

Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsia escisional

Morphometric indicators of thyroid papillary carcinoma diagnosed by excisional biopsy

Dra. Deimarys Toledo-Hidalgo ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7813-1471>

Dr.C. Pedro Augusto Díaz-Rojas ¹ <https://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): deimarys@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la tiroides es donde con más frecuencia se originan enfermedades tumorales de naturaleza endocrina maligna. A este antecedente se suman las múltiples variantes histológicas que posee la enfermedad, que en ocasiones son motivo de importantes dudas diagnósticas. Por esta razón, se desarrollan estudios en los que cada vez más se añaden procedimientos morfométricos. Se reconoce que el éxito de un tratamiento individualizado depende de un diagnóstico preciso, donde la morfometría, al descartar la subjetividad en el diagnóstico se convierte en una herramienta de mucho valor.

Objetivo: caracterización morfométrica del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsias escisionales.

Métodos: se realizó un estudio morfométrico de serie de casos en 12 pacientes con este diagnóstico histopatológico, atendidos en el Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Se seleccionaron 340 campos y se midieron 10 465 núcleos celulares, lo que constituyó la muestra. Se caracterizaron indicadores morfométricos nucleares del carcinoma papilar de tiroides como el área, el volumen y el factor de forma.

Resultados: el área y volumen nuclear mostraron valores aumentados comparados con los valores de enfermedades nodulares benignas de otros estudios. El valor del factor de forma nuclear se acercó a uno por lo que los núcleos tienden a ser redondos y se pudo observar que a mayores valores del área nuclear mayores valores del factor de forma nuclear.

Conclusiones: se caracterizaron indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides en los casos estudiados como el área, el volumen y el factor de forma que contribuyen a su diagnóstico histopatológico.

DeCS: CÁNCER PAPILAR TIROIDEO/diagnóstico; CÁNCER PAPILAR TIROIDEO/patología; CÁNCER PAPILAR TIROIDEO/terapia; GLÁNDULA TIROIDES/patología; GLÁNDULA TIROIDES/anatomía&histología.

ABSTRACT

Background: thyroid is where malignant endocrine tumor diseases originate more frequently. This entity possesses multiple histological variants added to this antecedent, which are usually the cause of important diagnostic doubts. For this reason, studies in which more and more morphometric procedures are added have been developed. The success of an individualized treatment depends on an accurate diagnosis, in which morphometry is recognized by ruling out subjectivity in diagnosis, becomes a valuable tool.

Objective: morphometric characterization of papillary thyroid carcinoma diagnosed by excisional biopsies. Morphometric.

Methods: a morphometric study of a series of cases was carried out with 12 patients with this histopathological diagnosis, attended at the Vladimir Ilich Lenin University Provincial Hospital. 340 fields were selected and 10 465 cell nuclei were measured, which was our sample. Nuclear morphometric indicators were characterized, such as area, volume and shape factor.

Results: nuclear area and volume showed increased values compared to benign nodular disease values from other studies. The value of the nuclear form factor approached one, so the nuclei tend to be round and it was observed that the higher the values of the nuclear area, the higher the values of the nuclear form factor.

Conclusions: morphometric indicators of papillary thyroid carcinoma were characterized in the studied cases that may contribute to histopathological diagnosis.

DeCS: THYROID CANCER, PAPILLARY/diagnosis; THYROID CANCER, PAPILLARY/pathology; THYROID CANCER, PAPILLARY/therapy; THYROID GLAND/pathology; THYROID GLAND/anatomy&histology.

Recibido: 13/02/2020

Aprobado: 02/06/2020

Ronda: 3

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de naturaleza tumoral maligna, de manera general, constituyen la segunda causa de muerte en el mundo, en Cuba y en la provincia Holguín solo es superado por las enfermedades cardiovasculares. A pesar de que solo el uno por ciento está representado por las tumoraciones de naturaleza endocrina las tumoraciones malignas de la tiroides son las de mayor incidencia. ^(1,2)

Su comportamiento y evolución dependen de las células que les dan origen y de su diferenciación celular. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) marca la vanguardia con un 80 % de los casos. Es más frecuente en el sexo femenino y se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida con tasas de incidencia cada vez más altas. ^(2,3,4)

La tendencia actual es garantizar un tratamiento individualizado, más eficaz y menos deletéreo para el paciente, determinar los que necesitan de una terapia más agresiva y los que podrán ser tratados con un enfoque más conservador. ^(5,6,7,8) Es aquí donde la morfometría entra a jugar un papel fundamental, ya que a través de ella se puede cuantificar una serie de parámetros celulares que confieren mayor precisión al estudio anatomopatológico y así, con esta herramienta, ser más precisos en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las variadas enfermedades oncológicas. ^(9,10,11)

Algunos autores en el ámbito nacional, ⁽¹²⁾ e internacional, ^(13,14,15,16) se han dedicado a la aplicación de la morfometría para validar su importancia en el diagnóstico más preciso de la enfermedad tumoral tiroidea. Otros se han dedicado al estudio de la densidad óptica nuclear con interesantes resultados. ^(17,18,19)

Sin embargo, el uso del análisis morfométrico en tumores tiroideos, está limitado en investigaciones clínicas y no se extiende como rutina a los diagnósticos histopatológicos, otro motivo para desarrollar la investigación y colaborar con la determinación de indicadores morfométricos nucleares como área, volumen, factor de forma y densidad óptica que puedan establecer regularidades en este campo.

Al establecer los indicadores morfométricos del núcleo de las células del carcinoma papilar de tiroides, se puede profundizar en el diagnóstico de esta enfermedad tumoral, aportar una herramienta que no varíe con la subjetividad y contribuir a una mayor precisión en el diagnóstico y el beneficio de un tratamiento individualizado.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos con pacientes portadores de carcinoma papilar de tiroides, cuyo objetivo estuvo dado por los indicadores morfométricos y el campo de la ciencia la morfometría de las lesiones malignas de la tiroides.

Se seleccionó a todos los pacientes atendidos con el diagnóstico histológico de carcinoma papilar de tiroides en el Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich_Lenin desde septiembre de 2015 hasta septiembre de 2017, para un total de 12 pacientes.

Se realizó la recolección de los bloques de parafina con las muestras de tejido tiroideo tumoral que cumplieran con los requisitos para su estudio histológico y morfométrico posterior.

Los cortes fueron consecutivos de 10 micrómetros de espesor y a diferentes niveles de profundidad, con un micrótopo vertical *HistoLine* modelo MR 3000 y luego teñidas con hematoxilina y eosina (H-E).

Se capturaron las imágenes con una cámara de video digital *Moticam* de 3 megapíxel acoplada al microscopio trilocular *Motic* modelo BA-210 con la aplicación digital *Motic ImagePlus* 3.0 de la compañía China *Motic S.A.* y conectada a una computadora *Dell*, modelo *Optiplex* 7010, de la compañía *Dell*, mediante cable USB.

Los aumentos objetivos empleados fueron de 40x y 100x.

Para la realización de las mediciones de los indicadores morfométricos se empleó la aplicación *ImageJ*, versión 1.49 p del *National Institutes of Health*, USA, 2015.

Los indicadores morfométricos estudiados fueron:

- Área nuclear.
- Volumen nuclear.
- Factor de forma.

Área nuclear:

Se obtuvo con la opción de contorneado del borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*.

Volumen nuclear:

Se obtuvo con la opción *Fit Elipse*, se contorneó el borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*, se pasaron los datos de los diámetros mayor y menor a una hoja de cálculo de *Microsoft Excel*, y se aplicó la fórmula de *Palkovits* (Fórmula 1):

$$V = 1,04\pi(A * B)\sqrt{A * B}$$

Donde:

A: diámetro mayor.

B: diámetro menor.

π : 3,1416

Factor de forma nuclear:

Se obtuvo con la opción *Shape Descriptor*. Se contorneo el borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*.

La fórmula que emplea *ImageJ* para determinar el factor de forma es (Fórmula 2):

$$FF = 4\pi A/p^2$$

Donde:

FF: factor de forma.

π : 3,1416

A: area nuclear.

P: perímetro nuclear.

Para cumplir el principio esencial de la morfometría, la aleatoriedad de las mediciones, se utiliza la opción *Grid* del submenú *Plugins* de la aplicación *ImageJ* que permite superponer sobre la imagen

digital un conjunto de herramientas, como un cuadrulado o una malla de cruces y medir solo aquellos núcleos sobre los que coinciden las cruces de la malla. Con esta selección aleatoria las mediciones se realizaron a un total de 10 465 núcleos. El área entre los puntos fue de 50 micrómetros cuadrados (Figura 1).



Figura 1. Imagen a 2125x de carcinoma papilar de tiroides. Tinción hematoxilina y eosina.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk con vistas a determinar que los datos obtenidos provienen de una población que cumple los parámetros de la distribución normal. Se determinaron estadígrafos descriptivos como media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para una $p \leq 0,05$. El editor estadístico utilizado fue el MyStat versión 12 de 2015 de la compañía SyStat.

Los resultados se muestran en figuras y tablas.

Se tuvo en cuenta los Principios Éticos para la Investigación Médica con datos provenientes de seres humanos de la *World Medical Association Declaration of Helsinki* y la Guía de OMS para los Comité de Ética de las Investigaciones, establecida por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) en el 2002.

RESULTADOS

Se ha demostrado por diferentes autores, ^(12,18,19) que el análisis morfológico y morfométrico del núcleo celular, como variaciones en el número, la forma, tamaño y coloración puede proporcionar información importante sobre la estructura y función de las células y los tejidos. Las alteraciones nucleares traducen cambios en procesos como la diferenciación y ciclo celular y el estado del metabolismo durante diferentes estados fisiológicos de la célula. Esto cobra mayor significado al contribuir con estudios diagnósticos y pronósticos de lesiones neoplásicas.

Caracterización del área y el volumen nuclear del carcinoma papilar de tiroides, muestra los valores mínimo, máximo, la media aritmética y la desviación estándar de los indicadores área y volumen nuclear. Estos indicadores se comportan dentro del intervalo de confianza obtenido en el estudio.

El área nuclear con una media de $26,3 \pm 7,51 \mu\text{m}^2$ y el volumen de $634,73 \pm 274,61 \mu\text{m}^3$ (Tabla 1). Según la caracterización del factor de forma nuclear, muestra los resultados correspondientes al factor de forma. La media aritmética del factor de forma es de $0,85 \pm 0,03$; con mínimo de 0,71 y un máximo de 0,91 (Tabla 2).

En el gráfico se relaciona el área y el factor de forma nuclear, muestra que existe una relación directa y proporcional entre ambas variables. Es decir que, a mayor área nuclear más redondo es el núcleo. La correlación entre factor de forma y área nuclear tiene un valor de 0,11. Este resultado es significativo según la prueba de hipótesis con un valor de 0,02 (Gráfico 1).

Tabla 1. Caracterización del área y el volumen nuclear en el carcinoma papilar de tiroides

Estadísticos	Área nuclear (μm^2)	Volumen nuclear (μm^3)
Campos*	340	340
Mínimo	13,31	217,99
Máximo	49,59	1 614,10
Media aritmética	26,35	634,73
Desviación estándar	7,51	274,61
Coefficiente de variación	0,28	0,43
Límite de confianza mínimo	18,97	605,44
Límite de confianza máximo	19,55	664,03

* Representan 10 465 núcleos medidos.

Tabla 2. Caracterización del factor de forma nuclear en el carcinoma papilar de tiroides

Estadísticos	Factor de forma nuclear
Campos*	340
Mínimo	0,71
Máximo	0,91
Media aritmética	0,85
Desviación estándar	0,03
Coefficiente de variación	0,04

* Representan 10 465 núcleos medidos.

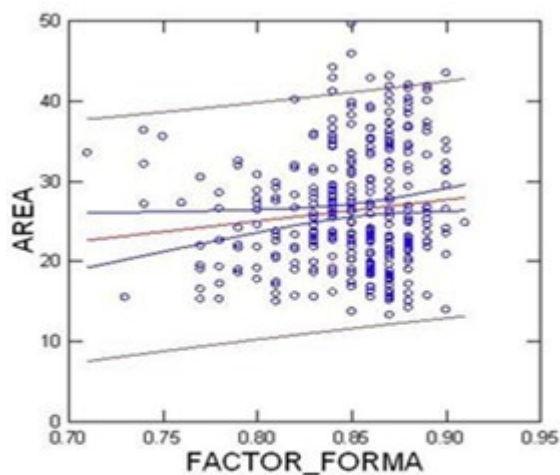


Gráfico 1. Regresión lineal entre factor de forma y área nuclear.

DISCUSIÓN

Las células tienen la capacidad de adaptarse a determinadas circunstancias a través de cambios bioquímicos y de su morfología. Logran un equilibrio con el medio extracelular de modo que se preserven la viabilidad y la función.

Como respuesta adaptativa ante el cáncer pueden aparecer la hipertrofia e hiperplasia celular y ambas conllevan a un aumento en el tamaño del tejido tumoral como parte del resultado final. ⁽¹⁾

En la práctica actual, el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides se basa en las características del núcleo de las células del tejido tumoral, incluso en ausencia de una estructura papilar. ⁽¹⁾

El comportamiento de los indicadores morfométricos área y volumen nuclear ha sido descrito por varios autores como López Pérez R et al. ⁽¹²⁾ y se le confiere valor diagnóstico y pronóstico en muchas enfermedades tumorales. ^(13,14,16) Ambos indicadores son útiles para interpretar el tamaño del núcleo celular y de la célula si se tiene en cuenta lo planteado por Michael D et al. ⁽²⁰⁾ donde se pudo observar en su estudio que a mayor núcleo celular mayor tamaño de la célula.

Los valores de área y volumen nuclear muestran un comportamiento semejante a trabajos como el de López Pérez R et al. ⁽¹²⁾ en Cuba y otros como el de Kirillov VA et al. ⁽¹³⁾ en el ámbito internacional. La autora interpreta estos resultados como un área y volumen nuclear aumentados si se compara con los valores de área y volumen nuclear de enfermedades nodulares benignas de los autores Bhatia JK et al. ⁽¹⁴⁾

Los núcleos celulares grandes, el número es disminuido en un campo y por tanto, el número de células afirma que en este estudio existe una hipertrofia de los núcleos y no hiperplasia, comportamiento que se corresponde con los tumores bien diferenciados como lo es el CPT, en el que el metabolismo de sus células está encaminado a la síntesis de proteínas estructurales para su diferenciación y en menor medida para el lento crecimiento del tejido.

Los núcleos celulares son hipertróficos y el aumento de volumen es a expensas de sus componentes, donde la cromatina laxa necesita mayor espacio que la condensada y los nucléolos prominentes aportan las subunidades ribosomales necesarias para la síntesis, sin negar el papel fundamental de la matriz y la envoltura nuclear.

Este resultado reafirma que la mayoría de las células cancerosas sufren cambios morfológicos, habitualmente por mutaciones en los genes correspondientes, como autosuficiencia en las señales de crecimiento y la insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento. ⁽¹⁾

Hend AS et al. ⁽¹⁶⁾ establecen indicadores morfométricos del núcleo de las células de varias lesiones tumorales de la tiroides y sus resultados y los de la autora muestran correspondencia en cuanto a los valores de área y volumen nuclear aumentados. Ambos indicadores nucleares pueden tener valor en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad tumoral tiroidea.

El valor obtenido del factor de forma nuclear corrobora lo planteado por autores como Jevtić P et al. ⁽²¹⁾ que relacionan la forma del núcleo con la organización de la cromatina y la expresión génica, en lo particular en el contexto del desarrollo tumoral y la progresión del cáncer. ⁽²²⁾

El pleomorfismo está presente en tumores indiferenciados y de peor pronóstico, ⁽¹⁾ en el cáncer bien diferenciado y de mejor pronóstico los núcleos celulares tienden a ser redondos.

Los resultados de la autora se corresponden con el planteamiento anterior pues los núcleos estudiados muestran valores cercanos a uno, al corresponderse con el comportamiento de tumores bien diferenciados como lo es el carcinoma papilar de tiroides.

López Pérez R et al. ⁽¹²⁾ en su estudio no obtuvieron resultados similares a la autora y plantea que pudo ser por haber estudiado las variantes hísticas de un mismo tipo histológico de carcinoma.

En el gráfico uno se muestra una mayor concentración de los datos hacia la derecha. El aumento del área nuclear coincide con el aumento del valor del factor de forma. Existe correlación entre la morfología nuclear alterada y ciertos estados de enfermedad, muchos cánceres se diagnostican y estadifican en base a aumentos graduales en el tamaño nuclear. ⁽²²⁾

El factor de forma nuclear pudiera ser una herramienta que contribuya al diagnóstico y pronóstico del carcinoma papilar de tiroides al estar de manera directa relacionado con la forma de las células, y el valor de esta a la hora de establecer la gradación de un tumor pues la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio permite inferir su grado. Este, indica la rapidez con que probablemente crecerá y se extenderá el tumor. ⁽²⁰⁾

Los cambios cuantitativos estudiados y descritos en el trabajo tienen en parte su fundamentación en el grado de diferenciación tumoral del carcinoma papilar de tiroides, una variedad bien diferenciada, en la que las células foliculares se superponen a los factores desencadenantes de esta enfermedad y aumentan en tamaño y en menor medida en número, para conseguir mantener el equilibrio con el medio y sus funciones principales.

CONCLUSIONES

Los indicadores morfométricos descritos pueden ser empleados para contribuir en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma papilar de tiroides para lograr un tratamiento cada vez más individualizado en los pacientes con este tipo de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasias de la glándula tiroides. En: Robbins, editor. Patología Humana. 9^{na} ed. España: Elsevier; 2013.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana, Cuba: Dirección Nacional de los Registros Médicos y Estadístico de Salud;2019.
3. Henderson YC, Soon Hyun A, Junsun R, Yunyun C, Michelle D, El Nagar A, et al. Development and Characterization of Six New Human. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015 [citado 23 Mar 2019];100(1):1-10. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/jcemE243.pdf>
4. Sosa Martín G, Ernand Rizo S. Aspectos actuales del carcinoma bien Diferenciado de tiroides. Rev Cub Cirug [Internet]. 2016 [citado 25 Mar2019];55(1):54-66. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2016/rcc161f.pdf>
5. Lobo FD, Nirupama M, Pai RR, Kini AU. Cytomorphology of Warthin□like variant of papillary thyroid carcinoma. Thyroid Res Pract [Internet]. 2015 [citado 23 Mar 2019];12(2):80-82. Disponible en: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp>
6. Cacho Díaz B, Spínola Maroño H, Granados García M, Reyes Soto G, Cuevas Ramos D, Herrera Gómez A, et al. Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides. Med Int Méx [Internet]. 2017 [citado 26 Mar 2019];33(4):452-458. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n4/0186-4866-mim-33-04-00452.pdf>
7. Acosta Pérez R, Hidalgo Martínez BD, Zambrano Cedeño CP, Gámez Brito D. Utilidad de los métodos diagnósticos en detección de cáncer tiroideo. Rev Ciencias Salud [Internet]. 2017 [citado 26 Mar 2019];1(2):1-10. Disponible en: <http://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/761/604>
8. Fuenzalida R, Vial I, Rojas V, Pizarro F, Puebla V, Vial G. Cirugía profiláctica en cáncer medular de tiroides hereditario. Rev Chil Cir [Internet]. 2017 [citado 26 Mar 2019];69(3):268-272. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262017000300017&lng=es
9. Hatice T, Ozlem E, Zeliha_Esin C, Arsenal Sezgin A. Associations Between Nucleus Size, and Immunohistochemical. Pathol Oncol Res [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2019];25:401-408. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12253-017-0337-9.pdf>
10. Kashyap A, Jain M, Shukla S, Andley M. Role of nuclear morphometry in breast cancer and its correlation with cytomorphological grading of breast cancer: A study of 64 cases. J Cytol [Internet]. 2019 [citado 22 May 2019];35(1):41-45. Disponible en: <http://www.jcytol.org/article.asp?issn=09709371;year=2019;-volume=35;issue=1;spage=41;epage=45;aulast=Kashyap>

11. Sánchez Pérez E. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín [Tesis]. Holguín: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Vladimir Ilich Lenin; 2017.
12. López Pérez R, García Gutiérrez M, Pérez Pérez de Prado N, López Pérez G. Estudio histomorfométrico del núcleo celular del carcinoma papilar de Tiroides. *Medicent Electrón* [Internet]. 2013 [citado 18 Abr 2019];17(1):1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v17n1/mdc03113.pdf>
13. Kirillov VA, Yuschenko YP, Pappleuka AA, Demidchik EP. Thyroid carcinoma diagnosis based on a karyometric parameters of follicular cells. *Cancer* [Internet]. 2001 [citado 10 May 2019];92(7):1-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745254>
14. Bhatia JK, Boruah D, Manglem R. Study of Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Lesions by Morphometry. *Sch J App Med Sci* [Internet]. 2019 [citado 23 Mar 2019];6(7):2712-2716. Disponible en: <http://www.saspublisher.com/>.
15. Macedo Alessandra A, Pessoti Hugo C, Almansa Luciana F, Felipe Joaquim C, Kimura Edna T. Morphometric information to reduce the semantic gap in the characterization of microscopic images of thyroid nodules. *Comp Method Programs Biomedic* [Internet]. 2016 [citado 23 Mar 2019];130:162-174. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S016926071630236X.pdf?locale=es>
16. Hend AS, Mina SN, El-Guindy Z, Omnia R, Ali D. Nuclear Morphometric Study in Different Thyroid Lesions. *Int J Curr Microbiol App Sci* [Internet]. 2018 [citado 18 Abr 2019];7(9):3483-94. Disponible en: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.709.432>
17. Lopamudra D, Shilpa G, Ruchika G, Kusum G, Kaur CG, Sompal S. Nuclear morphometry and texture analysis on cytological smears. *Malaysian J Pathol* [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2019];39(1):33-37. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2017/v39n1/nuclear-morphometry.pdf>
18. Heidarian A, Yousefi E, Somma J. Digital Image Analysis of Nuclear Morphometry in Thyroid Fine Needle Biopsies. *J American Society of Cytopathology* [Internet]. 2017 [citado 18 Abr 2019];6(5):1-10 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.06.189>
19. Monappa V, Kudva R. Cytomorphologic Diversity of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Cytol* [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2019];34(4):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118471>
20. Huber MD, Gerace L. The size-wise nucleus: nuclear volume control in eukaryotes. *J Cell Biol* [Internet]. 2007 [citado 20 Abr 2019];179(4):583-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080922/>.
21. Jevtić P, Edens LJ, Vuković LD, Levy DL. Sizing and shaping the nucleus: mechanisms and significance. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2014 [citado 20 Abr 2019];28:16-27.
22. Mendaçolli PJ, Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H, Brianezi G, Alencar Marques ME. Nuclear morphometry and chromatin textural characteristics of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 18 Abr 2019];90(6):874-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689077/>.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

I. Deimarys Toledo-Hidalgo (Concepción y diseño del trabajo. Recolección/obtención de resultados. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio. Obtención de financiamiento.

II. Pedro Augusto Díaz-Rojas (Concepción y diseño del trabajo. Redacción del manuscrito. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio. Obtención de financiamiento. Asesoría estadística. Asesoría ética o administrativa.