

## MARCADORES DE RIESGO DE NEOPLASIA FOLICULAR EN NODULOS TIROIDEOS

MARCELO MONTEROS ALVI<sup>1, 2</sup>, NELIDA M. ROMERO<sup>1</sup>, SARA GONORAZKY<sup>2</sup>, VASCO GALVEZ<sup>1</sup>,  
MERCEDES GALVEZ<sup>1</sup>, ELVIRA VIRGILI<sup>1</sup>, GRACIELA G. DE SOLER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr. Arturo Oñativia, <sup>2</sup>Laboratorio de Patología y Citodiagnóstico Oncológico, Salta

**Resumen** Los nódulos tiroideos de origen folicular abarcan procesos no neoplásicos y neoplásicos. No existen métodos de diagnóstico ni rasgos citológicos por punción con aguja fina (PAF) que los delimiten, constituyendo un dilema su diagnóstico diferencial. Analizamos la asociación existente entre variables clínicas y métodos de diagnóstico prequirúrgicos en nódulos tiroideos de estirpe folicular, con el objetivo de definir riesgo de neoplasia. Se estudiaron 92 pacientes con bocios nodulares de estirpe folicular por citología, tratados con tiroidectomía. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, tamaño del nódulo, características ecográficas, diagnóstico citológico, nivel de TSH y resultados del centellograma. De los 92 casos, 74 fueron neoplásicos (56 adenomas y 18 carcinomas diferenciados) y 18 nódulos no neoplásicos, hiperplásicos o adenomatosos. Los marcadores que se relacionaron con alto riesgo de neoplasia folicular correspondieron al diagnóstico citológico de proliferación folicular de alto grado, en nódulos iso o hipoecogénicos, e hipocaptantes con I<sup>131</sup>. Los carcinomas presentaron citología de proliferación folicular de alto grado en nódulos hipoecogénicos, de bordes irregulares con microcalcificaciones e hipocaptantes, en pacientes varones o menores de 20 años. La presencia de macrocalcificaciones e hipercaptación estarían a favor de nódulo de origen benigno. La correlación de los métodos de diagnóstico y variables clínicas en nódulos tiroideos de estirpe folicular nos permitirían delimitar el riesgo de neoplasia y carcinoma para planificar un tratamiento quirúrgico selectivo.

**Palabras clave:** neoplasia folicular, nódulo tiroideo, punción con aguja fina

**Abstract** *Risk markers of follicular neoplasms in thyroid nodules.* Thyroid nodules of follicular origin include neoplastic and non neoplastic processes. No methods of diagnosis or cytological features (obtained by fine-needle aspiration, FNA) may differentiate both types, and therefore differential diagnosis still constitutes a dilemma. We analyzed the existing association between clinical variables and methods of diagnosis in thyroid nodules of follicular type with the aim of defining risk of neoplasm. Ninety two patients with nodular goiters, of follicular origin by cytology, previously submitted to surgical treatment were analyzed. The studied variables were: sex, age, size of the nodule, ultrasound characteristics, cytological diagnosis, TSH level and results of the scintigraphy. Of 92 cases, 74 were neoplastic nodules (56 adenomas and 18 differentiated thyroid cancer) and 18 were non neoplastic nodules. Markers, that were related to high risk of follicular neoplasm corresponded to the cytological diagnosis of proliferation of high follicular degree, in iso or hypoechoic, and hypofunctioning nodules with I<sup>131</sup>. The carcinomas presented cytology of follicular proliferation of high degree, in hypoechoic nodules, of irregular edges with microcalcifications and hypofunctioning, in male patients or patients younger than 20 years. The presence of macrocalcifications and hypercaptation would be in favor of nodules of benign origin. The correlation of diagnostic methods and clinical variables in thyroid nodules of follicular type would allow us to differentiate the risk of neoplasm or carcinoma, and plan surgical selective treatments.

**Key words:** follicular neoplasms, thyroid nodules, fine-needle aspiration

Uno de los métodos más difundidos en el estudio de nódulos tiroideos es la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) que demostró ser el procedimiento diagnóstico de elección e inicial del nódulo tiroideo solitario, al incrementar significativamente la pesquisa de carcinomas

y disminuir el número de cirugías por enfermedad benigna con los consiguientes beneficios en cuanto a riesgos y costo quirúrgicos<sup>1-4, 9</sup>. La PAAF presenta sin embargo limitaciones en relación a nódulos tiroideos de estirpe folicular. Estos últimos son diagnosticados en distintos centros por punción con aguja fina (PAF) como indeterminados, proliferaciones foliculares, estirpe folicular o neoplasia folicular<sup>1, 2, 5-10</sup>, constituyendo un dilema en el diagnóstico citológico al no poderse diferenciar procesos foliculares no neoplásicos de neoplásicos (adenomas - carcinomas). El riesgo de malignidad en este grupo de

Recibido: 1-VIII-2008

Aceptado: 16-IV-2009

**Dirección postal:** Dr. Marcelo Monteros Alvi, Av. Belgrano 1155, 4400 Salta, Argentina  
Fax: (54-0387) 4311736

e-mail: marmont@arnet.com.ar

lesiones varía en las distintas series de un 20 a 40%<sup>8-10</sup>, lo cual induce a un tratamiento quirúrgico inicial amplio, al no poder definir si este corresponde a una enfermedad hiperplásica, tumoral benigna o maligna.

Factores complementarios tales como resultados de centellograma, la ecografía, el perfil hormonal, tamaño del nódulo y edad, han sido considerados de valor en la interpretación de nódulos con proliferaciones foliculares o indeterminadas<sup>11-13</sup>.

La agrupación de indicadores diagnósticos relevantes permitiría definir el riesgo de neoplasia y la conducta a seguir en cuanto a su tratamiento.

El objetivo de este estudio fue determinar en nódulos tiroideos de estirpe folicular, si existe asociación entre las variables clínicas y los métodos diagnósticos preoperatorios, para definir riesgo de neoplasia y de carcinoma.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se analizaron 92 pacientes, 84 mujeres (91.3%) y 8 varones (8.7%) entre 15 y 55 años (promedio 44.85 ± 15.40) con bocios nodulares y diagnósticos citológicos de lesión folicular por PAF, operados en el Hospital Oñativia (Salta, Argentina) desde enero de 2002 hasta setiembre de 2006. La información se obtuvo de las Historias Clínicas.

Las variables consideradas fueron: edad del paciente, sexo y función tiroidea (nivel de TSH sérica). Se evaluó además tamaño, bordes, ecogenidad, calcificaciones, halo, centellograma y diagnóstico citológico de proliferación folicular de bajo o alto grado del nódulo. Las características citológicas que se consideraron para definir proliferación folicular de bajo grado fueron las de escasa celularidad con células foliculares en pequeños grupos cohesivos, patrón micro folicular, núcleos hipertróficos que presentaban leve anisocariosis, ocasionales nucleolos puntiformes y un fondo hemático con poco coloides. Las proliferaciones foliculares de alto grado se definieron por su abundante celularidad, patrón micro folicular roseoide, moderada a marcada anisocariosis, prominentes nucleolos, superposición celular y fondo hemático<sup>9, 10</sup>. En cuanto a la pieza quirúrgica, se consideró el diagnóstico anatómopatológico. Se evaluó el valor diagnóstico de las variables en relación a dos grupos, G 1: neoplasia –no neoplasia, y G 2: carcinoma (maligno)– no carcinoma (benigno).

El análisis estadístico se realizó considerando las medidas de tendencia central y dispersión, valor diagnóstico de una prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y certeza) y prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con nivel de significación establecido en  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

De los 92 pacientes incluidos en este estudio, 74 resultaron con diagnóstico histopatológico de neoplasia folicular (56 adenomas, 10 carcinomas papilares variante folicular y 8 carcinomas foliculares) y 18 no neoplásicos (bocios nodulares hiperplásicos-adenomatosos) (Tabla 1).

Respecto al diagnóstico citológico, el 57% las lesiones o proliferaciones foliculares (PF) fueron de alto grado, siendo los carcinomas en su totalidad de este tipo.

En el 83.3% de las hiperplasias nodulares benignas la PAF informó una PF de bajo grado. Ninguna de las PF de bajo grado resultó con diagnóstico de carcinoma.

Los resultados de las proliferaciones foliculares en relación a G 1 (neoplasia-no neoplasia) y G 2 (maligno-benigno) se muestran en la Tabla 2, donde puede observarse que el valor predictivo positivo (vp+) de las proliferaciones foliculares de alto grado en relación a neoplasia es de 0.94 y el valor predictivo negativo (vp-) de las proliferaciones foliculares de bajo grado en relación a enfermedad benigna es 1.

En cuanto a la ecogenidad, los nódulos hipocóicos se asociaron a neoplasias, mientras que la totalidad de los hiperecócicos (n = 17) fueron nódulos benignos, correspondiendo el 76.5% a hiperplasia nodular (Fig. 1).

Los resultados de la ecogenidad en relación a G 1 y G 2 se muestran en la Tabla 3, donde el vp+ de iso e hipocogenidad en relación a neoplasia es de 0.93 y el vp- de hiperecogenidad en relación a enfermedad benigna es 1.

Respecto a los bordes de los nódulos el 100% de los adenomas presentaron bordes regulares, mientras que el 72% de los carcinomas presentaron bordes irregulares (Fig. 2). Los resultados de los bordes en relación a G 1 y G 2 se muestran en la Tabla 4. Los bordes regulares e

TABLA 1.– Diagnóstico histológico de los nódulos foliculares, según diagnóstico citológico (n = 92)

Diagnóstico citológico	Diagnóstico histológico		
	% Adenoma (56)	% Carcinoma (18)	% Hiperplasia nodular (18)
PF bajo grado (40)	44.6 (25)	0	83.3 (15)
PF alto grado (52)	55.4 (31)	100 (18)	16.7 (3)
% Total	100	100	100

PF: proliferaciones foliculares

TABLA 2.– Valor diagnóstico de las proliferaciones foliculares

	G 1 (neoplasia - no neoplasia)	G 2 (maligno - benigno)
Sensibilidad	0.675	1
Especificidad	0.833	0.527
Certeza	0.815	0.619
Valor predictivo (+)	0.943	0.339
Valor predictivo (-)	0.384	1

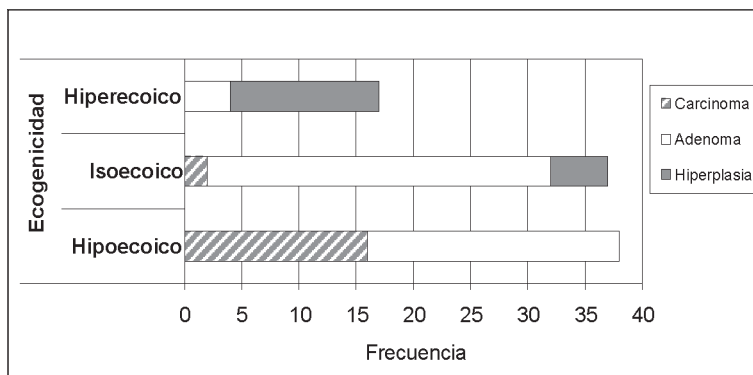


Fig. 1.- Nódulos foliculares estudiados por el diagnóstico según la ecogenicidad.

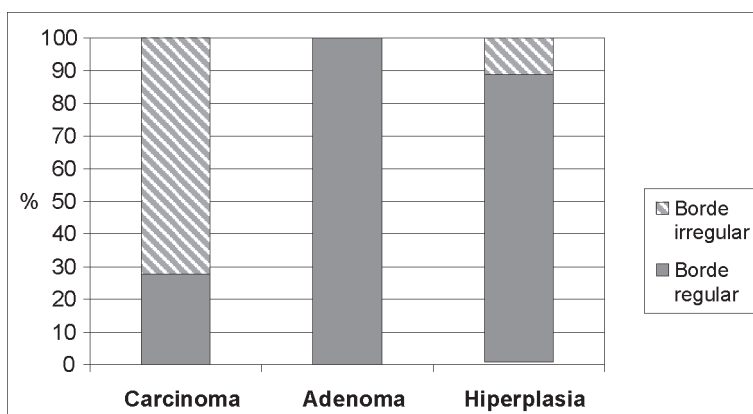


Fig. 2.- Porcentaje de nódulos foliculares clasificados por el tipo de borde, según diagnóstico histológico.

TABLA 3.- Valor diagnóstico de la ecogenicidad del nódulo.

	G 1 (neoplasia - no neoplasia)	G 2 (maligno- benigno)
Sensibilidad	0.932	1
Especificidad	0.891	0.229
Certeza	0.815	0.380
Valor predictivo (+)	0.932	0.240
Valor predictivo (-)	0.764	1

TABLA 4.- Valor diagnóstico de los bordes del nódulo

	G 1 (neoplasia - no neoplasia)	G 2 (maligno- benigno)
Sensibilidad	0.175	0.722
Especificidad	0.888	0.972
Certeza	0.315	0.923
Valor predictivo (+)	0.866	0.866
Valor predictivo (-)	0.207	0.935

irregulares para distinguir patología nodular maligna de benigna respectivamente, presentan una especificidad de 0.972 con una certeza diagnóstica de 0.923.

El análisis de la presencia o ausencia de halo en el nódulo reveló que el 88% no presentaron halo. En el 11.1% de los carcinomas se observó un halo completo.

En cuanto a la presencia de calcificaciones, se observaron sólo en el 10.8% de los nódulos, (microcalcificaciones en el 7.6% y macrocalcificaciones en el 3.2%). Las microcalcificaciones estuvieron presentes en el 17% del grupo de carcinomas y en el 5.4% de los nódulos benignos. Ninguno de los carcinomas presentó macrocalcificaciones.

Respecto a la función tiroidea, el 81.5% de los pacientes analizados fueron eutiroides, el 8.7% hipotiroideos y el 9.8% hipertiroideos.

Solamente 39 pacientes se estudiaron con centellograma, de los cuales el 67% de los nódulos hipocaptantes se asociaron a neoplasia y el 60% de los isocaptantes a no neoplasia o hiperplasia nodular. Todos los nódulos hipercaptantes (n = 7) tuvieron diagnóstico histológico de benignidad y la totalidad de los carcinomas (n = 7) se asociaron a nódulos hipocaptantes.

El tamaño de los nódulos osciló entre 8 y 138 mm, con un promedio de  $45.76 \pm 27.62$  mm.

Los nódulos neoplásicos se encontraron fundamentalmente en pacientes mayores de 20 años. La mitad de los pacientes masculinos y un 50% de pacientes menores de 20 años resultaron con diagnóstico de carcinoma, mientras que el porcentaje en pacientes femeninos y en pacientes mayores de 20 años fue de 16.7% y 18.9%.

## Discusión

La punción aspirativa presenta limitaciones para diferenciar procesos foliculares no neoplásicos (hiperplásicos-adenomatosos) de neoplásicos (adenomas-carcinomas)<sup>1, 2, 5, 6, 9, 10</sup>. Con el objetivo de diferenciar grupos de riesgo, en algunos centros se aplica un sistema de graduación que los divide en lesiones foliculares de tipo I, II y III<sup>9</sup> o proliferaciones foliculares de alto grado o bajo grado<sup>10</sup>. Este último sistema de graduación es el considerado en nuestro estudio.

En los resultados obtenidos, las proliferaciones foliculares de alto grado presentan un valor predictivo positivo de 1 para riesgo de neoplasia, de los cuales el 34% correspondieron a carcinomas. En contraposición, ninguna de las proliferaciones foliculares de bajo grado resultó con diagnóstico histológico de carcinoma, con valor predictivo negativo de 1, siendo el 61% adenomas. Estos resultados jerarquizan la división de las proliferaciones foliculares y asocian las de alto grado a neoplasia y carcinoma. Dichos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura, donde los carcinomas varían entre el 28 y el 39%<sup>6-8</sup> en grupos homólogos tales como Lesión Folicular tipo III o Neoplasia Folicular<sup>6, 7, 9</sup>.

En las características ecográficas, la ecogenicidad mostró marcadas diferencias entre nódulos neoplásicos *versus* hiperplásicos. Los nódulos hipoecogénicos fueron todos neoplásicos, presentado esta ecogenicidad el 89% de los carcinomas, cercana a la publicada por Capelli et al (2007) donde los carcinomas se asociaban en un 80.6% a nódulos hipoecogénicos<sup>11</sup>. En el otro extremo, ninguno de los nódulos hiperecogénicos fue carcinoma, predominando los nódulos no neoplásicos hiperplásicos con valor predictivo negativo de 1. Los nódulos isoeco-

génicos sumados a los hipoecogénicos presentaron alto riesgo de neoplasias (vp+ 0.93).

Con respecto al halo perinodular como signo de nódulo encapsulado, estuvo presente en bajo porcentaje en las neoplasias foliculares y ausente en nódulos benignos no neoplásicos. El halo en los carcinomas se relacionó con los 5 casos de la variante encapsulada mínimamente invasora folicular.

Los bordes o márgenes demostraron significancia en la sospecha de carcinoma, no así en relación a riesgo de neoplasia. Los bordes regulares se asociaron a nódulos benignos (vp- 0.935) y los irregulares a carcinomas en un 72%, superior al 52% comunicado por Capelli y col<sup>11</sup>.

En cuanto a la presencia de calcificaciones, fue baja en nódulos tiroideos. Las microcalcificaciones se asociaron más a carcinomas que a nódulos benignos, pero en un porcentaje del 17%, a diferencia de otros trabajos en la literatura donde su hallazgo se encuentra hasta en un 72.2% en los carcinomas diferenciados<sup>11</sup>. Esto se debería a que en nuestro estudio los carcinomas fueron proporcionales en número, tanto papilares como foliculares, en contraste a otros trabajos donde prevalen los carcinomas papilares que presentan frecuentemente microcalcificaciones. Es de resaltar la presencia de macrocalcificaciones sólo en nódulos benignos y en ningún carcinoma.

En el análisis general de los parámetros ecográficos, la hipo o isoecogenicidad resultó ser el marcador más representativo de riesgo de neoplasia que, asociado a los bordes regulares o irregulares, permitiría diferenciar enfermedad benigna de maligna respectivamente.

Todos los carcinomas con estudio de centellograma fueron nódulos hipocaptantes (fríos), hallazgos similares a los descritos en la literatura<sup>12, 13</sup>, a diferencia de lo que ocurrió en la mayoría de las nódulos hiperplásicos que fueron isocaptantes. Los nódulos hipercaptantes fueron todos benignos.

Los nódulos neoplásicos se encontraron fundamentalmente en pacientes mayores de 20 años. La mitad de los pacientes masculinos y de los pacientes menores de 20 años resultaron con diagnóstico de carcinoma, por lo que el género y la edad deben ser considerados como marcadores de riesgo de carcinoma en nódulos de estirpe folicular.

La función tiroidea y el tamaño nodular no representaron en nuestro estudio indicadores relevantes para diferenciar nódulos neoplásicos de no neoplásicos.

Si consideramos que la incidencia de nódulos tiroideos es del 4 a 10% en la población, siendo el 80% nódulos solitarios benignos, la mayoría adenomas y sólo el 4% carcinomas, de los cuales una mínima fracción de este grupo (15%) son diagnosticados por PAF como de origen folicular o indeterminados, resulta por lo tanto mínima la incidencia de carcinomas en este tipo de nódulos<sup>5, 14</sup>. En

nuestro grupo de estudio, sobre el total de diagnósticos citológicos de lesión o proliferación folicular, el 20% fueron carcinomas en bocios uninodulares, lo que implica que la mayoría de los nódulos con diagnóstico de proliferación folicular son benignos. Por lo tanto el hecho de poder definir en estos nódulos de estirpe folicular grupos con riesgo de neoplasia, nos facilitaría la planificación de tratamientos conservadores tales como nodulec-tomías, lobectomías o tiroidectomías subtotales en dichos nódulos sin sospecha de carcinoma, evitando tiroidectomías amplias innecesarias<sup>14</sup>.

En el análisis global de todas las variables en estudio, las que nos permitirían diferenciar nódulos tiroideos con riesgo de neoplasia folicular serían: diagnóstico de la PAF, ecogenicidad y centellograma. Nódulos tiroideos con diagnóstico de proliferación folicular de alto grado, iso e hipoecogénico e hipocaptantes al centellograma, presentarían riesgo de neoplasia. En nódulos con riesgo de neoplasia la sospecha de carcinoma estaría dada ante la presencia de bordes irregulares y microcalcificaciones, sexo masculino o edad menor de 20 años. La presencia de macrocalcificaciones e hipercaptación estarían a favor de nódulo de origen benigno.

**Conflictos de interés:** Los autores no tienen conflictos de interés a declarar.

## Bibliografía

1. Sack MJ. Fine Needle Aspiration of Thyroid: a Review. *Pathology case reviews*; 2: 226-34.
2. Guidelines of the Papapanicolaou Society of Cytopathology for the Examination of Fine – Needle Aspiration Specimens from Thyroid Nodules. *Modern Pathology* 1996; 6: 710-7.
3. Isaac G, M Roubicek. Cáncer de tiroides: experiencia hospitalaria en 20 años *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56:143-9.
4. González CC, Yaniskowski ML, Wyse EP, Giovannini AA, López MB, Wior ME. Cáncer de tiroides. Estudio descriptivo retrospectivo. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 526-32.
5. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12: 63-102.
6. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40: 223-38.
7. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111: 306-15.
8. 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.
9. Harach HR. Usefulness of fine needle aspiration of the thyroid in an endemic goiter region. *Acta Cytol* 1989; 33: 31-5.
10. Bobrown de Gagnete C. Biopsia con aguja fina de tiroides. Separata 2000 Química Montpellier.
11. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Q J Med* 2007; 100: 29-35.
12. Polyzos S, Kita M, Avramidis A. Thyroid nodules - Stepwise diagnosis and management. *Hormones* 2007; 6: 101-19.
13. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 433-9.
13. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002; 235: 656-62.

----

LA TAPA

**Carlos Chagas y Castro Silva** [dibujante]

Ilustraciones tomadas del artículo de Carlos Chagas: *Nova tripanozomiasis humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1 (2): 159-218. Ilustración superior, detalle de la *Estampa* [Lámina] 10, "Fig. 25-26. Flagelados adultos en *Callithrix* [macaco] inoculado con sangre humana y Fig. 27-28. Parásitos en sangre humana. Ilustración inferior, detalle de la *Estampa* 11. "Fig. 40-44. Formas esquizogónicas en pulmón de vertebrado". "Los dibujos fueron hechos con O. 5, Obj. 1/12, im. homog. Z. [Ocular 5 X, Objetivo 1/12, de inmersión homogénea en aceite, Zeiss] de preparados fijados con alcohol absoluto y coloreados con el proceso de Giemsa". El extenso artículo está impreso a doble columna, en portugués y alemán.