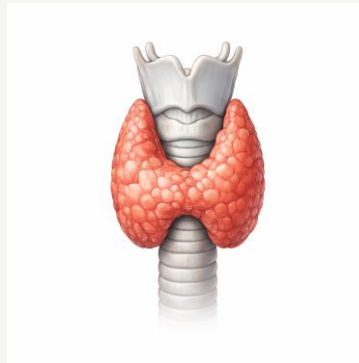




123º Reunión territorial de Anatomía Patológica de la Comunidad Valenciana

Carcinoma papilar de tiroides: subtipos, alto grado y claves diagnósticas en la práctica diaria



Carlos Zac
Romero

Hospital Universitari I Politènic La
Fe

Esquema de la charla

1

Qué cambia con la WHO 5ta edición

Marco conceptual y consecuencias diagnósticas

2

Subtipos de PTC

Qué conviene reconocer y qué cambia en el informe

3

Rasgos de alto grado

Cuándo hablar de alto grado PTC / DHGTC

4

Correlación molecular útil

BRAF, RAS, RET/NTRK/ALK y TERT/TP53

5

Algoritmo práctico

Cómo integrar morfología y biología molecular



OMS 2022: cambios que realmente afectan al patólogo

Cambios con impacto directo

- “Subtipo” para la morfología; “variante” reservado preferentemente al plano molecular.
- La actividad mitótica pasa a expresarse por 2 mm², no por campos.
- El microcarcinoma deja de tener valor como subtipo separado: todo PTC debe subtipificarse igual.
- IEFVPTC se separa del PTC clásico y se aproxima conceptualmente al espectro folicular.
- Se formaliza el grupo de carcinomas foliculares de alto grado.

Consecuencia práctica

La clasificación deja de ser solo taxonómica: obliga a reconocer mejor el subtipo, a medir con rigor la proliferación y a integrar el contexto morfológico, molecular y de invasión.

El eje BRAF-like/RAS-like ayuda a entender por qué algunos tumores “papilares” se comportan de forma distinta.

Campo clave	Ahora	Antes
Microcarcinoma	Subtipificar igual que el resto	Subtipo práctico frecuente
IEFVPTC	Entidad separada; RAS-like	Variante de PTC

OMS 2022: de una clasificación morfológica a una clasificación morfo-molecular.

Subtipos de PTC: mapa operativo

Útil separar tres grupos con valor desigual

- Espectro de bajo riesgo / menor impacto clínico inmediato.
- Subtipos con significado pronóstico y mayor impacto clínico.
- Lesiones que plantean el principal riesgo de sobrediagnóstico o sobretratamiento.

Subtipos con significado pronóstico

Células altas

Células en tachuela (hobnail)

Esclerosante difuso

Sólido / trabecular

Células columnares

Qué no meter automáticamente en “PTC agresivo”

- IEFVPTC: entidad separada del PTC clásico, biológicamente más cercana al espectro folicular.
- NIFTP: fuera del PTC, pero fuente mayor de confusión diagnóstica.
- PTC clásico con focos menores de morfología “agresiva” sin umbral suficiente.

Subtipos de perfil más indolente: dónde están las dificultades

Variante folicular / espectro encapsulado

- Las características nucleares de PTC debe ser inequívoca y suficientemente desarrollada; la atipia focal no basta.
- La lesión encapsulada no invasiva cae fuera del carcinoma invasivo (NIFTP).
- La forma encapsulada invasiva se alinea mejor con el espectro folicular RAS-like que con el PTC infiltrativo clásico.
- La OMS recomienda revisar de forma extensa el tumor si las características nucleares son demasiado "perfectas" para NIFTP.

Variante oncocítica

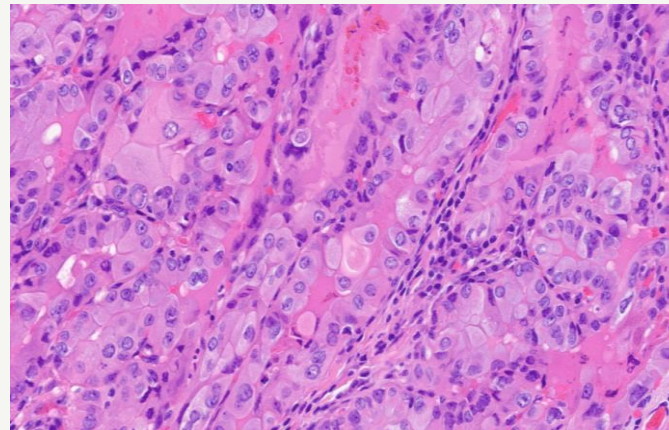
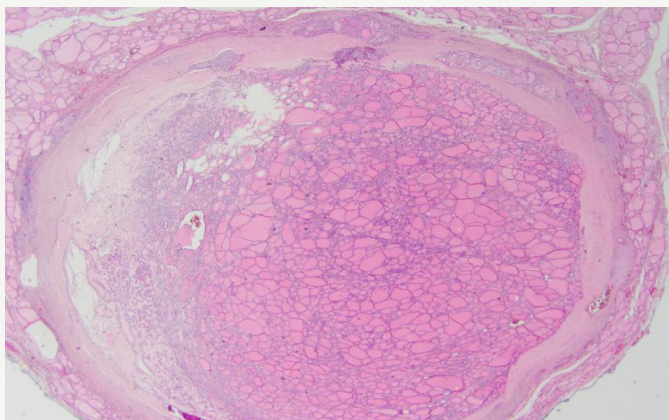
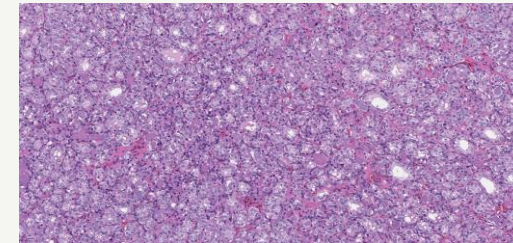
- El citoplasma oncocítico no sustituye a las características nucleares de PTC; debe coexistir con ella.
- Diferencial principal: adenoma/carcinoma oncocítico del espectro folicular.
- El término "oncocítico" es preferible a "Hürthle" en terminología actual.
- La presencia de rasgos papilares sin núcleo de PTC no autoriza el diagnóstico de PTC.

NIFTP: criterios recordatorio

Encapsulado/delimitado, patrón folicular, sin papilas bien formadas o como mucho <1% de papilas verdaderas.

Sin cuerpos de psammoma, <30% sólido/trabecular/insular.

Sin necrosis tumoral ni alta actividad mitótica.



Qué añade la OMS 2022

Acepta NIFTP en pediátricos, subcentimétricos y tumores oncocíticos. BRAF V600E debe excluir NIFTP.

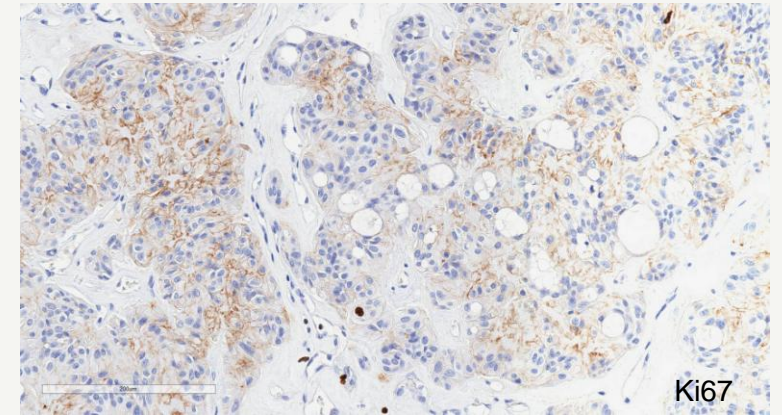
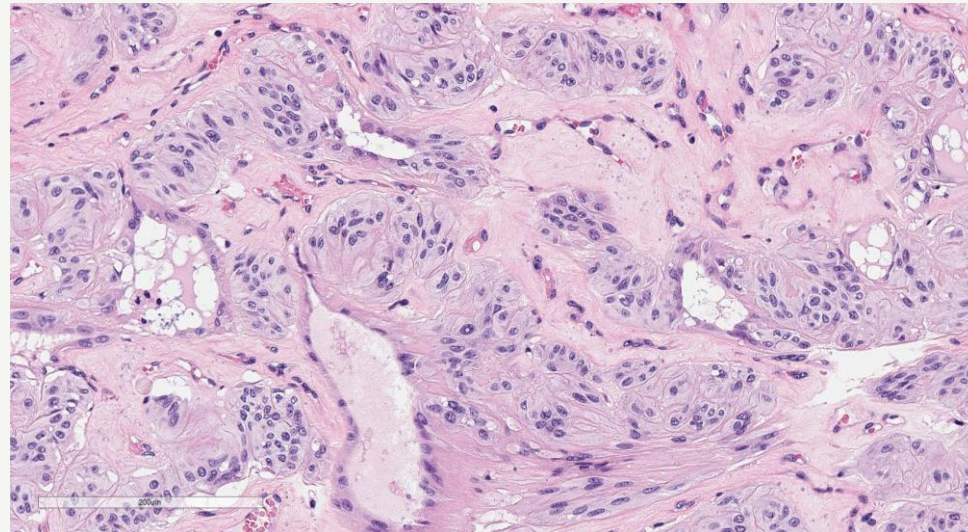
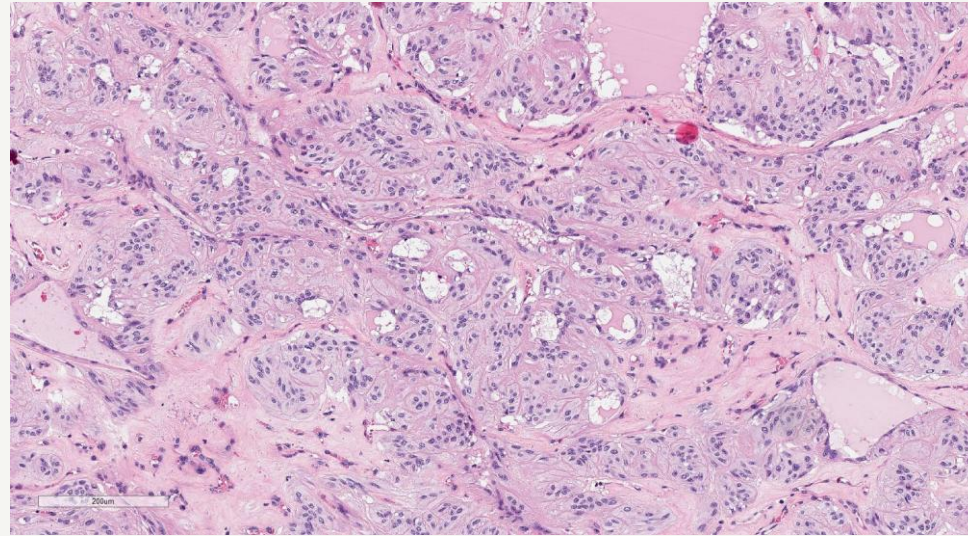
Regla práctica

Arquitectura folicular + nuclearidad dudosa = pensar antes de etiquetar como PTC.

Subtipos de perfil más indolente

Tumor trabecular hialinizante

- * Considerado **tumor de bajo potencial maligno / incierto** según series.
- * La mayoría: curso **indolente**.
- * Ki-67 membranoso = pista diagnóstica clave.
- * Fusión más característica: **PAX8-GLIS3** (también descritas variantes con GLIS1)



Subtipos con mayor agresividad: lo que conviene reconocer de entrada

Células altas

≥30% de células con relación altura/anchura ≥3:1; suele ser BRAF-like y se asocia a peor comportamiento.

Sólido / trabecular

Exige núcleos PTC inequívocos; si dominan rasgos de alto grado o falta nuclearidad, entrar en PDTC diferencial.

Correlatos moleculares que conviene recordar

Células altas → BRAF-like con frecuencia elevada de BRAF V600E.

Sólido/trabecular → mayor enriquecimiento de RET/NTRK en algunos contextos.

Esclerosante difuso → RET más frecuente; BRAF menos constante.

Hobnail → BRAF y coalteraciones de progresión (TERT, TP53, PIK3CA).

Hobnail

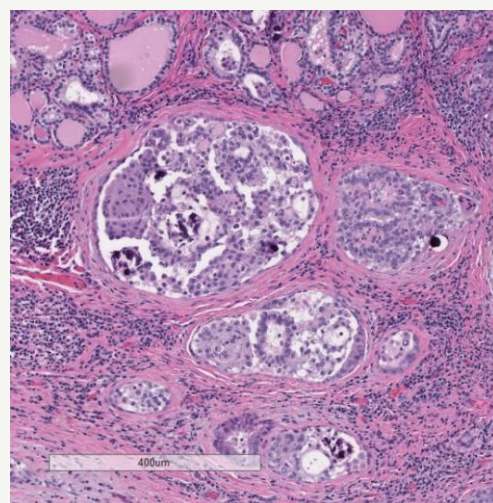
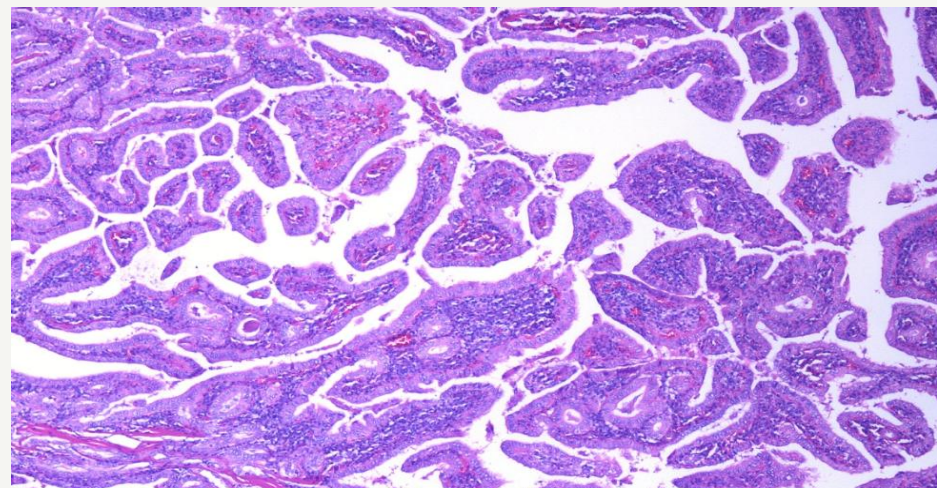
Arquitectura micropapilar/apical prominente; se asocia a progresión y a peor pronóstico.

Warthin-like

No necesariamente agresiva; evitar confundir infiltrado o metaplasia con variante de mal pronóstico.

Esclerosante difuso

Más típica de pacientes jóvenes; frecuente asociación con RET y mayor carga ganglionar.



Células altas: criterio, reproducibilidad y dificultades diagnósticas

Criterios que deben constar

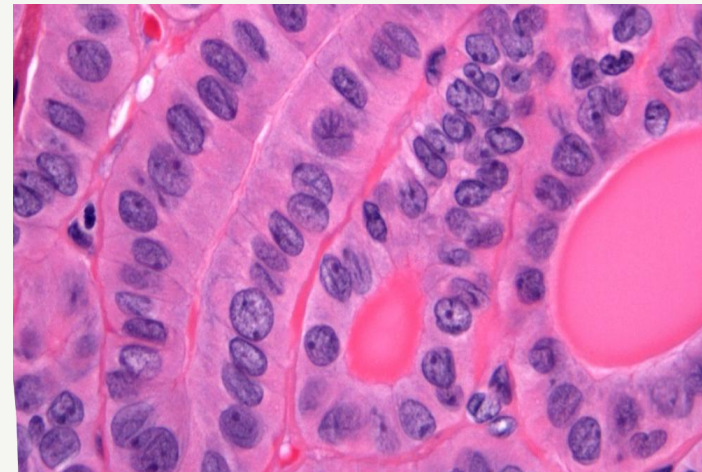
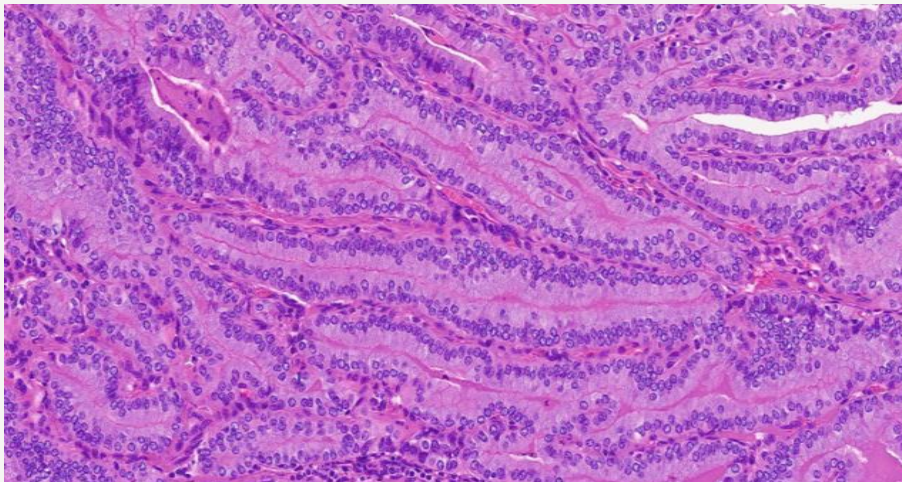
- Células al menos 3 veces más altas que anchas.
- Umbral $\geq 30\%$ del tumor.
- Núcleos de PTC bien desarrollados.
- Suele coexistir citoplasma denso, eosinófilo y membranas definidas.

Pitfalls frecuentes

- Sobreestimar focos mínimos de células altas en un PTC clásico.
- Confundir cambios oncocíticos con células altas verdaderas.
- Aplicar umbrales subjetivos sin estimación porcentual razonada.
- Usar células altas como sinónimo de “agresivo” sin integrar estadio y alto grado.

Qué conviene informar

- Subtipo células altas cuando se cumplen criterios completos.
- Si el componente es minoritario pero relevante, describirlo en comentario.
- Añadir coexistencia de necrosis/mitosis si hay sospecha de alto grado.



Hobnail y sólido/trabecular: principal fuente de sobreinterpretación

Hobnail

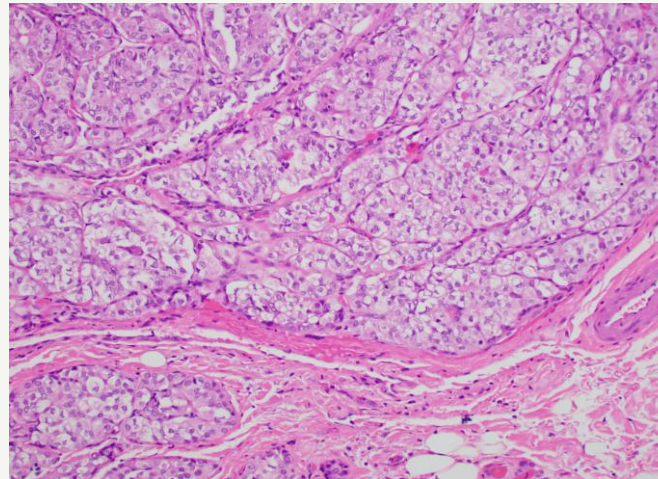
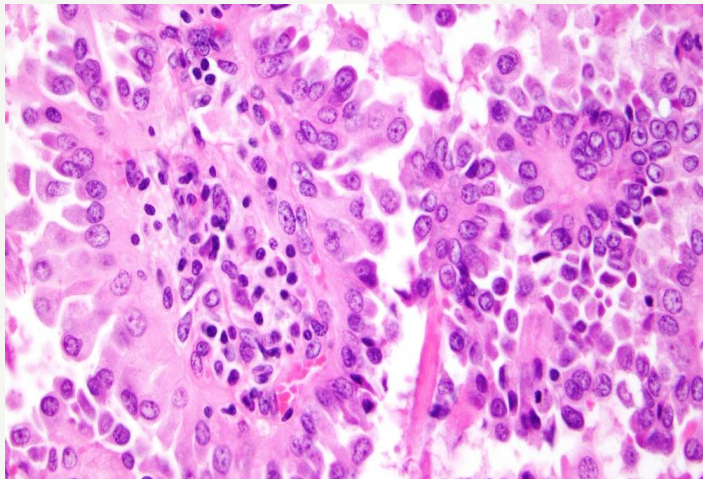
- Buscar células con protrusión apical, pérdida de cohesión y patrón micropapilar/apical convincente.
- No diagnosticar por cambios focales en áreas degenerativas o artefactadas.
- La literatura clásica usó >30% como umbral; la clasificación OMS actual pone más peso en reconocer una morfología hobnail auténtica y clínicamente significativa.
- Si coexisten necrosis, alta actividad mitótica o pleomorfismo franco, pensar en progresión a alto grado.

Sólido / trabecular

- Solo mantener dentro de PTC si las características nucleares son inequívocas de papilar.
- El diferencial clave es con PDTC: patrón sólido/insular/trabecular + alto grado + pérdida de rasgos PTC.
- La arquitectura sólida aislada no basta para reclasificar el tumor fuera del espectro papilar.

Puntos importantes

- El porcentaje de células hobnail no predice por sí solo el pronóstico.
- La presencia de arquitectura sólida obliga a revisar núcleos, mitosis, necrosis y contexto.



Marco actual del alto grado en tumores derivados de célula folicular



DHGTC incluye

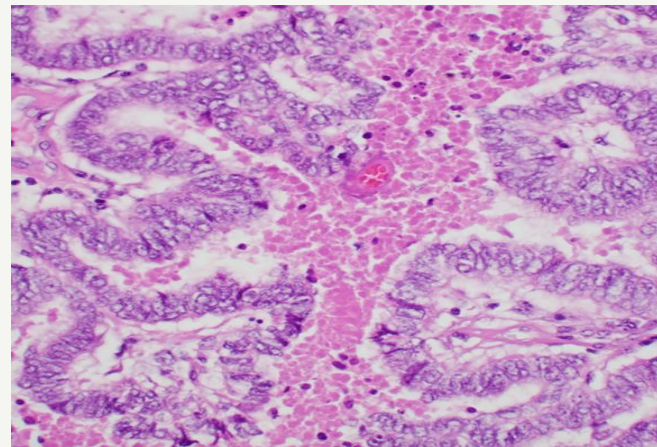
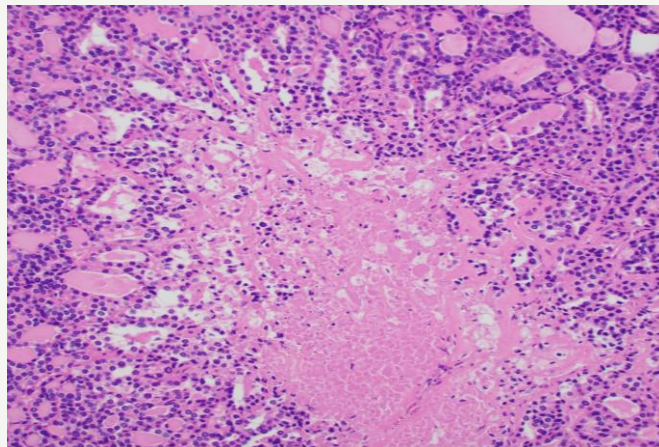
- Alto grado PTC
- Alto grado FTC
- Carcinoma oncocítico de alto grado
- Mantiene arquitectura/citología diferenciada de base.

Definición

- Aumento del recuento mitótico y/o necrosis tumoral inequívoca.
- Sin transformación anaplásica.
- Retención de identidad histológica diferenciada.

Diferencial conceptual imprescindible

- PDTC: definido por criterios de Turín.
- ATC: pérdida marcada de diferenciación / fenotipo anaplásico.
- El alto grado no equivale por sí solo a ATC.



Alto grado PTC: criterios operativos y errores frecuentes

Criterios a documentar

Rasgos nucleares PTC convincentes.

Mitosis ≥ 5 por 2 mm² y/o necrosis tumoral.

Ausencia de morfología anaplásica.

Describir subtipo de base, patrón de invasión y contexto histológico.

La OMS aconseja cuantificar en el hot spot.

Qué lleva a sobrediagnóstico

Necrosis post-PAAF o degenerativa en nódulos grandes.

Pseudo-necrosis no viable sin restos nucleares típicos.

Recuento mitótico no estandarizado o en “hot spots” no convertidos a mm².

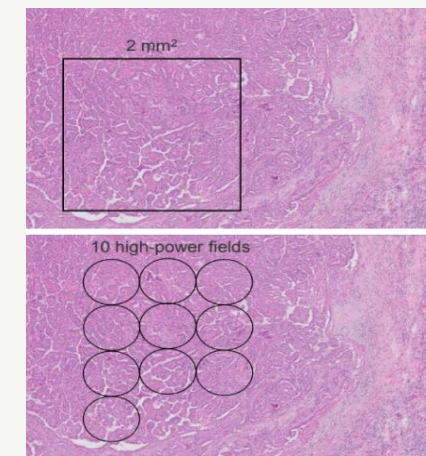
La necrosis tumoral verdadera requiere debris cariorrexis y/o contornos cél. fantasmas.

Diferencial imprescindible

PDTC cuando domina patrón insular/sólido/trabecular con criterios de Turín.

ATC si se pierde arquitectura y aparece fenotipo anaplásico difuso.

Extensión local agresiva o pleomorfismo no equivalen por sí solas a anaplásico si el contexto no acompaña.

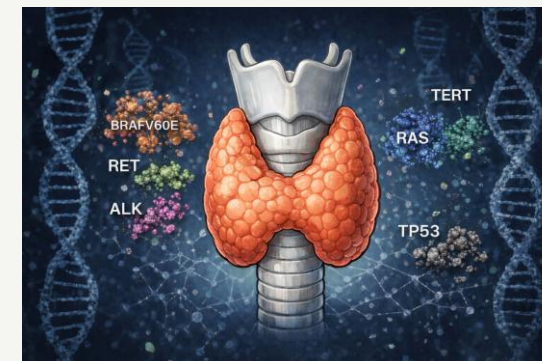


La necrosis tumoral verdadera pesa probablemente más en pronóstico que la mitosis focal aislada, aunque ambas siguen siendo equivalentes para el criterio formal OMS.

Integración molecular: qué aporta al patólogo

BRAF V600E	Muy habitual en PTC clásico y tall cell; define fenotipo BRAF-like, se asocia a menor diferenciación tiroidea y a actividad terapéutica en enfermedad avanzada. Valor pronóstico independiente: controvertido.
RAS	Propio del espectro folicular / encapsulado; ayuda a entender IEFVPTC, NIFTP y tumores RAS-like.
RET / NTRK / ALK	Subgrupos fusionados, más frecuentes en algunos contextos histológicos; biomarcadores con clara accionabilidad.
TERT / TP53	Marcadores de progresión, dediferenciación y verticalidad en alto grado; más útiles en enfermedad avanzada que en el PTC convencional.
Inmunohistoquímica	PAX8 monoclonal MRQ-50 para origen folicular. BRAF V600E. La molecular en PAAF puede apoyar la evaluación preoperatoria del riesgo y el triaje terapéutico.

La biología molecular no sustituye a la morfología: la refuerza cuando existe agresividad, duda clasificatoria o posibilidad terapéutica.



Tipo de cáncer /
Mutación

Papilar (CPT)

Medular (CMT)

Folicular (CFT)

Anaplásico (CAT)

RET/PTC

+

+

-

+

RAS

-

+

+

+

BRAF V600E

+

-

-

+

PAX8-PPAR γ

-

-

+

+

NTRK

+

-

-

+

MET

+

-

-

-

CDKN1B

-

+

-

-

TERT

-

-

-

+

TP53

-

-

-

+

PTEN

-

-

-

+

ALK

-

-

-

+

PIK3CA

-

-

-

+

EIF1AX

-

-

-

+

Algoritmo práctico para la rutina diagnóstica

1 ¿Hay núcleos de papilar inequívoco?
Sí no, volver diferencial folicular / oncocítico / lesión indeterminada.

2 ¿Qué arquitectura predomina?
Papilar, folicular, sólida/trabecular, oncocítica, difusamente esclerosante...

3 ¿Existe un subtipo reconocible?
Células altas, hobnail, solido/trabecular, variante oncocítica, etc.

4 ¿Hay alto grado real?
Mitosis por 2mm² y necrosis tumoral, no solo “aspecto agresivo”.

5 ¿Precisa estudio molecular?
Alto grado, enfermedad avanzada o información con impacto terapéutico.

Cómo trasladarlo al informe anatomopatológico

Conviene detallar

Tipo y subtipo histológico cuando sea reconocible y reproducible.

Presencia de componente de células altas u otros patrones relevantes si alcanzan entidad diagnóstica o comentario cualitativo.

Rasgos de alto grado: recuento mitótico en hot spot, necrosis tumoral y ausencia/presencia de morfología anaplásica.

Comentario molecular solo cuando tenga implicación clínica real.

Ejemplo de informe

“Carcinoma papilar de tiroides, subtipo células altas. Se identifican áreas con necrosis tumoral y actividad mitótica aumentada ($\geq 5/2$ mm²), compatible con rasgos de alto grado.”

En un escenario de enfermedad avanzada, puede considerarse correlación con alto grado PTC / DHGTC en el contexto apropiado.”

Evitar

- Etiquetas inespecíficas como “tumor agresivo” sin soporte morfológico.
- Llamar anaplásico a todo tumor con pleomorfismo focal.
- Omitir necrosis/mitosis cuando justifican un cambio conceptual.

Mensajes para llevarse a casa

- 1 Reconocer el subtipo de PTC sigue siendo útil porque cambia el pronóstico.
- 2 Células altas, hobnail y solido/trabecular requieren criterios estrictos; evitar impresiones globales.
- 3 El alto grado se diagnostica con mitosis y/o necrosis sobre un tumor todavía identificable como diferenciado.
- 4 La molecular aporta más valor en alto grado, progresión y enfermedad avanzada que en el PTC convencional sin complicaciones.
- 5 La OMS 2022 y su lectura morfo-molecular ayudan a evitar dos errores simétricos: banalizar tumores agresivos y sobrediagnosticar agresividad donde no la hay.

Gracias

Bibliografía seleccionada

- Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors. *Endocrinol Metab.* 2022;37:703-718.
- Hernandez-Prera JC, Riddle N, Gonzalez RS, Asa SL. Updates From the 5th Edition of the World Health Organization “Blue Book”. *Arch Pathol Lab Med.* 2025;149:1114-1135.
- Ruz-Caracuel I, Alonso-Gordoa T, Hernández S, et al. SEAP-GETNE consensus on prognostic and predictive molecular biomarkers in thyroid cancer. *Rev Esp Patol.* 2026;59:100859.
- Jung CK, Harahap AS. Diagnostic Challenges, Prognostic Assessment, and Treatment Strategies in High-Grade Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab.* 2025;40:830-850.
- Riesco-Eizaguirre G. BRAF V600E in thyroid cancer: navigating prognostic uncertainty and therapeutic opportunity. *Eur Thyroid J.* 2025;14:e250225.
- Spyroglou A, Kostopoulos G, Tseleni S, et al. Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2022;14:2785.
- Kholová I, Haaga E, Ludvik J, et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP). *Diagnostics.* 2022;12:250.