

Pasado, presente y futuro en el estudio de los nódulos tiroideos: papel de la citología y las pruebas moleculares

Past, present and future in the study of thyroid nodules: role of cytology and molecular tests

Laura Joanna Tapia-Vela¹, Lina Marcela Restrepo-Giraldo²

Los nódulos tiroideos siempre han sido considerados problemas comunes en la práctica clínica, y con el fin de estudiarlos se han buscado diferentes técnicas de aproximación y diagnóstico a lo largo de los años [1,2]. Esto ha contribuido al aumento en su incidencia, ya que a mayor número de estudios de imágenes realizados, aumenta la probabilidad de encontrarlos, puesto que tan solo el 50% son detectados por palpación al examen físico [3]. Es importante mencionar que a pesar de que solo el 5% de los nódulos tiroideos finalmente presentan un diagnóstico maligno y requieren manejo quirúrgico, hace algunos años se llevaban a cabo exámenes médicos diagnósticos y manejos quirúrgicos invasivos y exhaustivos que no eran prácticos, necesarios ni costo efectivos [4]. Fue solo hasta hace aproximadamente 40 años que se empezó a difundir el uso de la técnica diagnóstica desarrollada en 1950 por Söderstrom, Einhorn, Franzén y Zajicek en el Hospital Radiumhelmet, de Estocolmo, Suecia, y considerada actualmente como la prueba de elección para la evaluación de nódulos tiroideos: la aspiración con aguja fina (ACAF), la cual se describe segura, precisa y rentable [5-7].

Hasta el año 2007, los reportes de citología que acompañaban los estudios de ACAF de tiroides eran sobre todo descriptivos, no estandarizados y no guardaban mucha relación con las conductas de manejo de los pacientes. Después de la reunión multidisciplinaria realizada en Bethesda en el 2007, se decidió unificar criterios y terminología bajo el Sistema Bethesda para Informar la Citopatología de Tiroides, el cual fue actualizado a una segunda edición en el año 2017. A partir de este, se establecieron seis categorías de aproximación diagnóstica basadas en características citológicas: **I**, no diagnóstico/insatisfactorio; **II**, benigno; **III**, atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado; **IV**, neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular; **V**, sospechoso de malignidad; y, **VI**, maligno [8,9].

La combinación de la ACAF guiada por ecografía con la evaluación citológica, logra con un alto grado de certeza diferenciar las enfermedades benignas de las

¹ Médica, Especialista en Patología. Jefe de Patología Anatómica, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.
E-mail: ltapia@hematologico.com.

² Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología Clínica y Metabolismo, MSc en Oncología. Jefe de Enlace Clínico, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

malignas en casi un 80% de los casos, sin embargo, existe un 20% restante de nódulos, que por sus características citológicas, son catalogados como inciertos o indeterminados (categorías Bethesda **III** y **IV**), dificultando el manejo de los pacientes y llevando a la realización de cirugías diagnósticas, principalmente hemitiroidectomías, por la incertidumbre y el temor de que puedan tratarse de lesiones malignas [10], ya que han sido asociadas con tasas de malignidad entre el 10% y el 40%, aproximadamente.

Es aquí donde ha cobrado gran importancia el entendimiento de los mecanismos genéticos en el cáncer tiroideo, ya que desde principios de la década de 1990 se identificó que el material recolectado por ACAF proporciona una cantidad suficiente de células para detectar mutaciones puntuales o fusiones de genes [10]. Por ejemplo, desde la década del 2000, se logró la identificación de mutaciones en genes como la BRAF V600E [11], con gran utilidad clínica, pues se considera la alteración genética más común en el cáncer de tiroides; se encuentra en el 40% al 45% de los carcinomas papilares, en el 33% de los pobremente diferenciados y en el 45% de los anaplásicos, y hasta el momento no se ha descrito en carcinomas folicular y medular de tiroides [3]. De hecho, encontrar esta mutación en un nódulo tiroideo es prácticamente un diagnóstico de cáncer, con muy raras excepciones de resultados falsos positivos [10]. Además de BRAF, otros genes comunes mutados en el cáncer de tiroides son los de la familia de los genes RAS (NRAS, HRAS y KRAS), así como las fusiones de genes RET/PTC1, RET/PTC3 y PAX8-PPARG [3]. Finalmente, cabe mencionar que en conjunto, estos genes detectados por técnicas de secuenciación convencionales o ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se encuentran presentes en aproximadamente el 70% de todos los cánceres de tiroides [12].

Todas estas pruebas moleculares permiten reducir la necesidad de cirugías diagnósticas y se utilizan principalmente en muestras de ACAF, en las cuales el análisis citológico ha sido clasificado en las categorías Bethesda indeterminadas, principalmente en la de atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado. Debido a que las mutaciones específicas son típicas del carcinoma y no se encuentran en lesiones benignas, el descubrimiento de estas mutaciones ayuda a determinar la naturaleza maligna de un nódulo [3,13]. Sin embargo, muchas veces la cantidad de material extraído durante los procedimientos de ACAF es escaso, limitando la oportunidad de complementar el estudio de citología con pruebas moleculares. Por lo anterior, la implementación de la evaluación citológica rápida de la muestra en el sitio de la toma (ROSE, del inglés, *Rapid On-Site Evaluation*), además de garantizar la suficiencia de la muestra para la evaluación citológica, permite obtener mayor cantidad de material para ser seleccionado para la realización de estudios complementarios, entre estos, pruebas moleculares.

Actualmente se encuentra disponible en nuestro medio la ACAF para el estudio de nódulos tiroideos, acompañada de evaluación citológica. Algunos centros cuentan con el servicio de citopatología, que asiste a los procedimientos para verificar que la muestra sea suficiente y de calidad (ROSE), favoreciendo así el diagnóstico oportuno y la selección de material para estudios adicionales, sin retrasos asociados a las características insatisfactorias de las muestras.

En conclusión, el estudio de los nódulos tiroideos a través de los años ha sido y continúa siendo de gran relevancia en la práctica clínica. Por lo tanto, todas las técnicas y pruebas diagnósticas que permitan hacer más eficiente el diagnóstico y tratamiento serán siempre bienvenidas, y jugarán un enorme papel en el manejo cada vez más preciso de los pacientes.

Referencias

1. **Gharib H.** Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. Mayo Clin Proc 1994;69:44-49. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)61611-5](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61611-5).
2. **Pemayun TG.** Current diagnosis and management of thyroid nodules. Acta Med Indones 2016;48:247-257.
3. **Perri F, Giordano A, Pisconti S, Ionna F, Chiofalo MG, Longo F, et al.** Thyroid cancer management: from a suspicious nodule to targeted therapy. Anticancer Drugs 2018;29:483-490. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000617>.
4. **Giuffrida D, Gharib H.** Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med 1995;99:642-650. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80252-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80252-6).
5. **Castañeda-Muñoz ÁM, Castro-Morillo AM, Rufín-Bergado AM, Ríos-Serrano M, González-Rodríguez D.** Aplicación del sistema de Bethesda en la BAAF de tiroides. Rev Med Electron 2014;36:823-834.
6. **Gharib H.** Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:777-800. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70282-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70282-6).
7. **Díaz-Del Arco C, Ortega-Medina L, Fernández-Aceñero MJ.** The role of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue nodules: Experience in a tertiary center. Rev Esp Patol 2019;52:147-153. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.10.005>.
8. **Cibas ES, Ali SZ.** The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009;132:658-665. <https://doi.org/10.1309/ajcpphlwmi3jv4la>.
9. **Cibas ES, Ali SZ.** The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2017;27:1341-1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
10. **Nikiforov YE.** Role of molecular markers in thyroid nodule management: Then and now. Endocr Pract 2017;23:979-988. <https://doi.org/10.4158/ep171805.Ra>.
11. **Mayson SE, Haugen BR.** Molecular diagnostic evaluation of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 2019;48:85-97. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.004>.
12. **Fisher SB, Perrier ND.** The incidental thyroid nodule. CA Cancer J Clin 2018;68:97-105. <https://doi.org/10.3322/caac.21447>.
13. **Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS.** The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. Jama 2018;319:914-924. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>.