

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DIVISIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“CONCORDANCIA CLÍNICO-CITO-
HISTOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE
NEOPLASIAS FOLICULARES DE TIROIDES”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

ANA OLIVIA CORTÉS FLORES

ASESORES

DR. MARTIN GRANADOS GARCÍA

DRA. ANA MARÍA CANO VALDEZ



MÉXICO, D. F

AGOSTO DE 2007

M. 707816



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

“CONCORDANCIA CLÍNICO-CITO-HISTOLÓGICA EN EL
DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS FOLICULARES DE TIROIDES”


TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA


P R E S E N T A
ANA OLIVIA CORTÉS FLORES

DIRECTORES DE TESIS:
DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA
DRA. ANA MARÍA CANO VALDEZ


ASESORES
DR. ARTURO JAVIER LAVÍN LOZANO
DR. ERNESTO ZEPEDA CASTILLA

MÉXICO, D. F. AGOSTO DE 2007


DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS
SUBDIRECTOR DE EDUCACION MÉDICA, INCAN


DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
SUBDIRECTOR DE CIRUGÍA, INCAN




DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO, INCAN.
DIRECTOR DE TESIS

SUBDIRECCION DE
CIRUGIA

Ana María Cano V.

DRA. ANA MARÍA CANO VALDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, INCAN
DIRECTOR DE TESIS


DR. ARTURO JAVIER LAVÍN LOZANO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TUMORES DE CABEZA Y
CUELLO, INCAN. ASESOR DE TESIS


DR. ERNESTO ZEPEDA CASTIJA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TUMORES DE CABEZA Y
CUELLO, INCAN. ASESOR DE TESIS


ANA OLIVIA CORTÉS FLORES
RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA, INCAN

ÍNDICE

Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Antecedentes.....	5
Biopsia por aspiración con aguja delgada.....	6
Tratamiento de las neoplasias foliculares.....	14
Justificación.....	15
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	16
Diseño de estudio.....	16
Técnica de biopsia por aspiración con aguja delgada.....	16
Análisis estadístico.....	16
Aspectos éticos.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Gráficas.....	24
Tablas.....	28
Figuras.....	30
Bibliografía.....	32

Palabras clave: neoplasia folicular de tiroides, biopsia por aspiración con aguja delgada

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de tiroides representa menos del 1% de las neoplasias malignas. Los nódulos tiroideos se presentan en 4-10% de los pacientes, en forma clínica y hasta más del 60% de la población presenta nódulos en el ultrasonograma tiroideo. La mayoría son de naturaleza benigna y solo 5-30% son malignos y requieren intervención quirúrgica. El carcinoma bien diferenciado de tiroides suele tener un pronóstico indolente, con excelente control con cirugía. Se requiere una evaluación precisa para evitar el tratamiento quirúrgico innecesario. La biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD), constituye el método diagnóstico más sensible para el abordaje inicial del nódulo tiroideo.

Objetivo: identificar los casos de nódulo tiroideo reportados el estudio citológico inicial y evaluar la concordancia con el resultado histopatológico definitivo. Asimismo analizar las variables relacionadas con la probabilidad de malignidad.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva.

Resultados: Se estudiaron 1005 casos de nódulos tiroideos sometidos a punción, de los cuales 121 se reportaron como neoplasias foliculares y solo 75 de ellas fueron sometidas a cirugía. 14 hombres (19%) y 61 mujeres (81%). En el estudio histopatológico definitivo 45 casos benignos (60%) y 30 malignos (40%). Los casos de benignidad incluyeron 29 bocios, 11 adenomas y 5 tiroiditis. Los casos de malignidad 12 carcinomas papilares, 4 foliculares, 3 papilares con variante folicular, 1 linfoma, 1 teratoma, 5 carcinomas medulares, 2 insulares y un metastásico de carcinoma de mama. El tamaño tumoral de los tumores benignos fue 3.43 ± 2.04 y el de los malignos 4.67 ± 2.78 ($p=0.049$). Edad de presentación 46.95 ± 15.39 para tumores benignos y 48.67 ± 17.28 para malignos ($p=0.66$). El 50% de los varones presentaron tumores malignos vs. 37.7% en mujeres.

Discusión: A pesar de sus limitaciones, la BAAD continúa siendo una herramienta poderosa en el estudio inicial de los pacientes con nódulo tiroideo. La evaluación clínica forma parte fundamental en el diagnóstico y evaluación de los nódulos tiroideos, predominantemente en la toma de decisiones acerca del manejo conservador, la vigilancia, el tratamiento quirúrgico y el seguimiento de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

La glándula tiroides está compuesta por folículos redondos u ovals que varían considerablemente de tamaño. Están separados entre sí por tejido fibroconectivo vascularizado y revestidos por una capa de epitelio folicular plano simple o columnar bajo dependiendo del grado de actividad. El epitelio folicular descansa sobre una membrana basal y engloba el coloide, material proteináceo eosinófilo que contiene tiroglobulina. La tiroglobulina es la forma de almacenamiento de la tiroxina y consiste en una glucoproteína yodada. Las células "C", productoras de calcitonina pueden encontrarse diseminadas entre las células foliculares, en grupos pequeños localizados en la pared de los folículos o en el intersticio.

Los folículos contienen cantidades variables de coloide viscoso que contiene tiroglobulina que a su vez origina las hormonas tiroideas.

La glándula, como otros tejidos, puede sufrir transformación neoplásica. Los carcinomas más comunes, papilares y foliculares, surgen de las células foliculares [1].

El cáncer de tiroides representa menos del 1% de las enfermedades malignas, con una incidencia de 0.004% por año [2,3]. En México, en el 2002, se reportaron 1937 casos de cáncer tiroideo de 108,064 neoplasias malignas, de los cuales, 357 casos fueron varones y 1580 mujeres, lo que significó el 0.95 y 2.25% de las malignidades en hombres y mujeres, para una relación de 4.4:1. Aunque éste registro no tiene una base poblacional es un indicador de la incidencia en nuestro país [4].

En el mismo año, ocurrieron 460 muertes lo que significó una tasa de 0.4 por 100,000 habitantes [4].

Por otra parte, según nuestra base de datos, originada en un hospital de referencia nacional para adultos, 85.6% de los casos de cáncer de tiroides se presenta en mujeres, para una relación de 5.9 a 1. La máxima frecuencia ocurre entre los 41 y 50 años y el 60% de los casos se encuentra entre los 31 y 60 años. Del total de las malignidades tiroideas el carcinoma papilar y sus variantes representan el 80.3% mientras que el carcinoma folicular y sus variantes el 2.4%.

Aunque el cáncer de tiroides es relativamente raro y su pronóstico en general favorable, el desarrollo de nódulos tiroideos es un fenómeno muy común. Su frecuencia es de 4-10% por palpación y hasta 67% por ultrasonografía entre la población general [1,2]).

En forma importante, la mayoría de estos nódulos son de naturaleza benigna y no neoplásica. De hecho, solo 5-30% [5] son malignos y requieren intervención quirúrgica, mientras que los no neoplásicos usualmente son observados o tratados en forma médica. La incidencia de nódulos indeterminados varía entre el 10 y el 25% [6].

En consecuencia, se requiere una evaluación precisa para evitar en lo posible el tratamiento quirúrgico innecesario ya que la cirugía tiroidea no es inocua. Una tiroidectomía total obliga al paciente a la ingesta vitalicia de hormonas tiroideas y a un riesgo variable de disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente, pero la complicación más grave es el hipoparatiroidismo permanente (definido como aquel que persiste más de 6 meses) que de acuerdo a la literatura ocurre en 2 a 11% de los pacientes [7, 8] pero que en nuestra experiencia se presenta en el 6.4%.

Desafortunadamente, la citología por aspiración, el estudio más útil en el abordaje inicial del nódulo tiroideo, es aún una técnica con alta frecuencia de falsos negativos debido entre otras causas a errores de muestreo [9, 10].

Sin embargo, no se recomienda la cirugía en todos los casos de diagnóstico indeterminado ya que se acompañaría de bajo beneficio y apreciable morbilidad. En consecuencia, la observación de las lesiones foliculares se recomienda en pacientes con bajo riesgo de malignidad, como individuos jóvenes, con nódulos pequeños y sin antecedentes de radiación.

Con el objeto de distinguir nódulos benignos de malignos se ha propuesto asociar la Biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD) a la ultrasonografía y estudios de medicina nuclear, pero la biopsia con aguja fina delgada aún parece ser la mejor forma para distinguir la naturaleza de la lesión.

Biopsia por aspiración con aguja delgada

La Biopsia por Aspiración con Aguja Fina se ha utilizado desde 1930 y actualmente es reconocida por su certeza diagnóstica y favorable relación costo-efectividad en el diagnóstico de enfermedades tiroideas [2, 3].

Es el principal método diagnóstico inicial en la evaluación del nódulo tiroideo solitario, ya que discrimina entre los nódulos neoplásicos y no neoplásicos. Gracias a este método, el número de pacientes sometidos a cirugía ha disminuido en forma considerable, aproximadamente 25% según StLouis [1] y la frecuencia de tiroidectomía por malignidad se ha duplicado o triplicado.

A pesar de su efectividad, los casos no diagnósticos (15%) o sospechosos (10%) persisten como un dilema en el manejo [9]. En particular el grupo de las “lesiones foliculares” o “neoplasias foliculares” que pueden corresponder a nódulos hiperplásicos, bocio nodular y adenomas foliculares, pero también a carcinomas foliculares o carcinomas papilares con variante folicular [2, 11]. El diagnóstico de benignidad incluyendo bocios coloide, quistes y tiroiditis se encuentra en el 80% de los casos, las neoplasias foliculares benignas 10-15% y el carcinoma tiroideo en el 5% de los pacientes [6].

Es importante subrayar que resulta imposible distinguir entre adenoma y carcinoma folicular citológicamente, debido a que se requiere evidencia histológica de invasión capsular y vascular, lo cual no es definido con la BAAD. La tasa de falsos negativos en citología tiroidea varía en la literatura de 1-6%, hasta el 18% [9, 12].

Aunque se ha usado el gammagrama tiroideo para tratar de discernir entre lesiones benignas y malignas, su bajo valor predictivo limita su utilidad, mientras que la biopsia por aspiración con aguja delgada, como cualquier otra forma de diagnóstico, está sujeta a errores de muestreo. Un espécimen adecuado se define por la presencia de 5-6 fragmentos de tamaño medio de epitelio folicular en al menos dos laminillas [3]. Otros autores requieren la presencia de 8-10 grupos celulares adecuadamente fijados y teñidos en dos laminillas, cada grupo debe constar al menos de 10 células [13].

En manos experimentadas se reportan pocas complicaciones de la BAAD de tiroides que incluyen dolor persistente, hematoma, infección, y eventualmente parálisis facial. Los implantes en el trayecto de la aguja son poco comunes [6].

También se ha utilizado la ultrasonografía de la glándula tiroides como una herramienta para mejorar la certeza diagnóstica identificando las zonas sospechosas. Las indicaciones para biopsia guiada por éste método incluyen nódulos profundos, pequeños, no palpables, nódulos complejos y adenopatías no palpables [6]. Las características sonográficas que sugieren malignidad son la presencia de microcalcificaciones, la naturaleza sólida del nódulo, presencia de lesión hipoecogénica, márgenes irregulares, ausencia de cápsula, forma esférica, presencia de calcificaciones e hipervascularidad intranodular [14].

Citológicamente las lesiones predominantemente microfoliculares, trabeculares, con patrón sólido suelen ser carcinomas foliculares en aproximadamente 23% de los casos, mientras que ninguna con patrón macrofolicular suele ser carcinoma.

Una lesión es considerada predominantemente macrofolicular cuando más del 70% del área es ocupada por macrofolicúlos y predominantemente microfolicular y sólida cuando el 70% del área es ocupada por microfolicúlos, láminas sólidas ó trabéculas de células foliculares [15].

Lin [16] estudió 3657 pacientes con BAAD guiada ultrasonográficamente, de los cuales 378 fueron sometidos a tiroidectomía. La muestra satisfactoria para citología fue definida por la presencia de al menos 6 grupos de células epiteliales, con 20 células en cada grupo por un campo de seco fuerte (40x). La incidencia de malignidad fue de 2.98% (109/3657 casos), mientras que la sensibilidad fue de 79.8%, la especificidad de 98.7%, el valor predictivo positivo 96.3% y el valor predictivo negativo 91.7%, para una certeza diagnóstica del 92.9%. Gharib [17] reportó una certeza diagnóstica para la citología de 95%, pero se reportan rangos entre 77 y 95% [2].

Bakhos [3] estudió 625 BAAD, reportando citologías diagnósticas en 93% de los casos y no diagnósticas o insatisfactorias en 7%; de las primeras, 88% correlacionaron con el diagnóstico histológico y 12% fueron casos discrepantes. En casos de citologías no diagnósticas con nódulos mayores de 4.0 cm se recomienda repetir la aspiración o continuar el estudio debido al mayor riesgo de malignidad.

En forma simple, los resultados de las biopsias por aspiración pueden ser clasificados como biopsias positivas para malignidad, biopsias con diagnóstico positivo de una lesión benigna definida, aspirados inadecuados o insuficientes y aspirados indeterminados, por dos circunstancias: por contener células foliculares ("neoplasia folicular") o linfoides. En el primer caso, es importante distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, mientras que en el segundo, se debe distinguir entre tiroiditis linfocítica y linfoma. Aún más, el diagnóstico citológico de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides es un reto debido a las características similares entre las lesiones foliculares benignas y malignas [1, 11].

Estos casos (variante folicular del carcinoma papilar) se caracterizan por especímenes celulares que comprenden células foliculares formando láminas en monocapa y grupos foliculares en un fondo de abundante coloide. Las células pueden tener aspecto oncocítico, con citoplasma eosinofílico y núcleos alargados; focalmente sobrepuestos, cromatina clara, pseudoinclusiones y surcos intranucleares [11].

Los adenomas foliculares son lesiones bien circunscritas, solitarias, homogéneas y generalmente están rodeadas por una cápsula delgada que los separa del tejido tiroideo normal adyacente. Suelen cursar con un crecimiento lento y son asintomáticos. La diferencia entre adenoma y carcinoma folicular se realiza al demostrar invasión capsular o vascular en el examen histológico [1].

De acuerdo con la literatura, los carcinomas foliculares representan aproximadamente 10% de los nuevos casos de cáncer de tiroides. Tienden a presentarse en individuos mayores, son habitualmente solitarios y ocurren en asociación con bocio multinodular, en áreas de deficiencia de yodo y personas con antecedente de exposición a radiaciones ionizantes de la cabeza y el cuello. La diseminación a pulmón y hueso es común y más del 33% de los pacientes tienen metástasis al momento de la presentación [1].

Galera-Davison [9] reportó 28 casos de carcinoma papilar con variante folicular, encontrando las siguientes características citológicas: frotis altamente celulares con patrón folicular (100%), hendiduras nucleares (90%), pseudoinclusiones nucleares (64%) y cuerpos de psammoma (10%); lo anterior podría orientar hacia un diagnóstico más específico.

Con el objeto de definir el diagnóstico en los aspirados indeterminados, se ha utilizado el estudio transoperatorio de cortes congelados para evitar la

tiroidectomía total con las complicaciones inherentes, o una segunda intervención quirúrgica.

El corte congelado se ha utilizado desde 1818, pero solo de manera rutinaria desde 1960 con la introducción del criostato. El rol del mismo en el estudio de nódulos tiroideos aún permanece poco claro. Basolo y cols [2] estudiaron 1472 casos de cortes congelados encontrando una certeza diagnóstica de 88.8%, y de 95.7% al compararlo con el reporte histopatológico definitivo, utilizando corte congelado y citología intraoperatoria. Al parecer no se ha mostrado suficiente costo efectividad para practicarlo de manera rutinaria.

Los especímenes de la BAAD se reportan actualmente como benignos (nódulos coloides o hiperplásicos), neoplásicos (neoplasia de células de Hürtle o foliculares), malignos, indeterminados o no diagnósticos (inadecuados), pero se han propuesto otras clasificaciones para el reporte citológico de nódulos tiroideos, entre las que se incluye la de la British Royal Thyroid Association: [2].

C1: no diagnóstica (inadecuada o con artificios técnicos que impiden la clasificación; la muestra debe contener 6 o más grupos de al menos 10 células foliculares tiroideas para ser considerada adecuada).

C2: No neoplásica.

C3: Lesión folicular y lesión folicular con atipia celular.

C4: Anormal, sospechosa de malignidad (sospechosa, pero no diagnóstica de carcinoma papilar, medular, anaplásico o linfoma).

C5: Diagnóstica de malignidad.

Otra clasificación para la categorización de los nódulos tiroideos es descrita por Kimoto [5].

Clase I. No evidencia de células atípicas.

Clase II. Células atípicas sin malignidad.

Clase IIIa. Células atípicas altamente sospechosas de ser benignas.

Clase IIIb. Células atípicas altamente sospechosas de ser malignas.

Clase IV. Células malignas.

Poller [18], propone otra clasificación para el reporte de especímenes citológicos de tiroides y el manejo que debe dársele a cada uno de ellos.

THY1 Inadecuada, requiere nueva punción.

THY2 Benigna. Células benignas, ausencia de atipias, presencia de coloide.

THY3 Indeterminada. Características indeterminadas, incluida la neoplasia folicular. Requiere escisión o nueva aspiración.

THY4 Sospechosa, pero no diagnóstico de neoplasia, puede haber ausencia de coloide, moderada atipia nuclear. Requiere lobectomía.

THY5 Maligna. Indudable e inequívocamente maligna. Requiere tiroidectomía.

Reporta a su vez una sensibilidad de 100% para THY2, 13% para THY3, 41.6% para THY4 y 50% para THY5 [19].

Debido a que con frecuencia los cortes congelados aún fallan en definir la naturaleza de la lesión se han tratado de integrar otros factores con el fin de mejorar el valor predictivo.

Algunos criterios clínicos orientan hacia el diagnóstico de malignidad en los casos en los que la BAAD se reporta como inespecífica o como neoplasia folicular. Estas características clínicas se han estudiado ampliamente e incluyen sexo masculino, tumor mayor de 4 cm y edad mayor de 40-45 años.

Baloch [19] estudió 184 casos de neoplasia folicular entre 1024 biopsias con aguja delgada. Los criterios histológicos para el diagnóstico de neoplasia folicular incluyeron espécimen celular, población celular monótona (más del 70% del espécimen), fondo con abundante coloide y superposición. Él reportó una

diferencia estadísticamente significativa para el criterio de malignidad entre los tumores mayores o menores de 3 cm. (55% vs. 23%, $p=0.0001$), edad mayor de 40 años respecto a los menores de 40 años (20% vs. 10%, $p=0.0001$) y sexo, hombres con mayor riesgo de malignidad al compararlos con las mujeres (47% vs. 29%, $p=0.0004$).

También se han utilizado parámetros citológicos como los patrones celulares, el diámetro nuclear y la citometría de flujo, pero solo han tenido éxito limitado en la diferenciación de los carcinomas y los adenomas [1].

Baloch y colaboradores [19], por otra parte, sugieren que el diagnóstico de carcinoma papilar con variante folicular puede ser identificado en la citología, debido a algunas características nucleares que incluyen elongación focal nuclear, aclaración de cromatina, surcos nucleares y nucleolos pequeños excéntricos, mientras que el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica que fue reportada como neoplasia folicular incluye nódulos hiperplásicos/ adenomatosos, adenoma folicular, carcinoma folicular y la variante folicular del carcinoma papilar [3, 11].

Logani [11] estudió 52 casos de BAAF con sospecha de Carcinoma Papilar con Variante Folicular (CPVF) sometidos a tiroidectomía. Treinta y siete casos (67%) reportaron CPVF en la histología, seis mostraron invasión capsular, cuatro casos se reportaron como carcinoma papilar y uno como carcinoma insular. Se reportaron también tres adenomas foliculares, dos adenomas de células de Hürtle y siete nódulos benignos hiperplásicos/adenomatosos.

Kapur y Wojcik [20] reportaron 49 casos diagnosticados como neoplasia folicular en la BAAF y el seguimiento histológico estuvo disponible en 38 casos. Estos incluyeron seis carcinomas papilares con variante folicular, tres carcinomas papilares, seis bocios multinodulares, veintiún adenomas foliculares y solo dos casos de carcinoma folicular.

Debido a la imposibilidad para distinguir en forma segura lesiones benignas de malignas cuando se tiene una neoplasia folicular se recomienda la tiroidectomía para el diagnóstico definitivo, aunque solo 15-20% realmente necesitan una tiroidectomía total por malignidad.

Tratamiento de las neoplasias foliculares

El tratamiento quirúrgico de las neoplasias foliculares ha generado mucha controversia. Algunos cirujanos recomiendan la lobectomía combinada con istmectomía en pacientes considerados como de bajo riesgo para carcinoma, hombres menores de 40 años, mujeres menores de 50 años, tumores con mínima invasión capsular y lesiones menores de 4 cm. de diámetro. Estos pacientes tienen un pronóstico excelente y raramente mueren por enfermedad recurrente o metastásica. Por otra parte, la tiroidectomía total rutinaria también ha sido propuesta ya que tiene algunas ventajas adicionales como la posibilidad de seguimiento con tiroglobulina y facilidad de ablación de residual con I131, pero estas ventajas deben ser evaluadas respecto a las complicaciones potenciales. En caso de tiroidectomías parciales, si se reporta malignidad en el resultado histopatológico definitivo, se sugiere complementar la tiroidectomía de manera rutinaria.

JUSTIFICACIÓN

El riesgo de malignidad en los pacientes con nódulo tiroideo sometidos a biopsia por aspiración con aguja delgada continúa siendo un reto diagnóstico. Es difícil identificar los pacientes que requieren ser sometidos a tratamiento quirúrgico o permanecer en vigilancia sin el riesgo de sobretratar o dejar de tratar a los pacientes que así lo requieran. Debido a que la experiencia de otros centros no es necesariamente trasladable a nuestra práctica decidimos revisar nuestra casuística para tratar de definir el o los factores que pronostiquen con mayor probabilidad de malignidad, ante un aspirado indeterminado, especialmente en el caso reportado como neoplasia folicular.

OBJETIVOS

1. Identificar los casos reportados como neoplasia folicular en las citologías por aspiración con aguja delgada.
2. Evaluar los factores de riesgo clínicos, citológicos e histológicos que sugieren malignidad.
3. Correlacionar el resultado citológico, con el reporte histológico definitivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

- A) Tipo de investigación: Cohorte retrospectiva
- B) Grupo de estudio: Se analizaron los registros de los pacientes del Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello y los estudios citológicos e histológicos pertenecientes a los servicios de Citología e Histopatología que fueron manejados en el periodo 2000-2005 con especial énfasis en las características clínicas, las características del diagnóstico citológico y su correlación con el diagnóstico histológico obtenido en la pieza quirúrgica.

Biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD)

Técnica. Las BAAD son obtenidas mediante punción sin aspiración o con una jeringa de 10 cm., utilizando una aguja de 23 o 25G. Dicha punción es realizada por el médico citopatólogo. Cuando el crecimiento de la glándula es difuso, o la lesión es menor a 1 cm la biopsia es dirigida ultrasonográficamente a la zona de mayor sospecha. Se obtienen en promedio dos o tres frotis de la lesión, se colocan las muestras en portaobjetos y se preparan con la técnica de deslizamiento, fijándolas con etanol al 95%. Se tiñen con técnica de Papanicolaou y se observan al microscopio para determinar si la muestra es suficiente. En caso de muestra insuficiente se practica una nueva punción.

Análisis estadístico

Se realizó una hoja de recolección de datos para el estudio de los casos, los cuales fueron analizados con el programa SPSS versión 12.

Se estudiaron las variables cuantitativas con estadística descriptiva, media, desviación estándar, mínimo y máximo. Para la estadística inferencial se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes para la comparación entre grupos de las variables edad y tamaño tumoral.

Aspectos éticos

Debido a que se trata de un trabajo retrospectivo, que requiere la revisión de archivos clínicos y citopatológicos, no representa ningún tipo de riesgo para la salud o integridad del paciente.

RESULTADOS

Se estudiaron 1005 casos de nódulos tiroideos en un periodo de 5 años (2000-2005) en el Instituto Nacional de Cancerología.

Los 1005 casos se sometieron a Biopsia por Aspiración con Aguja Delgada (BAAD). Ciento veintiún casos fueron reportados como neoplasias foliculares (Gráfica 1), con una prevalencia de 12%, pero solo 75 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con la consecuente disponibilidad de pieza quirúrgica para correlación cito-histológica. Estos casos son analizados en la presente serie. (Gráfica 2). Cincuenta casos se reportaron como indeterminados y no son evaluados.

Clínicamente 14 casos se presentaron con involucro de ambos lóbulos, 21 con afección del lóbulo tiroideo izquierdo y 20 del lóbulo tiroideo derecho. En los casos restantes se carecía de información al respecto (Gráfica 3).

Sesenta y un pacientes correspondieron al sexo femenino (81.3%) y catorce al sexo masculino (18.7%), con una edad media de presentación de 47.68 ± 16.12 (rango 17-87 años).

La media del tamaño tumoral, en su longitud máxima fue de 3.98 ± 2.46 , con un rango de 0.5 a 11 cm.

El reporte citológico fue de neoplasia folicular en la totalidad de los casos (75), pero los reportes específicos fueron: neoplasia folicular, 59 casos (79%), lesión folicular en 9 casos (12%), probable adenoma folicular en 3 (4%), neoplasia folicular con diferenciación oncocítica en 1 (1.3%), neoplasia folicular de células oxifílicas 1 (1.3%) y neoplasia de células de Hürtle en 1 caso (1.3%).

El reporte histopatológico definitivo fue de benignidad en 45 pacientes (60%) y de malignidad en 30 casos (40%). De los casos reportados como benignos el 64%

correspondieron a bocios multinodulares (29 casos), 24% a adenomas foliculares (11 casos) y 11% a tiroiditis de Hashimoto (5 casos) (Tabla 1).

Los tumores malignos fueron clasificados como carcinoma papilar, 12 casos (40%), carcinoma folicular 4 casos (13%), carcinoma papilar con variante folicular 3 casos (10%) y 11 casos como neoplasias varias (37%); entre estos últimos se reportaron 5 casos de carcinoma medular, 2 de carcinoma insular, un caso de carcinoma anaplásico, 1 metastásico secundario a cáncer de mama, 1 linfoma y un teratoma (Tabla 2).

Se realizó un análisis comparativo entre el grupo de tumores benignos y malignos con el objetivo de explorar eventuales diferencias clínicas entre ambos, que resultarán en factores predictores de malignidad, que ayuden a orientar el manejo conservador o quirúrgico entre los pacientes con reporte citológico de neoplasia folicular.

Se practicó una prueba T de Student para muestras independientes para las variables de edad y de tamaño tumoral. La edad media de presentación para tumores benignos fue de 46.95 ± 15.39 y para tumores malignos de 48.67 ± 17.28 , sin significancia estadística ($p=0.66$) (Gráfica 4).

El tamaño medio de presentación para tumores benignos fue de 3.43 ± 2.04 y para malignos de 4.67 ± 2.78 ($p=0.049$) (Gráfica 5).

Respecto al género, el 50% de los hombres presentó enfermedad benigna y el 50% patología maligna, en contraste al sexo femenino, donde la enfermedad benigna predominó sobre la maligna, con 62.3 vs. 37.7% (Gráfica 6), por lo que el sexo masculino se consideró un factor predictivo del diagnóstico final de malignidad.

DISCUSION

El estudio de neoplasias foliculares de tiroides persiste en la actualidad como un problema importante para el clínico y el cirujano debido a la dificultad en la detección de casos de malignidad. A pesar de que la sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de la biopsia por aspiración con aguja delgada han mejorado y las características citológicas como el patrón micro folicular y los fragmentos sincitiales, aunados a características clínicas de los pacientes, como el sexo masculino, edad mayor de 45 años y el tamaño tumoral mayor de 4 cm. orientan a tomar la decisión de someter al paciente a un procedimiento quirúrgico, sigue habiendo limitantes en determinar el riesgo de malignidad, principalmente secundario al sobre diagnóstico de neoplasia folicular, cuyos componentes de bocio nodular, adenoma folicular, carcinoma folicular y carcinoma papilar con variante folicular son indistinguibles citológicamente, por lo que se sigue considerando a la “neoplasia folicular” como una “zona gris” en la detección de casos sospechosos [3, 20].

El ultrasonido con BAAD ha mostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico de enfermedad maligna tiroidea, mejorando la certeza diagnóstica de la BAAD sola [16].

Se ha utilizado también el corte congelado transoperatorio en el diagnóstico de las neoplasias foliculares, con la finalidad de contar con un diagnóstico que permita la toma de decisiones acerca del manejo definitivo en una sola intervención, lo cual, a pesar de ser de utilidad, no ha demostrado buena certeza diagnóstica.

En la literatura mundial, un diagnóstico sospechoso se asocia con nódulo maligno en 20-40% de los casos [11]. Bakhos y Baloch [3, 19] reportaron riesgo de malignidad en citologías indeterminadas de 15-20% en el examen histológico postoperatorio. Nuestra serie muestra 40% de malignidad, probablemente porque se trata de un hospital de concentración, en donde se estudian y tratan específicamente casos con alta sospecha de enfermedad maligna.

Nuestra evaluación logró identificar factores clínicos que pueden incrementar la capacidad predictiva de malignidad entre los pacientes con diagnóstico inicial de neoplasia folicular, estos fueron el tamaño tumoral mayor de 4 cm. y el género masculino. La edad, que ha sido identificada en trabajos similares no fue distinta entre nuestros pacientes con lesiones benignas y malignas.

Desafortunadamente el valor predictivo aún continua siendo bajo por lo que no se podría evitar un número de cirugías innecesarias.

Algunos autores [12, 19-21], sugieren estudiar la posibilidad de evaluar la morfología citológica o marcadores moleculares para el diagnóstico de neoplasias foliculares, entre los que se incluyen citoqueratina-19, galectina-3, HBME-1, Leu-M1 peroxidasa tiroidea, KS, lactoferrina, tiroglobulina, dipeptidil aminopeptidasa (DAPIV) y topoisomerasa-II alfa, que puedan ayudar en el diagnóstico de nódulos tiroideos benignos o malignos. Los estudios que se han publicado al respecto no han mostrado ser específicos.

A pesar de todas sus limitaciones, la biopsia por aspiración con aguja delgada continúa siendo una herramienta poderosa en el estudio inicial de los pacientes con nódulo tiroideo y su utilización evita una gran cantidad de tiroidectomías innecesarias.

La evaluación clínica forma parte fundamental en el diagnóstico y evaluación de los nódulos tiroideos, predominantemente en la toma de decisiones acerca del manejo conservador, la vigilancia, el tratamiento quirúrgico y el seguimiento de los pacientes.

Al igual que lo reportado en la literatura internacional, los datos obtenidos en nuestra revisión muestran que el sexo masculino representa un factor de riesgo para malignidad, el 50% de los pacientes varones resultaron en tumores malignos,

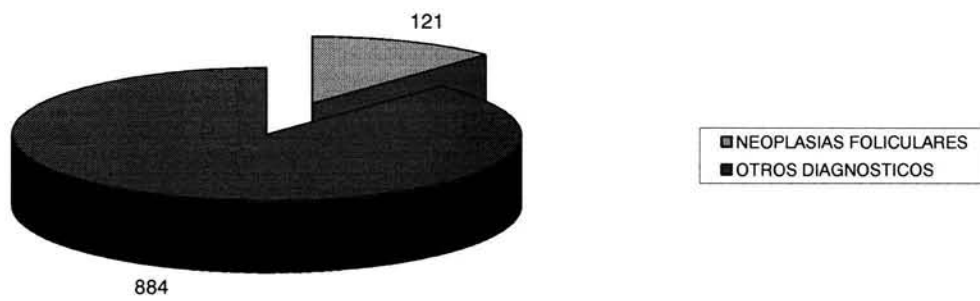
mientras que el porcentaje de malignidad en mujeres se reportó solo en un tercio de los casos.

En contraste, la edad de presentación no demostró diferencias entre grupos, debido a que se trató de grupos bastante homogéneos, pero con mayor tendencia de malignidad después de los 45 años de edad. El tamaño tumoral sí presentó diferencia estadística entre grupos ($p=0.049$), confirmando que los pacientes que presentan nódulos mayores de 4 cm., tienen mayor posibilidad de enfermedad maligna que aquellos cuyos tamaños menores. No se encontraron otras características clínicas de valor que nos orientaran en la sospecha de malignidad.

CONCLUSIONES

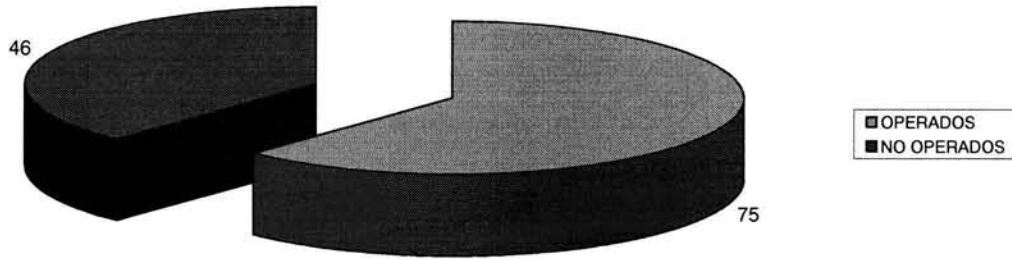
1. El nódulo tiroideo es un problema clínico frecuente, debido a que sobre bases clínicas no es posible distinguir entre neoplasias tiroideas malignas y otras entidades.
2. La biopsia por aspiración con aguja delgada continúa siendo el medio más confiable para evaluar inicialmente el nódulo tiroideo, sin embargo, la entidad conocida como "neoplasia folicular", persiste como un problema diagnóstico, aún en estudio histopatológico con cortes congelados.
3. Factores clínicos que pueden ayudar a discernir entre patología benigna y maligna, en el contexto de la neoplasia folicular y que han sido descritos en la literatura son la edad, el género, el tamaño tumoral y el antecedente de radioterapia, sin embargo, en nuestra experiencia derivada de 1005 BAAD y 121 neoplasias foliculares, los factores que corroboramos fueron exclusivamente género masculino y tamaño tumoral mayor de 4 cm.
4. A pesar de estos factores clínicos, aunados a los citológicos, el valor predictivo continúa siendo bajo, por lo que otros factores, entre ellos los moleculares, deben ser explorados. Se deberá considerar la realización de inmunocitoquímica para identificar factores moleculares que pudieran elevar el valor predictivo de la BAAD en el nódulo tiroideo.

DIAGNÓSTICO DE BAAF



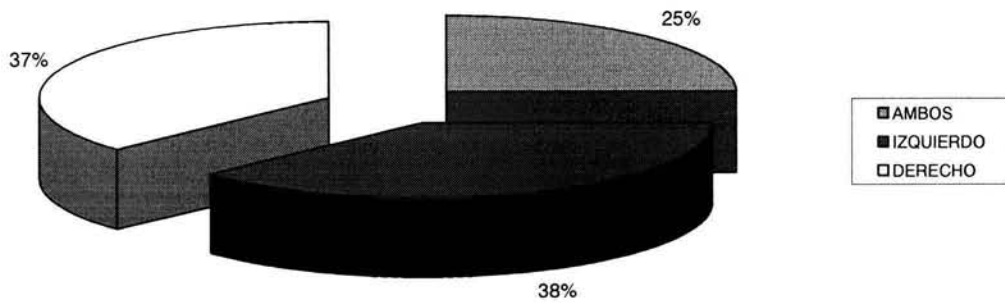
Gráfica 1: Diagnóstico de BAAF. Totalidad de pacientes sometidos a biopsia por aspiración con aguja fina, y casos diagnosticados como neoplasia folicular.

NEOPLASIAS FOLICULARES

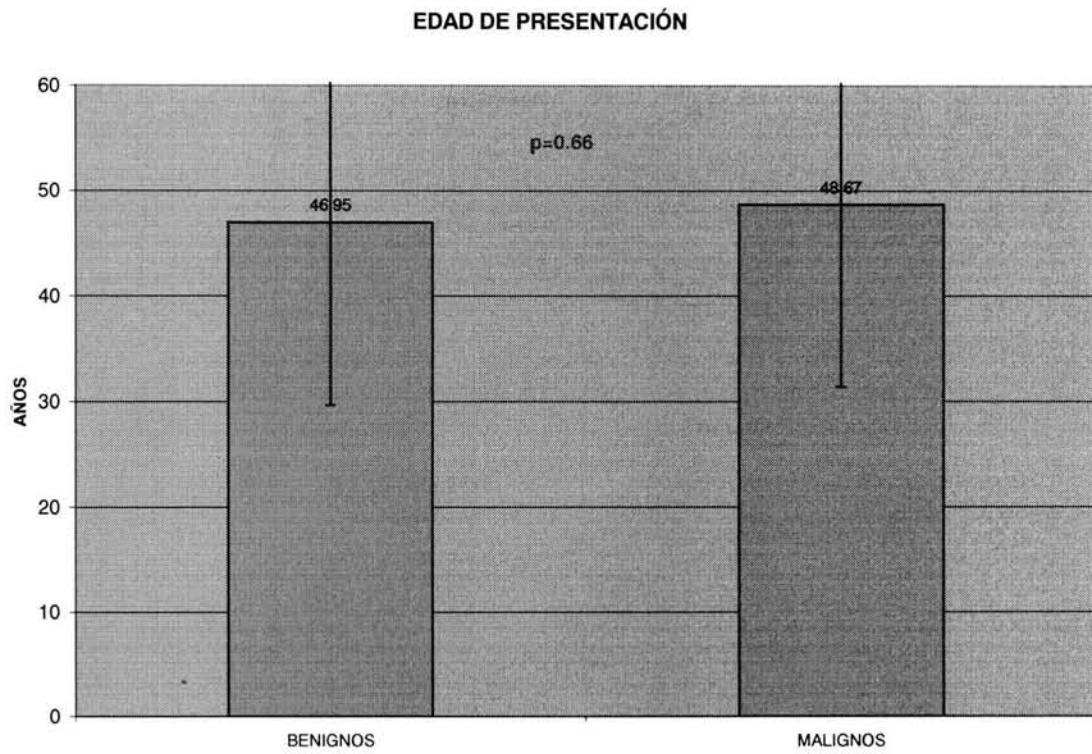


Gráfica 2. Total de neoplasias foliculares, intervenidos quirúrgicamente y no operados.

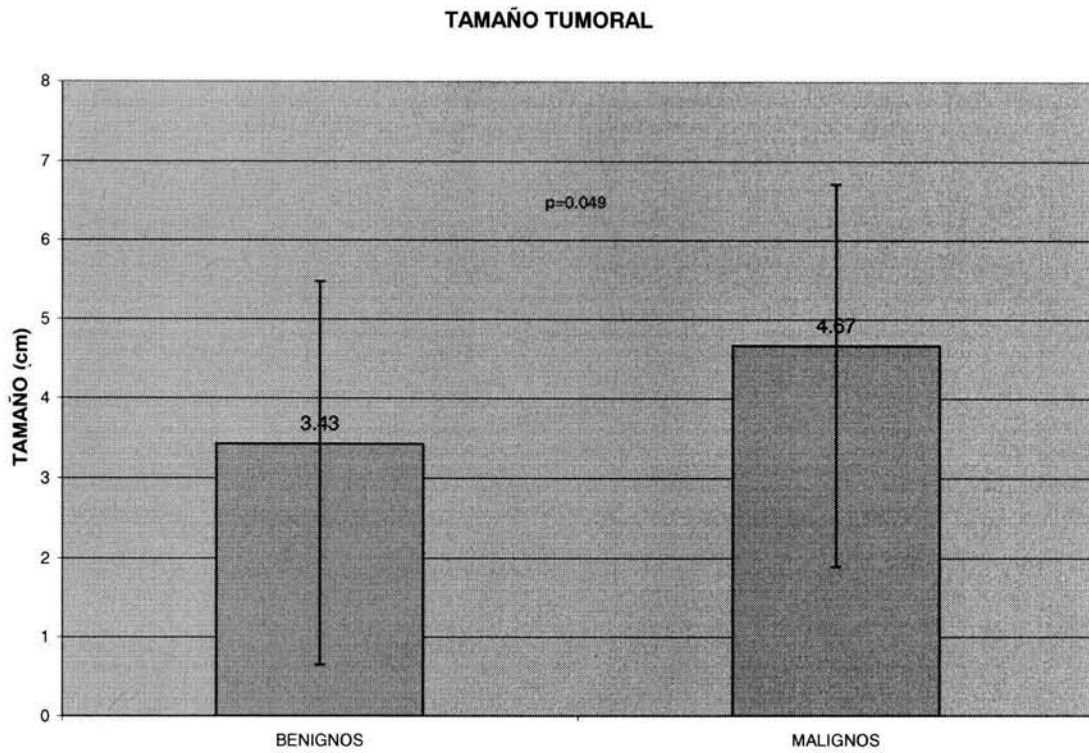
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LA GLÁNDULA TIROIDES (LÓBULO AFECTADO)



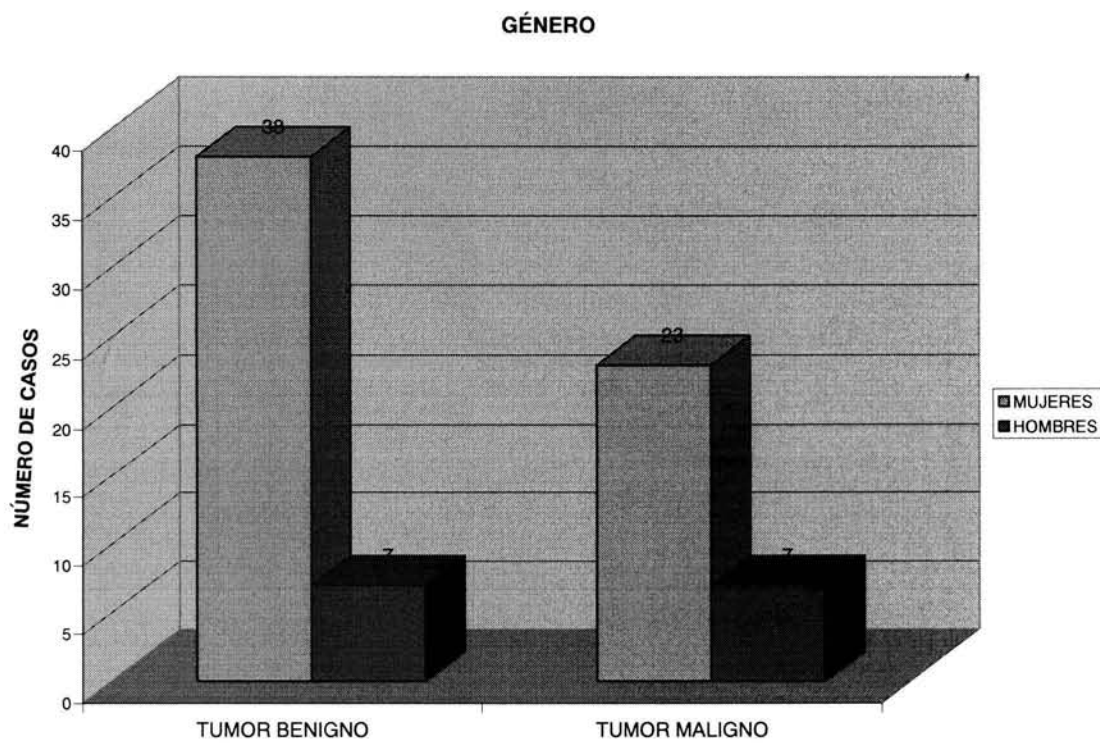
Gráfica 3. Localización del tumor en la glándula tiroides (lóbulo afectado) en porcentajes.



Gráfica 4. Edad de presentación en años, en tumores benignos y malignos.



Gráfica 5. Máximo de tamaño tumoral en centímetros, en tumores benignos y malignos.



Gráfica 6. Presentación de malignidad por género.

PATOLOGÍA BENIGNA	NÚMERO DE CASOS (%)
Bocio multinodular	29 (64)
Adenoma folicular	11 (24)
Tiroiditis de Hashimoto	5 (11)

Tabla 1. Reporte de benignidad en número de casos y porcentajes.

PATOLOGÍA MALIGNA	NÚMERO DE CASOS (%)
Carcinoma papilar	12 (40)
Carcinoma folicular	4 (13)
Carcinoma papilar variante folicular	3 (10)
Otros: Carcinoma medular	5 (18)
Carcinoma insular	2 (7)
Carcinoma anaplásico	1 (3)
Carcinoma metastásico	1 (3)
Linfoma	1 (3)
Teratoma	1 (3)

Tabla 2. Reporte de malignidad en número de casos y porcentajes.

AUTOR	BOCIO	ADENOMA	CPVF	CF	OTROS***	TOTAL
Lin 1997 [16]	269* (71.1%)	NE	NE	20 (5.4%)	89** (23.5%)	378**** (100%)
Logani 2000 [11]	7 (13.5%)	5 (9.6%)	35 (67.3%)	4 (7.7%)	1 (1.9%)	52 (100%)
Baloch 2002 [19]	51 (41.8%)	28 (23%)	25 (20.5%)	11 (9%)	7 (5.7%)	122**** (100%)
Bakhos 2000 [3]	21 (52.5%)	10 (25%)	NE	1 (2.5%)	8** (20%)	40 (100%)
Wu 2006 [13]	NE	93 (76%)	NE	7 (6%)	22** (18%)	122
Basolo 2007 [2]	213* (79%)	NE	NE	11 (4%)	45** (17%)	269 (100%)
Kapur 2007 [20]	6 (15.8%)	21 (55.3%)	6 (15.8%)	2 (5.3%)	3 (7.8%)	38 (100%)
Cortés 2007	29 (38.7%)	11 (14.7%)	3 (4%)	4 (5.3%)	28 (37.3%)	75 (100%)

Tabla 3. Análisis del reporte histopatológico definitivo de casos reportados como neoplasia folicular en BAAF. CPVF: carcinoma papilar con variante folicular; CF carcinoma folicular; NE no especificado; *no diferencia entre bocios y adenomas, solo reporte de benignidad; ** incluido el carcinoma papilar, sin especificar si presentaron carcinomas papilares con variante folicular. ***Se incluyen patología benigna y maligna que no entran dentro de la clasificación de neoplasias foliculares, aún los carcinomas papilares entran en este rubro; ****Totalidad de BAAF, incluyendo neoplasia folicular y otros diagnósticos.

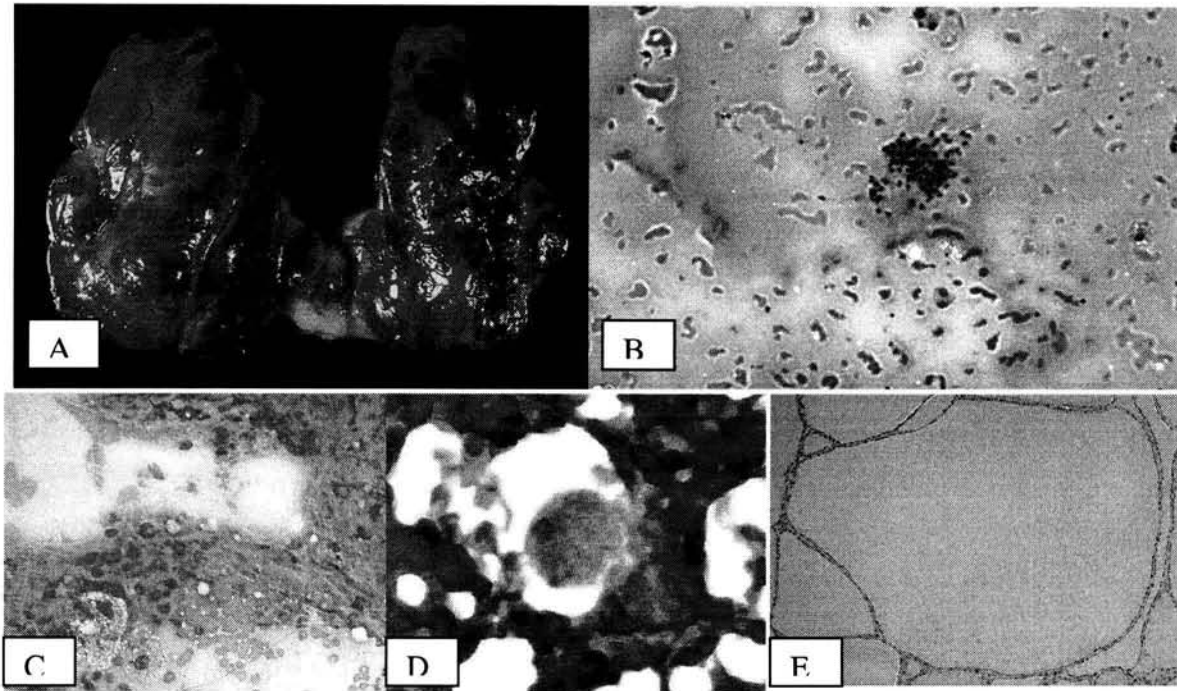


Figura 1. BOCIO MULTINODULAR. **A.** Macrofotografía mostrando crecimiento difuso de tiroides, con múltiples nódulos. **B.** Citología de bocio. Abundante coloide en el fondo. Grupo de células foliculares sin atipia y macrófagos. Tinción Diff-Quick 40x. **C.** Células foliculares en un fondo hemorrágico y macrófagos con citoplasma espumoso (ángulo inferior izquierdo). **D.** Macrófago con citoplasma espumoso. Tinción Papanicolaou 1000x. **E.** Corte histológico de bocio. Folículos dilatados que contienen coloide, revestidos por epitelio folicular aplanado. Hematoxilina & Eosina 100x.

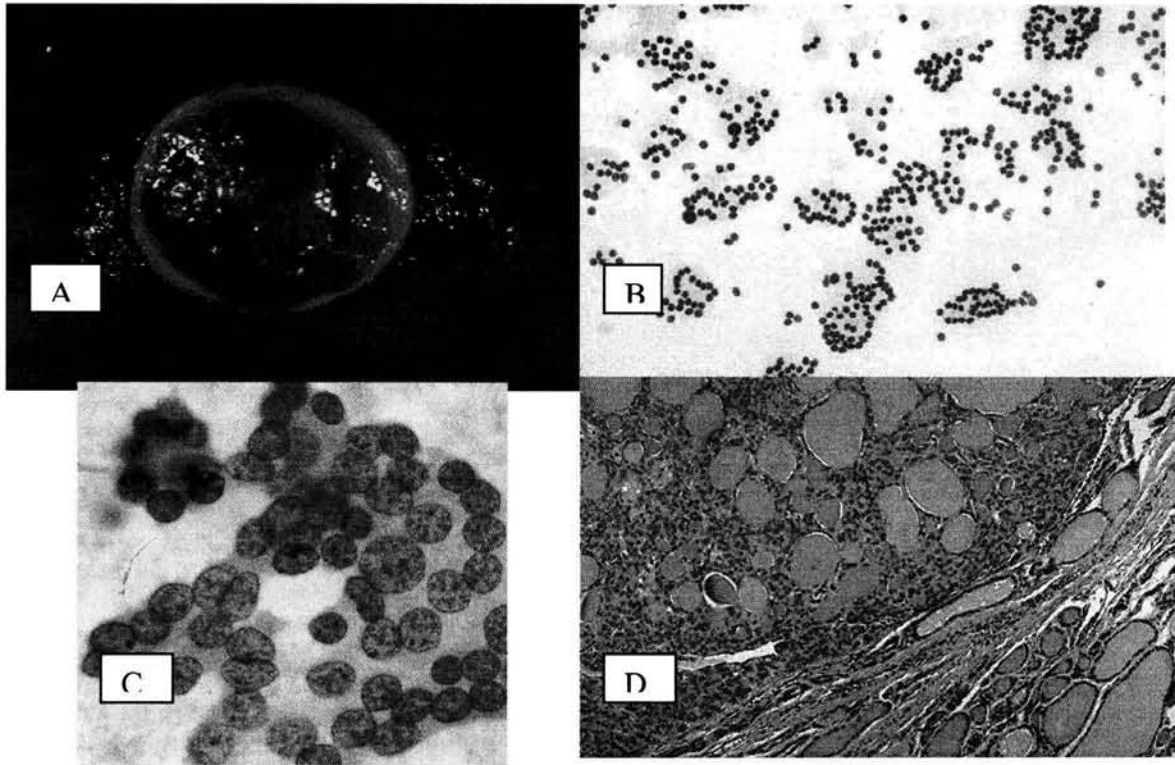
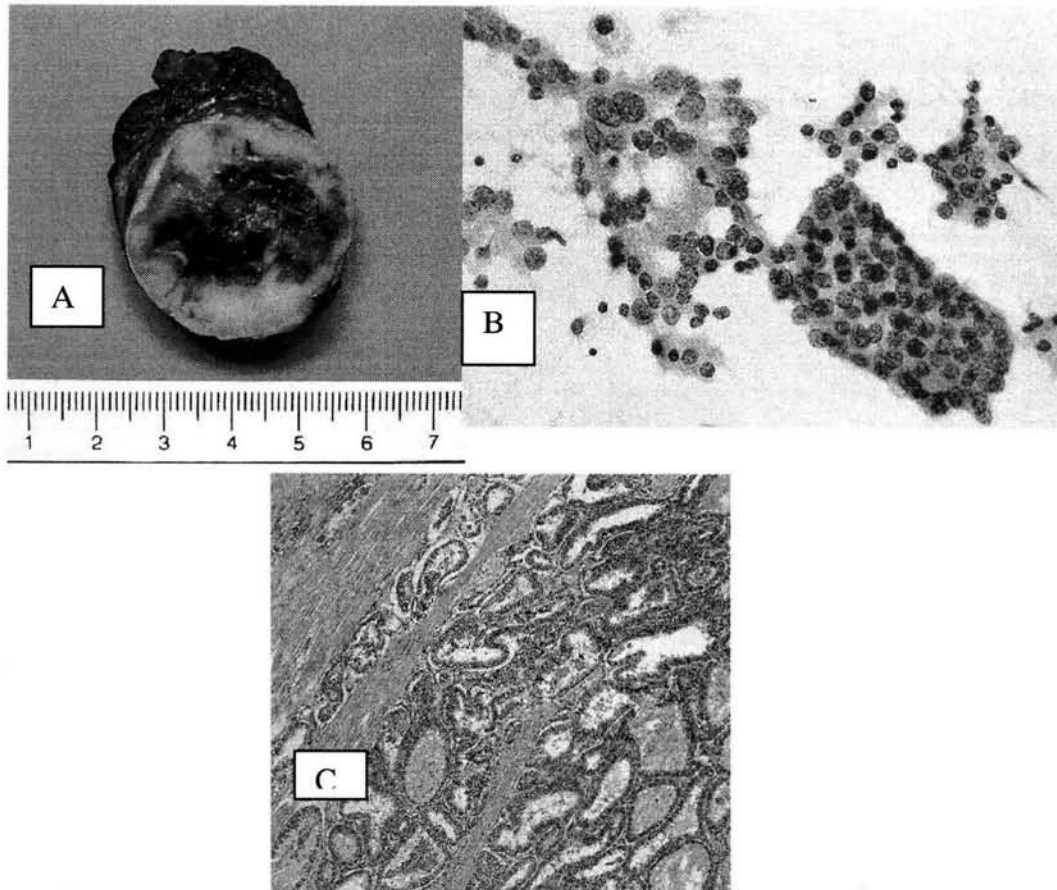


Figura 2. ADENOMA FOLICULAR. **A.** Macrofotografía de adenoma folicular. Lóbulo tiroideo con nódulo encapsulado, bien delimitado, de aspecto carnoso y color café amarillento. **B.** Fotografía a pequeño aumento. Células foliculares sin atipia. Fondo limpio, ausencia de coloide y macrófagos. Tinción de Diff-Quick 40x. **C.** Células foliculares con ligera variación del tamaño nuclear, cromatina homogénea y nucleolo pequeño. Tinción de Papanicolaou 1000x. **D.** Corte histológico. Proliferación de microfolículos (ángulo superior izquierdo) delimitados por una cápsula fibrosa delgada. A la derecha, tejido tiroideo normal. Hematoxilina & Eosina 400x.



A. Fotografía macroscópica de carcinoma folicular. Nódulo encapsulado con invasión capsular, superficie heterogénea con zonas de hemorragia y necrosis. **B.** Biopsia por aspiración con aguja fina. Grupos de células foliculares con variación marcada en el tamaño nuclear (atipia celular). Fondo limpio, sin coloide, algunas mitosis. Tinción de Papanicolaou 400x. **C.** Corte histológico de carcinoma folicular. Existe proliferación de folículos de tamaño variable, algunos carecen de coloide. Se observa infiltración de la cápsula por folículos neoplásicos. Hematoxilina & Eosina 400x.

BIBLIOGRAFIA

1. St. Louis J, Leight G, Tyler D. Follicular neoplasms: the role of observation, fine needle aspiration biopsy, thyroid suppression, and surgery. *Semin. Surg Oncol* 1999; 16: 5-11.
2. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iaconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *EJSO* 2007; 33: 769-75.
3. Bakhos R, Selvaggi S, DeJong S, Gordon D, Pitale S, Herrmann M, Wojcik. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 233-7
4. RHNM. Registro Histopatológico de las neoplasias malignas en México 2002.
5. Kimoto T, Suemitsu K, Eda I, Shimizu T, Ohtani M, Nabika T. The efficiency of performing ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy following mass screening for thyroid tumors to avoid unnecessary surgery. *Jpn J Surg* 1999; 29: 880-3.
6. Rosen J, Stone M. Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. *J Surg Oncol* 2006; 94: 649-61.
7. Prim MP, Diego JI, Hardisson d, Madero R, Gavilan J. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 124:111-4
8. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Brauchhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparatiroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*, 2003; 133: 180-185.
9. Galera-Davidson H, Diagnostic problems in thyroid FNAs. *Diagn. Cytopathol* 1997; 17: 422-8.

10. Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt K, Davidson B. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34: 97-100.
11. Logani S, Gupta P, LiVolsi V, Mandel S, Baloch Z. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 380-5.
12. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, Villafane M, Zoro P, Garcia S, De Micco C. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of the thyroid nodules. *World J Surg* 1994; 18: 529-34.
13. Wu HHJ, Jones J, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 93-6.
14. Kovacevic O, Skurla S. Sonographic Diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 63-7.
15. Gardner H, Ducatman B, Wang H. Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993; 71: 2598-603.
16. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 111-8.
17. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-9
18. Poller D, Ibrahim A, Cummings M, Mikel J, Boote D, Perry M. Fine-needle aspiration of the thyroid. Importance of an indeterminate diagnostic category. *Cancer (cancer cytopathol)* 2000; 90: 239-44.
19. Baloch Z, Fleisher S, LiVolsi V, Gupta P. Diagnosis of "follicular neoplasms": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 41-4.
20. Kapur U, Wojcik E. Follicular neoplasm of the thyroid- vanishing cytologic diagnosis? *Diagn. Cytopathol* 2007; 35: 525-8.

21. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei To P, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid "follicular neoplasms" in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 305-17.
22. Baloch Z, LiVolsi V, Jain P, Jain R, Aljada I, Mandel S, Langer J, Gupta P. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn. Cytopathol* 2003; 29: 203-6.
23. Nathan A, Raines K, Lee YTM, Sakas L, Ribbing J. Fine-needle aspiration biopsy of cold thyroid nodules. *Cancer* 1988; 62: 1337-42.
24. Wang H. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn. Cytopathol* 2006; 34: 67-76.

Nº Cuenta 505028394

Teléfono 56280400, celular 3331068315

Correo electrónico: anacortes29@hotmail.com.