, no muestra reactividad en los tumores benignos de la glándula tiroidea.

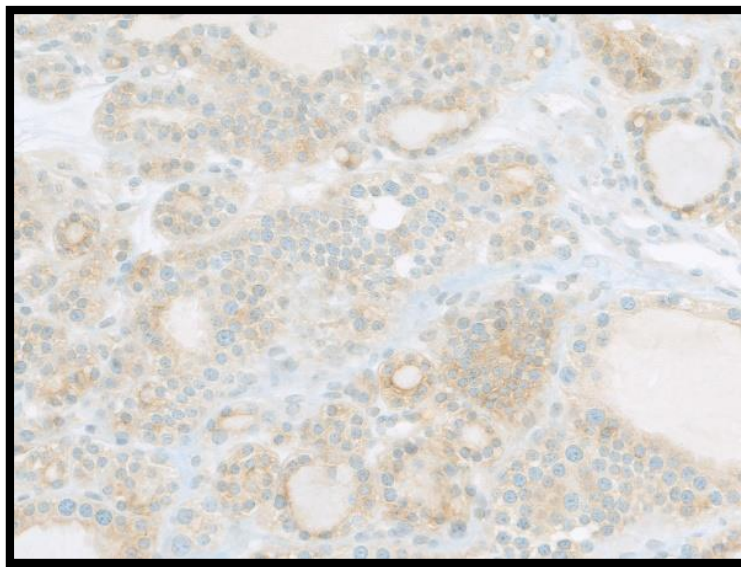


Figura 6. Expresión de CD117 en un adenoma folicular realizado en el Hospital Universitario (inmunohistoquímica, 100x)

En forma experimental, se realizó inmunohistoquímica para CD56 en cinco muestras de citología de la muestra. Los resultados de esta intervención adicional fueron similares a los obtenidos con CD117, ya que tres pruebas diagnosticadas como malignas fueron negativas, pero una prueba en categoría de Bethesda intermedia fue positiva membranosa con una intensidad 2 (moderada) y una proporción de 1, con una suma total de 3 de 5 en el puntaje global; una benigna es negativa y los controles externos fueron positivos. Es necesario resaltar que este marcador ya es utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica al examinar muestras de histopatológicas de patologías tiroideas, recordando que su sensibilidad y especificidad es de 98.5% y 95.8% respectivamente.

Esto podría ser explicado por diferentes procesos en el manejo de la citología, donde la muestra se destina prioritariamente a realizar una citología, con su proceso histológico correspondiente. Será necesario realizar más experimentos para poder aplicar los reactivos de inmunohistoquímica en la muestras de citología. Una alternativa sería destinar desde el momento de la toma de muestra, un porcentaje al proceso citológico normal, y otro ser destinado a realizar un bloque celular, en el cual se podrían realizar los marcadores de inmunohistoquímica a investigar.

11.0 Conclusión

El hecho de que la inmunohistoquímica no sea incluida como una recomendación en el estudio de BAAF de tiroides se debe a la gran variabilidad para realizar e interpretar en términos del patrón de reacción, porcentaje de células e intensidad. Por esto es necesario mayor investigación en las aplicaciones de este marcador así como estandarización de métodos de realización e interpretación, que permitan que nuevos usos de CKIT, diferente a los ya avalados, sean aceptados, realizados y usados de forma rutinaria con una buena sensibilidad y especificidad.

Aunque nuestro trabajo incluye variables antes no estudiadas como categorías de Bethesda intermedias y variedades de carcinomas papilares como folicular y células altas, se concluye que hasta el momento no se recomienda el uso del marcador de inmunohistoquímica CD117/CKIT para ser utilizado como auxiliar en el diagnóstico de NT estudiados mediante BAAF, ya que la aunque su expresión negativa es muy específica en carcinomas papilares, no permite distinguir lesiones benignas.

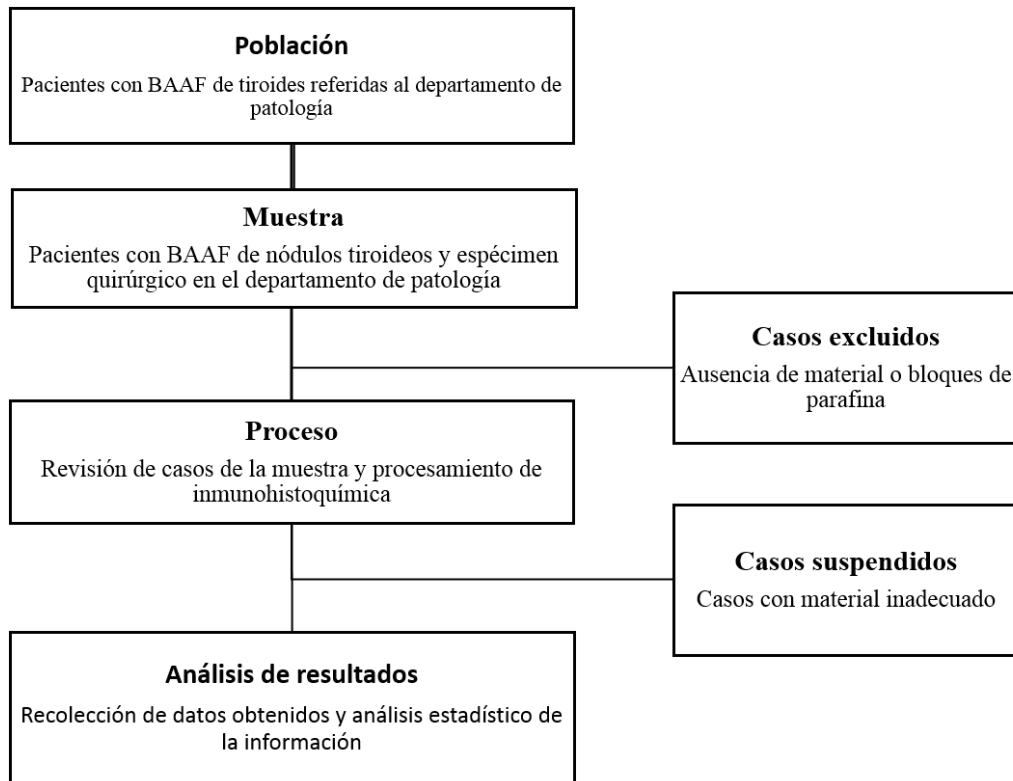
12.0 Bibliografía

1. Natali, PG et al. Transformation of thyroid epithelium is associated with loss of c-kit receptor. *Cancer Res* 1995; 55: 1787-1791.
2. Tomei, S et al. C-KIT receptor expression is strictly associated with the biological behavior of thyroid nodules. *J Transl Med* 2012; 10:7.
3. Pusztaszeri MP et al. CD117: a novel ancillary marker for papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathol* 2014; 122: 596-603.
4. Yongsheng J et al. Diagnostic value of b-raf^{v600e} in difficult-to-diagnose thyroid nodules using fine-needle aspiration: systematic review and meta-analysis. *Diagn Cytopathol* 2013; 42: 94-101.
5. Huiling H et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 19075-19080.
6. Mehta V et al. Use of molecular biomarkers in FNA specimens to personalize treatment for thyroid surgery. *Head Neck* 2013; 35: 1499-1506.
7. Rossi ED et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 291-297.
8. Puxeddu E & Moretti S. Clinical prognosis in BRAF-mutated PTC. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 736-747.
9. Toll AD et al. Role of ancillary testing in thyroid fine needle aspiration: review and update. *American Society of Cytopathology* 2014; 3: 218-224.
10. Aydin O et al. CD117 expression in normal, neoplastic, inflammatory, and reactive lesions of the thyroid. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 359-365.
11. Tanaka T et al. c-Kit Proto-oncogene is more likely to lose expression in differentiated thyroid carcinoma than three thyroid-specific genes: thyroid peroxidase, thyroglobulin, and thyroid stimulating hormone receptor. *Endocrine Journal* 1995; 45: 723-728.
12. Mazzanti C et al. Using gene expression profiling to differentiate benign versus malignant thyroid tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 2898-2903.
13. Saleh HA et al. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2010; 5: 9-20.
14. Yassa L et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007; 111: 508-516.
15. Smith-Bindman R et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1788-1796.
16. Cibas ES & Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-665.
17. Lewis CM et al. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* 2009; 19: 717-722.
18. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid cancer (Version 1.2015). <http://www.nccn.org> Accessed July 1, 2015.
19. DAKO (polyclonal rabbit anti-human CD117/ckit code A4502). <http://www.dako.com/dist/download.pdf?objectid=115156001> Accesado Julio 14, 2015.

20. Mokhtari M et al. Absent CD56 en papillary thyroid carcinoma: a finding of potential diagnostic value in problematic cases of thyroid pathology. J Res Med Sci 2013; 18:1046-1050.
21. IHQ recuperación antigénica. BIOPUR diagnostics. <http://www.biopur.com.ar/ihqtec.htm>. Accesado el 12 de octubre de 2015.
22. Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117, Ckit. http://www.dako.com/dist/ar38/p103500/prod_products.htm. Accesado el 12 de octubre de 2015.
23. CD117 YR145. <https://www.e-labeling.eu/CMC11731040>. Accesado el 12 de octubre de 2015.
24. Lammie A et al. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. J Histochem Cytochem 1994; 42: 1417-1425.

13.0 Anexos

Anexo 1: Flujograma de actividades



Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Protocolo ID: CD117BNTH Título: "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos del Hospital San José Tecnológico de Monterrey y su correlación histopatológica". HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
Datos del paciente		No. de caso:
Iniciales:		
Edad:	Género : O Masculino O Femenino	
Datos de la BAAF		ID de citología seleccionada:
Fecha del procedimiento:	Número de procedimientos:	
Categoría diagnóstica de Bethesda:	Tipo de citología:	
Datos del espécimen quirúrgico		ID de quirúrgico seleccionado:
Fecha de procedimiento: ___ / ___ / ___	Tipo de resección:	
Peso del espécimen:	Tamaño del espécimen:	Localización:
Tamaño del tumor:	Focalidad:	Tamaño del segundo tumor:
Tipo histológico del tumor:	Metástasis en ganglios linfáticos:	
Márgenes:	Angioinvasión:	Extensión extratiroidea:
Etapa patológica:	Tiempo entre BAAF y cirugía:	
Expresión de CD117		
Investigador	Co-investigador 1	Co-investigador 2
<u>Citología</u> Positivo Negativo: 0 (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)	<u>Citología</u> Positivo Negativo: 0 (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)	<u>Citología</u> Positivo Negativo: 0 (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)
<u>Histopatología</u> Positivo Negativo (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)	<u>Histopatología</u> Positivo Negativo (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)	<u>Histopatología</u> Positivo Negativo (< 5%) % reacción: 1 (5-50%) 2 (>50%) Intensidad: 1 (leve) 2 (moderada) 3 (intensa) Puntaje combinado: ___ (0-5)

Protocolo: CD117BNTH "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey", 29 de octubre de 2015 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

Anexo 3: Cronograma

	Jul/2015	Jul-Ago/2015	Sept/2015	Sept-Oct/2015	Oct/2015
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía					
Sometimiento y Probable Aprobación					
Recolección de Datos					
Análisis de Datos					
Presentación de Resultados					
Publicación de Documento					

Anexo 4: CV de investigador principal



JOSÉ EDUARDO PÉREZ SAUCEDO

jeduardo.perezs@itesm.mx

Médico Cirujano.

Residente de especialidad médica en Anatomía Patológica.

Morelos Norte # 408
 Colonia: Centro de Allende
 Allende, N.L. México. C.P. 67350
 Teléfono: +52 (826) 268 – 5300
 Celular: +52 (81) 1060 – 1976
 Oficina: +52 (81) 8347 – 1010 extensión 4041

Objetivo Profesional

“Ser un médico especialista con conocimientos, destrezas y juicio clínico apropiado para el entorno laboral actual en el campo de la anatomía patológica.

Formación profesional

<i>Especialidad médica/Posgrado.</i>	Residencia en Anatomía Patológica. Posgrado de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey Sede: Hospital San José Tecnológico de Monterrey. Monterrey, N.L..	Marzo 2012 – día de hoy
<i>Servicio Social.</i>	Secretaría de Salud de Nuevo León. Jurisdicción Sanitaria # 8. Zona 3. Boca del Refugio, Galeana Nuevo León.	Febrero 2011 – Enero 2012
<i>Pregrado.</i>	Médico Cirujano. Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM), Campus Monterrey. Monterrey, N.L.	Agosto 2005 – Diciembre 2010

Experiencia laboral – docencia.

<i>Profesor de cátedra – ITESM</i>	Titular. Curso de Histología en la carrera de Médico Cirujano – Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey Co-titular. Curso de Patología Morfológica y Funcional en la carrera de Médico Cirujano – Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey	Agosto 2014 – día de hoy
------------------------------------	--	--------------------------

Investigación

<i>En curso</i>	Colaborador. Protocolo para la validación de genes biomarcadores de recurrencia en pacientes mexicanas con cáncer de mama. Investigador principal: Rafael-Julián Chacolla Huaranga M.T. PhD. Institución: Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.	2014 – día de hoy
-----------------	--	-------------------

Publicaciones

<i>iBook – libro electrónico</i>	Co-autor. Laboratorio de Patología Morfológica – Cardiovascular, pulmonar y urológica. Primera edición. 2015. https://itunes.apple.com/mx/book/laboratorio-patologia-morfologica/id1004550304?l=en&mt=11	2015
<i>iBook – libro electrónico</i>	Co-autor. Laboratorio de Patología Morfológica II/IV – Gastrointestinal y Renal. Primera edición. 2014. https://itunes.apple.com/mx/book/laboratorio-patologia-morfologica/id956616921?mt=11	2014

Premios y reconocimientos

<i>Reconocimiento</i>	Título: Co-Autor de iBook en Feria del libro de la Salud. Otorga: Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey	Enero 2015
<i>Proyecto ganador</i>	Proyecto: Laboratorio Virtual de Patología de la EMCS. Co-autor.	2013

Protocolo: CD117BNTH “Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey”, 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

	Otorga: NOVUS. Fondo para la Iniciativa en Innovación Educativa Aplicando Tecnología. Tecnológico de Monterrey.	
<i>Reconocimiento</i>	Título: Excelencia en el servicio social. Otorga: Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León	Enero 2012
<i>Reconocimiento</i>	Título: Constancia de "Desempeño sobresaliente". Otorga: CENEVAL - EGEL	Enero 2011
Trabajos en congresos		
<i>Ponencia</i>	Co-autor. Laboratorio virtual de Patología. 1er Congreso Internacional de Innovación Educativa. Tecnológico de Monterrey. Ciudad de México, Distrito Federal, México	Diciembre 2014
<i>Presentación en láminas</i>	Co-autor. Sangrado espontáneo de carcinoma hepatocelular". 85 Congreso Argentino de Cirugía. Buenos Aires, Argentina.	Noviembre 2014
<i>Cartel</i>	Co-autor. "Sangrado espontáneo de carcinoma hepatocelular". 38º Congreso Internacional de Cirugía General. León, Guanajuato, México.	Octubre 2014
<i>Cartel</i>	Autor principal. Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico: descripción de la entidad en un caso post-mortem con revisión de la etiología prevalente. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Mini-caso</i>	Autor principal. Hiperinfección pulmonar por Strongyloides stercoralis secundaria a inmunosupresión y simulando neumonía: diagnóstico en citología de base líquida. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Mini-caso</i>	Autor principal. Patrón inusual de metástasis del liposarcoma mixoide/células redondas de extremidades (liposarcoma multifocal): implicación terapéutica, a propósito de un caso. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Mini-caso</i>	Co-autor. Sarcoma pleomórfico, primario de glándula mamaria. Presentación de un caso. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Mini-caso</i>	Co-autor. Sarcoma subintimal en aurícula derecha. Presentación de un caso. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Mini-caso</i>	Co-autor. Glangionitis mientérica eosinofílica. Presentación de un caso. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Cartel</i>	Co-autor. Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico. Congreso Nacional de Patología 2014. Puerto Vallarta, Jalisco, México.	Septiembre 2014
<i>Ponencia</i>	Co-autor. Laboratorio virtual de Patología de la EMCS. VII Congreso de Investigación, Innovación y Gestión Educativa en Salud. Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León. México.	Mayo 2014
<i>Cartel</i>	Co-autor. Laboratorio virtual de Patología de la EMCS. 8vo Congreso de Innovación y Tecnología Educativa. Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.	Diciembre 2013

Protocolo: CD117BNTH "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey", 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

<i>Cartel</i>	Autor principal. Carcinoma intraepitelial tubárico que se presenta con embarazo ectópico. Reporte de un caso. XXIX Congreso de la SLAP. Oaxaca, Oaxaca, México.	Octubre 2013
<i>Cartel</i>	Co-autor. Carcinoma neuroendócrino de alto grado, primario de hígado. Presentación de un caso. XXIX Congreso de la SLAP. Oaxaca, Oaxaca, México.	Octubre 2013
<i>Cartel</i>	Autor principal. Sarcoma epiteliode de tipo proximal en el colon. Reporte de un caso. XI Congreso de la FEDPATMEX. Ciudad de México, Distrito Federal, México.	Octubre 2012
<i>Cartel</i>	Co-autor. PNET renal en paciente de 17 años. Presentación de un caso. XI Congreso de la FEDPATMEX. Ciudad de México, Distrito Federal, México.	Octubre 2012
<i>Cartel</i>	Co-autor. Coriocarcinoma no gestacional en mujer nulípara. Reporte de un caso. XI Congreso de la FEDPATMEX. Ciudad de México, Distrito Federal, México.	Octubre 2012

Educación continua

<i>Curso</i>	Estado del arte en patología mamaria. Dra. Isabel Alvarado-Cabrero. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. 17 y 18 de julio de 2014. Ciudad de México, Distrito Federal. Valor curricular: 10 horas.	Julio 2014
--------------	--	------------

Actividades extra-académicas

<i>Instructor</i>	Laboratorio de Patología, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del ITESM.	Agosto 2013 a Mayo 2014
-------------------	---	-------------------------

Otros

<i>Idiomas</i>	Portugués. Comprensión verbal y escrita alta.
----------------	---

Anexo 5: Tabla 9: Datos recolectados

Caso	Edad	Sexo	# de BAAF's	Tipo de citología	BETHESDA INICIAL	BETHESDA-REVISION	Tiempo entre BAAF y cirugía (semanas)	Tipo de resección inicial	Secundaria	Peso del espécimen (g)	Tamaño del espécimen (cm)	Diagnóstico histopatológico	Tipo histológico	Variedad	Finalidad
1	31	F	1	Besa líquida	IV	IV	3	Lobectomía	Lobectomía	13	5.5 x 3.7 x 1.6	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
2	25	F	1	Besa líquida	V	V	5	Lobectomía	Lobectomía	8.2	4.0 x 3.5 x 1.0	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Múltiple (2)
3	40	F	1	Besa líquida	II	II	4	Lobectomía	NA	3.6	6.0 x 3.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
4	16	F	1	Besa líquida	VI	VI	3	Tiroidectomía total	NA	30.2	8.0 x 3.5 x 3.2	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Útero
5	40	F	1	Besa líquida	II	II	7	Lobectomía	Lobectomía	16.5	5.0 x 3.0 x 2.5	Maligno	Carcinoma papilar	Folicular	Múltiple (2)
6	23	M	1	Besa líquida	V	V	22.5	Tiroidectomía total	NA	22.5	4.2 x 3.1 x 1.7	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Útero
7	40	F	1	Besa líquida	II	II	72	Tiroidectomía total	NA	28.2	6.0 x 4.0 x 2.4	Benigno	Bocio multinodular	NA	NA
8	41	F	1	Besa líquida	V	V	10	Lobectomía	Hemitiroidectomía	16.4	4.0 x 3.0 x 1.0	Maligno	Carcinoma papilar	Folicular	Útero
9	61	F	2	Besa líquida	II	II	8	Lobectomía	NA	23.8	6.0 x 3.0 x 2.5	Benigno	Tiroiditis crónica	NA	Útero
10	32	F	1	Besa líquida	II	II	19	Lobectomía	NA	10.1	4.4 x 3.5 x 1.2	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
11	48	F	1	Besa líquida	III	III	4	Lobectomía	Lobectomía	4.1	3.5 x 2.3	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
12	40	F	1	Besa líquida	V	V	1	Lobectomía	NA	23.2	5.5 x 4.8	Maligno	Carcinoma papilar	Folicular	Útero
13	42	F	1	Besa líquida	II	II	11	Lobectomía	NA	4	3.0 x 2.5 x 1.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
14	72	F	1	Convencional	VI	VI	NA	Tiroidectomía total	NA	43.4	6.0 x 5.0 x 1.2	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Múltiple (2)
15	30	F	3	Convencional	II	II	213	Lobectomía	NA	30.1	5.0 x 4.0 x 3.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
16	50	F	1	Besa líquida	III	III	12	Lobectomía	Lobectomía	10.3	4.2 x 2.5	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
17	60	F	1	Convencional	II	II	8	Hemitiroidectomía derecha	NA	8	4.5 x 2.6 x 1.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Múltiple (3)
18	44	F	1	Besa líquida	II	II	38	Lobectomía	NA	3.2	3.5 x 2.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Múltiple (3)
19	21	M	1	Convencional	V	V	38	Lobectomía	Lobectomía	14.2	4.5 x 3.0 x 2.0	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Múltiple (2)
20	52	M	1	Convencional	V	V	3	Lobectomía	NA	5.8	5.0 x 2.5 x 2.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
21	43	F	1	Besa líquida	II	II	148	Tiroidectomía total	NA	16.3	3.6 x 2.0 x 1.6	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
22	47	F	1	Besa líquida	II	II	28	Lobectomía	NA	17.3	5.0 x 3.0 x 3.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Múltiple (3)
23	21	M	1	Besa líquida	V	V	3	Lobectomía	Hemitiroidectomía	16.5	4.0 x 3.5 x 2.3	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Múltiple (2)
24	34	F	1	Besa líquida	IV	IV	1	Lobectomía	NA	47.5	6.0 x 4.0 x 2.5	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
25	51	F	1	Besa líquida	IV	IV	4	Lobectomía	NA	13.3	5.0 x 3.5	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
26	25	F	1	Besa líquida	V	V	2	Tiroidectomía total	NA	19.8	5.0 x 3.2	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Múltiple (3)
27	26	F	1	Besa líquida	II	II	5	Lobectomía	NA	117.1	7.0 x 7.0 x 3.5	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
28	40	F	1	Convencional	II	II	77	Lobectomía	NA	ND	6.0 x 4.6 x 3.5	Maligno	Carcinoma papilar	Folicular	Útero
29	37	F	1	Besa líquida	II	II	1	Lobectomía	NA	37	7.0 x 4.5 x 3.1	Benigno	Adenoma folicular	Folicular	Útero
30	70	F	1	Convencional	IV	IV	2	Tiroidectomía total	NA	6.8	8.5 x 3.0 x 2.5	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Útero
31	62	F	1	Convencional	V	V	1	Tiroidectomía total	NA	17.5	6.0 x 3.5	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Útero
32	60	F	1	Convencional	VI	VI	3	Tiroidectomía total	NA	26.7	6.0 x 3.5 x 3.5	Maligno	Carcinoma papilar	Células atípicas	Útero
33	40	F	1	Convencional	IV	IV	1	Lobectomía	NA	18.3	8.5 x 3.5 x 4.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
34	75	F	1	Convencional	II	II	8	Tiroidectomía total	NA	ND	ND	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Útero
35	27	F	1	Convencional	II	II	7	Lobectomía	NA	5.9	3.6 x 2.1 x 1.4	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
36	31	F	2	Convencional	II	II	118	Lobectomía	NA	21	6.0 x 3.5 x 3.0	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
37	41	F	1	Convencional	II	II	1	Lobectomía	NA	13	5.5 x 2.4 x 1.8	Benigno	Adenoma folicular	NA	Útero
38	16	F	1	Convencional	VI	VI	12	Tiroidectomía total	NA	20.9	4.0 x 3.0 x 1.5	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Útero
39	33	F	1	Convencional	IV	IV	53	Lobectomía	NA	31.6	6.5 x 3.3 x 2.5	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Útero
40	23	F	1	Convencional	VI	VI	2	Tiroidectomía total	NA	38.2	5.5 x 3.5	Maligno	Carcinoma papilar	Clásico	Útero

Protocolo: CD117BNTB "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey", 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

Caso	Tamaño del tumor (cm)	Localización	Márgenes	Permeación linfo-vascular	Extensión permeación vascular	Permeación permeación vascular	Permeación perineural	Extensión extratiroidea	Tipo de extensión extratiroidea	Melanocitos o epitelios linfáticos	Espes patologico	T	N	M
1	1.2	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	0.6-0.2	Lóbulo derecho	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	NA	NA	NA	I	Is	X	X
3	1.8	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	2.7	Lóbulo derecho	Positivos	Presente	Extensa	Presente	Presente	Presente	Mínima	Presente	III	3	NA	X
5	0.3-0.4	Lóbulo derecho e izquierdo	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	Ausente	NA	NA	I	Is	X	X
6	0.3	Lóbulo derecho	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	Ausente	NA	Ausente	I	Is	0	X
7	NA	Lóbulo izquierdo, derecho e izmo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	1.0	Lóbulo izquierdo	Positivos	Ausente	NA	NA	Presente	Ausente	NA	NA	I	3	X	X
9	NA	Lóbulo derecho	NA	Ausente	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	1.6	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	0.7	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	0.3	Lóbulo izquierdo	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	Ausente	NA	NA	I	Is	X	X
13	1.2	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	1.5	Lóbulo derecho	Negativos	Presente	Focal	Presente	Presente	Presente	Mínima	NA	III	3	X	X
15	3.3	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16	1.7	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	1.5	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	2.7	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	3.5	Lóbulo izquierdo	Positivos	Presente	Focal	Ausente	Presente	Presente	Mínima	Presente	I	3	NA	X
20	1.8	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21	2.1	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
22	2.5	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
23	4.0	Lóbulo derecho e izquierdo	Positivos	Presente	Focal	Ausente	Ausente	Ausente	NA	Ausente	I	3	0	X
24	6.0	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25	2.0	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26	0.8	Lóbulo izquierdo, derecho e izmo	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	Ausente	NA	Ausente	I	Is	0	X
27	7	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28	0.4	Lóbulo izquierdo	Negativos	Ausente	NA	NA	Ausente	NA	NA	NA	I	Is	NA	NA
29	5.5	Lóbulo izquierdo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30	1.5	Lóbulo izquierdo	Positivos	Presente	Focal	Presente	Presente	Presente	Mínima	Ausente	III	3	0	X
31	1.5	Lóbulo izquierdo	Negativos	Presente	Focal	Ausente	Ausente	Presente	Mínima	NA	III	3	X	X
32	3.5	Lóbulo derecho	Positivos	Presente	Focal	Presente	Presente	Presente	Mínima	NA	III	3	X	X
33	8.5	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34	0.4	ND	Negativos	Presente	Focal	Ausente	Ausente	Presente	NA	Presente	IVA	1	IB	X
35	0.7	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
36	4.5	Lóbulo derecho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
37	2.5	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
38	2.5	Lóbulo derecho	Negativos	Presente	Extensa	Ausente	Ausente	Ausente	NA	NA	I	3	X	X
39	0.5	Lóbulo derecho	Negativos	Ausente	NA	Ausente	Ausente	Ausente	NA	NA	I	Is	X	X
40	4.1	Lóbulo izquierdo	Negativos	Ausente	NA	Ausente	Ausente	Presente	NA	Presente	I	3	IB	X

Protocolo: CD117BNTB "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey", 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo

Caso	Expresión CD117 Citología	Panaje de reactividad	Células MASTT/Control interno citología	Expresión CD117 Histoología	Panaje de reactividad	Células MASTT/Control interno Histoología	Expresión CD117 P1 - Citología	Expresión CD117 P1 - Histoología	Expresión CD117 P2 - Citología	Expresión CD117 P2 - Histoología
1	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	Negativo	0	Presente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
4	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
8	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	0	Presente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	Positivo	2	Presente	Negativo	0	Presente	Presente	Negativo	Presente	Negativo
11	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
12	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
13	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
14	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
15	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
16	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
17	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
18	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
19	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
20	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
21	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
23	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
24	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
25	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
26	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
27	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
28	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
29	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
30	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
31	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
32	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
33	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
34	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
35	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
36	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
37	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Ausente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
38	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
39	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
40	Negativo	0	Ausente	Negativo	0	Presente	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Protocolo: CD117BNT "Utilidad del marcador CD117 para determinar el estado de benignidad o malignidad en biopsias por aspirado de aguja fina de pacientes con nódulos tiroideos y su correlación histopatológica en el Hospital San José Tecnológico de Monterrey", 15 de octubre de 2015, Monterrey, N.L., México, Dr. José Eduardo Pérez Saucedo