

# Diagnóstico perioperatorio de malignidad asociada al bocio multinodular

Antonio Ríos-Zambudio<sup>a</sup>, José Manuel Rodríguez-González<sup>a</sup>, Manuel Canteras<sup>b</sup>, María Dolores Balsalobre<sup>a</sup>, Francisco Javier Tebar<sup>c</sup> y Pascual Parrilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

<sup>b</sup>Departamento de Bioestadística. Universidad de Murcia. Murcia.

<sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

## Resumen

**Introducción.** La incidencia de malignidad en el bocio multinodular (BM) oscila entre el 1 y el 10%; su diagnóstico es difícil, excepto si se dispone de una histología definitiva. Los objetivos de este trabajo son: *a)* determinar los factores clínicos de riesgo de malignidad del BM, y *b)* valorar la utilidad de la ecografía, la citología (PAAF) y la biopsia intraoperatoria (BIO) en el BM para detectar malignidad.

**Pacientes y método.** Se revisan 672 BM intervenidos, de los cuales 59 (8,8%) presentan un carcinoma tiroideo asociado. Se analizan diferentes variables, como los factores pronósticos, y los resultados de la ecografía, la PAAF y la BIO para descartar malignidad. El diagnóstico de estas exploraciones fue clasificado como positivo (indicativo de malignidad) y negativo (resto de diagnósticos) y se comparó con el de la histología definitiva con el fin de calcular el valor de dichas técnicas para el diagnóstico de malignidad.

**Resultados.** Las variables independientes asociadas a la presencia de carcinoma sobre un bocio son los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (riesgo relativo [RR] = 1,6), el antecedente de radioterapia cervical (RR = 1,8), el bocio recidivado (RR = 2,1) y las adenopatías cervicales (RR = 1,6). La ecografía presentó una sensibilidad del 14% para descartar malignidad, con un valor predictivo positivo del 29% y una seguridad diagnóstica del 89%. La PAAF presentó una sensibilidad del 17%, una especificidad del 96% y una seguridad diagnóstica del 88%, con un valor predictivo positivo del 32% y negativo del 88%. Por último, la BIO mostró una sensibilidad del 19%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 93% y una seguridad diagnóstica del 93%.

**Conclusiones.** La ecografía, la PAAF y la BIO tienen una baja sensibilidad para el diagnóstico de BM por lo que, ante la sospecha de malignidad, deben tenerse en cuenta los criterios clínicos en la toma de decisiones.

**Palabras clave:** Bocio multinodular. Cáncer tiroideo. Ecografía cervical. Biopsia intraoperatoria. Punción-aspiración con aguja fina.

## PERIOPERATIVE DIAGNOSIS OF MALIGNANCY IN MULTINODULAR GOITER

**Introduction.** The incidence of malignancy in multinodular goiter (MG) ranges from 1-10% and diagnosis is difficult without definitive histology. The aims of this study were: *a)* to determine clinical risk factors for malignancy in MG, and *b)* to evaluate the utility of ultrasonography, cytology (fine-needle aspiration biopsy [FNAB]) and intraoperative biopsy (IOB) in MG to detect malignancy.

**Patients and method.** We reviewed 672 patients who underwent surgery for MG, of whom 59 (8.8%) had associated thyroid carcinoma. The prognostic significance of several factors was analyzed and the ability of ultrasonography, FNAB and IOB to rule out malignancy was evaluated. To calculate the value of these techniques in the diagnosis of malignancy, their results were classified as positive (suggestive of malignancy) and negative (remaining diagnoses) and were compared with those of definitive histology.

**Results.** The independent variables associated with the presence of carcinoma in MG were a family history of thyroid disease (RR=1.6), a history of cervical radiotherapy (RR=1.8), goiter recurrence (RR=2.1) and cervical adenopathies (RR=1.6). The sensitivity of ultrasonography in detecting malignancy was 14%, with a positive predictive value of 29% and a diagnostic accuracy of 89%. The sensitivity of FNAB was 17%, specificity was 96% and diagnostic accuracy was 88% with a positive predictive value of 32% and a negative predictive value of 88%. Lastly, the sensi-

Correspondencia: Dr. A. Ríos-Zambudio.  
Avda. de la Libertad, 208. 30007 Casillas. Murcia. España.  
Correo electrónico: ARZRIOS@teleline.es

Manuscrito recibido el 7-1-2004 y aceptado el 2-3-2004.

viety of IOB was 19%, specificity was 100% and diagnostic accuracy was 93% with a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 93%.

**Conclusions.** Ultrasonography, FNAB and IOB show low sensitivity in MG. Therefore, clinical criteria should be taken into account when taking decisions concerning suspected malignancy.

**Key words:** *Multinodular goiter. Thyroid cancer. Cervical ultrasonography. Intraoperative biopsy. Fine-needle aspiration biopsy.*

## Introducción

La incidencia de malignidad sobre el bocio multinodular (BM) oscila entre el 1 y el 10%<sup>1-11</sup>. El diagnóstico de un carcinoma asociado al bocio es importante, ya que precisa tratamiento quirúrgico, mientras que el BM sin degeneración maligna puede ser manejado de forma conservadora. El diagnóstico clínico es difícil, pues no hay ningún síntoma o signo patognomónico de malignidad<sup>1,11,12</sup> y no se han establecido con claridad los factores de riesgo clínico para determinar a los pacientes con alto riesgo de presentar un carcinoma asociado al BM.

En el manejo del BM, las técnicas de imagen del cuello y el tórax tienen un valor clínico limitado<sup>13</sup>. Así, la radiología simple, la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía carecen de sensibilidad para detectar carcinomas. En cuanto a la ecografía, hay controversias sobre su utilización<sup>4,14</sup>, aunque algún estudio ha demostrado su utilidad<sup>15</sup>. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es un método útil para la valoración del nódulo tiroideo solitario<sup>16</sup>. Sin embargo, no hay un consenso de estas características para las glándulas multinodulares, aunque se dispone de pocas series en las que se estudie la PAAF en el BM y los resultados son contradictorios<sup>11,17-20</sup>. La biopsia intraoperatoria (BIO) es controvertida en cuanto a su utilidad, aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de estos trabajos no están realizados en el BM, sino en el nódulo solitario<sup>21-28</sup>.

Los objetivos de este estudio son analizar el manejo diagnóstico más adecuado del BM para determinar los factores de riesgo de malignidad y la utilidad de las distintas exploraciones diagnósticas complementarias.

## Pacientes y método

Se ha revisado de manera retrospectiva a 672 pacientes diagnosticados e intervenidos de BM entre 1970 y 1999, ambos inclusive, en 59 de los cuales (9%) se asociaba un carcinoma tiroideo. La edad media de los pacientes fue de  $48 \pm 15$  años y la mayoría era mujer ( $n = 617$ ; 92%). El 22% ( $n = 147$ ) residía en áreas geográficas bociógenas de nuestra comunidad, el 7% ( $n = 49$ ) presentaba antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, el 2% ( $n = 9$ ) había recibido previamente radioterapia como tratamiento de un angioma cutáneo cervical, y en el 7% ( $n = 46$ ) se había realizado una cirugía tiroidea parcial previa por bocio uni o multinodular. El 59% ( $n = 398$ ) estaba asintomático y en el resto, la clínica más frecuente fue la compresiva ( $n = 157$ ; 23%), seguida del hipertiroidismo ( $n = 112$ ; 17%). En cuanto a la gradación del bocio, en 105 casos (16%) era de grado I (no se ve pero se palpa), en 410 (61%) de grado II (se ve), y en los restantes 157 (23%) de grado III (comprime las estructuras vecinas). El BM era bilateral en el 80% de los casos y la media de nódulos por bocio fue de  $5,1 \pm 3,2$ . Con respecto al nódulo

dominante, su tamaño medio era de  $1,8 \pm 0,9$  cm en 542 casos (81%), su consistencia era elástica y se localizaba con más frecuencia en el lóbulo derecho ( $n = 465$ ; 69%). En 9 pacientes (1,3%) se palpaban adenopatías laterocervicales.

Las variables analizadas para detectar los factores clínicos de riesgo de malignidad fueron la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, la radioterapia cervical, la residencia en áreas geográficas bociógenas, la cirugía tiroidea previa, el tiempo de evolución, la sintomatología, la prolongación intratorácica y la consistencia del bocio en la exploración.

Entre las pruebas diagnósticas se valoran los resultados de la ecografía, la PAAF y la BIO. Desde 1985, en nuestro servicio se indica sistemáticamente la ecografía tiroidea en el manejo del BM. Ésta fue considerada como sugestiva de malignidad si algún nódulo presentaba al menos 1 de los siguientes criterios: nódulo mal definido, estructura hipocogénica o heterogénea con microcalcificaciones, o halo incompleto alrededor de la lesión.

Se indicó una PAAF cuando había sospecha clínica de malignidad o crecimiento progresivo del nódulo dominante, o en caso de que se optara por el tratamiento médico conservador en bocios con un nódulo dominante. La punción se realizó sobre el nódulo dominante y en los nódulos sugestivos de malignidad (fijo a planos profundos, consistencia dura, crecimiento rápido o exposición previa a radiación). Las muestras han sido interpretadas por un mismo citopatólogo experto en enfermedades tiroideas. El diagnóstico citológico fue clasificado como: a) benigno o coloide; b) proliferación folicular o de células de Hürthle; c) sugestivo de malignidad; d) hemático o traumático, y e) inadecuado.

La BIO se realizó en un subgrupo de pacientes con sospecha de malignidad, bien por valoración preoperatoria o intraoperatoria, y donde podría optarse por una técnica quirúrgica parcial en caso de no confirmarse dicha malignidad. El diagnóstico se clasificó en 3 categorías: a) benigno (sin evidencia de células malignas); b) indicativo de malignidad (evidencia de células con atipias, aunque sin que se haya confirmado que se trate de células tumorales), y c) maligno (estructuras típicas de alguno de los carcinomas tiroideos).

Los resultados de la ecografía se agruparon en indicativo de malignidad frente a benignidad, los de la PAAF en indicativo de malignidad (resultado positivo) frente al resto de diagnósticos (resultado negativo) y los de la BIO tiroidea en maligno (resultado positivo) frente al resto de diagnósticos (resultado negativo), y se compararon con los de la histología definitiva con el fin de calcular los valores de dichas pruebas para el diagnóstico del carcinoma asociado al BM:

1. Verdaderos positivos (Vp).
2. Falsos positivos (Fp).
3. Verdaderos negativos (Vn).
4. Falsos negativos (Fn).
5. Sensibilidad ( $S = Vp/Vp + Fn$ ).
6. Especificidad ( $E = Vn/Vn + Fp$ ).
7. Valor predictivo positivo ( $Vpp = Vp/Vp + Fp$ ).
8. Valor predictivo negativo ( $Vpn = Vn/Vn + Fn$ ).
9. Seguridad diagnóstica ( $Sd = Vp + Vn/total$ ).

Para el análisis estadístico se utilizó el test de la  $\chi^2$  cumplimentado con el análisis de residuos y la corrección de Yates o el test de Fisher en caso necesario, y el test de la t de Student. Para el análisis multivariable se utilizó un test de regresión logística en el que se utilizaron las variables que en el análisis bivariable tuvieron una asociación estadísticamente significativa. Las diferencias se consideraron significativas para unos valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

De los 59 casos con carcinoma asociado (tamaño  $1,3 \pm 1,3$  cm), el 63% ( $n = 37$ ) correspondía a microcarcinomas (carcinomas  $< 1$  cm) y el 27% ( $n = 22$ ) restante a macrocarcinomas (tamaño  $2,1 \pm 1$  cm). El tipo histológico más frecuente fue el papilar ( $n = 48$ ; 81%), seguido del folicular ( $n = 6$ ; 10%), el medular ( $n = 2$ ; 3%), el mixto o coincidente ( $n = 2$ ; 3%) y, por último, un caso de anaplásico. El 34% ( $n = 20$ ) era multifocal y se observó afección capsular en el 27% ( $n = 16$ ), ganglionar en el 8,5% ( $n = 5$ ) y vascular en otro 8,5% ( $n = 5$ ). El 58% ( $n = 34$ ) recibía

TABLA 1. Variables asociadas al bocio multinodular con carcinoma tiroideo asociado. Análisis bivariante

Variable	Carcinoma (n = 59)	Sin carcinoma (n = 613)	p
Edad, años	46 ± 14	49 ± 15	0,1972
Sexo			
Varón (n = 55)	4 (7%)	51 (8%)	0,6802
Mujer (n = 617)	55 (93%)	562 (92%)	
Antecedentes familiares			
No (n = 623)	50 (85%)	573 (94%)	0,0138
Sí (n = 49)	9 (15%)	40 (6%)	
Cirugía previa			
No (n = 626)	39 (66%)	574 (94%)	0,045
Sí (n = 46)	7 (34%)	52 (6%)	
Radioterapia cervical			
No (n = 663)	56 (95%)	607 (99%)	0,0088
Sí (n = 9)	3 (5%)	6 (1%)	
Residencia zona bociógena			
No (n = 525)	44 (75%)	481 (78%)	0,49
Sí (n = 147)	15 (25%)	132 (22%)	
Tiempo de evolución (meses)	93 ± 133	89 ± 107	0,8078
Asintomático			
No (n = 274)	18 (31%)	256 (42%)	0,093
Sí (n = 398)	41 (69%)	357 (58%)	
Hipertiroidismo			
No (n = 560)	51 (86%)	509 (83%)	0,5025
Sí (n = 112)	8 (14%)	104 (17%)	
Síndromes compresivos			
No (n = 515)	48 (81%)	467 (76%)	0,3698
Sí (n = 157)	11 (19%)	146 (24%)	
Consistencia del bocio			
Dura (n = 124)	15 (25%)	109 (18%)	0,1484
Elástica (n = 548)	44 (75%)	504 (82%)	
Adenopatías			
No (n = 663)	54 (91%)	609 (99%)	0,0412
Sí (n = 9)	5 (9%)	4 (1%)	
Componente intratorácico del BM			
No (n = 425)	45 (76%)	380 (62%)	0,0298
Sí (n = 247)	14 (24%)	233 (38%)	

BM: bocio multinodular.

tratamiento adyuvante con  $^{131}\text{I}$  (dosis media  $130 \pm 40$  mCi). Tras un seguimiento medio de  $98 \pm 72$  meses ha fallecido 1 paciente como consecuencia del carcinoma (variante anaplásica) y se han producido 3 (5%) recidivas cervicales. Uno corresponde a un microcarcinoma papilar (0,7 cm) con afección capsular y adenopatías positivas; el segundo es un carcinoma papilar de 2 cm de diámetro con afección vascular, y el tercero un carcinoma medular de 7 cm con afección capsular.

Al comparar el BM asociado frente al no asociado a carcinoma tiroideo (tabla 1), observamos que las variables con diferencias estadísticamente significativas son la presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea ( $p = 0,0138$ ), los antecedentes personales de radioterapia cervical ( $p = 0,0088$ ), el bocio recidivado ( $p = 0,045$ ), la presencia de adenopatías ( $p = 0,0412$ ) y la ausencia de un componente intratorácico del bocio ( $p = 0,0298$ ). En el análisis multivariable (tabla 2) se confirman como variables independientes relacionadas con la presencia de carcinoma asociado los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (riesgo relativo [RR] = 1,6), el antecedente de radioterapia cervical (RR = 1,8), el bocio recidivado (RR = 2,1) y la presencia de adenopatías cervicales (RR = 1,6).

TABLA 2. Variables relacionadas con el bocio multinodular con carcinoma tiroideo asociado. Análisis multivariable

Variable	Coefficiente de regresión ( $\beta$ )	EE	OR (IC del 95%)	p
Antecedentes familiares				
No (n = 623)			1	0,0452
Sí (n = 49)	0,47	0,214	1,6 (2,45-1,04)	
Radioterapia cervical				
No (n = 663)			1	0,0321
Sí (n = 9)	0,34	0,142	1,8 (2,4-1,36)	
Cirugía previa				
No (n = 626)			1	0,0123
Sí (n = 46)	0,442	0,323	2,1 (4-1,1)	
Adenopatías				
No (n = 663)			1	0,0442
Sí (n = 9)	0,438	0,224	1,6 (2,5-1,02)	

EE: error estándar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Correlación entre la ecografía y las distintas variables histológicas

	Ecografía (n = 464)		
	Benigno	Maligno	p
Histología			
Cáncer (n = 44)	38	6	> 0,05
Sin cáncer (n = 420)	405	15	
Multifocalidad			
1 foco tumoral (n = 28)	24	4	> 0,05
> 1 foco tumoral (n = 16)	14	2	
Tamaño			
≤ 1 cm (n = 24)	23	1	0,0032
> 1 cm (n = 20)	15	5	
Tipo histológico			
Carcinoma papilar (n = 38)	33	5	> 0,05
Carcinoma folicular (n = 5)	5	0	
Carcinoma anaplásico (n = 1)	0	1	

En 464 pacientes (69%) se realizó una ecografía tiroidea, que en 21 casos (4,6%) puso de manifiesto signos indicativos de malignidad. Sin embargo, sólo detectaron 6 (14%) de los 44 carcinomas tiroideos asociados a dichos bocios. Al analizar las distintas variables histológicas en relación con la ecografía, sólo se asocia la detección del carcinoma con el tamaño tumoral ( $p = 0,0032$ ) (tabla 3). La sensibilidad de la ecografía para detectar malignidad en el BM fue del 14%, con una especificidad del 96% y una seguridad diagnóstica del 89% (tabla 4).

La PAAF se realizó en 432 bocios. En todos ellos se puncionó el nódulo dominante y en 14 otro nódulo por sospecha de malignidad. El resultado en las 456 punciones fue de coloide en 339 casos (74%), proliferación folicular o de Hürthle en 83 (18%), indicativo de malignidad en 22 (5%) y hemático en 2 (0,4%). En 42 pacientes (9,7%), la histología mostró un carcinoma tiroideo asociado y todos se localizaron en el nódulo dominante o en el que presentaba sospecha clínica de malignidad; cabe destacar que 20 carcinomas eran multifocales. Para realizar el estudio estadístico se seleccionó una punción por bocio, de tal forma que en los 14 pacientes con 2 punciones se escogió la que se había realizado en el nódulo

TABLA 4. Parámetros de la ecografía, la PAAF y la BIO para el diagnóstico del carcinoma tiroideo asociado al bocio multinodular

	Ecografía (n = 464)	PAAF (n = 432)	BIO (n = 197)
Verdaderos positivos, n	6	7	3
Falsos positivos, n	15	15	0
Verdaderos negativos, n	405	375	181
Falsos negativos, n	38	35	13
Sensibilidad, %	14	17	19
Especificidad, %	96	96	100
Valor predictivo positivo, %	29	32	100
Valor predictivo negativo, %	92	92	93
Seguridad diagnóstica, %	89	88	93

PAAF: punción-aspiración con aguja fina; BIO: biopsia intraoperatoria.

con sospecha de malignidad, pues en los casos en los que se identificó un carcinoma, éste se localizó en dicho nódulo (n = 2). Se observa una tendencia estadísticamente significativa entre la PAAF coloide y la ausencia de carcinoma, y entre la PAAF indicativa de malignidad y la presencia de carcinoma (p = 0,0018). Sin embargo, 23 de los 42 carcinomas (55%) pasaron desapercibidos con una PAAF informada como coloide (tabla 5). Se observa un mayor índice de diagnóstico citológico de malignidad

entre los carcinomas multifocales (p < 0,0001), sin que se observaran diferencias según el tamaño tumoral. Así, entre los 19 macrocarcinomas, sólo 5 (26,3%) fueron detectados como indicativos de malignidad. Al analizar los parámetros de la PAAF obtenidos de su comparación con los hallazgos histológicos para descartar malignidad, destaca una sensibilidad del 17%, una especificidad del 96% y una seguridad diagnóstica del 88%, con un valor predictivo positivo del 32% y uno negativo del 88% (tabla 4).

La BIO se realizó en 197 pacientes, en el 74% (n = 145) por sospecha preoperatoria de malignidad (PAAF indicativa de malignidad [n = 9; 5%], PAAF de proliferación folicular [n = 36; 18%]), y por sospecha clínica de malignidad (nódulo duro o fijo a planos profundos, antecedentes de radioterapia cervical, antecedentes familiares de cáncer tiroideo, etc. [n = 100; 51%]) y en el 26% restante (n = 52) por sospecha intraoperatoria. Los resultados de la BIO fueron: en 191 (99,2%), benigna; en 3 (0,4%), indicativo de malignidad, y en los 3 restantes (0,4%), malignidad (2 como carcinoma papilar y 1 como folicular). La histología definitiva reveló un carcinoma en 16 pacientes (8%), de los cuales sólo 3 fueron detectados por la BIO, como se observa en la tabla 6. Entre los factores que influyen en la detección del carcinoma por la BIO destaca el tamaño tumoral (p = 0,0012). Así, los 3

TABLA 5. Correlación entre la PAAF y las distintas variables histológicas

	PAAF (n = 432)			p
	Coloide	Proliferación folicular	Indicativa malignidad	
Histología				
Cáncer (n = 42)	23	12	7	0,0018
Sin cáncer (n = 388)	304	71	15	
Multifocalidad				
1 foco tumoral (n = 26)	14	10	2	< 0,0001
> 1 foco tumoral (n = 16)	9	2	5	
Tamaño				
≤ 1 cm (n = 23)	14	7	2	> 0,05
> 1 cm (n = 19)	9	5	5	
Tipo histológico				
Carcinoma papilar (n = 36)	21	10	5	> 0,05
Carcinoma folicular (n = 5)	2	2	1	
Carcinoma anaplásico (n = 1)	0	0	1	

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

TABLA 6. Correlación entre la biopsia intraoperatoria y las distintas variables histológicas

	Biopsia intraoperatoria (n = 197)			p
	Benigna	Indicativa de malignidad	Maligna	
Histología				
Cáncer (n = 16)	13	0	3	< 0,0001
Sin cáncer (n = 181)	178	3	0	
Tamaño				
≤ 1 cm (n = 10)	10	0	0	0,0012
> 1 cm (n = 6)	3	0	3	
Multifocalidad				
1 foco tumoral (n = 12)	9	0	3	> 0,05
> 1 foco tumoral (n = 4)	4	0	0	
Tipo histológico				
Carcinoma papilar (n = 13)	11	0	2	> 0,05
Carcinoma folicular (n = 2)	1	0	1	
Carcinoma anaplásico (n = 1)	1	0	0	

TABLA 7. Correlación entre la BIO y la PAAF para detectar el carcinoma asociado al bocio multinodular

PAAF	Biopsia intraoperatoria <sup>a</sup>						Total
	Benigna		Indicativa malignidad		Malignidad		
	C	NC	C	NC	C	NC	
Coloide	7	78	0	1	1	0	87
Proliferación folicular/Hürthle	2	32	0	0	2	0	36
Indicativa de malignidad	1	7	0	1	0	0	9
Hemático	0	2	0	0	0	0	2
Total	10	119	0	2	3	0	134

BIO: biopsia intraoperatoria; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; C: cáncer tiroideo en la histología definitiva; NC: sin cáncer tiroideo asociado en la histología definitiva.

<sup>a</sup>La BIO y la PAAF se realizaron conjuntamente en 134 pacientes; en 13 de ellos se asociaba un carcinoma tiroideo.

tumores que en la biopsia fueron clasificados como malignos eran macrocarcinomas (2, 1,5 y 1 cm, respectivamente). La sensibilidad de la BIO es del 19%, la especificidad del 100% y la seguridad diagnóstica del 93% (tabla 4).

En 134 pacientes se había realizado una PAAF e intraoperatoriamente una biopsia. Se correlacionaron los resultados de ambas exploraciones en cuanto a la posibilidad de malignidad y se observó que más del 50% de los casos con carcinoma tenía una BIO que indicaba benignidad y una PAAF que informó de coloide (tabla 7).

## Discusión

En las últimas décadas se ha producido un avance importante en el manejo diagnóstico del BM, aunque aún hay múltiples lagunas que dificultan el diagnóstico preoperatorio de el bocio degenerado<sup>1-11</sup>. Esta diferenciación es importante pues, aunque en un alto porcentaje estos carcinomas pueden corresponder a microcarcinomas y algunos autores consideran que no tienen trascendencia clínica, hay que recordar que éstos pueden tener una evolución fatal y pueden presentarse variantes histológicas agresivas<sup>2,10</sup>. Es difícil diferenciar el bocio con un nódulo degenerado del benigno por la clínica, ya que no hay ningún síntoma o signo patognomónico de malignidad<sup>1,12</sup>. Además, hay mucha discrepancia en la bibliografía sobre cuáles son los factores de riesgo clínicos de malignidad. Así, en la revisión de McHenry et al<sup>28</sup>, sólo el sexo masculino fue significativo, mientras que en otras series esta asociación es menor<sup>29</sup>. Hamming et al<sup>30</sup> diferenciaron factores de alto y moderado riesgo de malignidad; entre los primeros incluyeron el crecimiento rápido, la mayor consistencia, la parálisis de una cuerda vocal, las adenopatías cervicales, las metástasis a distancia y la historia familiar de carcinoma medular de tiroides. La presencia de uno de ellos implicaba un riesgo de cáncer del 71%, mientras que con 2 o más el riesgo se incrementaba al 100%. Por otra parte, para Layfield et al<sup>29</sup>, la presencia de adenopatías cervicales era el único factor significativo.

En nuestro estudio obtenemos como factores de riesgo los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea (RR = 1,6), los antecedentes personales de radioterapia cervical (RR = 1,8), la cirugía tiroidea previa (RR = 2,1) y las adenopatías cervicales (RR = 1,6). Así, en el tiroides es frecuente que la enfermedad se asocie en familias y la

relación familiar con el BM es relativamente habitual, así como la asociación de éste con el carcinoma papilar, como ya habíamos descrito con anterioridad<sup>31</sup> y también otros autores<sup>32</sup>. Hamming et al<sup>30</sup> describieron como un factor de alto riesgo para desarrollar carcinoma la historia familiar, pero en su caso se trataba del carcinoma medular de tiroides, mientras que en nuestra serie es la historia familiar de cualquier enfermedad tiroidea. From et al<sup>33</sup> también encontraron una asociación con la historia previa de bocio. Sin embargo, el carcinoma tiroideo es demasiado infrecuente como para realizar un cribado en todos los pacientes con una historia familiar previa de bocio o nódulos. También es conocido el alto riesgo de desarrollar cáncer tras la radiación ionizante. Este hecho ha sido claramente confirmado con el accidente nuclear de Chernobyl, que ha multiplicado por más de un 1.900% el riesgo de carcinoma en los niños<sup>34</sup>. El bocio recidivado presenta una mayor incidencia de malignidad (> 7%)<sup>35</sup>. Así, Menegaux et al<sup>36</sup> encontraron un 11% de malignidad en 203 reoperaciones por enfermedad benigna. Nuestra incidencia en el bocio recidivado ha sido alta, > 15%.

La ecografía tiroidea es útil para confirmar el diagnóstico de BM, valorar su bilateralidad y visualizar pequeños nódulos no palpables<sup>37,38</sup>, aunque su gran limitación es la discriminación de los nódulos malignos<sup>39,40</sup>. Hay pocos estudios sobre el BM, entre los que destaca el de Brklic et al<sup>37</sup>, en el que analizaron 165 BM con ecografía e intervenidos y obtuvieron como signos ecográficos sugestivos de malignidad la hipoeogenicidad, las calcificaciones nodulares, la ausencia de halo perinodular hipoeogénico, el menor diámetro nodular y la localización en los lóbulos superiores. Sin embargo, son datos muy inespecíficos. En nuestra serie, la ecografía reveló una sospecha de malignidad en 21 casos que sólo fue confirmada en 6 (29%), con una sensibilidad para detectar malignidad del 14% (tabla 4). Por ello, deben realizarse otras exploraciones, independientemente de los resultados obtenidos en la ecografía.

Según Wong et al<sup>14</sup>, un nódulo dominante en un BM requiere, en esencia, la misma aproximación diagnóstica que el verdadero nódulo solitario y la decisión dependerá de la PAAF preoperatoria. Sin embargo, en el manejo del BM, la PAAF difiere de la realizada en el nódulo solitario y plantea algunas peculiaridades. La primera es la decisión sobre qué nódulos deben puncionarse. Así, varios autores informan que no es práctico puncionar todos los nódulos palpables<sup>1</sup> y proponen la punción de los nódulos tiroideos prominentes y de los sospechosos de maligni-

dad. En nuestra serie se observa que los tumores se localizaban en dichos nódulos dominantes o sospechosos de malignidad. En este sentido, Tollin et al<sup>41</sup>, en un estudio sobre 61 BM proponen que la PAAF se realice sólo en nódulos seleccionados, aunque a diferencia de nosotros, obtienen buenos resultados. El segundo problema es la PAAF sospechosa (proliferación folicular o de Hürthle; 10-30%), con un 10-50% de malignidad<sup>16,25,42-44</sup>. La experiencia del citopatólogo es fundamental; así, algunos estudios muestran que la revisión de los resultados de la PAAF obtenidos en un centro por otro citopatólogo con experiencia implica un cambio del diagnóstico en un 10%, varios de ellos con trascendencia terapéutica<sup>45</sup>. El principal problema que se plantea en la clínica es la localización de falsos negativos, pues implica la presencia de carcinomas no detectados<sup>46</sup>. En nuestra serie, 35 carcinomas, más del 50%, fueron diagnosticados como coloides y, de éstos, 9 (39%) eran macrocarcinomas. La multifocalidad tumoral es un factor que favorece el diagnóstico citológico de malignidad ( $p < 0,0001$ ); esto se debe a que la multifocalidad se producía con frecuencia en el mismo nódulo. No hemos observado la influencia del tamaño tumoral; es más, 4 tumores con un tamaño  $> 2,5$  cm no fueron detectados por la punción a pesar de que todos los carcinomas se localizaban en el nódulo dominante o sospechoso de malignidad, los cuales se habían puncionado. La sensibilidad de la PAAF fue del 17%, y la especificidad al 96%, mucho más baja que la descrita por López et al<sup>47</sup>, con un 90 y 99,8% respectivamente; sin embargo, estos autores analizan conjuntamente el BM y el nódulo solitario. Nuestra serie es una de las pocas que analiza exclusivamente el BM<sup>19,42</sup> y los resultados difieren de los de autores, como Franklyn et al<sup>19</sup>, que consideran que la PAAF es útil para la detección de focos neoplásicos en el BM a pesar de sus falsos positivos y negativos.

Por último, el valor de la BIO para el diagnóstico intraoperatorio de cáncer de tiroides es actualmente controvertido<sup>21,22</sup>. Así, mientras algunos autores<sup>23,48</sup> han demostrado su utilidad, otros<sup>49</sup> observan que la BIO influye en la extensión de la cirugía en  $< 1\%$ . En nuestra serie, esta técnica sólo detectó el 8% de los carcinomas asentados sobre un BM y únicamente cambió el manejo intraoperatorio respecto al planificado con anterioridad en 6 pacientes (3%). Además, en 3 de ellos (1,5%), la BIO reveló un tumor sospechoso de malignidad y el estudio histológico definitivo fue de benignidad, por lo que se realizó una cirugía más agresiva, no planificada inicialmente e innecesaria. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Emerik et al<sup>50</sup> y Hamburger et al<sup>49</sup>, que sólo detectaron el 19% de carcinomas, aunque estos autores realizaron sus estudios en neoplasias foliculares, y no en BM. Hay algunos grupos que han ido cambiando su criterio respecto a la BIO en función de los resultados. Así, en 1993, McHenry et al<sup>51</sup> realizaron una revisión sobre la BIO y comunicaron su utilidad. Sin embargo, posteriormente, su mismo grupo<sup>52</sup> evaluó de forma prospectiva a 76 pacientes con enfermedad tiroidea nodular, 24 de ellos con BM, y observó que sólo en 2 casos (3%) la BIO hizo cambiar la técnica quirúrgica planificada. Miltenburg et al<sup>53</sup>, en un metaanálisis (11 estudios con 2.204 pacientes) analizan el papel de la BIO en la diferenciación del adenoma folicular del carcinoma y concluyen que es un

test sensitivo pero no específico que sólo permite la detección del 48% de los carcinomas, por lo que no debe ser utilizada de manera sistemática aunque remarcan que la gran mayoría de los trabajos analizados son retrospectivos y sobre nódulos solitarios. Pocos son los estudios realizados sobre el BM; entre ellos destaca el de Caraci et al<sup>20</sup>, donde se analizan 108 BM con BIO y se muestra que presenta una seguridad diagnóstica del 95%, una sensibilidad del 79% y una especificidad del 99%, por lo que la consideran rentable en el manejo del BM con sospecha de malignidad. Estos resultados son contrarios a los encontrados en nuestra serie; así, la sensibilidad de la prueba en nuestros pacientes es muy baja, del 19%, aunque presenta una especificidad del 100%, con una seguridad diagnóstica del 93%. La sensibilidad de la BIO descrita en la mayoría de las series, aunque pocas son sobre BM, es más alta (75-95%)<sup>4</sup>. Leteurre et al<sup>54</sup> comunicaron una sensibilidad muy similar a la nuestra, del 17%, en un estudio realizado en 64 carcinomas foliculares mínimamente invasivos. La gran limitación de la BIO es que se realiza por congelación, lo cual dificulta sobre todo los estudios nucleares y explica su alto índice de falsos negativos<sup>49</sup>.

En conclusión, podemos decir que la ecografía, la PAAF y la BIO no son exploraciones fiables para diferenciar el BM con degeneración maligna del BM benigno, pues más del 80% de los carcinomas pasan inadvertidos; por ello, con independencia de sus resultados, debe prevalecer la sospecha clínica de malignidad. Son factores de alto riesgo de malignidad los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, los antecedentes personales de radioterapia cervical, la cirugía previa y la presencia de adenopatías cervicales en la exploración.

## Bibliografía

- Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:527-40.
- Torre G, Borgonovo G, Amato A, Arezzo A, Ansaldo G, De Negri A, et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg* 1995;61:826-31.
- Franklyn JA. Lack of consensus in Europe in the management of nontoxic multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 2000;53:3-12.
- Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A. Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules. *Am J Clin Oncol* 1999;22:499-504.
- Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Clin North Am* 1997;26:777-800.
- Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338:1438-47.
- Abu Eshy SA, Khan AR, Khan GM, Al Humaidi MA, Al Shehri MY, Malatani TS. Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:310-2.
- Al Saleh MS, Al Kattan KM. Incidence of carcinoma in multinodular goitre in Saudi Arabia. *J R Coll Surg Edinb* 1994;39:106-8.
- Peix JL, Braun P, Saadat M, Berger N, El Khazen M, Mancini F. Occult micro medullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow up. *World J Surg* 2000;24:1373-6.
- Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kissin E, et al. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocr Pract* 2000;6:5-7.
- Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-7.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-36.

13. McHenry CR, Piotrowski JJ. Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity, and outcome. *Am Surg* 1994;60:586-91.
14. Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
15. Peccin S, De Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepliewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.
16. Gharib H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-9.
17. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova I. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:509-15.
18. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. *Surg Today* 1997; 27:495-9.
19. Franklyn JA, Daykin J, Young J, Oates GD, Sheppard MC. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goitre compared with solitary thyroid nodules. *BMJ* 1993;307:240.
20. Caraci P, Aversa S, Mussa A, Pancani G, Ondolo C, Conticello S. Role of fine needle aspiration biopsy and frozen section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br J Surg* 2002;89:797-801.
21. Taneri F, Poyraz A, Tekin E, Ersoy E, Dursun A. Accuracy and significance of fine-needle aspiration cytology and frozen section in thyroid surgery. *Endocr Regul* 1998;32:187-91.
22. Davoudi MM, Yeh KA, Wei JP. Utility of fine needle aspiration cytology and frozen section examination in the operative management of thyroid nodules. *Am Surg* 1997;63:1084-90.
23. Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Ilstrup DM, et al. Follicular and Hürthle cell thyroid neoplasms: is frozen section evaluation worth-while? *Arch Surg* 1997;132:674-80.
24. Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, Songun I, Fleuren GJ, Van de Velde CJH. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg* 1998;22:575-80.
25. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:92-100.
26. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001;33:716-22.
27. Roach JC, Heller KS, Dubner S, Szynter LA. The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:263-7.
28. McHenry C, Walfish P, Rosen I. Non diagnostic fine aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59:415-9.
29. Layfield LJ, Reichman A, Bottles K, Giuliano A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:717-21.
30. Ríos A, Rodríguez JM, Illana J, Torregrosa NM, Parrilla P. Familial papillary carcinoma of the thyroid. Report of 3 families. *Eur J Surg* 2001;167:339-43.
31. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000;24:1409-17.
32. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ, Claasen HV, Hermans J, Van de Velde CJH. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
33. From G, Mellemgaard A, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* 2000;10:697-700.
34. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86:149-56.
35. Hsu B, Reeve RS, Guinea AI, Robinson B, Delbridge L. Recurrent substernal nodular goiter: incidence and management. *Surgery* 1996; 120:1072-5.
36. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, Leenhardt L, Chadarevian R, Aurengo A, et al. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999;125:479-83.
37. Brkljacic B, Cuk V, Tomic Brzac H, Bence Zigman Z, Delic Brkljacic D, Drinkovic I. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:71-6.
38. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 155:2418-23.
39. Barbaro D, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F. Ultrasonography in the diagnosis of cancer in multinodular goiter. *J Endocrinol Invest* 2002;25:748.
40. Peccin S, De Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepliewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.
41. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M. Blumenfeld guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000;10:235-41.
42. Ramchandra S, Mandreker S, Sunil N, Wiseman RG, Menezes. Role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995;39:898-904.
43. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-4.
44. Deandrea M, Mormile A, Veglio M, Motta M, Pellerito R, Gallone G, et al. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocr Pract* 2002; 8:282-6.
45. Baloch ZW, Hendreen S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel SJ, Weber R, et al. Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: impact on clinical management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2001;25:231-4.
46. Chen H, Dudley NE, Westra WH, Sadler GP, Udelsman R. Utilization of fine needle aspiration in patients undergoing thyroidectomy at two academic centers across the atlantic. *World J Surg* 2003;27: 208-11.
47. Lopez LH, Canto JA, Herrera MF, Bamboa A, Rivera R, González O, et al. Efficacy of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience of a Mexican Institution. *World J Surg* 1997;21:408-11.
48. Bronner MP, Hamilton R, LiVolsi VA. Utility of frozen section analysis on follicular lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 1994;5:154-61.
49. Hamburger JI, Hamburger BW. Declining role of frozen section in surgical planning of thyroid nodules. *Surgery* 1985;98:307-12.
50. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287-95.
51. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. The influence of needle biopsy and frozen section results on thyroid cancer surgery. *Am J Surg* 1993;116:353-6.
52. McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1996;172:658-61.
53. Miltenburg DM, Prost HM, Gravis EA, Arem R. The role of frozen section, gender, age, and tumor size in the differentiation of follicular adenoma from carcinoma: a meta-analysis. *Surgery* 2000;128: 1075-81.
54. Leteurtre E, Leroy X, Pattou F, Wacrenier A, Carnaille B, Proye C, et al. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Am J Clin Pathol* 2001;115:370-4.