

**ANATOMIA PATOLOGICA****HISTOPATOLOGIA DEL CANCER DE TIROIDES**

Alberth Elizondo Cerdas\*

**SUMMARY**

**Thyroid cancer is classified primarily in the papillary, follicular, medullary and anaplastic, which in turn have a number of classifications, each with its own histopathologic features. With inspiration in Bethesda system for cervical cancer, is created the histopathological system for thyroid carcinoma to develop a reporting terminology, in order to facilitate communication between different specialties, raise management and facilitate epidemiological research.**

**INTRODUCCION**

El cáncer de tiroides es una de las principales carcinomas en la población. Aunque menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios son malignos, esto supone 15.000 nuevos casos de carcinoma tiroideo al año en los Estados Unidos (8). De ahí la importancia de conocer las principales subtipos de cáncer, para tener una adecuada orientación terapéutica. Sin embargo, estas tendencias y estadísticas generales tienen escasa relevancia en la evaluación de un paciente concreto al que el diagnóstico inmediato de un cáncer puede salvarle la vida.

**ANATOMIA**

La glándula tiroides se sitúa profunda a los músculos esternotiroideos y esternohioideos, localizándose anteriormente en el cuello, a nivel de las vértebras C5-T1, para un peso aproximado de entre 20 y 30 gramos. Está compuesta principalmente por los lóbulos derecho e izquierdo, anterolaterales a la laringe y tráquea. Un istmo relativamente delgado une los lóbulos sobre la tráquea, normalmente anterior a los anillos traqueales segundo y tercero. Esta glándula está rodeada por una delgada cápsula fibrosa, que envía tabiques hacia

\* Médico general, Universidad Autónoma de Centro América.

la profundidad de la glándula, para posteriormente unirse mediante un tejido conjuntivo denso al cartílago cricoides y a los anillos traqueales superiores. Se encuentra altamente vascularizada por las arterias tiroideas superiores e inferiores, ramas de la carótida externa y troncos tirocervicales respectivamente, y además un 10% de la población presenta una pequeña arteria tiroidea ima, impar que se origina del tronco braquicefálico (6).

## HISTOLOGÍA

La cápsula de tejido conjuntivo denso que rodea a la glándula emite tabiques y divide cada lóbulo en lobulillos, los que a su vez están formados por los folículos tiroideos, la cual es la unidad estructural de la glándula. El folículo tiroideo es un compartimiento quístico, más o menos esférico, que tiene una pared formada por un epitelio cúbico simple, denominado epitelio folicular. Cada folículo varía de 0,2 a 1mm de diámetro, y en su interior contienen un material gelatinoso denominado coloide, cuyo componente principal es la tiroglobulina. El epitelio folicular posee dos tipos de células, las foliculares y parafoliculares. Las células foliculares tienen a su cargo la producción de las hormonas

tiroideas T3 y T4, varían en forma y tamaño según el estado funcional de la glándula; en los preparados de hematoxilina y eosina las células foliculares exhiben un citoplasma basófilo pálido y un núcleo esférico con un nucléolo prominente o más, el aparato de Golgi es de ubicación supra nuclear. Las células parafoliculares (células "C" claras) están situadas en la periferia del epitelio folicular y por dentro de la lámina basal del folículo, estas células no están expuestas a la luz folicular y secretan calcitonina. En los preparados de H-E las células parafoliculares son pálidas y se distribuyen de manera solitaria o cúmulos pequeños, y son difíciles de detectar en la microscopía óptica (4,13).

## NEOPLASIAS DE TIROIDES

Desde la perspectiva clínica la posibilidad de una neoplasia es una preocupación seria en las personas con nódulos tiroideos.

Por fortuna, la inmensa mayoría de los nódulos tiroideos solitarios corresponden a trastornos no neoplásicos localizados (bocio multinodular, quiste simple o tiroiditis). De hecho, la proporción neoplasia benigna/maligna es de casi 10:1, y a su vez la mayoría de estos cánceres son poco agresivos, por lo que la supervivencia alcanza el 90% a los 20 años (8). En Costa Rica, en la población femenina la incidencia del cáncer de tiroides se ubica en la cuarta posición, mientras que en los hombres la incidencia es mucho menor, para ubicarse de número catorce (11,12). La mayoría de los carcinomas tiroideos (excepto los medulares) derivan del epitelio folicular tiroideo y la gran mayoría están bien diferenciados. A continuación en la tabla 1 se mencionan los principales subtipos y sus frecuencias.

## CARCINOMA PAPILAR

Por mucho es la neoplasia maligna de tiroides más frecuente, que tiene su pico

CARCINOMA DE TIROIDES	
SUBTIPOS	FRECUENCIA
Carcinoma Papilar	> 85%
Carcinoma Folicular	5-15%
Carcinoma Anaplásico	<5%
Carcinoma Medular	5%

**CUADRO 1.** Subtipos y frecuencias de los carcinomas de tiroides.

de aparición entre la tercera y cuarta década. Tiene tendencia a diseminación intraglandular, ganglios linfáticos cervicales e invasión local, la vía hematogena es menos común. La apariencia macroscópica varía con el tamaño, usualmente son frágiles, carnosos, bien circunscritos e incluso encapsulados. Las lesiones pueden contener zonas de fibrosis, calcificación y a menudo son quísticas; la superficie de corte muestra a veces focos papilares que pueden facilitar el diagnóstico (2,7,8,14). Las características histológicas son que se observan papilas ramificadas con un tallo fibrovascular cubierto con una o varias capas de células cúbicas que se encuentran ordenadas, uniformes y bien diferenciadas. Los núcleos de las células del carcinoma papilar tienen cromatina dispersa que producen un aspecto óptico claro o vacío, que se denomina vidrio esmerilado o núcleos con ojo de la huérfana Annie (8,14). En el interior de la lesión hay a menudo hay estructuras con calcificación concéntrica denominadas cuerpos de psamoma, por lo general en el eje de las papilas, y están presentes en el 40-60% (14). Otro aspecto característico es la presencia de inclusiones citoplasmáticas intranucleares, una característica constante en los aspirados de carcinoma papilar (14). Hay más de una docena de variantes

histológicas del carcinoma papilar que pueden simular otras lesiones. Las principales son la variante folicular, de células altas y la esclerosante difusa. La variante más frecuente es la folicular, y además es la que genera más errores diagnósticos; esta presenta los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero tiene una arquitectura casi completamente folicular. Puede estar parcial o completamente encapsulada o ser no encapsulada e infiltrativa. Puede presentar un estroma desmoplásico (14). Variante de células altas se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasma muy eosinófilo que tapizan las estructuras papilares. Se presenta en personas mayores, la tiroides suele exceder los 6 cm, con áreas de necrosis y extensión extra tiroides. Histológicamente los folículos son elongados, y se alinean en paralelo como “vías de ferrocarril”. La característica típica es que las células son el doble de largo que de ancho. Esta variante tiene un comportamiento agresivo (5,14). La variante esclerosante difusa afecta a las personas jóvenes, se caracteriza por una metaplasia escamosa extensa, cuerpos de psamoma, infiltración linfocítica y fibrosis prominente.

## CARCINOMA FOLICULAR

El carcinoma folicular son nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser ampliamente infiltrantes. Son lesiones solitarias que rara vez hacen metástasis a ganglios linfáticos cervicales, ya que se diseminan vía hematogena a órganos distantes como pulmón, huesos, cerebro e hígado (7,8,14). Los cortes de superficie muestran un patrón muy variado, desde el color que puede ser gris, amarillo o sonrosados, y en ocasiones son traslúcidos debido a la presencia de folículos grandes llenos de coloide; además pueden presentar cambios degenerativos como fibrosis y focos de calcificación. A nivel microscópico la mayoría de los carcinomas foliculares contienen células bastantes uniformes que forman folículos pequeños con coloide. Sea cual sea el patrón histológico los núcleos carecen de las características típicas del carcinoma papilar, y no hay cuerpos de psamoma. La presencia de invasión capsular, vascular o del parénquima alrededor de la glándula es otra característica histológica diagnóstica. El carcinoma de células de Hürthle (oncocítico) se considera como una variante del carcinoma folicular, representa al 2-3% de todas las neoplasias malignas de tiroides, y un 20% de los carcinomas foliculares. Tienen un comportamiento muy agresivo con un alto grado de mortalidad. Son tumores grandes

(>4cm), que puede presentar extensión extraglandular. Pueden estar encapsulados y presentar invasión capsular o vascular. Las células se caracterizan por ser grandes, poligonales y con abundante citoplasma granular, que se debe a la gran cantidad de mitocondrias, además de presentar una relación núcleo/citoplasma alta (1,14).

### **CARCINOMA ANAPLASICO (INDIFERENCIADO)**

Son tumores indiferenciados del epitelio folicular tiroideo. Son agresivos, con una mortalidad próxima al 100%. Aproximadamente un 25% de los pacientes con carcinomas anaplásicos tienen un antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado. Macroscópicamente es un carcinoma grande, voluminoso con extensa infiltración de la tiroides. Al cortar la superficie es suave, lobulado con áreas de necrosis, hemorragia y degeneración quística (8,10,14). La histopatología varía ampliamente de tumor a tumor e inclusive en el mismo tumor. Se han descrito tres patrones clásicos: el de células gigantes, fusiforme y escamoide. Uno de estos tres patrones suele predominar, sin embargo la combinación es frecuente. El tipo de células gigantes se

caracteriza con un crecimiento sólido, pleomorfismo, células grandes con uno o múltiples núcleos bizarros y un nucléolo prominente. La mitosis se observa comúnmente. El citoplasma es variable. El escamoide presenta células largas, poligonales, que se asemejan al carcinoma escamoso pobremente diferenciado. Las células son más uniformes, con un citoplasma más eosinofílico.

El patrón fusiforme se asemeja de gran forma al sarcoma de tejido blando, compuesto por células pleomórficas fusiformes con un núcleo bizarro (14). Las células neoplásicas expresan marcadores epiteliales como citoqueratina, pero no suelen presentar marcadores de diferenciación tiroidea como tiroglobulina.

### **CARCINOMA MEDULAR**

Es una neoplasia neuroendocrina derivada de las células parafoliculares o células C. Los carcinomas medulares secretan calcitonina igual que las células C sanas (8,9,14). Ocurre de dos formas, una forma familiar que corresponde al 20% de los casos que se transmite de forma autosómica dominante por un síndrome NEM (neoplasia endocrina múltiple) 2a y 2b u un no-NEM (carcinoma medular de tiroides familiar), y el restante son formas esporádicas. Estas

formas se diferencian entre sí que la familiar se presenta en personas jóvenes inclusive en la primera década de vida; por el contrario los esporádicos tienen su pico máximo entre la quinta y sexta década (8,14). Morfológicamente los carcinomas medulares de tiroides esporádicos son nódulos unilaterales con una alta incidencia de metástasis a ganglios cervicales, por el contrario, los carcinomas medulares familiares suelen ser múltiples y bilaterales. El carcinoma medular en general tienen una buena proyección clínica, especialmente el esporádico. El tejido tumoral es firme, gris pálido a marrón e infiltrativo. En el espectro histológico, este cáncer puede mostrar múltiples patrones de crecimiento como lobular, insular, trabecular, sólido y rara vez folicular o papilar. El núcleo al igual que las células son pleomórficos. El carcinoma medular se caracteriza por la presencia de depósitos de amiloide en el estroma en el 80% de los casos. Este amiloide se observa como una birrefringencia color verde manzana al teñir con el Rojo Congo (14).

### **REPORTE DE LA CITOPATOLOGIA TIROIDEA BAJO EL SISTEMA DE BETHESDA**

**CUADRO 2. SISTEMA DE BETHESDA PARA REPORTE DE CITOPATOLOGIA TIROIDEA**

I. Insatisfactoria o No-diagnóstica Líquido quístico Especimen acelular Otros (muestra oscurecida con sangre, frotis excesivamente grueso)
II. Benigno Consistente con nódulo folicular benigno (incluye nódulos adenomatosos, coloides) Consistente con tiroiditis linfocitaria (Hashimoto) Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda) Otros
III. Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado
IV. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular Especificar si es el tipo de células de Hürthle
V. Sospechoso de malignidad Sospechoso de carcinoma papilar Sospechoso de carcinoma medular Sospechoso de carcinoma metastásico Sospechoso de linfoma Otros
VI. Maligno Carcinoma papilar Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma medular Carcinoma indiferenciado Carcinoma de células escamosas Carcinoma con rasgos mixtos Linfoma No Hodgkin Otros

La importancia en desarrollar un reporte de resultados de un BAAF de tiroides, serviría para facilitar la comunicación entre patólogos, endocrinólogos, cirujanos y radiólogos. El sistema Bethesda para reportar la citopatología tiroidea recomienda que el reporte inicie con un diagnóstico por categoría (seis en total). Cada una de las categorías tienen un riesgo de desarrollo de cáncer (3). Un resultado benigno se obtiene en el 60-70% de las biopsias por aspiración con aguja fina, y presentan un falso negativo en un porcentaje muy bajo (0-3%), no obstante los pacientes continuarán con revisiones periódicas de ultrasonidos y palpación. En general la categoría maligna se utiliza cuando las características citomorfológicas son conclusas para malignidad. Aproximadamente el 3-7% de los BAAFs de tiroides son concluyentes para malignidad, y la mayoría son para el carcinoma papilar.

**CUADRO 3. RIESGO DE MALIGNIDAD Y RECOMENDACION DE MANEJO**

CATEGORIA DIAGNOSTICA	RIESGO DE MALIGNIDAD (%)	MANEJO USUAL
Insatisfactoria o No-diagnóstica	1-4	Repetir BAAF guiado por US
Benigno	0-3	Seguimiento clínico
Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado	5-15	Lobectomía
Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular	15-30	Lobectomía
Sospechoso de malignidad	60-75	Tiroidecomía o lobectomía quirúrgica
Maligno	97-99	Tiroidectomía



**RESUMEN**

El cáncer de tiroides se subdivide principalmente en el papilar, folicular, anaplásico y medular, los cuales a su vez presentan una serie de subclasificaciones, cada uno con sus características histopatológicas propias. Con inspiración del sistema de Bethesda para el cáncer cervical, se crea el sistema histopatológico para el carcinoma de tiroides, para desarrollar una terminología de reporte, con el objetivo de facilitar la comunicación entre las diferentes especialidades, plantear el manejo y facilitar la investigación epidemiológica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Aure B. Alejandro, Cruz C. Yanuacelis. Carcinoma de células de Hürthle: consideraciones básicas y experiencia durante 16 años. Revista venezolana de oncología, 2006; 18(2): 110-114.
2. Cassula S. Juan, Montejo S. Jesús, Delgado A Ada. Biología molecular y cáncer de tiroides. Revista cubana de cirugía, 2010; 49(4): 109-112.
3. Cibas S. Edmund, Syed Z. Ali. The Bethesda System for reporting thyroid cythopathology. American Journal of Clinical Pathology, 2009;132:658-665.
4. Fortoul Teresa, Castell Andrés. Histología y Biología Celular. Editorial McGrawHill 2010.
5. García Marie Laure, Mata Jose Francisco. Carcinoma papilar de tiroides, variedad de células altas. Revista venezolana de oncología, 2003;15(2): 108-114.
6. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur. Anatomía con orientación clínica. 6 ed. Editorial Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins, 2010.
7. Klatt E.C. Robbins y Cotran Atlas de anatomía patológica. Editorial Elsevier 2007.
8. Kumar et al. Robins y Cotran Patología estructural y funcional, 8 ed. Editorial Elsevier 2010.
9. Lanzarini S. Enrique Carcinoma medular de tiroides: Experiencia de 20 años. Revista chilena de cirugía, 2010, Vol 62 N 1, 15-21.
10. Lobos M. Adriana et al. Cáncer anaplásico de tiroides de manejo quirúrgico. Revista chilena de cirugía, 2009 Vol 61, N 5, 423-428.
11. Ministerio de Salud, Registro Nacional de Tumores. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en la población femenina, según localización anatómica y grupos de edad. Costa Rica 2008.
12. Ministerio de Salud, Registro Nacional de Tumores. Incidencia de tumores malignos en la población masculina, según localización anatómica y grupos de edad. Costa Rica 2010.
13. Ross, Paulina. Histología texto y atlas color con biología celular y molecular, 5 ed. Editorial Panamericana 2007.
14. Sudha R. Kini. Thyroid Cytopathology: A text and atlas. Editorial Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins 2008.