



## ORIGINAL

## Perfil histológico e inmuno-histoquímico del carcinoma medular de tiroides esporádico y familiar

Antonio Ríos<sup>a,\*</sup>, Jose Manuel Rodríguez<sup>a</sup>, Beatriz Febrero<sup>a</sup>, Jose Manuel Acosta<sup>b</sup>,  
Nuria Torregrosa<sup>a</sup>, María Balsalobre<sup>a</sup> y Pascual Parrilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Recibido el 29 de abril de 2011; aceptado el 4 de julio de 2011

Disponible en Internet el 1 de de noviembre de de 2011

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma medular  
de tiroides;  
Histología;  
Inmuno-histoquímica;  
Carcinoma familiar;  
Carcinoma esporádico

### Resumen

**Introducción:** En el carcinoma medular tiroideo (CMT) el perfil histológico e inmuno-histoquímico está mal definido. El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas, histológicas e inmuno-histoquímicas del CMT, y analizar si existen diferencias entre los carcinomas esporádicos y familiares.

**Material y método:** Se han incluido 55 tumores confirmados histológicamente. Fueron revisadas las preparaciones histológicas y se llevaron a cabo las tinciones de inmuno-histoquímica de los bloques de parafina del archivo.

**Resultados:** De los 55 carcinomas, 19 (35%) fueron esporádicos y 36 (65%) de tipo familiar. La distribución por sexo es similar, sin embargo, los carcinomas familiares tienen una mayor frecuencia de pacientes menores de 40 años ( $p < 0,001$ ). En la mayor parte de los casos se ha observado un patrón de crecimiento sólido y el tipo celular plasmocitoide. Son hallazgos más frecuentes en el familiar la hiperplasia de células C y la multicentricidad, mientras que en el esporádico es más frecuente la necrosis tumoral, los focos hemorrágicos, la invasión vascular y la presencia de neovascularización. Respecto a la inmuno-histoquímica, los tumores muestran positividad intensa con marcadores para calcitonina, CEA y bcl-2, y proteína p53. En cuanto al estadiaje, los carcinomas familiares son diagnosticados en estadios más iniciales, con tamaño más pequeño y sin metástasis ganglionares ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Los CMT familiares presentan con más frecuencia hiperplasia de células C y multicentricidad, y los esporádicos muestran con más frecuencia focos de necrosis, hemorragia, invasión vascular y neovascularización. Ni los criterios histológicos ni los inmuno-histoquímicos son arquitecturales para diferenciar las formas familiar y esporádica.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ARZRIOS@teleline.es (A. Ríos).

**KEYWORDS**

Medullary thyroid carcinoma;  
Histology;  
Immunohistochemical;  
Familial carcinoma;  
Sporadic carcinoma

## Histological and immunohistochemical profile of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma

**Abstract**

**Introduction:** The histological and immunohistochemical profile of medullary thyroid carcinoma is ill-defined. The objective of this study was to determine the epidemiological, histological, and immunohistochemical characteristics of medullary carcinoma and to analyze whether differences exist between sporadic and familial carcinomas.

**Patients and Methods:** Fifty-five histologically confirmed tumors were studied. Histological slides were reviewed and immunohistochemical staining of the archival paraffin blocks was performed.

**Results:** Nineteen of the 55 carcinomas (35%) were sporadic, and 36 (65%) familial. Sex distribution was similar, but familial carcinoma was more common in patients under 40 years of age ( $p < 0.001$ ). A solid growth pattern and plasmacytoid cells were found in most cases. C-cell hyperplasia and multicentricity were more frequent findings in familial carcinoma, while tumor necrosis, hemorrhagic foci, vascular invasion, and neovascularization were more common in the sporadic type. Immunohistochemical staining was positive for calcitonin, CEA, bcl-2, and p53 protein. With regard to staging, familial carcinomas were diagnosed in the earliest stages, when they were smaller and there were no lymph node metastases ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Familial cases were more frequent when there was more C-cell hyperplasia and multicentricity. Sporadic cases more frequently showed foci of necrosis, hemorrhage, vascular invasion, and neovascularization. Neither histopathological nor immunohistochemical criteria are useful for differentiating between familial and sporadic forms.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La patología tumoral tiroidea es variada<sup>1,2</sup>, y con frecuencia presenta importantes dudas diagnósticas<sup>3,4</sup>. El carcinoma tiroideo más frecuente es el carcinoma diferenciado, donde la cirugía y el tratamiento con yodo le hacen tener un pronóstico bastante favorable<sup>5</sup>. El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una neoplasia poco frecuente (3-10% de las neoplasias tiroideas) originado a partir de las células C parafoliculares, y se puede presentar de forma esporádica o familiar, con predominio de esta última, la cual se asocia a un fenotipo característico<sup>6-8</sup>.

Al ser el CMT un tumor poco frecuente existen dificultades para su estudio, dado el escaso número de pacientes y de series<sup>9</sup>. Además, desde el punto de vista histológico puede mostrar una gran variabilidad en sus características citoarquitecturales, lo que dificulta su reconocimiento y puede hacer necesaria la utilización de técnicas de inmuno-histoquímica para su diagnóstico<sup>9,10</sup>. También hay que tener en cuenta que no existe unanimidad a la hora de clasificar estos tumores en diferentes patrones cito-arquitecturales<sup>9</sup>, por lo que se encuentran estudios como el de Franc et al<sup>11</sup> que consideran hasta 8 características arquitecturales y 9 celulares, mientras que otros contemplan menos<sup>12-14</sup>.

Por otro lado, el perfil inmuno-histoquímico de estos tumores es mal conocido debido a su infrecuencia y a la heterogeneidad de métodos que han utilizado para su determinación. Así, la valoración de los resultados obtenidos con las tinciones de inmuno-histoquímica resulta controvertida, pues no todos los autores coinciden en el modo de cuantificar el grado de positividad y puede haber variaciones en la sensibilidad de los diferentes anti-sueros utilizados<sup>9,13,15</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas, histológicas e inmuno-histoquímicas del CMT, y determinar si existen diferencias clínicas, morfológicas e inmuno-histoquímicas entre los carcinomas esporádicos y familiares.

## Pacientes y métodos

### Criterios de selección de la población a estudio

Se han incluido 55 pacientes con CMT intervenidos en el servicio de cirugía general y aparato digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca entre 1971 y el 2004, que cumplieran los siguientes criterios:

1. Confirmación histológica de carcinoma medular de tiroides.
2. Conservación de las preparaciones histológicas y bloques de parafina del CMT extirpado en la primera cirugía del tumor.
3. Conservación de la historia clínica completa del paciente, y presencia en ella de los datos clínico-epidemiológicos mínimos incluidos en el protocolo del estudio.

### Fuentes de recogida de datos

Los datos referentes a las características clínicas y la evolución fueron recogidos de su historia clínica, de forma retrospectiva.

**Tabla 1** Diferencias entre el CMT esporádico y familiar

Variable	CMT esporádico (n = 19)	CMT familiar (n = 36)	Significación
<b>Datos epidemiológicos</b>			
<i>Sexo:</i>			
Masculino (n = 25; 46%)	7 (37%)	18 (50%)	NS
Femenino (n = 30; 54%)	12 (63%)	18 (50%)	
<i>Edad:</i>			
≤ 40 años (n = 36; 66%)	5 (26%)	31 (86%)	0,001
> 40 años (n = 19; 34%)	14 (74%)	5 (14%)	

CMT: carcinoma medular de tiroides; NS: no significativo.

Las características macroscópicas, microscópicas y de inmuno-histoquímica se obtuvieron revisando las preparaciones histológicas del tumor, junto con los datos existentes en su informe de anatomía patológica. Además, en cada paciente, en los bloques de parafina del tumor, se llevaron a cabo tinciones de inmuno-histoquímica para completar el estudio.

## Descripción de la serie

De los 55 pacientes incluidos en el estudio, el 54% son mujeres (n = 30) y el 66% (n = 36) tienen una edad inferior o igual a los 40 años (edad media 36 años). Respecto al tipo de carcinoma el 35% (n = 19) son esporádicos y el 65% (n = 36) restante pertenecientes a familias con síndrome de NEM 2A (29 tienen la mutación «Cys634Thyr» y los 7 casos restantes la «Cys634Arg»).

Los valores de calcitonina basal previa a la cirugía fueron de 2.690,2 (931) pg/ml, de la calcitonina post-estímulo de 8.520,6 (1321) pg/ml, y de CEA de 16,3 (12) mcg/L.

Todos los pacientes han sido intervenidos y se les realizó tiroidectomía total. Además, en un 29% (n = 16) de los casos se asoció un vaciamiento central, en un 15% (n = 7) un vaciamiento central y un vaciamiento yugular bilateral, y en un 5% (n = 3) un vaciamiento yugular ipsilateral.

## Variables a estudio

Las variables estudiadas se agruparon en:

1. Variables epidemiológicas: *a) sexo*; *b) edad*: ≤ 40 años y > 40 años, y *c) tipo de carcinoma*: esporádico o familiar-síndrome de NEM 2A<sup>16,17</sup>.
2. Características microscópicas: *a) Patrón arquitectural*, según la disposición predominante de las células tumorales: sólido (células dispuestas «en sábana» sin formar estructuras reconocibles), trabecular (células dispuestas en estructuras cordonales de grosor variable), y acinar (células en grupos redondeados de pequeño tamaño); *b) Patrón citológico*, según la morfología celular predominante en el tumor: plasmocitoide (células de citoplasma abundante y núcleo de localización excéntrica), fusocelular (células elongadas de aspecto fusiforme), células pequeñas (células de núcleo hiper cromático y citoplasma escaso),

oncocítico (células de citoplasma muy abundante, intensamente eosinofílico), y células claras (células de citoplasma muy abundante, ópticamente claro); *c) Amiloide*, demostrable con la tinción de rojo Congo; *d) Colágeno*; *e) Calcificación*, ya sea de tipo distrófico o cuerpos de psammoma; *e) Hiperplasia de células C*, definida como la presencia de al menos 50 células C por campo de bajo aumento<sup>18</sup>; *f) Multicentricidad*, dependiendo de la presencia o no de más de un nódulo tumoral reconocido macroscópicamente, y *g) Otras características microscópicas de tumores malignos*: necrosis (áreas de necrosis tumoral macro o microscópicas), mitosis (figuras mitóticas en al menos el 15% de las células tumorales), hemorragia (áreas hemorrágicas marco o microscópicas), invasión vascular (células tumorales en la luz o pared de vasos), y neovascularización (presencia de forma llamativa de vasos neoformados en el tumor).

3. Características inmuno-histoquímicas. Las preparaciones iniciales fueron revisadas y se realizaron nuevas secciones a partir de los bloques de parafina. Una vez teñidos los tumores con cada uno de los marcadores, estos se clasificaron según su afinidad por éstos en tres grupos según el método semicuantitativo de Bergholm et al<sup>15</sup>, en tumores de inmunorreactividad baja (menos del 10% de las células teñidas), de inmunorreactividad media (entre el 10 y 50% de células teñidas), y de inmunorreactividad alta (más del 50% de células teñidas). Las características inmuno-histoquímicas analizadas son: *a) Calcitonina* (determinado con el anticuerpo primario DAKO Rabbit Anti-Human Calcitonin); *b) CEA* (anticuerpo primario DAKO Rabbit Anti-Human CEA); *c) Bcl-2* (anticuerpo primario utilizado fue el DAKO ChemMate Mouse Anti-Human BCL-2 Oncoprotein); *d) p-53* (anticuerpo primario DAKO ChemMate Mouse Anti-Human p53 Protein); *e) Ki-67* (anticuerpo primario DAKO Rabbit Anti-Human Ki-67 Antigen), y *f) C-erb-B2* (anticuerpo primaria DAKO Rabbit Anti-Human C-erb-B2 Oncoprotein).
4. Características de estadificación y de evolución clínica. *a) Estadio*, según la clasificación TNM de 2002, actualizada en 2009<sup>19</sup>. Se trata de Estadio I (tumor ≤ 2 cm, limitado al tiroides, sin metástasis ganglionares ni a distancia [T1,N0,M0]); Estadio II (tumor > 2 cm pero < 4 cm limitado al tiroides, sin metástasis ganglionares ni a distancia [T2,N0,M0]); Estadio III (tumor > 4 cm, limitado al tiroides o tumor con mínima extensión extratiroidea

**Tabla 2** Diferencias entre el CMT esporádico y familiar

Variable	CMT esporádico (n = 19)	CMT familiar (n = 36)	Significación
<b>Datos microscópicos</b>			
<i>Patrón arquitectural predominante</i>			
Sólido (n = 35; 64%)	12 (63%)	23 (64%)	NS
Trabecular (n = 9; 16%)	4 (21%)	5 (14%)	
Acinar (n = 11; 20%)	3 (16%)	8 (22%)	
<i>Patrón citológico predominante</i>			
Plasmocitoide (n = 45; 82%)	15 (79%)	30 (83%)	NS
Fusocelular (n = 2; 4%)	1 (5%)	1 (3%)	
Células pequeñas (n = 1; 2%)	1 (5%)	0 (0%)	
Oncocítico (n = 5; 9%)	1 (5%)	4 (11%)	
Células claras (n = 2; 4%)	1 (5%)	1 (3%)	
<i>Amiloide:</i>			
Sí (n = 40; 73%)	13 (68%)	9 (25%)	NS
No (n = 15; 27%)	6 (32%)	27 (75%)	
<i>Colágeno:</i>			
Sí (n = 11; 20%)	2 (10%)	9 (25%)	NS
No (n = 44; 80%)	17 (90%)	27 (75%)	
<i>Calcificaciones:</i>			
Sí (n = 16; 29%)	6 (32%)	10 (28%)	NS
No (n = 39; 71%)	13 (68%)	26 (72%)	
<i>Hiperplasia de células C:</i>			
Sí (n = 42; 76%)	8 (42%)	34 (94%)	0,02
No (n = 13; 24%)	11 (58%)	2 (6%)	
<i>Multicentricidad:</i>			
Sí (n = 40; 73%)	10 (53%)	30 (83%)	0,001
No (n = 15; 27%)	9 (47%)	6 (18%)	
<i>Necrosis:</i>			
Sí (n = 8; 15%)	7 (37%)	1 (3%)	0,001
No (n = 47; 85%)	12 (63%)	35 (97%)	
<i>Mitosis:</i>			
Sí (n = 2; 4%)	1 (5%)	1 (3%)	NS
No (n = 53; 96%)	18 (95%)	35 (97%)	
<i>Hemorragia:</i>			
Sí (n = 27; 49%)	13 (68%)	14 (39%)	0,04
No (n = 28; 51)	6 (32%)	22 (61%)	
<i>Invasión vascular:</i>			
Sí (n = 22; 40%)	12 (63%)	10 (28%)	0,01
No (n = 33; 60%)	7 (37%)	26 (72%)	
<i>Neovascularización:</i>			
Sí (n = 34; 62%)	15 (79%)	19 (53%)	0,04
No (n = 21; 38%)	4 (21%)	17 (47%)	

CMT: carcinoma medular de tiroides; NS: no significativo.

sin metástasis ganglionares o a distancia [T3,N0,M0]; o cualquiera de los tres tipos descritos anteriormente [T1, T2 o T3] que presenten metástasis ganglionares en el nivel VI [pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos, ganglios linfáticos de Delfos, N1a]); y Estadio IV (T1, T2 o T3 con metástasis ganglionares superiores, afectación uni o bilateral de los huesos cervicales, N1b o, metástasis a distancia, M1; o T4a [tumor de cualquier tamaño que crece fuera de la cápsula tiroidea e invade el tejido celular subcutáneo, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio recurrente]- T4b [tumor que invade la fascia prevertebral, la arteria carótida o los vasos mediastínicos] con cualquier N o M); b) Tamaño (T1 [ $\leq 2$  cm], T2 [2-4 cm], y T3 [ $> 4$  cm]);

c) Metástasis ganglionares, confirmadas histológicamente; d) Metástasis a distancia; e) Recidiva ganglionar, diagnosticada por punción aspiración biopsia o aumento de valores séricos de calcitonina, y f) Recidiva local.

### Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11.0. Se realizó estadística descriptiva, el test de chi cuadrado cumplimentado con un análisis de residuos, y el test de Fisher si era necesario. Las diferencias se consideraron significativas para una  $p < 0,05$ .

**Tabla 3** Diferencias entre el CMT esporádico y familiar

Variable	CMT esporádico	CMT familiar	Significación
<b>Datos inmuno-histoquímicos</b>			
<i>Calcitonina (n = 49):</i>			
< 10% (n = 4; 8%)	2 (12%)	2 (6%)	NS
10-50% (n = 3; 6%)	2 (12%)	1 (3%)	
> 50% (n = 42; 86%)	13 (76%)	29 (91%)	
<i>CEA (n = 47):</i>			
< 10% (n = 4; 9%)	3 (19%)	1 (3%)	NS
10-50% (n = 1; 2%)	0 (0%)	1 (3%)	
> 50% (n = 42; 89%)	13 (81%)	29 (94%)	
<i>Bcl-2 (n = 41):</i>			
< 10% (n = 4; 10%)	3 (19%)	1 (4%)	NS
10-50% (n = 0; 0%)	0 (0%)	0 (0%)	
> 50% (n = 37; 90%)	13 (81%)	24 (96%)	
<i>p53 (n = 45):</i>			
< 10% (n = 19; 42%)	3 (20%)	16 (53%)	0,01
10-50% (n = 20; 44%)	7 (47%)	13 (43%)	
> 50% (n = 6; 13%)	5 (33%)	1 (3%)	
<i>Ki-67 (n = 43):</i>			
< 10% (n = 39; 91%)	12 (80%)	27 (96%)	NS
10-50% (n = 4; 9%)	3 (20%)	1 (4%)	
> 50% (n = 0; 0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>C-erb-B2 (n = 13):</i>			
< 10% (n = 2; 15%)	1 (17%)	1 (14%)	NS
10-50% (n = 10; 77%)	4 (68%)	6 (86%)	
> 50% (n = 1; 8%)	1 (17%)	0 (0%)	

CMT: carcinoma medular de tiroides; NS: no significativo.

## Resultados

### Datos epidemiológicos

La edad media de los pacientes fue de 36 años (6-83 años), siendo el 54% mujeres. De los 55 carcinomas, 19 (35%) fueron esporádicos y 36 (65%) de tipo familiar. Considerada la serie de forma global, existe un ligero predominio femenino (relación hombre/mujer de 1/1,19) y una mayor frecuencia de casos diagnosticados y tratados a edades más tempranas (66% de pacientes con 40 o menos años) (tabla 1).

La distribución por sexo no muestra diferencias significativas entre los casos esporádicos o familiares. Sin embargo, respecto a la edad, los carcinomas familiares tienen una mayor frecuencia de pacientes de menores de 40 años que los esporádicos (86 frente a 26%;  $p < 0,001$ ).

### Características microscópicas

El patrón de crecimiento tumoral predominante es el de tipo sólido (64%) y el tipo celular más frecuente el plasmocitoides (82%). En el 73% de los casos se ha identificado sustancia amiloide, en el 20% áreas ocupadas por material colágeno, y en el 29% focos de calcificación. No se objetivan diferencias significativas en ninguna de estas variables entre el CMT esporádico y familiar (tabla 2).

La presencia de hiperplasia de células C se ha observado en un 76% de casos y la multicentricidad en el 73%, ambas características más frecuentes en el tipo familiar ( $p < 0,001$  y  $p < 0,02$ ). Por el contrario la necrosis tumoral es un hallazgo infrecuente (15%), asociado mayoritariamente a CMT de tipo esporádico ( $p < 0,001$ ). Solo se han identificado figuras mitóticas en 2 de los 55 casos (4%), correspondiendo uno de ellos a la variante familiar y el otro a la esporádica.

Se han identificado focos hemorrágicos intratumorales en el 49% de los casos, invasión vascular en el 40% y neovascularización en el 62%. Las tres características microscópicas se asocian con más frecuencia a la variante esporádica del CMT ( $p < 0,05$ ), como puede verse en la tabla 2.

### Características inmuno-histoquímicas

Los tumores muestran positividad intensa con marcadores para calcitonina (86%), CEA (89%) y bcl-2 (90%), sin que existan diferencias entre los casos esporádicos y familiares, como puede verse en la tabla 3.

Tampoco existen diferencias entre los tipos familiar y esporádico con respecto a la inmunorreactividad para Ki-67 (que es inferior al 10% en el 91%) ni para C-erb-B2 en el que el 77% de los casos muestran una positividad intermedia.

Para la proteína p53, el 44% presentan una positividad intermedia y el 13% alta, y se observa positividad alta más frecuente entre los esporádicos ( $p < 0,01$ ) (tabla 3).



**Tabla 4** Diferencias entre los carcinomas medulares esporádicos y familiares

Variable	CMT esporádico (n = 19)	CMT familiar (n = 36)	Significación
Datos de estadificación			
Estadio:			
I (n = 18; 33%)	2 (11%)	16 (44%)	0,01
II (n = 22; 40%)	7 (36%)	15 (43%)	
III (n = 14; 26%)	9 (47%)	5 (14%)	
IV (n = 1; 2%)	1 (5%)	0 (0%)	
Tamaño:			
≤ 2 cm (n = 21; 38%)	2 (11%)	19 (53%)	0,01
2-4 cm (n = 21; 38%)	8 (42%)	15 (43%)	
≥ 4 cm (n = 13; 24%)	9 (47%)	5 (14%)	
Metástasis ganglionares:			
Sí (n = 15; 27%)	10 (53%)	5 (14%)	0,01
No (n = 40; 73%)	9 (47%)	31 (86%)	

CMT: carcinoma medular de tiroides; NS: no significativo.

## Datos de estadificación

El 27% de los pacientes (n = 14) ha presentado recidiva del CMT. El intervalo libre de enfermedad al año fue de  $88 \pm 5\%$ , a los 5 años  $73 \pm 7\%$ , a los 10 años  $73 \pm 7\%$ , a los 15 años  $61 \pm 10\%$ , y en 20 años o más  $61 \pm 10\%$ . Existe un predominio de casos diagnosticados y tratados en estadios iniciales de la enfermedad (33% en estadio I y 40% en estadio II) y son pocos los tumores mayores de 4 cm de diámetro (26% de casos) y los que tenían metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico (27% casos) (tabla 4).

Se objetivan diferencias significativas respecto al estadio, el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares entre los CMT esporádicos y familiares. Así, el CMT familiar es diagnosticado en un estadio I en el 44% de los casos y el esporádico en un 11% ( $p < 0,01$ ). Respecto al tamaño, el 53% de los familiares tienen un tamaño igual o inferior a 2 cm frente al 11% de los esporádicos ( $p < 0,01$ ). Por último, el 86% de los casos familiares no tienen metástasis ganglionares frente al 47% de los esporádicos ( $p < 0,01$ ).

## Discusión

Las características epidemiológicas del CMT difieren de un área geográfica a otra. Así, en nuestra serie llama la atención la alta presencia de casos familiares (66%), 4 veces superior a la media esperada<sup>20,21</sup>, lo cual se debe a que nuestra área geográfica presenta una gran incidencia de síndrome de NEM<sup>17,22</sup>. Esta alta incidencia de casos familiares es la causa de algunas de las diferencias observadas respecto a otros estudios, como por ejemplo la edad media, debido a que muchos de ellos han sido diagnosticados en programas de cribado en familias portadoras, lo que permite descubrir la enfermedad en fases muy iniciales<sup>17</sup>.

En cuanto a las características microscópicas propias del CMT no existe unanimidad entre los autores a la hora de clasificar los diferentes patrones cito-arquitecturales. Así, Franc et al<sup>11</sup> consideran 8 características arquitecturales y 9 celulares, mientras que otros como Dottorini et al<sup>12</sup> o Schröder et al<sup>13</sup> solo contemplan tres tipos citológicos y Kos et al<sup>14</sup> solo tres arquitecturales. A pesar de esta falta de

uniformidad, en la mayoría de series predominan las células de morfología plasmocitoide o poligonal<sup>12,13</sup> dispuestas en un patrón de crecimiento sólido<sup>9,13,14,23</sup>. En nuestra serie solo el 4% presentan un tipo citológico predominante fusocelular, mientras en otras series constituye más del 20% del total<sup>13</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que mientras nosotros hemos tenido en cuenta únicamente la característica predominante, otros autores como Franc et al<sup>11</sup> valoran más los rasgos diferenciales, lo cual puede justificar en parte las diferencias entre las series.

Al comparar los casos familiares con los esporádicos la apariencia histológica es similar entre ambos, a excepción de la hiperplasia de células C y la multicentricidad, observadas con mayor frecuencia en los casos familiares. Sin embargo, son frecuentes los casos de CMT esporádico con hiperplasia de células C (42%) y, aunque son pocos (6%), también hemos observado algunos casos de CMT familiar en los que no se ha podido demostrar dicha hiperplasia. Ambos hechos habían sido descritos previamente, y se defiende que la hiperplasia de células C es la precursora también del CMT esporádico<sup>24</sup>. Así, en la serie de Kebebew et al la bilateralidad entre casos esporádicos alcanza el 67%<sup>20</sup> y apuntan la posibilidad de que hasta un 10% de CMT esporádicos correspondan a formas familiares que han pasado desapercibidas, lo que ha podido ocurrir con los casos más antiguos de nuestra serie. Otros autores como Hayashida et al apuntan la posibilidad de que la falta de hiperplasia de células C, en casos familiares, pueda deberse a un muestreo insuficiente de las áreas no tumorales en las piezas de tiroidectomía<sup>25</sup>.

La presencia de depósitos de sustancia amiloide, considerada una característica típica del CMT, solo pudo evidenciarse en un 73% de tumores, una proporción similar a la descrita por Bergholm et al<sup>15</sup> y Schröder et al<sup>13</sup>, pero mucho más baja a la observada en otras series<sup>12,23</sup>. Por otro lado, rara vez los estudios hacen referencia a la presencia de calcificaciones, que en nuestro estudio representa el 29% de los casos, lo cual representa un porcentaje alto<sup>13</sup>.

En cuanto al resto de características microscópicas, la presencia de áreas de necrosis varía mucho de unas series a otras, desde un 50%<sup>11</sup> hasta solo un 7%<sup>12</sup>. En nuestro estudio está en una cifra intermedia, con un 15% de

los casos. La actividad mitótica suele ser poco frecuente (4% en nuestra serie) y, aunque algunos autores lo mencionan expresamente<sup>23</sup>, no se suelen dar datos concretos.

Las características histológicas comúnmente asociadas a una mayor agresividad tumoral, como son la presencia de necrosis, hemorragia, invasión vascular y neovascularización, se asocian más frecuentemente con el CMT esporádico. Esta asociación es muy probable que se deba más al tamaño tumoral, ya que el CMT de tipo esporádico es diagnosticado y extirpado con un tamaño mayor que el familiar.

Todos estos datos nos llevan a afirmar que no existen criterios histopatológicos que permitan diferenciar las formas familiar y esporádica del CMT.

Respecto a las características inmuno-histoquímicas, también hay controversia pues no todos los autores coinciden en el modo de cuantificar el grado de positividad<sup>9,13,15</sup> y además existe variación en la sensibilidad de los diferentes anti-sueros utilizados<sup>9,13</sup>. En general, estos tumores presentan una alta positividad para calcitonina<sup>26</sup>, CEA<sup>12</sup> y bcl-2<sup>27,28</sup>, que en nuestra serie es del 86, 89 y 90%, respectivamente. En otros estudios, no con la misma metodología, esta positividad es diferente. Así, Bergholm et al<sup>15</sup> objetivan un 26% de positividad para calcitonina, Kos et al<sup>14</sup> un 11%, etc. Las controversias en inmuno-histoquímica pueden orientar a una posible degradación del antígeno objetivo en el bloque de parafina debido a un almacenamiento largo o inapropiado del material<sup>9</sup>.

Respecto a otros marcadores los resultados son más desconocidos y heterogéneos. En este sentido, respecto al p53, se describen muy bajos índices de positividad (5-28%)<sup>27,28</sup>, sin embargo, nosotros hemos encontrado más del 13% de los tumores con más del 50% de células marcadas para p53 y un 44% con un 10-50% de células teñidas. Respecto a la positividad para Ki-67, en tumores tiroideos malignos se ha descrito que se sitúa sobre el 40%<sup>29</sup>, aunque en nuestra serie, centrada solo en el CMT, es mucho más baja. Así, un 91% expresó de forma muy baja o no expresó este antígeno. En cuanto a la información sobre C-erb-B2 y tiroides es muy escasa y no hace referencia al CMT. Así, Soda et al<sup>30</sup> encuentran un 60% de positividad en tumores tiroideos malignos. Nosotros encontramos casi un 85% de tumores con positividad media o alta.

Con respecto a las características inmuno-histoquímicas, concretamente a la inmunorreactividad, la única diferencia observada entre las variedades familiar y esporádica es una mayor frecuencia de positividad baja (menos del 10% de células teñidas) para p53 en el CMT familiar y positividad alta (más del 50% de células teñidas) en el tipo esporádico, que puede estar relacionado con la presencia de formas agresivas dentro del grupo de los esporádicos. Los métodos inmuno-histoquímicos no son útiles para la discriminación entre casos esporádicos y familiares del CMT<sup>31</sup>.

Cada vez se van conociendo posibles marcadores inmuno-histoquímicos que es posible que en el futuro tengan alguna importancia pronóstica o diagnóstica en estos tumores. En este sentido, se va describiendo la expresión de diferentes proteínas en el CMT, como es la proteína p8 la cual parece ejercer un papel importante en la progresión del CMT<sup>32</sup>. Ito et al<sup>33</sup> analizaron la expresión de cdc25B y cdc25A en el CMT, y observaron que el cdc25B es un marcador de agresividad y se expresa en el 36% de los casos.

Por último, en cuanto a las características de estadificación y de evolución clínica, la mayor parte de nuestros pacientes fueron intervenidos en estadios iniciales de la enfermedad, por la presencia de varios casos familiares diagnosticados mediante estudio genético. Así, mientras en la mayor parte de los estudios se describen metástasis ganglionares y, por tanto, estadio III o IV (> 40%)<sup>15,21,23,34,35</sup>, nosotros solo las hemos observado en un 28% el estadio III y en un 2% el estadio IV. Por todo ello, la mayor parte de pacientes diagnosticados en estadio I y, por tanto, con tamaño inferior a 1 cm y en ausencia de metástasis correspondan a la variedad familiar, mientras que la mayor parte de pacientes intervenidos en estadio III, con diámetro de más de 4 cm o con metástasis ganglionares suelen ser de tipo esporádico. Esta detección más precoz a edades más jóvenes y en estadios más iniciales es la reponsable, como opinan Goudet et al o Samaan et al, del mejor pronóstico de las formas familiares<sup>36,37</sup>.

En conclusión, los CMT tienen un patrón de crecimiento sólido y células plasmocitoides, con presencia frecuente de sustancia amiloide, hiperplasia de células C, multicentricidad y neovascularización. La inmunorreactividad para calcitonina, CEA y bcl-2 es alta mientras que es baja para Ki-67 e intermedia para p53 y C-erb-B2. La comparación de casos esporádicos y familiares revela que la hiperplasia de células C y la multicentricidad se observan con más frecuencia en el CMT familiar, aunque no son exclusivas de este, mientras que el CMT esporádico muestra una mayor frecuencia de focos de necrosis, hemorragia, invasión vascular y neovascularización. Ni los criterios histopatológicos ni los inmuno-histoquímicos son útiles para diferenciar las formas familiar y esporádica del CMT.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004;240:18-25.
2. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical Management of multinodular goitre with compression symptoms. *Arch Surg*. 2005;140:49-53.
3. Ríos A, Rodríguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, et al. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:732-7.
4. Ríos A, Torres J, Galindo PJ, Roca MJ, Rodríguez JM, Sola J, et al. Prognostic factors in thymic epithelial neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:307-13.
5. Ríos A, Rodríguez JM, Illana J, Torregrosa NM, Parrilla P. Familial papillary carcinoma of the thyroid: report of three families. *Eur J Surg*. 2001;167:339-43.
6. Dionigi G, Tanda ML, Piantanida E. Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:158-62.
7. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary

- thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg*. 2007;246:815-21.
8. Ríos A, Rodríguez JM, Acosta JM, Balsalobre MD, Torregrosa N, Sola J, et al. Prognostic value of histological and immunohistochemical characteristics for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2444-51.
  9. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Haas OA, Vierhapper H, et al. Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1245-51.
  10. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid*. 1995;5:407-20.
  11. Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Hum Pathol*. 1998;29:1078-84.
  12. Dottorini M, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathological variables. *Cancer*. 1996;77:1556-65.
  13. Schröder S, Böcker W, Baisch H, Bürk CG, Arps H, Meiners I, et al. Prognostic factor in medullary thyroid carcinoma. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry and DNA content. *Cancer*. 1988;61:806-16.
  14. Kos M, Separovic V, Sarcevic B. Medullary carcinoma of the thyroid: histomorphological, histochemical and immunohistochemical analysis of twenty cases. *Acta Med Croatica*. 1995;49:195-9.
  15. Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergstrom R, Backdahl M, Grimelius L, et al. Histopathological characteristics and DNA contents as prognostic factor in medullary thyroid carcinoma: a nationwide study in Sweden. *Cancer*. 1989;64:135-42.
  16. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:823-37.
  17. Rodríguez JM, Balsalobre M, Pomares F, Torregrosa N, Ríos A, Carbonell P, et al. Prophylactic thyroidectomy in MEN2A syndrome: experience in a single center. *J Am Coll Surg*. 2002;195:159-66.
  18. Albores J, Monforte H, Hadji M, Morales AR. C cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum Pathol*. 1988;19:795-9.
  19. Thyroid. En American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, p. 77-87.
  20. Kebebew E, Ituarte P, Siperstein A, Duh QY, Klark O. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging system. *Cancer*. 2000;88:1139-48.
  21. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx D, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factor for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:265-73.
  22. Pomares FJ, Bernabe MJ, Matias X, Rodríguez JM, Soriano J, Sola J, et al. Genetic analysis of RET mutations in families with multiple endocrine neoplasia type II in the community of Murcia. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:646-50.
  23. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill Jr CS, Hickey RC. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:319-42.
  24. Perry A, Molberg K, Albores J. Physiologic versus neoplastic C cell hyperplasia of the thyroid: separation of two distinct histological and biological entities. *Cancer*. 1996;77:750-6.
  25. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura CT, Ezabella MC, Abelin NM, Nicolau W, et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C cell hyperplasia by and affinity purified anti-human calcitonin anti-serum. *Cancer*. 1993;72:1356-63.
  26. Pyke CM, Hay ID, Goellner JR, Bergstrahl EJ, van Heerden JA, Grant CS. Prognostic significance of calcitonin immunoreactivity, amyloid staining, and flow cytometric DNA measurements in medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1991;110:964-70.
  27. Wang DG, Liu WH, Johnston CF, Sloan JM, Buchanan KD. Bcl-2 and c-Myc, but not bax and p53, are expressed during human medullary thyroid tumorigenesis. *Am J Pathol*. 1998;152:1407-13.
  28. Pollina L, Pacini F, Fontanini G, Vignati S, Bevilacqua G, Basolo F. Bcl-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 1996;73:139-43.
  29. Horii A, Yoshida J, Sakai M, Okamoto S, Honjo Y, Mitani K, et al. Ki-67 positive fractions in benign and malignant thyroid tumours: application of flow cytometry. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:617-20.
  30. Soda G, Antonaci A, Bosco D, Nardoni S, Melis M. Expresión of bcl-2, c-erb-B2, p53, and p21 (waf1-cip1) protein in thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18:363-70.
  31. Ekblom M, Valimaki M, Pelkonen R, Jansson R, Silvula A, Franssila K. Familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical and immunohistochemical findings. *Q J Med*. 1987;65:899-910.
  32. Ito Y, Yoshida H, Motoo Y, Iovanna JL, Tomoda C, Uruno T, et al. Expression of p8 protein in medullary thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2005;25:3419-23.
  33. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, et al. Expression of cdc25B and cdc25A in medullary thyroid carcinoma: cdc25B expression level predicts a poor prognosis. *Cancer Lett*. 2005;229:291-7.
  34. Fuchshuber PR, Loree TR, Hicks WL, Cheney RT, Shedd DP. Medullary carcinoma of the thyroid: Prognostic factors and treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:81-6.
  35. Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Soria T, et al. Risk factors for malignancy in multinodular goitres. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:58-62.
  36. Goudet P, Rogissart F, Petit JM, Vaillant G, Durnerin I, Fraise J, et al. Prognostic factors of survival in medullary cancers of the thyroid. A propos of 51 cases. Clinical, biochemical and immunocytochemical study. *Ann Chir*. 1996;50:23-9.
  37. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma. Prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;7:801-5.