



## ORIGINAL

# Riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con atipia de significado incierto



Yolanda López Vázquez<sup>a,\*</sup>, Manuel Penín Álvarez<sup>a</sup>,  
Pilar San Miguel Fraile<sup>b</sup> y María Barragáns Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (EOXI Vigo), Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (EOXI Vigo), Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 15 de febrero de 2015; aceptado el 25 de junio de 2015

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Punción-aspiración con aguja fina; Atipia de significado incierto; Nódulo tiroideo; Bethesda.

### Resumen

**Introducción:** La atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto (categoría III del sistema de Bethesda, 2007) tiene una prevalencia de malignidad variable en los distintos estudios (5-37%), y por tal motivo no existe en la actualidad un consenso sobre el manejo adecuado de este resultado: repetir PAAF o cirugía. El objetivo del siguiente trabajo es analizar el riesgo de malignidad en nuestro medio de dichos nódulos para determinar la actitud clínica más adecuada.

**Material y métodos:** Desde la implantación del sistema Bethesda en el Hospital Xeral de Vigo (enero de 2011) hasta septiembre de 2014 se analizaron 431 citologías, de las cuales el 7,1% (32/430) fueron etiquetadas de categoría III.

Se revisó el resultado de la segunda citología cuando se repitió la PAAF y el resultado histológico posquirúrgico de los operados.

**Resultados:** En 23 (82,1%) pacientes se indicó la realización de una tiroidectomía y en los 5 restantes (17,9%), la repetición de la PAAF. La citología resultó benigna (categoría II) en 3 de ellos (60%) e insatisfactoria (categoría I) en 2 (40%).

De los 25 pacientes tiroidectomizados, incluidos los 2 operados tras el resultado de la segunda PAAF, las piezas quirúrgicas de 13 (52%) fueron benignas y las de otros 12 (48%) demostraron un carcinoma diferenciado de tiroides: 10 (83,3%) con cáncer papilar de tiroides, uno (8,3%) con cáncer folicular de tiroides y uno (8,3%) con cáncer papilar con áreas de patrón folicular.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [yolili.84@hotmail.com](mailto:yolili.84@hotmail.com) (Y. López Vázquez).

**KEYWORDS**

Fine-needle aspiration;  
Atypia of undetermined significance;  
Thyroid nodule;  
Bethesda.

En nuestros pacientes el riesgo de malignidad de las citologías calificadas como categoría III está entre el 42,9 y el 48%.

**Conclusión:** Recomendamos que todos los pacientes con citologías categoría III de Bethesda se sometan a tiroidectomía.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Risk of malignancy in thyroid nodules with atypia of undetermined significance****Abstract**

**Introduction:** Prevalence of malignancy among cytologies with atypia of undetermined significance (Bethesda category III) is variable, ranging from 5%-37% in the different studies. There is thus no agreement on whether FNA should be repeated or surgery should be performed in these cases. The aim of this paper was to analyze the risk of malignancy in order to establish the most adequate clinical approach.

**Material and methods:** We analyzed 431 thyroid cytologies performed at our hospital since the introduction of Bethesda System (from January 2011 to September 2014), of which 32 (7.1%) were labeled as category III. The second FNA, when performed, and the histological results after surgery were reviewed.

**Results:** Twenty-three patients (82.1%) underwent thyroidectomy, while repeat FNA was performed in the remaining 5 patients (17.9%). Cytology was reported as benign (category II) in 3 (60%) and as unsatisfactory (category I) in 2 (40%), who underwent thyroidectomy. Thirteen of the 25 (52%) surgical thyroid specimens showed no malignancy, while differentiated thyroid carcinomas were found in 12 (48%): papillary cancer in 10 (83.3%), follicular cancer in 1 (8.3%), and papillary cancer with follicular areas in 1 (8.3%). The risk of malignancy of Bethesda category III in our patients was 42.9%-48.0%.

**Conclusion:** We recommend thyroidectomy for all patients with of cytological Bethesda category III.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La incidencia anual estimada del nódulo tiroideo en España es del 0,1%. La herramienta clave en su evaluación es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), que permite identificar como benignos el 60-70% de los casos y evita cirugías innecesarias<sup>1-3</sup>.

Para que la técnica sea rentable, el informe citológico ha de estar vinculado a una recomendación concreta de manejo clínico<sup>2,4</sup>. El sistema de Bethesda para el Estudio Citológico Tiroideo (2007) unifica la terminología y los criterios morfológicos de los nódulos tiroideos y estandariza los resultados de la PAAF en 6 categorías<sup>2</sup>. La categoría III (atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto) incluye aquellas citologías con rasgos insuficientes para sospechar malignidad pero que impiden calificarlas de benignas. Aunque concebida como un estrato de último recurso, que no debería representar más del 7% de todos los informes citológicos<sup>3,5</sup>, su prevalencia se ha incrementado desde la implantación de este consenso<sup>6</sup>.

La prevalencia de malignidad vinculada a esta categoría es variable en distintos estudios<sup>4,5</sup>, y esto provoca controversia respecto a la actitud adecuada ante este diagnóstico citológico. El sistema Bethesda, asumiendo una prevalencia de malignidad del 5-15%, recomienda repetir la PAAF en 2-3 meses y realizar cirugía ante 2 resultados consecutivos

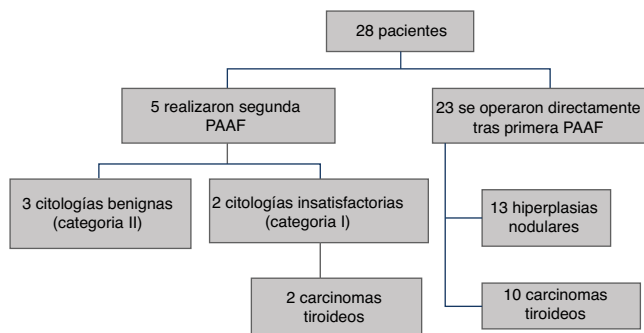
de atipia<sup>2</sup>; la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda cirugía si existen células de Hürtle y realizar un <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG-PET en el resto de los casos<sup>7</sup>; la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, la *Associazione Medici Endocrinologi* y la Asociación Europea de Tiroides (AACE/AME/ETA) agrupan las categorías III y IV de Bethesda en un mismo nivel y recomiendan cirugía en la mayoría de los casos<sup>8</sup>.

Una publicación reciente estima un riesgo de malignidad entre el 26 y el 37% en las citologías categoría III<sup>4</sup>, similar al demostrado en las pertenecientes a la categoría IV (15-30%); si se confirmase esta prevalencia, sería aconsejable realizar cirugía en todos los casos.

El objetivo de este trabajo es determinar el riesgo de malignidad en nuestro medio de los nódulos tiroideos clasificados como categoría III según el sistema Bethesda.

**Pacientes y métodos**

Revisamos los informes de todas las citologías tiroideas del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde enero de 2011 (momento en el que se implantó el sistema Bethesda en el hospital) hasta septiembre de 2014, seleccionando las etiquetadas como atipia de significado incierto (categoría III). Se excluyeron los resultados pendientes de un procedimiento (segunda PAAF o cirugía) en el momento del análisis.



**Figura 1** Esquema de flujo del manejo de las citologías con atipia de significado incierto desde la implantación del sistema Bethesda en el área de Vigo.

En cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, tamaño del nódulo, características ecográficas, confirmación histológica y tiempo de espera para la cirugía o nueva PAAF. Se compararon la edad, el sexo y los criterios ecográficos de malignidad (hipoecogenicidad, microcalcificaciones, márgenes irregulares, incremento de vascularización intranodal y halo ausente) entre lesiones benignas y carcinoma tiroideo.

Los resultados se expresan en el texto como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones se hicieron con el paquete estadístico SPSS versión 17 aplicando el test t de Student para variables cuantitativas y Chi-cuadrado para variables cualitativas (significativo  $p < 0,05$ ).

## Resultados

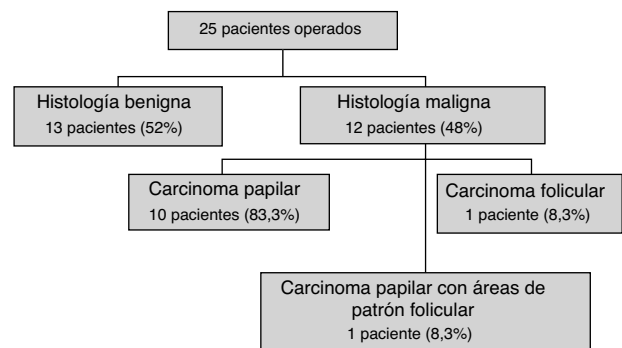
Durante el período de estudio se clasificaron como categoría III las citologías de 32 pacientes (el 7,1% de todas las PAAF realizadas). En el momento de la realización de este trabajo 28 de ellos tenían el estudio completo (fig. 1); presentaban una edad de  $56 \pm 14$  años, y 23 (82,1%) eran mujeres. El tamaño medio de los nódulos biopsiados fue  $2,4 \pm 1,1$  cm.

Al 82,1% (23/28) de los pacientes se les indicó una tiroidectomía total que se llevó a cabo en un tiempo de  $15 \pm 11,3$  semanas.

En 5 de los 28 (17,9%) se realizó una segunda PAAF en un plazo promedio de  $24,2 \pm 12,8$  semanas. El resultado fue benigno (categoría II) en 3 de ellos (60%) e insatisfactorio en 2 (40%). Estos 2 últimos pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total que demostró la presencia de cáncer papilar de tiroides en ambos.

En la historia clínica de la mayoría de los pacientes no constan los criterios utilizados para realizar la segunda PAAF o remitir al paciente a cirugía. Solo en 7 pacientes se indica que la tiroidectomía se realizó por sintomatología compresiva, proyección endotorácica del bocio o preferencia del paciente.

La edad de los pacientes con lesiones histológicamente benignas no fue significativamente distinta de la de aquellos en los que se demostró malignidad ( $50,1 \pm 14,4$  vs  $58,5 \pm 16,9$ ,  $p = 0,20$ ). El porcentaje de mujeres en ambos grupos fue similar (84,6% vs 83,3%,  $p = 0,93$ ), y también la presencia de signos ecográficos de malignidad (69,2% vs 66,7%,  $p = 0,89$ ).



**Figura 2** Resultado histológico de los pacientes sometidos a tiroidectomía total.

**Tabla 1** Citologías realizadas en el Área de Vigo tras la implantación del sistema Bethesda

Fecha (año)	Citologías (total), n	Citologías categoría III, n (%)
2011	50	2 (4)
2012	65	5 (7,6)
2013	58	3 (5,2)
2014	258	22 (8,5)
Total	431	32 (7,1)

La anatomía patológica de las piezas quirúrgicas de los 25 pacientes operados (23 tras la primera PAAF y 2 tras la segunda) demostró la presencia de un carcinoma tiroideo en 12 (fig. 2) y la ausencia de malignidad en los otros 13. Las lesiones benignas fueron bocio coloide: 6 (46,1%); tiroiditis linfocitaria: 2 (15,4%), e hiperplasia nodular: 5 (38,5%). Por lo tanto, en nuestra serie el límite inferior del riesgo estimado de malignidad es del 42,9% (12/28), y el límite superior de dicho riesgo es del 48% (12/25).

## Discusión

Un estudio reciente<sup>6</sup> ha demostrado un aumento significativo de informes con atipia de significado indeterminado desde la creación de los criterios Bethesda. En nuestra serie, su prevalencia ha aumentado con la implantación de dichos criterios pero parece estable en los 3 últimos años. La prevalencia media está próxima al objetivo propuesto (tabla 1).

El porcentaje de citologías no diagnósticas en nuestro centro es de 17,2% ( $\pm 0,04$ ). Desde 2010 añadimos a la técnica habitual de punción el centrifugado del material remanente en las agujas mediante el lavado en una solución ThinPrep®, lo que ha incrementado la rentabilidad diagnóstica de nuestra técnica de PAAF<sup>9</sup>.

Todos los pacientes de nuestra muestra han sido atendidos en el mismo hospital de una ciudad. Este sesgo hace probable que el riesgo estimado de malignidad, que aconseja la cirugía en nuestros pacientes, sea distinto en otros ámbitos. Animamos a otros grupos a analizar dicho riesgo en su medio.

**Tabla 2** Riesgo de malignidad

Sesgo	Efecto	Cálculo	Resultado
Verificación	Infraestima	N.º nódulos malignos/n.º PAAF	42,9%
Selección	Sobreestima	N.º nódulos malignos/n.º nódulos operados	48%

La elevada variabilidad inter e intraobservador que tiene la categoría III podría justificar la categorización errónea de ciertas citologías tiroideas que otros calificarían como carcinomas, lo que sobreestimaría el riesgo de malignidad. Sin embargo, este diagnóstico se reparte de forma homogénea entre los patólogos de nuestra área sanitaria que analizan las muestras tiroideas y no parece que haya ninguno de ellos más proclive a hacer este diagnóstico.

Nuestra práctica clínica habitual (tiroidectomía) en los casos de atipia de significado indeterminado es contraria a lo recomendado por el sistema Bethesda, pero viene respaldada por los altos índices de malignidad obtenidos.

Entendemos que el principal motivo que ha favorecido una actitud o la contraria haya sido la experiencia previa del clínico con nódulos como los estudiados. Tampoco hemos encontrado diferencias clínicas ni radiológicas entre las lesiones benignas y malignas que respalden un manejo u otro. En nuestro caso, además, la espera para la cirugía es similar a la recomendada para repetir la punción.

La estimación del riesgo de malignidad está sometida a 2 posibles sesgos: el de verificación —que lo infraestima— se produciría al asumir que los nódulos de los pacientes no operados son benignos, y el de selección —que lo sobreestima— se produciría al incluir solo los nódulos operados en el cálculo<sup>6</sup> (tabla 2). Nosotros hemos calculado el límite inferior y superior del riesgo estimado de malignidad y entendemos que la evaluación histológica posquirúrgica de la mayoría de las citologías reduce dichos sesgos. Aunque el riesgo real de malignidad se correspondiese con el límite inferior de nuestro cálculo, sería lo suficientemente alto como para aconsejar la tiroidectomía en todos los casos de citología informados como categoría III del sistema Bethesda.

## Conclusión

Recomendamos que todos los pacientes con citologías categoría III de Bethesda se sometan a tiroidectomía. Su elevado riesgo de malignidad desaconseja seguir la recomendación del sistema Bethesda.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación alguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fernández García JC, Mancha Doblas I, Ortega Jiménez MV, Ruiz Escalante JF, Castells Fusté I, Tofé Povedano S, et al. Estructura diagnóstica y funcional de una consulta de alta resolución de nódulo tiroideo. *Endocrinología Nutr.* 2014;61:329–34.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19:1159–65.
3. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282–9.
4. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014;24:832–9.
5. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: A summation. *Cytojournal.* 2008;5:6.
6. Sullivan PS, Hirschowitz SL, Fung PC, Apple SK. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance and repeat fine-needle aspiration: 5 years before and after implementation of the Bethesda System. *Cancer Cytopathol.* 2014;122:866–72.
7. Coopers DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214.
8. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2010;33 5 Suppl:1–50.
9. Penín Álvarez M, San Miguel Fraile P, Seoane Cruz I, Cunqueiro Sarmiento R, Palmeiro Carballeira R, Luna Cano R. El lavado de la aguja aumenta la rentabilidad diagnóstica de la punción-aspiración con aguja fina de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:115–8.