



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

www.elsevier.es/rmclc

Citopatología de tiroides. Punción por aguja fina

Thyroid cytopathology. Fine-needle aspiration biopsy

Carmen Franco^a✉

^a Patólogo. Unidad de Anatomía Patológica. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

Declaración de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: A Christian Hidalgo F. y Jorge Hidalgo T. por lectura crítica del manuscrito y asistencia técnica.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25 03 2018.
Aceptado: 27 06 2018.

Palabras clave:

Tiroides, citopatología, punción por aguja fina, sistema de Bethesda, neoplasia folicular, NIFTP, pruebas moleculares.

Key words:

Thyroid, cytopathology, fine-needle aspiration, Bethesda system, follicular neoplasm, NIFTP, molecular markers.

RESUMEN

La punción por aguja fina de tiroides es el examen diagnóstico disponible más preciso para evaluar el nódulo tiroideo. Desde 2009 está vigente la clasificación de Bethesda, que estratifica los hallazgos citomorfológicos en 6 categorías, cada una asociada a un riesgo de malignidad. Esta clasificación fue revisada en 2017 donde se mantuvieron las 6 categorías con algunas modificaciones principalmente debido a la reclasificación de la Variante Folicular de Carcinoma Papilar (VFCP) encapsulada que era considerada maligna y actualmente se considera benigna y se denomina "Neoplasia folicular del tiroides no invasiva con características nucleares de tipo papilar" (NIFTP). Esto cambia los valores de riesgo de malignidad en algunas categorías de Bethesda. En los casos indeterminados, se sugiere la adición de estudios de biología molecular.

ABSTRACT

Thyroid fine-needle aspiration biopsy is the best diagnostic test available for the evaluation of the thyroid nodule. In 2009, the Bethesda system for the cytomorphologic stratification of thyroid cytopathology, was established. In it, 6 categories carry a defined risk of malignancy. The Bethesda system was revised in 2017. The six categories remained, but there were some modifications mainly due to the reclassification of the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma (VFCP), which is now called Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). This reclassification changes the risk of malignancy for some of the Bethesda categories. Molecular biology testing is suggested in indeterminate cases.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: carmen.afranco@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.05.006>

0716-8640/ © 2018 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son frecuentes. En estudios ultrasonográficos, se encuentran en el 19 a 35 % de la población^{1,2}. A pesar de su frecuencia, solo 4 a 6.5% son malignos^{3,4}.

La ecografía tiroidea debería realizarse en todos los pacientes con sospecha de nódulos tiroideos, para evaluar las características del nódulo y clasificarlos de acuerdo al índice de sospecha de cáncer⁵. Las pautas actuales de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), sugieren clasificar los nódulos en tres grupos: Bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo⁶.

Recomendaciones para punción por aguja fina de tiroides⁷, se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones para la punción por aguja fina basándose en las características y tamaño ecográfico²⁹

Descripción	
A	Nódulos ≥ 1 cm con patrón ecográfico intermedio o altamente sospechoso
B	Nódulos $\geq 1,5$ cm con patrón ecográfico de baja sospecha
C	Nódulos ≥ 2 cm con patrón ecográfico de muy baja sospecha. Opción alternativa: seguimiento.
D	Para nódulos que no poseen los criterios anteriores, no es necesaria la PAAF*, incluyendo nódulos menores de 1 cm y nódulos completamente quísticos

*PAAF = Punción por Aguja Fina

PUNCIÓN POR AGUJA FINA DE TIROIDES

La punción por aguja fina (PAAF) es el método más importante para el estudio del nódulo tiroideo.

Es un procedimiento ambulatorio, que se realiza sin anestesia. Es seguro, preciso y costo-efectivo^{8,9}

La PAAF se realiza por el radiólogo o el endocrinólogo con asistencia del radiólogo, con una aguja 23 a 27 G, bajo visión ecográfica.

Mediante la aspiración, se obtiene un coágulo que se fija en formalina tamponada al 10%, posteriormente se incluye en parafina, se corta en forma seriada y se tiñe con Hematoxilina-Eosina. Además, se obtienen frotis para citología que se tiñen con Papanicolau¹⁰.

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO

Para el diagnóstico citopatológico de la PAAF, se usa actualmente el Sistema de Bethesda, descrito en 2009^{11,12}. La clasificación fue revisada en 2017¹³ (Tabla 2) donde se mantienen las mismas categorías, con algunas consideraciones adicionales:

- La introducción de estudios de biología molecular como método adyuvante al examen cito-histológico.

Tabla 2. Categorías diagnósticas. Modificación al sistema de Bethesda para la citopatología de tiroides (2017)^{13, 30}

I. INSUFICIENTE O INSATISFACTORIA
Solo contenidos del quiste
Espécimen virtualmente acelular
Otros (Frotis hemorrágico, artefacto por desecación, etc.)
II. BENIGNO
Compatible con nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoide, nódulo coloideo, etc.)
Compatible con tiroiditis linfocitaria autoinmune (Hashimoto)
Compatible con tiroiditis granulomatosa subaguda (de Quervain)
Otros
III. LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO O ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO
IV. NEOPLASIA FOLICULAR O SOSPECHA DE NEOPLASIA FOLICULAR
Especificar si es de tipo oncocítico (células de Hürthle)
V. SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD
Sospechoso de Carcinoma Papilar
Sospechoso de Carcinoma Medular
Sospechoso de metástasis
Sospechoso de Linfoma
Otros
VI. MALIGNO
Cáncer Papilar del tiroides
Cáncer pobremente diferenciado
Cáncer Medular del tiroides
Carcinoma Anaplástico
Carcinoma Escamoso
Carcinoma con características mixtas (especificar)
Cáncer metastásico
Linfoma
Otros

-La re-clasificación de la variante folicular de carcinoma papilar encapsulado (NIFTP) como entidad benigna.

Cada categoría de Bethesda se asocia a un riesgo de malignidad y se dan recomendaciones para el manejo del paciente (Tabla 3).

FORMATO DEL INFORME

Se debe incluir el nombre de la categoría y el número de la clasificación, por ejemplo: Tiroiditis Linfocitaria Crónica. Bethesda II.

Consideraciones respecto a las distintas categorías Bethesda:

I: Insatisfactoria / No-diagnóstica

En esta categoría se incluyen muestras hemorrágicas, con mala

Tabla 3. Sistema de Bethesda para el informe de la citopatología de tiroides (2017)
Riesgo de malignidad y manejo clínico recomendado³⁰

Categoría Diagnóstica	Riesgo de Malignidad si NIFTP ≠ Cáncer (%)	Riesgo de Malignidad si NIFTP = Cáncer (%)	Manejo
Insuficiente o insatisfactorio	5-10	5-10	Repetir PAAF* bajo ecografía
Benigno	0-3	0-3	Seguimiento clínico y ecográfico
Atipia de significado indeterminado o Lesión folicular de significado indeterminado	6-18	10-30	Repetir PAAF, pruebas moleculares o cirugía
Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	10-40	25-40	Pruebas moleculares, cirugía
Sospechoso de malignidad	45-60	50-75	Tiroidectomía o lobectomía
Maligno	94-96	97-99	Tiroidectomía o lobectomía

PAAF = Punción por Aguja Fina.

preservación celular e insuficiente número de células foliculares. Una muestra satisfactoria, debe incluir al menos 6 grupos de 10 células cada uno.

Hay varias excepciones: una muestra que contiene abundante coloide, es adecuada, aunque haya menos de 6 grupos celulares. Si hay células atípicas, no importa el número de grupos celulares, se reporta como satisfactoria.

Las muestras que contienen solo macrófagos, se reportan como "contenidos de quiste" y si la ecografía no presenta hallazgos sospechosos, no es necesaria la re-punción.

Sin embargo, si la ecografía es sospechosa, está indicado repetir la punción.

Se considera aceptable, hasta un 4% de casos insuficientes / inadecuados. En centros con alto número de insuficientes, se recomienda:

- Las PAAF deben ser realizadas bajo visión ecográfica, por radiólogos experimentados.
- La lectura de las muestras debe ser realizada por citopatólogos expertos.
- Se ha sugerido disminuir el número de células foliculares (menos de 6 grupos), pero no hay consenso al respecto⁷.

II: Benigno

En esta categoría se incluyen muestras con macrofolicúlos sin atipia, coloide, linfocitos, granulomas, etc. (Nódulos hiperplásticos, quistes coloides, tiroiditis autoinmune, tiroiditis granulomatosa).

III: Lesión folicular o atipia de significado indeterminado

En esta categoría hay dos nombres alternativos. Cada laboratorio debe elegir uno de los dos nombres y usar siempre el mismo.

Se incluyen lesiones con células atípicas y nódulos mixtos macro y microfoliculares.

El riesgo de malignidad (ROM) es de 5 a 15%.

El problema es que la mayoría de los pacientes en esta categoría

no se operan, por lo que hay una sobreestimación del ROM (sesgo de selección).

Se recomienda subclasificar la atipia: Atipia citológica, atipia arquitectural (microfolicúlos), abundantes células de Hürthle, entre otros.

Es recomendable usar esta categoría como "último recurso". El porcentaje debería ser un 10% del total, como máximo. En centros con alto % de esta categoría, se recomienda como primera medida interconsultar el caso a un centro con mejor experiencia¹⁴. Otra alternativa es la re-punción, que se puede realizar de inmediato. No es necesario esperar, ya que no se producen atipias secundarias a la punción¹⁵.

En series de re-punción de casos indeterminados, el % de malignidad varía entre un 23 y un 48%^{15,16}.

Se estima que el riesgo global de malignidad es de 5 a 15%. Sin embargo, existe un sesgo de selección tanto en la re-punción como en los casos que van a cirugía, ya que si la ecografía es de aspecto benigno y no hay otros factores de riesgo, los pacientes quedan en observación; los que son sometidos a re-punción y posteriormente cirugía son los pacientes con ecografía sospechosa de malignidad. Si después de la re-punción, el caso persiste como indeterminado, se pueden realizar pruebas moleculares, pero este es un campo en evolución y actualmente de alto costo¹³.

IV: Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular

Esta categoría incluye nódulos microfoliculares y lesiones de células de Hürthle.

En la revisión de 2017, se incluye una modificación a los criterios diagnósticos, debido a la nueva entidad NIFTP.

En la clasificación original, si las células presentaban núcleos sugerentes de cáncer papilar, eran excluidos. En la modificación de 2017, se incluyen casos con patrón microfolicular, con aumento del tamaño nuclear, bordes nucleares irregulares o núcleos claros, siempre que no hayan papilas o pseudoinclusiones nucleares.

Se debe agregar un comentario mencionando que los cambios

nucleares podrían corresponder a VFPC o NIFTP. La distinción definitiva entre estas dos entidades, se logra con el estudio de la pieza quirúrgica. En estos casos los estudios de biología molecular podrían ser útiles.

V. Sospechoso de malignidad

Se incluyen casos con algunas características de carcinoma, pero que no cumplen con todos los requisitos. Por ejemplo, fragmentos epiteliales con núcleos sugerentes de cáncer papilar, pero no se observan papilas. En esta categoría también pueden haber casos de NIFTP^{17,18}.

VI. Maligno

Esta categoría se usa cuando las características citomorfológicas son concluyentes para malignidad.

En esta categoría también pueden haber casos de NIFTP, por lo que se sugiere limitarla solo a casos de Carcinoma Papilar Clásico.

MARCADORES MOLECULARES

Su uso se ha sugerido en los casos indeterminados, para tomar decisiones de manejo (cirugía). Las pruebas con más datos disponibles, son el Afirma *Gene-expression Classifier*¹⁹, el panel de 7 genes de mutaciones y reordenamiento²⁰ y la inmunohistoquímica con Galectina-3^{21,22}.

El ensayo de Afirma (167 genes) evalúa la presencia de un patrón genético benigno. Tiene alta sensibilidad 92% y valor predictivo negativo (VPN) de 93%, pero muestra un bajo valor predictivo positivo (VPP) y baja especificidad 48-53%²³. Un test benigno, predice bajo riesgo de malignidad, pero los nódulos clasificados como benignos, tienen un riesgo de malignidad cercano al 5%²⁴.

El panel de 7 genes, que evalúa mutaciones puntuales de BRAF,

NRAS, HRAS, y KRAS y además, los reordenamientos RET/PTC y PAX/PPAR γ . Tiene alta especificidad 86-100% y VPP 84-100%, pero baja sensibilidad 44-100%²⁵⁻²⁷.

Esta es una área en desarrollo y se están estudiando otros marcadores. Sin embargo, ningún ensayo disponible puede confirmar o descartar malignidad en el 100% de los casos indeterminados.

Se necesitan datos a largo plazo para confirmar la utilidad de estos marcadores.

Por otro lado las pruebas moleculares son costosas y en la decisión para el manejo de un nódulo indeterminado se deben considerar otros factores como características ultrasonográficas, tamaño del nódulo, preferencia del paciente y la posibilidad de seguimiento.

En la actualidad, las pruebas moleculares son un complemento al estudio citopatológico de la PAAF y la ultrasonografía.

CONCLUSIONES

Los nódulos tiroideos son frecuentes y se asocian a un riesgo global de malignidad de 4-6.5%.

La PAAF es costo-efectiva, precisa y presenta un bajo nivel de complicaciones.

Los nódulos menores de 1,0 cm no requieren PAAF con algunas excepciones, por ejemplo, pacientes con adenopatías cervicales sospechosas²⁸.

Los nódulos benignos pueden ser seguidos periódicamente con estudio ecográfico.

En los casos indeterminados (B-III y B-IV), se pueden usar pruebas moleculares como estudios complementarios.

Todos los casos con sospecha de malignidad o malignos (V y VI), deben ser referidos a cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hegedus L. *Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
- Dean DS, Gharib H. *Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901-11.
- Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. *Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. Thyroid.* 2013;23(1):103-10.
- Werk EE, Jr., Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. *Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. Arch Intern Med.* 1984;144(3):474-6.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1748-51.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.
- Tamhane S, Gharib H. *Thyroid nodule update on diagnosis and management. Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:17.
- Gharib H. *Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. Mayo Clin Proc.* 1994;69(1):44-9.
- Gharib H, Goellner JR. *Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Endocr Pract.* 1995;1(6):410-7.
- Domínguez Errázuriz M, Franco Silva C, Contreras M, Torres Ortega J, Volpato de Vettor R, Cerpa C, et al. *Punción de nódulos tiroideos con aguja fina: análisis de los resultados obtenidos utilizando una nueva metodología con examen histológico de la muestra. Rev méd Chile.* 1995;123(8):982-90.
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. *Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science*

- Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(6):425-37.
12. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159-65.
 13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
 14. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA, Yip D, Eng O, Crystal J, et al. Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. *Surgery.* 2010;148(6):1294-9; discussion 9-301.
 15. Baloch Z, LiVolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, et al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2003;29(4):203-6.
 16. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111(5):306-15.
 17. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, et al. The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. *Thyroid.* 2015;25(9):987-92.
 18. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(3):181-7.
 19. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-15.
 20. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390-7.
 21. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):543-9.
 22. Franco C, Martinez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(3):211-5.
 23. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):119-25.
 24. Marti JL, Avadhani V, Donatelli LA, Niyogi S, Wang B, Wong RJ, et al. Wide Inter-institutional Variation in Performance of a Molecular Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3996-4001.
 25. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1365-9.
 26. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092-8.
 27. Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, Hershman JM, Babu V, Blevins TC, et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid.* 2014;24(10):1479-87.
 28. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017;123(3):372-81.
 29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
 30. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes: Springer; 2017.