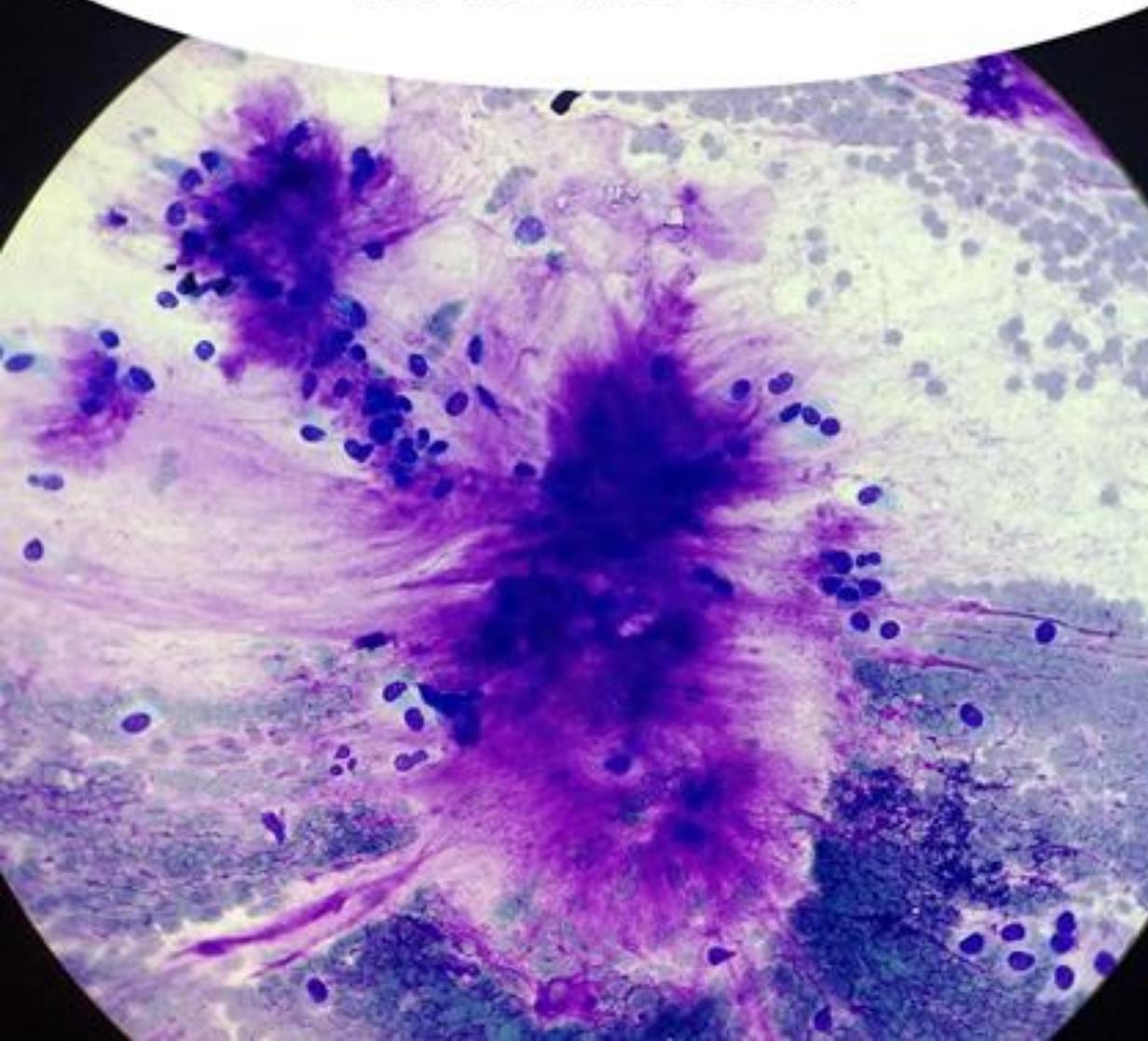




LIII Reunión Territorial
de la Región de Murcia
10 de Enero 2020



Laura Barona
Alejandro Salazar
Albert Caballero
Alejandro Garzón



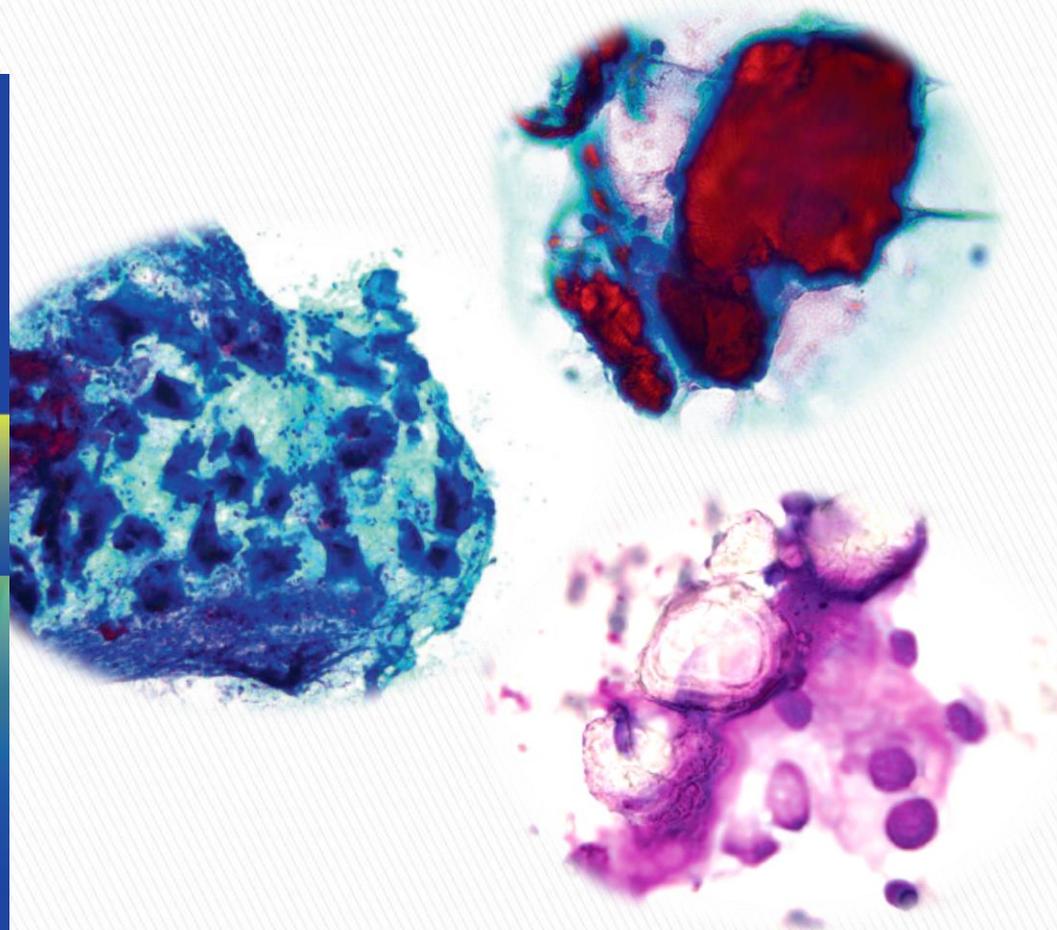
The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Definitions, Criteria,
and Explanatory Notes

Second Edition

Syed Z. Ali
Edmund S. Cibas
Editors

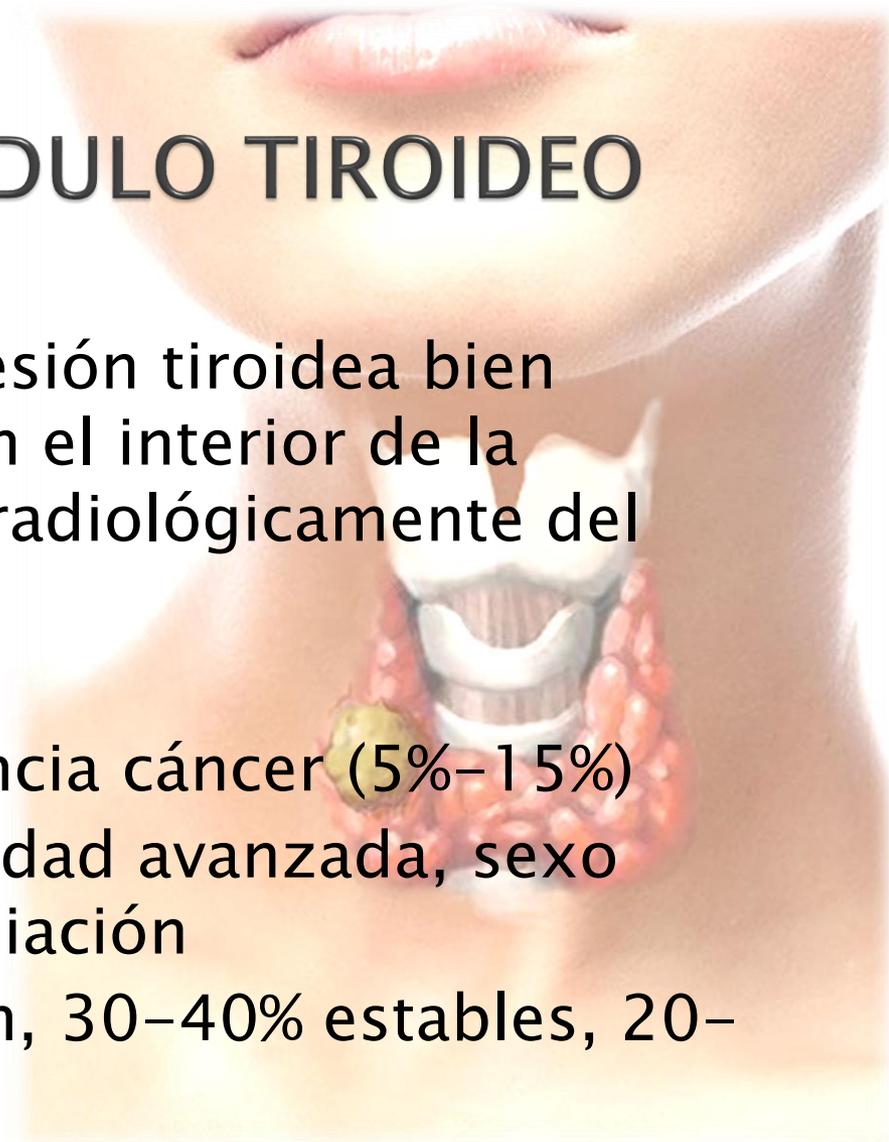
 Springer



¿QUÉ HAY DE NUEVO?

EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO

- NÓDULO TIROIDEO: toda lesión tiroidea bien delimitada e hipertrófica en el interior de la glándula tiroidea, distinta radiológicamente del tejido circundante.
- Prevalencia 8–65%
- Importancia: excluir presencia cáncer (5%–15%)
- Factores predisponentes: edad avanzada, sexo femenino, déficit yodo, radiación
- H^a natural: 30% disminuyen, 30–40% estables, 20–50% crecen.



EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO

- OBJETIVO: diferenciar entre lesiones malignas de las benignas.
- H^a clínica + exploración física
- Pruebas complementarias:

IMPRESCINDIBLES

- Det hormonal
- ECOGRAFÍA
- * ELASTOGRAFÍA
- PAAF

CLASIFICACIÓN **TIRADS**

(TIROID,IMAGING,REPORT,AND,DATA,SISTEM)

- **TIRADS 1** - Glándula tiroides normal
- **TIRADS 2** - Lesiones Benignas
- **TIRADS 3** - Lesiones probablemente Benignas
- **TIRADS 4** - Lesiones sospechosas (subclasificadas como 4a, 4b y 4c con incremento del riesgo de malignidad)
- **TIRADS 5** - Probablemente malignas (más del 80% de riesgo de malignidad)
- **TIRADS 6** - malignidad probada con biopsia

PAAF DE NÓDULO TIROIDEO



- ▶ Test más seguro, preciso y coste-efectivo.
- ▶ VPP 97-99%
- ▶ Sensibilidad 94% y Especificidad 98% para lesiones malignas.
- ▶ S 89% E 74% para lesiones benignas.
- ▶ Tasa de FN y de FP 2-3%
- ▶ El control ecográfico contribuye a aumentar la sensibilidad de la técnica.

INDICACIONES

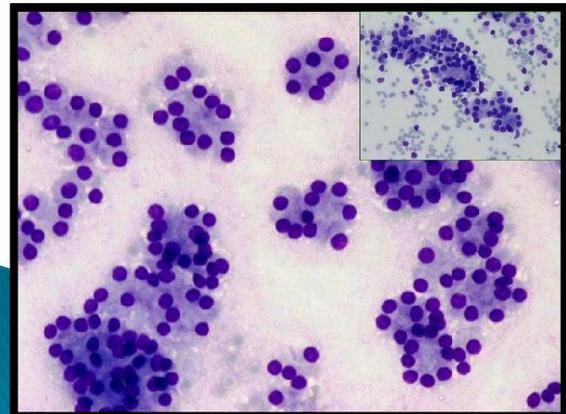
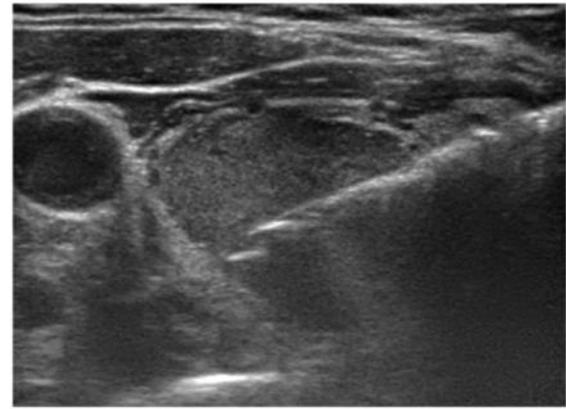


Tabla 1. Recomendaciones para la punción por aguja fina basándose en las características y tamaño ecográfico²⁹

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

PAAF DE NÓDULO TIROIDEO



- ▶ La PAAF la realiza el radiólogo o el endocrinólogo con asistencia radiológica, con una aguja de 23 a 27 G, **bajo visión ecográfica**.
- ▶ Con el material obtenido se realizan extensiones que pueden teñirse con **Diff-Quick** y/o con H-E y Papanicolau previa fijación en alcohol al 96%.
- ▶ Las complicaciones son escasas: hemorragia local la más frecuente.

CONSENSO BETHESDA

I NO DIAGNÓSTICA O INSATISFACTORIA

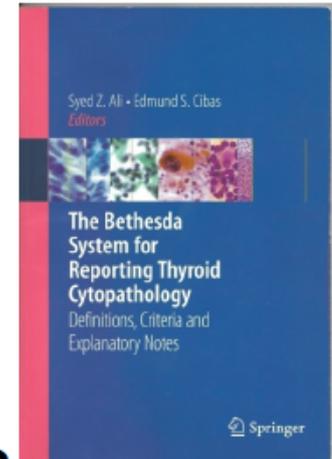
II BENIGNA

III LESIÓN FOLICULAR INDETERMINADA / AUS

IV NEOPLASIA FOLICULAR Ó SOSPECHOSO N.F.

V SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD

VI MALIGNO



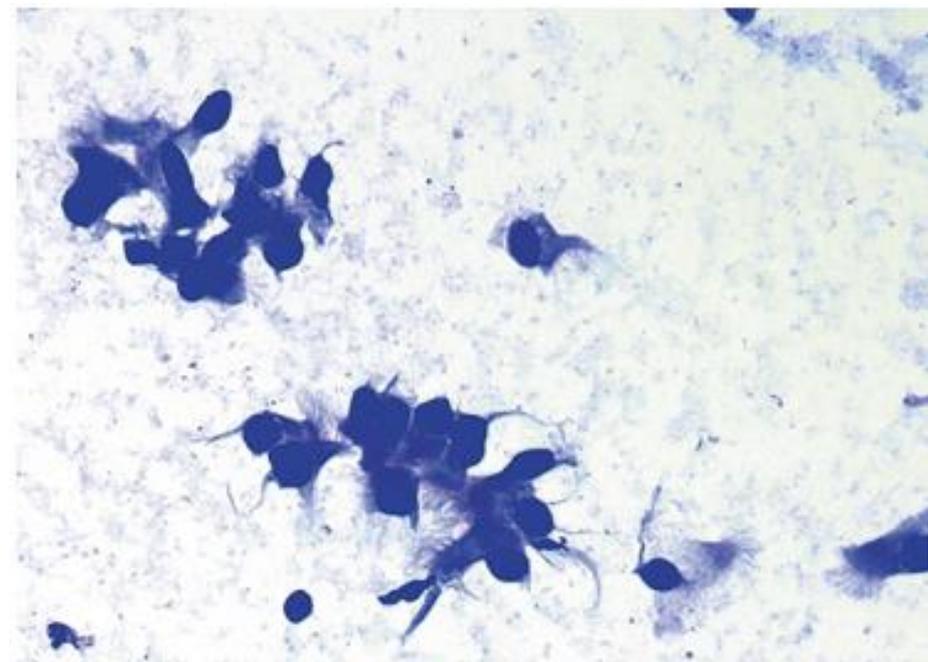
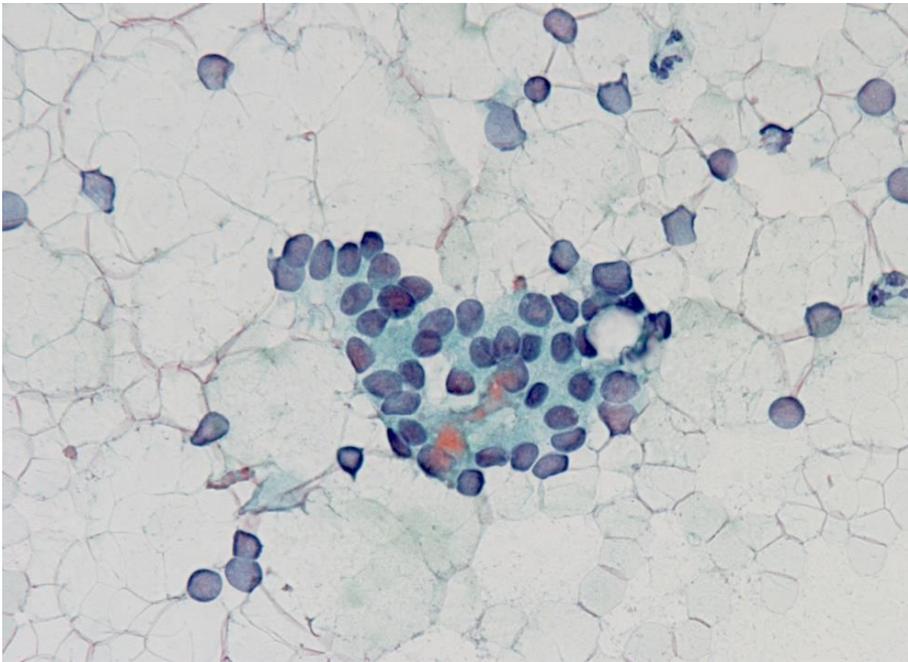
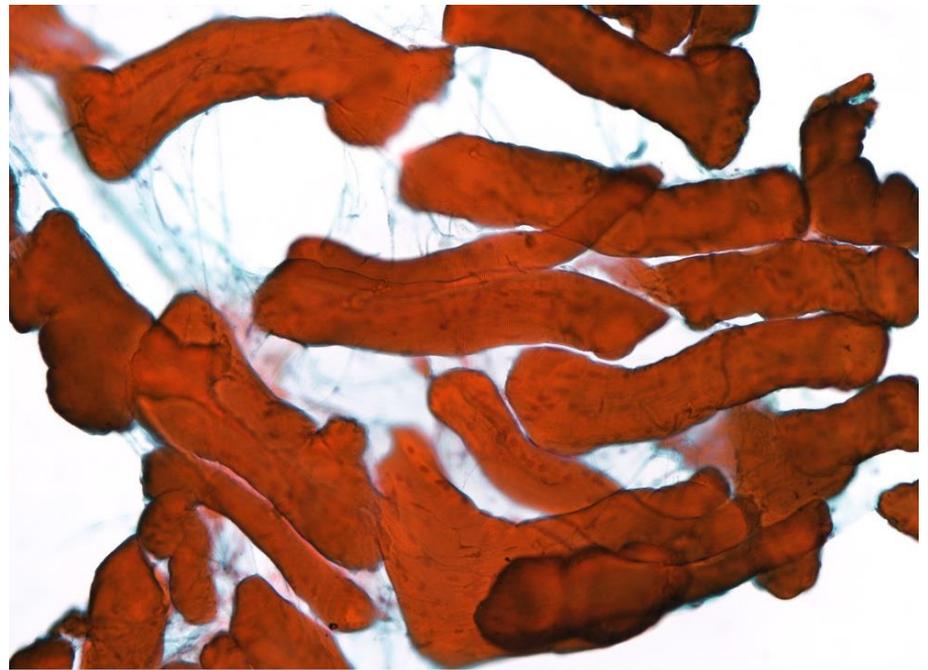
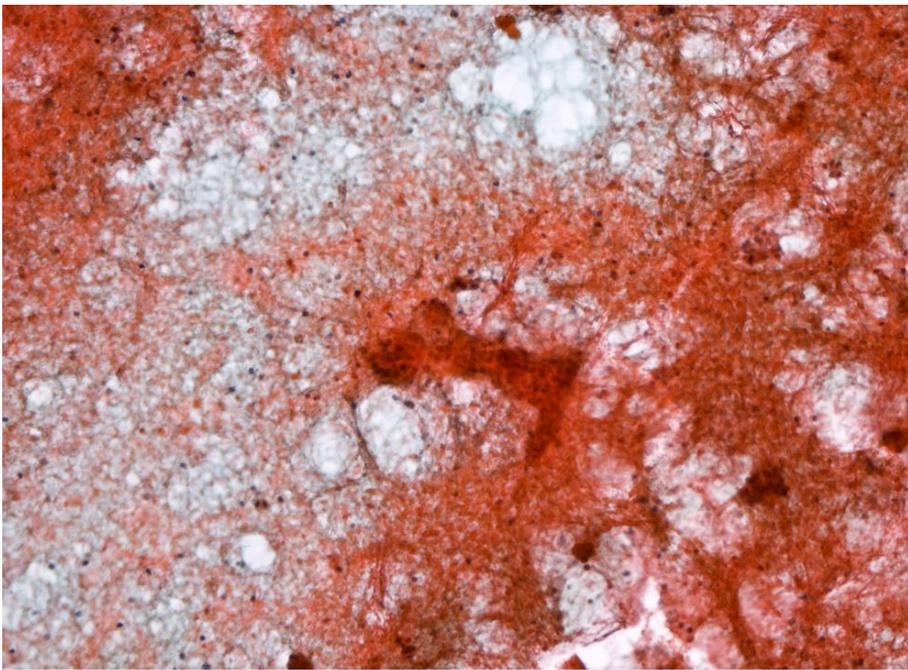
2017

I. CATEGORÍA NO DIAGNÓSTICA O INSATISFACTORIA

- ▶ Muestras sanguinolentas
- ▶ Frotis mal fijados o conservados
- ▶ Número inadecuado de células (se necesitan mínimo 6 grupos con al menos 10 células)*

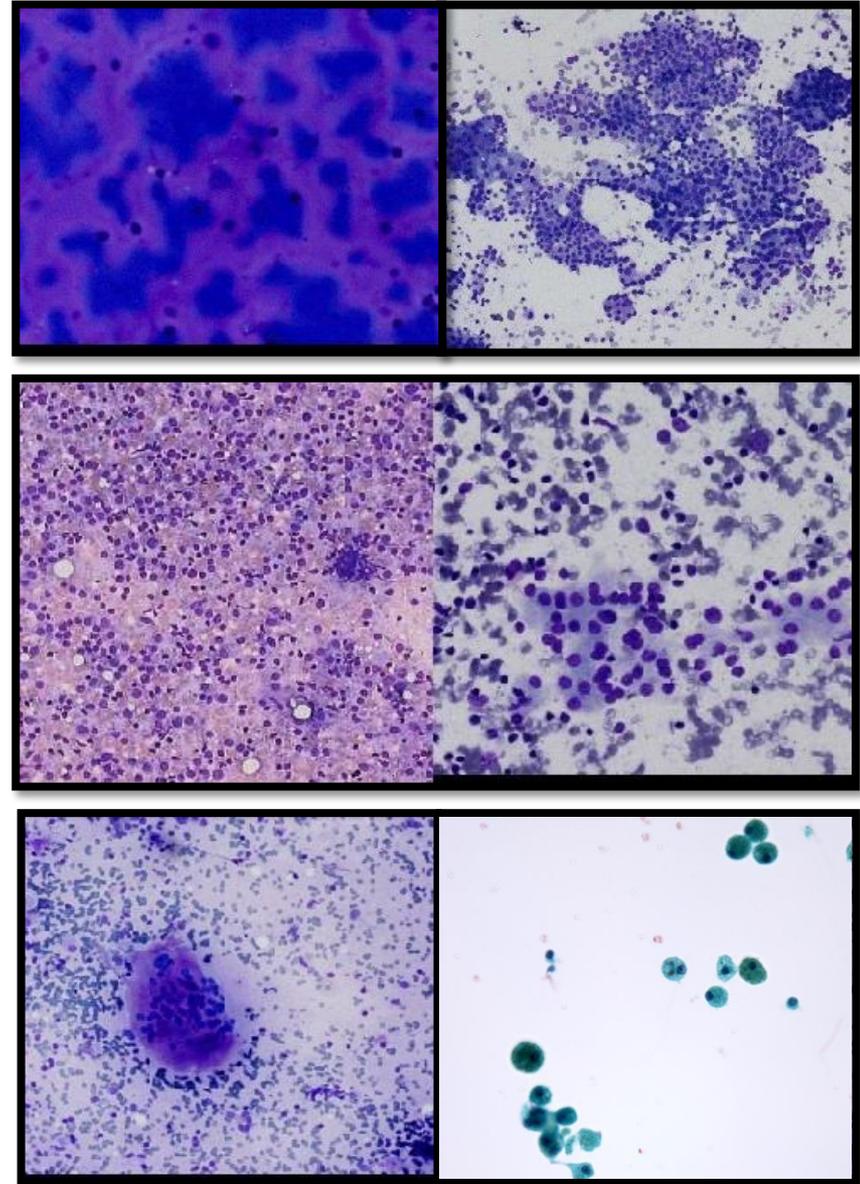
* Si abundante coloide, células atípicas, sólo macrófagos.

- ▶ Este diagnóstico NO debería ser dado en más del 4% de las muestras tomadas.
- ▶ Sin embargo, según las series es muy variable y ocurre entre 10–20 y hasta el 40%
- ▶ Riesgo de malignidad: 5–10%
- ▶ Indicación: repetir PAAF bajo ecografía.



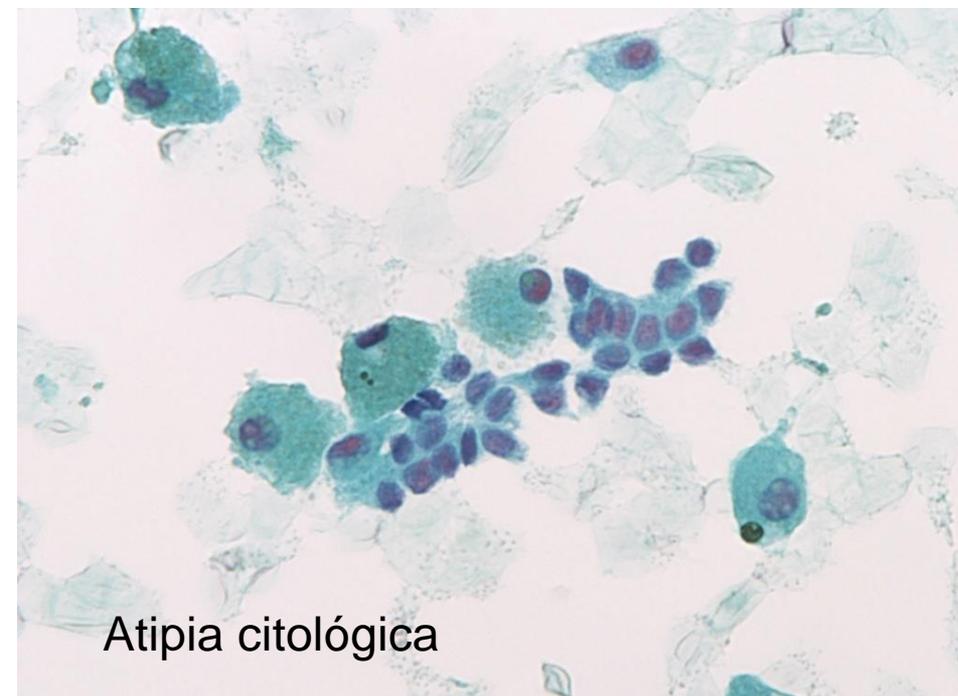
II. BENIGNO

- ▶ En esta categoría se incluyen muestras con macrofolículos sin atipía, coloide abundante, linfocitos, granulomas, cambios reactivos, macrófagos, etc...
- ▶ Suponen el 60–70% de los diagnósticos.
- ▶ Nodulo folicular benigno (n. adenomatoide, n. coloide...)
- ▶ Tiroiditis linfocítica.
- ▶ Tiroiditis granulomatosa.
- ▶ Riesgo de malignidad: 0–3%
- ▶ Seguimiento

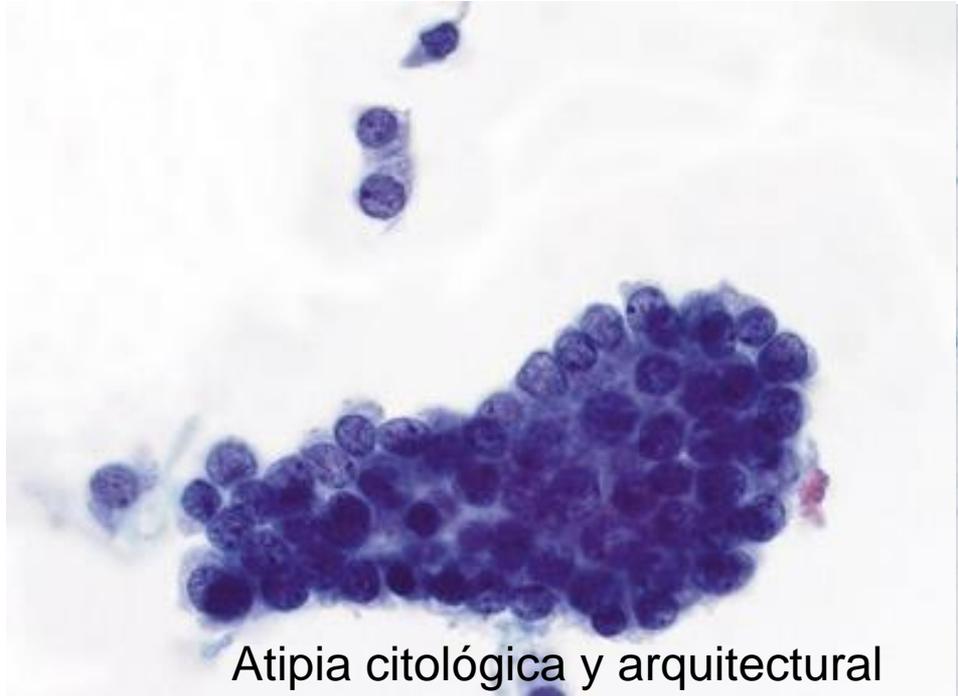


III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO (AUS) O LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INCIERTO (FLUS)

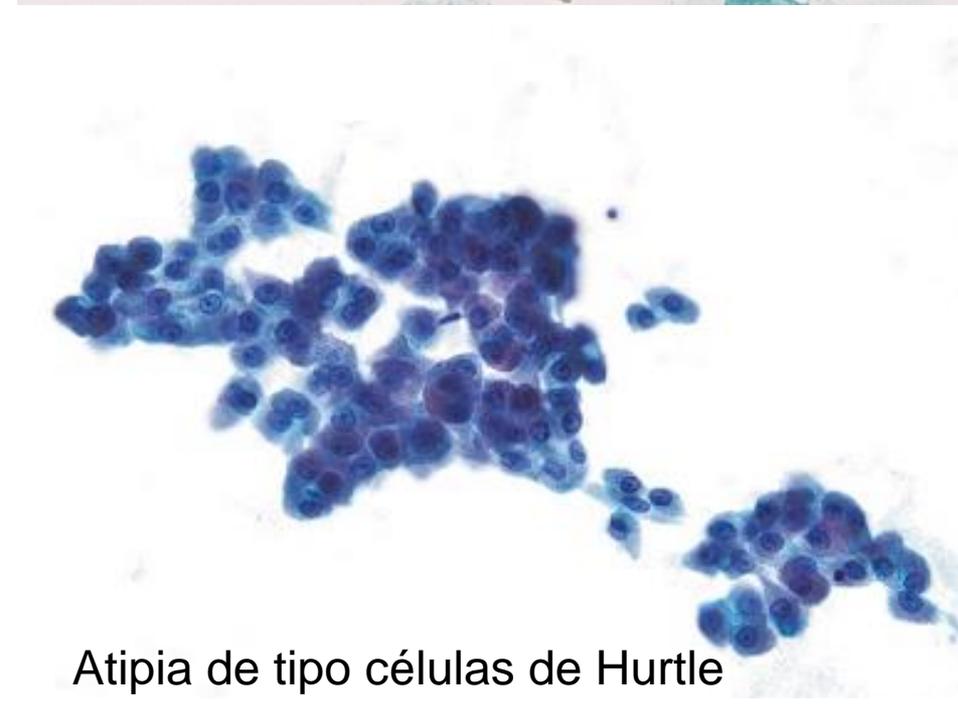
- ▶ Categoría muy heterogénea.
 - ▶ Se incluyen lesiones con células atípicas y nódulos mixtos macro y microfoliculares, no catalogables ni como benignos ni como neoplasia folicular o sospechoso de malignidad.
 - ▶ **Se recomienda subclassificar la atipia***
 - Atipia citológica,
 - Atipia arquitectural,
 - Atipia citológica y arquitectural,
 - Atipia de tipo células de Hürthle,
 - Atipia *NOS*,
 - Células linfoides atípicas
- * aunque esto generalmente no afectará el manejo del paciente, sí aporta información del riesgo de malignidad.
- ▶ No debería representar más del 10% (series 20%)
 - ▶ La indicación es repetir la PAAF, **pruebas moleculares** o cirugía.
 - ▶ Riesgo de malignidad: 5–15%
 - ▶ Si se repite este dx (4–30%): 23–48%



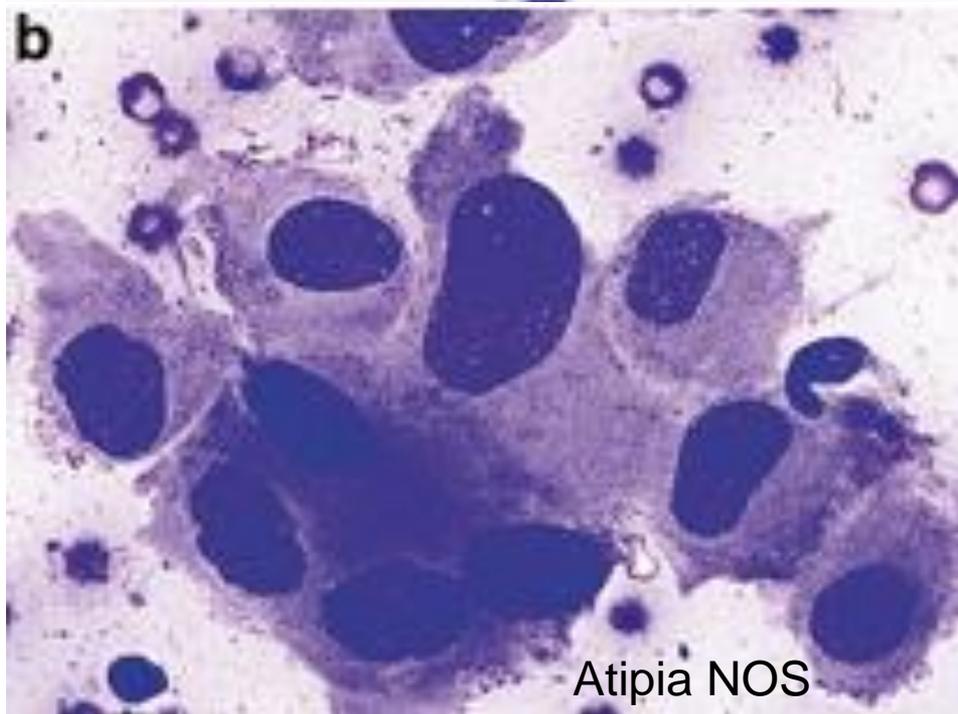
Atipia citológica



Atipia citológica y arquitectural



Atipia de tipo células de Hurtle



Atipia NOS

89 - BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG) COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA INICIAL EN EL NÓDULO TIROIDEO

M. Paja Fano^a, M. Pérez de Ciriza Cordeu^a, M. Dublang Irazábal^a, A. Zabalegui Eguino^a, E. Etxebarria Martín^a, R.M. Zabala Landa^b, I. Korta Gómez^c, J.L. del Cura Rodríguez^a, A. Ugalde Olan^a y J.I. López Fernández de Villaverde^d

^aServicio de Endocrinología; ^bServicio de Radiodiagnóstico; ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Basurto. España. ^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Cruces. Vizcaya. España.

Resumen

- Tanto la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN como el porcentaje de resultados no diagnósticos con PAAF es variable entre las series y en muchos casos no parecen ajustarse a los porcentajes esperados...
- Algunos centros han apostado por cambiar de método y utilizar la BAG como primera técnica, o tras una PAAF no diagnóstica, o una combinación de ambas...

BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG) COMO PRUEBA DIAGNOSTICA INICIAL EN EL NODULO TIROIDEO

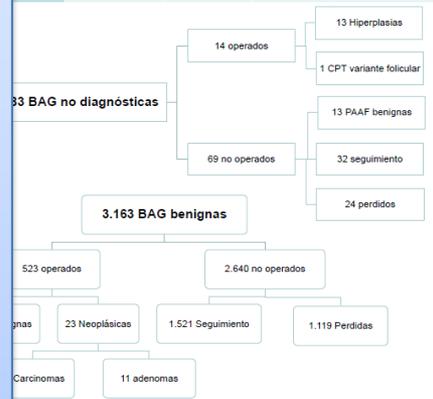
Miguel Paja¹, Maite Pérez de Ciriza¹, Maddalen Dublang¹, Alba Zabalegui¹, Eider Etxebarria¹, Rosa Zabala², Igone Corta², Jose L. del Cura², Aitziber Ugalde³, Jose I. López⁴.

Endocrinología¹, Radiodiagnóstico² y Anatomía Patológica³, Hospital Universitario de Basurto; Anatomía Patológica⁴, Hospital Universitario de Cruces

OBJETIVOS

La BAG ha probado su superioridad frente a la 2ª PAAF en el diagnóstico de nódulos con PAAF insuficientes o indeterminadas (BRSTC III/IV), y en nódulos con determinadas características ecográficas (aspecto sospechoso, calcificaciones...). No disponemos de estudios que evalúen el rendimiento diagnóstico global de la BAG sobre nódulos no seleccionados previamente, esto es, como primera prueba diagnóstica. En nuestro centro la BAG ha sustituido a la PAAF hace 10 años. Evaluamos su rendimiento diagnóstico en este periodo.

	INSUFICIENTES	BENIGNAS	INDETERMIN	MALIGNAS
	53,7 (15,2)	57,1 (14)	55,8 (15,2)	53,1 (15,4)
	16 (12,4)	432 (14)	46 (20)	45 (20)
	113 (87,6)	2.679 (86)	184 (80)	180 (80)
Diagnóstico (DE)	20,6 (10,4)	25,9 (13,8)	27,6 (14,9)	22,4 (16,9)
Operados (%)	46 (35,7)	636 (20,5)	109 (47,2)	94 (42,3)
Seguimiento (%)	25 (19,5)	221 (7,1)	9 (3,9)	15 (6,7)
Perdidos (%)	66 (51,2)	2.185 (70,2)	195 (84,4)	208 (92,4)
	32 (24,8)	726 (23,3)	31 (13,4)	14 (6,2)
	31 (24)	199 (6,4)	5 (2,2)	3 (1,3)



CONCLUSIONES

Resulta una técnica segura y con un excelente rendimiento para el diagnóstico del nódulo tiroideo, con una tasa de muestras insuficientes muy baja. Más del 90% de las biopsias muestran un diagnóstico benigno o maligno definitivo, con concordancia con el resultado quirúrgico muy elevada.

Recomendamos la generalización de su empleo por su superioridad sobre los resultados publicados con la PAAF, técnica de elección actual, especialmente en casos con elevadas tasas de muestras insuficientes o indeterminadas.

MÉTODOS

BAG automatizada con pistola automática Biopince (18G) desde octubre/2005 a octubre/2015. Los resultados histológicos de las biopsias se clasifican en cuatro grupos: insuficientes, benignos, proliferaciones foliculares (indeterminadas) y malignas. Cada nódulo se considera por separado, y se compara el resultado quirúrgico con el obtenido en la BAG, en los casos operados, o el seguimiento si se dispone de él. BAG transmitsica en la sala de radiología. Dos punciones por nódulo, con vaciamiento previo por PAAF en aquellos con más de 3/4 de componente líquido.

RESULTADOS

3.972 BAG en 3.384 pacientes, 267 repetidas (6,97%), y 3.695 primeras biopsias. Global: 139 insuficientes (3,5%); 3.362 benignas (84,6%); 245 indeterminadas (6,2%) y 226 malignas (5,7%). La segunda punción modificó el diagnóstico de indeterminada a benigna en 11 casos, y ofreció un diagnóstico válido en 46 de 49 insuficientes, una maligna. Finalmente de los 3.695 nódulos, 83 quedaron con BAG no diagnósticas, 3.163 benigna, 223 tumores foliculares y 226 malignos. Las características por grupos en la tabla. Las gráficas muestran el análisis de los tres primeros grupos diagnósticos. Se operaron 923 nódulos (828 pacientes), coincidiendo los resultados de la BAG y los quirúrgicos en 846 (91,7%), dispar en 77 casos. La tasa de falsos positivos para una biopsia maligna fue del 1,9% (4/207), con un 2,3% de falsos negativos en las biopsias benignas (12/523). Se recogieron 3 complicaciones mayores (0,08%), dos hematomas tratados con trombina intralesional y una lesión neurógena por impacto, y 89 complicaciones menores (2,24%), usualmente hematomas.



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 en los criterios diagnósticos, debido a la nueva entidad Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (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 folicular con leves cambios nucleares (aumento del tamaño, contorno irregular y/o aclaramiento cromatínico, siempre que no haya papilas o pseudoinclusiones nucleares.*
 - * NOTA: Estos cambios nucleares aumentan la posibilidad de estar ante la Variante folicular de carcinoma papilar invasivo ó ante la NIFTP.
- ▶ Indicación: Hemitiroidectomía o lobectomía, **pruebas moleculares.**

V. Sospechoso de malignidad

- ▶ Sospechoso de Carcinoma Papilar
- ▶ Sospechoso de Carcinoma Medular
- ▶ Sospechoso de metástasis
- ▶ Sospechoso de Linfoma
- ▶ NIFTP

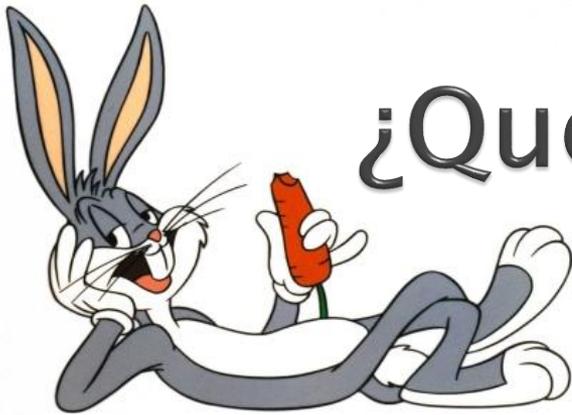
VI. Maligno

- ▶ Ca. Papilar del tiroides
- ▶ Ca. pobremente diferenciado
- ▶ Ca. Medular del tiroides
- ▶ Carcinoma Anaplásico
- ▶ Carcinoma Escamoso
- ▶ Carcinoma con características mixtas (especificar)
- ▶ Cáncer metastásico
- ▶ Linfoma
- ▶ NIFTP

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.



¿Qué hay de nuevo?

- ▶ Nueva entidad reconocida por la OMS:

NIFPT (Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar)

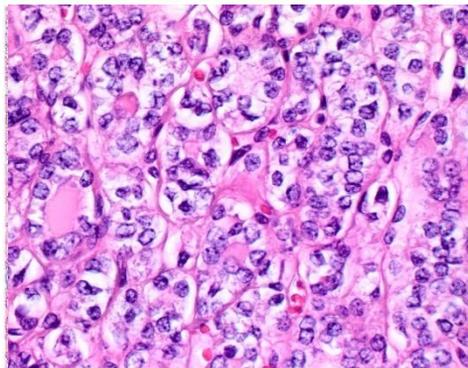
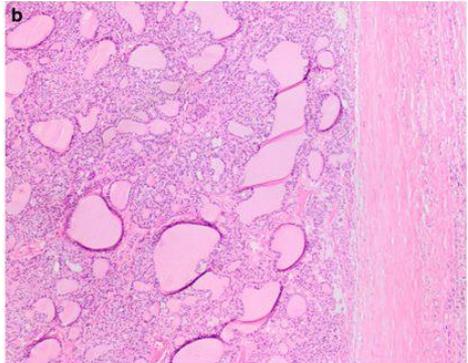
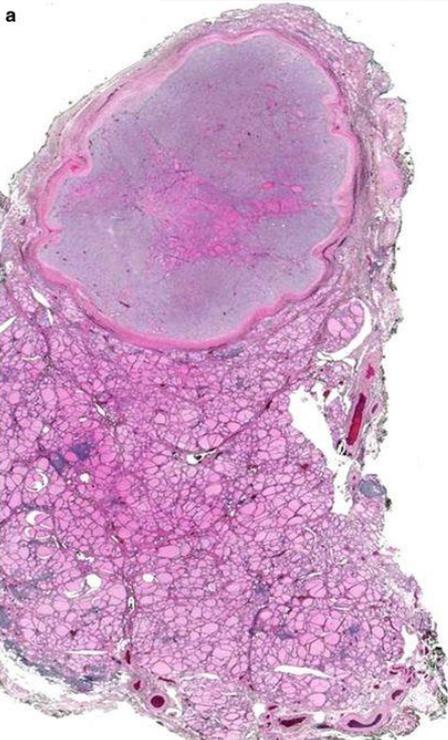
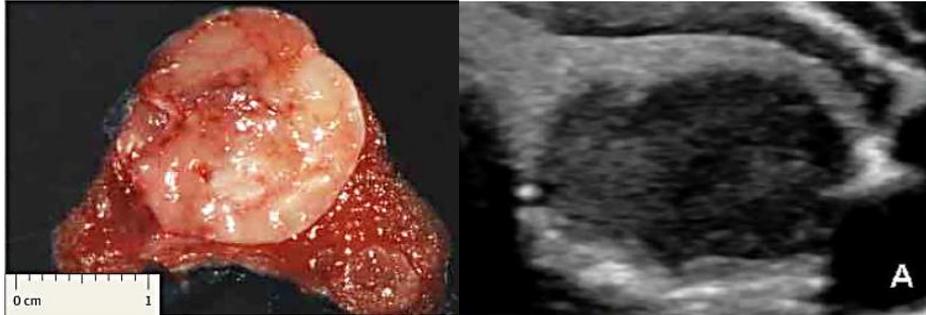
- ▶ ESTUDIO MOLECULAR EN LA PAAF TIROIDEA

NIFPT

- ▶ “Neoplasia no invasiva de células foliculares de tiroides con patrón de crecimiento folicular y algunas características nucleares de CP”.
- ▶ Anteriormente denominado “carcinoma papilar variante folicular encapsulado”.
- ▶ Tumor de muy bajo potencial maligno, comportamiento biológico similar a Adenoma folicular.
- ▶ Riesgo de recurrencia <1%



NIFPT: CRITERIOS



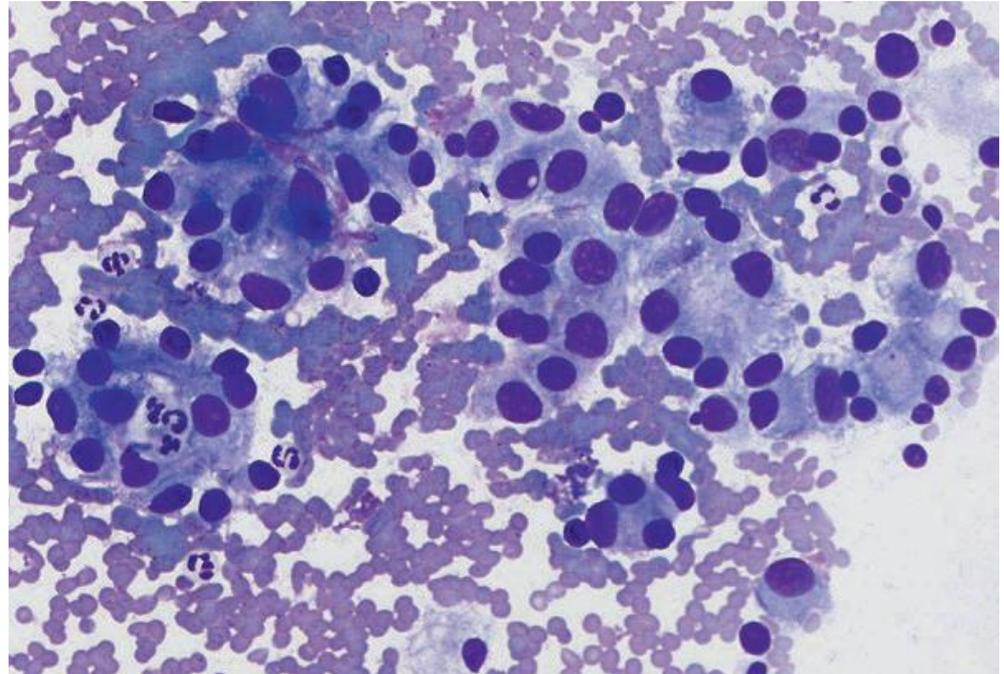
1. Encapsulation or clear demarcation
2. Follicular growth pattern with all of the following:
 - < 1% papillae
 - No psammoma bodies
 - < 30% solid, trabecular, or insular growth pattern
3. Nuclear features of papillary carcinoma (i. e. nuclear score of 2–3) ★
4. No lympho-vascular or capsular invasion
5. No tumour necrosis
6. No high mitotic activity (< 3 mitoses per 10 high-power fields)



1. Tamaño y forma (alargamiento, solapamiento)
2. Irregularidad membrana (hendidura, pseudoinclusión)
3. Cromatina (aclaramiento)

NIFPT EN LA PAAF

- ▶ Extendidos celulares
- ▶ Coloide variable
- ▶ Hallazgos nucleares de CP en variable intensidad
- ▶ Grupos tridimensionales de células foliculares
- ▶ Microfolículos



- 50% NEOPLASIA FOLICULAR/SOSPECHOSO DE N. FOLICULAR (B. IV)
- 25% ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO (B. III)
- 25% SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD (B. V)
- La distinción entre NIFPT y CP no es posible mediante estudio citológico. Requiere resección Qx mediante hemitiroidectomía para estudio histológico.

ESTUDIOS MOLECULARES EN PAAF DE TIROIDES

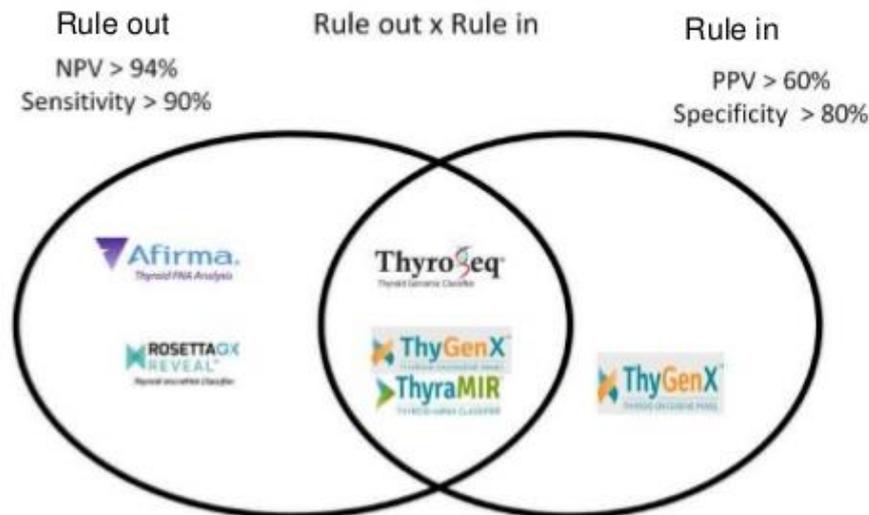


Review

The Role of Molecular Testing for the Indeterminate Thyroid FNA

Esther Diana Rossi ¹, Liron Pantanowitz ² and William C. Faquin ^{3,*}

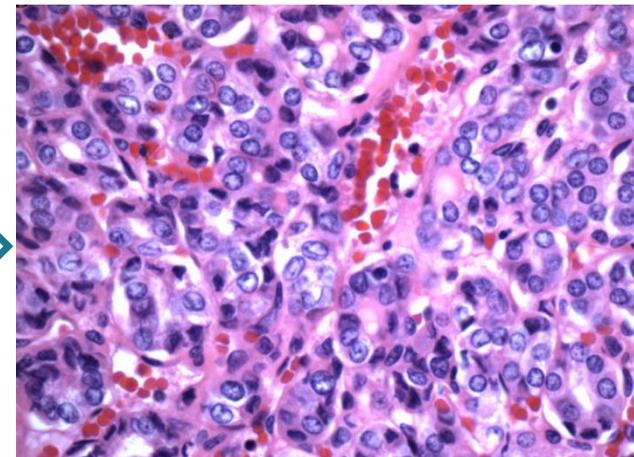
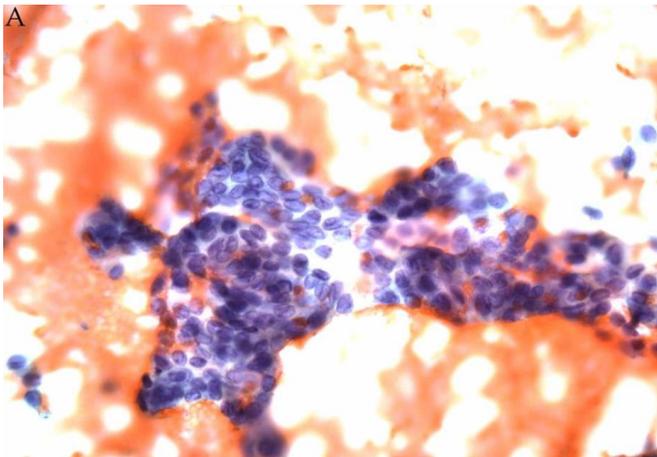
The application of molecular analysis for thyroid FNA specimens was accepted in 2015 by the American Thyroid Association as well as other clinical endocrinology groups as a follow-up option for thyroid FNAs classified into one of the indeterminate categories [7,18]. The objective of molecular testing would be to provide more definitive guidance for the treating clinician to assist with decision making with regard to the management approach. Over the past decade, numerous studies have demonstrated the high sensitivity and overall diagnostic accuracy of molecular testing when applied to cytologic specimens [19–39]. In fact, the application of ancillary molecular analysis is not unique



Ejemplo 1

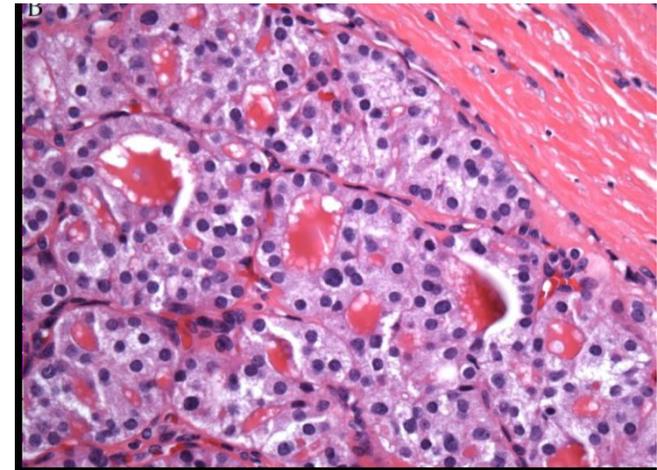
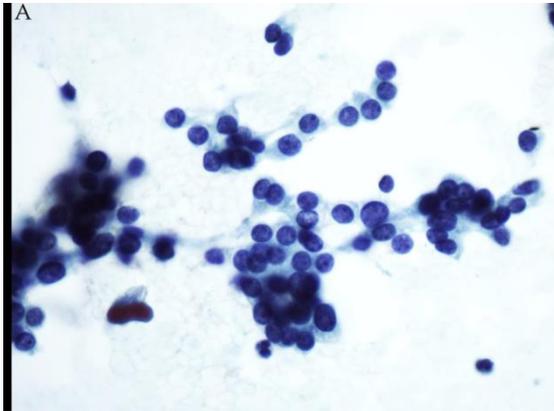
▶ ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO

- Indicación repetir PAAF o test molecular. Hasta un 30% vuelven a clasificarse como AUS/FLUS.
- Categoría de bajo riesgo, pero hay que descartar el CP y NIFPT.
- Mutaciones en BRAFV600E o fusiones de RET son propias de CP clásico y excluyen NIFPT.
- NIFPT no tiene alteraciones moleculares específicas, comparte alteraciones moleculares con otros tumores tiroideos de patrón folicular y tiene una alta prevalencia de mutaciones en la familia RAS.



Ejemplo 2

- ▶ NEOPLASIA FOLICULAR/ SOSPECHOSO NF
 - Mutaciones puntuales en BRAF600E, TERT, TP53, PIK3CA y cualquier fusión génica están asociadas a cáncer en el 100% de los casos.



En nuestro centro...

Nº CITOLOGÍA	DX CITOLÓGICO (Categoría Bethesda)	PRESENCIA/AUSENCIA MUTACIÓN BRAF v600e -% células	DX HISTOLÓGICO
Caso 1	Sospechoso CPT (V)	No detectada	CPT multicéntrico
Caso 2	Sospechoso CPT (V)	Mutación detectada (29%)	CPT < 1 cm
Caso 3	Sospechoso CPT (V)	Mutación detectada (31%)	CPT 1 cm
Caso 4	Sospechoso NF (IV)	No detectada	Adenoma de células de Hurtle
Caso 5	Sospechoso CPT (V)	Mutación detectada (33%)	CPT < 1 cm
Caso 6	Sospechoso CPT (V)	Mutación detectada (22%)	CPT
Caso 7	CPT (VI)	No detectada	CPT con invasión linfática
Caso 8	Sospechoso CPT (V)	Mutación detectada (26%)	CPT

- ❑ El sistema Bethesda sigue suscitando interés en la comunidad científica y está en **continúa evolución**, por lo que seguirán apareciendo mejoras en sucesivas revisiones.
- ❑ El empleo de la BAG como sustituto de la PAAF es ya una realidad en muchos centros, lo que puede suponer una **amenaza** a dicho sistema.
- ❑ Se ha avanzado mucho en el desarrollo de plataformas **moleculares** y, a medida que estas continúen haciéndose más precisas y menos costosas, acabarán convirtiéndose en una parte más integral en la **evaluación del nódulo tiroideo**.

