

ORIGINAL

Estudio de la altura de las células en el subtipo de célula alta del carcinoma papilar de tiroides. ¿Es un factor clave en el pronóstico?

Ricard Onieva Carbajo ^{a,*}, Joan Carles Ferreres Piñas ^a, Flavia Alberto ^a, Ismael Capel Flores ^b, Martina Pérez ^c y María Rosa Bella Cueto ^a

^a Departamento de Anatomía Patológica, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^b Departamento de Endocrinología y Nutrición, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^c Unidad de soporte a la investigación, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

Recibido el 2 de agosto de 2024; aceptado el 20 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Tiroides;
Carcinoma papilar;
Subtipo de célula alta

Resumen

Introducción: El subtipo de célula alta del carcinoma papilar de tiroides (CPT) se considera de mal pronóstico, pero sus criterios diagnósticos han sido modificados en varias ocasiones. El objetivo de nuestro estudio fue la búsqueda de los mejores criterios en relación con la agresividad y el pronóstico.

Material y métodos: En 171 casos de subtipo clásico y subtipo de células altas de CPT se determinó, por dos observadores, el porcentaje de células entre dos y tres veces más altas que anchas (C2-3) y de células más de tres veces altas que anchas (Cx3), previa realización de imágenes de referencia. Se elaboraron grupos en función del porcentaje de células de cada componente (<2%, 2-10%, 11-30%, 31-50% y > 50%) y se correlacionaron con datos clínicos e histopatológicos. Se valoró asimismo la concordancia interobservador.

Resultados: Según los criterios actuales de la clasificación de la OMS, se identificaron únicamente 8 casos (5%) de subtipo de células altas. La comparación del riesgo de recidiva a los 5 años en función del porcentaje y tipo de células demostró que este se incrementó significativamente a partir de > 10% de componente de células Cx3, mientras que no existieron diferencias significativas entre porcentajes de células C2-3. Se obtuvo muy buena concordancia interobservador (índice Kappa: 0,83).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ronievac@tauli.cat (R. Onieva Carbajo).

Conclusiones: Consideramos recomendable informar de la presencia de células Cx3 a partir de un 10% en los CPT al asociarse a un aumento significativo de recidivas a los 5 años. La concordancia interobservador es muy buena si se dispone de imágenes de referencia.
© 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Thyroid;
Papillary carcinoma;
Tall cell subtype

Analysis of cell height in the tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma. Is it a key factor in the prognosis?

Abstract

Introduction: The tall cell subtype of papillary thyroid carcinoma (PTC) is considered to have poor prognosis, but its diagnostic criteria have been modified on several occasions. The aim of our study was to find the best diagnostic criteria to relate the tall cell subtype with aggressiveness and poor prognosis.

Material and methods: In 171 cases of classic subtype and tall cell subtype of PTC, the percentage of cells between two and three times taller than wide (C2-3) and cells more than three times taller than wide (Cx3) was determined by two observers, after obtaining reference images. Groups were made based on the percentage of cells of each component (<2%, between 2 and 10%, between 11 and 30%, between 31 and 50% and > 50%) and were correlated with clinical and histopathological data. Interobserver agreement was also assessed.

Results: According to the current WHO classification criteria, only 8 cases (5%) of tall cell subtype were identified. The comparison of the risk of recurrence at 5 years based on the percentage and type of cells showed that it increased significantly from > 10% of the Cx3 cell component, while there were no significant differences in recurrence rate with any C2-3 cell percentages. Very good interobserver agreement was obtained (Kappa index: 0.83).

Conclusions: We consider relevant reporting the presence of Cx3 cells from 10% in PTC as it is associated with a significant increase in the recurrence rate at 5 years. Interobserver agreement is very good if reference images are available.

© 2024 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El subtipo de célula alta del carcinoma papilar de tiroides (CPT) fue descrito en 1976 por Hawk y Hazard como una variante histológica de mal pronóstico formada por células al menos dos veces más altas que anchas¹. Desde entonces, ha habido múltiples cambios en el criterio diagnóstico de la OMS, modificando la altura necesaria de las células, de al menos dos veces más altas que anchas a células tres veces más altas que anchas (Cx3) en 2004, para volver en 2017 a células entre dos y tres veces más altas que anchas (C2-3) y regresando de nuevo a Cx3 en 2022. A estos cambios de la descripción de la célula, deben añadirse los cambios en los porcentajes necesarios de área tumoral con células altas requeridos para el diagnóstico: si en la descripción original el componente de células altas debía ser claramente mayoritario, en 2004 pasó a requerirse que las células altas fueran más del 50% y en 2017 se rebajó el punto de corte al 30%².

Por otra parte, hay múltiples trabajos que indican que el subtipo de célula alta se asocia a peor pronóstico. Este peor pronóstico ha sido demostrado independientemente de los criterios diagnósticos aplicados: 30% de células al menos dos veces más altas que anchas³, 50% de células al menos dos

veces más altas que anchas⁴, 30% de C2-3⁵, 30% de Cx3⁶, 50% de Cx3⁷ o estudios con gran número de casos obtenidos de bases de datos donde los criterios probablemente no sean homogéneos^{8,9}.

La mayor agresividad del subtipo de célula alta se ha determinado por un tamaño superior de los tumores^{10,11}, porcentajes superiores de afectación extratiroidea¹⁰⁻¹⁴ y de metástasis ganglionares^{12,14-17} y a distancia^{12-15,17,18} que el carcinoma papilar clásico. Además, son tumores con tendencia a aparecer en edades más avanzadas^{10,11,18}, presentar más recidivas^{10,13,15,16,19} y cursar con menor supervivencia^{10,12-17,19}.

Dada la disparidad de criterios empleados en los diferentes estudios a lo largo del tiempo, lo que dificulta su interpretación, nos propusimos dilucidar los mejores criterios que podrían definir el subtipo de célula alta para que su diagnóstico tuviera importancia pronóstica. Para ello, se valoró la altura de las células y el porcentaje de área tumoral que ocupaban, correlacionándolo con las características tumorales y evolutivas de las diferentes agrupaciones, estableciendo el porcentaje a partir del cual empieza a ser relevante el componente de células altas y la altura que deben tener.

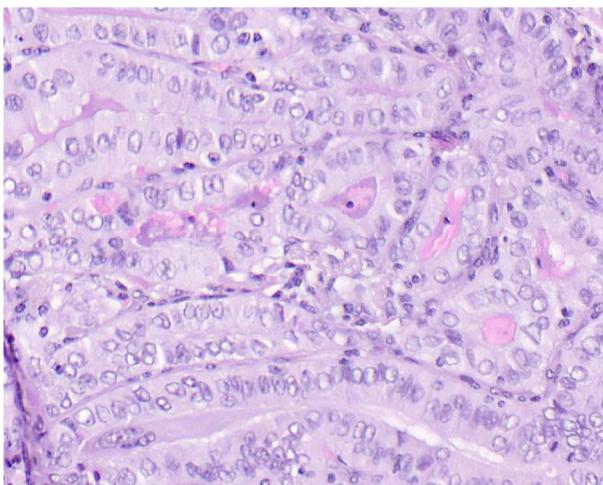


Figura 1 Tumor con Cx3.

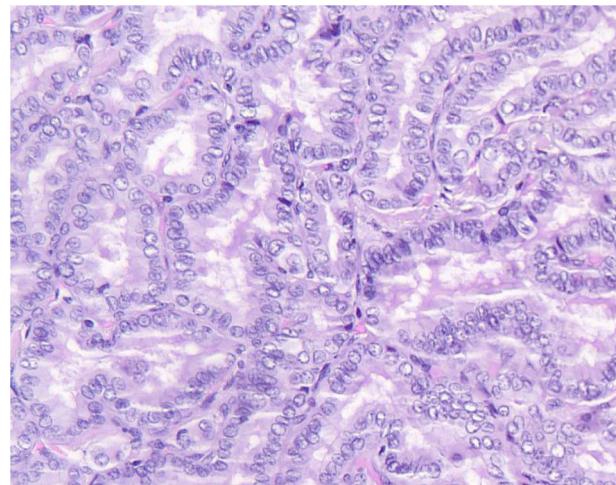


Figura 2 Tumor con C2-3.

Material y métodos

Para este estudio observacional retrospectivo de cohortes se siguieron las recomendaciones de la guía STROBE. Se seleccionaron para revisión todos los casos codificados como CPT del servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2017. Antes de iniciar la revisión de los casos, se seleccionó un caso de células altas no incluido en el periodo de estudio para obtener imágenes sobre las que se midieron la altura y grosor de las células y se calcularon los cocientes altura/grosor. Se estableció así una referencia para considerar Cx3 y C2-3 a fin de unificar criterios entre los observadores antes de iniciar la revisión. Este estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del centro.

Se realizó revisión histopatológica de todos los casos para confirmar el diagnóstico y clasificar por subtipo histológico. Los casos que fueron diagnosticados de cualquier subtipo distinto a carcinoma papilar clásico o subtipo de células altas fueron excluidos. También se excluyeron los casos de tumores que cumplieran simultáneamente las siguientes tres condiciones: menos de 2 mm de diámetro máximo, ausencia de afectación ganglionar y diagnóstico incidental. Para los casos incluidos se realizó una revisión por dos observadores (un patólogo experimentado y un residente senior) para determinar el porcentaje de células altas del tumor. Cada observador determinó el porcentaje de Cx3 (fig. 1) y el porcentaje de C2-3 (fig. 2). Estos porcentajes se recogieron por intervalos: menos del 2%, entre el 2% y el 10%, del 11% al 30%, del 31% al 50%, y más del 50%. En los casos en los que ambos observadores no coincidían en el porcentaje estimado se realizó una revisión conjunta para acordar el porcentaje de células altas de cada tipo. También se registró la multicentricidad, la relación del tumor con la cápsula, la presencia o ausencia de citoplasma oncocitoide (amplio y eosinófilo) y la de folículos elongados en el tumor.

De los casos incluidos para el estudio se obtuvieron de las historias clínicas los datos relevantes tales como edad al diagnóstico, sexo, tamaño de la lesión, afectación ganglionar, metástasis a distancia, estadio TNM, persistencia de neoplasia tras la cirugía, situación vital y presencia de recidiva a los 5 años, y situación vital y presencia de

recidiva en el último seguimiento disponible. Se consideró recidiva cualquier evidencia de enfermedad, obtenida por histopatología, pruebas de imagen y/o tests bioquímicos. La persistencia de enfermedad tras la cirugía no se consideró recidiva. Los 5 años de seguimiento se consideraron a partir del día de la cirugía tiroidea.

Se aplicaron métodos descriptivos para el análisis exploratorio de los datos. Para variables cuantitativas se calculó la media, acompañada de la desviación estándar y la mediana. Para las cualitativas se determinaron las frecuencias y proporciones. Los análisis inferenciales se realizaron con el programario estadístico IBM SPSS Statistics versión 29.0.0.0, R versión 4.3.1 (2023-06-16 ucrt) i RStudio 2023.09.0 Build 463. Para evaluar asociaciones se usó el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Para evaluar concordancia interobservador se calculó el coeficiente de kappa y se realizaron gráficos de densidad. Se estableció el nivel de significación estadística en 5%.

Resultados

Se revisaron 369 tumores de 366 pacientes (3 pacientes presentaron en el momento de cirugía dos tumores sincrónicos de tipos histológicos distintos), de los cuales 307 presentaban características nucleares de CPT sin componente de carcinoma pobemente diferenciado. De ellos 171 pacientes correspondían a carcinoma papilar clásico o a subtipo de célula alta.

Los 136 casos excluidos lo fueron por las siguientes razones: 22 por ser hallazgos incidentales, menores a 2 mm y sin afectación ganglionar, 22 por ser neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de carcinoma papilar, 2 por ser tumores de potencial maligno incierto y 90 por ser subtipos distintos al clásico o al de célula alta (81 subtipo folicular, 3 subtipo esclerosante difuso, 2 subtipo oncocítico, 2 subtipo de célula en tachuela, 1 subtipo «Warthin-like» y 1 carcinoma cribiforme morular). De los 171 tumores incluidos, correspondientes a 171 pacientes, con los criterios actuales de subtipo de célula alta (al menos 30% del tumor compuesto por Cx3)²⁰, 163 corresponderían a carcinoma papilar clásico y 8 a subtipo de célula alta.

Tabla 1 Comparación entre casos carcinoma papilar clásico y subtipo de célula alta (definición actual de la OMS)

	Cx3 inferior a 30%	Cx3 superior a 30%
<i>N.º de casos</i>	163	8
<i>Sexo</i>		
Mujer	125 (76,7%)	5 (62,5%)
Hombre	38 (23,3%)	3 (37,5%)
<i>Edad media</i>	46,7	55,5
<i>Diagnóstico incidental</i>		
Sí	28 (17,2%)	0 (0%)
No	135 (82,8%)	8 (100%)
<i>Tamaño medio (mm)</i>	14,5	22,8
<i>Estadificación T (AJCC 8.ª Ed)</i>		
T1	121 (74,2%)	3 (37,5%)
T2	26 (16,0%)	3 (37,5%)
T3	14 (8,6%)	2 (25,0%)
T4	2 (1,2%)	0 (0%)
<i>Afectación ganglionar (AJCC 8.ª Ed)</i>		
N0	80 (49,1%)	4 (50%)
N1a	38 (25%)	0 (0%)
N1b	34 (22,4%)	4 (50%)
<i>Recidiva a 5 años</i>		
Sí	12 (7,4%)	5 (62,5%)
No	148 (90,8%)	2 (25,0%)
<i>Persistencia de enfermedad</i>	3 (1,8%)	1 (12,5%)
<i>Relación tumor-cápsula</i>		
No contacta	98 (60,1%)	1 (12,5%)
Contacta sin infiltrar	15 (9,2%)	0 (0%)
Infiltra sin traspasar	21 (12,9%)	4 (50%)
Extensión extratiroidea	27 (16,6%)	3 (37,5%)
<i>Multicentricidad</i>		
No	70 (42,9%)	3 (37,5%)
Ipsilateral	38 (23,3%)	2 (25,0%)
Contralateral	19 (11,7%)	1 (12,5%)
Bilateral	31 (19,0%)	2 (25,0%)
<i>Presencia de folículos elongados</i>		
Sí	31 (19,0%)	5 (62,5%)
No	132 (81,0%)	3 (37,5%)
<i>Citoplasma oncocitoide</i>		
Sí	71 (43,6%)	6 (75,0%)
No	92 (56,4%)	2 (25,0%)
<i>Concordantes entre observadores</i>		
Sí	157 (96,3%)	5 (62,5%)
No	11 (6,7%)	3 (37,5%)

Resumen de las características clínicas e histológicas de los casos de carcinoma papilar clásico y de subtipo de célula alta.

De los 171 pacientes incluidos, 12 no disponían del seguimiento a los 5 años: 4 de ellos fallecieron por causa no relacionada con el estudio, uno falleció por carcinoma tiroideo (con persistencia neoplásica) y de 7 se perdió el seguimiento, aunque uno de ellos presentó recidiva antes de la pérdida de seguimiento. Para el presente estudio se consideró que estos pacientes no presentaron recidiva, salvo el que la presentó antes de la pérdida de seguimiento. De los 12 pacientes, el paciente fallecido por enfermedad presentaba entre el 30 y el 50% de Cx3, tres pacientes presentaban entre el 2 y el 10% de células tres veces más altas que anchas y ocho pacientes menos del 2% de estas células, siendo uno de ellos el que recidivó.

Los datos comparados de los pacientes de carcinoma papilar clásico y de subtipo de célula alta pueden observarse en la [tabla 1](#). En nuestra serie estudiada los pacientes con subtipo de célula alta según los criterios actuales fueron de más edad que los de carcinoma papilar clásico y presentaron un riesgo de recidiva a los 5 años significativamente mayor (62,5% vs. 7,4%). Morfológicamente, los tumores de subtipo de célula alta mostraron más frecuentemente folículos elongados (62,5% vs. 19%) y citoplasma oncocitoide (75% vs. 43,6%) que el carcinoma papilar clásico. También se detectó una relación con la cápsula tiroidea más agresiva, con mayor frecuencia de extensión extratiroidea (37,5% vs. 16,6%).

Tabla 2 Comparación de casos según componente de Cx3 en porcentaje de área

Porcentaje Cx3	< 2%	2-10%	11-30%	31-50%	> 50%
<i>N.º de casos</i>	136	24	3	6	2
<i>Sexo</i>					
Mujer	102 (75%)	20 (83,3%)	3 (100%)	4 (66,7%)	1 (50%)
Hombre	34 (25%)	4 (16,7%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (50%)
<i>Edad media (años)</i>	46,7	47,2	45,7	56,3	53,0
<i>Diagnóstico incidental</i>					
Sí	25 (18,4%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No	111 (81,6%)	21 (87,5%)	3 (100%)	6 (100%)	2 (100%)
<i>Tamaño medio (mm)</i>	13,5	18,1	29,3	22,5	23,5
<i>Estadificación T</i>					
T1	104 (76,5%)	15 (62,5%)	2 (66,7%)	3 (50%)	0 (0%)
T2	19 (14,0%)	7 (29,2%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (50%)
T3	12 (8,8%)	1 (4,2%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (50%)
T4	1 (0,7%)	1 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Afectación ganglionar</i>					
N0	70 (54,3%)	9 (45%)	1 (33,3%)	4 (66,7%)	0 (0%)
N1a	33 (25,6%)	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N1b	26 (20,2%)	6 (30%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	2 (100%)
<i>Recidiva a 5 años</i>					
Sí	10 (7,4%)	1 (4,2%)	1 (33,3%)	3 (50,0%)	2 (100%)
No	123 (90,0%)	23 (95,8%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)
<i>Persistencia de enfermedad</i>	3 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)
<i>Relación tumor-cápsula</i>					
No contacta	84 (61,8%)	14 (58,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)
Contacta sin infiltrar	12 (8,8%)	3 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Infiltra sin traspasar	17 (12,5%)	3 (12,5%)	1 (33,3%)	3 (50%)	1 (50%)
Extensión extratiroidea	21 (15,4%)	4 (16,7%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	1 (50%)
<i>Multicentricidad</i>					
No	50 (36,8%)	18 (75,0%)	2 (66,7%)	3 (50%)	0 (0%)
Ipsilateral	34 (25,0%)	4 (16,7%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (50%)
Contralateral	17 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)
Bilateral	31 (22,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (50%)
<i>Presencia de folículos elongados</i>					
Sí	15 (11,0%)	14 (58,3%)	2 (66,7%)	4 (66,7%)	1 (50%)
No	121 (89,0%)	10 (41,7%)	1 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (50%)
<i>Citoplasma oncocitoide</i>					
Sí	51 (37,5%)	17 (70,8%)	3 (100%)	5 (83,3%)	1 (50%)
No	85 (62,5%)	7 (29,2%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (50%)
<i>Concordantes entre observadores</i>					
Sí	134 (98,5%)	21 (87,5%)	2 (66,7%)	4 (66,7%)	1 (50%)
No	2 (1,5%)	8 (12,5%)	1 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (50%)

Resumen de las características clínicas e histológicas según porcentaje de componente de células tres veces más altas que anchas.

Tabla 3 Comparación de los efectos del porcentaje de área tumoral de morfología Cx3 y C2-3 en las recidivas

Área Cx3	< 2%	> 2%	> 10%	> 30%	> 50%
N.º Casos totales	136	34	11	8	2
Nº Recidivas (%)	12 (9%)	6 (18%) p NS	5 (45%) p < 0,05	4 (50%) p < 0,05	2 (100%) p < 0,05
Área C2-3	< 2%	> 2%	> 10%	> 30%	> 50%
N.º Casos totales	79	91	50	20	4
Nº Recidives (%)	9 (11%)	9 (10%) p NS	8 (16%) p NS	5 (25%) p NS	0 (0%) p NS

Comparación de los efectos en las recidivas de los componentes Cx3 y C2-3. p valor calculado con test exacto de Fisher.

NS: no significativo.

Tabla 4 Efectos de la estratificación del componente Cx3 según el componente C2-3

Punto de corte C2-3	N.º Casos	Porcentaje Cx3	Recidivas (%)
> 50%	4	2-10% → 4 casos	0 (0%)
> 30%	20	< 2% → 3 casos	0 (0%)
		2-10% → 8 casos	0 (0%)
		11-30% → 1 caso	1 (100%)
		31-50% → 6 casos	2 (33%)
		> 50% → 2 casos	2 (100%)
> 10%	51	< 2% → 22 casos	2 (9,1%)
		2-10% → 19 casos	1 (5,3%)
		11-30% → 2 casos	1 (50%)
		31-50% → 6 casos	2 (33%)
		> 50% → 2 casos	2 (100%)

Valoración simultánea del componente C2-3 y Cx3 y sus efectos sobre las recidivas. Los casos se encuentran estratificados según el componente C2-3 para mostrar el efecto del componente Cx3.

En la [tabla 2](#) pueden observarse los datos de los grupos estratificados según la cantidad de Cx3. En ella se observa cómo el riesgo de recidiva a los 5 años y la frecuencia de afectación extratiroidea presentó una tendencia incremental a partir del grupo con 11-30% de células altas. En cuanto al aumento de riesgo de recidiva, la significación estadística se demostró a partir del grupo con 31-50%. En la [tabla 3](#) puede verse cómo estratificando el porcentaje de C2-3 y Cx3 según puntos de corte se modificó el riesgo de recidiva: para Cx3 las recidivas fueron significativamente más frecuentes a partir del 10% de componente Cx3, mientras que para el componente C2-3 ningún punto de corte llegó a la significación estadística.

De los 171 pacientes incluidos en el estudio solo uno falleció por la enfermedad en los primeros 5 años tras la cirugía (a los 11 meses poscirugía), perteneciente al grupo de 31-50% de células altas y que tras la cirugía mostró persistencia de enfermedad. Además de este, otros tres fallecieron por la enfermedad, pero posteriormente a los 5 años. Dos de estos tres pacientes no presentaban células altas en el tumor y el tercero pertenecía al grupo 31-50%. Los tres habían presentado recidiva antes de los 5 años.

Un total de 4 pacientes presentaron persistencia de enfermedad, correspondiendo uno de ellos al que falleció antes de los 5 años (presentando subtipo de célula alta). De los otros tres, ninguno presentó células altas en el estudio histológico y siguen vivos con enfermedad en el último control 7, 14 y 16 años después de la tiroidectomía.

En cuanto a la concordancia interobservador, en 163 de los 171 casos los dos observadores coincidieron en el porcentaje de Cx3, y únicamente en 8 casos se recurrió a la revisión conjunta para acordar el porcentaje. Con estos resultados, el índice kappa para la concordancia diagnóstica de Cx3 fue de 0,83, es decir, muy buena concordancia. En los dos pacientes discordantes de la categoría < 2% de células altas se dudó con la categoría 2-10%, en la categoría 2-10% dos discordancias fueron con 11-30% y una con < 2%. Para el grupo de 31-50% dos casos plantearon la duda con 11-30%. El paciente discordante de > 50% lo fue con la categoría 31-50%. Al repetir el análisis para C2-3 el índice kappa bajó ligeramente a 0,8, considerándose igualmente muy buena concordancia.

Discusión

La principal conclusión de nuestro estudio es que la presencia de Cx3 en un porcentaje superior al 10% es relevante en relación con la agresividad y el pronóstico del carcinoma papilar tiroideo. Este hallazgo se encuentra en la misma línea que otros autores, que recomiendan reportar el componente de Cx3 a partir del 10% por sus implicaciones pronósticas adversas^{6,21}.

Siguiendo el criterio diagnóstico actual de la OMS para el subtipo de células altas (más de 30% de Cx3), el porcentaje de casos incluidos en esta categoría fue muy bajo en nuestra serie (5%), lo que supone una de las principales limitaciones de este estudio, pero con una elevada tasa de recidiva (62,5%). Únicamente hemos identificado dos estudios con mayor índice de recidiva, el de Egea et al.³, que presenta 5 casos de subtipo de célula alta con un 80% recidivas, y el de Solomon et al.²², que incluye 30 casos con un 70% recidivas. Curiosamente, ambos estudios se realizaron con criterios diagnósticos distintos a los actuales al ser anteriores a ellos. En cualquier caso, consideramos que el criterio del porcentaje de celularidad de la actual edición de la clasificación de la OMS²⁰ identifica casos con elevada agresividad y evolución desfavorable, pero puede ser demasiado restrictivo, excluyendo casos en los que puede ser de interés considerar un posible comportamiento adverso.

Asimismo, en el grupo de subtipo de célula alta siguiendo los actuales criterios de la OMS²⁰, hemos observado con mayor frecuencia hallazgos morfológicos que se han descrito en este subtipo, como los folículos elongados y el citoplasma oncocitoide. Este último hallazgo se ha atribuido a la presencia de abundantes mitocondrias en el citoplasma, relacionada con mutaciones en el ADN mitocondrial²³.

Otro de los objetivos principales de nuestro estudio fue valorar las diferencias en cuanto a agresividad y pronóstico según la definición de célula alta (Cx3 o C2-3). En función de los resultados obtenidos, las C2-3 parecen poco relevantes a nivel pronóstico. En la [tabla 4](#) se puede observar las características de los tumores que presentaron un 10% o más de células altas estratificados según el componente C2-3 y Cx3. De los datos recogidos se puede deducir que las tasas de recidiva observadas en los grupos con componente C2-3 se

pueden explicar por el componente de Cx3 que contenían estos tumores. Además, se observa que no hubo recidivas en los dos tumores con más componente de C2-3, pero que presentaron escaso componente de Cx3. Por lo tanto, para definir un subgrupo de tumores más agresivos el criterio Cx3 parece mejor que el C2-3. Nuestros resultados, sin embargo, difieren de los de Turchini et al.²⁴, que también valora la proporción de C2-3 y de Cx3 en cada tumor, encontrando que C2-3 se asocia a mal pronóstico, aunque su grupo de Cx3 no llega a la significación estadística. También aporta un análisis de subgrupos en el que el componente de Cx3 conlleva peor pronóstico cuando únicamente se analizan los carcinomas papilares de bajo riesgo. En ese mismo subgrupo de pacientes el componente C2-3 no llega a la significación estadística para mal pronóstico. En resumen, no podemos comparar nuestros resultados con los publicados hasta el momento, pero parece indicar que las células C2-3 actúan más como un factor de confusión, sin suponer mal pronóstico por ellas mismas, estando el pronóstico determinado por el componente de Cx3 que puede existir en el mismo tumor. En este sentido, en nuestra muestra hubo 8 tumores con más del 30% de Cx3, presentando todos ellos también más de 30% de componente C2-3.

Queremos destacar la problemática que han supuesto los cambios en los criterios diagnósticos del subtipo de células altas en las últimas ediciones de la OMS. En la 5^a edición del año 2022 el criterio de altura para el subtipo de célula alta es de Cx3²⁰. Este criterio de altura es el mismo que antes del 2017. Pero en la 4^a edición (entre 2017 y 2022) se consideró que las células podían ser C2-3²⁵. Este cambio de criterio, según Wong et al., implicaba pasar de una prevalencia del 8% con Cx3 a una del 25% con C2-3, es decir, se triplicaban los diagnósticos²⁶. En nuestro estudio esta tendencia también se observó con la misma proporción, aunque con prevalencias más bajas, del 4,7% para tumores con más del 30% de Cx3 y del 12,7% para más del 30% de componente C2-3. Si unimos el hecho de que los tumores con un componente relevante de C2-3 parecen ser más frecuentes que los que presentan Cx3 y al mismo tiempo podrían tener menor riesgo de recidiva, cabría suponer que entre los años 2017 y 2022 los criterios diagnósticos para el subtipo de células altas han sido subóptimos para seleccionar pacientes de mal pronóstico, realizándose un sobrediagnóstico y sobretratamiento. Asimismo, estos cambios dificultan las comparaciones entre diferentes estudios, al haberse aplicado diferentes criterios diagnósticos en función del momento en que se han realizado.

Durante la recogida de datos se identificaron tres pacientes con persistencia de la enfermedad de los que se dispuso de seguimiento. Uno de ellos presentaba variante de célula alta y falleció por la enfermedad en 11 meses, pero los otros dos, sin componente de célula alta, siguen estables con la enfermedad controlada más de 10 años después del tratamiento con tiroidectomía total y radio-yodo hasta dosis acumuladas asumibles. Esta situación podría indicar que ciertos tumores tiroideos, no agresivos, podrían mostrar cierta tendencia a la autolimitación, tal y como se ha propuesto en algunos modelos de carcinogénesis de carcinoma tiroideo en la literatura²⁷.

Además del interés para definir los criterios diagnósticos más adecuados para el subtipo de célula alta, otro aspecto destacable es la reproducibilidad de estos. Por este motivo

en nuestro estudio se realizó un análisis de la concordancia interobservador entre un patólogo experimentado y un residente senior, tanto para porcentaje de Cx3 como de C2-3. Los resultados obtenidos, con un índice kappa de 0,83 para Cx3 y de 0,8 para C2-3 deben ser considerados como muy buen acuerdo diagnóstico. Por lo tanto, consideramos que el criterio morfológico de altura celular es reproducible, tanto para Cx3 como C2-3. Valoramos como un punto fuerte de nuestro estudio la disponibilidad de imágenes de referencia con mediciones de las células.

Tras revisar la literatura, únicamente se han hallado dos trabajos de concordancia interobservador para células altas, si bien son difícilmente comparables al nuestro. El primero, de Hernandez-Prera et al.² aporta un índice kappa de 0,34, pero se realizó en 2017, es decir, con diferente criterio diagnóstico; contaba con 14 patólogos (respecto 2 en el nuestro), y no había una unificación bien definida de criterios diagnósticos, a diferencia de nuestro estudio, donde ambos observadores disponían de referencias a partir de mediciones sobre imágenes. El segundo, de Stenman et al.²⁸, también se realizó con dos observadores, obteniendo un valor kappa de 0,566 con puntos de corte de 10%, 30%, 50% y 70%. Su valor kappa es inferior al de nuestro estudio, pero la comparación es difícil dado que su estudio aplica los criterios vigentes entre 2017 y 2022 (C2-3), y los puntos de corte no son exactamente los mismos.

Existe también otro estudio de concordancia, en ese caso intraobservador, en la que se clasificaron los carcinomas papilares según su componente de C2-3 y de Cx3. En él se revisaron 20 casos dos veces por el mismo observador con un intervalo de 12 meses, obteniéndose un índice kappa de 0,79, parecido al de nuestro estudio. Sin embargo, tampoco es comparable: en primer lugar por el tipo de concordancia estudiada, en ese caso intraobservador; en segundo lugar porque en la primera revisión se valoraba una sola laminilla representativa del tumor y en la segunda todo el tumor; y finalmente las categorías diagnósticas tampoco fueron las mismas²⁴.

En consecuencia, consideramos que nuestro estudio de concordancia interobservador en células altas es el primero de sus características, y serían interesantes más estudios similares, con referencias previas precisas mediante imágenes de las células C2-3 y Cx3 disponibles para cada observador, para obtener conclusiones más robustas, teniendo en cuenta además el escaso número de casos de subtipo de célula alta resultantes en nuestro estudio, y que consideramos su principal limitación.

Conclusiones

En base a nuestros resultados, la agresividad del carcinoma papilar clásico o de células altas se relacionaría con la cantidad de células más de tres veces altas que anchas, siendo relevante su presencia a partir de un 10% de estas. Ello sugiere que consideremos necesario reportar su presencia en el informe anatomo-patológico a partir de dicho 10%, y podría considerarse la posibilidad de disminuir el porcentaje necesario para establecer el diagnóstico de subtipo de células altas. El actual criterio de más de 30% comporta un escaso número de diagnósticos, ignorando pacientes con

menor porcentaje pero que pueden tener también mayor riesgo de recidiva o evolución desfavorable.

Por el contrario, las células entre dos y tres veces más altas que anchas no parecen tener influencia en el pronóstico de forma independiente, actuando más bien como factor de confusión.

En cuanto a la reproducibilidad de los criterios diagnósticos, nuestro estudio ha obtenido una concordancia interobservador muy buena (índice kappa de 0,83), lo que sugiere que el criterio morfológico de la altura celular es válido y reproducible, posiblemente facilitado por la disponibilidad de imágenes de referencia con mediciones objetivas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en el contexto del Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Agradecemos al personal técnico y administrativo del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Parc Taulí su colaboración en la obtención del listado de casos y material histológico a revisar para el estudio.

Bibliografía

1. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleve Clin Q. 1976;1;43(4):207-15, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.43.4.207>.
2. Hernandez-Prera JC, Machado RA, Asa SL, Baloch Z, Faquin WC, Ghossein R, et al. Pathologic Reporting of Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer: Have We Reached a Consensus? Thyroid. 2017;27(12):1498-504, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0280>.
3. Moreno Egea A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria Cogollos T, Parrilla Paricio P. Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. Eur J Surg Oncol. 1993;19(6):517-21.
4. Gunalp B, Okuyucu K, Ince S, Ayan A, Alagoz E. Impact of tall cell variant histology on predicting relapse and changing the management of papillary thyroid carcinoma patients. Hell J Nucl Med. 2017;20(2):122-7, <http://dx.doi.org/10.1967/s002449910552>.
5. Bikas A, Wong K, Pappa T, Ahmadi S, Wakefield CB, Marqusee E, et al. Papillary Thyroid Carcinomas with Tall Cell Features: An Intermediate Entity between Classic and Tall Cell Subtypes. Thyroid. 2023;33(6):697-704, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2022.0534>.
6. Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, Lustgarten M, Vermeer M, Goldstein DP, et al. Papillary Thyroid Cancers with Focal Tall Cell Change are as Aggressive as Tall Cell Variants and Should Not be Considered as Low-Risk Disease. Ann Surg Oncol. 2019;26(8):2533-9, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07444-2>.
7. Villar-Taibo R, Peteiro-González D, Cabezas-Agrícola JM, Aliyev E, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, et al. Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age. Oncol Lett. 2017;13(5):3501-7, <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.5948>.
8. Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, et al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. JAMA Oncol. 2020;6(5):706-13, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6851>.
9. Shi X, Huang NS, Lei BW, Song KH, Shi RL, Wei WJ, et al. Central Lymph Node Status has Significant Prognostic Value in the Clinically Node-Negative Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Cancer Regardless of T-Staging and Radioactive Iodine Administration: First Evidence From a Population-Based Study. Ann Surg Oncol. 2018;25(8):2316-22, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6542-2>.
10. Dizbay Sak S. Variants of papillary thyroid carcinoma: Multiple faces of a familiar tumor. Turk Patoloji Derg. 2015;31:34-47, <http://dx.doi.org/10.5146/tjpath.2015.01313>.
11. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. Thyroid. 2008;18(11):1179-81, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0164>.
12. Hernandez-Prera JC. The evolving concept of aggressive histological variants of differentiated thyroid cancer. Semin Diagn Pathol. 2020;37(5):228-33, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2020.03.002>.
13. Janovitz T, Barletta JA. Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma. Endocr Pathol. 2018;29(4):357-64, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-018-9548-1>.
14. Lin Jen-Der, Hsueh C, Huang BY. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. Chang Gung Med J. 2011;34(1):23-34.
15. Cartwright S, Fingeret A. Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27(5):351-7, <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000559>.
16. Lee JH, Shin JH, Lee HW, Oh YL, Hahn SY, Ko EY. Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. J Ultrasound Med. 2015;34(1):1-15, <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.34.1.1>.
17. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2013;25(1):33-8, <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b>.
18. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Head Neck. 2011;33(7):1052-9, <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21494>.
19. Livolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): A review. Endocr Pathol. 2010;21(1):12-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-010-9106-y>.
20. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Vol 33. Endocr Pathol. 2022 Mar;33(1):27-63, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>.
21. Rossi ED, Pantanowitz L. Focal Tall Cell Change in Papillary Thyroid Carcinoma: Lessons Learned from Practices Adopting Rigid Criteria (Height to Width Ratio of 3). Endocr Pathol. 2024;35(1):80-1, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-024-09801-8>.
22. Solomon A, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch ZW. Distinguishing tall cell variant of papillary thyroid carcinoma from usual variant of papillary thyroid carcinoma in cytologic specimens. Diagn Cytopathol. 2002;27(3):143-8, <http://dx.doi.org/10.1002/dc.10156>.
23. Tsybrovskyy O, de Luise M, de Biase D, Caporali L, Fiorini C, Gasparre G, et al. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant

- shares accumulation of mitochondria, mitochondrial DNA mutations, and loss of oxidative phosphorylation complex I integrity with oncocytic tumors. *J Pathol Clin Res.* 2022;8(2):155–68, <http://dx.doi.org/10.1002/cjp2.247>.
24. Turchini J, Fuchs TL, Chou A, Sioson L, Clarkson A, Sheen A, et al. A Critical Assessment of Diagnostic Criteria for the Tall Cell Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma—How Much? How Tall? And When Is It Relevant? *Endocr Pathol.* 2023;34(4):461–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-023-09788-8>.
25. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(7):3112–28, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01391-1>.
26. Wong KS, Higgins SE, Marqusee E, Nehs MA, Angell T, Barletta JA. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Impact of Change in WHO Definition and Molecular Analysis. *Endocr Pathol.* 2018;30(1):43–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-018-9561-4>.
27. Williams D. Thyroid Growth and Cancer. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):164–73, <http://dx.doi.org/10.1159/000437263>.
28. Stenman S, Siironen P, Mustonen H, Lundin J, Haglund C, Arola J. The prognostic significance of tall cells in papillary thyroid carcinoma: A case-control study. *Tumor Biol.* 2018;40(7):1–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1010428318787720>.