



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I.A.P**

**"COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA HISTOPATOLOGÍA FINAL  
DE LAS TIROIDECTOMÍAS REALIZADAS, CON LAS BAAF DE NÓDULOS  
TIROIDEOS EN EL CENTRO MÉDICO ABC, UTILIZANDO EL SISTEMA  
BETHESDA"**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGÍA GENERAL

P R E S E N T A

**DR GABRIEL KRAUS FISCHER**

PROFESOR TITULAR

**DR JORGE ALEJANDRO ORTIZ DE LA PEÑA**

ASESOR

**DR RAUL ALVARADO BACHMANN**

MÉXICO D.F 2016



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.

---

**DR JOSÉ HALABE CHEREM**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA CENTRO MÉDICO ABC**

---

**DR JORGE ALEJANDRO ORTIZ DE LA PEÑA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR ENRIQUE RICARDO JEAN SILVER**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO**

---

**DR SAMUEL KLEINFINGER MARCUSHAMER**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO**

---

**DR RAUL ALVARADO BACHMANN**  
**ASESOR DE TESIS**

## INDICE

<b>Agradecimientos .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>7</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>8</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>9</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>10</b>
<b>Marco Teórico .....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>33</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>35</b>
<b>Conclusión .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla de resultados .....</b>	<b>38</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>51</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, Arnoldo y Déborah no pude haber sido más afortunado en tenerlos siempre a mi lado. Me han brindado el apoyo incondicional en absolutamente todas las decisiones que he tomado en mi vida, por motivarme y enseñarme en todo momento a ser mejor médico y sobre todo mejor persona.

A Kevin Renfree MD, por haberme curado. Por darme la oportunidad de encausar mi destino y forjar un futuro, estaré en eterna deuda con él.

Al Dr. Carlos Belmonte por acogerme en mis inicios como cirujano y transformarme verdaderamente en uno, con una paciencia y un cariño que nunca olvidaré ni dejare de admirar como profesional y persona.

Al Dr. Jorge Cervantes por estar presente e interesarse de forma tan genuina y positiva en la formación de todo cirujano o persona que se cruza con él en el camino.

Dr. Fernando Quijano Orvañanos porque la cirugía es una ciencia pero también es un arte, por abrirme los ojos como cirujano y aprender que siempre pero siempre hay un plano de disección aunque parezca imposible y que la planeación quirúrgica como todo en la vida es muy importante en la resolución de los problemas y sobre todo enseñarme que la cirugía es una pasión invaluable que se disfruta y se aprende de ella todos los días.

Al Dr. Jaime Valdés y el Dr. Claudio Ramírez: Por siempre confiar en mi, ser mi amigo, mentores en los momentos más importantes de mi vida.

A la Dra. Sandra Monroy, Dr. Beltrán, Dr. Uribe, Dra. González, Dr. Medina, Dr. Meneses, Dr. Casimiro, Dr. Copca, Dr. Hernández Adrián y los no mencionados

profesores, guías, maestros y amigos que me recibieron en mis rotaciones y de forma incondicional y genuina me confiaron el bisturí y me enseñaron el verdadero arte de la cirugía con enorme humildad y grandeza.

Dr. Raúl Alvarado por estar ahí en los momentos más cruciales de mi educación quirúrgica.

Al licenciado David Franco porque sin su apoyo en esta última etapa de mi vida no hubiera podido cerrar este capítulo, gracias amigo.

De manera muy especial extendiendo un agradecimiento a todos los cirujanos y médicos de otras especialidades que formaron parte de mi educación quirúrgica y con los que tuve la oportunidad de convivir: Dr. José Antonio Posada, , Dr. Jorge Ortiz de la Peña, Dr. Rafael Padilla Longoria, Dr. Carlos Robles Vidal, Dr. Antonio Maffuz, Dr. Alberto Chousleb, Dr. Samuel Shuchleib, Dr. Adrián Cravioto, Dr. Allan Legaspi, Dr. Oscar Zumarán, Dr. Martín Vega de Jesús, Dr. Salomón Cohen, Dr. Jorge Obregón, Dr. Juan Felipe Sánchez Marle, Dr. Rojas Reyna, Dr. Rojas Díaz, Dr. Gil Mussan, Dr. Enrique Guzmán de Alba, Dr. Guzmán Navarro, Dr. José Garmilla, Dr. Enrique Jean, Dr. Raul García, Dr. César Decanini Terán, Dr. Ángel Martínez Munive, Dr. Horacio Montañez, Dra. de la Vega, Dr. Gonzalo Hagerman, Dr. Horacio Olivares, Dr. Javier Kuri, Dr. Pablo Vidal, Dr. Pablo Orozco, Dr. Roberto Hernández, Dr. René Montes de Oca, Dr. Edgar Nuñez, Dra. Beatriz de Rienzo y que de una u otra forma han influenciado en mi carrera quirúrgica.

Agradezco a todos mis pacientes que pusieron su confianza en mis manos.

# **"COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA HISTOPATOLOGÍA FINAL DE LAS TIROIDECTOMÍAS REALIZADAS, CON LAS BAAF DE NÓDULOS TIROIDEOS EN EL CENTRO MÉDICO ABC, UTILIZANDO EL SISTEMA BETHESDA"**

## **RESUMEN**

El nódulo tiroideo es un problema en la actualidad que involucra a distintos especialistas para su diagnóstico y tratamiento; en la población general se encuentra hasta en un 6.4. El ultrasonido de cuello y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) son las principales herramientas en la valoración del nódulo tiroideo, y son la primera modalidad para el diagnóstico. El sistema Bethesda se diseñó para homogenizar los reportes de citopatología de las BAAF y clasifica a las biopsias de nódulos tiroideos en 6 distintas categorías, cada una asociada a un riesgo específico de malignidad y ha sido adoptado por la mayoría de las instituciones a nivel mundial para proveer no sólo el riesgo de malignidad sino una propuesta terapéutica inicial para el manejo y diagnóstico de cáncer de tiroides. En este trabajo se presenta la experiencia con el sistema Bethesda y los resultados de la histopatología final en 128 pacientes que fueron operados con previa BAAF. En el centro médico ABC en forma retrospectiva se realizó este estudio donde las BAAF reportadas con el sistema Bethesda fueron comparadas con los resultados de la histopatología final de las tiroidectomías realizadas. El riesgo de malignidad por nivel de categoría Bethesda fue el siguiente Bethesda I, (2.34%) con 67% de malignidad, Bethesda II (21.87%) con 14% de malignidad, Bethesda III (24.21%), con 43% de malignidad, Bethesda IV (10.93%) con 36% de malignidad, Bethesda V (18.75%) con 79% de malignidad y Bethesda VI (21.87%) 100% de malignidad. Los resultados obtenidos en este estudio son similares con los reportados en la literatura.



## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Realizar un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se compararon los resultados histopatológicos definitivos de piezas de tiroidectomías con los resultados de citología por BAAF previas evaluadas con el sistema Bethesda, para verificar la funcionalidad del mismo en nuestra institución y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Correlación de la histopatología definitiva en pacientes postoperados de cirugía de tiroides con el resultado de la BAAF previa reportada con el sistema Bethesda.
2. Evaluar el impacto del sistema Bethesda en nuestra institución.

## **HIPÓTESIS**

Los resultados histopatológicos evaluados con sistema Bethesda en la cirugías de tiroides realizadas en el centro médico ABC son similares a los reportados en la literatura.

## **Palabras Clave**

*Biopsia por aspiración con aguja fina, Sistema Bethesda, Nódulo tiroideo.*

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Desde el año 2011 en el departamento de patología del Centro Médico ABC (CMABC) se ha utilizado el sistema Bethesda para el reporte de las BAAF de tiroides. Las muestras recibidas provienen de médicos de la misma institución. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y de cohorte con todos los pacientes sometidos a cirugía de tiroides (hemitiroidectomía/tiroidectomía) en una sola institución (CMABC) abarcando los periodos comprendidos entre Enero 2014 a Enero 2016. Se analizó la correlación entre el estudio citopatológico de las BAAF utilizando el sistema Bethesda con el resultado histopatológico final. Sólo se incluyeron pacientes que contaban con un estudio citopatológico BAAF, reportado con el sistema Bethesda y que posteriormente fueron sometidos a cirugía y por tanto se logró obtener el resultado de histopatología definitiva dentro de la institución. Para prevenir un sesgo de referencia se excluyeron las muestras tomadas en otras instituciones que fueron enviadas al Centro Médico ABC para una segunda opinión por parte del servicio de patología.

Se realizó un análisis demográfico inicial y de las características de la patología tiroidea (tamaño de nódulo, enfermedad contralateral, clasificación de Bethesda y tipo de cirugía realizada). Posteriormente se realizó una correlación entre citopatología reportada de manera preoperatoria y su reporte definitivo. Finalmente se realizó un análisis detallado de la prevalencia de las diferentes patologías tiroideas sobre las muestras obtenidas. Los resultados fueron expresados como media ( $\pm$ ), desviación estándar ,y/o número total con porcentaje, dependiendo del caso. Y se graficaron los resultados haciendo una comparación con los porcentajes reportados en la literatura.

## JUSTIFICACIÓN

En México, la mayoría de las tiroidectomías se realizan por cirujanos generales; asimismo, los nódulos tiroideos son evaluados por endocrinólogos, internistas, cirujanos oncólogos, y cirujanos de cabeza y cuello. Existe un bajo nivel de estandarización para la valoración y tratamiento de los nódulos tiroideos en nuestro país y a su vez en nuestra institución. El sistema de Bethesda fue diseñado para disminuir la variabilidad en el reporte de las BAAF para estandarizar el manejo de cada una de las categorías. Es importante contar con guías para que el clínico pueda tomar las decisiones necesarias con estos pacientes. Aunque el sistema de Bethesda se ha validado en muchos países, en México no se han realizado estudios para comparar los resultados con los de otros países.

Durante mi práctica como residente de cirugía general he notado que la gran mayoría de los pacientes sometidos a cirugía en el Centro Médico ABC cuentan con estudios completos prequirúrgicos así como casi siempre BAAF del nódulo tiroideo a estudiar junto con un reporte por el servicio de patología utilizando el sistema Bethesda para su valoración citopatológica y toma de decisiones sin embargo en el trabajo se observan nódulos Bethesda III y Bethesda II que fueron operados por decisión del cirujano seguramente habiendo encontrado algún dato clínico o radiológico que haga sospechar datos de malignidad de forma acertada. Los cuales mediante este estudio se podrán corroborar de forma cruzada con los expedientes de dichos pacientes.

Presento este trabajo como una investigación que evaluará el impacto del sistema Bethesda en nuestra institución y el riesgo que tienen los pacientes para presentar cáncer de tiroides en relación o los resultados reportados posterior a la BAAF.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

En la población general, en autopsias, los nódulos tiroideos se presentan en un 6.4% en mujeres y 1.5% en hombres. Generalmente son asintomáticos y a menos de que su diámetro sea mayor de 1.5 cm no suelen ser palpables. El riesgo de malignidad dentro del nódulo tiroideo en general se considera estar dentro del 4 al 15% (1) ; dicha cifra era en base a los resultados obtenidos en tiroidectomías antes del uso rutinario de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) (2).

El cáncer de tiroides es una patología común en la actualidad, en 2010 en Estados Unidos, se reportó una prevalencia de más de quinientos mil casos y se calculó para el 2016 serán diagnosticados más de sesenta mil nuevos casos de cáncer de tiroides. La incidencia de cáncer tiroideo ha aumentado como el de ningún otro, y aunque existen varias causas, gran el diagnóstico oportuno permite identificarlo con más frecuencia como el uso de métodos diagnósticos como el ultrasonido y las biopsias por aspiración de nódulos sospechosos (3).

Con la utilización de la BAAF rutinaria el porcentaje de malignidad de nódulos tiroideos resecados supera el 50% (3, 4), lo que implica un diagnóstico equívoco previo, que ha hecho que la BAAF con ultrasonido sea actualmente la modalidad diagnóstica para determinar la decisión quirúrgica de estas lesiones (4). Esta herramienta junto con sistemas estandarizados de citopatología ha reducido el número de tiroidectomías "diagnósticas" que anteriormente podía ser hasta del 10 al 30% (5).

Uno de los métodos citopatológicos más utilizados para el diagnóstico y distinción de cáncer tiroideo en lesiones sospechosas o nódulos tiroideos es el sistema Bethesda. Este sistema se introdujo en el año de 2007 con el intento de estandarizar la terminología internacional para así reportar la citopatología de BAAF en pacientes con nódulos tiroideos y tener un lenguaje universal que se pudiera comprender en distintos centros hospitalarios (4).

La implementación del sistema Bethesda ha disminuido la cantidad de tiroidectomías innecesarias y ha mejorado la calidad en la detección de malignidad en nódulos tiroideos (2, 6, 7). Ciertamente no es un herramienta diagnóstica perfecta y existen discrepancias entre los resultados citopatológicos reportados por Bethesda con aquellos reportados en los estudios patológicos post tiroidectomías. Los falsos positivos suelen ser menor al 2% pero los falsos negativos varían entre el 20 y 24% (1).

Ante esta problemática y con dichas cifras de falsos negativos surge la idea de identificar la cantidad de tiroidectomías que se realizaron en el centro médico ABC con BAAF previa, así como la relación entre los resultados citopatológicos de las biopsias por aspiración con reporte del sistema Bethesda y los reportes patológicos de las piezas quirúrgicas de tiroidectomías.

## **NÓDULO TIROIDEO**

El nódulo tiroideo es una lesión discreta que se encuentra dentro de la glándula tiroides la cual es radiológicamente distinta del resto del parénquima; algunos de ellos son palpables (6). Por su alta prevalencia, el nódulo tiroideo palpable, presente en 5% de las mujeres y 1% de los hombres que viven en sitios donde no hay deficiencia endémica de yodo, es un problema común en la práctica clínica tanto institucional como privada. Si se utilizara un ultrasonido de alta resolución en una población seleccionada al azar se podrían detectar nódulos tiroideos entre el 19 y 68% de esta (7). Los nódulos tiroideos mayores a 1cm deben ser evaluados por un especialista ya que tienen mayor riesgo de malignidad. Como parte de la evaluación se debe solicitar un ultrasonido de cuello con ventana para observar los ganglios cervicales en todos los pacientes con sospecha clínica de nódulos tiroideos acorde a las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y también para realizar una punción con aguja fina diagnóstica si así lo ameritan las características del nódulo (6).

## **CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**

El carcinoma diferenciado de tiroides lo representan el cáncer papilar de tiroides y el cáncer folicular que a su vez representan alrededor del 3% de todos los cánceres en mujeres y el 1% de malignidades en hombres. En la última década el cáncer de tiroides ha presentado un incremento en la incidencia por lo menos de 50% sin embargo la mortalidad a disminuido en un 20%. Esto es por la detección temprana que las BAAF ofrecen y el adecuado tratamiento quirúrgico y médico subsecuente al diagnóstico por citopatología. En el 2013 la Sociedad Americana de Oncología estimó una incidencia de 60,220 nuevos casos de cáncer de tiroides (45,310 en mujeres y 14,910 en hombres) con una estimación de mortalidad relacionada a esta patología de 1040 mujeres y 810 hombres en ese año (8). En cuanto a su prevalencia en 2010 se calculó en Estados Unidos 116,862 hombres con cáncer de tiroides y 418,111 mujeres (3).

### **Clasificación**

El cáncer de tiroides puede derivar de las células epiteliales que puede corresponder a variedad papilar, folicular o anaplásico y puede derivar de las células parafoliculares o células “C” y corresponde a la variedad medular. El cáncer papilar de tiroides comprende el 80% de las neoplasias malignas de la glándula, el carcinoma folicular comprende el 15% y juntos son considerados carcinomas bien diferenciados que a pesar de las diferencias biológicas. Usualmente el manejo quirúrgico es el mismo. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) clasifica a los pacientes en tres grupos (bajo, intermedio y alto riesgo) para la vigilancia de los mismos acorde a la invasión del tumor micro o macroscópica a estructuras adyacentes. La mayoría de los tumores anaplásicos o mal diferenciados derivan de variedades bien diferenciadas por lo que la detección temprana juega un importante papel en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Otras variedades de cáncer de tiroides incluyen linfoma primario de tiroides, metástasis de cáncer de mama, colon, renal o melanoma o carcinosarcoma. (9, 10)

## **Patología**

### *Cáncer papilar de tiroides*

El cáncer papilar de tiroides es un tumor maligno epitelial de la glándula tiroides, que aún conserva cierta diferenciación folicular en sus células y se diferencia y caracteriza por sus cambios a nivel del núcleo de las células. Típicamente el núcleo muestra una apariencia clara y ciertas irregularidades en su contorno que se observan como pseudoinclusiones. A su vez también se observan papilas con material coloide fuera del núcleo, células multinucleadas gigantes y cuerpos de psammoma, que son calcificaciones laminares concéntricas endurecidos; también pueden ser un signo de inflamación crónica. (11)

El cáncer papilar de tiroides es positivo a la tinción con citoqueratinas, tiroglobulina y factor de transcripción tiroideo-1 en cuanto a la inmunohistoquímica. Negativos para sinaptofisina y cromogranina. Los tumores metastásicos de tiroides típicamente son positivos para tiroglobulina y factor de transcripción tiroideo-1 a diferencia de los tumores metastásicos pulmonares que sólo son positivos para factor de transcripción tiroideo-1.

Los microcarcinomas papilares de tiroides, los define la OMS (Organización Mundial de la Salud) como carcinomas papilares de tiroides menores a 1cm en su mayor eje. Su prevalencia en autopsias varía entre el 6-7% de la población en EUA a 35% en poblaciones finlandesas. El aumento en la incidencia del cáncer papilar de tiroides radica en el aumento del número de BAAF que se realizan anualmente de nódulos tiroideos (11, 12)

La variante folicular del cáncer papilar de tiroides, puede ser un reto para los patólogos. Existen dos variantes, difusa/invasiva y encapsulada. El cáncer papilar de tiroides con variante folicular muestra una arquitectura de células foliculares; sin embargo retiene características en su núcleo compatibles con cáncer papilar de tiroides. Es importante distinguirlo del cáncer folicular de tiroides para así establecer adecuadamente su pronóstico y su tratamiento. (11)

Las variantes agresivas del cáncer papilar de tiroides incluyen carcinoma papilar de células altas, variedad columnar y variedad esclerosante difusa, se caracterizan por encontrarse en pacientes de edad avanzada y están asociadas a comportamientos mas agresivos,

observándose necrosis, mayor actividad mitótica y extensión tumoral extratiroidea. (9), RA (11) (Tabla 1).

El patrón de diseminación del carcinoma papilar de tiroides tiende a afectar los ganglios linfáticos regionales y hacer metástasis a pulmón y hueso. El carcinoma folicular tiene esencialmente el mismo comportamiento, sólo que el compromiso ganglionar regional es menos constante. Hay un drenaje linfático cruzado en la glándula tiroides. Es por eso que podemos encontrar adenopatías contralaterales al momento del diagnóstico. (13)

### *Carcinoma folicular de tiroides*

Al igual que el carcinoma papilar de tiroides el carcinoma folicular de tiroides es una tumoración maligna que deriva de las células epiteliales de la glándula tiroides; a diferencia del carcinoma papilar de tiroides este carece de las alteraciones en el núcleo clásicas, para su diagnóstico se requiere del examen histopatológico de la invasión de la cápsula tiroidea o la invasión vascular que a su vez, son factores de mal pronóstico. Las variantes principales son el tipo oncocítico y el convencional. El tipo oncocítico también es llamado carcinoma de células de Hürtle o variante oxifílica. En la variedad oncocítica predominan estas células en más del 75% del tumor y están asociados a metástasis en los ganglios en hasta el 30% de los pacientes. (11, 14).

**Tabla 1 Clasificación de los tumores tiroideos por la (organización mundial de la salud) OMS 2004**

<b>I. Primarios</b>	<b>2. No epiteliales</b>
<b>I. Epiteliales</b>	- Linfoma primario y plasmocitoma
A. De células foliculares	- Angiosarcoma
1) Benigno	- Teratoma
- Adenoma folicular	- Tumor de músculo liso
2) Tumores con cierto potencial maligno	- Tumores del nervio periférico
- Tumor trabecular hialinizante	- Paragangliomas
3) Maligno	- Tumor fibroso solitario
- Carcinoma papilar	- Células dendríticas foliculares



- 
- Carcinoma folicular
  - Carcinoma mal diferenciado
  - Carcinoma anaplásico

B. Derivado de células C

- Histiocitosis de células de Langerhans

- Carcinoma medular
- Enfermedad de Rosai-Dorfman

C. Mixto

- Tumor de células granulares

- Folicular y medular

- Papilar y medular

D. Tumores epiteliales de otras células

- Mucoepidermoide
- Esclerosante
- Células escamosas
- Mucinoso
- Con diferenciación tímica
- Timoma ectópico
- Células en huso

## **II. Secundarios**

---

---

**Tabla 2 TNM Cáncer de Tiroides****TUMOR PRIMARIO T**

<b>TX</b>	No valorable
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	>2cm limitado a la glándula tiroides
<b>T1a</b>	<1.1cm
<b>T1b</b>	>1cm y <2.1cm
<b>T2</b>	>2cm y <4.1cm limitado a la glándula tiroides
<b>T3</b>	>4cm limitado a tiroides o cualquier tamaño con extensión extratiroidea
<b>T4a</b>	Enfermedad moderadamente avanzada Tumor de cualquier tamaño con extensión mas allá de la cápsula invadiendo tejido de los siguientes órganos: Laringe, tráquea, esófago o Nervio laríngeo recurrente.
<b>T4b</b>	Enfermedad muy avanzada Tumor invade la fascia prevertebral, la vaina carotidea o vasos mediastinales.

**Todos los carcinomas anaplásicos son considerados T4**

<b>T4a</b>	Anaplásico intratiroideo
<b>T4b</b>	Anaplásico con extensión intratiroidea

**GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES N**

<b>NX</b>	No valorables
<b>N0</b>	No hay metástasis
<b>N1</b>	Metástasis a ganglios regionales
<b>N1a</b>	Nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaringeos o ganglio Delfiano)
<b>N1b</b>	Niveles I, II, III, IV, V, VII

**METÁSTASIS A DISTANCIA M**

<b>M0</b>	Sin metástasis
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

<b>ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA / PRONÓSTICA</b>			
<b>&lt; 45 años</b>			
<b>Etapa I</b>	Cualquier T	Cualquier N	M0
<b>Etapa II</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1
<b>&gt; 45 años</b>			
<b>Etapa I</b>	T1	N0	M0
<b>Etapa II</b>	T2	N0	M0
<b>Etapa III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
<b>Etapa IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
<b>Etapa IVB</b>	T4b	Cualquier N	M0
<b>Etapa IVC</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

*American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.*

### **Biología molecular**

El cáncer papilar de tiroides se caracteriza por presentar lesiones a nivel de la vía de la mitógena-activada protein-cinasa (MAPK) que es producida a su vez por alteraciones en la activación de ciertos oncogenes como el RET/PTC, TRK y AKAP9/BRAF o mutaciones puntuales en BRAF o RAS. En cuanto al cáncer de tiroides variedad folicular las mutaciones genéticas se encuentran en RAS, PAX8/PPAR, P13K y Akt (15).

## Factores de Riesgo

El factor de riesgo más conocido para cáncer de tiroides, es la exposición a radiación ionizante la cual induce un daño directo sobre el núcleo de las células y reestructuraciones cromosómicas a nivel de RET/PTC. El efecto de la radiación ionizante es mas pronunciado en niños y el riesgo latente puede durar de 5 a 30 años. El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides es de 5 a 10 veces mayor en pacientes con historia de cáncer de tiroides en algún familiar de primer grado (15).

## Estadificación

En la actualidad se utiliza el sistema Tumor Nódulos Metástasis (TNM) (Tabla 2) o MACIS por sus siglas en ingles; Metástasis, Edad, Calidad de resección quirúrgica, Invasión capsular, Tamaño y adicionalmente un sistema clinicopatológico como el que desarrolló la Asociación Americana de Tiroides para estimar el riesgo de recurrencia (Tabla 3). (9)

**Tabla 3 Clasificación para estimar riesgo de recurrencia o persistencia de las guías de la ATA**

<b>BAJO RIESGO</b>	<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<b>ALTO RIESGO</b>
Cáncer papilar de tiroides que cumpla con los siguientes criterios	Cualquiera de los siguientes presente	Invasión macroscópica
Sin extensión local o a distancia	Invasión microscópica hacia tejidos extratiroides	Resección incompleta
Resección completa macroscópica	Metástasis a ganglios cervicales o captación de I <sup>131</sup> en el cuello en el postoperatorio	Metástasis a distancia
Sin invasión loco regional	Histologías agresivas	Elevación de la tiroglobulina en el postoperatorio que sugiera

		metástasis a distancia
El tumor no tiene histología agresiva (Cels. altas, columnar, Hürtle, Folicular, Cels. en "Tachuela")	Involucro de ganglios en nivel N1 o mas de 5 ganglios patológicos con invasión de los mismos y que sean de < de 3cm en diámetro mas ancho	Involucro de ganglios en nivel N1 con invasión de los mismos con > de 3cm en diámetro mas ancho
Sin invasión vascular	Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF (V600E) mutado	Cáncer variedad Folicular con invasión vascular extensa > de 4 focos de invasión vascular
Sin captación de I <sup>131</sup> en el postoperatorio	N0 o menos de 5 micrometástasis ganglionares en N1	
Variedad folicular sólo si es intratiroidea		

*Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26:1. Copyright © 2016 Mary Ann Liebert, Inc.*

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de cáncer de tiroides comienza con la historia clínica del paciente, una adecuada anamnesis, interrogatorio de cáncer familiar, exposición a radiación ionizante, exposición total a radiación por trasplante de médula ósea, factores de riesgo y un adecuado examen físico individualizado para cada paciente acorde a su edad, comorbilidades y factores asociados. (16)

### Ultrasonido

Es la modalidad de elección por imagen para la evaluación de la glándula tiroidea y los ganglios asociados del cuello. Debe ser realizada en todos los pacientes con nódulos tiroideos detectados ya sea que se hallan detectado en la exploración física o de forma incidental en una tomografía o Tomografía por Emisión de Positrones PET. El ultrasonido de la glándula tiroides puede responder a las siguientes preguntas: ¿Realmente hay un nódulo que corresponde a lo sospechado?, ¿Cuánto mide?, ¿Cuál es el patrón ultrasonográfico?, ¿Hay alguna linfadenopatía presente?, ¿Se localiza posterior a la glándula tiroidea? La última característica mencionada disminuiría la confiabilidad en la toma de biopsia si no se utiliza ultrasonido para guiar la misma. El ultrasonido es accesible, de bajo costo, no invasivo y bien tolerado por los pacientes. El ultrasonografista o el clínico deben ser capaces de evaluar lo siguiente: el parénquima tiroideo, el tamaño de la glándula, localización y características de los nódulos estudiados, los ganglios linfáticos cervicales así como variantes o anomalías anatómicas o embriológicas presentes a nivel de cuello. (17) Con estos patrones ultrasonográficos se puede estimar un riesgo de malignidad así como la recomendación de realizar una BAAF al nódulo o los nódulos estudiados (Tabla 4) (Figura 1). (18)

**Tabla 4. Patrones ultrasonográficos, riesgo de malignidad y recomendación de BAAF para nódulos tiroideos acorde a la clasificación ultrasonográfica de la ATA**

<b>Sospecha de malignidad</b>	<b>Patrón Ultrasonográfico</b>	<b>Riesgo estimado de malignidad</b>	<b>Recomendación de BAAF acorde al tamaño</b>
<b>Alta</b>	Sólido, hipoecóico con uno o más de los siguientes características: Irregular, Microcalcificaciones, más alto que ancho, calcificaciones circulares evidencia de extensión extratiroidea	>70-90%	Se recomienda BAAF $\geq 1$ cm

<b>Intermedio</b>	Hipoecóico con márgenes regulares sin microcalcificaciones ni extensión extratiroidea	10-20%	Se recomienda BAAF $\geq 1$ cm
<b>Baja</b>	Isoecóico o hiperecóico sólido con porciones quísticas sin microcalcificaciones o extensión extratiroidea	5-10%	Se recomienda BAAF $\geq 1.5$ cm
<b>Muy baja sospecha</b>	Espongiforme o parcialmente quístico sin microcalcificaciones o extensión extratiroidea	<3%	Considerar BAAF $\geq 2$ cm
<b>Benigno</b>	Puramente Quístico sin componentes sólidos	<1%	No Biopsia

*Sistema de clasificación TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System)*

El uso del USG a nivel mundial ha contribuido en la detección de nódulos tiroideos. Tal ha sido su auge, que existe la necesidad de clasificar los nódulos dependiendo de sus características ultrasonográficas con el objetivo de proporcionar un pronóstico para el clínico y los pacientes (Tabla 5), en donde mediante las características ultrasonográficas del nódulo establece un riesgo de malignidad y así definir cuales son los nódulos que deben de ser evaluados por BAAF o cirugía: (19)

TIRADS 1: Glándula tiroidea normal.

TIRADS 2: Lesión benigna, incluye:

Quiste coloide típico, áreas anecoicas y manchas hiperecogénicas. Nódulo mixto, no encapsulado con apariencia de malla, dado por áreas sólidas isoecoicas y manchas hiperecoicas. Nódulo mixto, no encapsulado, isoecoico, con manchas hiperecoicas y vascularizado.

TIRADS 3: Nódulo probablemente benigno, incluye:

Nódulo hiper, iso o hipoecoico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica, con aspecto sugestivo de tiroiditis de Hashimoto.

TIRADS 4A: Nódulo indeterminado, incluye:

Patrón neoplásico simple, nódulo sólido o mixto hiper, iso o hipoecoico sin calcificaciones, rodeado por fina capsula. Patrón de Quervain, lesión hipoecoica con bordes mal definidos sin calcificaciones. Patrón neoplásico sospechoso; nódulo hiper, iso o hipoecoico, hipervascularizado, rodeado por capsula gruesa y con calcificaciones.

TIRADS 4B: Nódulo sospechoso para malignidad, incluye:

Nódulo sólido hipoecoico, no encapsulado, con forma y márgenes mal definidos, vascularizado y con o sin calcificaciones.

TIRADS 5: Nódulo compatible con malignidad, incluye:

Nódulo sólido, no encapsulado, isoecoico o hipoecoico, hipervascularizado y con múltiples calcificaciones periféricas. (20)

TIRADS 6: Nódulo maligno, incluye: Nódulo mixto, isoecoico, hipervascularizado y no encapsulado con o sin calcificaciones y sin manchas hiperecoicas, que ya han sido confirmados por biopsia previa. (19)

**Tabla 5 Clasificación TIRADS por ultrasonido**

<b>TIRADS 1</b>	Glándula tiroidea normal	
<b>TIRADS 2</b>	Condición benigna	0% de malignidad
<b>TIRADS 3</b>	Nódulo probablemente benigno	<5% de malignidad
<b>TIRADS 4</b>	Nódulo sospechoso 4a	5-10% de malignidad



	4b	10-80% de malignidad
<b>TIRADS 5</b>	Nódulo probablemente maligno	>80% de malignidad
<b>TIRADS 6</b>	Incluye diagnóstico de malignidad por biopsia	100% malignos

### *Biopsia por aspiración con aguja fina BAAF*

La BAAF es un método diagnóstico que tiene como objetivo la obtención de células tiroideas y su posterior observación y evaluación bajo el microscopio. Esto puede realizarse mediante palpación, o guiada por ultrasonido. Luego de explicarle al paciente el procedimiento, se ubica en posición de decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Se le solicita al paciente que no respire ni hable mientras se introduce la aguja se ubica el área del cuello donde se palpa el nódulo y se asegura entre los dedos; realizando presión en el sitio de punción. La citología se realiza con aguja calibre número 21 a 27 se hacen 2 a 3 punciones. Con el material obtenido se elaboran 2 a 4 extendidos en láminas de portaobjetos, y se fijan con alcohol o fijador comercial en aerosol y se envía al servicio de patología. (21)

### **Sistema Bethesda**

El patólogo debe reportar los nódulos obtenidos por BAAF y es importante que comunique sus hallazgos e interpretaciones mediante una terminología que no sea ambigua y que influya directamente en las decisiones terapéuticas en los cirujanos o médicos tratantes. Históricamente la terminología para la interpretación de las BAAF ha variado entre laboratorios, generando confusión en algunos casos. Anteriormente se reportaba la citopatología de la BAAF típicamente como: No diagnóstico, benigno, neoplasia folicular o neoplasia de células de Hürthle, sospechoso de malignidad y maligno. Esta terminología variaba ampliamente entre servicios de patología y no era muy certera. Motivo por el cual en octubre del 2007 en Bethesda se realizó la conferencia donde se estableció una nueva terminología en relación a la interpretación de las BAAF. El sistema Bethesda establece seis categorías: No diagnóstico o insatisfactoria, benigno, atipia de significado

indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado, neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular, lesión sospechosa de malignidad y maligno y asigna un riesgo potencial de malignidad para cada una de las categorías que varía de 0 a 3% para la categoría benigno hasta prácticamente 100% para la categoría de malignidad y así establece una estrategia terapéutica y una guía para el médico tratante en cuanto a la toma de decisiones. (4, 22), (Tabla 6)

**Tabla 6 Sistema Bethesda**

	<b>Categoría diagnóstica</b>	<b>Riesgo de malignidad</b>	<b>Manejo usual *</b>
<b>I</b>	No diagnóstico o muestra insatisfactoria - Sólo líquido, acelular, otros (sangre, coágulos, artefactos etc.)	1-4%	Repetir BAAF guiada por USG
<b>II</b>	Benigno	0-3%	Seguimiento
<b>III</b>	Atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado	5-15%	Repetir BAAF o hemitiroidectomía
<b>IV</b>	Neoplasia Folicular o sospecha de Neoplasia Folicular	15-30%	hemitiroidectomía
<b>V</b>	Sospechoso de malignidad	60-75%	Tiroidectomía total o subtotal o hemitiroidectomía
<b>VI</b>	Maligno	97-99%	Tiroidectomía total o subtotal

*\*El manejo dependerá siempre de muchos factores ( TIRADS, clínica interpretación anexada del patólogo, decisiones de los pacientes) así como de la experiencia del cirujano.*

### *No diagnóstica o muestra insatisfactoria*

Toda BAAF debe ser adecuada para su interpretación si no lo es se reporta como “no diagnóstica”. Aplica para especímenes hemorrágicos, muestras con inadecuado grosor, que se haya penetrado aire en los métodos de fijación o un inadecuado número de células foliculares. El número adecuado corresponde a 6 grupos de células foliculares y cada grupo debe contener al menos 10 células. El riesgo de malignidad en este grupo va del 1 al 4 % y se recomienda repetir la BAAF guiada mediante USG 3 meses posterior a la primera biopsia. También se puede recomendar repetir la biopsia con patólogo presente para asegurar una biopsia diagnóstica. Si persiste en esta categoría en la segunda BAAF se debe considerar una hemitiroidectomía o tiroidectomía total con estudio histopatológico transoperatorio. (23)

### *Benigno*

El verdadero beneficio de la BAAF radica en la posibilidad de verdaderamente diagnosticar nódulos benignos confiables en los que la exposición al paciente al evento quirúrgico no sea necesaria. Un resultado de benignidad es obtenido en el 60 a 70% de las BAAF que se realizan de tiroides. Prácticamente se trata de bocio multinodular o adenomas foliculares si se realiza la tiroidectomía para la obtención del resultado histopatológico. Esta categoría presenta una tasa de falsos negativos del 0 al 3%. Otros resultados de nódulos benignos incluyen tiroiditis de Hashimoto o linfocítica o nódulos consistentes con tiroiditis granulomatosa.(4)

### *Atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado*

Algunas BAAF no se pueden clasificar de manera sencilla como benigna, sospechosa de malignidad o maligna, estos casos son reportados en 3 a 6% de las BAAF. La elevación de esta cifra puede sugerir la sobreutilización de esta categoría por el servicio de patología. Usualmente se puede repetir la BAAF 3 meses después y sólo un 20% de estos nódulos repite esta categoría en las BAAF subsecuentes. En algunos casos el médico tratante puede decidir no repetir la BAAF y darle seguimiento a estos nódulos mediante clínica e imagen, sin embargo para obtener un resultado definitivo se recomienda realizar tiroidectomía total

o subtotal con estudio transoperatorio. El riesgo de malignidad de esta categoría varía del 5 al 15%. (24)

#### *Neoplasia Folicular o sospecha de Neoplasia Folicular*

El propósito de esta categoría es identificar un nódulo que puede resultar en un carcinoma folicular, se recomienda lobectomía del lóbulo afectado para la revisión de la pieza en el histopatológico final y descartar el diagnóstico de malignidad. Un 15 a 30% de las neoplasias foliculares resultan en diagnósticos de malignidad, la mayoría tienden a ser adenomas foliculares o bocio multinodular y de los cánceres de células foliculares muchos resultan es ser variedades foliculares de cánceres papilares. Invariablemente se recomienda la cirugía para estos casos.(4)

#### *Sospechoso de malignidad*

La mayoría de los cánceres papilares de tiroides se pueden diagnosticar con una BAAF sin embargo las variantes foliculares del cáncer papilar de tiroides pueden ser difíciles de diferenciar de adenomas foliculares o nódulos benignos. 60 a 75% resultan en cáncer papilar de tiroides y el resto usualmente son adenomas foliculares.(4)

#### *Maligno*

Se concluye en base a las características de las células citológicas y morfológicas un resultado de malignidad. El valor predictivo positivo de este reporte es de 97 a 99%. (4)

El sistema Bethesda a sido adoptado por la mayoría de las instituciones a nivel mundial y contiene demasiadas fortalezas incluyendo un algoritmo para el manejo de los nódulos tiroideos biopsiados y eso facilita el desarrollo de bases de datos para su subsecuente investigación acerca de la utilidad que contiene el reporte citopatológico de las biopsias de tiroides. Sin embargo como cualquier sistema de clasificación contiene discrepancias entre observadores sobre todo sucede con los reportes de nódulos tiroideos biopsiados Bethesda 3 y Bethesda 4. Por ejemplo: En la literatura el reporte de riesgo de malignidad en Bethesda 3 puede variar entre instituciones desde 6% a 50%.(12, 25) (Tabla 7)

## Diagnóstico molecular

El principal propósito del diagnóstico molecular va dirigido a la categoría III de Bethesda es descartar malignidad. La serie más grande de diagnóstico molecular preoperatorio en la citología obtenida por BAAF combina un panel de 7 genes mutados y re arreglos (*BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR*), un clasificador de la expresión de genes (167 GEC) e inmunohistoquímica con galectin-3, reportando un valor predictivo positivo de hasta el 100% en algunos casos. (26) la inmunohistoquímica con galectin-3 ha demostrado alta sensibilidad sin embargo valores predictivos negativos bajos y otra limitante es que requiere un bloque celular para realizar la tinción, otros métodos de diagnóstico molecular se están desarrollando como son los marcadores de mRNA con resultados esperanzadores sobre todo para BAAF que reportan Atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado. En resumen no hay un sólo estudio de marcadores moleculares que pueda descartar de forma definitiva malignidad en las BAAF de tiroides y son necesarios estudios a largo plazo prospectivos.(27, 28)

**Tabla 7: Correlación de los reportes de malignidad en relación con la BAAF y el resultado histopatológico final en la literatura.**

Estudio	#	Tipo de estudio	Bethesda 1	Bethesda 2	Bethesda 3	Bethesda 4	Bethesda 5	Bethesda 6
<b>Theiharis et al 2009</b>	378	Retrospectivo	32%	9.8%	48%	34.3%	86.7%	100%
<b>Jo et al 2010</b>	892	Retrospectivo	8.9%	6.5%	17%	25.4%	70%	98.1%
<b>Lew et al 2011</b>	797	Retrospectivo	24%	8.6%	49%	36%	92%	98%
<b>Wu et al 2011</b>	221	Retrospectivo	14%	3%	6%	22%	56%	100%
<b>Mufti et al 2012</b>	84	Retrospectivo	20%	9.8%	50%	20%	80%	100%
<b>Williams et al 2013</b>	388	Retrospectivo	18.2%	16%	24.7%	32.6%	94.1%	100%

<b>Mondal et al 2013</b>	323	Retrospectivo	0%	4.5%	20%	30.6%	75%	97.8%
<b>Sarkis et al 2014</b>	425	Prospectivo	4.2%	2.2%	9.3%	15.3%	79%	100%

Sarkis LM, Dec;46(7):592-5. PMID: 25393248

## TRATAMIENTO

La cirugía es la primera modalidad de tratamiento para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El abordaje quirúrgico depende acorde a la experiencia del cirujano y de la extensión de la enfermedad y ha sido objeto de gran debate en la literatura.

Los objetivos del tratamiento incluyen: Resección total del tumor primaria y los ganglios linfáticos afectados, minimizar al máximo las complicaciones asociadas al procedimiento, facilitar la administración adyuvante de yodo radioactivo, facilitar el seguimiento a largo plazo con tiroglobulina y medicina nuclear, minimizar el riesgo de recurrencia y/o metástasis. (9)

Se recomienda acorde a la ATA y diferentes consensos tiroidectomía total si el tumor primario es de al menos 1cm de diámetro, si presenta extensión extratiroidea o metástasis. Si se presenta un cáncer multifocal con focos menores a 1cm de diámetro se recomienda realizar tiroidectomía total, procedimiento que debe ser realizado por un cirujano con experiencia en tiroides para así disminuir sobre todo el riesgo de hipoparatiroidismo permanente o transitorio o lesión al nervio laríngeo recurrente. (9)

Se recomienda lobectomía unilateral o istmectomía cuando se encuentra un tumor de un solo foco menor a 1cm de diámetro (microcarcinoma) y confinado a un solo lóbulo. La sobrevida de estos paciente es cercana al 100%. Los pacientes con invasión a estructuras adyacentes como el esófago, tráquea o los músculos pretiroideos independientemente del tamaño de la lesión sospechosa primaria se deben de abordar con incisiones y resecciones quirúrgicas mas extensas. (9)

La elección entre tiroidectomía total contra hemitiroidectomía, depende de distintos factores como el tamaño y el número de lesiones, Bethesda, factores de riesgo asociados, necesidad de radioablación con yodo y/o alguna contraindicación para la tiroidectomía total. Cualquier paciente con un cáncer papilar de tiroides >1cm confirmado por BAAF es candidato para una tiroidectomía total. Sin embargo estudios recientes han demostrado eficacia similar en pacientes con carcinoma de tiroides bien diferenciado mayor a 1cm y menor a 4cm sin extensión extra tiroidea y sin evidencia de metástasis ganglionares. Esto queda bajo el criterio del médico en cuanto a la decisión de realizar una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total para la posterior administración de yodo radioactivo o facilitar el seguimiento con tiroglobulina. (9). En pacientes con microcarcinomas (<1cm) la hemitiroidectomía es suficiente tomando en cuenta que la lesión es bien diferenciada, unifocal e intratiroidea.

La hemitiroidectomía diagnóstica se recomienda en aquellas lesiones Bethesda III y IV, dado a que la BAAF es incapaz de distinguir entre un adenoma folicular y un carcinoma folicular. Si en el examen histopatológico se confirma un carcinoma, la tiroidectomía total complementaria esta indicada. Otra razón para realizar una tiroidectomía total de inicio son pacientes con Bethesda III o IV con enfermedad bilateral nodular o pacientes que quieren evitar una reintervención para completar la tiroidectomía total después de una hemitiroidectomía con o sin disección ganglionar. (9, 29)

### **Disección ganglionar**

Al momento del diagnóstico de cáncer papilar de tiroides 90% de los pacientes tienen involucro de los ganglios cervicales. Aunque las metástasis de ganglios linfáticos en cáncer papilar de tiroides no han mostrado ser un factor importante para la sobrevida de los pacientes, estudios recientes han comenzado a demostrar lo contrario, y es necesario el seguimiento a un mayor tiempo en estos pacientes. (9, 25)

La disección ganglionar para el cáncer de tiroides generalmente se divide en disección del compartimento central y los compartimentos laterales. El compartimento central contiene al ganglio prelaríngeo (Delfiano), pretraqueal y paratraqueales también conocido como

ganglios del compartimento IV. Por otro lado los ganglios de los compartimentos de los compartimentos laterales corresponden a los niveles II a V. (11)

En cuanto a la disección profiláctica del compartimento central debería de tomarse en cuenta una estratificación del riesgo y por ello se puede recomendar que se realice en pacientes de alto riesgo, tumores de gran tamaño (T3-T4), tumores bilaterales o multifocales, pacientes con adenopatías patológicas conocidas antes de la cirugía y pacientes con factores genéticos predisponentes. Por el contrario pacientes de bajo riesgo (Mujeres menores de 60 años), tumores unifocales o unilaterales y sin adenopatías patológicas objetivables preoperatoriamente, probablemente no se beneficiaran de la disección profiláctica del compartimento central del cuello sin embargo aun faltan estudios prospectivos a largo plazo para corroborar dichas hipótesis. (9, 30, 31)

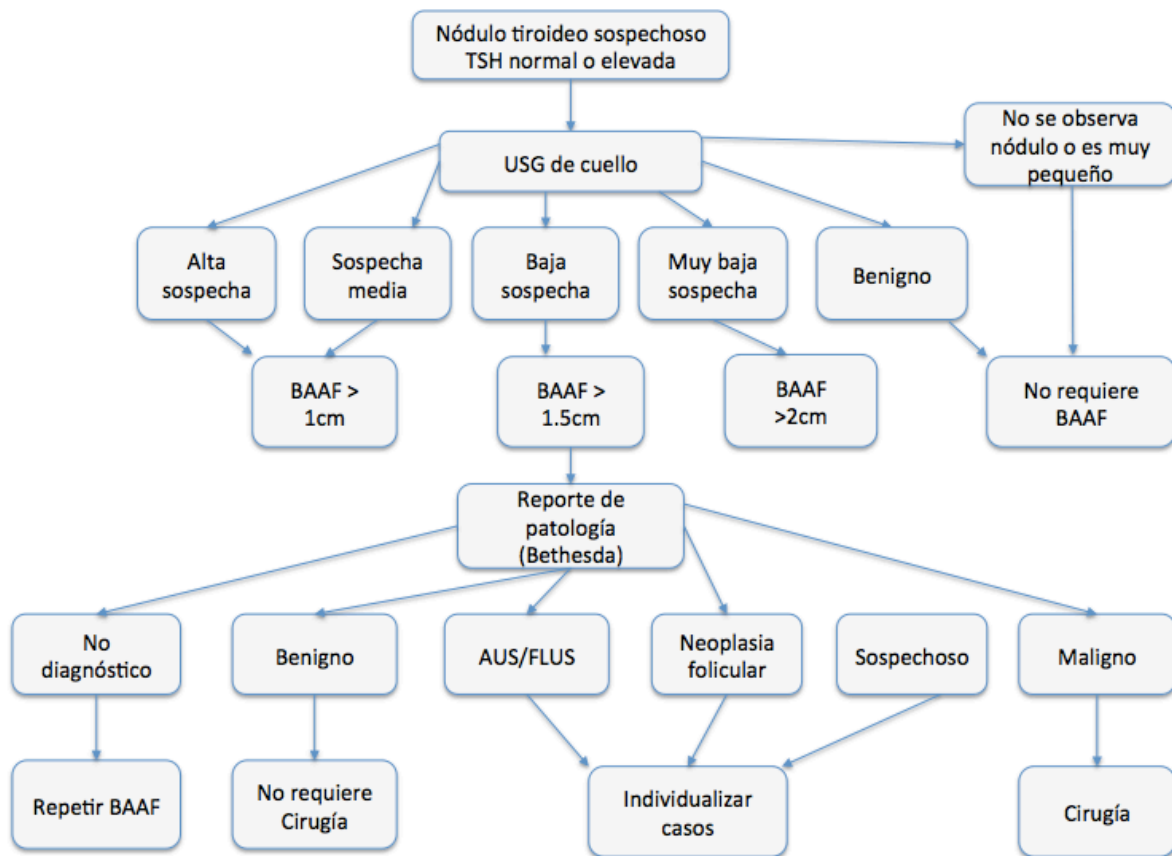
#### *Tratamiento adyuvante y seguimiento*

Los pacientes con cáncer de tiroides deben ser manejados de forma multidisciplinaria involucrando cirujanos, endocrinólogos, especialistas en medicina nuclear inclusive oncólogos. La ablación con yodo radioactivo está recomendada para pacientes con enfermedad conocida a distancia, extensión extratiroidea, tumor primario > a 4cm, metástasis a ganglios regionales o la presencia de factores de alto riesgo para cáncer de tiroides. No está recomendado para pacientes con cánceres unifocales < a 1cm sin factores de riesgo conocidos. La terapia con agentes para la supresión de la hormona estimulante de la tiroides está recomendada. (9)

En cuanto al seguimiento se recomienda la primera consulta de 6 a 12 meses posterior al tratamiento inicial. Se debe de solicitar para el seguimiento medición sérica de tiroglobulina así como anticuerpos antitiroglobulina y ultrasonido de cuello. En algunos casos se puede recomendar rastreo de cuerpo completo con Yodo 131. Para definir un paciente libre de enfermedad es necesario la ausencia de evidencia de enfermedad por imagen o medicina nuclear y niveles de tiroglobulina en sangre indetectables durante la supresión y la estimulación de la TSH. (12)



**Figura 1** Algoritmo para la evaluación y el manejo del paciente con nódulo tiroideo  
*Haugen et al*



## RESULTADOS

Un total de 128 nódulos estudiados por BAAF que se les realizó tiroidectomía fueron incluidos en este trabajo. La incidencia de cada categoría Bethesda se encuentra resumida en la Figura 1. De estos 104 pacientes del sexo femenino y 24 pacientes del sexo masculino (81.25% y 18.75%) con una edad media de  $\pm 49.43$  del total de la muestra ( $\pm 48.98$  femenino,  $\pm 51.41$  masculino). En cuanto al tamaño del nódulo principal  $\pm 2.12$ cm en la población general ( $\pm 2.05$ cm para el sexo femenino y  $\pm 2.43$  en los pacientes de sexo masculino). En cuanto al total de la muestra. Se encontraron nódulos contralaterales en 52.88% de los pacientes del sexo femenino y 58.33% de los pacientes del sexo masculino. De la muestra 66 pacientes 51.5% se les realizó tiroidectomía total (51 pacientes del sexo femenino y 15 pacientes del sexo masculino), en 62 (48.44%) pacientes se realizó hemitiroidectomía siendo 53 mujeres y 9 hombres, y en 9 pacientes del sexo femenino se realizó tiroidectomía posterior a la hemitiroidectomía por el resultado obtenido en la pieza histopatológica.

De los 128 pacientes 3 (2.34%) se reportaron como Bethesda I se estos, 2 (67%) recibieron un diagnóstico de malignidad en la histopatología final. Un total de 28 pacientes fueron reportados como categoría Bethesda II (21.87%) de los cuales 14% fueron diagnosticados como malignos. Un total de 31 pacientes (24.21%) fueron reportados como categoría III con 28% de malignidad en los nódulos con Atipia de significado incierto y 15% para las lesiones foliculares de significado incierto, 14 pacientes se reportaron como categoría Bethesda IV (10.93%) con 36% de malignidad, 26 pacientes se reportaron como categoría Bethesda V (18.75%) con 79% de malignidad y en cuanto a la categoría VI 28 nódulos fueron estudiados (21.87%) con un total de 100% de malignidad reportada en los estudios de histopatología final.

De los 128 nódulos estudiados que contaban con histopatología definitiva el 49.21% (63 nódulos) fueron benignos y 50.78% malignos. En 18 de 65 casos de malignidad se identificó un Microcarcinoma y en 5 de 63 pacientes con diagnóstico de lesión benigna se

observaron Microcarcinomas de forma incidental incluidos en la pieza principal, claramente identificados de forma separada del nódulo principal estudiado.

Del total de la muestra 3 pacientes resultaron en categoría Bethesda 1 (Muestra insuficiente) y la histopatología final resultó en 1 adenoma folicular y 2 carcinomas (Microcarcinoma papilar y Cáncer Papilar variedad folicular). De los pacientes con Bethesda 2; 7 pacientes presentaron adenoma folicular, 14 Bocio Multinodular, 1 Tiroiditis linfocítica, 1 Nódulo Hiperplásico y 1 Bocio Coloide y como hallazgo 1 Microcarcinoma fuera del nódulo estudiado. En los pacientes con Bethesda III AUS resultaron 2 casos de Adenoma Folicular, 10 Bocio Multinodular, 1 Tiroiditis Linfocítica y un Microcarcinoma. 1 Microcarcinoma Papilar variedad Folicular, 1 Cáncer Medular, 2 Cáncer papilar y 1 Cáncer Papilar variedad Folicular. En cuanto a Bethesda III FLUS se encontraron 4 Adenomas Foliculares, 10 casos de Bocio Multinodular, 3 casos de Tiroiditis Linfocítica, 1 Microcarcinoma Papilar y un cáncer folicular variedad Oxifílica. En la categoría IV se encontraron 5 casos de Adenoma Folicular, 3 casos de Bocio Multinodular, 1 Tiroiditis Linfocítica y 2 Microcarcinomas. 3 Casos de Cáncer Papilar variedad Folicular, 1 Cáncer Papilar y 1 caso de Cáncer Folicular. En la categoría Bethesda V se encontraron 3 Adenomas Foliculares. En la categoría VI, el 100% de los casos fueron malignos, 21 casos de carcinoma papilar, 4 casos de carcinoma papilar variedad folicular, 1 caso de carcinoma papilar variedad oxifílica, 1 carcinoma papilar de células altas y un carcinoma folicular.

Los microcarcinomas encontrados se incluyeron en los reportes de malignidad cuando se encontraron dentro de los nódulos estudiados y se reportaron como hallazgo cuando se encontraron en la pieza histológica y no era el nódulo principal a estudiar o previamente biopsiado.

La sensibilidad calculada en el estudio para el sistema Bethesda fue de 54% (IC 95%, 0.44-.064) y se calculó una especificidad de 56% (IC 95% 0.38-73%). El valor predictivo positivo es del 79% (IC 95% 0.69-89%). Así mismo el valor predictivo negativo acorde a la clasificación Bethesda en nuestra institución es del 30% (IC 95% 0.18-0.40%).

## DISCUSIÓN

Se han publicado diversos artículos en donde posterior a la implementación del sistema Bethesda ha disminuido la cantidad de tiroidectomías innecesarias así como ha mejorado la calidad de la detección de malignidad en nódulos tiroideos (5, 32, 33). Se ha incrementado la tasa anual de tomas de BAAF tanto en instituciones públicas así como en privadas en 16% (34, 35) por la efectividad del sistema de clasificación Bethesda y la baja tasa de morbi-mortalidad de las BAAF. Cuando el diagnóstico citopatológico es maligno por BAAF, el valor predictivo positivo es mayor a 99%, cuando el resultado es benigno el valor predictivo negativo es menor a 5% (4, 29).

Antes del uso rutinario de la BAAF el porcentaje de resultados histopatológicos malignos en las tiroidectomías realizadas era del 14%, con la utilización de la BAAF el porcentaje de malignidad de nódulos tiroideos resecados supera el 50% (21, 23). La dificultad radica en la decisión terapéutica cuando el resultado de la BAAF reporta “indeterminado” el cual varía en la interpretación acorde a cada institución. (36) Paneles de expertos recomiendan la reclasificación de los reportes Bethesda III, tomar nueva BAAF si es necesario guiada con US. Del total de las muestras obtenidas y valoradas por patólogos expertos la categoría Bethesda III no debe sobrepasar el 6% de los reportes y el aumento en este número representa una sobreutilización de esta categoría. También se han integrado algoritmos utilizando pruebas de análisis para determinar el tratamiento de estos pacientes.

Antes de la introducción del sistema Bethesda, la clasificación de las BAAF de tiroides variaba acorde a la institución donde se realizaban la mayoría de los reportes citopatológicos basados en diferentes publicaciones en donde variaba la terminología de los mismos. Esto dificultaba tanto el reporte de los patólogos como la interpretación de los clínicos. A su vez esto dificulta el valor de los estudios realizados para el reporte de estos resultados en cuanto a la predicción de malignidad de las BAAF y la decisión quirúrgica y extrapolar el riesgo de malignidad de una institución a otra. Una de las fortalezas del sistema Bethesda es que para su interpretación provee criterios estrictos que facilitan su clasificación por el servicio de patología, lo que facilita que estas interpretaciones sean mas

uniformes entre instituciones y se pueda establecer un sistema de registro y guías basadas en evidencia.

El valor predictivo negativo del 30% (IC 95% 0.18-0.40%) se encuentra bajo ya que los Bethesda III AUS/FLUS que se estudiaron son nódulos que por razones desconocidas de nuestro estudio (ultrasonido, datos clínicos, sospecha clínica o sospecha del médico tratante) se decidió realizar tiroidectomía y esto eleva nuestro número de categorías III y aumenta el número de reportes malignos creando un sesgo de selección para nuestro trabajo.

A pesar de los criterios implementados en las guías para interpretar el sistema Bethesda, aun hay discrepancia entre los reportes de distintos autores e instituciones (Tabla 8). La razón de esta discrepancia incluye la variación en la interpretación de los patólogos de los criterios que se establecen en el sistema Bethesda y a veces los distintos criterios y umbrales que se utilizan para los reportes de las piezas histopatológicas en relación a malignidad.

La categoría Bethesda III (Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto) representa el mayor reto para el clínico y el patólogo quién debe de hacer un esfuerzo para minimizar el número de pacientes que caen en esta categoría. Cabe resaltar que se obtuvo un resultado de Bethesda III en 24.21% de los reportes estudiados de las BAAF, este número se encuentra por encima de lo esperado en relación a la literatura ya que se revisaron pacientes que se les realizó tiroidectomía y que contaban con reporte de la BAAF y esto automáticamente aumenta aparentemente la cantidad de reportes de esta categoría.

Es importante notar que en nuestro estudio se incluyeron solamente pacientes que fueron sometidos a lobectomía o tiroidectomía total. Esto contribuye a un sesgo de selección ya que en la decisión final se toman en cuenta factores clínicos y radiológicos. De esta manera se puede inferir que la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos Bethesda I, II y III no fueron sometidos a cirugía. Es por este motivo que creemos que el porcentaje de

malignidad en los pacientes con Bethesda uno es del 67%, lo mismo sucede con los pacientes Bethesda 2 y 3 que fueron estudiados. Así mismo consideramos que este sesgo de selección influyo en el bajo valor predictivo negativo que se obtuvo.

Consideramos que es necesario realizar estudios prospectivos, multicéntricos en los que se incluya a todos los pacientes sometidos a BAAF así como sus características clínicas y radiológicas y seguimiento.

Aun así nuestros resultados son similares a aquellos reportados en la literatura internacional, y por eso podemos pensar que en nuestra población y en nuestra institución, el Sistema de Bethesda es útil para el diagnostico del nódulo tiroideo.

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, el sistema de Bethesda para la interpretación de las biopsias por aspiración con aguja fina de nódulos tiroideos en el centro médico ABC es una herramienta útil que potencializa la certeza diagnóstica en la mayoría de los casos y asiste en la decisión terapéutica al equipo médico-quirúrgico. La BAAF con interpretación citológica mediante el sistema Bethesda muestra una adecuada correlación con la histopatología final y permite la comparación de los resultados entre distintas instituciones. En la literatura los patólogos proponen que la categoría Bethesda III AUS/FLUS, no debe de utilizarse en mas de 6% de los reportes otorgados a los clínicos, un número mayor a esto propone una sobreutilización de esta categoría. La explicación del aumento en la utilización de esta categoría es un sesgo de selección ya que se incluyeron sólo los pacientes que con esta categoría contaban con reporte histopatológico final y no así los que se reportaron con esta categoría y no se les realizó cirugía. Es necesario realizar estudios prospectivos en donde se incluyan los nódulos tiroideos que no se les realizó cirugía para valorar la adecuada utilización de las categorías del sistema Bethesda, así con más estudios prospectivos multicéntricos donde se podrá dimensionar el impacto real del sistema Bethesda en las diferentes instituciones de nuestro país.

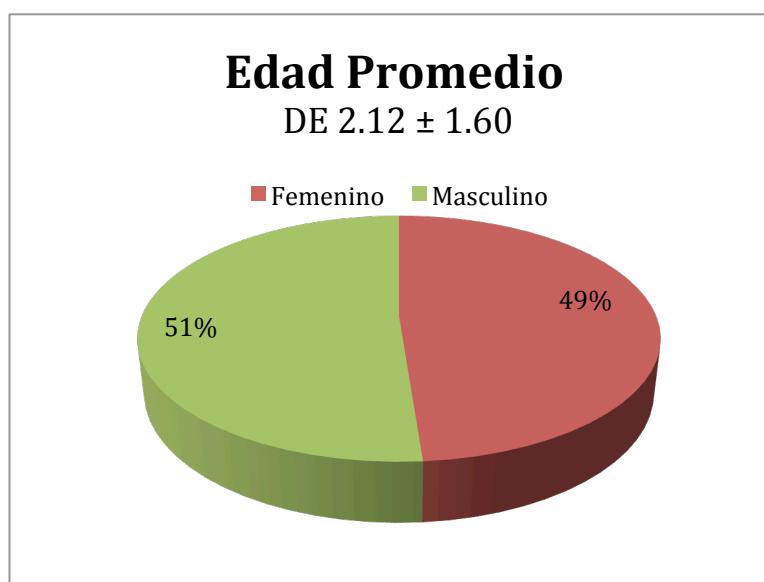
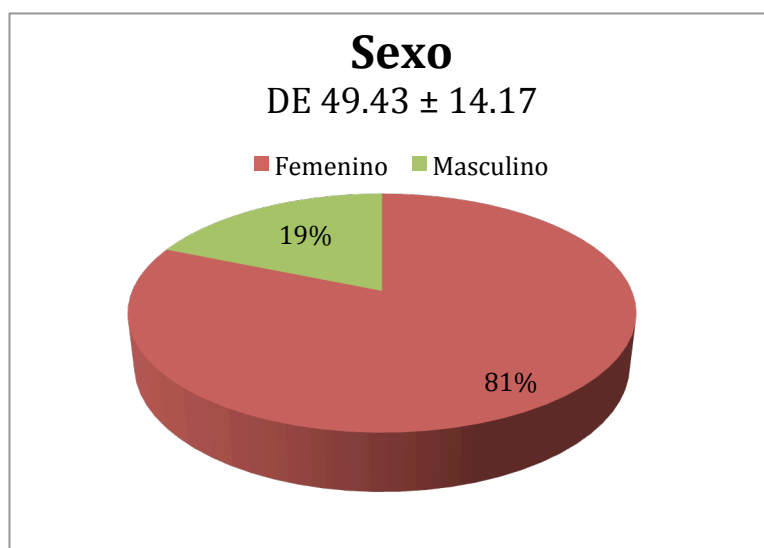
## TABLAS DE RESULTADOS

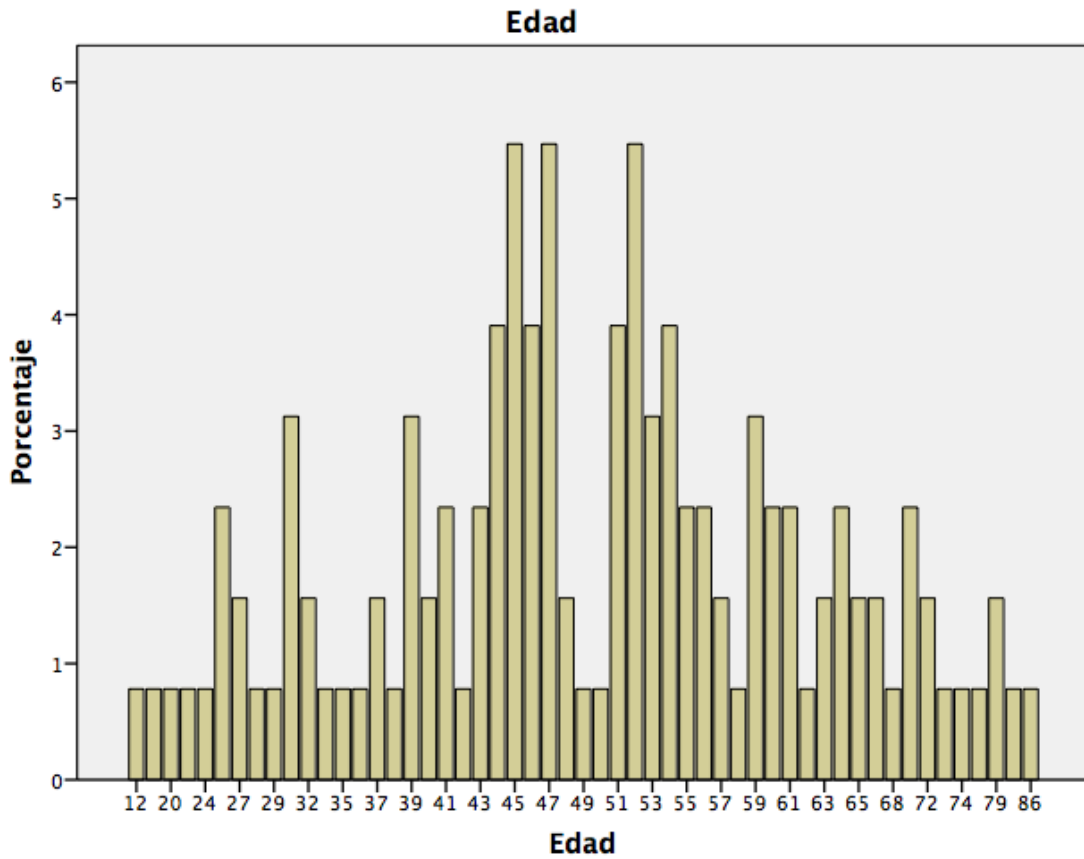
EDAD		
Femenino	104	81.25%
Masculino	24	18.75%
Total	128	

EDAD PROMEDIO	
Femenino	± 48.98 años
Masculino	± 51.41 años
General	± 49.43 años

\* Edad

\* Edad Media



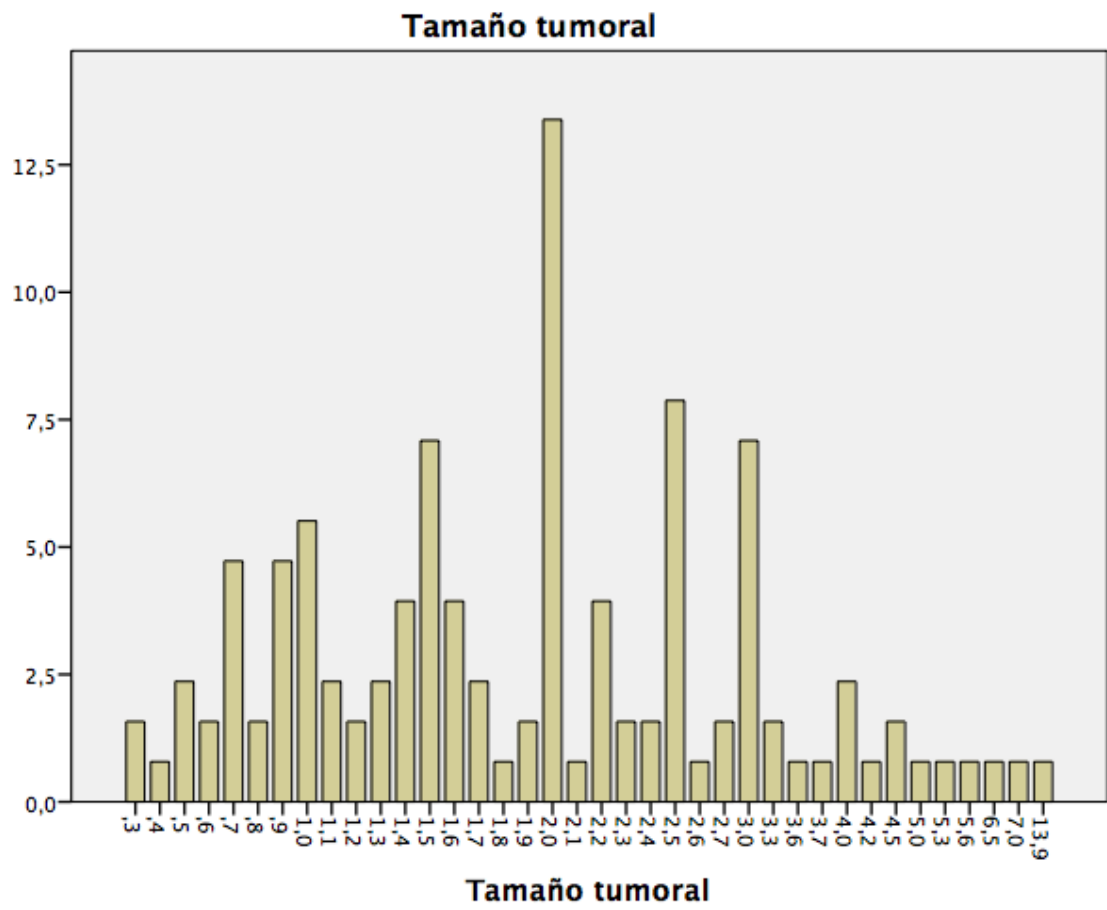


\* Distribución de edad

<b>TAMAÑO NÓDULO PRINCIPAL</b>	
Femenino	± 2.05 cm
Masculino	± 2.43 cm
General	± 2.12 cm

\* Tamaño del nódulo principal estudiado



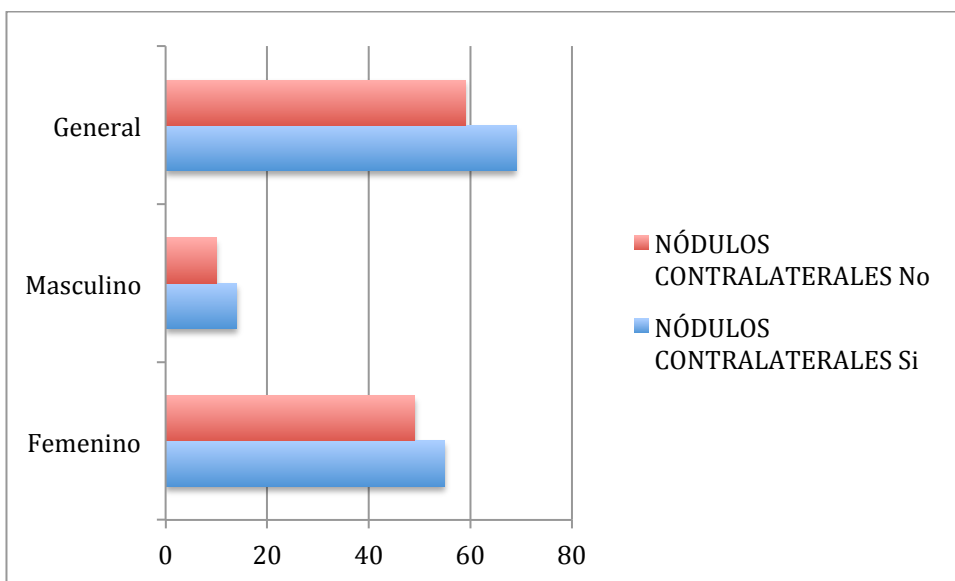


\*Tamaño del nódulo principal medidas distribución

<b>NÓDULOS CONTRALATERALES</b>		
	<b>Si</b>	<b>No</b>
Femenino	55	49
Masculino	14	10
General	69	59

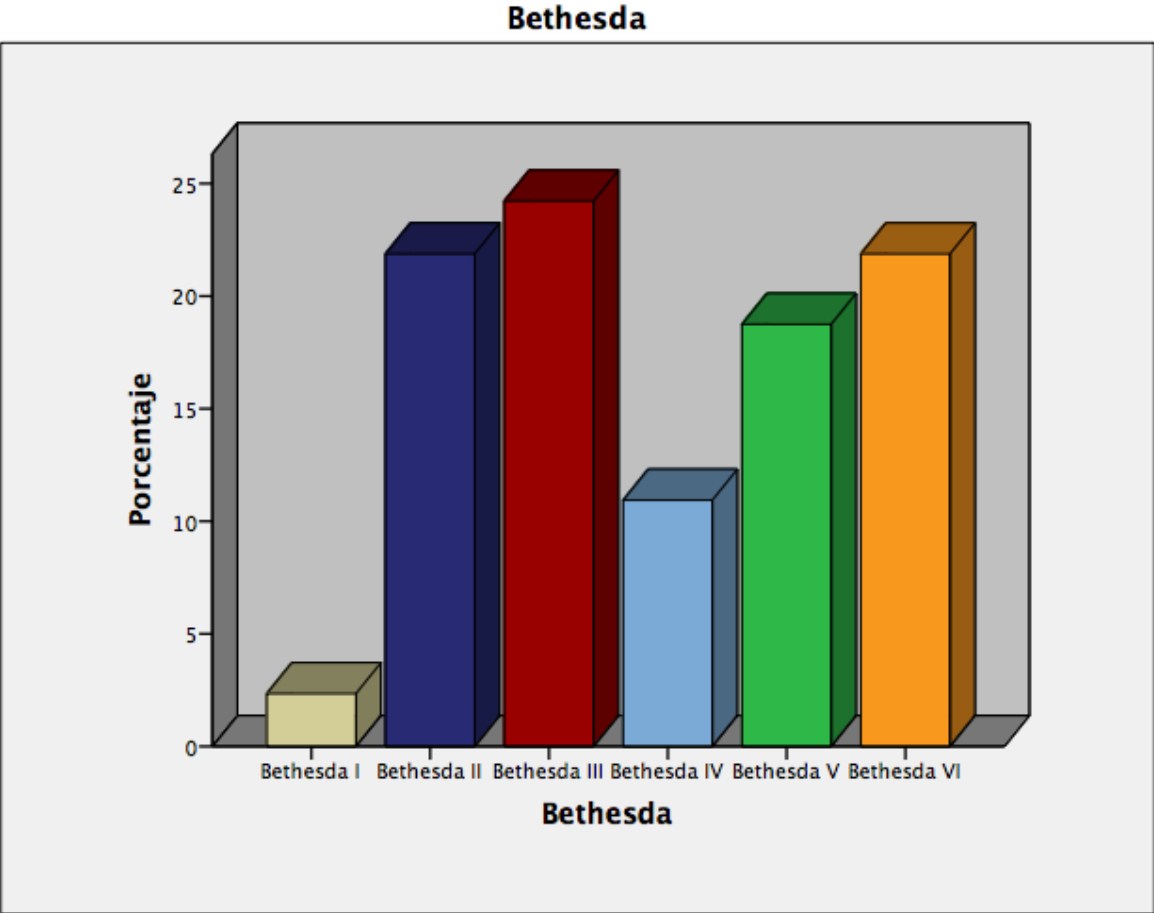
\*Presencia de nódulos contralaterales en relación al sexo

### NÓDULOS CONTRALATERALES



\*Distribución de nódulos contralaterales presentes acorde al sexo

**CLASIFICACIÓN DE LAS BAAF ESTUDIADAS CON EL SISTEMA BETHESDA**



\* Distribución de categorías Bethesda

<b>TIROIDECTOMÍA TOTAL</b>			
<b>Sexo</b>	<b>N°</b>	<b>PROMEDIO SOBRE GÉNERO</b>	<b>PROMEDIO SOBRE MUESTRA</b>
Femenino	51	49.04%	39.84%
Masculino	15	62.50%	11.72%
General	66		51.56%

\* Pacientes operados de tiroidectomía total

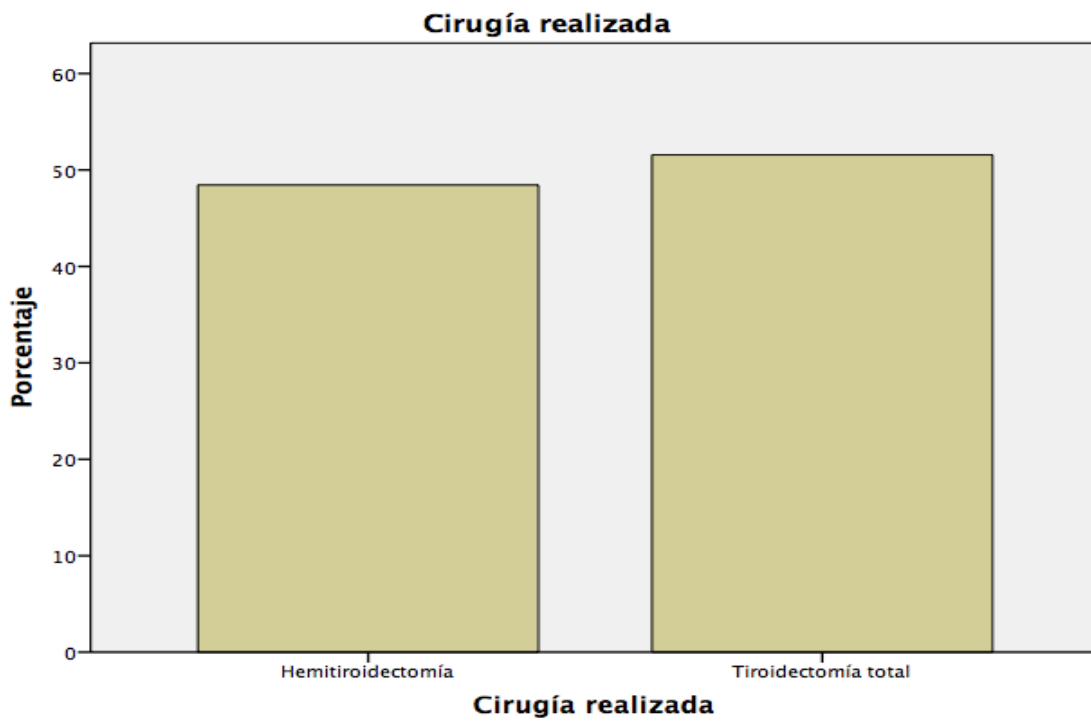
<b>HEMITIROIDECTOMÍA</b>			
<b>Sexo</b>	<b>N°</b>	<b>PROMEDIO SOBRE GÉNERO</b>	<b>PROMEDIO SOBRE MUESTRA</b>
Femenino	53	50.96%	41.41%
Masculino	9	37.50%	7.03%
General	62		48.44%

\* Pacientes operados de hemitiroidectomía

<b>COMPLEMENTO DE HEMITIROIDECTOMÍA</b>			
<b>Sexo</b>	<b>N°</b>	<b>PROMEDIO SOBRE GÉNERO</b>	<b>PROMEDIO SOBRE MUESTRA</b>
Femenino	9	8.65%	7.03%
Masculino	0	0.00%	0.00%
General	9		7.03%

\* Pacientes que se les complemento la hemitiroidectomía contralateral posterior a estudio transoperatorio

## TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA



\*Cirugía realizada tabulación cruzada

### BETHESDA

	Cirugía realizada		Total
	Hemitiroidectomía	Tiroidectomía total	
<b>Bethesda I</b>	2	1	3
<b>Bethesda II</b>	24	4	28
<b>Bethesda III</b>	15	16	31
<b>Bethesda IV</b>	11	3	14
<b>Bethesda V</b>	6	18	24
<b>Bethesda VI</b>	4	24	28
<b>Total</b>	62	66	128

## ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
<b>Bethesda</b>	128	1	6	3,88	1,547
<b>Sexo</b>	128	1	2	1,81	,392
<b>Nódulos contralaterales</b>	128	1	2	1,46	,500
<b>Tamaño tumoral</b>	127	,3	13,9	2,123	1,6089
<b>Edad</b>	128	12	86	49,44	14,178
<b>Cirugía realizada</b>	128	1	2	1,52	,502
<b>Diagnóstico patológico final</b>	128	1	9	4,32	2,584
<b>Tiroidectomía total posterior a transoperatorio</b>	128	1	3	2,44	,624

### RIESGO DE MALIGNIDAD ACORDE A BETHESDA

N=128 TOTAL	N°	Total / 128	B	M	%B	%M
<b>I</b>	3	2.34%	1	2	33%	67%
<b>II</b>	28	21.87%	24	4	86%	14%
<b>III AUS</b>	18	14.06%	13	5	72%	28%
<b>III FLUS</b>	13	10.15%	11	2	85%	15%
<b>IV</b>	14	10.93%	9	5	64%	36%
<b>V</b>	24	18.75%	5	19	21%	79%
<b>VI</b>	28	21.87%	0	28	0%	100%
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>100%</b>	<b>63</b>	<b>65</b>		

B= Benignos

M= Malignos

<b>Bethesda</b>			<b>HISTOPATOLOGÍA FINAL T= N 128</b>		
<b>Femenino</b>	<b>Benigno</b>		<b>Benigno</b>		<b>Maligno</b>
	I	Adenoma Folicular			Microcarcinoma Papilar (0.9) + Cáncer Papilar (Folicular)
	II	Adenoma Folicular (x4) + Bocio Multinodular (x12) + Tiroiditis linfocítica + Nódulo Hiperplásico + Bocio Coloide * Microcarcinoma (0.3)			Microcarcinoma Papilar (0.2,0.3,0.8) (x3) + Cáncer Folicular
	III AUS	Adenoma Folicular (x2) + Bocio Multinodular (x9) + Tiroiditis Linfocítica *Microcarcinoma (0.6)			Microcarcinoma Papilar (Folicular) (0.4) + Cáncer Medular+ Cáncer Papilar x2
	III FLUS	Adenoma Folicular (x4) + Bocio Multinodular (x3) + Tiroiditis Linfocítica (x3)			Microcarcinoma Papilar (0.3)
	IV	Adenoma Folicular (x5) + Bocio Multinodular (x3) + Microcarcinoma (0.6)			Cáncer Papilar (Folicular) (0.5,0.7,0.8) (x3) + Cáncer Papilar + Cáncer Folicular
	V	Adenoma Folicular (x2) + Hiperplasia Folicular			Microcarcinoma Papilar (Folicular) (0.4) + Microcarcinoma Papilar (0.6) + Cáncer Papilar (x9) + Cáncer Papilar (Folicular) (x5) + Cáncer Papilar (Oxifílico)
	VI	N/A			Cáncer Papilar (x12) + Cáncer Papilar (Folicular) (x4) + Cáncer Papilar (Oxifílico)
<b>Masculino</b>	<b>Benigno</b>		<b>Benigno</b>		<b>Maligno</b>
	I	N/A			N/A
	II	Adenoma Folicular (x3) + Bocio Multinodular (x2)			N/A
	III AUS	Bocio Multinodular			Cáncer Papilar (Folicular)
	III FLUS	Tiroiditis Linfocítica *Microcarcinoma papilar (0.3)			Cáncer Folicular (Oxifílico)
	IV	Adenoma Folicular			N/A
	V	Adenoma Folicular + Bocio Multinodular			Microcarcinoma Papilar (Folicular) (0.5) + Cáncer papilar
	VI	N/A			Cáncer Papilar (x9) + Cáncer Papilar (Células altas)
<b>TOTAL</b>	<b>Benigno</b>		<b>Benigno</b>		<b>Maligno</b>
	I	Adenoma Folicular			Microcarcinoma Papilar (0.9) + Cáncer Papilar (Folicular)
	II	Adenoma Folicular (x7) + Bocio Multinodular (x14) + Tiroiditis linfocítica + Nódulo Hiperplásico + Bocio Coloide * Microcarcinoma (0.3)			Microcarcinoma Papilar (0.2,0.3,0.8) (x3) + Cáncer Folicular
	III AUS	Adenoma Folicular (x2) + Bocio Multinodular (x10) + Tiroiditis Linfocítica *Microcarcinoma (0.6)			Microcarcinoma Papilar (Folicular) (0.4) + Cáncer Medular + Cáncer Papilar x2 + Cáncer Papilar

		(Folicular)
III FLUS	Adenoma Folicular (x4) + Bocio Multinodular (x4) + Tiroiditis Linfocítica (x3)	Microcarcinoma Papilar (0.3) + Cáncer Folicular (Oxifílico)
IV	Adenoma Folicular (x5) + Bocio Multinodular (x3) + Tiroiditis Linfocítica *Microcarcinoma (x2) (0.6,0.3)	Cáncer Papilar (Folicular) (0.5,0.7,0.8) (x3) + Cáncer Papilar + Cáncer Folicular
V	Adenoma Folicular (x3) + Hiperplasia Folicular	Microcarcinoma Papilar (Folicular) (0.4,0.5) (x2) + Microcarcinoma Papilar (0.6) + Cáncer Papilar (x10) + Cáncer Papilar (Folicular) (x5) + Cáncer Papilar (Oxifílico)
VI	N/A	Cáncer Papilar (x21) + Cáncer Papilar (Folicular) (x4) + Cáncer Papilar (Oxifílico) + Cáncer Papilar (Células altas) + 1 Cáncer Folicular

### DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO FINAL

		Nódulos contralaterales		Total
		Si	No	
<b>Diagnóstico patológico final</b>	<b>Adenoma folicular</b>	5	18	23
	<b>Bocio multinodular</b>	19	13	32
	<b>Cáncer papilar (folicular)</b>	1	0	1
	<b>Cáncer folicular</b>	3	1	4
	<b>Cáncer medular</b>	0	1	1
	<b>Cáncer papilar</b>	31	18	49
	<b>Hiperplasia folicular</b>	1	1	2
	<b>Microcarcinoma papilar</b>	5	5	10
	<b>Tiroiditis linfocítica</b>	4	2	6
<b>Total</b>	69	59	128	

\*Nódulos contralaterales tabulación cruzada



### DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO FINAL

		Tiroidectomía total posterior a transoperatorio			Total
		Si	No	N/A por antecedente de tiroidectomía	
<b>Diagnóstico patológico final</b>	<b>Adenoma folicular</b>	1	19	3	23
	<b>Bocio multinodular</b>	0	22	10	32
	<b>Cáncer papilar (folicular)</b>	0	0	1	1
	<b>Cáncer folicular</b>	2	0	2	4
	<b>Cáncer medular</b>	0	0	1	1
	<b>Cáncer papilar</b>	5	5	39	49
	<b>Hiperplasia folicular</b>	0	2	0	2
	<b>Microcarcinoma papilar</b>	1	5	4	10
	<b>Tiroiditis linfocítica</b>	0	1	5	6
<b>Total</b>	9	54	65	128	

\*Tiroidectomía total posterior a transoperatorio tabulación cruzada

## COMPARATIVA DE REPORTES DE LA LITERATURA EN RELACIÓN A BETHESDA DESDE EL 2009

Estudio	#	Tipo de estudio	Bethesda 1	Bethesda 2	Bethesda 3	Bethesda 4	Bethesda 5	Bethesda 6
<i>Este trabajo</i>	128	Retrospectivo	67%	14.28%	43%	35.71%	79.16%	100%
<i>Theiharis et al 2009</i>	378	Retrospectivo	32%	9.8%	48%	34.3%	86.7%	100%
<i>Jo et al 2010</i>	892	Retrospectivo	8.9%	6.5%	17%	25.4%	70%	98.1%
<i>Lew et al 2011</i>	797	Retrospectivo	24%	8.6%	49%	36%	92%	98%
<i>Wu et al 2011</i>	221	Retrospectivo	14%	3%	6%	22%	56%	100%
<i>Mufti et al 2012</i>	84	Retrospectivo	20%	9.8%	50%	20%	80%	100%
<i>Williams et al 2013</i>	388	Retrospectivo	18.2%	16%	24.7%	32.6%	94.1%	100%
<i>Mondal et al 2013</i>	323	Retrospectivo	0%	4.5%	20%	30.6%	75%	97.8%
<i>Sarkis et al 2014</i>	425	Prospectivo	4.2%	2.2%	9.3%	15.3%	79%	100%

Clasificación de Bethesda	BMN	Adenoma Folicular	Tiroiditis linfocítica	Hiperplasia folicular	Riesgo de carcinoma (%) de pacientes con cirugía	Subtipo de Carcinoma					
						Papilar	Papilar folicular	Papilar de células altas	Folicular	Medular	Oxifílico
I	-	1	-	-	2 (67%)	1	1	-	-	-	-
II	15	7	1	1	4 (14.28%)	3	-	-	1	-	-
III AUS	10	2	1	-	5 (27.77%)	2	2	-	-	1	-
III FLUS	3	4	4	-	2 (15.38%)	1	-	-	-	-	1
IV	3	5	1	-	5 (35.71%)	1	3	-	1	-	-
V	1	3	-	1	19 (79.16%)	11	7	-	-	-	1
VI	-	-	-	-	28 (100%)	21	4	1	1	-	1

\*Histopatología de 128 nódulos obtenidos de BAAF de tiroides reportados con sistema Bethesda

BMN = Bocio Multinodular

AUS= Atipia de significado desconocido

FLUS= Lesión folicular de significado incierto

## REFERENCIAS

1. Park JH, Yoon SO, Son EJ, Kim HM, Nahm JH, Hong S. Incidence and malignancy rates of diagnoses in the Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience. *Korean journal of pathology*. 2014;48(2):133-9.
2. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinologica*. 1989;121(2):197-202.
3. National Cancer Institute SEaERhscgshthAoM, 2013).
4. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1159-65.
5. IMelo-Uribe MA, Sanabria A, Romero-Rojas A, Perez G, Vargas EJ, Abaunza MC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in Colombia: Correlation with histopathological diagnoses in oncology and non-oncology institutions. *Journal of cytology / Indian Academy of Cytologists*. 2015;32(1):12-6.
6. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of internal medicine*. 2000;133(9):696-700.
7. Guth S TU, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:699-706.
8. American Cancer Society: Thyroid Cancer. <http://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics> Accessed on May 21.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
10. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(12):1671-80; quiz 80.
11. RA D. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organisation. IARC Press, Lyon 2004.
12. Noguchi S YH, Uchino S, et al. Papillary microcarcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32(5):747-53.
13. A. L. Reyes Ortiz MEC, L. M. Cruz Hernandez, I. Herrera, Herrera, R. Gonzalez Gutiérrez, J. M. Garcia Benassi. Importancia de conocer los patrones de diseminación linfática del cáncer de cabeza y cuello, para una estadificación ganglionar precisa por CT: Guía práctica esquemática. *SERAM 2014*. 2014;S(0231):1-25.
14. Hiroshi K\* KY, Takumo E, Masahiko W. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol (1)*: 1045 (2015) 2015;3(1):1045.
15. Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine*. 2009;53(5):440-53.

16. Curtis RE RP, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr. Solid cancers after bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine*. 1997;336:897–904.
17. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4924-7.
18. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine*. 2009;36(3):464-72.
19. Wang X, Wei X, Xu Y, Wang H, Xin X, Zhang S. [Ultrasonic characteristics of thyroid nodules and diagnostic value of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in the ultrasound evaluation of thyroid nodules]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2015;37(2):138-42.
20. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
21. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *The American journal of medicine*. 1982;73(3):381-4.
22. Jesús Pinto-Blázquez AdV-M, Juan Carlos Solera-Arroyo, Lourdes Cuesta-Martínez, Inmaculada Ursúa-Sarmiento, María Jesús BaizánGarcía. Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides. *Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios*. 2014;8:66-74.
23. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508-16.
24. Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA. "Atypical" cells in fine-needle aspiration biopsy specimens of benign thyroid cysts. *Cancer*. 2005;105(2):71-9.
25. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagnostic cytopathology*. 2012;40(5):399-403.
26. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):3390-7.
27. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, et al. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(7):2743-50.
28. Keutgen XM, Filicori F, Crowley MJ, Wang Y, Scognamiglio T, Hoda R, et al. A panel of four miRNAs accurately differentiates malignant from benign indeterminate thyroid lesions on fine needle aspiration. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(7):2032-8.
29. Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of 'atypia of undetermined significance'. *Acta cytologica*. 2011;55(6):518-25.

30. Zhou YL, Gao EL, Zhang W, Yang H, Guo GL, Zhang XH, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:67.
31. Glückmnn Maldonado E. Disección profiláctica del compartimento central del cuello en el carcinoma papilar de tiroides. *Cir Andal*. 2014;25(1): 29-34.
32. Richmond BK, O'Brien BA, Mangano W, Thompson S, Kemper S. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules. *The American surgeon*. 2012;78(6):706-10.
33. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.
34. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013;154(6):1420-6; discussion 6-7.
35. Kiernan CM, Broome JT, Solorzano CC. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(11):3522-7.
36. Bongiovanni M, Krane JF, Cibas ES, Faquin WC. The atypical thyroid fine-needle aspiration: past, present, and future. *Cancer cytopathology*. 2012;120(2):73-86.