



**Universidad**  
Zaragoza

**Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina**  
(Curso 2015/2016)

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

### **APLICACIÓN Y CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA CLASIFICACIÓN BETHESDA 2007 EN PACIENTES INTERVENIDOS DE PATOLOGÍA TIROIDEA**

**Autora:** MARÍA SÁNCHEZ RUBIO  
MIR Cirugía General y del Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Miguel Servet

**Director:** MIGUEL ÁNGEL DOBÓN RASCÓN  
Profesor asociado  
Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología



## ÍNDICE

<b>I. Introducción .....</b>	<b>pág. 4</b>
<b>II. Justificación y objetivos .....</b>	<b>pág. 19</b>
<b>III. Pacientes y método .....</b>	<b>pág. 22</b>
<b>IV. Resultados .....</b>	<b>pág. 27</b>
<b>V. Discusión .....</b>	<b>pág. 52</b>
<b>VI. Conclusiones .....</b>	<b>pág. 59</b>
<b>VII. Bibliografía .....</b>	<b>pág. 62</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. Definición de NÓDULO. EPIDEMIOLOGÍA

Clásicamente se denominaba nódulo tiroideo a cualquier abultamiento de aspecto redondeado, palpable, situado en la parte anterior del cuello y dependiente de la glándula tiroides.

Esta definición ha sido actualizada, abarcando también como nódulo a aquéllas lesiones no palpables. Así pues, la Asociación Americana del Tiroides (ATA) define los nódulos tiroideos como “lesiones discretas en la glándula tiroides, radiológicamente diferentes del parénquima tiroideo circundante”.<sup>1</sup>

El hallazgo de un nódulo tiroideo es frecuente en la práctica clínica, ya que se detecta en más de un 55% de la población sana. Su prevalencia aumenta linealmente con la edad, con la exposición a radiaciones y con el déficit de yodo. Su prevalencia es 10 veces mayor en el sexo femenino que en el masculino.<sup>2</sup>

La prevalencia depende del método de identificación utilizado, siendo de 4-7% por palpación, 20-76% por ecografía y 50-65% en autopsias.<sup>1, 3</sup> En España, el nódulo tiroideo tiene una prevalencia cercana al 5% en la población general, y una incidencia anual estimada del 0,1%<sup>2</sup>, siendo el nódulo tiroideo palpable la causa más frecuente de consulta al cirujano endocrino.<sup>4</sup> Sólo un 5-15% de los nódulos tiroideos presenta un carcinoma tiroideo, aunque estas cifras han aumentado paulatinamente con los años, en relación con el aumento de la incidencia del cáncer papilar de tiroides, pero sobre todo como consecuencia del mayor número de realización y mejoría de la precisión de las pruebas diagnósticas.<sup>1, 5</sup>

Es más frecuente su detección en personas mayores, sexo femenino, residentes en regiones deficientes de yodo y con antecedentes de exposición a radiación.<sup>4</sup>

Estas lesiones se pueden encontrar de manera incidental durante el examen físico o en la realización de diversas pruebas de imagen como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RMN) o dúplex carotideo (DC). En la mayoría de los casos, aparecen en personas eutiroideas y no causan ni clínica compresiva ni alteraciones físicas<sup>1</sup>.

El principal objetivo en la evaluación de la enfermedad nodular tiroidea debe ser diferenciar los nódulos tiroideos benignos de aquéllos que presentan cáncer de tiroides, que asienta en el 5-15% de los nódulos. En el caso de malignidad en un determinado nódulo, el diagnóstico temprano aumenta las posibilidades de que el cáncer tiroideo se encuentre circunscrito a la glándula y, dependiendo del tamaño, que pueda solucionarse exclusivamente con cirugía. Un retraso en el diagnóstico del nódulo tiroideo maligno aumenta las posibilidades de extensión extratiroidea del tumor y de una cirugía de mayor agresividad y de mayor complejidad, necesitando vaciamientos cervicales asociados por afectación ganglionar, con complicaciones derivadas del mismo como son el aumento de incidencia de lesión de nervios laríngeos recurrente y superiores, hipoparatiroidismo transitorio y definitivo, o necesidad de ablación de los restos tiroideos con radio-yodo, repercutiendo en la calidad de vida del paciente y en los costes asociados.<sup>2</sup>

## 2. ETIOLOGÍA

Casi cualquier patología que afecte a la glándula tiroidea puede manifestarse como un nódulo tiroideo único o múltiple. Su importancia clínica depende, además de su alta prevalencia, del hecho de que son habitualmente la forma de presentación del carcinoma de tiroides.

Además de un carcinoma de tiroides, un nódulo puede ser la manifestación de un linfoma o ser una metástasis de otro carcinoma. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el origen será benigno, bien adenomas o quistes y la mayoría de las veces serán la expresión de una hiperplasia nodular benigna, sobre todo en las zonas endémicas de bocio.<sup>6</sup>

Causas de nódulo tiroideo	
Bocio multinodular	
Adenoma	
Quiste	
Tiroiditis de Hashimoto	
Tiroiditis subaguda	
Tiroiditis infecciosa	
Quiste tiroglosa	
Hemiagenesia tiroidea	
Cáncer tiroideo	
Linfoma tiroideo	
Metástasis	
Lesiones no tiroideas	Quiste o adenoma paratiroideo
	Adenopatías inflamatorias o metastásicas
	Higroma quístico
	Aneurisma
	Broncocele
	Laringocele

## 3. EVALUACIÓN INICIAL

El manejo de un paciente con nódulo solitario comienza con la realización de una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa. Se debe evaluar también la presencia de hipertiroidismo. Uno de los pasos más importantes es determinar si existen factores de riesgo de malignidad, entre los que se encuentran:<sup>7, 8</sup>

- Edad < 20 años o >60 años.
- Sexo masculino.
- Antecedentes de carcinoma diferenciado de tiroides en al menos un familiar de primer grado.

- Antecedentes de radiación externa o la exposición a la radiación ionizante en niño/adolescente.
- Captación focal de 18F - FDG por el tiroides.
- Antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides familiar o de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN tipo 2).
- Niveles de calcitonina sérica > 50 a 100 pg / ml.
- Residencia cerca de un accidente de reactor nuclear.

Para ello el facultativo debe interrogar acerca de la posible exposición a fuentes de radiación, bien por la ocupación profesional o por la radiación terapéutica de cabeza o cuello, especialmente en la infancia. Además, es preciso conocer los antecedentes personales y familiares, para determinar posibles enfermedades endocrinas como el carcinoma medular familiar, síndrome MEN tipo 2, síndrome de Gardner o el síndrome de Cowden.<sup>9</sup>

La mayoría de los nódulos tiroideos cursan de manera asintomática. Una ronquera de inicio reciente puede hacer sospechar una invasión tumoral del nervio laríngeo recurrente, o la aparición de disfagia, disnea o molestias en la región anterior del cuello pueden sugerir malignidad, aunque estos síntomas también pueden ocurrir con un nódulo benigno.<sup>7</sup>

En la exploración física es importante incluir una rigurosa palpación de la glándula tiroidea, así como los triángulos cervicales anterior y posterior, con especial atención a la posible patología linfática asociada.

Se debe determinar el tamaño y la consistencia del nódulo; la presencia de múltiples nódulos o una consistencia nodular difusa están frecuentemente asociados a patología benigna, mientras que un nódulo solitario de consistencia dura e inmóvil, particularmente en un varón de edad avanzada, es más sugestivo de malignidad. El crecimiento rápido de un nódulo puede ser un signo de malignidad, pero también puede ser consecuencia de una hemorragia de un nódulo benigno.<sup>10</sup> Además, la presencia de ganglios cervicales duros, aumentados de tamaño ipsilaterales al nódulo tiroideo, sugieren la posibilidad de metástasis local de carcinoma de tiroides.

Hay que tener en cuenta que los nódulos evidenciados mediante ecografía pero que no son palpables a la exploración física, tienen el mismo riesgo asociado según su tamaño que aquéllos que son palpables.<sup>5</sup>

Por último, la analítica sanguínea es una prueba diagnóstica que también debemos tener en cuenta. La determinación de la TSH en suero es la principal medida para valorar la función tiroidea. Si la TSH está disminuida, se deben determinar los valores de T4 libre y T3 libre, y en caso de que la TSH esté por encima de los rangos de normalidad, determinar los valores de Ac antiperoxidasa, para descartar una posible tiroiditis autoinmune.<sup>1</sup>

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1 ECOGRAFÍA

La ubicación del tiroides la hace adecuada para el estudio por ultrasonidos. Los equipos de alta resolución detectan nódulos sólidos de 2 mm y quistes de 1 mm, aunque su rendimiento depende mucho de la experiencia, la habilidad y el interés del radiólogo.

La ecografía es la prueba diagnóstica más sensible para detectar nódulos tiroideos, medir sus dimensiones, identificar su contenido y valorar si está asociado a alteraciones de la glándula tiroidea.<sup>11</sup> Así pues, a todo paciente con un nódulo tiroideo, bocio multinodular o nódulo tiroideo de diagnóstico incidental al realizar otra prueba diagnóstica (RMN, TC...) se les debe de realizar una ecografía. En caso de que no se palpe nódulo, pero el paciente reúna factores de riesgo, también es recomendable una ecografía diagnóstica.<sup>12</sup>

Una buena descripción ecográfica debería incluir:

- Características del parénquima tiroideo: homogéneo o heterogéneo.
- Tamaño de la glándula tiroidea y del nódulo (con 3 dimensiones).
- Localización del nódulo.
- Ecogenicidad: Se valora comparando la ecogenicidad del nódulo tiroideo con el parénquima tiroideo adyacente. Los nódulos pueden ser hipoeccogénicos cuando muestran menor ecogenicidad que el parénquima tiroideo , isoecogénicos cuando tienen la misma ecogeni cidad que el parénquima tiroideo o hipereccogénicos cuando la ecogenicidad es mayor
- Consistencia del nódulo : Los nódulos pueden ser sólidos , quísticos y mixtos (sólido-quísticos). Se habla de aspecto espongiforme cuando se da la agregación de múltiples componentes microquísticos en más del 50% del volumen del nódulo.
- Márgenes del nódulo: pueden estar bien o mal definidos (irregulares, microlobulados). Cuando más del 50% del borde o contorno de un nódulo no está claramente definido, se considera como mal definido.
- Calcificaciones: Se suelen clasificar como microcalcificaciones, calcificaciones groseras o calcificaciones en cáscara de huevo (periféricas).
- Morfología: La forma más habitual que adopta un nódulo es la ovalada (en la vista transversal, el nódulo es "más ancho que alto"). Se debe tener en cuenta el ratio entre los diámetros antero-posterior y transversal, dado que cuando es superior a uno (llamado nódulo "más alto que ancho", medido en el plano transversal) es un signo de sospecha de malignidad.
- Halo: Es un anillo hipoeccogénico debido a una pseudocápsula fibrosa , a un infiltrado inflamatorio o a parénquima comprimido. Un halo uniforme y completo es muy indicativo de benignidad
- Presencia o ausencia de ganglios linfáticos sospechosos en el compartimento central o lateral cervical.
- Patrón de vascularización.

Basándose en los hallazgos ecográficos, los nódulos tiroideos se clasifican en 5 categorías según el riesgo de malignidad.<sup>12</sup>(*Tabla 1*)

### **1. ALTA sospecha:**

Nódulo hipoeocoico sólido o componente sólido hipoeocoico en un nódulo parcialmente quístico **con** una o más de las siguientes características:

- márgenes irregulares (infiltrativos, microlobulados)
- microcalcificaciones
- “más alto que ancho”
- extensión extratiroidea
- calcificaciones en anillo con un pequeño componente de partes blandas que extruye

### **2. Sospecha INTERMEDIA:**

Nódulo hipoeocoico con márgenes lisos **sin**:

- microcalcificaciones
- extensión extratiroidea
- márgenes irregulares
- morfología “más alta que ancha”

### **3. BAJA sospecha:**

Nódulo sólido iso o hiperecoico o parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas **sin**:

- microcalcificaciones
- márgenes irregulares
- extensión extratiroidea
- morfología más “alto que ancha”.

### **4. Muy baja sospecha:**

Nódulo parcialmente quístico o espongiforme **sin** ninguna de las características descritas en el resto de grados de sospecha.

### **5. Benigno:**

Nódulos quísticos totalmente (sin componente sólido).

Tal y como podemos observar en la *Tabla 1*, incluida en la guía ATA 2015, según las características ecográficas del nódulo, se estima un riesgo de malignidad.

- En el caso del nódulo con características ecográficas de alta sospecha, indican que con muy alta probabilidad (más del 70-90%) se corresponderá con un tumor maligno que en la mayoría de los casos corresponde con un carcinoma papilar de tiroides.
- Si se trata de un nódulo de sospecha intermedia, el riesgo de malignidad desciende a cifras de 10-20%.

- Para un nódulo de baja sospecha, el riesgo de malignidad es de un 5-10%, y generalmente se trata de carcinoma papilar de tiroides variante folicular o carcinoma folicular de tiroides.
- Si un nódulo reúne características de muy baja sospecha, el riesgo de malignidad es menor del 3%.
- Si es benigno, en menos de 1% se tratará de un nódulo de origen maligno.

TABLE 6. SONOGRAPHIC PATTERNS, ESTIMATED RISK OF MALIGNANCY, AND FINE-NEEDLE ASPIRATION GUIDANCE FOR THYROID NODULES

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule <b>with</b> one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70-90 <sup>a</sup>	Recommend FNA at $\geq 1$ cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins <b>without</b> microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10-20	Recommend FNA at $\geq 1$ cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, <b>without</b> microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5-10	Recommend FNA at $\geq 1.5$ cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules <b>without</b> any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at $\geq 2$ cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy <sup>b</sup>

US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 7).

<sup>a</sup>The estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.

<sup>b</sup>Aspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage.

ETE, extrathyroidal extension.

Haugen BR 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 Jan;26(1):1-133

TABLA 1. Patrones ecográficos según la guía ATA 2015

## 4.2 PAAF

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se lleva utilizando desde hace más de 100 años para obtener muestras de tejido para su posterior examen microscópico. La PAAF de tiroides se realizó por primera vez en Suecia en torno a finales de 1950 como un medio diagnóstico de los nódulos tiroideos. En EEUU no fue hasta los años 1960-1970 cuando se comenzó a utilizar de manera habitual.<sup>13</sup>

Antes de la implantación de la PAAF de nódulo tiroideo, el porcentaje de malignidad en la anatomía patológica de la pieza era del 14%. <sup>14</sup> Actualmente, con la realización de PAAF, las indicaciones de resección quirúrgica se han acotado, y las cifras de malignidad en las piezas extirpadas sobrepasan el 50%. <sup>1</sup>

Se ha demostrado en la literatura que la PAAF es el método más útil para el estudio de un nódulo tiroideo, no sólo como método diagnóstico, sino también para seleccionar los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, reduciendo el número de cirugías tiroideas innecesarias en pacientes con nódulo benigno, e indicando la cirugía apropiada en pacientes con cáncer de tiroides. Además, es una técnica no invasiva, de bajo coste y con escasas complicaciones que en ningún caso comprometen la vida del paciente.

La técnica de la PAAF tiene básicamente 4 fases:

1. Localización cuidadosa del nódulo.
2. Realización de la punción.
3. Confección de los frotis
4. Estudio microscópico.

El material obtenido en la punción se fija en alcohol y se realizan tinciones de Hematoxilina, Papanicolaou, tinción de Romanowsky (Giemsa, Dic-Quick etc). Para la interpretación de la PAAF tiroidea valoraremos principalmente el patrón morfológico, la cantidad de células y coloide, y el detalle celular.

Las complicaciones de la PAAF son escasas: hemorragia local (la más frecuente), molestias en la deglución alteración de la voz por punción del nervio recurrente, tirotoxicosis en nódulos quísticos o necrosis hemorrágica de un nódulo. Como complicación grave, pero muy infrecuente, cabe destacar el hematoma tiroideo, que puede llegar a provocar obstrucción de la vía aérea.<sup>16</sup>

La realización de la PAAF puede realizarse **guiada por ecografía**, facilitándose la precisión de la punción.

Sobre todo está recomendada ante:<sup>17</sup>

- nódulos no palpables
- los de consistencia predominantemente cística (>25%)
- los menores de 1 cm de diámetro
- cuando previamente una PAAF no ecoguiada ha sido no diagnóstica

Cuando nos encontramos ante un nódulo no palpable o un bocio con varios nódulos, es muy útil la ecografía para guiar la PAAF. No obstante, el éxito de la PAAF guiada por ecografía depende estrechamente de la experiencia del radiólogo, así como de las características intrínsecas del nódulo.<sup>8</sup> Según se ha demostrado, la PAAF guiada por ecografía es la prueba más rentable y segura para realizar la PAAF, aunque en países con recursos limitados, se recomienda la PAAF guiada por palpación frente a la ecoguiada por su menor coste.<sup>17</sup>

A lo largo de la historia los informes de PAAF eran descriptivos, no sistematizados, no comparables y rara vez indicaban el manejo del paciente. La terminología variaba significativamente de un laboratorio a otro, creando confusión en algunos casos, y dificultando el uso compartido de datos entre diferentes instituciones.

Esto cambió radicalmente después de la reunión multidisciplinar organizada por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos que se realizó el 22 y 23 de Octubre de 2007 en Bethesda, donde se reunieron más de 150 expertos en tiroides de diferentes especialidades: endocrinistas, cirujanos, radiólogos y citopatólogos. En esta reunión, cuyos se abordaron diferentes temas acerca de la biopsia por aspiración con aguja fina, y recogiendo los resultados consensuados de estas discusiones se creó el sistema Bethesda, que establece 6 categorías diagnósticas que incluyen definiciones, criterios morfológicos/ diagnósticos e indicaciones de manejo terapéutico según la categoría.<sup>18, 19</sup> (*Tabla 2*)

**Table 1**  
The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Recommended Diagnostic Categories\*

<b>I. Nondiagnostic or Unsatisfactory</b>
Cyst fluid only
Virtually acellular specimen
Other (obscuring blood, clotting artifact, etc)
<b>II. Benign</b>
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc)
Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
Other
<b>III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance</b>
<b>IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm</b>
Specify if Hürthle cell (oncocytic) type
<b>V. Suspicious for Malignancy</b>
Suspicious for papillary carcinoma
Suspicious for medullary carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
Other
<b>VI. Malignant</b>
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
Other

\* Adapted with permission from Ali and Cibas.<sup>3</sup>

Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):658-65.

TABLA 2. Categorías del sistema Bethesda

El sistema Bethesda 2007 reconoce 6 categorías diagnósticas: <sup>19, 14</sup>

**I. NO DIAGNÓSTICO/INSATISFACTORIO:**

Las punciones que se incluyen dentro de esta categoría son debidas principalmente a un problema de muestra (cantidad o calidad). Suelen ser debidas a extendidos acelulares, punciones con material hemático, extendidos constituidos exclusivamente por macrófagos o extendidos secos, por mala fijación en los que no es posible distinguir el detalle celular. Suponen un 10-20% de las punciones.

Para considerar una punción valorable debe contener al menos 6 grupos con al menos 10 células foliculares cada uno.

**II. BENIGNO:**

Dentro de esta categoría se incluyen lesiones con bajo riesgo de neoplasia, como bocio coloide, nódulo folicular benigno, tiroiditis linfocitaria (Hashimoto), nódulo hiperplásico, nódulo en enfermedad de Graves-Basedow o tiroiditis granulomatosa

La entidad más frecuente es la hiperplasia nodular, cuya PAAF se caracteriza por extendidos con abundante coloide, grupos de células foliculares típicas en monocapa y celularidad histiocitaria.

**III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO/LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INCIERTO (AUS/FLUS):**

Dentro de esta categoría se incluye el AUS: Atipia de significado incierto y el FLUS: Lesión folicular de significado indeterminado.

No todos los casos sugieren lesión folicular. Son punciones que o por problemas técnicos (coagulación/hemorragia, extensiones gruesas, desecación o tinciones defectuosas) o problemas morfológicos, no se pueden clasificar dentro de la categoría de benigna, sospechosa de malignidad o maligna. Los problemas morfológicos suelen corresponder a celularidad cuantitativamente escasa en la que se observan microfolículos o células de Hürthle, presencia de células linfoideas, que nos plantean diagnóstico diferencial con un linfoma o presencia de células con agrandamiento nuclear y anisocariosis difíciles de diferenciar entre un tumor maligno y otras entidades como tiroiditis de Hashimoto.

Se debe repetir la PAAF a un intervalo apropiado ya que un 20-25% de estas lesiones se volverán a clasificar en una segunda punción como AUS/FLUS con un riesgo de ser una lesión maligna en un 5-10%.

**IV. NEOPLASIA FOLICULAR / SOSPECHA DE NEOPLASIA FOLICULAR:**

En esta categoría se incluyen casos en los que se observa una proliferación folicular que puede corresponder histológicamente a un carcinoma folicular. La PAAF de estas lesiones se caracteriza por una abundante celularidad folicular, de patrón microfolicular y escaso coloide. Un 2% de estas lesiones serán malignas en piezas quirúrgicas.

La punción no distingue entre un carcinoma folicular y un adenoma, por lo que es necesario estudio histológico para precisarlo.

Microscópicamente tanto un carcinoma folicular como un adenoma son tumores bien delimitados, encapsulados, de superficie carnosa, en los cuales es necesario incluir numerosas secciones del tumor en relación con la cápsula ya que los únicos criterios diagnósticos de carcinoma folicular son la embolización vascular y la invasión de la cápsula, independientemente de la atipia citológica de la lesión. Los mismos criterios se incluyen para el carcinoma de células de Hürthle.

**V. SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD:**

Incluye lesiones con datos citológicos altamente sospechosos de malignidad pero no suficientes para concluir un diagnóstico. Incluye lesiones sospechosas de carcinoma papilar (el 75% son variantes foliculares de carcinoma papilar), lesiones sospechosas de carcinoma medular o de otro tipo de malignidades ( linfoma o metástasis de otro tumor) y lesiones sospechosas de malignidad pero con necrosis o ausencia de celularidad.

**VI. MALIGNO:**

Incluye casos con características citológicas concluyentes de malignidad dentro de las que se incluye carcinoma papilar y sus variantes, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, linfoma y metástasis.

Los hallazgos citológicos diagnósticos de carcinoma papilar son nucleares.

Microscópicamente son tumores mal definidos, pero circunscritos, con superficie de corte parduzca o grisácea, con borde irregular a veces con degeneración quística. Histológicamente pueden mostrar diversos patrones dentro del mismo tumor, papilar, sólido, trabecular, folicular o quístico, con papilas complejas, arborizadas, ramificadas y estrechas, con coloide denso hipereosinófilo, y células que muestran núcleos con características descritas anteriormente. Se observan cuerpos de psamoma hasta en el 50% de los casos.

El carcinoma medular suele ser un tumor unilateral y solitario en casos esporádicos y multifocal o bilateral en casos familiares. Es necesario realizar calcitonina por inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico<sup>20</sup>.

La PAAF del carcinoma anaplásico se caracteriza por una abundante celularidad, con células aisladas y amontonadas, con células fusocelulares, gigantes y epidermoides, con claras características nucleares de malignidad con núcleos grandes pleomórficos, irregulares con macronucleolos, mitosis atípicas y necrosis. En el estudio de piezas quirúrgicas se caracteriza microscópicamente por grandes masas tumorales que reemplazan en ocasiones la mayor parte del tejido tiroideo con áreas de necrosis y extensión extratiroidea mostrando histológicamente características nucleares similares a las descritas anteriormente.<sup>21</sup>

Los linfomas primarios tiroideos suponen entre un 1-5% de las malignidades de tiroides. Son más frecuentes en mujeres mayores con

historia de Hashimoto con masas firmes y difusas y crecimiento rápido. Los más frecuentes son el linfoma B de la zona marginal extraganglionar (MALT) y el linfoma difuso de célula grande B, para cuyos diagnósticos se requiere restricción de cadenas ligeras y marcadores inmunohistoquímicos (LCA, CD20, CD 23, CD 10, Ciclina D1, CD 3, Bcl2 yBcl6), ya que la PAAF del linfoma MALT parece un ganglio reactivo con linfocitos pequeños, medianos, de apariencia monocitoide y agregados linfohistiocitarios.

Las metástasis tiroideas suponen un 0.8% de las PAAF de tiroides. Los tumores que más frecuentemente metastatizan en tiroides son el carcinoma renal, colo-rectal, mama, melanoma, pulmón y carcinomas de cabeza y cuello. Es necesario la mayoría de las veces realizar técnicas complementarias de inmunohistoquímica para realizar el diagnóstico y conocer los antecedentes del paciente.<sup>21</sup>

Según la categoría Bethesda de la PAAF, se estiman unas cifras de malignidad basándose en la literatura revisada y en la opinión de expertos, y además se sugiere el manejo clínico que debe realizarse según cada una de las categorías.<sup>14</sup> (Tabla 3)

- I. NO DIAGNÓSTICO / INSATISFACTORIO:** Se corresponde con un 1-4% de probabilidad de que el nódulo sea maligno. En caso de obtener este resultado, se recomienda repetir la PAAF bajo control ecográfico.
- II. BENIGNO:** Se asocia a 0-3 % de malignidad, y en cuanto a su manejo clínico, únicamente se recomienda seguimiento.
- III. AUS / FLUS:** Esta categoría tiene un riesgo estimado de malignidad de 5-15 %. Si éste fuera el resultado de la PAAF, se recomienda volver a repetir nueva punción.
- IV. NEOPLASIA FOLICULAR / SOSPECHA DE NEOPLASIA FOLICULAR:** Si el resultado de la PAAF se incluye en esta categoría, el resultado tendrá una probabilidad de ser maligno del 15-30%. Cuando obtenemos este resultado, la indicación es la cirugía, en concreto la realización de una lobectomía + itsmectomía. Si tras el análisis histológico se confirma la malignidad, se completará la tiroidectomía en un segundo tiempo.
- V. SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD:** Al incluirse en esta categoría, el nódulo tiroideo al que se le ha realizado la PAAF tiene alto riesgo de malignidad (60-75%). En este caso, también el manejo debe de ser la exéresis quirúrgica; ambas opciones, lobectomía o tiroidectomía total están aceptadas.
- VI. MALIGNIDAD:** Si se obtiene este resultado en la PAAF de un nódulo, con muy alta probabilidad (97-99%) tendrá etiología maligna. Se realizará la tiroidectomía total como primera opción terapéutica.

**Table 2**

**The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Implied Risk of Malignancy and Recommended Clinical Management**

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management <sup>†</sup>
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~5-15 <sup>‡</sup>	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy <sup>§</sup>
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy <sup>§</sup>

FNA, fine-needle aspiration.

\* Adapted with permission from Ali and Cibas.<sup>3</sup>

<sup>†</sup> Actual management may depend on other factors (eg, clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

<sup>‡</sup> Estimate extrapolated from histopathologic data from patients with “repeated atypicals.”

<sup>§</sup> In the case of “Suspicious for metastatic tumor” or a “Malignant” interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.

*Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009 Nov;132(5):658-65.*

TABLA 3. Riesgo de malignidad e indicaciones terapéuticas según la categoría Bethesda

Dentro de estas categorías, la III. AUS/FLUS es la que más controversias ha generado y en consecuencia más publicaciones ha protagonizado.<sup>22,10</sup> Esto es debido a que esta categoría heterogénea se desarrolló con la intención de abarcar aquéllos resultados indeterminados entre los II. Benignos y los IV. Neoplasia folicular / Sospechosos de neoplasia folicular.

Según el sistema Bethesda, esta categoría se da un 7% de las PAAF, y se corresponden con unas tasas de malignidad del 15%, pero ambas cifras están asignadas con una escasa evidencia.<sup>22</sup>

Se ha propuesto una subclasificación dentro de esta categoría, dividiéndola en bajo/alto riesgo, utilizando nuevas técnicas centradas en el análisis proteómico y molecular de las células, aunque actualmente no se ha conseguido implementar de manera universal, por lo que la categoría III sigue constituyendo un grupo heterogéneo que principalmente alberga un “cajón de sastre”.<sup>23</sup> Cuando se informa una PAAF como AUS / FLUS, la mayoría de los radiólogos añade una nota donde describe detalladamente los hallazgos, comenta los posibles diagnósticos diferenciales y sugiere una serie de recomendaciones, siempre que sea posible, para intentar orientar lo máximo posible este resultado tan ambiguo.<sup>24</sup>

## 5. REVISIONES DEL SISTEMA BETHESDA

Además de la clasificación Bethesda, se han desarrollado otras clasificaciones más recientes<sup>25,26,27,28</sup>, como por ejemplo la Royal College of Pathologists (RCPPath) británica actualizada en 2016<sup>25</sup>, la Sociedad Italiana de Anatomía Patológica y Diagnóstico Citológico (SIAPEC) publicada en 2007 y actualizada en 2014<sup>26</sup>, la Australiana del 2014<sup>27</sup> y la de la Sociedad Japonesa del Tiroides publicada en el 2013<sup>28</sup>.

Aunque el abanico de clasificaciones disponibles es amplio, la clasificación Bethesda 2007 es la que mayor implementación tiene y acerca de la cual mayor número de estudios de correlación hay publicados.

Cabe destacar el artículo publicado por *Bongiovanni et al* en 2012<sup>29</sup>, donde se comentan los resultados de un meta-análisis de 8 grandes estudios cuyo objetivo era determinar la correlación entre los resultados de la PAAF según el sistema Bethesda y la anatomía patológica definitiva de la pieza. Para ellos se incluyeron un total de 6.362 PAAF, de las que posteriormente se revisó su resultado AP de la pieza quirúrgica(*Tabla 4*).

**Tabla 3.** Cytohistological correlations in the 6-tiered Bethesda System

Cytological diagnosis	All FNAs		All FNAs with histological follow-up			Benign histology		Malignant histology	
	n	% total	n	% total <sup>a</sup>	% category <sup>b</sup>	n	% <sup>c</sup>	n	% <sup>c</sup>
Nondiagnostic	3,2	12.9	530	8.3	16.2	441	83.2	89	16.8
Benign	15,1	59.3	1,563	24.6	10.4	1,505	96.3	58	3.7
AUS/FLUS	2,4	9.6	957	15.0	39.2	805	84.1	152	15.9
FN/SFN	2,5	10.1	1,791	28.2	69.7	1,323	73.9	468	26.1
Suspicious for malignancy	6	2.7	501	7.9	73.7	124	24.8	377	75.2
Malignant	1,3	5.4	1,020	16.0	74.0	14	1.4	1,006	98.6
Total	25,4	100	6,362	100	25.0	4,212	66.2	2,150	33.8

<sup>a</sup> Percentage of the 6,362 cases with follow-up. <sup>b</sup> Percentage of cases operated in each DC. <sup>c</sup> Percentage of cases calculated of the total number of operated cases in each category.

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.

TABLA 4. Resultados del metaanálisis de Bongiovanni et al.

Como resultado del meta-análisis se observó que la distribución por categorías del total de las PAAF eran bastante similares a las publicadas por Cibas et al.<sup>14</sup>, pero el riesgo de malignidad variaba en algunas de ellas, principalmente en las PAAF con resultado I. No diagnóstico, donde se observó que las cifras de malignidad estaban bastante por encima de lo estimado (*Tabla 5*).

BETHESDA (Cibas et al. 2009)		METAANÁLISIS (Bongiovanni et al. 2012)		
	% aspirados	% malignidad	% aspirados	% malignidad
I	< 10	1 - 4	12,9	16,8
II	60 - 70	0 - 3	59,3	3,7
III	<7	5 - 15	9,6	15,9
IV		15 – 40	10,1	26,1
V		60 – 75	2,7	75,2
VI	3 - 7	97 - 99	5,4	98,6

TABLA 5. Comparación de clasificación Bethesda con meta-análisis de Bongiovanni

## 6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En dependencia del resultado de la PAAF según la categoría Bethesda, se indicará una técnica quirúrgica determinada:

- Si el resultado de la PAAF corresponde con IV. Neoplasia folicular / sospecha de neoplasia folicular, se indica la realización de lobectomía + istrinectomía. Una vez analizado el resultado de la pieza, si éste fuera de malignidad, se completaría la tiroidectomía total en un segundo tiempo.
- Si el resultado de la PAAF corresponde con las categorías V. Sospechoso de malignidad o VI. Maligno, la indicación quirúrgica será la tiroidectomía total.
- Además, independientemente del resultado de la PAAF, podrá indicarse la tiroidectomía total de entrada en los casos de pacientes diagnosticados de BMN o de nódulo tiroideo que reúna otros factores sospechosos de malignidad.

## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El nódulo tiroideo es una patología muy frecuente, que afecta a más del 50% de la población sana, constituyendo un motivo habitual de consulta para el Médico de Atención Primaria y por consiguiente para los especialistas de Endocrinología y Cirugía General.

La correcta clasificación diagnóstica, determinando la probabilidad de malignidad del nódulo tiroideo en la medida de lo posible, permite el manejo adecuado clínico y terapéutico del mismo, indicando qué casos son tributarios de cirugía y en su caso, la extensión recomendada de la misma.

Por este motivo, la mayoría de guías de práctica clínica así como los diferentes consensos de manejo clínico del nódulo tiroideo clasifican y estiman el riesgo de malignidad. Las diferentes clasificaciones <sup>12,30</sup> incluyen variables clínicas, analíticas, ecográficas y citopatológicas resultado de la PAAF.

En relación a la PAAF, hasta hace menos de una década existía una gran variabilidad en la nomenclatura citopatológica de los informes del nódulo tiroideo. Ante esta situación, el National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos de América promovió en el año 2007 en Bethesda (Maryland) una reunión multidisciplinar de consenso definiendo los criterios, la terminología y proponiendo una clasificación de las mismas, siendo publicado en 2009 "The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology"<sup>14</sup> y de forma más extensa en una posterior publicación en 2010 <sup>31</sup>. Esta clasificación determina un riesgo de malignidad esperada en la anatomía patológica definitiva para cada grupo del mismo. De ahí la importancia para el manejo clínico-terapéutico más adecuado.

Desde entonces, se ha ido implementando dicha clasificación tanto en las diferentes guías de manejo clínico como en la práctica clínica diaria.

Pese a todo ello, existen informes con variabilidad en cuanto a la estimación del riesgo de malignidad. Así, existen informes coincidentes con dicho riesgo <sup>32</sup> pero también en relación a sobre e infraestimación de malignidad, en especial para los grupos denominados inciertos o indeterminados, e incluso de benignidad de dicha clasificación sobre los valores previstos por la misma. <sup>33,34,35,36,37</sup>

Del mismo modo y aceptando la validez de la ecografía para estratificar el riesgo de malignidad, se han descrito informes con variabilidad para determinados tipos de nódulos<sup>38</sup> o según el tamaño de éstos.<sup>39</sup>

Por todo ello planteamos un estudio con los siguientes OBJETIVOS

- Revisión de la implementación de la clasificación Bethesda 2007 en los pacientes remitidos para tratamiento quirúrgico de nódulo tiroideo en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General u Aparato Digestivo del Hospital Universitario "Miguel Servet", su distribución por grupos y la correlación con los resultados anatomo-patológicos definitivos.

- Analizar la correlación por grupos de dicha clasificación con las distintas variables clínico-radiológicas preoperatorias con valor pronóstico de malignidad.
- Evaluar / Analizar los resultados ecográficos de los nódulos y su correlación con los resultados anatomo-patológicos definitivos.
- Comparar los resultados de la PAAF obtenidos con los esperados según la clasificación Bethesda 2007 <sup>14</sup> y según el meta-análisis de Bongiovanni de 2012.<sup>29</sup>
- Comparar los resultados ecográficos obtenidos con los esperados según la propuesta por la American Thyroid Association en 2015.<sup>12</sup>

### **III. PACIENTES Y MÉTODO**

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional de pacientes intervenidos por nódulo tiroideo en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Miguel Servet de Zaragoza desde Enero de 2013 hasta Junio de 2016 con los siguientes criterios:

### **Criterios de inclusión**

- Edad: Mayores de 14 años.
- Pacientes intervenidos por indicación de nódulo tiroideo a los que se les ha realizado PAAF previa diagnóstica.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes intervenidos por Bocio Multinodular o nódulo único con indicación absoluta de intervención que no presentan PAAF previa a intervención.
- Pacientes con diagnóstico definitivo de carcinoma tiroideo con metástasis ganglionar positiva en PAAF.

Durante el periodo de estudio y aplicados los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 295 pacientes.

### **Variables a estudio**

La recogida de datos se realizó a partir de la actividad quirúrgica registrada cuyo procedimiento fueron tiroidectomía o lobectomía tiroidea, así como de las historias clínicas de los pacientes tanto física como aleatoria.

Se revisaron todos los informes de alta realizados por el personal del servicio de Cirugía General, los informes de Anatomía Patológica referentes a la PAAF y a la histología de la pieza quirúrgica, así como los informes radiológicos en relación a las ecografías realizadas.

Con la información obtenida se elaboró una hoja Excel.

De cada paciente se recogieron 16 variables:

1. Número de historia clínica
2. Año: Es el año en el que se realiza la intervención. Contiene 4 valores, que son los cuatro años de estudio: 2013, 2014, 2015 y 2016.
3. Sexo: Hombre o Mujer
4. Edad
5. Grupo de edad. Tres rangos: Menores de 20 años, de 21 a 60 años, más de 60 años.
6. Diagnóstico inicial. Tres categorías: Nódulo, BNM (Bocio multinodular) y

Cáncer.

7. Intervención quirúrgica (IQ): Es el tipo de intervención a la que se somete el paciente. Dos categorías: Lobectomía + istrumectomía y tiroidectomía total.
8. Tiroiditis linfocitaria. Variable dicotómica: Sí o No, en función de si hay evidencia de la misma en la AP de la pieza.
9. Ecografía: Según la clasificación ATA (American Thyroid Association)<sup>12</sup> se clasifican los hallazgos ecográficos según riesgo de malignidad en 5 patrones:
  - 0: benigno
  - 1: muy baja sospecha
  - 2: baja sospecha
  - 3: sospecha intermedia
  - 4: alta sospecha.
10. PAAF 1: Primera punción de nódulo tiroideo. Siempre se realiza en los pacientes seleccionados, ya que es un criterio de inclusión.
11. PAAF 2: Segunda punción de nódulo tiroideo. Se realiza cuando el diagnóstico de la primera es insatisfactorio. Esta variable presenta dos valores en función de si se realiza o no.

Analizando únicamente la última PAAF previa a la cirugía se analizan las siguientes variables:

- 11.1 Ecografía dirigida: Sí o No, en función de si se realiza la misma para guiar la PAAF o no.
- 11.2 Clasificación citopatológica de Bethesda: Al hacer la descripción patológica, si el especialista ha utilizado los criterios de clasificación Bethesda 2007 o no.
- 11.3 Clasificación Bethesda: Categoría en la que se incluye los resultados de la PAAF.
  - 1 - Categoría I. No diagnóstica/ insatisfactoria:
    - 1.1. Fluido quístico solamente
    - 1.2. Espécimen virtualmente acelular
    - 1.3. Otros (oscurecido por sangre, material grumoso, etc.)
  - 2 - Categoría II. Benigna:
    - 2.1. Compatible con nódulo folicular benigno.
    - 2.2. Bocio nodular, nódulo hiperplásico (adenomatoide), nódulo coloide, nódulos en enfermedad de Graves Basedow y el subtipo macrofolicular de los adenomas.
    - 2.3. Compatible con tiroiditis linfocitaria (Hashimoto) asociado a la presentación clínica.
    - 2.4. Compatible con tiroiditis granulomatosa (subaguda).

3 - Categoría III: Atipia de significado indeterminado (AUS) / Lesión folicular de Significado indeterminado (FLUS)

4 - Categoría IV: Neoplasia folicular/Sospechosa de Neoplasia folicular:

4.1. Especificar si es de tipo células de Hürthle (oncocítica)

5 - Categoría V: Lesión sospechosa de malignidad:

- 5.1. Sospechoso para carcinoma papilar
- 5.2. Sospechoso para carcinoma medular
- 5.3. Sospechoso para metástasis de carcinoma
- 5.4. Sospechoso para linfoma
- 5.5. Otros

6 - Categoría VI: Maligno:

- 6.1. Carcinoma papilar
- 6.2. Carcinoma pobremente diferenciado
- 6.3. Carcinoma medular
- 6.4. Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- 6.5. Carcinoma de células escamosas
- 6.6. Carcinoma con características mixtas
- 6.7. Carcinoma metastásico
- 6.8. Linfoma No-Hodgkin
- 6.9. Otros

12. Clasificación AP: Resultado anatomopatológico de la pieza extraída.

1. Bocio multinodular/Hiperplasia nodular

2. Carcinoma papilar

- 2.1. Variante clásica
- 2.2. Micropapilar
- 2.3. Variante células claras
- 2.4. Esclerosante difuso
- 2.5. Folicular
- 2.6. Multifocal

3. Carcinoma folicular

- 3.1. Mínimamente invasivo
- 3.2. variante Células de Hürthle

4. Carcinoma medular

5. Adenoma folicular

- 5.1. Adenoma de Células de Hürthle

6. Carcinoma diferenciado (intermedio folicular y papilar) – tipo NOS
7. Enfermedad de Graves – Hiperplasia difusa
8. Tiroiditis de Quervain
9. Tiroiditis de Hashimoto
  
13. Diagnóstico de AP. Toma dos valores: maligno o benigno, en función del resultado de AP.

### **Sesgos:**

La condición de ser un estudio retrospectivo con las limitaciones implícitas.

La muestra no es universal para todos los pacientes que presentan nódulo tiroideo puesto que pacientes con PAAF de nódulo tiroideo no son remitidos para tratamiento quirúrgico, del mismo modo hay pacientes intervenidos por enfermedad nodular que no presentan PAAF preoperatoriamente, limitando la muestra por un sesgo de selección.

### **Cronograma**

Actividades	Centro	Responsable	Año 2016
Planificación proyecto	HUMS	Investigadora y director	Abril/Mayo
Recogida de datos	HUMS	Investigadora	Junio/Julio
Evaluación datos	HUMS	Investigadora	Julio/Agosto
Ánalisis de datos	HUMS	Investigadora y director	Agosto
Difundir resultados	HUMS	Investigadora	Agosto

### **Análisis estadístico**

Se usó para el análisis estadístico el programa IBM SPSS Statistics v19.0.

Se realiza análisis descriptivo de todas las variables a estudio y análisis comparativo utilizando tablas de contingencia para comparar los resultados de la PAAF (clasificados en categorías según el sistema Bethesda 2007) y de la ecografía (según la clasificación de la guía ATA 2015) con los resultados histológicos de la pieza.

Para el contraste de hipótesis se aplican los test estadísticos de la t de Student para las variables cuantitativas y la  $\chi^2$  para las cualitativas.

Se considera resultado significativo aquellas OR que no contengan el 1 en su intervalo de confianza y aquellas  $p < 0,05$ .

## IV. RESULTADOS

**I. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA****1. EDAD****1.1 Distribución por años**

2013	N	68
	Media	53,74
	Mediana	54,00
	Moda	53
	Desv. típ.	14,607
	Mínimo	16
	Máximo	79
	Percentiles	5 26,45
		95 76,10
2014	N	87
	Media	52,41
	Mediana	54,00
	Moda	70
	Desv. típ.	15,401
	Mínimo	16
	Máximo	78
	Percentiles	5 21,80
		95 74,80
2015	N	88
	Media	52,75
	Mediana	51,00
	Moda	44
	Desv. típ.	15,248
	Mínimo	16
	Máximo	87
	Percentiles	5 28,70
		95 80,10
2016	N	52
	Media	53,42
	Mediana	55,00
	Moda	55
	Desv. típ.	13,920
	Mínimo	22
	Máximo	81
	Percentiles	5 30,30
		95 79,05

## 1.2 Total de la muestra

N	Válidos	295
Media		53,00
Mediana		54,00
Moda		44*
Desv. típ.		14,856
Mínimo		16
Máximo		87
Percentiles	5	26,80
	95	77,00

\*Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores

TABLA 6. Análisis de la edad por años y de la muestra global

En los datos anuales, el estudio muestra una media poblacional de los pacientes similar (variación entre 52,41 y 54 años).

La media global de edad es de 53 años. Rangos de 16 y de 87 años. El percentil 50 (o valor de central de la muestra) es 54 años. El 5% de los pacientes tiene una edad menor de 26,8 años, y el 95% de éstos tiene 77 ó menos años. Las edades que más veces se repiten son 44, 57 y 67 años.

El análisis se muestra en la *Tabla 6*.

## 1.3 Grupos de edad

		AÑO				Total	
		2013	2014	2015	2016		
TRAMO EDAD	< de 20 años	Número casos	1	3	1	0	5
		% dentro de AÑO	1,5%	3,4%	1,1%	,0%	1,7%
	De 20-60 años	Número casos	44	53	60	37	194
		% dentro de AÑO	64,7%	60,9%	68,2%	71,2%	65,8%
Total	> de 60 años	Número casos	23	31	27	15	96
		% dentro de AÑO	33,8%	35,6%	30,7%	28,8%	32,5%
		Número casos	68	87	88	52	295
		% dentro de AÑO	100,0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		%					

TABLA 7. Análisis de grupos de edad por año y de la muestra global

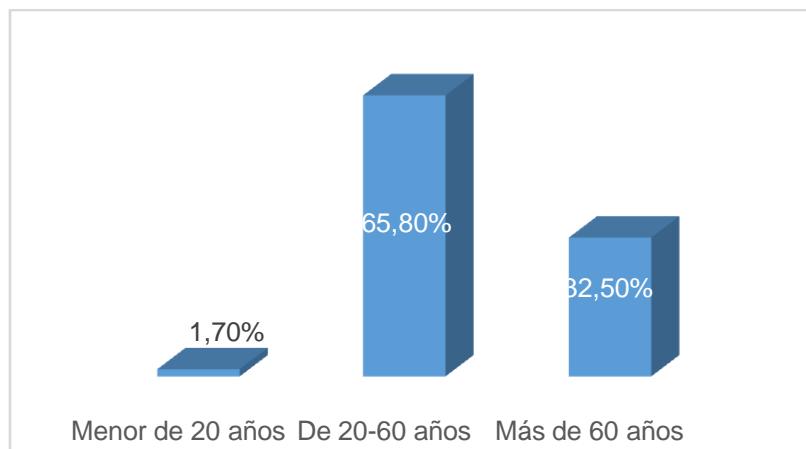


GRÁFICO 1. Diagrama de barras de la distribución por edades de la muestra global

Agrupada la edad en 3 grupos como son: menores de 20 años, de 20 a 60 años y mayores de 60 años, el mayor número de pacientes está en el comprendido entre 20-60 años, tanto en los datos anuales, como a nivel global de la muestra (65,8% del total de pacientes). Le sigue en número de pacientes el grupo de edad de mayores de 60 años (32,5%). Por último, el tramo de edad de menores de 20 años es el que menos pacientes presenta (1,7%).

Se muestra el análisis en la *Tabla 7* y la distribución por edades del total de la muestra en el *Gráfico 1*.

## 2. SEXO

SEXO	AÑO					Total
		2013	2014	2015	2016	
Mujer	Número de casos	54	68	70	42	234
	% dentro AÑO	79,4%	78,2%	79,5%	80,8%	79,3%
Hombre	Número de casos	14	19	18	10	61
	dentro de AÑO	20,6%	21,8%	20,5%	19,2%	20,7%
Total	Número de casos	68	87	88	52	295
	% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 8. Análisis del sexo por años y de la muestra global

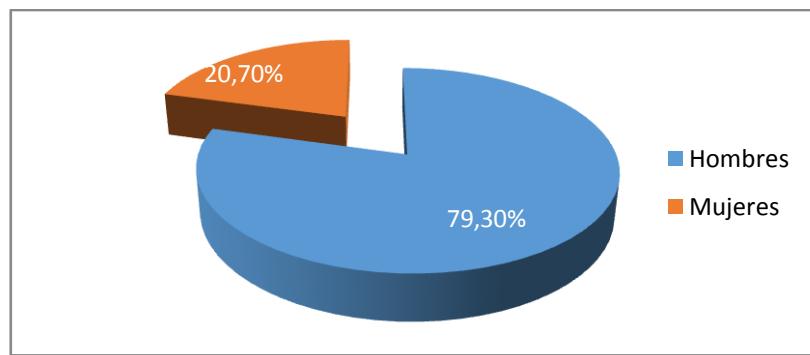


GRÁFICO 2. Diagrama de sectores de la distribución por sexo de la muestra global

La distribución según el sexo, muestra como las mujeres son las que presentan una mayor incidencia tanto a nivel anual como en la muestra total, con un 79,3% de casos del global de la muestra. (*Tabla 8 y Gráfico 2*)

### **3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO PREOPERATORIO**

	DIAGNÓSTICO	BNM	AÑO				Total	
			2013	2014	2015	2016		
Carcino ma	BNM	Número de casos	29	42	39	31	141	
		% dentro de AÑO	42,6%	48,3%	44,3%	59,6%	47,8%	
Nódulo	BNM	Número de casos	4	2	3	1	10	
		% dentro de AÑO	5,9%	2,3%	3,4%	1,9%	3,4%	
Total		Número de casos	35	43	46	20	144	
		% dentro de AÑO	51,5%	49,4%	52,3%	38,5%	48,8%	
		Número de casos	68	87	88	52	295	
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA 9. Análisis del diagnóstico clínico preoperatorio por años y de la muestra global

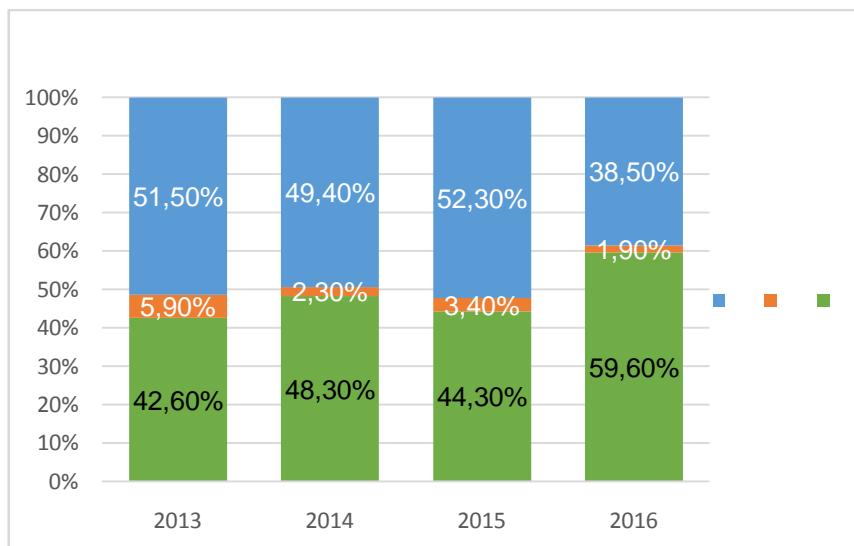


GRÁFICO 3. Diagrama de barras según distribución de diagnóstico clínico por años

Analizando los datos según el diagnóstico inicial salvo en el año 2016, se ve como el nódulo es el tipo de diagnóstico más común seguido del Bocio multinodular (BMN). En 2016 ocurre la situación inversa. De forma global son grupos similares: 144 vs 140 pacientes en cada grupo. El carcinoma supone el diagnóstico que aparece menos frecuentemente. (*Tabla 9 y Gráfico 3*)

Según el total de la muestra, el 48,8% de los pacientes presentaron nódulo, el 47,5% BNM, y tan sólo un 3,7% les fue diagnosticado un carcinoma.

#### 4. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

	IQ	Intervención	AÑO				Total	
			2013	2014	2015	2016		
IQ	Lobectomía	+ Número de casos	22	31	34	17	104	
		% dentro de AÑO	32,4%	35,6%	38,6%	32,7%	35,3%	
	Tiroidectomía total	Número de casos	46	56	54	35	191	
		% dentro de AÑO	67,6%	64,4%	61,4%	67,3%	64,7%	
Total		Número de casos	68	87	88	52	295	
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA 10. Análisis del tipo de intervención quirúrgica por años y de la muestra global

El tipo de intervención quirúrgica más frecuente globalmente fue el de tiroidectomía total (64,7% de los casos), siendo la lobectomía e itsmectomía el 35,3% restante de las de intervenciones. (*Tabla 10*).

## 5. ECOGRAFÍA (según clasificación ATA)

	AÑO					Total
		2013	2014	2015	2016	
1 – Benigno	0	0	0	0	0	0
2 - Muy baja sospecha						
Número de casos	10	8	18	3	39	
% dentro de AÑO	14,7%	9,2%	20,5%	5,8%	13,2%	
3 - baja sospecha	23	47	37	25	132	
Número de casos						
% dentro de AÑO	33,8%	54,0%	42,0%	48,1%	44,7%	
4 - sospecha intermedia	20	22	16	9	67	
Número de casos						
% dentro de AÑO	29,4%	25,3%	18,2%	17,3%	22,7%	
5 - alta sospecha	15	10	17	15	57	
Número de casos						
% dentro de AÑO	22,1%	11,5%	19,3%	28,8%	19,3%	
Total	68	87	88	52	295	
	Número de casos					
	% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 11. Análisis de resultados de la ecografía (clasificación ATA) por años y de la muestra global

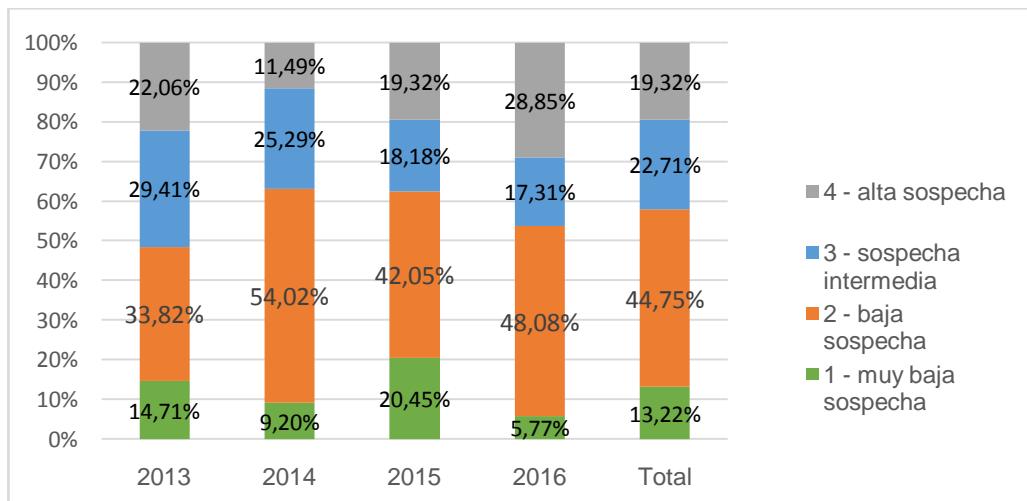


GRÁFICO 4. Diagrama de barras según distribución de resultados de ecografía (clasificación ATA)

Las imágenes ecográficas de baja sospecha de malignidad fueron las más frecuentes (44,7% del total de casos), seguido de sospecha intermedia (22,7%), alta sospecha y muy baja sospecha (19,3%) (Tabla 11 y Gráfico 4).

## 6. REPETICIÓN DE PAAF

		AÑO				Total	
		2013	2014	2015	2016		
PAAF	No se repite	Número de casos	60	73	78	46	257
		% dentro de AÑO	88,2%	83,9%	88,6%	88,5%	87,1%
	Sí se repite	Número de casos	8	14	10	6	38
		% dentro de AÑO	11,8%	16,1%	11,4%	11,5%	12,9%
Total		Número de casos	68	87	88	52	295
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 12. Análisis de la realización de una segunda PAAF por años y de la muestra global

Al 87,1% de los pacientes se les realiza una única PAAF, y sólo a un 12,9% se les realiza una segunda punción. (*Tabla 12*)

## 7. PAAF ECODIRIGIDA

		AÑO				Total	
		2013	2014	2015	2016		
PAAF	NO	Número de casos	37	31	41	18	127
	ECODIRIGIDA	% dentro de AÑO	54,4%	35,6%	46,6%	34,6%	43,1%
	Sí	Número de casos	31	56	47	34	168
		% dentro de AÑO	45,6%	64,4%	53,4%	65,4%	56,9%
Total		Número de casos	68	87	88	52	295
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 13. Análisis de la realización de PAAF guiada por ecografía por años y de la muestra global

Los resultados demuestran un predominio de la punción ecodirigidas partir del año 2014.

La PAAF ecodirigida supone el 56,9% del total de casos y un 43,1% se realizó sin control ecográfico. (*Tabla 13*)

## 8. Utilización de criterios según el Sistema BETHESDA 2007 en la descripción de la PAAF

			AÑO				Total	
			2013	2014	2015	2016		
BETHESDA	NO	Número de casos	41	29	30	16	116	
		% dentro de AÑO	60,3%	33,3%	34,1%	30,8%	39,3%	
	SÍ	Número de casos	27	58	58	36	179	
		% dentro de AÑO	39,7%	66,7%	65,9%	69,2%	60,7%	
Total		Número de casos	68	87	88	52	295	
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA 14. Análisis de la utilización de criterios Bethesda 2007 por años y de la muestra global

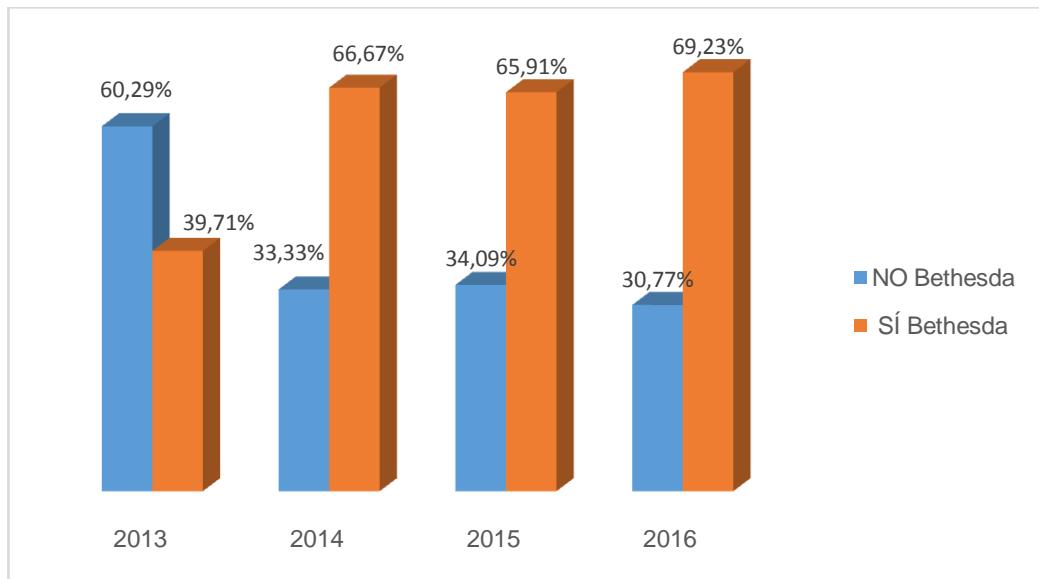


GRÁFICO 5. Diagrama de barras según utilización de criterios Bethesda 2007 por años y en la muestra global

Exceptuando el año 2013, donde el facultativo anatomopatólogo en el 60,3% de los casos no utilizó los criterios Bethesda para describir los hallazgos de la PAAF, en el resto de años de la muestra y a nivel global, el anatomopatógo se utilizó la clasificación Bethesda para su diagnóstico. (Tabla 14)

En términos del total de pacientes, al 60,7% se les aplicó criterios Bethesda y al 39,3%, no. (Gráfico 5)

## 9. Clasificación de las PAAF según el sistema BETHESDA

PAAF	Bethesda	I - No diagnóstico / insatisfactorio	AÑO				Total		
			2013	2014	2015	2016			
PAAF	Bethesda	I - No diagnóstico / insatisfactorio	Número de casos	12	14	14	8	48	
			% dentro de AÑO	17,6%	16,1%	15,9%	15,4%	16,3%	
PAAF	Bethesda	II - Benigno	Número de casos	24	35	35	25	119	
			% dentro de AÑO	35,3%	40,2%	39,8%	48,1%	40,3%	
PAAF	Bethesda	III – AUS/FLUS	Número de casos	3	4	4	5	16	
			% dentro de AÑO	4,4%	4,6%	4,5%	9,6%	5,4%	
PAAF	Bethesda	IV - Neoplasia folicular/sospecha neop folicular	Número de casos	20	30	26	10	86	
			% dentro de AÑO	29,4%	34,5%	29,5%	19,2%	29,2%	
PAAF	Bethesda	V - Lesión sospechosa de malignidad	Número de casos	6	3	6	4	19	
			% dentro de AÑO	8,8%	3,4%	6,8%	7,7%	6,4%	
PAAF	Bethesda	VI - Maligno	Número de casos	3	1	3	0	7	
			% dentro de AÑO	4,4%	1,1%	3,4%	,0%	2,4%	
Total			Número de casos	68	87	88	52	295	
			% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA 15. Análisis de las PAAF según la clasificación Bethesda 2007 por año y de la muestra global

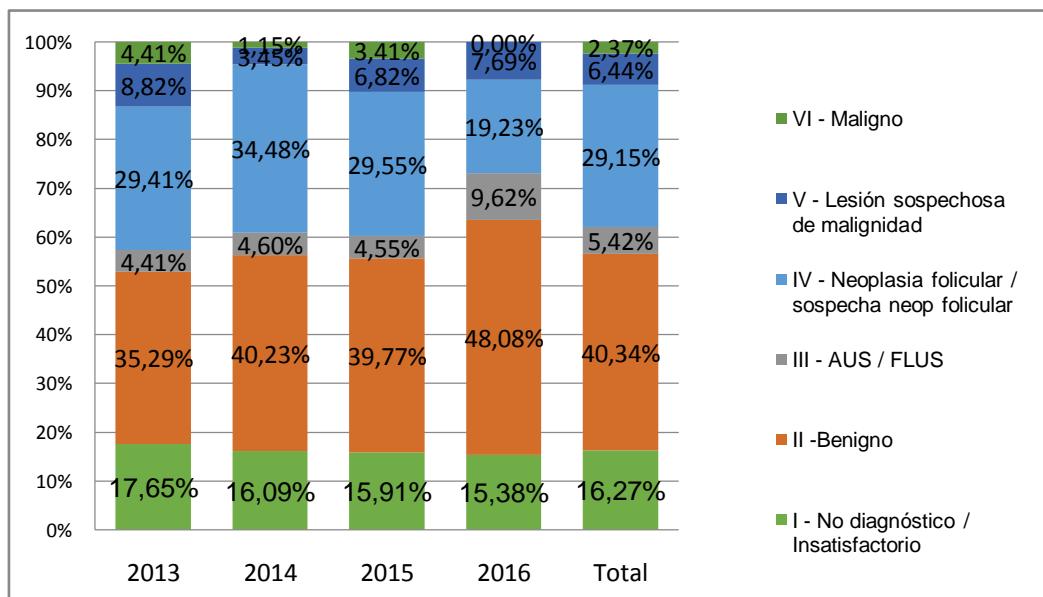


GRÁFICO 6. Diagrama de barras de la distribución de las PAAF según la clasificación Bethesda 2007 por año y de la muestra global

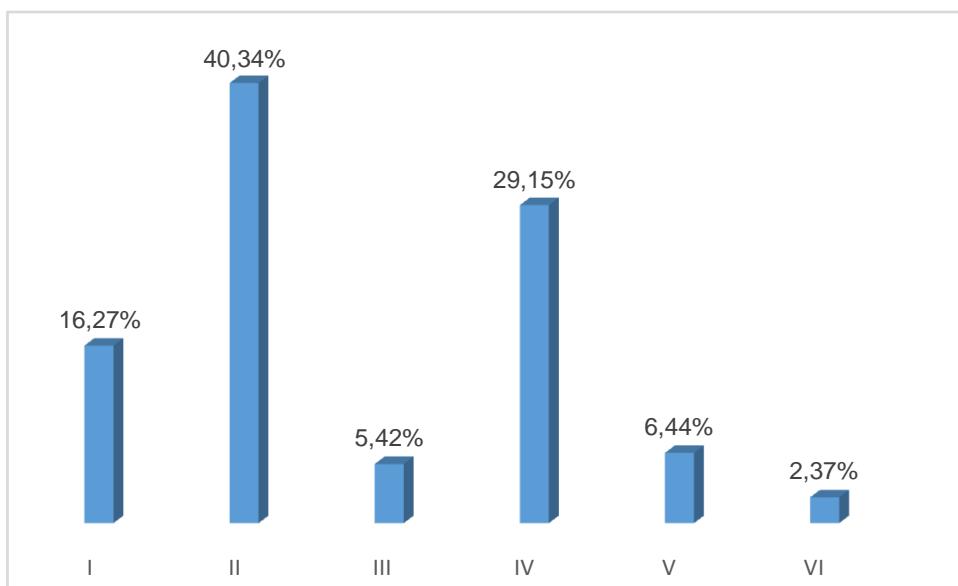


GRÁFICO 7. Diagrama de barras de la distribución de las PAAF según la clasificación Bethesda 2007 de la muestra global

En cuanto a la clasificación de los resultados de la PAAF según el sistema Bethesda 2007, la categoría II - Benigna (40,34%) es la más frecuente, seguida de la categoría IV - Neoplasia folicular / sospecha de neoplasia folicular (29,15%).

La categoría I con resultado de no diagnóstica o insatisfactoria fue del 16,27% del total de pacientes.

Por último, las categorías V - Lesión sospechosa de malignidad (6,44%), categoría III - atipia de significado indeterminada o lesión folicular de significación indeterminada AUS/FLUS (5,42%) y la categoría VI - Malignidad (2,37%) fueron de menor incidencia de casos . (*Tabla 15, Gráficos 6 y 7*)

## 10. Clasificación de las PAAF según el sistema BETHESDA.

### División por subtipos

PAAF Bethesda	AÑO					Total
		2013	2014	2015	2016	
I – No diagnóstico / Insatisfactorio						
1.1 fluido	5,9%	2,3%	1,1%			<b>2,4%</b>
1.2 acelular	11,8%	13,8%	15,9%	15,4%		<b>14,2%</b>
II - Benigna						
2.1 Nódulo Folicular Benigno		8,0%	12,5%	26,9%		<b>10,8%</b>
2.2 nodular	33,8%	31,0%	25,0%	17,3%		<b>27,5%</b>
2.3 tiroiditis linfocitaria	1,5%	1,1%	1,1%	3,8%		<b>1,7%</b>
III -AUS/FLUS	4,4%	4,6%	4,5%	9,6%		<b>5,4%</b>
IV – Neoplasia folicular / Sospecha neoplasia folicular	22,1%	26,4%	20,5%	13,5%		<b>21,4%</b>
4.1 variante céls. Hürthle	7,4%	8,0%	9,1%	5,8%		<b>7,8%</b>
V. Sospechoso malignidad						
5.1 carcinoma papilar	8,8%	2,3%	6,8%	7,7%		<b>6,1%</b>
5.2 carcinoma medular		1,1%				<b>0,3%</b>
VI. Maligno						
6.1 carcinoma papilar	4,4%	1,1%	3,4%			<b>2,4%</b>
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		<b>100,0%</b>

TABLA 16. Análisis de las PAAF según la clasificación Bethesda 2007 (subtipos) por año y de la muestra global

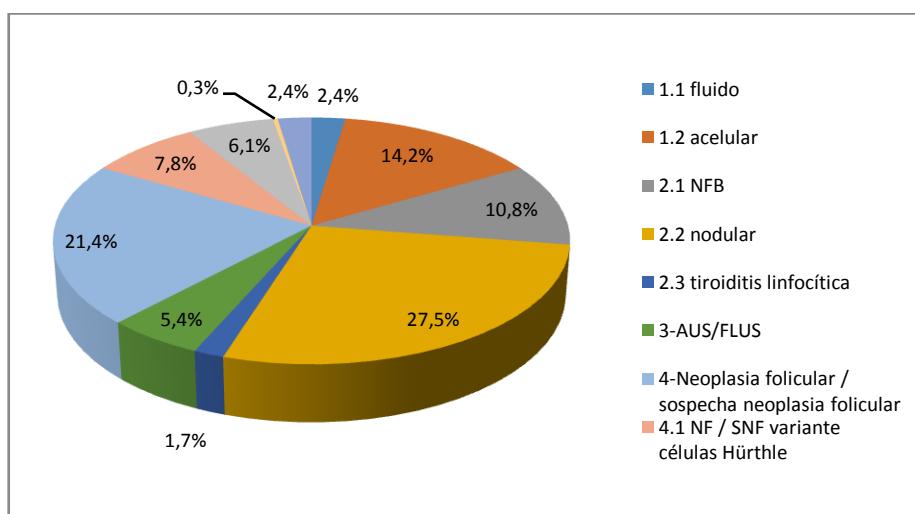


GRÁFICO 8. Diagrama de sectores de la distribución de las PAAF según la clasificación Bethesda 2007 (subtipos) de la muestra global

Si tenemos en cuenta los subtipos de la clasificación Bethesda 2007 para la clasificación de las PAAF realizadas, dentro de la categoría II – Benigna, la variante nodular es el hallazgo más común, presentándose en el 27,5% de las PAAF realizadas en nuestro casos. En segundo lugar está la variable IV - Neoplasia folicular / Sospecha neoplasia folicular, a la que pertenecen el 21,4% de las PAAF realizadas. En tercer lugar se encuentra la variante resultado acelular (perteneciente a la categoría I - No diagnóstica / Insatisfactoria) con el 14,24% de casos (Gráfico 8).

Es resto de subgrupos presentaron baja incidencia como pueden observarse en la *Tabla 16*.

## 11. Resultados Anatomopatológicos (AP) de la pieza

		AÑO				<b>Total</b>	
		2013	2014	2015	2016		
Resultados AP	1-BMN / hiperplasia nodular	Nº de casos	36	55	43	32	<b>166</b>
		% dentro de AÑO	52,94%	63,22%	48,86%	61,54%	<b>56,27%</b>
	2- Carcinoma diferenciado de tiroides	Nº de casos	18	12	21	8	<b>59</b>
		% dentro de AÑO	26,47%	13,79%	23,86%	15,38%	<b>20%</b>
	3- Carcinoma medular	Nº de casos	0	1	0	1	<b>2</b>
		% dentro de AÑO	0,00%	1,15%	0,00%	1,92%	<b>0,68%</b>
	4- Adenoma folicular	Nº de casos	9	17	20	8	<b>54</b>
		% dentro de AÑO	13,24%	19,54%	22,73%	15,38%	<b>18,31%</b>
	5- Tiroiditis (Hashimoto / De Quervain)	Nº de casos	4	2	4	3	<b>13</b>
		% dentro de AÑO	5,88%	2,30%	4,55%	5,78%	<b>4,41%</b>
	6- Carcinoma anaplásico	Nº de casos	1	0	0	0	<b>1</b>
		% dentro de AÑO	1,47%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,34%</b>
Total		Nº de casos	68	87	88	52	<b>295</b>
		% dentro de AÑO	100%	100%	100%	100%	<b>100%</b>

TABLA 17. Análisis de los resultados AP definitivos por año y de la muestra global

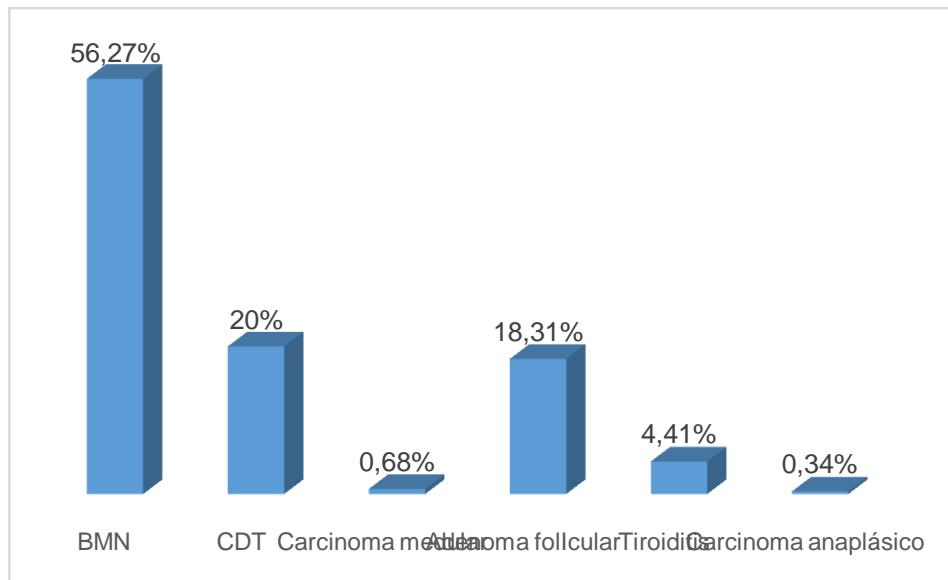


GRÁFICO 9.Diagrama de barras de la distribución por resultados AP definitivos de la muestra global

Centrándonos en la descripción anatomicopatológica de la pieza quirúrgica, el hallazgo más común es el bocio multinodular o hiperplasia nodular, presente en 56,27% de las piezas quirúrgicas analizadas (166 casos). En segundo lugar de frecuencia se encuentra el carcinoma diferenciado de tiroides en un 20% (59 casos), muy próximo al adenoma folicular en un 18,31% (54 casos). Por detrás quedan los casos de tiroiditis con 4,41% (13 casos), carcinoma medular con 0,68% (2 casos) y carcinoma anaplásico con 0,34% (1 caso) (*Tabla 17 y Gráfico 9*).

## 12. Resultados AP de la pieza. División por subtipos.

		AÑO				<b>Total</b>	
		2013	2014	2015	2016		
Resultados AP	<b>1-BMN / hiperpl. nodular</b>	Número de casos % dentro de AÑO	36 48,52%	55 63,2%	43 48,86%	32 61,54%	<b>166 56,27%</b>
	<b>2-Carcinoma diferenciado de tiroides</b>						
	<b>2.1 Ca. Papilar variante clásica</b>	Número de casos % dentro de AÑO	11 16,18%	4 4,6%	8 9,09%	6 11,54%	<b>29 9,83%</b>
	<b>2.2 Ca. Papilar micropapilar</b>	Número de casos % dentro de AÑO	2 2,94%	2 2,3%	0 0%	0 0%	<b>4 1,36%</b>
	<b>2.3 Ca. Papilar de céls. altas</b>	Número de casos % dentro de AÑO	1 1,47%	0 0%	0 0%	0 0%	<b>1 0,34%</b>
	<b>2.4 Ca. Papilar esclerosante difusa</b>	Número de casos % dentro de AÑO	0 0%	0 0%	1 1,14%	1 1,92%	<b>2 0,68%</b>
	<b>2.5 Ca. Papilar variante folicular</b>	Número de casos % dentro de AÑO	2 2,94%	0 0%	5 5,68%	0 0%	<b>7 2,37%</b>
	<b>2.6 Ca. Papilar multifocal</b>	Número de casos % dentro de AÑO	1 1,47%	0 0%	1 1,14%	0 0%	<b>2 0,68%</b>
	<b>2.7 Ca. Folicular mínim. invasivo</b>	Número de casos % dentro de AÑO	1 1,47%	3 3,45%	2 2,27%	1 1,92%	<b>7 2,37%</b>
	<b>2.8 Ca. Folicular céls Hürthle</b>	Número de casos % dentro de AÑO	0 0%	2 2,3%	3 3,41%	0 0%	<b>5 1,7%</b>
	<b>2.9 Carcinoma tipo NOS</b>	Número de casos % dentro de AÑO	0 0%	1 1,15%	1 1,14%	0 0%	<b>2 0,68%</b>
	<b>3-Carcinoma medular</b>	Número de casos % dentro de AÑO	0 0%	1 1,15%	0 0%	1 1,92%	<b>2 0,68%</b>
	<b>4- Adenoma folicular</b>	Número de casos % dentro de AÑO	6 8,82%	11 12,64%	15 17,05%	6 11,53%	<b>38 12,88%</b>
	<b>4.1 Adenoma céls Hürthle</b>	Número de casos % dentro de AÑO	3 4,41%	6 6,9%	5 5,68%	2 3,85%	<b>16 5,42%</b>
	<b>5- Tiroiditis</b>						
	<b>5.1 Hashimoto</b>	Número de casos % dentro de AÑO	4 5,88%	1 1,15%	4 4,54%	3 5,77%	<b>12 4,07%</b>
	<b>5.2 De Quervain</b>	Número de casos % dentro de AÑO	0 0%	1 1,15%	0 0%	0 0%	<b>1 0,34%</b>
	<b>6-Carcinoma anaplásico</b>	Número de casos % dentro de AÑO	1 1,47%	0 0%	0 0%	0 0%	<b>1 0,34%</b>
Total		Número de casos % dentro de AÑO	68 100%	87 100%	88 100%	52 100%	<b>295 100%</b>

TABLA 18. Análisis de los resultados AP definitivos (por subtipos) por año y de la muestra global

Desglosando los resultados de la AP en subtipos, vemos como el hallazgo más frecuente es el BNM/hiperplasia nodular en el 56,27% de los pacientes. En segundo lugar se encuentra el adenoma folicular con el 12,88% de los casos. Le sigue la variante clásica del carcinoma papilar con el 9,83% de los casos. (*Tabla 18*)

### 13. Malignidad/no malignidad de la pieza

		AÑO				<b>Total</b>	
		2013	2014	2015	2016		
AP pieza	maligna	Número de casos	21	12	19	9	<b>61</b>
		% dentro de AÑO	30,9%	13,8%	21,6%	17,3%	<b>20,7%</b>
	no maligna	Número de casos	47	75	69	43	<b>234</b>
		% dentro de AÑO	69,1%	86,2%	78,4%	82,7%	<b>79,3%</b>
Total		Número de casos	68	87	88	52	<b>295</b>
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	<b>100,0%</b>

TABLA 19. Análisis de la malignidad de la AP definitiva por año y de la muestra global

Tanto en los datos año por año, como en el global de la muestra, las lesiones no malignas predominan frente a las lesiones malignas. El 79,3% del total de pacientes no presenta malignidad en la AP de la pieza, frente al 20,7% en el que sí que existe malignidad. (*Tabla 19*)

### 14. Tiroiditis linfocitaria

		AÑO				Total	
		2013	2014	2015	2016		
Tiroiditis linfocitaria	No	Número de casos	55	77	66	41	239
		% dentro de AÑO	80,9%	88,5%	75,0%	78,8%	81,0%
	Sí	Número de casos	13	10	22	11	56
		% dentro de AÑO	19,1%	11,5%	25,0%	21,2%	19,0%
Total		Número de casos	68	87	88	52	295
		% dentro de AÑO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 20. Análisis de la presencia de tiroiditis linfocitaria en la AP definitiva por años y de la muestra global

En el 81% de los pacientes no se evidencian hallazgos de tiroiditis linfocitaria, y sólo el 19% restante de los pacientes sí la presentan. Los resultados año por año son similares a los del total de casos (*Tabla 20*).

## II. CRUCE DE VARIABLES

### 1. TIROIDITIS LINFOCITARIA CON MALIGNIDAD AP

		AP DX		Total
		maligno	no maligno	
Tiroiditis linfocitaria	No	18,4%	81,6%	100,0%
	Sí	30,4%	69,6%	100,0%
Total		20,7%	79,3%	100,0%

TABLA 21. Tabla de contingencia entre tiroiditis linfocitaria y malignidad AP

Si analizamos la relación entre presentar tiroiditis linfocitaria y malignidad de la pieza, observamos que la tiroiditis se asocia con mayor probabilidad tener un diagnóstico de AP maligno, que si no se padece la misma (*Tabla 21*).

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,948 <sup>a</sup>	1	,047		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,253	1	,071		
Razón de verosimilitudes	3,675	1	,055		
Estadístico exacto de Fisher				,065	,039
N de casos válidos	295				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,58.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

TABLA 22. Test de Chi-cuadrado para la comparación de tiroiditis linfocitaria y malignidad AP

El valor de la Chi-cuadrado es de 3,948, con un p-valor de 0,047<0,05, lo que nos lleva a rechazar la hipótesis nula de independencia de las variables, es decir, podemos aceptar que tiroiditis linfocitaria y malignidad están relacionadas. (*Tabla 22*).

Fijándonos en el odd-ratio (0,518 con IC al 95% de 0,268-0,998), observamos que entre los individuos que padecen tiroiditis linfocitaria, la probabilidad de que su diagnóstico de AP sea maligno es 0,5 veces superior al de los individuos que no sufren esta patología (*Tabla 23*).

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Tiroiditis linfocitaria (No / Sí)	,518	,268	,998
Para la cohorte AP maligno	,606	,376	,978
Para la cohorte AP no maligno	1,172	,976	1,407
N de casos válidos	295		

TABLA 23. Odd-ratio para la comparación de tiroiditis linfocitaria y malignidad AP

**2. GRUPO DE EDAD CON MALIGNIDAD AP**

	AP			Total
		maligno	no maligno	
TRAMO EDAD	Menor de 20 años	60,0%	40,0%	100,0%
	De 20-60 años	20,1%	79,9%	100,0%
	Más de 60 años	19,8%	80,2%	100,0%
Total		20,7%	79,3%	100,0%

TABLA 24. Tabla de contingencia entre grupos de edad y malignidad AP

Si cruzamos la variables edad (dividida por categorías) con malignidad de la pieza, se observa como en el 60% de los menores de 20 años el diagnóstico AP es de malignidad, mientras que para los otros dos grupos de edad: de 20-60 años, y de mayores de 60 años, es más probable que el diagnóstico de AP sea de benignidad.

Según estos datos, se confirma el criterio en nuestros pacientes con nódulo tiroideo que la edad menor de 20 años supone un factor pronóstico de malignidad. Por el contrario, en los mayores de 60 años no se ha confirmado en nuestra muestra (Tabla 24).

### 3. MALIGNIDAD AP de la pieza con CATEGORÍAS BETHESDA de la PAAF

			Categoría BETHESDA						Total
			I-No diagnóstico	II-Benigna	III-AUS/FL US	IV- Neo folicular/sosp neo folicular	V- Lesión sospechosa de malignidad	VI-Maligno	
AP maligno	Nº casos	14	10	3		13	14	7	61
	% dentro de AP DX	23,0%	16,4%	4,9%		21,3%	23,0%	11,5%	100,0%
	% dentro de BETHESDA cat	29,2%	8,4%	18,8%		15,1%	73,7%	100,0%	20,7%
no maligno	Nº casos	34	109	13		73	5	0	234
	% dentro de AP DX	14,5%	46,6%	5,6%		31,2%	2,1%	,0%	100,0%
	% dentro de BETHESDA cat	70,8%	91,6%	81,3%		84,9%	26,3%	,0%	79,3%
Total	Nº casos	48	119	16		86	19	7	295
	% dentro de AP DX	16,3%	40,3%	5,4%		29,2%	6,4%	2,4%	100,0%
	% dentro de BETHESDA cat	100,0%	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 25. Tabla de contingencia entre categoría Bethesda y malignidad AP

Con este cruce de variables podemos observar que el 23% de las piezas con AP maligna, tuvieron previamente una PAAF con diagnóstico de lesión sospechosa de malignidad (Bethesda V), así como otro 23% su PAAF correspondía a un Bethesda I. No diagnóstica/insatisfactoria.

Así mismo, observamos que en el caso de las piezas con AP no maligna, el 46,6% se corresponden con una PAAF con Bethesda II. Benigna, y el 31,2% con Bethesda IV. Neoplasia folicular/sospecha neoplasia folicular.

Por otra parte, si tomamos como variable principal la PAAF, observamos que en las clasificadas como categoría II. Benigna, son las que menos se correlacionan con un diagnóstico de malignidad (8,4%), seguidas por la categoría IV. Neoplasia folicular/ sospecha de neoplasia folicular que se correlacionan con un 15,1% de malignidad.

De la misma manera, las PAAF clasificadas como VI. Malignas, se correlacionan en un 100% de los casos con una AP maligna de la pieza, seguidas por la categoría V. Lesión sospechosa de malignidad, que se corresponden con una AP maligna en 73,7% de los casos (Tabla 25).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	74,097 <sup>a</sup>	5	,000
Razón de verosimilitudes	63,688	5	,000
N de casos válidos	295		

- a. 3 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,45.

TABLA 26. Test de Chi-cuadrado para la comparación de las categorías Bethesda y la malignidad AP

El valor de la Chi-cuadrado es de 74,097, con un p-valor de  $0<0,05$ . Este resultado nos lleva a rechazar la hipótesis nula de independencia de las variables. Es decir, podemos afirmar que las categorías de la clasificación Bethesda están relacionadas con la malignidad AP (*Tabla 26*).

#### **4. ECOGRAFÍA CON MALIGNIDAD AP de la pieza**

		ECO ATA				Total	
		1 muy baja sospecha	2 - baja sospecha	3 - sospecha intermedia	4 - alta sospecha		
AP DX	maligno	Nº casos	1	15	17	28	61
		% dentro de AP	1,6%	24,6%	27,9%	45,9%	100,0%
		% dentro de ECO ATA	2,6%	11,4%	25,4%	49,1%	20,7%
no		Nº casos	38	117	50	29	234
maligno		% dentro de AP	16,2%	50,0%	21,4%	12,4%	100,0%
		% dentro de ECO ATA	97,4%	88,6%	74,6%	50,9%	79,3%
Total		Nº casos	39	132	67	57	295
		% dentro de AP	13,2%	44,7%	22,7%	19,3%	100,0%
		% dentro de ECO ATA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 27. Tabla de contingencia entre clasificación ecografía según criterios ATA 2015 y malignidad AP

En el siguiente análisis (*Tabla 27*) observamos la relación entre los resultados de la ecografía y la malignidad AP de la pieza.

Si tomamos como variable principal la AP maligna, observamos que la mayoría de los casos (45,9%) se corresponden con una ecografía de alta sospecha de malignidad, seguido por la de sospecha intermedia (24,4%).

En los casos de AP no maligna, la mayor parte se corresponde con una ecografía de baja sospecha (50%), seguido por la de sospecha intermedia (21,4%).

Si tomamos como variable principal la ecografía, observamos que conforme aumenta la sospecha de malignidad, se corresponde con una mayor probabilidad de que la pieza sea de AP maligna, así como cuanto menor es la sospecha de malignidad, mayor probabilidad de que la pieza sea de AP no maligna

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	43,802 <sup>a</sup>	3	,000
Razón de verosimilitudes	43,029	3	,000
N de casos válidos	295		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,06.

TABLA 28. Test de Chi-cuadrado para la comparación de las categorías de la ecografía y la malignidad AP

El valor de la Chi-cuadrado es de 43,802, con un p-valor de 0<0,05, lo que nos lleva a rechazar la hipótesis nula de independencia de las variables. Es decir, podemos afirmar que las categorías de la ecografía según la clasificación de la guía ATA 2015<sup>12</sup> están relacionadas con la malignidad AP (*Tabla 28*).

#### 5. SEXO Y MALIGNIDAD

	AP DX		Total
	maligno	no maligno	
SEXO Mujer	20,9%	79,1%	100,0%
Hombre	19,7%	80,3%	100,0%
Total	20,7%	79,3%	100,0%

TABLA 29. Tabla de contingencia entre sexo y malignidad AP

Se observa como un 79,1% de las mujeres presentan resultados de no malignidad, mientras que en los hombres este porcentaje de no malignidad es un poco más grande, del 80,3% (*Tabla 29*).

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para SEXO (Mujer / Hombre)	1,082	,534	2,190
Para la cohorte AP DX = maligno	1,064	,605	1,873
Para la cohorte AP DX = no maligno	,984	,855	1,133
N de casos válidos	295		

TABLA 30. Odd-ratio para la comparación de sexo y malignidad AP

Podemos afirmar que no hay diferencias significativas en cuanto a la malignidad y ser hombre o mujer, con un OR de 1,082 (IC al 95%: 0,534-2,190). La interpretación del valor del odd ratio quiere decir que las mujeres y los hombres tienen la misma probabilidad de padecer malignidad (*Tabla 30*).

## 6. CATEGORÍAS BETHESDA de la PAAF CON resultados AP de la pieza

		BETHESDA 2007							
		I-No diagnósti	II- Benigno	III- AUS / FLUS	IV-NF / SNF	V-Sosp malign	VI- Malign	<b>TOTAL</b>	
Resultados AP	1-BMN / hiperplasi a nodular	Nº de casos % dentro de BETHESDA	27 56,25%	85 71,43%	10 62,50%	42 48,84%	2 10,53%	0 0%	<b>166 56,27%</b>
	2- Ca. diferencia do tiroides	Nº de casos % dentro de BETHESDA	14 29,17%	9 7,56%	2 12,5%	14 16,28%	14 73,68%	6 85,71%	<b>59 20%</b>
	3- Ca . medular	Nº de casos % dentro de BETHESDA	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 5,26%	1 14,29%	<b>2 0,68%</b>
	4- Adenoma folicular	Nº de casos % dentro de BETHESDA	6 12,50%	22 18,49%	1 6,25%	24 27,91%	1 5,26%	0 0%	<b>54 18,31%</b>
	5-Tiroiditis (Hashim/ Quervain)	Nº de casos % dentro de BETHESDA	1 2,08%	3 2,52%	2 12,5%	6 6,98%	1 5,26%	0 0%	<b>13 4,41%</b>
	6-Ca. anaplásic	Nº de casos % dentro de BETHESDA	0 0%	0 0%	1 6,25%	0 0%	0 0%	0 0%	<b>1 0,34%</b>
Total		Nº de casos % dentro de BETHESDA	48 100%	119 100%	16 100%	86 100%	19 100%	7 100%	<b>295 100%</b>

TABLA 31. Tabla de convergencia entre categorías Bethesda de la PAAF y la AP definitiva

Cruzando las variables AP y PAAF observamos: (Tabla 31)

- Bethesda I. No diagnóstica/insatisfactoria: lo más frecuente (56,25% de estas PAAF) se corresponde con AP de BMN/hiperplasia nodular.
- Bethesda II. Benigna: lo más frecuente (71,43% de estas PAAF) se corresponde con AP de BMN/hiperplasia nodular
- Bethesda III. AUS/FLUS: lo más frecuente (62,50% de estas PAAF) se corresponde con AP de BMN/hiperplasia nodular
- Bethesda IV. NF/SNF: lo más frecuente (48,84% de estas PAAF) se corresponde con AP de BMN/hiperplasia nodular
- Bethesda V. Lesión sospechosa de malignidad: lo más frecuente (73,68% de estas PAAF) se corresponde con AP de carcinoma papilar de tiroides.
- Bethesda VI. Maligno: lo más frecuente (85,71 % de estas PAAF) se corresponde con AP de carcinoma papilar de tiroides.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	170,312 <sup>a</sup>	40	,000
Razón de verosimilitudes	122,293	40	,000
N de casos válidos	295		

a. 43 casillas (79,6%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,02.

TABLA 32. Test de Chi-cuadrado para la comparación de las categorías de la ecografía y la malignidad AP

El valor de la Chi-cuadrado (*Tabla 32*) es de 170,312, con un p-valor de  $<0,05$ , lo que nos lleva a rechazar la hipótesis nula de independencia de las variables. Es decir, podemos afirmar que malignidad AP y PAAF (según la categoría de Bethesda) son dependientes.

### **III. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS**

#### **1. Porcentaje de aspirados y de malignidad de la PAAF según la categoría Bethesda**

Clasificación Bethesda 2007	Revisión		Cibas 2009		Biogiovanni 2012	
	% aspirados	% malignidad	% aspirados	% malignidad	% aspirados	% malignidad
<b>Categoría I: No diagnóstico</b>	48 (16,3%)	14 (29,2%)	< 10%	1-4%	1,8-23,6%	16,80%
<b>Categoría II: Benigno</b>	119 (40,3%)	10 (8,4%)	60-70%	0-3%	3,9-73,8%	3,70%
<b>Categoría III: AUS/FLUS</b>	16 (5,4%)	3 (15,8%)	<7%	5-15%	3-27,2%	5,90%
<b>Categoría IV</b>	86 (44,1%)	13 (15,1%)			1,2-25,3%	26,10%
<b>NF/SNF</b>	63 (21,4%)	8 (12,7%)		15-30%		
<b>NF/SNFCH</b>	23 (7,8%)	5 (21,7%)		15-45%		
<b>Categoría V: Sospechoso de malignidad</b>	19 (6,4%)	14 (73,7%)		60-75%	1,4-6,3%	75,20%
<b>Categoría VI: Malignidad</b>	7 (2,4%)	7 (100%)	3-7%	97-99%	2-16,2%	98,60%

TABLA 33. Comparación entre nuestros resultados, los de Cibas et al y Biogiovanni

En la *Tabla 33* se comparan los resultados obtenidos en nuestra muestra con los del estudio de Cibas et al.<sup>14</sup> y el de Biogiovanni et al.<sup>29</sup> en cuanto a correlación entre categoría Bethesda de la PAAF y el resultados AP definitivo de la pieza.

En nuestro estudio las diferentes categorías Bethesda tienen un porcentaje de aspirado en concordancia con la literatura publicada, exceptuando la categoría IV, donde registramos un mayor número de aspirados.

En cuanto a la correlación con la AP, en nuestra muestra las categorías Bethesda III, V y VI concuerdan con el porcentaje de malignidad de la AP publicada en estudios previos.

Por el contrario, las categorías I y II presentan un mayor riesgo de malignidad en nuestro estudio respecto a lo publicado. Cabe destacar la gran disparidad de la categoría I, con un porcentaje de malignidad (29,2%) muy por encima de lo esperado.

Por último en la categoría 4, nuestras cifras de malignidad se encuentran por debajo de lo registrado en la literatura, salvo para la variante oncocítica (21,7%) que sí es concordante.

## 2. Porcentaje de malignidad según el resultado de la ecografía

Categoría ECO ATA	Revisión	ATA
	% malignidad	Riesgo estimado de malignidad
<b>0. Benigno</b>		< 1%
<b>1. Muy baja sospecha</b>	1 (1,6%)	< 3%
<b>2. Baja sospecha</b>	15 (24,6%)	5-10%
<b>3. Sospecha intermedia</b>	17 (27,9%)	10-20%
<b>4. Alta sospecha</b>	28 (45,9%)	>70-90%

TABLA 34. Comparación entre nuestros resultados y los de la guía ATA 2015

Comparando nuestra estudio y la guía ATA 2015<sup>12</sup>, las cifras de malignidad en base a los resultados de la ecografía únicamente presentan correlación en las de muy baja sospecha, siendo mayores de lo esperado según lo publicado en las categorías de baja e intermedia sospecha. Sólo en la categoría de alta sospecha encontramos una disminución del riesgo de malignidad en comparación con la literatura revisada (*Tabla 34*).

## **V. DISCUSIÓN**

El tamaño final de la muestra obtenida para el estudio fue de un total de 295 pacientes, lo que supone un tamaño muestral adecuado para el análisis de las variables propuestas.

La media de **edad** fue de 53 años y en cuanto a su distribución por grupos de edad, la mayor parte se encuentran en el grupo de 20 a 60 años (65,8%). Destacar que la distribución de grupos de edad se ha realizado en función de los grupos de riesgo.

En nuestra serie analizada destaca el bajo número de casos de menos de 20 años.

Los valores son concordantes con la distribución general de la patología nodular del tiroides que, como se sabe, aumenta con la edad presentando baja incidencia (1,5%) en edad pediátrica con alta incidencia de malignidad (20-25%).

Presenta un leve sesgo de muestra para el grupo de menos de 20 años con solo 5 casos (1,7 % de la muestra). Dado que el manejo en la población menor de 14 años es realizado por Pediatría, con circuitos de referencia diferente al de adultos y remisión inicial al Servicio de Cirugía Pediátrica de nuestro Centro, si bien se han intervenido pacientes remitidos por dicho Servicio.

Respecto al **sexo**, predomina claramente el femenino, con unas cifras de 79,3%. Estas cifras están en concordancia con las publicadas en relación con la prevalencia de enfermedad nodular del tiroides.<sup>2,4</sup>

En cuanto al **diagnóstico clínico preoperatorio**, tanto el bocio multinodular como el nódulo tiroideo solitario fueron los diagnósticos más frecuentes, con una distribución muy similar de 140 casos y 144 casos respectivamente, quedando muy por debajo el diagnóstico de carcinoma. De éste último contamos con 10 casos; de ellos 7 fueron diagnosticados mediante la PAAF con resultado de malignidad(categoría VI), otros 2 por ecografía en la que se evidenciaban imágenes sugestivas de afectación ganglionar y un único caso en el que se evidenció metástasis ósea confirmada por biopsia.

En términos generales, podemos afirmar que la serie presenta una incidencia de diagnóstico preoperatorio de malignidad (3,7%) próximo a lo esperado (5%).

El **tipo de intervención quirúrgica** realizada está determinada por el de diagnóstico clínico preoperatorio y la probabilidad de malignidad.

El criterio seguido en la Unidad de Cirugía Endocrina para esta serie es la indicación de Lobectomía e Isthmectomía en caso de nódulo único con baja sospecha (categorías II, III y IV -esta última cuando ecográfica y clínicamente no presenta factores de riesgo) y Tiroidectomía total en caso de bocio multinodular, nódulo único con alta sospecha de malignidad (categorías IV y V) y carcinoma (categoría VI).

Si analizamos nuestros resultados, observamos que con el diagnóstico de

nódulo tiroideo se realizaron 104 lobectomías con itsmectomía y el resto (40) fueron tiroidectomías totales de entrada, justificados por los criterios anteriormente descritos considerados de alta sospecha. El resto de casos 191 fueron Tiroidectomía totales.

Esta distribución parece ajustada a las actuales propuestas de manejo quirúrgico de los nódulos tiroideos <sup>12</sup> aun en el caso de malignidad, dado que el microcarcinoma (< 1 cm) como hallazgo en el informe anatomico patológico definitivo tiene una tendencia de menor agresividad de forma selectiva.

En cuanto a las **imágenes ecográficas**, basándonos en la clasificación de la American Thyroid Association (ATA) 2015 <sup>12</sup>, en nuestro estudio no se encuentra ningún caso clasificado como Benigno. Esto es debido a que un los nódulos puramente quísticos ( criterio de Benigno) al igual que los sólidos < 4 cms sin clínica no presentan indicación quirúrgica, y por tanto, no son remitidos a nuestra Unidad, quedando excluidos de la muestra y presentando de nuevo pequeño sesgo de la muestra.

Las imágenes con baja sospecha de malignidad son las más frecuentes (44,7%), seguidas de las de sospecha intermedia (22,7%), alta sospecha (19,3%) y muy baja sospecha (13,2%).

Cabe destacar que los informes de las imágenes ecográficas no están basados en clasificación alguna de estratificación del riesgo ni basados en los criterios definidos por la ATA <sup>12</sup>, por lo que la asignación a una u otra categoría ha debido hacerse retrospectivamente en función de los hallazgos descritos en el informe ecográfico de los radiólogos. Igualmente, al no ser homogéneo los radiólogos que realizan dicha prueba, existe variabilidad interpretativa de la misma, demostrando mayor descripción de hallazgos en aquellos facultativos que realizan específicamente radiología de cabeza y cuello. De nuevo este valor puede suponer un sesgo para este parámetro estudiado.

Si comprobamos la relación entre los resultados de ecografía y malignidad, observamos que la mayoría de las piezas con AP maligna (45,9%) se corresponden con una ecografía de alta sospecha de malignidad, seguido por la de sospecha intermedia (24,5%). De la misma manera, las piezas con AP no maligna se corresponden mayoritariamente con ecografía de baja sospecha (50%).

Con estos resultados podemos afirmar que la ecografía es una prueba útil para el diagnóstico de la patología tiroidea, ya que tiene un valor pronóstico para determinar malignidad si bien en nuestra serie no se correlaciona adecuadamente con las de la literatura publicada en cuanto a la estimación del riesgo para el grupo de alta sospecha 45,9% frente a un >70-90 estimado.<sup>12</sup>

Comprobamos también si existe asociación entre nuestras cifras de malignidad según los resultados ecográficos y los valores de referencia publicados por la ATA <sup>12</sup>.

En nuestra muestra observamos que únicamente las imágenes clasificadas como muy baja sospecha tienen unas cifras de riesgo de malignidad (1,6%) que se correlacionan con las publicadas (<3%). En el resto de categorías las cifras obtenidas en comparación con las de la guía ATA no tienen correlación.

Este resultado nos indica la necesidad de implantación en los informes de la ecografía una descripción basada en los criterios que recomienda la última guía ATA

2015<sup>12</sup>, ya que hasta ahora no siguen ningún patrón definido y dificultan su interpretación.

El análisis de estos hallazgos nos sugieren que al margen de los sesgos reportados, la calidad de los informes ecográficos en cuanto a la estimación del riesgo de malignidad es bajo y que probablemente requiera una propuesta de implementación de los criterios de ecografía propuesta por la ATA, así como explicitar dichos grupos en el informe.

Respecto a la realización de la PAAF, siguiendo las indicaciones del sistema Bethesda<sup>14</sup>, se debería repetir la punción en caso de que el resultado fuera I - no diagnóstico o III - AUS/FLUS.

Analizando nuestras cifras, sólo en un 12,9% se les repite la PAAF. Teniendo en cuenta que en nuestro estudio un 16,3% de las PAAF son I y un 5,4% son III, vemos que las tasas de **repetición de la PAAF** están por debajo de lo esperado. La justificación de este dato puede venir de la indicación de otros factores clínico radiológicos que pese al resultado de la PAAF presentan indicación quirúrgica absteniéndose de repetir dicha prueba. En cualquier caso, y para un mejor manejo de dicho nódulo, debe implementarse la indicación de repetición de dicha prueba para estos grupos, tal y como se recomienda.

En cuanto al número de PAAF que se realizan **bajo control ecográfico**, predomina levemente el número de las ecodirigidas (56,9% vs 43,1%). La indicación de realizarse bajo control ecográfico o palpación varía según la indicación la genere el especialista endocrino o radiólogo durante la realización de la prueba, ya que sólo las repetidas se solicitan ecoguiadas de forma reglada <sup>12</sup>.

Si analizamos nuestros resultados, vemos que sólo un 12,9% son PAAF repetidas, lo que supone una tasa de PAAF ecoguiadas (56,9%) muy por encima de lo esperado. De nuevo y siguiendo las indicaciones de la guía se debe implementar la PAAF ecodirigida dado que permite seleccionar el nódulo sospecho y sus áreas con mayor precisión.

Centrándonos en los resultados de la PAAF, con el transcurso de los años observamos la progresiva **implantación de la clasificación Bethesda 2007**<sup>14</sup> para describir los hallazgos. En el año 2013 sólo en un 39,7% de los casos se utilizaban estos criterios, en 2014 un 66,7%, en 2015 un 65,9% y en 2016 un 69,2%.

Cabe destacar que la creciente utilización de la Clasificación Bethesda supone una valiosa herramienta de diagnóstico citopatológico, favoreciendo la decisión terapéutica. Pese a todo ello, la implementación en la clínica aún es baja dado que nuestro criterio es la universalidad del total de los casos.

Esto es de gran relevancia clínica, pues según la misma y como se ha comentado en la introducción y justificación del tema, implica la posibilidad de reducción del número de cirugías tiroideas innecesarias en pacientes con nódulo

benigno, y la indicación de cirugía apropiada en pacientes con cáncer de tiroides o alta sospecha del mismo evitando segundas cirugías de totalización.

Si analizamos cómo se han clasificado las PAAF en **categorías y subcategorías según el sistema Bethesda2007<sup>14</sup>**, observamos que predomina en todos los años del estudio y en la muestra total la categoría II – Benigno (40,3% del total de PAAF) y dentro de ésta la patología nodular (27,5%) que incluye: bocio nodular, nódulo hiperplásico, nódulo coloide, etc..

Está seguida por clasificadas como categoría IV – Neoplasia folicular / sospecha de neoplasia folicular (29,2%) y categoría I – No diagnóstico / Insatisfactorio (16,3%). Con cifras bastante menores se encuentran las PAAF V – Sospechoso de malignidad (6,4%), III – AUS/FLUS (5,4%) y VI – Maligno (2,4%).

Estos resultados se correlacionan con los datos publicados en cuanto a etiología del nódulo tiroideo, pues en la mayoría de los casos se trata de patología benigna y sólo en un 5-15% de los casos subyace un carcinoma de tiroides.<sup>1,5</sup>

Al analizar los **resultados anatomopatológicos definitivos** de las piezas quirúrgicas, vemos un claro predominio del bocio multinodular / hiperplasia nodular (56,27%) sobre el resto. A gran distancia se encuentra el carcinoma diferenciado de tiroides (20%), cuya variante carcinoma papilar clásica destaca en frecuencia (9,83%). En tercer lugar se encuentra el adenoma folicular con un 18,31% de los casos.

Interpretando estos hallazgos, vemos que más de la mitad de los casos (56,27%) pertenecen a bocio multinodular / hiperplasia nodular. Comparando estas cifras con las obtenidas en el apartado de diagnóstico clínico preoperatorio, en el que 47,5% de los casos correspondían a esta misma patología, se observa una clara concordancia entre el diagnóstico previo de BMN y la anatomía patológica definitiva.

En cuanto al carcinoma diferenciado de tiroides, el carcinoma papilar supone el 80% de éstos<sup>9</sup>, y la variable clásica la más frecuente, en concordancia con nuestros resultados.

Según la bibliografía disponible<sup>1, 4</sup>, el sexo femenino, la tiroiditis linfocitaria y la edad (< de 20 y > de 60 años) son factores de riesgo para padecer cáncer de tiroides.

Para analizar la asociación entre tiroiditis linfocitaria y tasas de malignidad, aplicamos en nuestra muestra el test de Chi-cuadrado, que analiza la dependencia entre variables cualitativas. Con una p 0,047 (<0,05) podemos afirmar que la presencia de tiroiditis linfocitaria se asocia con una mayor probabilidad de malignidad.

Si realizamos la misma comparación entre sexo y tasas de malignidad, en nuestra muestra no hay diferencias significativas en cuanto a la malignidad y ser hombre o mujer. La Odds Ratio es de 1,082 (IC al 95%: 0,534-2,190), que significa que ambos性os tienen la misma probabilidad de padecer malignidad.

Así pues, es nuestra muestra el sexo femenino no es un factor de riesgo, difiriendo a lo publicado en la bibliografía publicada.

Al comprobar la asociación entre edad y tasas de malignidad, vemos que en nuestra muestra se confirma que la edad < de 20 años es un pronóstico de malignidad. Por el contrario, en pacientes con edad > 60 años es más probable que el diagnóstico AP sea de benignidad, contradiciendo a lo publicado.

Esto puede ser debido a un sesgo de indicación quirúrgica en los pacientes con bocio multinodular, pues en un gran número de casos ésta se realiza en base a la presencia de clínica y no por sospecha de malignidad.

### **Correlación de categorías de clasificación Bethesda con anatomía patológica definitiva y comparación con las esperadas.**

El objetivo principal de la implantación del sistema Bethesda 2007 <sup>14</sup> es poder predecir la malignidad con la realización de la PAAF, por lo que una parte muy importante del análisis de nuestro estudio es ver la correlación entre los resultados de la PAAF y la AP definitiva de la pieza.

En los resultados obtenidos, vemos que las piezas con AP maligna tuvieron previamente una PAAF clasificada como categoría V – Sospechoso de Malignidad en un 23% y como categoría I – No diagnóstica / Insatisfactoria en otro 23% de los casos.

Estas cifras nos deben hacer reflexionar sobre la alta tasa de malignidad que corresponde a las PAAF con resultado I, y la necesidad de repetir la PAAF en estos casos, ya que como previamente hemos comentado, se realiza en menos ocasiones de lo recomendado.

Comparando nuestros resultados en relación con el estudio de Cibas et al. <sup>14</sup> y el de Biogiovanni et al <sup>29</sup>, observamos que la distribución de las PAAF por categorías en nuestra muestra coincide con la publicada, con la única excepción de la categoría IV, que en nuestro caso tiene un mayor número de aspirados.

Los valores obtenidos de nuestra serie, que correlacionan la malignidad presente con la estimada la Clasificación Bethesda <sup>14</sup> es la siguiente:

Categoría I 29,2% vs 1-4%, categoría II 8,4% vs 0-3%, categoría III 15,8 vs 5-15%, categoría IV NF/SNF 12,7% vs 15-30%, NF/SNFCH 21,7% vs 15-45%, categoría V 73,3% vs 60-75% y categoría VI 100% vs 97-99%

Con estos resultados podemos afirmar una correlación adecuada en términos generales para los grupos de alta sospecha de malignidad categoría IV (subgrupo NFCH/SNFCH), V, VI y ya en menor medida la III.

Por el contrario, es de destacar unas cifras de malignidad muy por encima de los esperado en la categoría I -No diagnóstica-. Esto pudiera estar explicado en parte por el porcentaje de pacientes que se indica la cirugía con esta citología sin repetir la PAAF, no permitiendo su reclasificación e indicándose por la sospecha clínico-radiológica de malignidad. También una defectuosa técnica de realización es una razón de este elevado número.

Esto debe hacer plantearnos un cambio en la interpretación de este resultado, considerando de manera más frecuente la repetición de la PAAF, y valorar también otros factores, como los resultados de la ecografía, la edad y sexo del paciente, la realización de test genéticos, la presencia de tiroiditis linfocitaria... con el objetivo de poder predecir de manera más precisa la posible malignidad e indicar el manejo terapéutico más adecuado.

### **Perspectivas futuras**

Como se ha dicho, existe controversia sobre las categorías III y IV de Bethesda y especialmente para su manejo, así como aquellos casos de malignidad para grupos I y II.

Igualmente, a raíz de las publicaciones existentes como consecuencia de la dificultad del grupo III, se recomienda la clara subdivisión en aquellos casos de componente oncocítico del que no, como también hemos podido comprobar en nuestra serie<sup>39</sup>.

Por todo, se han propuesto líneas de investigación que inician nuevos horizontes permitiendo selectivamente subdividir mejor los grupos, así como implementar estudios genéticos de las diferentes mutaciones asociadas.

Existen publicaciones como la de Johnson et al <sup>40</sup>que incorpora el estudio de la mutación BRAF al estudio citopatológico concluyendo su utilidad para las citologías indeterminadas, o como el de Yang et al <sup>41</sup>que introduce test de expresión genética que incluye entre otros para carcinoma medular y BRAF, donde demuestra su utilidad para las citologías de categoría II y IV.

En cualquier caso estos estudios se encuentran en fase de validación de resultados presentando un alto coste económico, por lo que actualmente no se incorporan a la rutina clínica asistencial y son sólo series de investigación.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se ha comprobado una progresiva implementación de la clasificación citopatológica Bethesda 2007 en la punción aspiración de aguja fina (PAAF) preoperatoria en pacientes intervenidos quirúrgicamente por nódulo tiroideo, hasta alcanzar un 60,7% de los informes realizados.  
Esta cifra nos permite concluir que la implementación de la clasificación Bethesda es sugestiva de mejora en nuestro centro hasta alcanzar la totalidad de los casos.
2. La edad menor de 20 años así como la presencia de tiroiditis linfocitaria son factores pronósticos asociados de malignidad dentro de las variables estudiadas.
3. La tasa de repetición de la PAAF está muy por debajo de lo esperado, 12,9% de los casos. Ante un resultado clasificado como categoría I. No diagnóstico o III. AUS/FLUS es necesario repetir la PAAF para mejorar nuestra precisión diagnóstica.
4. La distribución por categorías en nuestra muestra coincide con las aceptadas internacionalmente, con la única excepción de la categoría IV, que en nuestro caso tiene un mayor número de aspirados.
5. Se ha demostrado que los valores de malignidad para cada categoría obtenidos de nuestra serie se correlacionan con la estimada en la Clasificación Bethesda. Esto es de manera estrecha para los grupos de alta sospecha de malignidad: categoría IV (subgrupo variante oncocítica), V, VI y en menor medida la categoría III.
6. La categoría I -No diagnostica o insatisfactoria- no presenta correlación con los valores esperados de sospecha de malignidad, con un valor elevado que alcanza el 29,2%.Este resultado debe hacer plantearnos un cambio en la interpretación, obligando sistemáticamente a la repetición de la PAAF para su reclasificación de categoría..
7. Las imágenes ecográficas con alta e intermedia sospecha de malignidad se correlacionan adecuadamente con altas tasas de malignidad en la Anatomía Patológica definitiva de la pieza..
8. La descripción de los informes ecográficos en nuestro estudio no está basada en ningún criterio definido de clasificación de sospecha de malignidad, dificultando la interpretación de resultados. Como consecuencia, se considera necesario en los informes ecográficos el uso de una clasificación estratificada de sospecha de malignidad para mejorar la precisión diagnóstica final.

9. Las cifras de malignidad de nuestro estudio según la clasificación por categorías de riesgo de la American Thyroid Association para las imágenes ecográficas no se correlacionan, a excepción de las imágenes de muy baja sospecha. Estos resultados nos hacen concluir la necesidad de implantar dicha clasificación reglada en los informes ecográficos de nuestros pacientes con nódulo tiroideo que van a ser intervenidos quirúrgicamente.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 UPDATE. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39.
2. Fernández-García JC, Mancha-Doblas I, Ortega-Jiménez MV, Ruiz-Escalante JF, Castells-Fusté I, Tofé-Povedano S, Argüelles-Jiménez I, Tinahones FJ. Diagnostic and functional structure of a high-resolution thyroid nodule clinic. *Endocrinol Nutr.* 2014 Jun-Jul;61(6):329-34.
3. Heller MT, Gilbert C, Ohori NP, Tublin ME. Correlation of ultrasound findings with the Bethesda cytopathology classification for thyroid nodule fine-needle aspiration: a primer for radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Sep;201(3):W487-94.
4. Parrilla P, Landa JL. Cirugía AEC: manual de la asociación española de cirujanos. España: Médica Panamericana; 2010
5. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun;141(6):566-72.
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3411-7.
7. Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med.* 2015 Dec 10;373(24):2347-56.
8. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun;141(6):566-72
9. Townsend, Courtney M. et al. Sabiston: Tratado de cirugía: fundamentos biológicos de la práctica moderna. 18<sup>a</sup> ed. El Salvador: Elsevier; 2009
10. Davies L, Randolph G. Evidence-based evaluation of the thyroid nodule.

Otolaryngol Clin North Am. 2014 Aug;47(4):461-74.

11. Heller MT, Gilbert C, Ohori NP, Tublin ME. Correlation of ultrasound findings with the Bethesda cytopathology classification for thyroid nodule fine-needle aspiration: a primer for radiologists. AJR Am J Roentgenol. 2013 Sep;201(3):W487-94.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133.
13. Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Aug;28(4):531-44.
14. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009 Nov;132(5):658-65.
15. Min Jung Eun-Kyung Kim. Surg II Park et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, technique, results. Radiographics 2008;68:1869-89.
16. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. Adv Anat Pathol. 2012 Sep;19(5):313-9.
17. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. CA Cancer J Clin. 2009 Mar-Apr;59(2):99-110.
18. Collins J, Rossi ED, Chandra A, Ali SZ. Terminology and nomenclature schemes for reporting thyroid cytopathology: An overview. Semin Diagn Pathol. 2015 Jul;32(4):258-63.
19. Pinto-Blázquez J, del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo J C, Cuesta-Martínez L, Ursúa- Sarmiento I, Baizán-García M J. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon

Cantab La Rioja. 2014 Abr. 5 (8): 66-74.

20. 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 Jun;36(6):425-37.
21. Milles et al. Sternberg's: Diagnostic Surgical Pathology. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
22. Gocun PU, Karakus E, Bulutay P, et al. What is the malignancy risk for atypia of undetermined significance? *Cancer Cytopathol*. 2014;122(8):604–610.
23. Kholová I, Ludvíková M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol*. 2014;58(4):319-29.
24. Tuluc M, Solomides C. Thyroid cytology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014 Aug;47(4):475-89.
25. Cross P, Chandra A, Giles T et al. Guidance on the Reporting of Thyroid Cytology Specimens. London: RCPPath; 2016. [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org). Access date
26. Royal College of Pathologists of Australia. Thyroid Cytology Structured Reporting Protocol. Sydney: RCPA; 2014.
27. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014;37:593–599.
28. Kakudo K, Kameyama K, Miyauchi A, Nakamura H. Introducing the reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology according to the new guidelines of the Japan Thyroid Association. *Endocrinol J* 2014;61:539–552.
29. 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.
30. Cross P, Chandra A, Giles T et al. Guidance on the Reporting of Thyroid

Cytology Specimens. London: RCPPath; 2016. [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org). Access date

31. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes [Internet]. 1st ed. Ali SZ, Cibas ES, editors. Boston, MA: Springer US; 2010. Available from: <http://www.springer.com/la/book/9780387876658>
32. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy Risk for Fine-Needle Aspiration of Thyroid Thyroid Cytopathology CME / SAM. *Am J Clin Pathol*. 2010;(2):450–6.
33. Campbell MJ, Seib CD, Candell L, Gosnell JE, Duh Q-Y, Clark OH, et al. The Underestimated Risk of Cancer in Patients with Multinodular Goiters After a Benign Fine Needle Aspiration. *World J Surg* [Internet]. 2015 Mar 2;39(3):695–700. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-014-2854-y>
34. Iskandar ME, Bonomo G, Avadhani V, Persky M, Lucido D, Wang B, et al. Evidence for overestimation of the prevalence of malignancy in indeterminate thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Surg (United States)*. Elsevier Inc.; 2015;157(3):510–7.
35. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, Brunelli C, Cianfrini F, Damiani D, et al. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer Cytopathol*. 2015;123(12):713–22.
36. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology and Similar Precursor Thyroid Cytopathology Reporting Schemes. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(5):313–9.
37. Kim SJ, Roh J, Baek JH, Hong SJ, Shong YK, Kim WB, et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cyt.12352>
38. Carneiro-Pla D, Amin S. Comparison Between Preconsultation Ultrasonography and Office Surgeon-Performed Ultrasound in Patients with Thyroid Cancer. *World J Surg* [Internet]. 2014 Mar 19;38(3):622–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-013-2251-y>

39. Pagni F, Prada M, Goffredo P, Isimbaldi G, Crippa S, Di Bella C, et al. “Indeterminate for malignancy” (Tir3/Thy3 in the Italian and British systems for classification) thyroid fine needle aspiration (FNA) cytology reporting: morphological criteria and clinical impact. *Cytopathology* [Internet]. 2014 Jun;25(3):170–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cyt.12085>
40. Johnson SJ, Hardy SA, Roberts C, Bourn D, Mallick U, Perros P. Pilot of BRAF mutation analysis in indeterminate, suspicious and malignant thyroid FNA cytology. *Cytopathology* [Internet]. 2014 Jun;25(3):146–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cyt.12125>
41. Yang SE, Sullivan PS, Zhang J, Govind R, Levin MR, Rao JY, et al. Has Afirma gene expression classifier testing refined the indeterminate thyroid category in cytology? *Cancer Cytopathol*. 2016;124(2):100–9