

RECOMENDACIONES DEL CLUB IBÉRICO DE PATOLOGÍA ENDOCRINA DE LA SEAP

Introducción

José Manuel Cameselle-Teijeiro, coordinador del club

Correspondencia: josemanuel.cameselle@usc.es

En un reciente editorial de la Revista Española de Patología¹, el Dr. Miguel Ángel Piris destacaba la necesidad de contar con guías de consenso para el diagnóstico de procesos complejos y cómo las guías de práctica clínica son esenciales para la realización de nuestro trabajo. El patólogo desempeña un papel central en el proceso del diagnóstico y su actividad implica una compleja integración de datos clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. Como se recogía en dicho artículo, las guías son recomendaciones que buscan optimizar la asistencia, consolidando el grado de conocimiento existente en un área precisa. Con estas premisas y siguiendo las directrices del Libro Blanco, nuestro Club Ibérico de Patología Endocrina ha elaborado dos nuevas propuestas para el manejo de las muestras y la elaboración del informe diagnóstico estandarizado en patología tiroidea y de las glándulas paratiroides.

Para ello, se ha contado con un grupo de expertos que han tratado de identificar las preguntas a contestar en el informe anatomopatológico y cuál debería ser el manejo de las muestras para obtener dichas respuestas de manera coste-efectiva. La revisión de la literatura trató de asegurar unos protocolos actualizados basados en la evidencia científica, destinados a proporcionar información relevante para las decisiones clínicas. Estos protocolos han incluido consideraciones generales sobre nuevas entidades clínico-patológicas no recogidas en la Clasificación Internacional de la OMS², aspectos prácticos para el manejo de las piezas macroscópicas, datos inmunohistoquímicos, moleculares y también sobre la estadificación tumoral. Debido a que en los informes de tipo narrativo es frecuente la omisión de alguno o varios datos esenciales^{3,4} se ha propuesto un formato sinóptico que también puede ser utilizado como lista de verificación. Finalmente, el borrador se sometió a revisión crítica y aprobación por los patólogos y residentes del Club Ibérico de Patología Endocrina.

Dado que durante la realización de estos trabajos han surgido nuevas propuestas, estamos seguros de que nuestro Club podrá ofrecer en breve, textos adicionales que puedan contribuir a facilitar y optimizar nuestro trabajo cotidiano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piris Pinilla MA. Guías de consenso, una necesidad para el trabajo cotidiano. *Rev Esp Patol.* 2014;197-8.
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Isidro ML, Lugo G, Fidalgo O, García-Arias S. Adequacy of pathology reports of specimens from patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pathol.* 2012;23:215-20. 50.
4. Lam E, Vy N, Bajdik C, Strugnell SS, Walker B, Wiseman SM. Synoptic pathology reporting for thyroid cancer: a review and institutional experience. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:1073-9.

Patología de la glándula tiroides. Propuesta para el manejo de las muestras y la elaboración del informe diagnóstico estandarizado.

José Manuel Cameselle-Teijeiro^{1*}, Catarina Eloy², Ihab Abdulkader¹, Xavier Matías-Guiu³, Manuel Sobrinho-Simões²

1 *Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.*

2 *Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), Oporto, Portugal.*

3 *Departamento Patología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, IRBLleida, Lleida, España.*

Correspondencia: josemanuel.cameselle@usc.es

I. CONSIDERACIONES GENERALES

Es necesario que el informe anatomopatológico de los tumores de la glándula tiroides sea preciso y completo debido a que muchas características histológicas afectan a la clasificación, estadificación y el pronóstico, influyendo directamente en las decisiones clínicas. Por las mismas razones, es esencial que un patólogo experto participe como un miembro fundamental en los equipos multidisciplinares locales para el cáncer de tiroides¹. En este texto se describen recomendaciones genéricas y específicas para el manejo de las muestras de patología quirúrgica tiroidea y la elaboración del informe final. Estas orientaciones recogen las directrices más ampliamente aceptadas¹⁻⁴. No obstante, algunas recomendaciones dependerán de las preferencias de cada institución y es previsible que algunos datos ahora opcionales, p. ej. ciertos datos moleculares, se incorporen de forma rutinaria a los informes anatomopatológicos en un corto plazo.

Previamente a la cirugía tiroidea, la mayoría de las lesiones tiroideas deberían haber tenido una citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)¹. El informe de PAAF debería incluir las categorías diagnósticas del sistema de Bethesda para la citopatología tiroidea⁵. Algunos tests de diagnóstico citológico-molecular pueden ayudar a establecer la probabilidad de malignidad⁶ o detectar malignidad^{7,8} y mejorar las decisiones sobre los pacientes con nódulos tiroideos. Aunque el coste-efectividad de los tests de diagnóstico citológico-molecular está en discusión, es previsible que las técnicas de secuenciación de nueva generación mejoren la sensibilidad y disponibilidad de estos estudios^{9,10}.

Está documentada la variación inter-observador al evaluar la histopatología tiroidea^{11,12} y puede ser necesaria experiencia¹ para reconocer algunas características relacionadas con el pronóstico^{13,14}. Por ello, los patólogos implicados en el diagnóstico de los tumores tiroideos deben tener dedicación especial a la patología tiroidea o disponer de una red de apoyo que le permita revisar su patología¹.

Los tumores tiroideos deben ser diagnosticados de acuerdo con los criterios de la OMS¹⁴. Algunos subtipos tumorales descritos con posterioridad como la variante de carcinoma papilar con células en clavo (hobnail variant)¹⁵⁻¹⁷ y el carcinoma tiroideo con elementos tumorales de la familia Ewing/PNET (CEFTE)^{18,19}, merecen consideración por su relación con el pronóstico. En caso de necesidad, se recomienda utilizar el algoritmo de la denominada "propuesta de Turín" para diferenciar entre carcinoma folicular ampliamente invasivo, carcinoma pobremente diferenciado y la variante sólida del carcinoma papilar²⁰⁻²². Dicho algoritmo de diagnóstico es aplicable también a los tumores oncocíticos²³. Por su repercusión en el pronóstico, la presencia de $\geq 10\%$ áreas pobremente diferenciadas en un tumor diferenciado debe ser comunicada en el informe²⁴. En algunos tumores el grado va implícito con el tipo tumoral, no obstante, la especificación del índice mitótico (o porcentaje de Ki-67) y la presencia y cantidad de necrosis tumoral podría ser de interés^{23,20}. Para establecer una correlación con los hallazgos citológicos y/o con técnicas de imagen puede ser deseable incluir en el informe de algunas características tumorales secundarias como la metaplasia escamosa y/o mucinosa, el cambio de células claras, la presencia de cuerpos de psammoma u otras calcificaciones, la reacción desmoplásica y el depósito de amiloide^{2,3}.

Las piezas quirúrgicas deben ser manejadas e informadas de forma protocolizada¹⁻⁴. El estudio de secciones congeladas en biopsia intraoperatoria puede realizarse de forma ocasional para confirmar el diagnóstico de carcinoma papilar o para confirmar la afectación de ganglios linfáticos, pero no debe ser utilizada para diferenciar entre carcinoma folicular y adenoma folicular²⁵⁻²⁸.

II. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA Y SELECCIÓN DE BLOQUES PARA INCLUSIÓN.

El examen macroscópico de la muestra es un proceso sistematizado²⁻⁴ que registrará información sobre:

1. El procedimiento quirúrgico, cómo se recibió la muestra (p. ej. en fresco o fijada, intacta o previamente seccionada) y cómo está identificada. La pieza de hemitiroidectomía (lobectomía) generalmente se acompaña de tejido del istmo. La tiroidectomía casi total incluye en una lobectomía tiroidea, istmeotomía y una lobectomía contralateral de la que se dejan 1 o 2 g de tejido en el paciente. En las muestras de tiroidectomía subtotal, el informe debe especificar qué lóbulo se eliminó por completo o cuál parcialmente. La enucleación de nódulos tiroideos no es una práctica estándar pues puede ser inadecuada para el diagnóstico al impedir la evaluación de la interfase entre el tumor y el tejido adyacente.
2. Dimensiones (X x Y x Z en cm) y peso (en g).
3. Forma exterior, simetría, color y consistencia de la muestra; describir la presencia y apariencia de los tejidos extratiroideos (p. ej. rotura de la cápsula, posible tejido paratiroideo, ganglio linfático, músculo esquelético adherido, etc).
4. Descripción del tumor: número, localización, tamaño (X x Y x Z en cm), forma, consistencia, color, encapsulación, cambios secundarios (degeneración quística, fibrosis, calcificación, hemorragia) y la distancia de los márgenes quirúrgicos y/o superficie de la cápsula tiroidea. Al especificar la delimitación (infiltrante vs bien delimitado), si el tumor está bien delimitado debe especificarse la presencia o ausencia de cápsula. Debería detallarse el espesor de la cápsula tumoral si es >0.1 cm (más sospecha de malignidad). En el caso de múltiples tumores, cada tumor se describirá por separado. La distribución de la hemorragia y/o el cambio quístico en un patrón lineal sugiere el trayecto de la aguja de punción.
5. Características del tejido tiroideo que rodea al tumor; tumor multicéntrico, tejido normal, lesión nodular o proceso difuso.
6. Número y la apariencia de la glándula(s) paratiroides, si procede. Pintar con tinta de diferentes colores cada lóbulo y el istmo facilita la localización histológica de las lesiones, pero previamente debería inspeccionarse la superficie externa de la glándula tiroidea para identificar glándulas paratiroides (generalmente en la superficie posterior) y ganglios linfáticos (habitualmente cerca del istmo).
7. Disección de los ganglios linfáticos, si están incluidos. Los ganglios linfáticos ipsilaterales, de la línea media y contralaterales deben documentarse por separado. Deberá especificarse:
 - El tipo de disección (radical, radical ampliada, radical modificada o selectiva).
 - La presencia, apariencia y dimensiones del músculo esternocleidomastoideo, vena yugular, glándula submandibular y/o glándula parótida.

La existencia de una masa palpable (solitaria o adherida).

El tamaño y la localización de la invasión tumoral macroscópica de los tejidos blandos, músculo y la vena yugular junto con los ganglios linfáticos afectados.

El tamaño de las masas ganglionares (las masas >3 cm de diámetro deben ser consideradas como ganglios confluentes o como extensión a tejidos blandos).

Debe informarse la extensión tumoral periganglionar (extracapsular).

Deberá registrarse también si se ha realizado fotografía macroscópica, congelado muestra (p. ej. para el Banco de Tumores), o incluido material para microscopía electrónica, etc.

En las muestras de tiroidectomía o lobectomía, tras una fotografía y pintar la superficie externa, el procedimiento más recomendable para el examen macroscópico es comenzar por una hemisección coronal de la pieza seguido por secciones transversales de 2 a 3 mm de espesor^{4,29}. Con este método, la primera hemisección da rápidamente una imagen panorámica de la lesión, ideal para la segunda fotografía y permite luego tras la fijación, realizar las secciones transversales de forma dirigida. Cuando existen 2 nódulos en un lóbulo, la sección coronal permite visualizar más fácilmente si se trata de un nódulo único irregular o de 2 nódulos independientes. En caso de 2 nódulos cercanos debería incluirse de forma seriada el área más próxima a los nódulos para demostrar la relación entre ambos. En lesiones multinodulares, cada nódulo bien delimitado y/o de apariencia diferente debe ser considerado, a efectos de evaluación, como si fuera un nódulo único; si no hay nódulos bien definidos es mejor seleccionar los de mayor tamaño y/o algo diferentes para incluirlos de la misma forma que si se tratase de un nódulo único. En el bocio difuso deberán incluirse principalmente las áreas heterogéneas (fibrosas, hiperémicas, etc).

El número de secciones incluidas para examen histológico puede variar en función de los recursos disponibles, el interés académico o la práctica privada. Como recomendación para el estudio microscópico fiable de las diferentes lesiones tiroideas, en la tabla 1 se detallan el número de bloques (casetes) que deberían incluirse para examen histológico^{4,29}. En las lesiones encapsuladas, la evaluación microscópica para detectar invasión capsular y/o vascular es esencial para distinguir entre adenoma y carcinoma^{14,30}. Por ello, con independencia del tamaño, idealmente, la cápsula tumoral entera debería ser remitida para examen histológico. Las secciones deberán ser perpendiculares a la cápsula tumoral (como los gajos de una naranja) para reducir los artefactos. Las lesiones pequeñas (≤ 20 mm de diámetro máximo) deben procesarse en su totalidad. Para reducir el número de bloques, cada sección debería incluir cápsula tumoral con una pequeña proporción (2 a 3 mm) de nódulo subyacente y del parénquima tiroideo adyacente; de esta forma pueden incluirse 2 o 3 secciones en cada casete (Figura 1). No obstante, la inclusión ideal puede no ser factible en algunos laboratorios y dado que se ha estimado que con 10 bloques se detectarían al menos el 97% de los carcinomas, se recomienda incluir un mínimo de 10 secciones, seleccionando especialmente las áreas de engrosamiento de la cápsula tumoral y con sospecha macroscópica de invasión^{25,31}. En los casos de carcinoma papilar es importante el muestreo del tejido tiroideo adyacente por la probabilidad de detectar otros focos de carcinoma que no son evidentes en el examen macroscópico.

III. DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos para tiroglobulina, calcitonina y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) es generalmente suficiente para tipificar la estirpe de la mayoría de los tumores tiroideos^{3,4,14}. En los casos muy infrecuentes de carcinoma medular negativo para calcitonina, la detección del RNA mensajero de la calcitonina mediante hibridación in situ y/o la utilización de anticuerpos contra el péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP) pueden ayudar al diagnóstico^{32,33}. Debido a la fácil difusión de la tiroglobulina, su determinación puede ser problemática en ocasiones, no obstante, la utilización adicional de anticuerpos para TTF-1, tiroperoxidasa, calcitonina, cromogranina y sinaptofisina suele ser suficiente para el diagnóstico. Se recomienda que el diagnóstico histológico de carcinoma medular sea confirmado mediante la positividad inmunohistoquímica para calcitonina¹⁴. Como con la tinción de hematoxilina-eosina puede ser difícil la identificación de la hiperplasia de células C, es mejor hacer el estudio en las áreas distantes al tumor utilizando la calcitonina¹⁴. Debido a las variaciones en la distribución de las células C en sujetos normales

parece razonable hablar de hiperplasia de células C, sólo cuando es bilateral y hay al menos 50 células C por campo microscópico de bajo aumento³⁴. En pacientes con riesgo de carcinoma medular, las muestras de tiroidectomía profiláctica deben ser incluidas en su totalidad y deberá realizarse la inmunotinción para calcitonina de todas aquellas lesiones sospechosas de ser hiperplasia de células C o carcinoma medular^{4,14}. Aunque se ha propuesto el uso marcadores inmunohistoquímicos (HBME-1, galectina-3, CITED1, CK19, TPO, etc.) para el diagnóstico diferencial de las neoplasias tiroideas, no existe ningún marcador aislado suficientemente sensible para proporcionar un diagnóstico definitivo de malignidad³⁵. El diagnóstico histomorfológico sigue siendo la piedra angular para clasificar las lesiones foliculares tiroideas^{14,35}.

El patrón de positividad nuclear para catenina- β es útil para confirmar el diagnóstico de las formas familiares y esporádicas de la variante cribiforme-morular de carcinoma papilar^{36,37}. En el contexto morfológico apropiado, la negatividad para la proteína PTEN en nódulos tiroideos sugiere descartar un síndrome tumor hamartoma-PTEN³⁸. El estudio inmunohistoquímico parece un método específico y sensible para la detección de la mutación *BRAF*^{V600E} en el carcinoma papilar y podría ser una alternativa rápida a las técnicas de biología molecular en la práctica diaria^{35,39}.

IV. DATOS MOLECULARES

La detección de la mutación somática del gen *BRAF*^{V600E} como marcador del pronóstico del carcinoma papilar es controvertido; no obstante, su determinación puede ser útil como diana terapéutica en carcinomas tiroideos agresivos que son refractarios al tratamiento con yodo radiactivo¹³. Estudios recientes indican que la mutación somática del promotor del gen *TERT* puede tener valor pronóstico para identificar los carcinomas tiroideos diferenciados de comportamiento más agresivo⁴⁰⁻⁴².

La determinación de reordenamientos *RET/PTC* en el carcinoma papilar y en algunos carcinomas de células de Hürthle con patrón de crecimiento sólido⁴³, así como la mutación somática de *RET* en el carcinoma medular avanzado constituyen marcadores predictivos de respuesta al tratamiento con inhibidores de *RET*⁴⁴. La determinación de mutaciones de *RET* en línea germinal es esencial para averiguar si se trata de un carcinoma medular de tipo familiar, lo cual es especialmente probable si hay hiperplasia de células C³⁴. Dicha determinación debe realizarse incluso en ausencia de historia familiar positiva¹.

En pacientes con la variante cribiforme-morular de carcinoma papilar tiroideo, especialmente en los casos multifocales y bilaterales, debería realizarse el estudio mutacional del gen *APC* en línea germinal para excluir una poliposis adenomatosa familiar³⁷. En el caso de múltiples nódulos tiroideos con negatividad inmunohistoquímica para la proteína PTEN debería realizarse el estudio mutacional del gen *PTEN* en línea germinal para excluir un síndrome tumor hamartoma *PTEN* (síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba)⁴⁵⁻⁴⁷.

V. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

La estadificación patológica debe realizarse utilizando la clasificación TNM de la International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC, 7ª edición)⁴⁸ (Tabla 2).

VI. INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

El informe anatomopatológico es esencial para el manejo postoperatorio del paciente. El formato sinóptico es más consistente, seguro, completo y fácil, en comparación con el estilo narrativo⁴⁹⁻⁵⁰. Además, el informe en formato sinóptico reduce el riesgo de errores de interpretación, es más rápido y facilita la comunicación e investigación^{49,50}. Se recomienda la transición del formato narrativo tradicional al formato sinóptico utilizando sistemas computerizados con menús desplegados que incluyan listas de validación predeterminadas⁵⁰. Entre tanto, para evitar errores u omisiones al realizar el informe anatomopatológico tradicional de tipo narrativo, el patólogo debería considerar los parámetros referidos en la lista de verificación propuesta en el anexo 1.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses. Este trabajo ha sido financiado parcialmente a través del proyecto PI12/00479 F.I.S.-FEDER (a JMC-T) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

Agradecimientos

Los autores agradecen la revisión y aprobación del presente artículo a los siguientes miembros del Club Ibérico de Patología Endocrina de la Sociedad Española de Anatomía Patológica: Teresa Aramendi Sánchez, Ignacio Arias-Camisón, M. Rosa Bella Cueto, Fco. Javier Caneiro Gómez, Neus Combalia Soriano, Luís Manuel Fernández Fernández, Silvia M. García Acuña, Mercedes Gómez Morales, Isabel Guerra Merino, Héctor Lázare Iglesias, Nuria Mancheño Franch, M. Dolores Martín Salvago, María Martino González, Pascual Meseguer García, Juan Luís Orradre Romeo, Andrés Pérez Barrios, Zulma S. Quintero Niño, M. Teresa Ribas Ariño, Teresa Rinaldi Catalá, Carlos Santonja Garriga, M. Nieves Saracibar Oyón, M. Pilar Troncoso Martínez y Jesús Alberto Veiga Barreiro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
2. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommended reporting format for thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:684-6.
3. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 10th ed. Elsevier Inc., New York, USA, 2011.
4. Nikiforov YE, Diddinger PW, Thompson LDR(eds) *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.
5. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:425-37.
6. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367:705-15.
7. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2092-8.
8. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1365-9.
9. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, Hodak SP, LeBeau SO, Ohori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules

- with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120:3627-34.
10. Le Mercier M, D'Haene N, De Nève N, Blanchard O, Degand C, Rorive S, Salmon I. Next-generation sequencing improves the diagnosis of thyroid FNA specimens with indeterminate cytology. *Histopathology*. 2015;66:215-24.
 11. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Harach HR, Kakudo K, LiVolsi VA, Rosai J, Sebo TJ, Sobrinho-Simoes M, Wenig BM, Lae ME. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1336-40.
 12. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, Wenig BM. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:736-44.
 13. Soares P, Celestino R, Melo M, Fonseca E, Sobrinho-Simões M. Prognostic biomarkers in thyroid cancer. *Virchows Arch*. 2014;464:333-46.
 14. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
 15. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior. *Hum Pathol*. 2013;44:320-8.
 16. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid*. 2014;24:958-65.
 17. Amacher AM, Goyal B, Lewis JS Jr, El-Mofty SK, Chernock RD. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma: a possible manifestation of high-grade transformation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:260-265.
 18. Eloy C, Cameselle-Teijeiro J, Vieira J, Teixeira MR, Cruz J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma of the thyroid with Ewing/PNET family tumor elements: a tumor of unknown histogenesis. *Int J Surg Pathol*. 2014;22:579-81.
 19. Eloy C, Oliveira M, Vieira J, Teixeira MR, Cruz J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma of the thyroid with ewing family tumor elements and favorable prognosis: report of a second case. *Int J Surg Pathol*. 2014;22:260-5.
 20. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, Copin MC, Carnaille B, Leteurtre E, Pattou F, Aubert S. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology*. 2014;64:263-73.
 21. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol*. 2010;23:1269-78.
 22. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1256-64.

23. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma: diagnostic implications and outcome. *Histopathology*. 2012;60:1045-51.
24. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1866-72.
25. Leteurtre E, Leroy X, Pattou F, Wacrenier A, Carnaille B, Proye C, Lecomte-Houcke M. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Am J Clin Pathol*. 2001;115:370-4.
26. Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch*. 2008;453:433-40.
27. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary? *Am J Surg Pathol*. 2013;37:282-6.
28. Cameselle-Teijeiro J. Biopsia intraoperatoria de tiroides. En: Gamboni E, Sánchez Marull R (ed). *Temas de actualización en citopatología: Biopsia y citología intraoperatoria*. Fascículo 9. SLAC: Sociedad Latinoamericana de Citopatología. Editorial Ascune Hnos. Buenos Aires; 2013, 3-11.
29. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. Mosby Elsevier Inc., Edinburgh, 2004.
30. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S10-8.
31. Lang W, Georgii A, Stauch G, Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1980;385:125-41.
32. Nakazawa T, Cameselle-Teijeiro J, Vinagre J, Soares P, Rousseau E, Eloy C, Sobrinho-Simões M. C-cell-derived calcitonin-free neuroendocrine carcinoma of the thyroid: the diagnostic importance of CGRP immunoreactivity. *Int J Surg Pathol*. 2014;22:530-5.
33. Castelblanco E, Gallel P, Ros S, Gatiús S, Valls J, De-Cubas AA, Maliszewska A, Yebra-Pimentel MT, Menarguez J, Gamallo C, Opocher G, Robledo M, Matias-Guiu X. Thyroid paraganglioma. Report of 3 cases and description of an immunohistochemical profile useful in the differential diagnosis with medullary thyroid carcinoma, based on complementary DNA array results. *Hum Pathol*. 2012;43:1103-12.
34. Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol*. 2014;25:21-9.
35. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:67-82.
36. Nakazawa T, Celestino R, Machado JC, Cameselle-Teijeiro JM, Vinagre J, Eloy C, Benserai F, Lameche S, Soares P, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma displaying poorly differentiated features. *Int J Surg Pathol*. 2013;21:379-89.
37. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, Ruíz-Ponte C, Soares P, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:134-42.

38. Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for PTEN can aid in the identification of patients with Cowden syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1505-11.
39. Ilie MI, Lassalle S, Long-Mira E, Bonnetaud C, Bordone O, Lespinet V, Lamy A, Sabourin JC, Haudebourg J, Butori C, Guevara N, Peyrottes I, Sadoul JL, Bozec A, Santini J, Capper D, von Deimling A, Emile JF, Hofman V, Hofman P. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: comparative analysis with three DNA-based assays. *Thyroid*. 2014;24:858-66.
40. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014;32:2718-26.
41. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Máximo V, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E754-65.
42. Wang N, Xu D, Sofiadis A, Höög A, Vukojević V, Bäckdahl M, Zedenius J, Larsson C. Telomerase-dependent and independent telomere maintenance and its clinical implications in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1571-9.
43. de Vries MM, Celestino R, Castro P, Eloy C, Máximo V, van der Wal JE, Plukker JT, Links TP, Hofstra RM, Sobrinho-Simões M, Soares P. RET/PTC rearrangement is prevalent in follicular Hürthle cell carcinomas. *Histopathology*. 2012;61:833-43.
44. Rajhbeharrysingh U, Taylor M, Milas M. Medical therapy for advanced forms of thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 2014;94:541-71. 1.
45. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid*. 2011;21:135-44.
46. Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, Frates MC, Huang SA. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:34-7.
47. Cameselle-Teijeiro J, Fachal C, Cabezas-Agrícola JM, Alfonsín-Barreiro N, Abdulkader I, Vega-Gliemmo A, Hermo JA. Thyroid pathology findings in Cowden syndrome. A clue for the diagnosis of the PTEN-hamartoma tumor syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2015 (in press).
48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer staging handbook*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, 111-122.
49. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol*. 2009;99:517-24.
50. Lam E, Vy N, Bajdik C, Strugnell SS, Walker B, Wiseman SM. Synoptic pathology reporting for thyroid cancer: a review and institutional experience. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:1073-9.

Tabla 1. Número de casetes recomendados para inclusión.

Bocio multinodular.	Deseable: 1 casete por cada 5 g de peso de la pieza, principalmente de áreas nodulares, con un máximo de 10 casetes por lóbulo y 2 de istmo (22 bloques de parafina en total). Mínimo: 1 casete por cada nódulo hasta 5 nódulos (5 bloques en total).
Bocio difuso.	Deseable: 1 casete por cada 5 g de peso de la pieza, principalmente de áreas heterogéneas, con un máximo de 10 casetes por lóbulo y 2 de istmo (22 bloques en total). Mínimo: 3 casetes por cada lóbulo y 1 de istmo (7 bloques en total).
Lesión sospechosa infiltrante o no encapsulada.	Si es ≤ 2 cm, hacer inclusión completa. Si es > 2 cm, 1 casete por cm de diámetro del tumor, principalmente de la interfase tumor-parénquima, las áreas heterogéneas y las zonas próximas a la cápsula tiroidea y/o margen quirúrgico.
Lesión única encapsulada.	Si es ≤ 2 cm, hacer inclusión completa. Si es > 2 cm: - Deseable: la cápsula entera con un mínimo de 0.5 cm de espesor para incluir la lesión, cápsula y el parénquima tiroideo adyacente. - Mínimo: 10 casetes de cápsula, principalmente de las zonas engrosadas, calcificadas, engrosadas y/o posible invasión.
Tiroides normal (sin lesión macroscópica ni historia de enfermedad oculta), p. ej. incidental en laringectomía.	1 casete por cm de longitud del lóbulo.
Tiroides sin lesión macroscópica pero con datos enfermedad oculta (p. ej. con metástasis ganglionar).	Deseable: incluir hasta que aparezca la lesión o inclusión total. Mínimo: 30 casetes.
Tiroidectomía profiláctica en casos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.	Deseable: inclusión total de la glándula. Mínimo: incluir los dos tercios superiores de cada lóbulo.

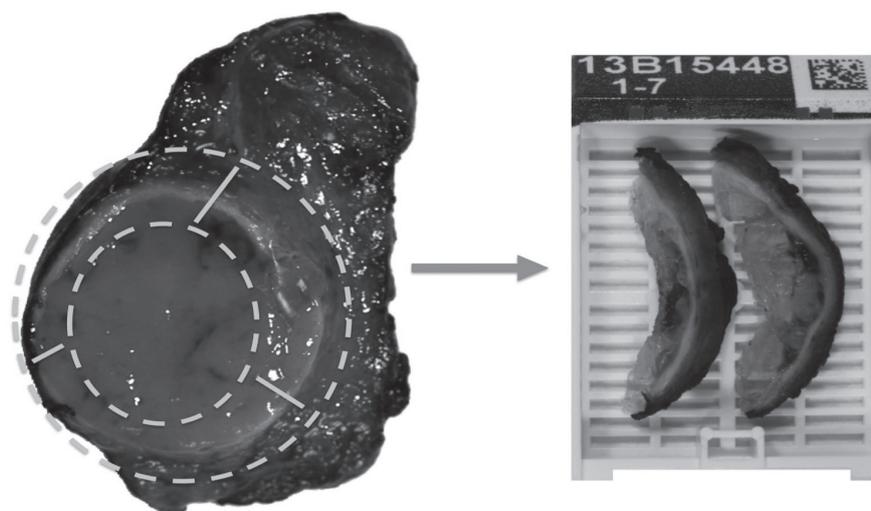


Figura 1. Representación de la selección de secciones de la cápsula tumoral incluyendo al menos 2 a 3 mm de tejido tumoral y parénquima tiroideo adyacente. Este procedimiento permite incluir dos o más secciones de la cápsula tumoral en un casete y economiza el muestreo de la lesión.

Tabla 2. Sistema de estadificación TNM de la UICC/AJCC para el carcinoma tiroideo (7ª edición).⁴⁸

T	Tumor primario	
T1	Tumor ≤2 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides	
T1a	Tumor ≤1 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides	
T1b	Tumor >1 cm pero ≤2 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides	
T2	Tumor >2 cm pero ≤4 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides	
T3	Tumor >4 cm de diámetro máximo limitado a la glándula tiroides o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (p.ej., extensión a músculo esternotiroideo o a tejidos blandos peritiroideos)	
T4a*	Tumor de cualquier tamaño que se extiende mas allá de la cápsula tiroidea e invade los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente laríngeo	
T4b*	Tumor que invade la fascia prevertebral o engloba la arteria carótida o vasos mediastínicos	
N	Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse	
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales	
N1a	Metástasis en el nivel VI (ganglio/s linfático/s pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/Delfiano)	
N1b	Metástasis a ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV, o V) o a ganglios retrofaríngeos o del mediastino superior (nivel VII)	
M	Metástasis a distancia	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden evaluarse	
M0	No metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	
Estadificación		
	Edad <45 años	Edad ≥45 años
	Estadio I	Estadio I
	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
	Estadio II	Estadio II
	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
		Estadio III
		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N1a, M0
		Estadio IV A
		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
		Estadio IV B
		T4b, cualquier N, M0
		Estadio IV C
		Cualquier T, cualquier N, M1

* Todos los carcinomas anaplásicos de tiroides se consideran como T4 (T4a: carcinoma anaplásico intratiroideo; T4b: carcinoma anaplásico con extensión extratiroidea macroscópica)

Anexo 1. Formato sinóptico de informe anatomopatológico para cáncer de tiroides (lista de verificación).

Nº INFORME:

Nombre _____ Sexo: H M
Fecha de nacimiento _____ Historia Clínica _____ Servicio _____
Médico _____ Fecha de recepción _____ Fecha del informe _____
Datos clínicos _____
PAAF (Bethesda) _____ BAG _____

TIPO DE MUESTRA:

Fresca Fijada Intacta Seccionada Peso ____ g. Dimensiones: LD ____ LI ____ I ____ LP ____
Tiroidectomía total Tiroidectomía casi total* Hemitiroidectomía derecha Hemitiroidectomía izquierda
Istmectomía Biopsia de tiroides Biopsia/resección de metástasis (definir localización)
Muestras adicionales (p.ej.: disección ganglionar) (especificar)

LOCALIZACIÓN DEL CARCINOMA:

Lóbulo derecho Lóbulo izquierdo Istmo Otra** (especificar)
Nº de tumores ____ Único Múltiple (m) Bilateral (m) Tipos histológicos diferentes (especificar)
Tamaño del tumor ____ mm (el mayor si son múltiples)

TIPO DE CÁNCER:

Carcinoma papilar

Clásico

Variante folicular de carcinoma papilar (VFCP)

VFCP Encapsulado

No invasivo

Sólo invasión cápsular

Invasión vascular..... Presente Nº de vasos Dudosa No identificada

VFCP No encapsulado

VFCP Difusa/multinodular

Microcarcinoma papilar (pT1a):

Único Múltiple (m)*** Bilateral (m) Indicar el diámetro exacto del tumor ____ mm

Fibrosis desmoplásica Células altas Columnar Células en clavo (hobnail)

Invasión vascular Infiltración de la cápsula tiroidea Patrón infiltrativo (no encapsulado)

Hallazgo incidental

Otras variantes de CP (especificar)

Variante oncocítica

Con un componente minoritario pobremente diferenciado ($\geq 10\%$ pero $< 50\%$)

Cuerpos de psammoma Otras calcificaciones

Carcinoma folicular

Mínimamente invasivo

Sólo invasión cápsular

Invasión vascular..... Presente Nº de vasos Dudosa No identificada

Ampliamente invasivo

Invasión vascular..... Presente Nº de vasos Dudosa No identificada

Variante oncocítica

Con un componente minoritario pobremente diferenciado (no anaplásico) ($\geq 10\%$ pero $< 50\%$)

Carcinoma pobremente diferenciado (más del 50% del tumor es pobremente diferenciado)

Tipo insular Variante oncocítica

Se identifica componente diferenciado (especificar)

Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Se identifica componente diferenciado (especificar

Carcinoma medular

Hiperplasia de células C Amiloide Calcificaciones

Otro tipo de neoplasia maligna (especificar

Invasión vascular.....Presente Nº de vasos Dudosa No identificada

Extensión:

Confinado en la glándula tiroidea (intratiroideo)

Extensión extratiroidea mínima (microscópica) más allá de la cápsula tiroidea, pero sólo en tejidos blandos peritiroideos y esternotiroideo (pT3)

Extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea en tejidos blandos subcutáneos, laringe, esófago o nervio recurrente laríngeo; o un carcinoma anaplásico que no se extiende más allá de la cápsula tiroidea (pT4a)

Extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea en la fascia prevertebral, vasos mediastínicos o englobando la arteria carótida, o un carcinoma anaplásico que se extiende más allá de la cápsula tiroidea (pT4b)

Márgenes de resección

Libre de tumor (R0) Distancia mínima _____ mm Tumor microscópico en el margen (R1)

Tumor macroscópico en el margen (R2) Localización/es del margen/es infiltrado/s _____

Ganglios linfáticos

Número total de ganglios linfáticos identificados _____ Localización (derecha, izquierda, centro) _____

Ganglios linfáticos del nivel IV Nº total _____ Nº positivos _____ (pN1a)

Otros ganglios linfáticos (localización) Nº total _____ Nº positivos _____ (pN1b)

Diámetro del ganglio afectado de mayor tamaño _____ mm Extensión tumoral extraganglionar

Metástasis a distancia

Confirmación anatomopatológica (pM1) (especificar localización.....)

PATOLOGÍA SIGNIFICATIVA ADICIONAL:

Ninguna Adenoma (nº, localización y tamaño _____)

Hiperplasia nodular Tiroiditis linfocítica Tiroiditis de Hashimoto Otras (especificar

GLÁNDULAS PARATIROIDES:

No Sí (especificar nº y localización.....)

Normal Anormal (especificar.....)

DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS:

Tiroglobulina Calcitonina TTF-1 Ki-67 _____ % Otros (especificar

DATOS MOLECULARES:

BRAF RET/PTC RET TERT Otros (especificar

Estadio: pT ____ pN ____ pM ____ R ____ SNOMED.....

Firma..... Fecha.....

* Debe indicarse en el informe si el tejido tiroideo es ectópico (mediastino, lingual, quiste tirogloso, teratoma).

** En caso de tiroidectomía subtotal indicar que lóbulo se extirpó de forma completa y cual se extirpó parcialmente.

*** En caso de microcarcinoma papilar múltiple especificar si es bilateral, el subtipo histológico de los tumores si hay más de uno y el diámetro del mayor.

Patología de las glándulas paratiroides. Propuesta para el manejo de las muestras y la elaboración del informe diagnóstico estandarizado.

Catarina Eloy¹, José Manuel Cameselle-Teijeiro²

¹ Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), Oporto, Portugal.
E-mail: celoy@ipatimup.pt

² Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España. Email: josemanuel.cameselle@usc.es

I. INTRODUCCIÓN

Esta guía contiene recomendaciones para el examen macroscópico y microscópico de lesiones tumorales y no tumorales de las glándulas paratiroides y la elaboración del informe final. En general, se recogen las directrices más ampliamente aceptadas¹. Algunas recomendaciones dependerán de las preferencias de cada institución y es previsible que ciertos datos hasta ahora opcionales, como p. ej. el estudio del gen *HRPT2* o la determinación de parafibromina en tumores paratiroides de potencial maligno incierto, puedan ser mandatorios en el futuro.

II. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA E INCLUSIÓN

Las muestras de biopsia y de extirpación de las glándulas paratiroides suelen ser fragmentos frágiles y de pequeñas dimensiones que deben de manipularse con delicadeza para evitar artefactos.

Debe anotarse la localización precisa del espécimen y si se trata de una biopsia o de toda una glándula. Se especificará también la localización ectópica (p. ej. intratiroidea en el lóbulo derecho, mediastino anterior, retroesofágica o en la pared del esófago), si hay numerosos focos de tejido paratiroideo distribuidos por el cuello (p. ej. en la paratiromatosis), o si se trata de una muestra de tejido paratiroideo trasplantado, en la que los grupos epiteliales infiltrando el músculo esquelético pueden simular un carcinoma.

Debe detallarse si la muestra ha sido recibida en fresco o en fijación así como el tipo de fijador.

Al evaluar y describir la muestra¹ se especificará:

- El peso de la glándula (mg), retirando cuidadosamente la grasa de alrededor y otros tejidos acompañantes si fuera preciso. En las biopsias debería mencionarse, si es posible, el porcentaje de glándula resecada según las estimaciones del cirujano. En lesiones de aspecto infiltrativo se conservará la relación de la glándula con el tejido circundante para poder evaluar la posible invasión de tejidos blandos.

Aunque la extensión obvia del tejido paratiroideo a los tejidos blandos es uno de los marcadores más importantes de malignidad, este fenómeno puede ser simulado por cambios degenerativos.

- Tamaño en tres dimensiones. Aunque el tamaño es esencial para identificar una glándula patológica, en algunos adenomas ("microadenomas")² y en raros casos de hiperplasia ("oculta")³ el diagnóstico sólo puede hacerse en el examen histológico.
- Color y consistencia. Los adenomas oxifílicos (oncocíticos) suelen tener un color caoba. El aspecto adiposo puede ser dominante en el adenolipoma. La hiperplasia de células claras suele tener una apariencia achocolatada.
- Presencia de cápsula, cuya integridad nos permite reconocer una glándula como completa.
- Adherencia a otras estructuras. En el momento de la cirugía, el carcinoma de paratiroides suele estar rodeado por una reacción fibrosa e infiltrar estructuras adyacentes por lo que su resección suele ser difícil.
- La presencia de áreas quísticas, hemorragia, necrosis y nodularidad.

Especificar si se toman secciones congeladas (p.ej. para tinciones de lípidos como el rojo O oleoso, etc.), improntas citológicas, o muestras para microscopía electrónica (en glutaraldehído). En comparación con el tejido paratiroideo normal, el contenido lipídico citoplasmático es menor en las muestras de hiperplasia y adenoma, en consonancia con los rasgos de hiperfunción que muestran en el examen ultraestructural. No obstante, el número de resultados discordantes no hace fiable la utilización de tinciones como el rojo O oleoso o el Sudán negro en casos concretos¹.

También debe registrarse si se hacen fotografías macroscópicas y si se congela parte de la muestra para posibles estudios complementarios o de investigación.

Todo el tejido paratiroideo debería ser incluido para examen histológico, excepto en el caso de glándulas muy grandes y sin sospecha de malignidad en las que como mínimo deberían incluirse 3 casetes⁴. Deberá especificarse el tejido incluido en cada casete.

III. INFORMACIÓN DIAGNÓSTICA

La mayoría de las lesiones de las glándulas paratiroides son benignas, principalmente hiperplasias y adenomas; por el contrario, el carcinoma de paratiroides es responsable de menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Los tumores paratiroides deben ser diagnosticados de acuerdo con los criterios de la OMS⁵.

Típicamente, el adenoma de paratiroides es una lesión encapsulada y muy celular, que en más de la mitad de los casos muestra tejido paratiroideo normal comprimido en la periferia. Puede combinar varios tipos celulares y mostrar cierta variación en el tamaño nuclear, pero la actividad mitótica es nula o muy ocasional. La distinción entre hiperplasia y adenoma de paratiroides se basa, en parte, en la constatación de lesión benigna en varias glándulas (hiperplasia) o en una sola glándula (adenoma) y en la determinación precisa del peso de cada glándula. Es importante la descripción individualizada de los hallazgos morfológicos observados en cada glándula, teniendo como base el peso y la inclusión total de los productos de exéresis quirúrgica o biopsia. De hecho, se considera que la existencia de un anillo de tejido paratiroideo normal alrededor de la lesión y la presencia de una segunda glándula paratiroides microscópicamente normal son la mejor evidencia de que una lesión paratiroidea es un adenoma y no una hiperplasia^{1,5}. Los adenomas dobles son muy raros y su diagnóstico solo puede confirmarse con fiabilidad tras normalización de la calcemia postsquirúrgica de forma permanente. Tampoco es posible distinguir de forma fiable entre hiperplasia primaria o secundaria basándonos exclusivamente en la morfología¹.

La diferenciación entre lesión benigna y maligna de las glándulas paratiroides puede ser difícil en ausencia de metástasis. El carcinoma de paratiroides suele acompañarse de hiperparatiroidismo con cifras muy elevadas de PTH, así como enfermedad esquelética y/o renal. Hay muy pocos casos de carcinoma no funcional. A diferencia del adenoma, el carcinoma suele mostrar un patrón microscópico trabecular, bandas de fibrosis, células fusiformes, figuras de mitosis, invasión capsular e invasión vascular. Los indicadores de malignidad más importantes son la invasión vascular, la extensión evidente a los tejidos blandos

y las figuras de mitosis frecuentes¹. La clasificación de la OMS⁵ ha recomendado que el diagnóstico de carcinoma de paratiroides se limite a aquellas lesiones que muestran evidencia inequívoca de invasión perineural, invasión vascular o penetración total de la cápsula acompañada de crecimiento en los tejidos adyacentes y metástasis. La dificultad para hacer una extirpación quirúrgica completa por la invasión de los órganos y/o tejidos adyacentes es importante para el diagnóstico. Así, la evaluación de las zonas de interfase entre el tejido paratiroideo y el tejido circundante es fundamental para el diagnóstico de benignidad o malignidad. En aquellos casos con algunos rasgos de carcinoma sin evidencia clara de invasión se ha propuesto el término de adenoma atípico (neoplasia de paratiroides de dudoso potencial maligno)⁶. Al igual que en otros órganos, la localización exacta del tumor y el estado de los márgenes quirúrgicos debe ser incluido en el informe anatomopatológico.

En la actualidad, el uso de la inmunohistoquímica y la patología molecular ayudan en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas y son determinantes en la identificación de las lesiones que se desarrollan en contextos hereditarios (véase más adelante). Para que los resultados de las técnicas de inmunohistoquímica y de patología molecular sean fiables y reproducibles, deben controlarse las condiciones de conservación y fijación de las muestras. La cuantificación del ADN no es útil para diferenciar entre adenoma y carcinoma de paratiroides dado que algunos adenomas son aneuploides y algunos carcinomas euploides^{1,5,6}.

IV. DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.

Las células paratiroides son positivas para citoqueratinas y PTH. La PTH es también positiva en la hiperplasia, el adenoma y en casi todos los carcinomas de paratiroides, siendo especialmente útil en casos de localización ectópica^{1,6}. La tinción para PTH es más intensa en el tejido paratiroideo normal que rodea al adenoma. La PTH permite distinguir una metástasis o infiltración por otros tumores. La cromogranina A es también positiva en la glándula paratiroides y puede ayudar al diagnóstico. En ciertos adenomas paratiroides, el patrón folicular con material de aspecto coloide puede simular tejido tiroideo, pero a diferencia de este último no hay cristales birrefringentes en la luz folicular⁷ ni reactividad para tiroglobulina y TTF-1⁵.

Aunque p53 es negativa en casos de hiperplasia, puede ser positiva en algunos adenomas con pleomorfismo nuclear⁸. La tinción para ciclina D1⁹ y galectina-3^{10,11} así como la pérdida de expresión de Rb¹² es muy común en carcinomas pero también se ha demostrado en mucha menor proporción en lesiones benignas. Aunque la tinción para p27 es positiva en las lesiones paratiroides benignas, se ha descrito negatividad en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4), secundaria a la mutación germinal del gen *CDKN1B*, que codifica la proteína p27(kip1)^{13,14}.

La actividad proliferativa (mitosis, AgNOR y Ki67) es mayor en los carcinomas que en los adenomas, pero la superposición de valores en adenomas y carcinomas no permiten utilizarlo como indicador aislado de malignidad^{5,10,11,15-18}. Así, mientras que un índice de Ki-67 >5% sugiere carcinoma de paratiroides, un índice bajo no lo excluye.

La tinción para parafibromina, una proteína codificada por el gen *HRPT2(CDC73)*, es negativa en casi todos los carcinomas paratiroides y positiva en todos los adenomas excepto en aquellos asociados al síndrome hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula^{11,19,20-24}. A pesar de los resultados discordantes⁶ atribuibles a los diferentes anticuerpos comerciales utilizados, diferentes metodologías y/o a los diferentes criterios de diagnóstico y evaluación, recientemente se ha propuesto que la parafibromina puede utilizarse como marcador de la mutación de *HRPT2*²⁰. Para ello se requiere la ausencia completa de tinción nuclear para parafibromina con presencia de positividad en células endoteliales y estromales (control interno positivo)²⁰⁻²³. Así evaluada, la parafibromina está siendo considerada un biomarcador de peor pronóstico en carcinomas paratiroides y un marcador de riesgo de recurrencia en tumores paratiroides atípicos que no cumplen totalmente criterios histológicos de malignidad (neoplasia de paratiroides de dudoso potencial maligno)^{20,23,25-27}.

Se ha postulado que el inmunofenotipo p27+, Bcl2+, Ki67-, mdm2+ es indicador de tumor paratiroideo no maligno²⁸. Más recientemente se ha indicado el uso de paneles de anticuerpos con PGP9.5, galectina-3, parafibromina, Bcl-2, Rb, p27 y/o Ki67^{24,29}, para el diagnóstico del carcinoma de paratiroides.

V. DATOS MOLECULARES

El gen *MEN1* codifica la proteína menina y su mutación germinal es responsable del síndrome de neoplasia múltiple tipo 1. Dicha mutación germinal está implicada en el desarrollo de la hiperplasia adenomatosa asimétrica (pseudoadenomatosa) de paratiroides^{5,30}, pero solo excepcionalmente se asocia a carcinoma paratiroideo³⁰. No obstante, casi un tercio de los adenomas de paratiroides tienen mutación somática del gen *MEN1*³¹⁻³⁴.

Aunque en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) hay hiperplasia pseudoadenomatosa de la glándula paratiroides, no se ha detectado participación del gen *RET* en las neoplasias esporádicas de la glándula paratiroides⁵.

Se ha encontrado la traslocación del gen *CCND1* (*PRAD1*), con sobreexpresión de la ciclina D1, en adenomas de paratiroides³⁵, pero no en carcinomas ni asociado a síndromes de hiperparatiroidismo familiar³⁰. Sin embargo, existen diferentes mecanismos implicados en la expresión inmunohistoquímica de la ciclina D1 no solo en adenomas, si no también en casos de hiperplasia y carcinomas de paratiroides^{9,32}. Estudios más recientes han demostrado una mayor prevalencia de amplificación del gen *CCND1* en carcinomas que en adenomas (71% versus 21%)³⁶.

Las mutaciones germinales del gen *HRPT2* (*CDC73*) son responsables del síndrome hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula (SHTM)⁵. En este síndrome hay hiperparatiroidismo primario por uno o dos adenomas no necesariamente sincrónicos (con frecuente cambio quístico)³⁷ y hasta un 15% de carcinomas de paratiroides³⁸. También se han descrito deleciones intragénicas de *HRPT2* a nivel germinal en casos de hiperparatiroidismo familiar aislado con adenomas y carcinomas de paratiroides³⁹. Mientras que en los adenomas esporádicos el porcentaje de mutaciones del gen *HRPT2*⁴⁰ es inferior al 1%, más del 70% de los carcinomas paratiroides esporádicos tienen mutaciones somáticas inactivadoras del gen *HRPT2*^{38,41}, por lo que la mutación de *HRPT2* apoya fuertemente el diagnóstico de carcinoma²⁰. Además, en todos los pacientes con carcinoma de paratiroides debería investigarse la mutación germinal de *HRPT2* dado que hasta un 20% de ellos tienen SHTM, incluso en ausencia de historia familiar^{38,42}.

VI. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Aunque no existe una clasificación TNM de la International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) para el cáncer de paratiroides, se ha propuesto^{1,43} utilizar el sistema de estadificación patológica reflejado en la tabla 1.

VII. INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

El informe en formato sinóptico es más consistente, seguro, completo y fácil, en comparación con el estilo narrativo⁴⁴. Además, el formato sinóptico reduce el riesgo de errores de interpretación, es más rápido y facilita la comunicación e investigación^{44,45}. Se recomienda la transición del formato narrativo tradicional al formato sinóptico utilizando sistemas computerizados con menús desplegables que incluyan listas de validación predeterminadas. Entre tanto, para evitar errores u omisiones al realizar el informe anatomopatológico tradicional de tipo narrativo, el patólogo debería considerar los parámetros referidos en la lista de verificación propuesta en el anexo 1.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la revisión y aprobación del presente artículo a los siguientes miembros del Club Ibérico de Patología Endocrina de la Sociedad Española de Anatomía Patológica: Ihab Abdulkader Nallib, Teresa Aramendi Sánchez, Ignacio Arias-Camisón, M. Rosa Bella Cueto, Fco. Javier Caneiro Gómez, Neus Combalia Soriano, Luís Manuel Fernández Fernández, Silvia M. García Acuña, Mercedes Gómez Morales, Isabel Guerra Merino, Héctor Lázare Iglesias, Nuria Mancheño Franch, M. Dolores Martín Salvago, María Martino González, Pascual Meseguer García, Juan Luís Orradre Romeo, Andrés Pérez Barrios, Zulma S. Quintero Niño, M. Teresa Ribas Ariño, Teresa Rinaldi Catalá, Carlos Santonja Garriga, M. Nieves Saracibar Oyón, M. Pilar Troncoso Martínez y Jesús Alberto Veiga Barreiro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. Elsevier Inc. , New York, USA, 2011.
2. Liechty RD, Teter A, Suba EJ. The tiny parathyroid adenoma. *Surgery*. 1986;100:1048-52.
3. Black WC, Haff RC. The surgical pathology of parathyroid chief cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 1970;53:565-79.
4. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Mosby , New York, USA, 2004.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
6. DeLellis RA. Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2008;19:221-5.
7. Wong KS, Lewis JS Jr, Gottipati S, Chernock RD. Utility of birefringent crystal identification by polarized light microscopy in distinguishing thyroid from parathyroid tissue on intraoperative frozen sections. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1212-9.
8. Kishikawa S, Shan L, Ogihara K, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Naito A, Kakudo K. Overexpression and genetic abnormality of p53 in parathyroid adenomas. *Pathol Int*. 1999;49:853-7.
9. Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C, Robinson RA. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 1999;12:412-6.
10. Bergero N, De Pompa R, Sacerdote C, Gasparri G, Volante M, Bussolati G, Papotti M. Galectin-3 expression in parathyroid carcinoma: immunohistochemical study of 26 cases. *Hum Pathol*. 2005;36:908-14.
11. Wang O, Wang CY, Shi J, Nie M, Xia WB, Li M, Jiang Y, Guan H, Meng XW, Xing XP. Expression of Ki-67, galectin-3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:2895-901.
12. Szijan I, Orlow I, Dalamon V, Vergani P, Danilowicz K, Mezzadri N, Cordon-Cardo C, Bruno OD. Alterations in the retinoblastoma pathway of cell cycle control in parathyroid tumors. *Oncol Rep*. 2000;7:421-5.
13. Georgitsi M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27(Kip1) and p18(INK4C)) mutations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:425-37.

14. Pardi E, Mariotti S, Pellegata NS, Benfini K, Borsari S, Saponaro F, Torregrossa L, Cappai A, Satta C, Mastinu M, Marcocci C, Cetani F. Functional characterization of a CDKN1B mutation in a Sardinian kindred with multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4). *Endocr Connect.* 2014. pii: EC-14-0116.
15. Tuccari G, Abbona GC, Guiffirè G, Papotti M, Gasparri G, Barresi G, Bussolati G. AgNOR quantity as a prognostic tool in hyperplastic and neoplastic parathyroid glands. *Virchows Arch.* 2000;437:298-303.
16. Erickson LA, Jin L, Wollan P, Thompson GB, van Heerden JA, Lloyd RV. Parathyroid hyperplasia, adenomas, and carcinomas: differential expression of p27Kip1 protein. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:288-95.
17. Erickson LA, Jin L, Papotti M, Lloyd RV. Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:344-9.
18. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. The role of prognostic markers (MiB-1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol.* 1997;10:12-7.
19. Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, Zhao P, Tretiakova MS, Korpi-Hyovalti E, Burgess JR, Soo KC, Cheah WK, Cao B, Resau J, Morreau H, Teh BT. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6629-37.
20. Gill AJ. Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2014;25:30-4.
21. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, Marsh DJ. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1140-9.
22. Howell VM, Gill A, Clarkson A, Nelson AE, Dunne R, Delbridge LW, Robinson BG, Teh BT, Gimm O, Marsh DJ. Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:434-41.
23. Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:426-33.
24. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg.* 2014;38:2845-54.
25. Sarquis MS, Silveira LG, Pimenta FJ, Dias EP, Teh BT, Friedman E, Gomez RS, Tavares GC, Eng C, De Marco L. Familial hyperparathyroidism: surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline HRPT2 mutations. *Surgery.* 2008;143:630-40.
26. Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, Kievit J, van Wezel T, Teh BT, Romijn JA, Morreau H. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24:688-97.
27. Cetani F, Banti C, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Miccoli P, Torregrossa L, Basolo F, Pelizzo MR, Rugge M, Pennelli G, Gasparri G, Papotti M, Volante M, Vignali E, Saponaro F, Marcocci C. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect.* 2013;2:186-95.

28. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, Dudas ME, Cordon-Cardo C, Shaha AR, Brennan MF, Singh B, Ghossein RA. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol.* 2003;34:54-64.
29. Erovic BM, Harris L, Jamali M, Goldstein DP, Irish JC, Asa SL, Mete O. Biomarkers of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2012;23:221-31.
30. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:491-502.
31. Shih RY, Fackler S, Maturo S, True MW, Brennan J, Wells D. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 with a classic germline mutation. *Endocr Pract.* 2009;15:567-72.
32. Alvelos MI, Mendes M, Soares P. Molecular alterations in sporadic primary hyperparathyroidism. *Genet Res Int.* 2011;2011:275802.
33. Alvelos MI, Vinagre J, Fonseca E, Barbosa E, Teixeira-Gomes J, Sobrinho-Simões M, Soares P. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012;168:119-28.
34. Cromer MK, Starker LF, Choi M, Udelsman R, Nelson-Williams C, Lifton RP, Carling T. Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1774-81.
35. Yi Y, Nowak NJ, Pacchia AL, Morrison C. Chromosome 11 genomic changes in parathyroid adenoma and hyperplasia: array CGH, FISH, and tissue microarrays. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47:639-48.
36. Zhao L, Sun LH, Liu DM, He XY, Tao B, Ning G, Liu JM, Zhao HY. Copy number variation in CCND1 gene is implicated in the pathogenesis of sporadic parathyroid carcinoma. *World J Surg.* 2014;38:1730-7.
37. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL. Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med.* 1987;107:54-60.
38. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:1722-9.
39. Korpi-Hyövälti E, Cranston T, Ryhänen E, Arola J, Aittomäki K, Sane T, Thakker RV, Schalin-Jäntti C. CDC73 intragenic deletion in familial primary hyperparathyroidism associated with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3044-8.
40. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5015-7.
41. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, Fleuren GJ, Robinson BG, Delbridge LW, Philips J, Nelson AE, Krause U, Hammje K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Marsh DJ, Morreau H, Teh BT. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet.* 2003;40:657-63.

42. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzero E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5583-91.
43. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer.* 1999;86:378-80.
44. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol.* 2009;99:517-24.
45. Lam E, Vy N, Bajdik C, Strugnell SS, Walker B, Wiseman SM. Synoptic pathology reporting for thyroid cancer: a review and institutional experience. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:1073-9.

Tabla 1. Sistema de estadificación para el carcinoma de paratiroides.

T		Tumor primario
	T1	Tumor ≤ 3 cm de diámetro máximo
	T2	Tumor > 3 cm de diámetro máximo
	T3	Tumor de cualquier tamaño con invasión de los tejidos blandos circundantes, tales como la glándula tiroides, planos musculares, etc.
	T4	Enfermedad masiva del compartimento central que invade la tráquea y esófago, o carcinoma de paratiroides recidivante
N		Ganglios linfáticos regionales
	Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en ganglio/s linfático/s regionales
M		Metástasis a distancia
	Mx	Las metástasis a distancia no pueden evaluarse
	M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
	M1	Evidencia de metástasis a distancia

Estadificación

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio IIIA	T3 N0 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N1 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Anexo 1. Formato sinóptico de informe anatomopatológico para lesiones de las glándulas paratiroides (lista de verificación).

Nº INFORME:

Nombre _____ Sexo: H M
 Fecha de nacimiento _____ Historia Clínica _____ Servicio _____
 Médico _____ Fecha de recepción _____ Fecha del informe _____

DATOS CLÍNICOS:

Sin datos Dificultad en la resección quirúrgica PTH sérica _____ Ca²⁺ sérico _____
 Historia familiar de tumores endocrinos (especificar)
 Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)
 Síndrome de hiperparatiroidismo y quistes de mandíbula
 Antecedentes de radioterapia en cuello Otros datos (especificar)
 Diagnóstico preoperatorio _____
 Diagnóstico intraoperatorio _____

1. CONDICIONES DE LA MUESTRA(S):

Preservación: Tejido fresco En formol Otro (especificar)
 Tiempo de isquemia fría: ____ horas Desconocido
 Integridad de la muestra: Intacta(s) Fragmentada(s)
 Referencia: Presente (especificar) Ausente

2. LOCALIZACIÓN Y TIPO DE MUESTRA(S):

Paratiroides superior derecha	<input type="checkbox"/> Biopsia incisional	<input type="checkbox"/> Paratiroidectomía
Paratiroides superior izquierda	<input type="checkbox"/> Biopsia incisional	<input type="checkbox"/> Paratiroidectomía
Paratiroides inferior derecha	<input type="checkbox"/> Biopsia incisional	<input type="checkbox"/> Paratiroidectomía
Paratiroides inferior izquierda	<input type="checkbox"/> Biopsia incisional	<input type="checkbox"/> Paratiroidectomía

Otra localización (especificar)
 Tejido paratiroideo trasplantado (especificar)
 Ganglios linfáticos Número total _____ Localización (especificar)

3. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA(S) (especificar para cada glándula):

Peso _____ mg Dimensiones ____ x ____ x ____ mm Color y consistencia (especificar)
 Superficie externa: Lisa Adherida a estructuras adyacentes (especificar)
 Sección de corte: Homogénea Uninodular (diámetro ____ mm) Multinodular Otros (especificar)
 Adherida a estructuras adyacentes (especificar)
 Número total de casetes _____ Inclusión total Inclusión parcial (especificar)

4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO (especificar para cada glándula):

Hiperplasia Hiperplasia/Adenoma
 Adenoma Adenoma oxifílico Lipoadenoma Adenoma atípico
 Carcinoma
 Patrón de crecimiento: Infiltrativo Expansivo Multinodular Trabecular Otro (especificar)
 Predominio de células oncocíticas: Sí No No se evalúa
 Predominio de células fusiformes: Sí No No se evalúa
 Bandas de fibrosis: Sí No No se evalúa
 Invasión linfovascular: Sí No No se evalúa
 Infiltración de tejidos blandos: Sí No No se evalúa

Infiltración de otros órganos: Si (especificar) No No se evalúa
Márgenes quirúrgicos: Libres (distancia mínima ____ mm) Infiltrados (especificar)
Afectación ganglionar:
 Si, hay _____ de ganglios positivos de un total de _____ ganglios linfáticos aislados
 No, no se evidencia afectación en los _____ ganglios linfáticos aislados
 No se evalúa

Estadio (edición _____): pT ____ pN ____ pM ____ R ____ SNOMED.....

Otros hallazgos:

Quiste paratiroideo Metástasis (especificar.....) Otros (especificar)

DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS (expresión):

PTH: Positivo Negativo No concluyente No evaluado

Ki-67: ____ % No concluyente No evaluado

Parafibrina: Positivo Negativo No concluyente No evaluado

p27: Positivo Negativo No concluyente No evaluado

Otros (especificar) Positivo Negativo No concluyente No evaluado
 No realizado

DATOS MOLECULARES (mutación):

MEN1: Positivo (especificar) Negativo No concluyente No evaluado

HRPT2: Positivo (especificar) Negativo No concluyente No evaluado

CCND1: Positivo (especificar) Negativo No concluyente No evaluado

Otro (s): Positivo (especificar) Negativo No concluyente No evaluado

No realizado

Comentario(s): _____

Firma..... Fecha.....