

## EDITORIAL

### Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroides



### New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms

José Manuel Cameselle-Teijeiro<sup>a,b,\*</sup> y Manuel Sobrinho-Simões<sup>c,d,e,f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, IDIS, SERGAS, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Department of Pathology, Medical Faculty, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Department of Pathology, Hospital São João, Porto, Portugal

<sup>e</sup> Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (IPATIMUP), Porto, Portugal

<sup>f</sup> i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2018

La nueva clasificación de tumores tiroideos de la OMS<sup>1</sup> es el resultado de un esfuerzo pragmático de revisión de las neoplasias tiroideas de acuerdo con la caracterización genético-molecular de estos tumores. Desde la clasificación previa de 2004<sup>2</sup>, el perfil molecular de los tumores tiroideos bien diferenciados con patrón de crecimiento folicular ha confirmado la categorización clásica de estos tumores en papilar *versus* folicular y benigno *versus* maligno.

En el grupo de neoplasias benignas, el *adenoma folicular* (AF) continúa definido como una neoplasia no invasiva con evidencia de diferenciación folicular sin características nucleares de carcinoma papilar. Se ha considerado oportuno mantener una variante *hiperfuncionante* (*adenoma tóxico o caliente*) así como otras variantes morfológicas de AF (*con hiperplasia papilar*, *con núcleos bizarros*, *células en*

*anillo de sello*, *células claras*, *células fusiformes*, *AF negro* y *lipoadenoma* [*adenolipoma*]) que merecen ser individualizadas para facilitar el diagnóstico diferencial con neoplasias metastásicas. Se destaca la asociación de los adenolipomas con el síndrome tumor hamartoma PTEN, especialmente si aparece en jóvenes con múltiples nódulos tiroideos<sup>3</sup>. El *tumor trabecular hialinizante* es otra neoplasia folicular definida por sus rasgos histológicos; aunque comparte algunas características citológicas, morfológicas y moleculares con el carcinoma papilar (CP), las metástasis ganglionares y/o a hematógenas son excepcionales.

El libro incluye un capítulo nuevo dedicado a «otros tumores tiroideos de patrón folicular encapsulados», reflejando la preocupación del consenso de expertos por el dramático aumento en la incidencia mundial de tumores bien diferenciados, el exceso de diagnósticos de malignidad y sobretratamientos innecesarios. Se destaca la preeminencia de la invasividad (capsular y/o vascular) como criterios para el diagnóstico de malignidad en los tumores bien diferenciados encapsulados, por encima de las características

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemanuel.cameselle@usc.es  
(J.M. Cameselle-Teijeiro).

nucleares del CP. Los autores reconocen también las dificultades que puede haber para identificar invasión y/o para reconocer las características nucleares que justifiquen el diagnóstico de CP. Por ello, en los tumores encapsulados o bien circunscritos de patrón folicular y dudosa invasión capsular o vascular, con independencia de la presencia o ausencia de núcleos de CP (*tumores de potencial maligno incierto*), se ha asumido la terminología del grupo de patólogos de Chernobil<sup>4</sup>. Se designa como *tumor folicular de potencial maligno incierto* a aquellos tumores encapsulados o bien delimitados, células foliculares bien diferenciadas sin núcleos de CP y cuestionable invasión capsular o vascular. El término *tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto* hace referencia a un tumor encapsulado o bien delimitado compuesto por células foliculares con características nucleares de CP total o parcialmente desarrolladas y cuestionable invasión capsular o vascular. Las características citológicas del *tumor folicular de potencial maligno incierto* son las de las neoplasias foliculares (adenoma/carcinoma folicular), mientras que las muestras citológicas de los *tumores bien diferenciados de potencial maligno incierto* evidencian algunos rasgos nucleares de CP y suelen clasificarse como indeterminadas (atipia de significado incierto, neoplasia folicular o sospechoso de CP). Aunque los datos de seguimiento a largo plazo en ambos tumores de potencial maligno incierto son limitados, el pronóstico es excelente con metástasis en menos del 0,2% de los casos.

Otra novedosa categoría recogida en el capítulo antes referido es la *neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar*, designada con el acrónimo NIFTP de su designación en inglés (*non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*). El NIFTP es una neoplasia no invasiva de células foliculares de tiroides con patrón de crecimiento folicular y características nucleares de CP. Supone el reconocimiento de la baja agresividad biológica de los tumores previamente designados como variante folicular encapsulada (o bien delimitada) del CP sin invasión capsular o vascular y de los casos de *tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto*. Para asegurar una apropiada correlación clínico-patológica, el diagnóstico de NIFTP exige el cumplimiento de los criterios descritos en la publicación original<sup>5</sup>: 1) encapsulación o buena delimitación, 2) patrón de crecimiento folicular (menos del 1% de papilas, ausencia de cuerpos de psammoma y menos de un 30% de patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular), 3) características nucleares de carcinoma papilar (en grado 2 o 3), 4) ausencia de invasión capsular y vascular, 5) no necrosis, y 6) escasa actividad proliferativa (menos de 3 mitosis por 10 campos de 400X). Cuando no hay constancia de un examen exhaustivo de la cápsula del tumor o de su interfase se recomienda utilizar el diagnóstico variante encapsulada no invasiva de CP en lugar de NIFTP. En las muestras citológicas de punción con aguja fina, la mitad de los NIFTP suelen diagnosticarse de neoplasia folicular (categoría IV de Bethesda) y el resto como sospechosos de malignidad (categoría V) o de atipia de significado indeterminado (categoría III), aunque raros casos podrían ser diagnosticados como CP. En las muestras citológicas no es posible distinguir de forma fiable entre NIFTP y CP; por ello, ante la posibilidad de NIFTP debería cambiarse la recomendación de tiroidectomía total a hemitiroidectomía.

Con estos criterios, los pacientes con NIFTP pueden ser tratados mediante lobectomía (evitando la tiroidectomía total y el yodo radiactivo), aunque la resección incompleta del tumor puede llevar a recurrencia tumoral. La posibilidad de metástasis u otros efectos adversos en el NIFTP es menor del 1% en los primeros 15 años tras la resección. Aunque El NIFTP comparte las alteraciones moleculares de los tumores tiroideos con patrón folicular y tiene una prevalencia alta de mutaciones en la familia de genes *RAS* puede acompañarse a veces de fusiones de los genes *PPARG* y *THADA*. Puede haber también mutaciones de *EIF1AX* y *BRAF* K601E, pero no la mutación *BRAF* V600E típica del CP convencional ni reordenamientos de *RET*. El informe anatomopatológico de NIFTP no requiere estadificación, pero debería incluir información sobre el tamaño, lateralidad y estado de los márgenes del tumor<sup>6</sup>. Durante el actual período de transición se recomienda incluir también un comentario sobre el NIFTP y su designación previa como CP encapsulado/bien delimitado no invasivo<sup>6</sup>.

El CP es definido como un tumor maligno epitelial con evidencia de diferenciación folicular y una serie de características nucleares; a diferencia de la edición previa<sup>2</sup>, su diagnóstico exige también la existencia de papilas y/o invasión<sup>1</sup>. De acuerdo con el perfil clínico-patológico y molecular del CP, la nueva edición incluye el *microcarcinoma papilar* y las variantes *encapsulada*, *folicular*, *esclerosante difusa*, de *células altas*, *células columnares*, *cribiforme-morular*, de *células en clavo* («*hobnail*»), con *estroma tipo fibromatosis/fascitis*, variante *sólida/trabecular*, *oncócítica*, de *células fusiformes*, *células claras* y de *tipo Warthin*. Aunque el texto de la OMS<sup>1</sup> recoge la clasificación molecular del atlas del genoma del CP<sup>7</sup> en dos grandes grupos *BRAF-like* y *RAS-like*, el texto de la OMS incluye también las principales características moleculares de los subtipos de CP. Se destaca además, el desfavorable pronóstico asociado a las mutaciones activadoras (C228T o C250T) en la región promotora del gen *TERT* en los carcinomas tiroideos bien diferenciados<sup>8</sup>.

En relación con el *microcarcinoma papilar*, que continúa definido por su diámetro menor o igual a 1 cm, se refiere la posibilidad de usar el término *microtumor papilar*<sup>9</sup> para aquellos casos con menor riesgo. En la *variante folicular* (VF) de CP se describen como subtipos principales la *VF infiltrante* y la *VF encapsulada con invasión*. Menos frecuentes son las variantes *macrofolicular* y la *VF difusa (multinodular)*. Aunque se discute si la *variante cribiforme-morular* es una forma de CP, se trata del cáncer tiroideo de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar<sup>10</sup>. Suele presentarse casi exclusivamente en mujeres jóvenes. Mientras que los casos esporádicos son generalmente solitarios, los asociados a poliposis adenomatosa familiar suelen ser multifocales y bilaterales. En esta neoplasia la tinción inmunohistoquímica para tiroglobulina suele ser débil y focal, pero la tinción nuclear para beta-catenina es característica<sup>3</sup>. La *variante «hobnail»* es un nuevo subtipo agresivo de CP definido por la presencia de más de un 30% de células con características en clavo en el tumor. Esta variante tiene un elevado índice de proliferación (Ki-67≈10%), frecuente extensión extratiroidea, recurrencia y metástasis ganglionares y a distancia; es común la positividad inmunohistoquímica para p53 y la ciclina D1, así como la mutación *BRAFV600E*<sup>11</sup>.

El *carcinoma folicular* (CF) es definido como un tumor tiroideo maligno de células foliculares en el que faltan las características nucleares del CP. Se trata de neoplasias generalmente encapsuladas y crecimiento invasivo. A diferencia de la clasificación previa se establecen tres subtipos principales: 1) el *CF mínimamente invasivo* (encapsulado con invasión capsular solo), 2) el *CF encapsulado angioinvasivo*, y 3) el *CF ampliamente invasivo*. Estos subtipos de CF tienen una relación directa con el pronóstico, mientras que otras variantes de CF como el CF de *células claras*, *células en anillo de sello* o con *patrón glomeruloide* son importantes para el diagnóstico diferencial microscópico con neoplasias de otros órganos. En la nueva clasificación de la OMS el CF oncocítico se considera una categoría independiente del CF.

Debido a sus peculiares características clínico-patológicas y moleculares los *tumores de células de Hürthle* (*oncocíticos*) se consideran un grupo aparte en la nueva clasificación de la OMS. Los tumores oncocíticos no invasivos se clasifican como *adenomas de células de Hürthle* (CH) y los tumores con invasión capsular y/o vascular como *carcinomas de CH*. Los carcinomas de CH se clasifican en los subtipos *mínimamente invasivo*, *encapsulado angioinvasivo* y *ampliamente invasivo*, según los mismos criterios que para el CF. Se ha identificado además, un subgrupo de carcinomas de *CH pobremente diferenciado* con peor pronóstico, que suele ser resistente al yodo radiactivo. La categorización independiente de los tumores de CH facilitará los estudios epidemiológicos y de investigación.

El *carcinoma pobremente diferenciado* es una neoplasia de células foliculares que muestra una evidencia limitada de diferenciación folicular y es morfológicamente intermedio entre los carcinomas diferenciados (papilar y folicular) y el carcinoma anaplásico. Aunque el *carcinoma pobremente diferenciado* aparecía ya en la clasificación de 2004, la inclusión de un algoritmo diagnóstico (consenso de Turín)<sup>12</sup> para su definición, facilitará su diferenciación de los carcinomas diferenciados y disminuirá la variabilidad interobservador.

La nueva edición ha expandido significativamente la información sobre el *cáncer de tiroides familiar* medular y no medular, incluyendo tanto los tipos tumorales sindrómicos (p. ej. en el síndrome DICER<sup>3</sup>) como los no asociados a tumores en otras localizaciones.

## Financiación

Trabajo parcialmente financiado (JMC-T) por el proyecto PI15/01501-FEDER del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

## Bibliografía

1. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editores. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4.<sup>th</sup> edition Lyon: IARC; 2017.
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editores. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M, editores. Rare tumors of the thyroid gland. Switzerland: Springer; 2017.
4. Williams ED. Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000;8(3):181-3.
5. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-9.
6. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, Sadow PM, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol*. 2018;31(1):39-55.
7. Cancer, Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
8. Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, Vinagre J, Martins MJ, Costa G, et al. TERT BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1898-907.
9. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003;11(4):249-51.
10. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(1):134-42.
11. Cameselle-Teijeiro JM, Rodríguez-Pérez I, Celestino R, Eloy C, Piso-Neira M, Abdulkader-Nallib I. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic and molecular evidence of progression to undifferentiated carcinoma in 2 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(6):854-60.
12. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1256-64.