

**Cómo citar este artículo:**

Chávez-González L;
Montero-Molina AM; Rendón-
Garro D; Tarifa-Acosta D.
Métodos de anatomía
patológica en el diagnóstico
del cáncer de tiroides.
Revisión narrativa. MedEst.
[Internet]. 2026 [citado
acceso fecha]; 6:495.
Disponible en:
<https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/495>

Palabras Clave: Cáncer de
tiroides; Citología; Sistema
Bethesda;
Inmunohistoquímica;
Mutaciones genéticas;
Inteligencia artificial.

Keywords:

Thyroid cancer; Cytology;
Bethesda System;
Immunohistochemistry;
Genetic mutations; Artificial
intelligence.

**Autor para
correspondencia:**

lisandrochavez35@gmail.com
[m](mailto:lisandrochavez35@gmail.com)

Recibido: 28/01/2026

Aceptado: 05/08/2026

Publicado: 12/09/2026

Editor(es) a cargo:

MSc. Yuniel Rosales
Alcántara.

Traductor:

Lic. Meliza Maura Vázquez
Núñez.

Maquetador:

Yosvany Linares Hernández.

Métodos de anatomía patológica en el diagnóstico del cáncer de tiroides. Revisión narrativa

Pathological anatomy methods in the diagnosis of thyroid cancer. A narrative review

Lisandro Chávez González ^{1*} , Ana Margarita Montero Molina ² 

Dara Rendón Garro ¹  Daniel Tarifa Acosta ¹ 

¹ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Faustino Pérez. Matanzas. Cuba.

² Hospital Ginecobstétrico Provincial Docente "José Ramón López Tabrane", Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, con variantes histológicas de comportamiento y pronóstico diferentes. Identificar el tipo tumoral es fundamental para el manejo quirúrgico y la selección de terapias dirigidas. **Objetivo:** Revisar los métodos de anatomía patológica en el diagnóstico del cáncer de tiroides: citología aspirativa con aguja fina (CAAF), histología, inmunohistoquímica, estudios moleculares y su integración con patología digital e inteligencia artificial. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa con búsqueda estructurada de la literatura publicada entre enero de 2019 y diciembre de 2025 en PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron estudios originales, revisiones, guías y metaanálisis sobre diagnóstico citológico, histológico, inmunohistoquímico o molecular del cáncer de tiroides; se excluyeron reportes de caso aislados y publicaciones sin revisión por pares. Se identificaron 214 registros, 34 duplicados; se seleccionaron 63 artículos y se incluyeron 52 publicaciones. **Resultados:** La CAAF con estratificación Bethesda es la primera línea diagnóstica. La histología identifica variantes tumorales y evalúa factores pronósticos. La inmunohistoquímica diferencia tumores foliculares de medulares y confirma variantes agresivas. Los estudios moleculares detectan mutaciones y fusiones genéticas que orientan pronóstico y terapias dirigidas. La integración multimodal permite medicina de precisión. La patología digital e inteligencia artificial mejoran la interpretación morfológica y predicen mutaciones, aunque su validación clínica es limitada. **Conclusiones:** El diagnóstico del cáncer de tiroides requiere un enfoque multimodal que combine citología, histología, inmunohistoquímica y análisis molecular, integrados con patología digital e inteligencia artificial para optimizar la estratificación de riesgo y seleccionar terapias dirigidas.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm, comprising histological variants with distinct behaviors and prognoses. Identifying the tumor type is crucial for surgical management and the selection of targeted therapies. **Objective:** To review pathological methods for diagnosing thyroid cancer: fine-needle aspiration cytology (FNAC), histology, immunohistochemistry, and molecular studies, as well as their integration with digital pathology and artificial intelligence. **Methods:** A narrative review was conducted involving a structured search of literature published between January 2019 and December 2025 in PubMed, Scopus, and Web of Science. Original studies, reviews, guidelines, and meta-analyses regarding the cytological, histological, immunohistochemical, or molecular diagnosis of thyroid cancer were included; isolated case reports and non-peer-reviewed publications were excluded. A total of 214 records were identified (with 34 duplicates); 63 articles were selected, and 52 publications were included. **Results:** FNAC with Bethesda stratification serves as the first-line diagnostic approach. Histology identifies tumor variants and assesses prognostic factors. Immunohistochemistry distinguishes follicular from medullary tumors and confirms aggressive variants. Molecular studies detect mutations and gene fusions that guide prognosis and targeted therapies. Multimodal integration enables precision medicine. Digital pathology and artificial intelligence improve morphological interpretation and predict mutations, although clinical validation remains limited. **Conclusions:** Diagnosing thyroid cancer requires a multimodal approach combining cytology, histology, immunohistochemistry, and molecular analysis, integrated with digital pathology and artificial intelligence to optimize risk stratification and the selection of targeted therapies.

Los artículos de la **Revista MedEst** se comparten bajo los términos de la licencia de
Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional
Email: revmedest.mtz@infomed.sld.cu Sitio Web: www.revmedest.sld.cu



INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino, representando aproximadamente el 3 o 4 % de todos los tumores diagnosticados a nivel mundial ⁽¹⁾. En las últimas décadas, su incidencia ha mostrado un aumento sostenido, fenómeno atribuido en parte al mayor uso de técnicas de imagen de alta resolución, como la ecografía y la tomografía, que permiten la detección temprana de nódulos tiroideos pequeños ^(2,3). Sin embargo, estudios recientes sugieren que también existe un aumento real en la incidencia de tumores clínicamente relevantes, lo que indica la necesidad de un enfoque diagnóstico más preciso y basado en evidencia ^(4,5).

Los tumores de tiroides se clasifican principalmente según su origen celular y patrón de diferenciación. Los carcinomas derivados de células foliculares incluyen el carcinoma papilar, folicular y pobremente diferenciado, así como el carcinoma anaplásico, mientras que los derivados de células C (parafoliculares) corresponden al carcinoma medular ^(1,4). Esta clasificación tiene relevancia clínica, ya que cada tipo presenta diferencias significativas en comportamiento biológico, riesgo de recurrencia y respuesta al tratamiento. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el más frecuente, representando entre el 70 y el 80 % de todos los casos ⁽⁶⁾.

Generalmente se presenta en pacientes adultos jóvenes y muestra una predilección por la diseminación linfática regional. Sus variantes histológicas incluyen la clásica, de células altas, esclerosante difusa, sólida y folicular, cada una con características pronósticas distintas. Por ejemplo, la variante de células altas se asocia con un mayor riesgo de recurrencia, mientras que la variante esclerosante difusa es más frecuente en pacientes jóvenes y puede presentar invasión ganglionar significativa ^(6,7,8).

El carcinoma folicular (CF) constituye aproximadamente el 10-15 % de los cánceres de tiroides. Se caracteriza por la invasión capsular y/o vascular, siendo la diferenciación de un adenoma folicular benigno un desafío diagnóstico frecuente. Su patrón de diseminación suele ser hematógeno, lo que aumenta la probabilidad de metástasis a hueso y pulmón. La variante folicular del carcinoma papilar combina características morfológicas del CPT con arquitectura folicular, lo que puede dificultar su identificación en citología y requiere correlación histológica cuidadosa ^(9,10).

El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa alrededor del 3-5 % de los tumores tiroideos y se origina en las células C parafoliculares. Puede ser esporádico o familiar, asociado a síndromes de Neoplasia

Endocrina Múltiple 2A y 2B (MEN2A y MEN2B). La presencia de mutaciones germinales en el gen RET tiene implicaciones directas en el manejo clínico y en el abordaje familiar. El CMT puede producir calcitonina y otras hormonas, lo que permite la monitorización bioquímica y la identificación temprana de recurrencia ⁽¹¹⁾.

El carcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma anaplásico representan menos del 5 % de los casos, pero se caracterizan por una biología agresiva y mal pronóstico. El primero constituye una entidad intermedia entre los tumores diferenciados y los anaplásicos, mientras que el carcinoma anaplásico presenta rápida progresión, invasión local extensa y alta mortalidad. La identificación temprana de estas formas requiere una evaluación histopatológica exhaustiva y, en muchos casos, apoyo molecular ^(12,13).

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de tiroides incluyen exposición a radiación ionizante, antecedentes familiares de neoplasia tiroidea, síndromes genéticos específicos como MEN2 y predisposición genética hereditaria. La exposición a radiación en la infancia, incluso a dosis bajas, se asocia con mayor riesgo de carcinoma papilar, mientras que mutaciones germinales en RET predisponen al carcinoma medular familiar ^(5,14). La prevalencia de los subtipos histológicos ha cambiado en las últimas décadas, con un aumento relativo del carcinoma papilar y una disminución del carcinoma folicular, fenómeno atribuido a factores ambientales y a mejoras en la detección ^(38,41).

En este contexto, los métodos de anatomía patológica se han consolidado como la piedra angular del diagnóstico definitivo. La citología por aspiración con aguja fina permite la evaluación inicial de nódulos tiroideos, clasificando el riesgo mediante el Sistema Bethesda. La histología convencional proporciona la confirmación diagnóstica, permite la identificación de variantes tumorales y la evaluación de factores pronósticos como invasión capsular y vascular. La inmunohistoquímica y los estudios moleculares complementan la caracterización de tumores agresivos, aportando información valiosa para la estratificación de riesgo y la selección de terapias dirigidas ^(15,16,17). Las guías clínicas internacionales, como las de la American Thyroid Association y la European Society for Medical Oncology, recomiendan un enfoque multidisciplinario que integre estos métodos para optimizar el manejo de los pacientes ^(32,34,35,37).

A pesar de la abundante literatura sobre técnicas individuales, no se ha publicado una síntesis integradora que aborde de manera crítica la complementariedad de los métodos citológicos, histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares en el contexto de la práctica clínica actual, particularmente en lo que respecta a la integración morfo-molecular y al papel emergente de la patología digital y la inteligencia

artificial. Asimismo, persisten controversias sobre la estandarización de paneles moleculares, la accesibilidad a estas tecnologías en centros con recursos limitados y la validación clínica de los algoritmos de inteligencia artificial. Estas lagunas justifican la necesidad de una revisión narrativa que sintetice la evidencia disponible y ofrezca una perspectiva integradora.

El presente artículo tiene como objetivo revisar de manera integral los métodos de anatomía patológica utilizados en el diagnóstico del cáncer de tiroides, con énfasis en la descripción de los distintos tipos de cáncer, sus características diagnósticas específicas en citología, histología, inmunohistoquímica y análisis molecular, así como en la evaluación de perspectivas futuras basadas en patología digital e inteligencia artificial.

Se optó por una revisión narrativa y no sistemática debido a la amplitud y heterogeneidad del tema, que abarca múltiples técnicas diagnósticas con metodologías diversas (estudios de precisión diagnóstica, cohortes, series de casos, consensos de expertos), lo que dificulta una síntesis cuantitativa mediante metanálisis.

MÉTODOS

Para realizar esta revisión sobre los métodos de anatomía patológica en el diagnóstico del cáncer de tiroides, se implementó un diseño de revisión narrativa con búsqueda estructurada de la literatura, orientada a integrar evidencia reciente publicada entre enero de 2019 y diciembre de 2025 en las principales bases de datos biomédicas: PubMed, Scopus y Web of Science. Se seleccionó este período porque coincide con la publicación de la quinta edición de la clasificación de tumores endocrinos de la Organización Mundial de la Salud (2022), la actualización del Sistema Bethesda (2023) y los avances más relevantes en patología molecular y digital, lo que garantiza la actualidad científica de la síntesis ^(3,4,19).

Estrategia de búsqueda

Se utilizaron términos controlados del vocabulario MeSH y palabras clave combinadas mediante operadores booleanos. Los principales términos empleados fueron: "Thyroid neoplasms", "Fine needle aspiration biopsy", "Bethesda system", "Histopathology", "Immunohistochemistry", "Molecular pathology" y "Thyroid carcinoma variants". Se combinaron términos de tipo tumoral con técnicas diagnósticas y variantes histológicas, permitiendo identificar artículos que abordaran tanto la metodología como la correlación clínica y pronóstica de los hallazgos patológicos. Se consideraron publicaciones

en inglés y español, sin restricción por tipo de estudio, para garantizar una cobertura amplia de la literatura.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios originales con pacientes adultos y pediátricos diagnosticados con cualquier tipo de cáncer de tiroides, revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaran técnicas diagnósticas de citología, histología, inmunohistoquímica o análisis molecular, guías clínicas y consensos internacionales, como los de la American Thyroid Association y la WHO Classification of Endocrine Tumours ^(3,16,32,34,35).

Se excluyeron reportes de caso aislados o series pequeñas (<20 pacientes), salvo si aportaban hallazgos morfológicos o moleculares relevantes; estudios enfocados exclusivamente en tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia sin correlación diagnóstica; y publicaciones con información insuficiente sobre metodología o sin revisión por pares.

Proceso de selección

Inicialmente se identificaron 214 registros, de los cuales 34 fueron duplicados. Tras la evaluación de títulos y resúmenes, se seleccionaron 63 artículos para revisión completa. De estos, se incluyeron finalmente 52 publicaciones por cumplir los criterios de relevancia, calidad metodológica y actualidad científica. Cada artículo fue revisado de manera independiente por dos revisores (LCG y AMMM) para garantizar precisión y evitar sesgos de selección. Los desacuerdos se resolvieron por consenso; en caso de persistir, se consultó a un tercer revisor (DRG) con experiencia en patología oncológica. Se consideró la claridad en la descripción de la muestra, la validez de las técnicas citológicas, histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares, y el grado de evidencia proporcionado. Se priorizaron publicaciones con cohortes grandes, seguimiento clínico documentado y análisis de correlación morfo-molecular.

Extracción y síntesis de la información

Se organizó la información en bloques temáticos: Citología por aspiración con aguja fina y Sistema Bethesda; Estudio histológico convencional y variantes tumorales; Paneles inmunohistoquímicos y su correlación con tipo y variante de cáncer; Estudios moleculares, mutaciones recurrentes y fusiones genéticas; y Herramientas emergentes: patología digital e inteligencia artificial. De cada estudio se extrajeron las siguientes variables: autor, año, país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, población, intervención/comparador, resultados principales y nivel de evidencia. La síntesis tuvo un enfoque

descriptivo y crítico, integrando los hallazgos recientes, las características diagnósticas específicas de cada tipo de cáncer y las limitaciones de cada técnica.

Consideraciones éticas

Dado que se trata de una revisión bibliográfica basada en literatura publicada, no se requirió aprobación por comité de ética. No obstante, se respetaron criterios de selección estrictos para garantizar la inclusión de estudios con consentimiento informado y revisión por pares, asegurando la validez de los datos citados.

RESULTADOS

Citología por aspiración con aguja fina (CAAF) y Sistema Bethesda

La citología por aspiración con aguja fina (CAAF) constituye la primera línea diagnóstica en la evaluación de nódulos tiroideos. Su ventaja radica en ser un procedimiento mínimamente invasivo, seguro, repetible y con alta sensibilidad para detectar malignidad, aunque su especificidad puede verse limitada en lesiones foliculares (5,20). La técnica consiste en la aspiración de células tiroideas utilizando agujas de calibre fino (23-27G), generalmente bajo guía ecográfica, seguida de la preparación de frotis convencionales, bloques celulares en medio líquido o fijación para análisis inmunohistoquímico y molecular (15,21,22).

La interpretación de la citología se ha estandarizado mediante el Sistema Bethesda para Reporte de Citología Tiroidea, segunda edición, que clasifica las muestras en seis categorías, cada una con un riesgo estimado de malignidad y recomendaciones clínicas (4,19). El sistema Bethesda ha demostrado una adecuada reproducibilidad y correlación con el riesgo de malignidad en múltiples estudios, aunque persiste variabilidad en las categorías indeterminadas (35,48).

Tabla 1. Interpretación de la citología mediante Sistema Bethesda

Categoría Bethesda	Riesgo de malignidad (%)	Recomendación clínica
I. No diagnóstica	5-10	Repetir CAAF
II. Benigna	<3	Seguimiento ecográfico
III. AUS/FLUS	10-30	Repetir CAAF, estudios moleculares o cirugía
IV. Neoplasia folicular	25-40	Lobectomía diagnóstica
V. Sospechosa de malignidad	50-75	Resección quirúrgica

VI. Maligna	97-99	Cirugía definitiva
-------------	-------	--------------------

Fuente: Adaptado del Sistema Bethesda 2023 (4,19). Los riesgos de malignidad provienen de consenso de expertos (nivel de evidencia 5) respaldado por cohortes multicéntricas (nivel 2b).

Hallazgos citológicos específicos por tipo de cáncer (principalmente nivel de evidencia 2b-4, basado en estudios de cohortes y series de casos):

1. Carcinoma papilar de tiroides (CPT): núcleos agrandados con cromatina clara ("vidrio esmerilado"), surcos nucleares y pseudoinclusiones nucleares. Variantes agresivas, como la de células altas o la esclerosante difusa, pueden mostrar pleomorfismo moderado y tinción más intensa del citoplasma, lo que requiere experiencia para diferenciar de lesiones benignas ^(20,7,39).
2. Variante folicular del carcinoma papilar: combina arquitectura folicular con alteraciones nucleares típicas del papilar, como surcos nucleares discretos y pseudoinclusiones leves. Su identificación citológica es más desafiante y conlleva mayor riesgo de clasificación como Bethesda III o IV. Por esta razón, la correlación con hallazgos histológicos es esencial ⁽¹⁰⁾.
3. Carcinoma folicular (CF): se presenta en citología como microfolículos uniformes, escaso coloide y ausencia de características nucleares del CPT. La distinción entre adenoma folicular y carcinoma folicular depende de la evidencia de invasión capsular o vascular, lo que no puede determinarse con seguridad en CAAF. Por ello, la categoría Bethesda IV (neoplasia folicular o sospecha) suele ser utilizada y se recomienda la resección diagnóstica ⁽⁹⁾.
4. Carcinoma medular de tiroides (CMT): muestra en citología células plasmocitoides o fusiformes con cromatina "sal y pimienta", citoplasma granular y, con frecuencia, presencia de material amiloide en el fondo. La detección de calcitonina mediante inmunocitoquímica sobre el frotis aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica y permite diferenciarlo de otros tumores de células redondas. La identificación temprana es crucial, especialmente en pacientes con síndromes MEN2 y mutaciones germinales RET ^(10,11,23).
5. Carcinoma pobremente diferenciado: la citología revela pleomorfismo moderado a marcado, aumento de mitosis y necrosis focal, lo que lo diferencia de tumores foliculares y papilares bien diferenciados. El diagnóstico citológico puede sugerir malignidad de alto grado, pero la confirmación histológica es indispensable ⁽¹²⁾.

6. Carcinoma anaplásico: de alta agresividad y mortalidad, se caracteriza citológicamente por células gigantes pleomórficas, figuras mitóticas numerosas y necrosis extensa. La muestra puede ser heterogénea, y la correlación con histología e inmunohistoquímica (pérdida de tiroglobulina y TTF-1) es necesaria para confirmar el diagnóstico ⁽¹³⁾.

Limitaciones y utilidad pronóstica de la CAAF

La CAAF permite: estratificar el riesgo inicial de malignidad según las categorías del Sistema Bethesda; seleccionar pacientes para seguimiento clínico o cirugía; y obtener material adicional para estudios inmunohistoquímicos y moleculares ^(17,24). Sin embargo, sus limitaciones incluyen: indeterminación en categorías III y IV; dificultad para distinguir adenomas foliculares de carcinomas foliculares; dependencia de la experiencia del citopatólogo; y posible subdiagnóstico de variantes agresivas si la muestra no es representativa ^(20,25). La integración de hallazgos citológicos con histología, inmunohistoquímica y estudios moleculares incrementa significativamente la precisión diagnóstica y permite una planificación terapéutica más adecuada ^(15,16).

Histología y variantes del cáncer de tiroides

La histología convencional sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo del cáncer de tiroides. Permite evaluar la arquitectura tumoral, las características nucleares, la invasión capsular o vascular y otros factores pronósticos esenciales ^(6,7,9). La correcta interpretación requiere un procesamiento adecuado: fijación en formalina al 10 %, inclusión en parafina, cortes seriados y tinciones hematoxilina-eosina. Además, la obtención de bloques celulares permite estudios complementarios de inmunohistoquímica y análisis molecular, cruciales en casos con morfología atípica o tumores poco diferenciados ^(15,17).

El CPT clásico representa la forma más común de carcinoma de tiroides. Histológicamente, se caracteriza por: arquitectura papilar (estructuras fibrovasculares recubiertas por células epiteliales cuboides o cilíndricas); alteraciones nucleares (núcleos agrandados, cromatina clara, pseudoinclusiones, surcos nucleares); y cuerpos de psammoma (calcificaciones concéntricas frecuentes en variantes clásicas) ^(6,39).

Tabla 2. Hallazgos histológicos por tipo tumoral

Tipo tumoral	Características histológicas clave	Pronóstico	Notas
CPT clásico	Papilas fibrovasculares,	Bajo riesgo ⁽⁶⁾	—

	pseudoinclusiones, cuerpos de psammoma		
Variante células altas	Células altas (relación alto:ancho ≥ 3), núcleos alargados	Mayor riesgo de recurrencia ⁽⁷⁾	—
Variante esclerosante difusa	Infiltración difusa con fibrosis, linfocitos	Jóvenes, metástasis linfáticas ⁽⁸⁾	—
Variante sólida/trabecular	Arquitectura sólida, mínima formación papilar	Asociada a radiación ⁽⁸⁾	—
Variante folicular	Microfolículos con alteraciones nucleares sutiles	Difícil diferenciación ⁽¹⁰⁾	—
Carcinoma folicular	Invasión capsular y/o vascular, patrón folicular uniforme	Diseminación hematológica ⁽⁹⁾	—
Carcinoma de células de Hürthle	Células oncocíticas, abundante citoplasma granular eosinófilo	Variable, depende de invasión ⁽¹⁰⁾	—
Carcinoma medular	Nidos sólidos/trabeculares, amiloide, células plasmocitoides	Calcitonina (+) ^(11,23)	—
Pobrementemente diferenciado	Patrón sólido/trabecular/insular, necrosis, mitosis aumentadas	Intermedio ⁽¹²⁾	—
Anaplásico	Pleomorfismo extremo, necrosis extensa, pérdida de diferenciación	Muy agresivo ^(13,17)	—

Nivel de evidencia de los hallazgos: principalmente 2b (cohortes) y 4 (series descriptivas de variantes raras).

Integración con hallazgos citológicos y moleculares

La correlación entre citología, histología, inmunohistoquímica y análisis molecular permite: confirmar el tipo histológico cuando la CAAF es indeterminada; clasificar variantes agresivas y orientar la estrategia quirúrgica y seguimiento; e identificar mutaciones dirigidas a terapia molecular, especialmente en CPT, CMT y tumores indiferenciados ^(15,16). Las guías de manejo quirúrgico, como las de la American Association of Endocrine Surgeons, enfatizan la importancia de esta integración para la planificación terapéutica ⁽³¹⁾.

Inmunohistoquímica y estudios moleculares

La inmunohistoquímica (IHQ) complementa la morfología y es especialmente útil en casos indeterminados (categorías Bethesda III/IV) y en tumores poco diferenciados (nivel de evidencia 2b-3) ^(17,24). Los marcadores genéticos se agrupan en:

Marcadores generales de diferenciación tiroidea: TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), positivo en tumores derivados de células foliculares; PAX8, marcador nuclear útil en carcinomas papilares, foliculares y pobremente diferenciados; y tiroglobulina, marcador específico de diferenciación tiroidea, útil para diferenciar tumores de origen tiroideo de metastásicos ⁽¹⁷⁾.

Tabla 3. Marcadores específicos por tipo tumoral

Tipo tumoral	Panel IHQ positivo	Panel IHQ negativo
CPT	CK19, HBME-1, Galectina-3, TTF-1, PAX8	Calcitonina
CF	TTF-1, PAX8, tiroglobulina	CK19, HBME-1 (usualmente)
CMT	Calcitonina, CEA	Tiroglobulina, TTF-1
Pobremente diferenciado	Variable (pérdida parcial de tiroglobulina, TTF-1)	Pérdida de marcadores
Anaplásico	Variable (pérdida total de diferenciación)	Tiroglobulina, TTF-1 (generalmente negativos)

Fuente: Revisiones sistemáticas y guías (nivel 1a-2a) ^(17,24). Los paneles negativos pueden presentar excepciones; se recomienda interpretación conjunta con morfología. La combinación de CK19, HBME-1 y Galectina-3 ha demostrado alta sensibilidad y especificidad en metaanálisis ^(43,44,45).

Aplicaciones clínicas de la IHQ (nivel de evidencia 2b): confirmación de origen tiroideo en metástasis, identificación de variantes agresivas y soporte diagnóstico en Bethesda III/IV ⁽¹⁷⁾.

El análisis molecular ha adquirido un papel fundamental en la caracterización diagnóstica y pronóstica de los carcinomas tiroideos. Los principales métodos incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación de próxima generación (NGS), la hibridación fluorescente in situ (FISH) y análisis de paneles genéticos específicos ^(15,16,24). Las mutaciones recurrentes por tipo tumoral son:

1. Carcinoma papilar: BRAF V600E (asociada con mayor riesgo de recurrencia y extensión extratiroidea), RET/PTC y NTRK1/3. Las mutaciones BRAF son frecuentes en variantes agresivas (células altas y esclerosante difusa) ^(15,16,37).

2. Carcinoma folicular: RAS (NRAS, HRAS, KRAS) y PAX8/PPARγ; su presencia correlaciona con comportamiento folicular y riesgo moderado de recurrencia ⁽¹⁶⁾.

3. Carcinoma medular: mutaciones germinales RET en formas familiares; mutaciones somáticas RET en casos esporádicos. La identificación genética permite manejo preventivo de familiares y planificación quirúrgica ⁽¹¹⁾.

4. Pobremente diferenciado y anaplásico: mutaciones TP53 y TERT, a menudo combinadas con BRAF o RAS, indican comportamiento agresivo y resistencia a terapias convencionales ^(16,13).

Fusiones genéticas y aplicaciones terapéuticas: Fusiones como RET/PTC, NTRK y ALK pueden detectarse mediante NGS y FISH, con implicaciones directas en terapias dirigidas. Por ejemplo, inhibidores de RET (selpercatinib, pralsetinib) y NTRK (larotrectinib) muestran eficacia en tumores con estas alteraciones genéticas ^(16,24). Los clasificadores genómicos, como ThyroSeq v3 y Afirma, han demostrado utilidad en nódulos indeterminados, reduciendo cirugías innecesarias ^(29,30,36,46,47).

Integración de IHQ y estudios moleculares: La combinación de análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular permite: confirmar la histogénesis de tumores con morfología ambigua; diferenciar adenomas foliculares de carcinomas foliculares y variantes de CPT; estratificar tumores poco diferenciados y anaplásicos para selección de terapias dirigidas; y complementar la interpretación citológica en categorías indeterminadas del Sistema Bethesda (III y IV) ^(15,20).

Limitaciones de la inmunohistoquímica y los estudios moleculares: Si bien la IHQ y la genómica ofrecen una alta precisión diagnóstica, presentan limitaciones que deben considerarse en la práctica clínica: accesibilidad limitada en centros con recursos restringidos; costos elevados de paneles NGS y análisis complementarios; y necesidad de estandarización de técnicas y validación multicéntrica para asegurar reproducibilidad ^(16,24). Las perspectivas futuras incluyen la integración de patología digital e inteligencia artificial, permitiendo una correlación morfo-molecular más eficiente y reducción de la variabilidad interobservador. Esto abre la posibilidad de diagnóstico rápido y automatizado, con predicción de mutaciones a partir de imágenes digitalizadas ^(20,19).

Patología digital, inteligencia artificial y perspectivas futuras

La patología digital y la inteligencia artificial (IA) representan avances significativos en el diagnóstico del cáncer de tiroides, con potencial para transformar la práctica clínica y mejorar la precisión diagnóstica. Estas tecnologías permiten la digitalización de láminas histológicas y citológicas, la creación de bancos de imágenes y el análisis computacional de características morfológicas complejas, que pueden correlacionarse con marcadores inmunohistoquímicos y perfiles moleculares ^(26,27).

La digitalización de láminas permite: almacenamiento y revisión remota de muestras histológicas y citológicas, facilitando consultas multicéntricas; análisis cuantitativo de características nucleares y arquitectónicas, como tamaño, forma y distribución de células, que puede mejorar la objetividad del diagnóstico; y trazabilidad y documentación de casos, útil para seguimiento y auditoría de calidad. Estudios recientes han demostrado que la patología digital puede reducir la variabilidad interobservador, especialmente en la identificación de variantes agresivas del carcinoma papilar y en la distinción entre adenomas y carcinomas foliculares ^(26,27).

Inteligencia artificial y aprendizaje profundo

Los algoritmos de aprendizaje profundo (deep learning) aplicados a imágenes digitalizadas pueden: clasificar nódulos tiroideos según riesgo de malignidad, basándose en patrones citológicos y arquitectónicos; predecir mutaciones genéticas (como BRAF V600E o RET/PTC) a partir de características morfológicas, integrando información de citología, histología e inmunohistoquímica; y optimizar flujos diagnósticos, sugiriendo categorías Bethesda más precisas y ayudando en la decisión quirúrgica. Por ejemplo, estudios recientes han reportado que algoritmos de IA pueden identificar características nucleares típicas de CPT con sensibilidad superior al 90 % y diferenciar variantes foliculares y agresivas con alta concordancia respecto al diagnóstico de expertos ^(20,27). Un metaanálisis reciente confirmó que los sistemas de IA alcanzan una sensibilidad del 85-92 % en la clasificación de nódulos tiroideos, con una especificidad del 80-88 % ⁽⁴⁹⁾.

Integración morfo-molecular

La patología digital combinada con análisis moleculares permite: correlación directa entre patrones histológicos y mutaciones genéticas; identificación temprana de tumores poco diferenciados y anaplásicos antes de la progresión clínica; y selección de pacientes candidatos a terapias dirigidas basadas en mutaciones específicas (BRAF, RET, NTRK, TP53) ^(24,27). Esta integración abre nuevas oportunidades para

la medicina de precisión, permitiendo ajustar estrategias terapéuticas a las características individuales del tumor.

Limitaciones actuales

A pesar del potencial, existen desafíos importantes: estandarización de algoritmos y plataformas digitales (la falta de protocolos uniformes dificulta la comparación multicéntrica de resultados); requerimientos tecnológicos y económicos (equipos de digitalización, servidores y software especializado generan barreras de acceso en muchos centros); y validación clínica (aún se requiere evidencia de que la IA mejore resultados clínicos y pronósticos a largo plazo) ^(26,28).

Perspectivas futuras

Las investigaciones futuras se centran en: automatización completa del flujo diagnóstico, desde la CAAF hasta la integración con IHQ y estudios moleculares; modelos predictivos de recurrencia y respuesta terapéutica basados en aprendizaje profundo y análisis morfo-molecular de grandes cohortes de pacientes; e implementación global de patología digital, con acceso remoto para centros de recursos limitados, optimizando la atención multidisciplinaria. La combinación de patología digital, IA y análisis moleculares permitirá avanzar hacia un modelo de diagnóstico integral, en el que la correlación morfo-molecular sea la base para la estratificación de riesgo, planificación quirúrgica y selección de terapias dirigidas, especialmente en tumores poco diferenciados, variantes agresivas del CPT y carcinomas anaplásicos ^(15,16,20,26,27).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión confirman que el diagnóstico del cáncer de tiroides ha evolucionado hacia un enfoque multimodal en el que la citología, la histología, la inmunohistoquímica y los estudios moleculares se complementan para maximizar la precisión diagnóstica y orientar el manejo terapéutico y el seguimiento clínico ^(6,15,16).

La CAAF continúa siendo la herramienta inicial de elección para la evaluación de nódulos tiroideos. Su capacidad para diferenciar lesiones benignas de malignas y clasificar muestras según el Sistema Bethesda permite tomar decisiones clínicas fundamentadas ^(20,19). Sin embargo, las categorías indeterminadas (Bethesda III y IV) representan un desafío diagnóstico, especialmente en tumores foliculares o variantes foliculares del carcinoma papilar. En estos casos, la citología por sí sola no permite determinar la invasión capsular o vascular, limitando su valor predictivo.

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Hsiao et al. ⁽⁵⁾ en su metaanálisis, que encontró una sensibilidad global del 78 % para la detección de malignidad, con una mayor variabilidad en las categorías indeterminadas. En contraste, estudios como el de Stillman et al. ⁽¹³⁾ sugieren que la incorporación rutinaria de pruebas moleculares en Bethesda III reduce la tasa de cirugías diagnósticas innecesarias, aunque con un aumento significativo de los costos. Asimismo, Bongiovanni et al. ⁽⁴⁸⁾ documentaron una correlación adecuada entre las categorías Bethesda y el riesgo de malignidad, aunque con heterogeneidad en las categorías III y IV.

El estudio histológico confirma el diagnóstico y permite identificar variantes tumorales que pueden tener implicaciones pronósticas importantes ^(6,7,8). Por ejemplo, la variante de células altas del CPT o la variante esclerosante difusa muestran un mayor riesgo de recurrencia y extensión extratiroidea, información que no siempre puede inferirse de la citología. La histología también es esencial para diferenciar adenomas foliculares de carcinomas foliculares, así como para evaluar carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos, cuya morfología agresiva se refleja en necrosis, pleomorfismo y mitosis elevadas ^(12,13). Estos hallazgos son consistentes con lo descrito por Mete y Asa ⁽⁸⁾, quienes enfatizan que la evaluación histológica de la invasión vascular es un factor pronóstico independiente en carcinomas diferenciados. Cameselle-Teijeiro et al. ⁽⁴⁰⁾ han señalado que existen dificultades diagnósticas en tumores tiroideos que requieren correlación con técnicas complementarias.

Los paneles de IHQ permiten confirmar la histogénesis tumoral y diferenciar tumores con morfología ambigua. En particular, la identificación de calcitonina en el carcinoma medular o la pérdida de marcadores de diferenciación en tumores anaplásicos proporciona información crucial para el manejo clínico. La combinación de marcadores como CK19, HBME-1, Galectina-3, TTF-1 y PAX8 permite aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, especialmente en variantes agresivas del CPT ^(17,24).

Sin embargo, la evidencia revisada muestra heterogeneidad en la definición de los paneles óptimos y en los puntos de corte, lo que dificulta la comparación entre estudios. Esta limitación ha sido señalada previamente por Crescenzi y Baloch ⁽²⁴⁾, quienes abogan por una estandarización internacional de los paneles de IHQ en patología tiroidea. Los metaanálisis de Papale et al. ⁽⁴³⁾, de Matos et al. ⁽⁴⁴⁾ y Dunderovic et al. ⁽⁴⁵⁾ han confirmado el valor diagnóstico de la combinación de CK19, HBME-1 y Galectina-3.

El análisis molecular aporta un nivel adicional de precisión diagnóstica y pronóstica. La detección de mutaciones recurrentes (BRAF, RAS,

RET/PTC, TP53, TERT) y fusiones genéticas (NTRK, ALK) permite no solo confirmar el tipo tumoral, sino también identificar pacientes candidatos a terapias dirigidas^(15,16,24). En tumores indeterminados de categorías Bethesda III y IV, los paneles moleculares pueden reducir la incertidumbre diagnóstica y guiar la decisión quirúrgica, minimizando resecciones innecesarias. No obstante, la evidencia sobre la costo-efectividad de estas pruebas es aún limitada y heterogénea, y su accesibilidad varía considerablemente entre centros y países. Raghunathan et al.⁽¹¹⁾ y Hannoush et al.⁽²⁷⁾ coinciden en que la implementación de paneles moleculares debe acompañarse de una evaluación económica y de una validación local de las plataformas utilizadas. Los estudios de Nikiforov et al.^(29,46), Steward et al.⁽³⁰⁾ y Alexander et al.⁽⁴⁷⁾ han demostrado la utilidad de los clasificadores genómicos en nódulos indeterminados.

Limitaciones de la evidencia revisada

La calidad de la evidencia revisada es heterogénea. Predominan los estudios de cohortes retrospectivas (nivel 2b) y las series de casos (nivel 4), especialmente en lo que respecta a variantes tumorales raras y a la aplicación de técnicas emergentes como la IA. Los metaanálisis y revisiones sistemáticas (nivel 1a-2a) se concentran en la precisión diagnóstica de la CAAF y en la utilidad de los paneles moleculares, pero existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el impacto de estas tecnologías en resultados clínicos a largo plazo, como la supervivencia global o la recurrencia. Asimismo, existe heterogeneidad en la definición de los desenlaces y en los criterios de selección de pacientes entre estudios, lo que limita la comparabilidad de los resultados. La mayoría de los estudios provienen de centros de alto volumen y países de altos ingresos, lo que reduce la generalizabilidad de los hallazgos a entornos con recursos limitados.

Limitaciones de la propia revisión narrativa

Esta revisión presenta varias limitaciones inherentes a su diseño. En primer lugar, la selección bibliográfica estuvo sujeta al criterio de los autores y a la disponibilidad de las bases de datos consultadas (PubMed, Scopus y Web of Science), lo que pudo introducir un sesgo de selección. En segundo lugar, aunque se utilizó una estrategia de búsqueda estructurada con términos MeSH y palabras clave, no se siguió una metodología sistemática con protocolo registrado (ej. PROSPERO) ni se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, lo que limita la reproducibilidad y la exhaustividad de la búsqueda. En tercer lugar, la restricción a publicaciones en inglés y español pudo excluir literatura relevante en otros idiomas. En cuarto lugar, la dependencia del criterio de los autores para la inclusión de fuentes y la síntesis narrativa puede haber

introducido sesgos de interpretación. Finalmente, la ausencia de un diagrama de flujo PRISMA (aunque no es obligatorio en revisiones narrativas) limita la transparencia del proceso de selección, aunque se describió el flujo de selección en la sección de Métodos.

Implicaciones para la práctica clínica, la política de salud y la investigación futura

Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones concretas para la práctica clínica. Se recomienda mantener la CAAF con categorización Bethesda como primera línea de evaluación de nódulos tiroideos, reservando las pruebas moleculares para casos indeterminados (Bethesda III y IV) y tumores con características de agresividad. Los paneles de IHQ deben emplearse de manera racional, priorizando marcadores con mayor valor diagnóstico y pronóstico. La evaluación molecular debe integrarse en centros con disponibilidad de recursos para seleccionar terapias dirigidas y evitar cirugías innecesarias. La patología digital e IA deben considerarse complementos, requiriendo validación multicéntrica antes de su implementación rutinaria. Es necesario promover la equidad en el acceso a estas tecnologías mediante inversión en infraestructura y formación de recursos humanos. Finalmente, se requieren estudios prospectivos y multicéntricos que evalúen el impacto clínico de la integración morfo-molecular y de la IA en resultados centrados en el paciente.

Identificación de vacíos de conocimiento

Persisten vacíos importantes en la literatura. No existe consenso sobre el panel molecular óptimo para cada tipo tumoral, ni sobre los puntos de corte para la interpretación de la IHQ en variantes agresivas. La evidencia sobre la utilidad clínica de la IA en patología tiroidea es aún preliminar y se basa en estudios retrospectivos de un solo centro. Faltan ensayos clínicos aleatorizados que comparen estrategias diagnósticas guiadas por IA versus estrategias convencionales. Además, la mayoría de los estudios sobre costo-efectividad provienen de países de altos ingresos, por lo que se desconoce la aplicabilidad de estos resultados en contextos de recursos limitados. Finalmente, la caracterización molecular de tumores poco diferenciados y anaplásicos es incompleta, y se requieren estudios que integren datos genómicos, transcriptómicos y epigenéticos para identificar nuevas dianas terapéuticas.

CONCLUSIONES

El diagnóstico del cáncer de tiroides requiere un enfoque multimodal que integra citología (Sistema Bethesda), histología, inmunohistoquímica y estudios moleculares, permitiendo clasificar

variantes tumorales, estratificar el riesgo pronóstico y seleccionar terapias dirigidas. Las perspectivas futuras incluyen patología digital e inteligencia artificial para un análisis morfo-molecular más eficiente. No obstante, el nivel de certeza varía según la técnica: la CAAF e histología cuentan con evidencia sólida (nivel 2b-1a), los paneles moleculares con evidencia moderada (nivel 2b-3) y la IA con evidencia preliminar (nivel 4). La implementación de estas tecnologías enfrenta desafíos de accesibilidad, estandarización y validación clínica, que deben abordarse mediante investigación prospectiva y políticas de salud equitativas. La colaboración multidisciplinaria y la actualización de protocolos garantizan mejores resultados para los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763.
2. Chen MM, Luu M, Sacks WL, Orloff L, Wallner LP, Mallen-St Clair J, et al. Trends in incidence, metastasis, and mortality from thyroid cancer in the USA from 1975 to 2019: a population-based study of age, period, and cohort effects. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):188-95. doi:10.1016/S2213-8587(24)00310-3.
3. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. Endocrine. 2023 Jun;80(3):470-476. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4.
4. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2023;33(9):1039-44. doi:10.1089/thy.2023.0141.
5. Hsiao V, Massoud E, Jensen C, Zhang Y, Hanlon BM, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle biopsy in the detection of thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Surg. 2022;157(12):1105-13. doi:10.1001/jamasurg.2022.4989.
6. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. Eur Thyroid J. 2023;12(5):e230067. doi:10.1530/ETJ-23-0067.
7. Soares P, Póvoa AA, Melo M, Vinagre J, Máximo V, Eloy C, et al. Molecular pathology of non-familial follicular epithelial-derived thyroid cancer in adults: from RAS/BRAF-like tumor designations to

molecular risk stratification. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):44-62. doi:10.1007/s12022-021-09666-1.

8. Mete O, Asa SL. Oncological outcome prediction in differentiated thyroid carcinoma: assumption or improved accuracy? *Thyroid.* 2022;32(10):1142-3. doi:10.1089/thy.2022.0379.

9. Lebrun L, Salmon I. Pathology and new insights in thyroid neoplasms in the 2022 WHO classification. *Curr Opin Oncol.* 2024;36(1):13-21. doi:10.1097/CCO.0000000000001012.

10. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3.

11. Raghunathan R, Smooke Praw S, Livhits M. Molecular testing for indeterminate thyroid nodules: past, present, and future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30(5):231-7. doi:10.1097/MED.0000000000000829.

12. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review. *JAMA.* 2024;331(5):425-35. doi:10.1001/jama.2023.26348.

13. Stillman MD, Kuo EJ, Liou R, Almuqate A, Virk R, Lee JA, et al. Molecular testing for Bethesda III thyroid nodules: trends in implementation, cytopathology call rates, surgery rates, and malignancy yield at a single institution. *Thyroid.* 2024;34(4):460-6. doi:10.1089/thy.2023.0664.

14. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1545-52. doi:10.1038/modpathol.2011.119.

15. Molecular predictive biomarker testing in advanced thyroid cancer: a European consensus. *Endocrine Connections.* 2025. doi:10.1530/ETJ-25-0024.

16. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337-86. doi:10.1089/thy.2020.0944.

17. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fifty years of thyroid pathology: concepts and developments. *Hum Pathol.* 2020;95:46-54. doi:10.1016/j.humpath.2019.09.008.

18. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5. doi:10.1186/s41073-019-0064-8.
19. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(2):e220293. doi:10.1530/ERC-22-0293.
20. Rossi ED, Pantanowitz L, Faquin WC. The role of molecular testing in the cytologic diagnosis of thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(7):432-46. doi:10.1002/cncy.22136.
21. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Silva VWK, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med.* 2019;25(8):1301-9. doi:10.1038/s41591-019-0508-1.
22. Lacoste-Collin L, Decaussin-Petrucci M, Buffet C. Molecular and other ancillary tests proposed by The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology 2023. *Ann Pathol.* 2024;44(1):36-46. doi:10.1016/j.annpat.2023.10.004.
23. Crescenzi A, Baloch Z. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1198099. doi:10.3389/fendo.2023.1198099.
24. Velez Torres JM, Vaickus LJ, Kerr DA. Thyroid fine-needle aspiration: the current and future landscape of cytopathology. *Surg Pathol Clin.* 2024;17(3):371-81. doi:10.1016/j.path.2024.04.005.
25. Baloch Z, Mete O, Asa SL. Immunohistochemical biomarkers in thyroid pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29(2):91-112. doi:10.1007/s12022-018-9532-9.
26. Hernandez-Prera JC. Molecular pathology of thyroid tumors: old problems and new concepts. *Clin Lab Med.* 2024;44(2):305-24. doi:10.1016/j.clm.2023.08.006.
27. Hannoush ZC, Ruiz-Cordero R, Jara M, Kargi AY. Current state of molecular cytology in thyroid nodules: platforms and their diagnostic and theranostic utility. *J Clin Med.* 2024;13(6):1759. doi:10.3390/jcm13061759.
28. Garrett S, Millay D, Pierre J, Pluta N, Russo C, Neelon D, et al. Monitoring outcomes of indeterminate thyroid nodules and predictive capabilities of molecular testing. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2024;133(10):873-8. doi:10.1177/00034894241264380.

29. Nikiforov YE, Baloch ZW. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier for thyroid nodules. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(8):491-9. doi:10.1002/cncy.22143.
30. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204-12. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4616.
31. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020;271(3):e21-93. doi:10.1097/SLA.0000000000003580.
32. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83. doi:10.1093/annonc/mdz400.
33. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium. *Thyroid.* 2019;29(1):7-26. doi:10.1089/thy.2017.0129.
34. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
35. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6. doi:10.1089/thy.2017.0500.
36. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, Barbi de Moura M, Callenberg K, Santana-Santos L, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer.* 2018;124(8):1682-90. doi:10.1002/cncr.31245.
37. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013;309(14):1493-501. doi:10.1001/jama.2013.3190.

38. Vuong HG, Altibi AMA, Abdelhamid AH, Ngoc PU, Quan VD, Tantawi MY, et al. The changing prevalence of thyroid cancer histological subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:694. doi:10.3389/fendo.2019.00694.
39. Lam AK. Papillary thyroid carcinoma: current position in the literature and future perspectives. *Methods Mol Biol*. 2022;2534:1-16. doi:10.1007/978-1-0716-2505-7_1.
40. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Pitfalls in the diagnosis of thyroid tumors: a review. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):1-14. doi:10.1007/s12022-020-09656-9.
41. Tallini G, Fadda G, Puxeddu E. Thyroid tumors: a review of the 2022 WHO classification. *Pathologica*. 2023;115(1):1-12. doi:10.32074/1591-951X-828.
42. Asa SL, Mete O. Thyroid neoplasms: evolving concepts and terminology. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):1-4. doi:10.1007/s12022-022-09706-4.
43. Papale F, Cafiero G, Grimaldi A, Marino G, Rosso F, Maffia M, et al. Galectin-3 expression in thyroid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:678834. doi:10.3389/fendo.2021.678834.
44. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2012;7:97. doi:10.1186/1746-1596-7-97.
45. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. Defining the value of CD56, CK19, HBME-1 and Galectin-3 in the diagnosis of follicular cell-derived thyroid tumors. *Diagn Pathol*. 2015;10:133. doi:10.1186/s13000-015-0365-2.
46. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid*. 2015;25(11):1217-23. doi:10.1089/thy.2015.0305.

47. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med. 2012;367(8):705-15. doi:10.1056/NEJMoa1203208.

48. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol. 2012;56(4):333-9. doi:10.1159/000339959.

49. Wang J, Wang X, Li Y, Wu H, Zhang Y, Li X, et al. Artificial intelligence in thyroid nodule diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2023;33(5):3436-48. doi:10.1007/s00330-022-09323-z.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

LCG: Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Adquisición de fondos. Investigación. Metodología. Redacción del borrador original y Redacción de revisión y edición. Administración del proyecto y supervisión.

AMMM: Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Metodología. Redacción de revisión y edición. Supervisión.

DRG: Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Metodología. Redacción de revisión y edición. Supervisión.

DTA: Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Metodología. Redacción de revisión y edición. Supervisión.

CONFLICTOS DE INTERESES

No existe conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Sin fuente de financiación externa.

USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no se ha utilizado inteligencia artificial generativa en la redacción del manuscrito.