

Marcador de regiones de organizadores nucleolares en lesiones epiteliales de cavidad bucal

Elba Rosa Leyva Huerta¹, Elisa Vega Memije², Marcela Ramírez Macías¹, Arith Zarate Daza¹

¹ Laboratorio de Patología Bucal, Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. docelbaleyva@hotmail.com

² Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud. México.

RESUMEN

Antecedentes: Un método que puede indicar el grado de malignidad de una lesión es la cuantificación de Regiones de Organizadores Nucleolares, ya que ha sido sugerido como un marcador indirecto de la proliferación celular; tomando en cuenta lo anterior el objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de Regiones de Organizadores Nucleolares en verruga vulgar, queratosis friccional, displasia epitelial, liquen plano, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular. **Métodos:** 68 casos fueron analizados histopatológicamente por medio de la técnica de Hematoxilina y Eosina y con la técnica de AgNOR utilizando nitrato de plata descrita por Ploton para la Demostración de Regiones de Organizadores Nucleolares. **Resultados:** El promedio de Regiones de Organizadores Nucleolares fue: Verruga vulgar $9 \pm 2,24$, queratosis friccional $5,5 \pm 1,16$, displasia epitelial $8 \pm 2,12$, liquen plano $6,8 \pm 2,13$, carcinoma epidermoide $6,96 \pm 0,53$, y carcinoma basocelular $3,55 \pm 0,25$. Existió relación entre el número de AgNORs y la displasia ($r_s = 0,9$) con un nivel de confiabilidad de $p = 0,05$. La relación entre el promedio de Organizadores Nucleolares en liquen plano y carcinoma epidermoide fue de $r_s = 0,99$ con un nivel de confiabilidad de $p = 0,1$, Entre el carcinoma basocelular y el epidermoide la correlación fue de $r_s = 1,35$; con un nivel de confiabilidad de $p = 0,05$. **Conclusiones:** El grado de malignidad del carcinoma epidermoide y basocelular y el número de Organizadores Nucleolares, se correlacionan estadísticamente de manera positiva, es decir, cuando el número de Organizadores aumenta, el grado de malignidad de la lesión también.

Palabras clave: Regiones de organizadores nucleolares, liquen plano, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular.

Nucleolar organizer regions marker in epithelial lesions of oral cavity

SUMMARY

Background: The quantification of NORs is a method that may indicate the malignance grade of a lesion. It has been suggested as an indirect marker of cellular proliferation. The aim of the study was to evaluate NORs' number in: common wart, frictional keratosis, epithelial dysplasia, lichen planus, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. **Methods:** 68 cases were histopathologically analyzed by Hematoxilin and Eosin technique and the AgNOR technique des-

cribed by Ploton, using silver nitrate, for the demonstration of Nucleolar Organizer Regions. **Results:** NORs' average was: common wart 9 ± 2.24 , frictional keratosis 5.5 ± 1.16 , epithelial dysplasia 8 ± 2.12 , lichen planus 6.8 ± 2.13 , squamous cell carcinoma 6.96 ± 0.53 and basal cell carcinoma 3.55 ± 0.25 . There was a relation between AgNORs' number and dysplasia $R_s = 0.9$, with a reliable level of $p = 0.05$. The relation between the average of Nucleolar Organizers in lichen planus and in squamous cell carcinoma was $R_s = 0.99$ with a reliable level of $p = 0.1$. Between basal cell and squamous cell carcinomas, the relation was $R_s = 1.35$ with a reliable level of $p = 0.05$. **Conclusions:** The grade of basal cell and squamous cell carcinomas' malignity and the number of Nucleolar organizers are positively related, meaning that as organizers' number increases, malignity grade does. Therefore, we can state, there is a relation between NORs' number and biologic behavior of epithelial lesions, besides this method can be a proliferative activity indicator for the lesions in this study.

Keywords: Nucleolar Organizer Regions, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, lichen planus.

INTRODUCCIÓN

El papel de las Regiones de Organizadores Nucleolares (NORs) para estimar el comportamiento de los tumores se ha basado en su capacidad para reflejar la actividad proliferativa de una neoplasia dada. Los NORs están típicamente agregados dentro de uno o dos nucleolos durante la interfase en la célula normal; los números de NORs visualizados dependen del nivel de actividad transcripcional de RNA y del estadio del ciclo celular (1).

El mecanismo por medio del cual se controlan los índices de proliferación de los diferentes tipos de células es uno de los aspectos menos comprendidos dentro de la biología celular (2). Aunque la función exacta de las proteínas NORs es incierta, se ha demostrado su relación con la proliferación celular y se ha sugerido que el número de AgNORs (Regiones de Organizadores Nucleolares teñidos con plata), en un núcleo en interfase puede reflejar el estadio de activación y el grado de transformación maligna de ciertos tejidos, así mismo los AgNORs reflejan el grado de proliferación y diferenciación celular (3,4). Se ha considerado que el conteo de AgNORs puede contribuir al diagnóstico histológico, estableciendo el grado de transformación maligna de una lesión, por lo cual éste método puede ser un auxiliar como marcador cuantitativo en alteraciones celulares incipientes antes de

que los cambios puedan ser detectados histológicamente considerándose un parámetro de gran valor en la patología tumoral, ya que un incremento en el número de ellos, está asociado con un incremento en la agresividad de un tumor (1,5,6). Los criterios de Jacobsson, se han descrito como el mejor sistema de gradificación para evaluar la invasión, potencial metastásico y predecir la conducta biológica del carcinoma epidermoide de laringe y boca (7). En un estudio postmortem realizado por nosotros, obtuvimos que el carcinoma epidermoide de boca se comporta como una enfermedad agresiva independientemente del grado de diferenciación de los tumores al clasificarlos de acuerdo a los criterios de Jacobsson donde un carcinoma epidermoide con alto contenido de AgNORs puede tener un carácter agresivo, donde a mayor número de AgNORs más pobre será el pronóstico independientemente del grado de diferenciación del tumor (8).

Estas regiones pueden identificarse por medio de microscopia de luz con tinciones de plata coloidal debido a la argirofilia de las proteínas asociadas a NOR (1,4,6,8,9-12).

En base a lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la presencia de Organizadores Nucleolares utilizando nitrato de plata y cuantificar el número de ellos en seis lesiones de la misma estirpe celular que presentan diferente patrón histológico y comportamiento clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron 68 casos del archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México y del Departamento de Dermatología del Hospital Manuel Gea González de la Secretaría de Salud.; los cuales fueron: 10 verrugas vulgares, 11 queratosis friccionales, 11 displasias epiteliales, 14 liquen planos, 11 carcinomas epidermoides y 11 carcinomas basocelulares. Se realizaron 4 cortes histológicos a 4 μ de espesor en tejidos embebidos en parafina; 2 de las laminillas se tiñeron con la técnica convencional de Hematoxilina y Eosina, para el diagnóstico histopatológico. El diagnóstico de las lesiones benignas se realizó de forma morfológica descriptiva de acuerdo al patrón histológico y en el caso de las 2 neoplasias malignas se utilizó la gradificación histológica de Jacobsson descrita en 1973, que consiste en dividir los criterios en: Factores intrínsecos del tumor (grado de queratinización, pleomorfismo nuclear y número de mitosis) y Factores relacionados al huésped y al tumor (Patrón de invasión, estado de invasión tumoral e infiltrado linfoplasmocitario).

Para la demostración de Regiones de Organizadores Nucleolares se utilizó la técnica AgNOR descrita por Ploton en 1986; usando 2 cortes histológicos de tejidos embebidos en parafina a 4 μ m; se desparafinaron en xilol e hidrataron las laminillas en agua destilada, colocándose los tejidos en vasos de Coplin, los cuales se hidrataron durante 1 minuto, al mismo tiempo se preparó la solución de trabajo, que constó de 2% de gelatina en un litro de ácido fórmico acuoso al 1%; después se mezcló una parte de la anterior solución con dos partes de Nitrato de Plata acuosa al 50%, la cual fue la solución de trabajo; esta solución se preparó justo antes de teñir en cuarto oscuro a temperatura de 20 a 25°C; se colocó la solución de trabajo en vasos de Coplin y se sumergieron las laminillas durante 45 minutos en reposo; después se lavaron con agua bidestilada se deshidrataron y montaron.

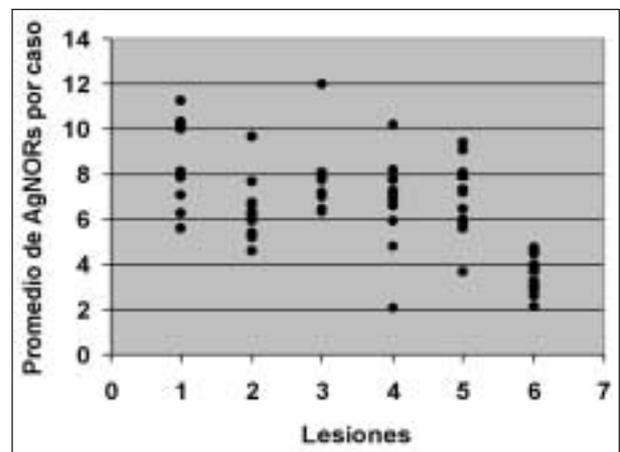
La observación y cuantificación de las manchas nucleolares fue realizada por dos examina-

dores no existiendo diferencia significativa ($p < 0,05$) entre sus cuantificaciones, se utilizó un objetivo de 100x y aceite de inmersión, estableciendo la observación de 25 campos con un área de 230 micras cada uno, con un aumento de 4.000x (cctv con un monitor de 20") obteniendo los siguientes datos por caso: número de células por campo, número de AgNORs y promedio de AgNORs.

De los resultados por lesión se obtuvo el promedio total de AgNORs por caso y por lesión, así como la desviación estándar y el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Los NORs se observaron como puntos redondos o elongados teñidos de negro dentro del nucleólo de la célula, el resto de ella se tiñó de color amarillo parduzco. La tinción de plata coloidal mostró la presencia de puntos nucleolares que variaron en cuanto a tamaño y número, algunos nucleolos presentaron pequeños y numerosos puntos nucleolares, se contaron de 2 a 13 puntos nucleolares siendo variables en cuanto a número y forma en las diferentes lesiones; los linfocitos de la lámina propia sirvieron como control interno, ya que ellos frecuentemente presentaron uno o dos AgNORs por célula. La distribución del promedio de AgNORs de cada uno de los casos de las lesiones estudiadas se muestran en la gráfica 1.



Gráfica 1: Distribución del promedio de la cuantificación de AgNORs por caso de las seis lesiones: 1) Verruga vulgar, 2) Queratosis, 3) Displasia, 4) Líquen plano, 5) Carcinoma epidermoide, 6) Carcinoma basocelular.

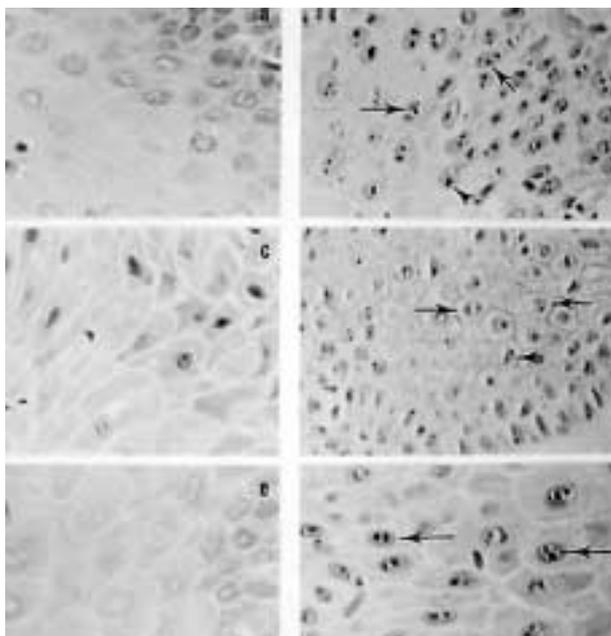


Fig. 1: Fotomicrografía correspondiente a: a) Verruga vulgar, c) Queratosis friccional, e) Displasia epitelial con tinción de H y E, en los incisos b), d) y f) teñidos con plata coloidal se aprecian los puntos nucleolares en las respectivas lesiones a 100X.

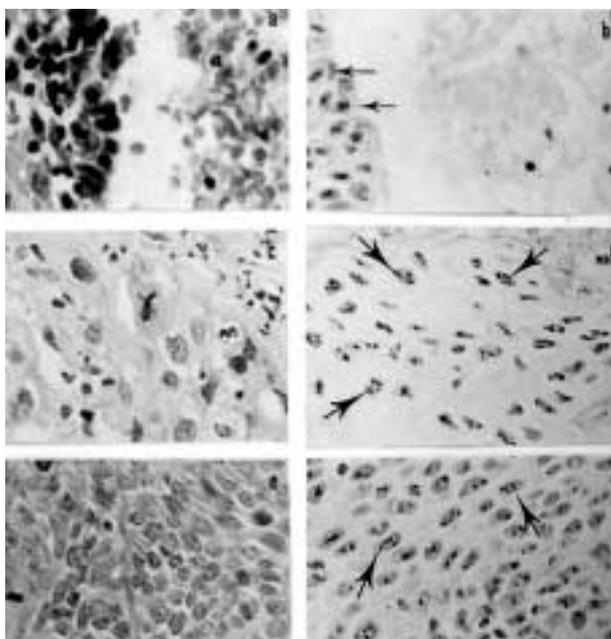


Fig. 2: Fotomicrografía de Líquen plano, Carcinoma epidermoide y Carcinoma basocelular los incisos a), c) y e) corresponden a la tinción de H y E, en b), d), f) con tinción de plata coloidal se aprecian los puntos nucleolares, todos a 100x.

Los AgNORs en la verruga vulgar se observaron finos y numerosos si los comparamos con la queratosis friccional, donde se observaron gruesos y escasos y en la displasia epitelial presentaron una distribución más regular (figs. 1a, b, c, d, e y f) El líquen plano y el carcinoma epidermoide presentaron puntos negros finos y abundantes distribuidos de manera irregular, siendo más abundantes en el carcinoma epidermoide; sin embargo en el carcinoma basocelular, su disposición fue más regular y fueron más gruesos (fig. 2a, b, c, d, e, f).

El promedio de AgNORs en verruga vulgar fue de $9 \pm 2,24$; en queratosis friccional de $5,55 \pm 1,16$ en displasia epitelial de $8 \pm 2,12$, en líquen plano $6,8 \pm 2,13$, en carcinoma epidermoide de $6,96 \pm 0,53$ y en carcinoma basocelular de $3,55 \pm 0,25$. En el caso de las neoplasias malignas tuvimos 4 carcinomas epidermoides de bajo grado con promedio de 7,55 AgNORs, 4 de grado intermedio con 6,13 AgNORs y 3 de alto grado de malignidad con promedio de 7,27 AgNOR y en el carcinoma basocelular obtuvimos 6 de bajo grado con 3,42 AgNORs, 4 de grado Intermedio con un promedio de AgNORs de 3,63 y uno de alto grado de malignidad con promedio de 4,49 AgNORs En la tabla 1 se muestra el promedio de la cuantificación del número de AgNORs en los cuales se incluyen: número de células contadas, rango mínimo y máximo de AgNORs, promedio y desviación estándar.

El número de AgNORs obteniendo fue directamente proporcional con el grado de displasia $r_s=0,9$ ($p=0,05$), el líquen plano y el carcinoma epidermoide tuvieron semejanza numérica con respecto a la cuantificación de AgNORs, las diferencias estadísticamente fueron significativas ($r_s=0,99$) con un nivel de confiabilidad de $p=0,1$. En el carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide se encontró diferencias estadísticamente significativas ($r_s=1,35$, $p=0,05$), en ambas lesiones fue directamente proporcional el número de AgNORs encontrados con la gradificación histológica de las neoplasias.

DISCUSIÓN

Un método empleado para cuantificar los NORs por célula, es utilizando una tinción con nitrato de plata en tejidos embebidos en parafina

Tabla 1. Rango y promedio de la cuantificación de AgNORs en los seis grupos de lesiones

Diagnóstico Histopatológico	n/c	Promedio de células	Rango		Promedio y Sd
			-	+	
V.VULGAR	10	512,83	3,66 -	9,40	9±2,24
Q.FRICCIONAL	11	606	2,16 -	4,74	5,55±1,16
D.EPITELIAL	11	429	5,58 -	10,34	8±2,12
LIQUEN PLANO	14	481,1	4,58 -	7,70	6,8±2,13
C.EPIDERMOIDE	11	357,27	6,32 -	12,03	6,96±0,53
C.BASOCELULAR	11	693,82	2,05 -	10,19	3,55±0,25

*p=0.05.

y su posterior observación microscópica en campo claro a un aumento de 100x, éste método es relativamente simple y se requiere sólo de un microscopio; pero presenta inconvenientes durante el método de conteo debido a la variación inter-observadores; estos inconvenientes son eliminados realizando la evaluación morfo-métrica ayudados por una computadora con imagen digitalizada, en la que se hace un análisis sin que existan influencias de los observadores (10)

El tamaño, número y distribución de AgNOR ha sido analizado en tumores benignos y malignos, un decremento en el tamaño, un incremento en el número y una distribución irregular han sido reportadas en lesiones malignas contrario a las benignas, siendo propuesto como un marcador de la replicación celular (8) Arora et al (13) indican que la tinción de AgNOR es simple y puede ser usada como método para la estimación de la proliferación celular de un tumor, haciendo diferenciación del tejido normal del crecimiento proliferativo no neoplásico, neoplásico benigno y neoplásico maligno de tejidos blandos. Xin Xie et al (5) mencionan que cuando en la cuantificación de AgNORs existe una cantidad mayor a 1, puede ser una herramienta útil para distinguir entre epitelio normal, displasia y carcinoma epidermoide de cavidad bucal.

Chattopadhyay et al (14) demostraron que existe un incremento en el promedio de conteo de AgNORs en leucoplasias y carcinoma epidermoide de cavidad bucal comparado con el epitelio normal, sugiriendo que entre más displásico es el epitelio la cantidad de AgNOR se incrementa y el tamaño de los puntos nucleolares decrece (epitelio normal 2,26±0,32, leucoplasia 2,69±0,49 y carcinoma epidermoide 3,48±0,42).

Schwint et al (10) (6,56 en carcinoma; 4,81 en adyacente y 2,95 en el epitelio normal),

Warnakulasuriya et al (1) cuantificaron el número de AgNORs en queratosis 4,51±2,57, displasia epitelial 5,61±4,63 carcinoma 8,37±6,11, y nosotros obtuvimos en queratosis 5,5±1,16 en displasia epitelial 8±2,12 y en carcinoma epidermoide de 6,96±0,53, consideramos que esta diferencia de resultados puede deberse al número de casos observados y/o a que la técnica de la tinción es diferente en cada uno de los trabajos revisados sobre los NORs. Contrario a lo que esperabamos, obtuvimos un promedio de 9±2,24 AgNORs en la verruga vulgar, considerando que éste resultado contrario al observado por Cabrini et al (6), donde reportan que el papiloma tiene un promedio de 4,53±2,37; se debe la etiología viral de la lesión, ya que al estar alterado el DNA nuclear por la información viral agregada, también existe una mayor producción de RNAr con un número elevado de NORs. Cabe mencionar que nosotros no buscamos asociación entre el número de NORs y la presencia del VPH sin embargo Chartteje et al (15) buscaron asociación entre los AgNORs y el VPH en carcinomas de cavidad bucal con o sin infección; el número de AgNORs en las muestras VPH+ fue de 7,15±2,13 y en las VPH- 6,16±1,89; diferencias significativas fueron observadas entre los conteos de carcinomas pobremente 10,5±0,54, moderadamente 7,31±1,07 y bien 5,12±0,85 diferenciados.

En este estudio nosotros intentamos clasificar los carcinomas basocelulares bajo los criterios establecidos por Jacobsson utilizados para la gradificación de carcinoma epidermoide de boca y laringe, pero modificados de acuerdo a las características propias de esta neoplasia; cabe mencionar que esta modificación se hizo de manera arbi-

traría ya que no encontramos en la literatura reporte que establezcan la aplicación de estos criterios a ellos, se realizó con el fin de poder compararlos bajo las mismas circunstancias. De la Rosa et al (16) dividieron al carcinoma basocelular en dos grupos: Agresivo y no agresivo; al observar los AgNORs presentes en esta lesión, contaron en el primero 9,48 y en el segundo 6,56; nosotros como no contábamos con los antecedentes clínicos de los pacientes no pudimos hacer esta clasificación por lo cual intentamos clasificar los tumores de acuerdo al comportamiento biológico local; dividiéndolos en bajo, intermedio y alto grado de malignidad; cabe mencionar que el promedio total de células contadas en el carcinoma basocelular fue mayor que el carcinoma epidermoide, pero estas tuvieron una diferenciación celular mayor que la del epidermoide, ya que en pocos casos perdieron su uniformidad, el rango en el promedio de AgNORs fue de 3,42 a 4,49 no alcanzando las cifras que ellos mencionan. Al comparar nuestros resultados entre el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide, encontramos que el promedio de AgNORs para el basocelular fue $3,55 \pm 0,25$ y para el epidermoide fue de $6,96 \pm 0,53$ lo cual al analizarlo estadísticamente aplicando el coeficiente de correlación de Spearman tuvimos una significancia de $r_s = 1,35$ por lo cual el resultado fue que ambas variables; la Graduación de Jacobsson y la Cuantificación de Organizadores Nucleolares, se correlacionan de manera positiva.

Bajo esta consideración los estudios conducen a que existen diferencias significativas entre neoplasias benignas y malignas estableciendo que después de un conteo amplio es posible determinar el valor de este método en la determinación del comportamiento biológico en los tumores «borderline»; pero es necesario unificar criterios en la realización de la técnica con la tinción de plata, ya que no se pueden obtener resultados lo más confiables posibles si no hay un estándar a seguir.

En relación a lo anteriormente expuesto, consideramos que los NORs pueden ser un marcador cuantitativo auxiliar en alteraciones celulares incipientes antes de que los cambios histológicos de malignidad puedan ser detectados, aunado a esto, la técnica AgNOR es un parámetro accesi-

ble reproducible económico y comparable que se podría utilizar en forma rutinaria de manera paralela a la técnica histológica de rutina en lesiones sospechosas de malignidad. El conteo de AgNORs en una población altamente especializada con un alto nivel de recambio de salud como es el epitelio bucal hace más complejo y variable el estudio si se comparara con estudios en una población celular más estable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warnakulasuriya K, Johnson N. Nucleolar organizer region (Nor) distribution as a diagnostic marker in oral keratosis, dysplasia and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 77-81.
2. Karp G, editor. *Biología celular*. 2.^a ed. México: Mc Graw Hill; 1987. pp. 717, 723, 706, 707, 522, 564, 565.
3. Donofrio V, Lo Muzio L, Mignogna MD, Troncone G, Staibano S, Boscaino A, De Rosa G. Prognostic evaluation of HPV-associated precancerous and microinvasive carcinoma of the oral cavity: combined use of Nucleolar Organizer Regions (AgNOR) and Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA). *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1995; 31B: 174-80.
4. Schwint AE, Savino TM, Lanfranchini HE, Marschoff E, Cabrini RL, Itoiz ME. Nucleolar organizer regions in lining epithelium adjacent to squamous cell carcinoma or human oral mucosa. *Cancer* 1994; 73: 2674-9.
5. Xie X, Frass COP, Subdo J, Boysen M. Diagnostic and prognostic value of nucleolar organizer regions in normal epithelium, dysplasia and squamous cell carcinoma of the oral cavity. *American Cancer Society* 1997; 79: 2200-8.
6. Cabrini RL, Schwint AE, Mendez A, Femopase F, Lanfranchini H, Itoiz ME. Morphometric study of nucleolar organizer regions in human oral normal mucosa, papilloma and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* . 1992; 21: 275-79.
7. Shinohaja M, Nakamura S, Harada T, Shimada M, Oka M. Mode of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma: improved grading based on extracellular matrices. *Head Neck* 1996; 80: 55-62.
8. Leyva HER, Flores G, Barrera R, Aldape BB. Regiones de organizadores nucleolares y examen por PCR de RNAr 18s en 19 casos de carcinoma epidermoide de cavidad bucal. *Departamento de Estudios de Posgrado e Investigación. Año 2. Núm. 7. Jul-Sept. 1998; 17-25.*

9. Migaldi M, Criscuolo M, Zunarelli E, Lo Branco L, Martinelli AM, Barbolini G. P 120 and AgNOR nucleolar protein expression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 189-96.
10. Derenzani M, Sirri V, Trere D. Nucleolar organizer regions in tumor cells. *Cancer J* 1997; 7: 1-10.
11. Rosa G. Prognostic evaluation of HPV associated precancerous and microinvasive carcinoma of the oral cavity: combined use of nucleolar organizer regions (AgNOR) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1995; 31B: 174-80.
12. Schwint AE, Gómez E, Itoiz ME, Cabrini RL. Nucleolar organizer regions as markers of incipient cellular alterations in squamous epithelium. *J Dental Res*. 1993; 72: 1233-6.
13. Arora HL, Arora N, Solanki RL. Argyrophilic nucleolar organizer regions in soft tissue tumors. *Indian J Pathol Microbiol*. 1996; 39: 257-63 (Abstract).
14. Chatopadhyay A, Chawda JG, Doshi JJ. Silver binding nucleolar organizing region: a study of oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1994; 23: 374-7.
15. Chatterjee R, Mukhopadhyay D, Chakraborty RN, Mitra RB. Evaluation of argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs) in oral carcinomas in relation to human papillomavirus infection and cytogenetics. *Journal Oral Pathol Med* 1997; 26: 310-4. (Abstract)
16. De Rosa G, Staibano S, Barra E, Zeppa P, Salvatore G, Vetrani A, Palombini L. Nucleolar Organizer Region in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1992; 69: 123-126.

Primer Congreso Nacional de la Academia Mexicana de Citopatología

Monterrey N.L, México. 5-9 Diciembre 2004

AMCPO
ACADEMIA MEXICANA
DE CITOPATOLOGÍA

Primer Congreso Nacional de la Academia Mexicana de Citopatología
First National Congress of the Mexican Academy of Cytopathology



El primer Congreso Nacional de la Academia Mexicana de Citopatología ofrece un programa científico que cubre temas de mayor actualidad y relevancia en la Citopatología, además aborda cada uno de los cursos en forma de correlación Cito-Patológica semejante a lo que ocurre en nuestra práctica diaria, con la participación de 47 profesores invitados, tanto Patólogos Quirúrgicos como Citopatólogos de

reconocido prestigio Nacional e Internacional.

El Congreso se llevará a cabo en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, México los días 5 a 9 de Diciembre del año en curso, en donde habrá numerosas conferencias magistrales, seminarios y sesiones plenarias.

Monterrey es considerada la primera ciudad industrial del país, sede de numerosos eventos internacionales y con excelente infraestructura hotelera. Para mayores informes visítenos en nuestra página web: www.amcp.info

Dra. Oralia Barboza Quintana FIAC

Presidenta de la Academia Mexicana de Citopatología

Más información: info@amcp.info