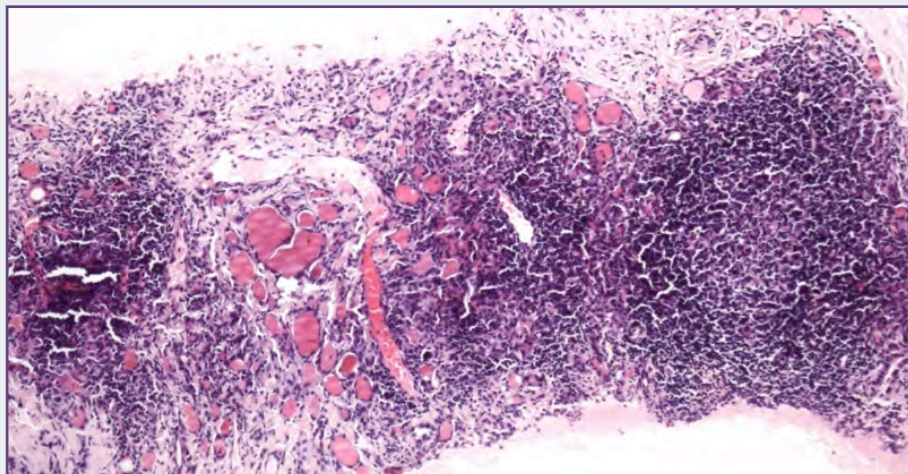


**Tesis Doctoral**

# **VALORACIÓN DE LA BIOPSIA CON AGUJA GRUESA, COMO TÉCNICA PRIMARIA DE ELECCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LA PATOLOGÍA NODULAR TIROIDEA**



**Miguel Paja Fano**

Directores: José Luis del Cura Rodríguez  
M<sup>a</sup> Beatriz Esparza Echevarría

**2017**



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea





# **Valoración de la biopsia con aguja gruesa**

como técnica primaria de elección  
en el diagnóstico histológico  
de la patología nodular tiroidea



# **Valoración de la biopsia con aguja gruesa**

como técnica primaria de elección  
en el diagnóstico histológico  
de la patología nodular tiroidea

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



---

# Agradecimientos

En primer lugar, quiero destacar a la persona que ideó la posibilidad de plasmar en esta tesis, todo el conocimiento adquirido a lo largo de más de una década sobre la biopsia tiroidea. Este radiólogo, y director de la tesis, pertenece a una estirpe de médicos que he tenido la enorme fortuna de conocer durante mi vida profesional, tanto en mi actual centro de trabajo como en la ya lejana época de mi residencia de formación como especialista en endocrinología y nutrición en la antigua Clínica Puerta de Hierro en Madrid. El Dr. José Luis del Cura se encuentra en ese selecto grupo de profesionales que transmiten pasión en su trabajo y te generan una motivación extra que es imprescindible para poder llevar a cabo cualquier labor de investigación, tan desvinculada habitualmente de la práctica profesional diaria. Su estímulo, ideas, correcciones y apreciaciones sobre el trabajo a realizar han sido imprescindibles, aunque ocasionalmente llegasen a ser descorazonadoras.

En segundo lugar, quiero agradecer a todos mis compañeros de trabajo diario en el Hospital, empezando por el recientemente jubilado jefe del servicio, el Dr. J. Ramón Elorza, de quien tantas cosas de medicina y otras artes he aprendido a lo largo de más de 20 años. Todos mis compañeros, residentes incluidos, han sido la principal fuente de material para esta tesis con su aportación diaria de pacientes, y además han logrado mantener durante todos estos años que hemos compartido un ambiente laboral que facilita enormemente el trabajo, pese a las dificultades ergonómicas y arquitectónicas de nuestro Servicio.

No puedo dejar de agradecer a los pacientes su paciencia y disposición para permitirnos aprender con ellos y de ellos, la mayor parte de las veces con agradecimiento añadido por su parte.

Es imposible obviar el papel de los patólogos en este trabajo. Ellos son a menudo los grandes olvidados, pero sin ellos, los demás médicos estaríamos ciegos. En particular, al Dr. José Ignacio López, *alma mater* de este proyecto con su



enorme capacidad para aceptar y llevar a buen puerto las ideas más atrevidas, y a la Dra. Aitziber Ugalde, siempre discreta pero infalible y dispuesta. Ha sido un placer, que espero poder seguir disfrutando, el haber trabajado con vosotros.

En las labores más ingratas, papeleos, gestiones y temas similares, ha sido imprescindible la ayuda de la Dra. Beatriz Esparza, codirectora de esta tesis, y sin cuyo auxilio, siempre disponible e inmediato, esta hubiera sido irrealizable. Por ello, mi más sincero agradecimiento.

En último lugar quiero agradecer a quienes me han enseñado lo que sé a lo largo de estos años, en particular a los doctores Tomás Lucas y Javier Estrada, endocrinólogos de Puerta de Hierro, que me alimentaron la pasión por esta especialidad que tan hábilmente me había inculcado el doctor Javier Salvador en mis años universitarios.

Finalmente, aunque han estado desde el principio presentes, mi más profundo amor a mi mujer y mis hijos, a quienes dedico esta tesis. Sin Isabel, Luis y Nerea, este trabajo no hubiera visto la luz sencillamente porque nada sería como es.

---

# Índice

Abreviaturas . . . . .	11
Capítulo I. Introducción . . . . .	13
Capítulo II. Objetivos . . . . .	23
Capítulo III. Hipótesis . . . . .	25
Capítulo IV. Material y método . . . . .	27
Pacientes estudiados . . . . .	27
Técnica de la BAG . . . . .	29
Procesamiento de la muestra . . . . .	33
Estudio histológico del espécimen de biopsia . . . . .	34
Cirugía . . . . .	39
Tratamiento estadístico . . . . .	41
Capítulo V. Resultados . . . . .	43
Descripción de la población del estudio . . . . .	43
PAAF simultánea. Comparativa . . . . .	45
Clasificación histológica de las BAG . . . . .	46
Nódulos con BAG repetidas . . . . .	48
BAG insuficientes . . . . .	50
BAG benignas . . . . .	53
BAG indeterminadas (tumores foliculares) . . . . .	59
BAG malignas (carcinomas) . . . . .	63
El grupo de pacientes operados . . . . .	66
Complicaciones . . . . .	69

---

Capítulo VI. Discusión.....	71
Categorización diagnóstica.....	75
PAAF y BAG simultáneas.....	76
BAG insuficientes.....	77
BAG benignas.....	79
BAG indeterminadas (tumores foliculares).....	82
BAG malignas (carcinomas).....	94
Validación quirúrgica de la BAG.....	95
Complicaciones.....	99
Limitaciones.....	101
Capítulo VII. Conclusiones.....	103
Capítulo VIII. Referencias.....	105
Anexo. Consentimiento informado.....	121

---

# Abreviaturas

AACE:	American Association of Clinical Endocrinologists; asociación americana de endocrinólogos clínicos.
AME:	Associazione Medici Endocrinologi; asociación italiana de médicos endocrinólogos.
ATA:	American Thyroid Association; asociación americana del tiroides.
AUS:	Atypia of Undetermined Significance; atipia de significado incierto.
AME:	sociedad de endocrinólogos italianos.
BAG:	biopsia automatizada con aguja gruesa.
BSRTC:	Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; consenso de Bethesda para clasificar la citopatología tiroidea.
CDT:	cáncer diferenciado de tiroides.
CCH:	carcinoma de células de Hürthle o carcinoma oncocitario.
CF:	carcinoma folicular.
CK19:	citoqueratina 19.
CMT:	carcinoma medular de tiroides.
CNB:	Core Needle Biopsy; biopsia automatizada con aguja.
CPT:	carcinoma papilar de tiroides.
CTPD:	carcinomas tiroideos pobremente diferenciados.
EDR:	estratificación dinámica de riesgo (para el carcinoma diferenciado tiroideo).
EET:	extensión extratiroidea.
ERT:	excelente respuesta terapéutica (libre de enfermedad estructural y bioquímica, en la EDR).
ETA:	European Thyroid Association; asociación europea del tiroides.
FLUS:	Follicular Lesion of Undetermined Significance; lesión folicular de significado incierto.
FN:	falso negativo.

FN/SFN:	Follicular Neoplasm/Suspect of Follicular Neoplasm; neoplasia folicu- lar/sospecha de neoplasia folicular.
FP:	falso positivo.
HBME-1:	Hector Battifora Mesothelial Antigen-1; antígeno mesotelial-1 Hector Battifora.
HUB:	Hospital Universitario de Basurto.
IHQ:	inmunohistoquímica.
LNAB:	(large needle aspiration biopsy) biopsias de gran aguja.
NCI:	National Cancer Institute; instituto nacional del cáncer (EEUU).
PAAF:	punción-aspiración con aguja fina.
RM:	resonancia magnética.
TC:	tomografía computadorizada.
TF:	tumor folicular.
TgS:	Tg estimulada (con supresión o con TSHr).
VC:	variante clásica del CPT.
VF:	variante folicular del CPT.
VN:	verdadero negativo.
VP:	verdadero positivo
VPN:	valor predictivo negativo
VPP:	valor predictivo positivo

## Capítulo I

---

# Introducción

La patología nodular tiroidea alcanza una elevada prevalencia en la población general y constituye un motivo de consulta creciente. Hasta el 67% de los individuos evaluados muestran la presencia de nódulos tiroideos según se recoge en las guías de la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) de 2009<sup>1</sup>.

Esta elevada prevalencia se debe en gran medida a la progresiva detección incidental en exploraciones cervicales por motivos no relacionados con el tiroides, principalmente las ecografías Doppler para la evaluación de los vasos carotídeos<sup>2</sup> y las tomografías computadorizadas (TC) o resonancias magnéticas (RM) cervicales por lesiones extratiroides<sup>3,4</sup>. Otra fuente de detección procede del gradual incremento en la disponibilidad de ecógrafos en los diversos niveles de asistencia sanitaria, que se traduce en la realización de numerosas exploraciones rutinarias sin sospecha previa de patología tiroidea.

De esta vasta cantidad de nódulos detectados, entre el 7 y el 16% serán finalmente etiquetados como malignos, una de las causas de la creciente incidencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en las últimas décadas<sup>1</sup>. En Corea del Sur, la inclusión de la ecografía cervical en las evaluaciones rutinarias de salud ha supuesto que en el periodo de 1993 a 2011 la incidencia de CDT se haya multiplicado por 15, con la consiguiente mayor demanda de intervenciones, riesgo de efectos secundarios e incremento de recursos dedicados al seguimiento<sup>5</sup>.

Debido a este incremento en la detección de nódulos tiroideos, se hace imprescindible disponer de técnicas diagnósticas precisas y eficientes que nos permitan diferenciar la naturaleza de los mismos y así limitar el abordaje quirúrgico a los pacientes con nódulos malignos, o potencialmente portadores de malignidad.

Hasta hace 30 años, la indicación quirúrgica por sospecha de malignidad se asentaba en criterios referentes a la palpación del tiroides (firmeza, adherencia e irregularidad), junto a la ausencia de captación del radioisótopo (usualmente Tecnecio-99) en el estudio gammagráfico. Actualmente, la citología obtenida por pun-

ción-aspiración con aguja fina (PAAF) constituye la técnica de referencia en el estudio del nódulo tiroideo, especialmente tras la generalización de su empleo desde la década de los 80<sup>6</sup>.

Martin y Ellis<sup>7</sup> en 1930 fueron los primeros en proponer el estudio de muestras de tejido tiroideo obtenidas por punción transcutánea, a semejanza con su aplicación previa sobre diversos órganos. Inicialmente se utilizaron técnicas de biopsia con anestesia local y pequeñas incisiones en la piel<sup>8</sup>. Desde finales de los años 70 se adoptó la técnica, menos cruenta, del aspirado citológico con aguja fina<sup>6</sup>, comúnmente abreviada como PAAF.

En 1977 Walfish y cols. propusieron el empleo simultáneo de la ecografía para mejorar el rendimiento diagnóstico de la PAAF<sup>9</sup>, y hoy en día se reconoce universalmente el empleo rutinario de la guía ecográfica como el método de elección para esta técnica<sup>10-12</sup>. El calibre de las agujas puede variar de 0,8 mm (21G) a 0,33 mm (29G), dependiendo de la vascularización, consistencia y tamaño del nódulo, siendo lo más habitual emplear las de 0,6 mm o 0,5 mm de calibre (23G o 25G, respectivamente).

La aspiración puede ser realizada con tracción manual o aprovechando la capilaridad de la propia aguja de punción<sup>13</sup>. Su realización por el endocrinólogo, patólogo o radiólogo, e incluso por un cirujano, puede influir en el rendimiento diagnóstico de la prueba. Las publicaciones avalan la experiencia y la práctica habitual del operador como el factor más relevante en su rendimiento<sup>14</sup>, así como la conveniencia del examen de la muestra «in situ» para corroborar su validez por un citopatólogo, o al menos por un citotécnico<sup>15</sup>.

La muestra citológica obtenida se estudia tras su fijación con alcohol o secado al aire y posterior tinción, y al menos debe incluir seis grupos con más de diez células bien preservados para considerarse válida<sup>16</sup>. El posterior examen microscópico de las células del aspirado permite etiquetar la muestra, y en consecuencia el nódulo, como benigno, maligno, indeterminado o inadecuado. Para esta clasificación las principales guías internacionales adoptan diferentes términos, y desde finales de la primera década del siglo XXI se destacan tres grandes grupos:

- El de la asociación americana del tiroides (ATA), consensuado en 2007 en una reunión llevada a cabo en Bethesda, de la que toma su nombre («Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology», BSRTC) que diferencia seis (I a VI) grupos diagnósticos. Es el de mayor aceptación global<sup>17</sup>.
- El del real colegio de médicos londinense (Royal College of Physicians of London) también data de 2007 y diferencia 5 clases de posibles diagnósticos (Thy-1 a Thy-5)<sup>18</sup>.
- El generado del consenso de la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE) con la asociación europea del tiroides (ETA) y la asociación de endocrinólogos italianos (AME) en 2010. También define cinco grupos muy similares a la del real colegio de médicos londinense (Class 1 a Class 5)<sup>19</sup>.

En todos los sistemas de clasificación, el primer grupo incluye las citologías insuficientes o inadecuadas para emitir un diagnóstico, el segundo las mues-

tras benignas, el tercero las de malignidad indeterminada (incluye dos grupos en BSRTC, III y IV), el anteúltimo los nódulos sospechosos de malignidad y el último (BSRTC VI, Thy-5 y Class 5), los nódulos con citología inequívocamente maligna. Esta gradación es paralela al creciente riesgo de detectar malignidad en caso de intervención quirúrgica y determina la actitud terapéutica subsiguiente. Se detalla en la tabla 1.

**Tabla 1**

Categorías diagnósticas más empleadas para las citologías tiroideas por PAAF y su equivalente de riesgo de malignidad

	AACE/ AME/ETA	BSRTC	Royal College	Riesgo malignidad
Insuficiente	Class 1	I	Thy-1	1-4%
Benigna	Class 2	II	Thy-2	0-3%
Atípica/ Indeterminada	Class 3	III AUS/FLUS IV FN/SFN	Thy-3	5-15% 15-30%
Sospechosa	Class 4	V	Thy-4	60-75%
Maligna	Class 5	VI	Thy-5	91-99%

AUS/FLUS: atipia de significado incierto /lesión folicular de significado incierto. FN/ SFN: neoplasia folicular/sospechoso de FN.

El consenso de Bethesda propone que una buena técnica de PAAF no debe generar más de un 10% de muestras insuficientes, esto es, con menos de seis grupos de más de 10 células foliculares. Las publicaciones reflejan una tasa de muestras inadecuadas en la PAAF entre el 10-15% de los casos, y en este contexto las guías sugieren la repetición de la PAAF (rPAAF). Dos estudios han demostrado que esta es diagnóstica en más de la mitad de los casos, concretamente en el 62% de 153<sup>20</sup> y en el 63% de 189 nódulos<sup>21</sup>. Ante dos muestras inadecuadas, el consenso recomienda plantear la cirugía diagnóstica<sup>18</sup>.

Se asume que las citologías incluidas como lesiones benignas van a incluir hasta un 3% de falsos negativos para malignidad, y por este motivo se debate la conveniencia de repetir la citología, con publicaciones que defienden la conveniencia de esta estrategia<sup>22</sup>, mientras que otras la cuestionan en base a su propia experiencia y su coste económico<sup>23</sup>. Hay autores que recomiendan la repetición de la PAAF únicamente en caso de variación ecográfica, pero tampoco se han consensado los parámetros para considerar un cambio como significativo. Otros sugieren su repetición como rutina, para aumentar la sensibilidad de la prueba en la detección de lesiones malignas<sup>22,24</sup>.



Se propone que las muestras categorizadas como atipia de significado indeterminado (AUS) o lesiones foliculares de significado incierto (FLUS en inglés), la categoría III del BSRTC, no deben incluir más del 7% de las muestras evaluadas por PAAF, y se asume que suponen un riesgo de malignidad entre el 5 y el 15%. La inclusión de una citología en este grupo está condicionada por una enorme variabilidad interobservador en la evaluación de las muestras citológicas<sup>25,26</sup>, con una tasa de concordancia diagnóstica entre citopatólogos tan baja como el 22% en la publicación de Jing y cols<sup>26</sup>. Para limitar esta tasa se plantean varias posibilidades: la evaluación de las muestras por un plantel de revisores<sup>27</sup>, limitar este diagnóstico para especialistas certificados<sup>28</sup>, la repetición de la PAAF (con un porcentaje de categoría III de nuevo en la segunda PAAF entre el 21,6% y el 48,6%<sup>29-32</sup>), y la aplicación de criterios citológicos muy estrictos<sup>33</sup>. Como consecuencia de ello, su incidencia varía en las series de diversos centros desde el 0,7% hasta el 27,2%<sup>33-35</sup> del total de aspirados citológicos. En consonancia con esta incidencia tan dispar según el patólogo, la tasa de malignidad es también muy variable, superando en algunas series el 50%, y habitualmente muy por encima del 5-15% propuesto en el BSRTC, como muestra el reciente metanálisis de Straccia y cols<sup>36</sup>. La actitud más extendida ante una citología indeterminada BSRTC III es la repetición de la PAAF.

La cuarta categoría del BSRTC (IV), incluida como subgrupo de la tercera en las otras clasificaciones (Thy 3b), hace mención a las neoplasias foliculares o las lesiones sospechosas de neoplasias foliculares (FN/SFN en su acrónimo inglés). Estas citologías, caracterizadas por el predominio de células foliculares con patrón microfolicular y escaso coloide, buscan identificar los nódulos que pudieran ser carcinomas foliculares, a diferencia de los categorizados como FLUS, que incluirían también carcinomas papilares, especialmente variantes foliculares<sup>37</sup>, aunque la distinción entre ambos grupos (FLUS y FN) es muy subjetiva y dependiente del criterio del patólogo. Las lesiones clasificadas como FN/SFN se pueden subdividir en neoplasias oncocitarias y no oncocitarias, en base al tipo celular que las compone. El riesgo de malignidad no parece ser idéntico, superior para las oncocitarias en algunos trabajos<sup>38</sup>, y a la inversa en otros<sup>39</sup>, pero siempre superior en las neoplasias foliculares como grupo respecto al riesgo de las citologías agrupadas como AUS/FLUS<sup>40-43</sup>. Ante el hallazgo de una citología de FN/SFN, el consenso propone la cirugía diagnóstica, usualmente una hemitiroidectomía.

Las citologías sospechosas de malignidad (BSRTC V) incluyen las que presentan cambios nucleares sutiles o focales sugestivos de carcinoma papilar, pero insuficientes para un diagnóstico firme, y las portadoras de imágenes citológicas muy sugestivas, pero no diagnósticas, de otras neoplasias malignas (linfomas, carcinomas medulares, etc.). Ante ellas se recomienda la cirugía, ya que incluyen malignidad en el 60-75 % de los casos.

Las citologías incluidas como malignas (BSRTC VI) conllevan la indicación quirúrgica de forma unánime, con una tasa de falsos positivos muy baja.

En general, la PAAF en manos experimentadas tiene una buena sensibilidad y especificidad, pero su mayor limitación proviene de las muestras inadecuadas para un diagnóstico (primer grupo), y de las categorizadas como indeterminadas (III y IV de BSRTC, Thy-3 y Class 3), que pueden alcanzar conjuntamente más de un tercio de las PAAF realizadas<sup>44</sup>.

Otras técnicas de estudio de los nódulos tiroideos desarrolladas durante el último cuarto del siglo XX fueron las biopsias manuales a través de una pequeña incisión cutánea con el empleo de sistemas de corte mediante Tru-cut o agujas de Silverman<sup>45</sup>, generalmente de calibres en torno a 15G (1,8 mm).

Estas técnicas se engloban en las denominadas biopsias de gran aguja (*large needle aspiration biopsy*, LNAB), y fueron particularmente promovidas por Carpi y cols. en numerosas publicaciones donde se evidenciaba su mayor precisión diagnóstica respecto a la PAAF<sup>46-49</sup>. El empleo de la técnica no se extendió por su dificultad técnica, especialmente en lesiones menores de 1,5 cm, y el mayor riesgo de complicaciones, particularmente hemorrágicas.

La aparición de los sistemas de biopsia tiroidea con dispositivos de disparo automatizados se inició en la década de los noventa<sup>50</sup>, con la denominación inglesa de «Core Needle Biopsy (CNB)» o «Core Biopsy», en contraposición a la LNAB. Se basan en los sistemas de biopsia que ya se empleaban para biopsias bajo control ecográfico en otros órganos, como la mama.

Estos sistemas de biopsia automatizada incluyen distintos instrumentos dependiendo del calibre de la aguja (de 16G a 21G), la superficie de corte, lateral o frontal, y la longitud del avance de la aguja, que puede ser variable en algunos modelos, permitiendo la selección de la profundidad de la biopsia.

Esta técnica se realiza en el tiroides siempre con guía ecográfica, ya sea mediante sistemas de guía adaptados al transductor del ecógrafo o con la técnica de manos libres, en la que la aguja se introduce desde uno de los laterales de la sonda y se mantiene paralela a la superficie del transductor con control visual.

La posterior fijación y estudio histológico de la muestra obtenida, permite un diagnóstico para el que todavía no se ha sistematizado una clasificación, aunque la mayoría de autores adoptan la misma consensuada en Bethesda (BSRTC) para las PAAF.

Su mayor seguridad y sencillez respecto a las técnicas de biopsia de gran aguja han posibilitado su relativa expansión, en particular a partir de las publicaciones en la revista científica *Radiology* de Taki y cols.<sup>51</sup> en 1997 y Screamon y cols. seis años después<sup>52</sup>. La primera demostraba la superioridad de la biopsia automatizada frente a la manual en 74 casos, y en la segunda se evaluaban los resultados de la técnica sobre 209 casos para llegar a las mismas conclusiones respecto a su eficacia diagnóstica y seguridad.

A partir de esas publicaciones pioneras, la biopsia automatizada de tiroides con aguja gruesa (BAG), ha sido objeto de análisis en numerosos artículos. Casi todas estas publicaciones hacen referencia a trabajos con esta técnica sobre nódulos previamente seleccionados por el resultado de una PAAF previa o el aspecto ecográfico, y a menudo se comparan con PAAF simultáneas. La mayor parte de

estas publicaciones destacan la superioridad de la BAG sobre la PAAF, tanto en el rendimiento como en la precisión diagnóstica. Incluso en las series que no encuentran ventajas significativas de la BAG respecto a la PAAF<sup>53</sup>, los autores sugieren su empleo en centros donde la PAAF muestre una elevada tasa de citologías insuficientes o no diagnósticas<sup>54,55</sup>.

Los análisis publicados comparando ambas técnicas (BAG y PAAF) sobre nódulos tiroideos, los podemos dividir según los grupos de diagnósticos citológicos con la clasificación BSRTC:

## 1. Citologías insuficientes (BSRTC I)

Varias publicaciones han abordado el papel de la BAG como segunda línea diagnóstica en estos nódulos. En la tabla 2 resumimos los datos de las que han comparado su rendimiento con el de la rPAAF, simultánea o secuencial.

**Tabla 2**

Rendimiento diagnóstico de la BAG frente a la PAAF repetida (rPAAF) en nódulos con una primera PAAF insuficiente

	Año <sup>Ref</sup>	PAAF previas	rPAAF (n)	BAG (n)	Ambas (n)	% Insuf rPAAF	% Insuf BAG	% Insuf ambas
Simultáneas	2008 <sup>56</sup>	2	713	225	225	8,7	3,4	3,4
	2008 <sup>57</sup>	1	81	81	81	34,6	8,6	2,5
	2012 <sup>58</sup>	1	90	90	90	53,0	23,0	13,0
	2012 <sup>59</sup>	1	64	64	64	28,1	1,6	1,6
Secuenciales	2013 <sup>60</sup>	1-4	187	155	155	17,6	1,3	1,3
	2014 <sup>61</sup>	1	180	180	—	40,0	1,1	—
	2014 <sup>62</sup>	1	389	125	—	33,2	2,4	—

Destaca la publicación de Lee y cols. referida a 1.496 nódulos con PAAF previa insuficiente<sup>62</sup>, en los que llevan a cabo 389 PAAF repetidas, 125 BAG y 89 cirugías directas por la clínica. De ellas, un tercio de las PAAF repetidas no son diagnósticas de nuevo, frente al 2,4% de las BAG, y la repetición de más PAAF no mejora estos resultados, apoyando la práctica de la BAG en estos casos.

Estos datos evidencian que el empleo de la BAG permite mejorar el rendimiento diagnóstico respecto a la repetición de la PAAF en nódulos con una primera PAAF insuficiente. Recientemente así lo han incluido en sus guías la alianza AACE/AME/ETA y el consenso italiano para la citología tiroidea<sup>63</sup>.

## 2. Citologías benignas (BSRTC II)

La aportación de la BAG en esta categoría diagnóstica citológica, únicamente ha sido evaluada en nódulos previamente seleccionados por alguna característica determinada.

El trabajo publicado por Ha y cols. sugiere una elevada precisión diagnóstica de la BAG en nódulos con una PAAF benigna previa seleccionados por su aspecto ecográfico sospechoso<sup>64</sup>. En esta publicación sobre 88 nódulos de esas características, la BAG pone en evidencia 28 neoplasias (27 carcinomas y un adenoma folicular), falsos negativos con la citología inicial. Además, aporta una explicación para el aspecto ecográfico sospechoso en nódulos benignos por la presencia de cambios degenerativos (fibrosis, calcificación...) que le dan el contenido hipoeicoico y heterogéneo.

De modo análogo, una reciente publicación de Yi y cols. compara el resultado de la PAAF frente a la combinación de PAAF y BAG en nódulos seleccionados por presentar macrocalcificaciones<sup>65</sup>. En este contexto, encuentran que la adición de la BAG a la PAAF reduce los diagnósticos no concluyentes, aumenta la sensibilidad y la especificidad para detectar nódulos malignos, lo que permite reducir las indicaciones erróneas de cirugía.

## 3. Citologías indeterminadas (BSRTC III/IV)

Es en nódulos con citologías incluidas en la categoría BSRTC III donde la BAG ha probado su superioridad frente a la repetición de la PAAF en numerosos trabajos<sup>59,66-68</sup>. Así lo refleja la publicación de Park y cols. comparando ambas técnicas<sup>67</sup>; y especialmente en las dos publicaciones de Na y cols. sobre 161 y 158 nódulos categorizados como AUS/FLUS en una primera PAAF<sup>59,66</sup>. En ellos, la BAG demuestra una menor tasa de resultados insuficientes y segundas AUS/FLUS, además de una mayor precisión diagnóstica para detectar malignidad respecto a la PAAF repetida, particularmente en las muestras con atipia nuclear. A esta misma conclusión llegan Choi y cols. en su publicación sobre 191 nódulos<sup>69</sup>.

La eficacia diagnóstica de la BAG sobre nódulos con citología BSRTC IV en una PAAF previa, ha sido publicada por Nasrollah y cols. en un estudio sobre 40 casos donde evidenciaba la mayor sensibilidad de la BAG para diferenciar entre verdaderas neoplasias, malignidad y lesiones benignas no encapsuladas<sup>70</sup>. Otros estudios han demostrado la mayor precisión diagnóstica de la BAG sobre la PAAF cuando comparan los resultados quirúrgicos en series de nódulos con este diagnóstico por ambas técnicas. En concreto, Yoon y cols. demostraron una precisión diagnóstica para malignidad superior en este grupo (57,9% versus 28%) cuando el diagnóstico es por BAG frente al obtenido por PAAF, lo que permite reducir las cirugías innecesarias<sup>71</sup>. De forma similar, Min y cols. encuentran superior la BAG para detectar verdaderas neoplasias, aunque no hallan diferencias significativas respecto a la tasa de malignidad (48% vs 46%) entre las muestras de PAAF y de BAG clasificadas como BSRTC IV<sup>72</sup>.

#### 4. Citologías sospechosas de malignidad (BSRTC V)

El papel de la BAG frente a la PAAF en este grupo diagnóstico, queda reflejado en el trabajo de Hakala y cols. que comparaba la BAG frente a la PAAF, ambas intraoperatorias, en nódulos intervenidos por PAAF sospechosa de malignidad, y encuentran una mayor sensibilidad de la BAG para malignidad frente a la PAAF (61% vs 22%)<sup>73</sup>. Hahn y cols. publicaron también la neta superioridad de la BAG sobre la PAAF en nódulos sospechosos de malignidad, especialmente en carcinomas papilares y linfomas<sup>68</sup>.

#### 5. Citologías malignas (BSRTC VI)

No hay trabajos que comparen la realización de BAG sobre nódulos con este diagnóstico citológico por razones obvias.

Pese a estas evidencias científicas, la BAG de tiroides apenas se utiliza en la práctica clínica habitual, a diferencia de su empleo en otros órganos. Posiblemente esto se deba a múltiples razones: las complicaciones técnicas derivadas de la dificultad de biopsiar un blanco pequeño en una zona anatómica con estructuras vasculares y nerviosas muy próximas, la posible falta de experiencia de los facultativos que lo realizan, el miedo al sangrado derivado del empleo de una aguja de mayor grosor que la empleada en la PAAF, y, posiblemente, la propia inercia de la práctica habitual de la PAAF. Sin embargo, los estudios publicados no confirman esta impresión, con tasas de tolerancia y complicaciones de la BAG muy similares a las de la PAAF<sup>74-76</sup>.

Debido a esta restricción en su empleo, el beneficio potencial de la BAG como prueba inicial en el estudio de la patología nodular tiroidea, no ha sido apenas analizado hasta la fecha. Únicamente la publicación inicial de Taki y cols.<sup>51</sup>, dos artículos con pacientes previamente seleccionados por el aspecto ecográfico de los nódulos<sup>77,78</sup> y un reciente artículo coreano sobre 632 pacientes sin PAAF previa<sup>79</sup>, han analizado este aspecto.

En nuestro centro, la PAAF convencional hasta mediados de los años noventa se llevaba a cabo guiada con la palpación por el propio citopatólogo, como sugería entonces la literatura publicada<sup>14,15</sup>. Ante la limitación para evaluar nódulos de localización menos accesible o de menor tamaño, y el porcentaje de muestras no diagnósticas, común con el de las series de referencia<sup>80</sup>, se adoptó progresivamente la PAAF por guía ecográfica a partir de 1995, acorde a las recomendaciones recogidas en la literatura<sup>10,11,81-83</sup>. Esta técnica la realizaba el servicio de radiodiagnóstico, con el apoyo de un citotécnico, pese lo cual se mantuvo un elevado porcentaje de muestras insuficientes con la PAAF en los años siguientes, fundamentalmente por la intensa contaminación hemática y el escaso material folicular valorable. Esta limitación conducía a la frecuente repetición de la PAAF, con el consiguiente consumo de recursos humanos y materiales, y a menudo sin éxito tampoco en la segunda citología<sup>20,21,83</sup>.

A sugerencia del propio servicio de radiodiagnóstico de nuestro hospital, en octubre de 2005 se inició la realización de biopsias con aguja gruesa y dispositivo de disparo automático, a semejanza de las biopsias que se llevaban a cabo en mama e hígado desde hacía años, y en adenopatías cervicales, vecinas anatómicas del tiroides. Tras comprobar el mayor rendimiento diagnóstico de la BAG en un estudio piloto, la técnica se adoptó como prueba diagnóstica de rutina.

En ese estudio piloto, se asignaron aleatoriamente de forma secuencial los nódulos en la técnica a realizar, con distribución 1:1, de modo que a la práctica de una PAAF, fueran cuales fueran las características del nódulo, le sucedía una BAG en el siguiente nódulo citado para estudio, a éste una PAAF en el siguiente y así sucesivamente. El estudio se realizó de forma prospectiva entre enero de 2006 y junio de 2007 sobre los pacientes que acudieron a realizarse punciones de nódulos tiroideos guiadas por ecografía. Los pacientes fueron asignados a la realización de BAG o PAAF por parte del personal administrativo, desconocedor de la naturaleza de lesión cuya punción se había solicitado. Las BAG se realizaron con agujas automáticas de corte frontal y longitud variable entre 11 y 33 mm<sup>84</sup>, con las que se tomaban entre 1 y 3 muestras del nódulo; y las PAAF con agujas de calibre 22G (0,8 mm), con las que se tomaban un máximo de cinco muestras citológicas de cada nódulo. En los casos de punción con aguja fina, un citotécnico en la sala de ecografía intervencionista certificaba la idoneidad de la muestra.

Se puncionaron un total de 737 pacientes (86 hombres y 651 mujeres) de entre 13 y 86 años (media: 56), y en 302 casos existía ya una punción previa. En 394 de los pacientes, las lesiones eran múltiples, biopsiando más de un nódulo en 96 de ellos. Los nódulos biopsiados midieron entre 10 y 80 mm. A posteriori se intervinieron 96 pacientes, de los cuales, 36 presentaron lesiones malignas y 60 benignas.

En 360 pacientes se realizó la técnica PAAF, obteniéndose muestra insuficiente en 108 (30%) y diagnóstico de malignidad en 6 de 17 lesiones diagnosticadas finalmente como malignas, resultando una sensibilidad del 35% y una especificidad del 99%. Se diagnosticaron como benignos 246 de los 343 tiroides considerados finalmente como benignos por cirugía o seguimiento.

En 377 pacientes se realizó BAG, obteniéndose muestra insuficiente en 17 (4,5%) y diagnóstico de malignidad en 15 de las 19 lesiones diagnosticadas finalmente como malignas, alcanzando una sensibilidad del 79% y una especificidad del 100%. Se obtuvieron 345 resultados de benignidad en los 358 tiroides catalogados finalmente como benignos.

No se observaron más complicaciones en la BAG con respecto a la PAAF.

Se concluyó con este estudio piloto que la BAG guiada por ecografía era significativamente más eficaz que la citología mediante PAAF en el estudio de los nódulos tiroideos en términos de porcentaje de pruebas no válidas y sensibilidad, con una especificidad similar de ambas técnicas. El estudio se presentó en el congreso nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica del año 2008<sup>85</sup>. A partir de este estudio se instauró la práctica de la BAG como técnica de rutina en nuestro centro.

El análisis de los resultados obtenidos durante diez años de empleo de la BAG como primera técnica de estudio del nódulo tiroideo en lugar de la PAAF, constituye el contenido de este trabajo.

## Capítulo II

---

# Objetivos

### Principal

---

Evaluar la eficiencia de la BAG como prueba diagnóstica inicial en la evaluación de los nódulos tiroideos.

### Secundarios

---

- A. Comparar los resultados obtenidos en las biopsias mediante la BAG, con los publicados en la literatura científica para la PAAF, la proporción de biopsias insuficientes y los valores predictivos positivo y negativo de los diagnósticos indeterminados con ambas técnicas.
- B. Proponer un sistema de categorización diagnóstica para las muestras obtenidas mediante la BAG.
- C. Proponer una estrategia de manejo y seguimiento de los nódulos en base al resultado obtenido mediante la BAG.





## Capítulo III

---

# Hipótesis

La biopsia automatizada con aguja gruesa (BAG) es una técnica de alta eficacia diagnóstica y baja morbilidad en el diagnóstico de la patología nodular tiroidea. Reúne una elevada tasa de resultados definitivos y una óptima correlación con los resultados de la cirugía, con una baja tasa de complicaciones, por lo que puede usarse como método diagnóstico de segunda e incluso de primera línea en el estudio del nódulo tiroideo.



## Capítulo IV

---

# Material y método

### Pacientes

---

Se han revisado de forma retrospectiva en el Hospital Universitario de Basurto (HUB), los registros del servicio de radiología y de la actividad quirúrgica sobre tiroides en el periodo desde el 1 de octubre de 2005 al 1 de octubre de 2015. Para la obtención y procesamiento de los datos se solicitó y obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Centro.

El Hospital Universitario de Basurto, es un centro público de tercer nivel que presta asistencia a 360.000 habitantes del entorno urbano de Bilbao.

Se incluyeron en el estudio todas las biopsias con aguja gruesa (BAG) realizadas en la unidad de ecografía intervencionista del HUB. Los registros de esta unidad se recogían diariamente en soporte de papel, y desde enero de 2008 con soporte informático en una base de datos creada por el propio servicio para dicho registro, usando el programa MS Access (Microsoft, Seattle, Estados Unidos).

En dichos registros consta el número de historia de cada paciente, nombre y apellidos, edad y género, instrumento empleado, número de procedimientos, además de la aparición de incidencias o complicaciones. Todos los procedimientos tienen además su correspondiente informe recogido en soporte informático y accesible a través del sistema informático hospitalario o historia clínica electrónica del hospital a partir de su número de historia clínica hospitalaria. En dicho informe consta la apariencia ecográfica del tiroides evaluado, con descripción detallada de su contenido y características del nódulo o nódulos puncionados.

Los pacientes procedían de varios departamentos pertenecientes al HUB, habitualmente de las consultas de endocrinología, donde habían acudido remitidos desde su médico de atención primaria o desde otro servicio hospitalario ante el hallazgo clínico o radiológico de uno o varios nódulos tiroideos. Con menor frecuencia eran remitidos del servicio de otorrinolaringología o del de medicina interna. En contadas ocasiones, la solicitud provenía de pacientes hospitalizados en los que se había identificado el nódulo durante el ingreso.

En el área sanitaria de Bilbao, el procedimiento establecido ante el hallazgo de patología tiroidea por el médico de asistencia primaria o por cualquier otro especialista es que sea remitido al servicio de endocrinología para su valoración. En esos casos, el paciente es explorado mediante palpación cervical cuidadosa por el endocrinólogo, historiado y remitido al servicio de radiodiagnóstico para ser evaluado ecográficamente. Ante la presencia de lesiones con criterios para ser biopsiadas, se remite al paciente a la unidad de ecografía intervencionista.

En todos los casos el paciente firmó un consentimiento informado previo a la prueba (Anexo).

### **Valoración prepunción**

En la unidad de ecografía intervencionista se realizaba, antes de la biopsia, una nueva ecografía llevada a cabo por uno de los tres miembros de la sección de radiología intervencionista (Dr. José Luis del Cura, con más de 10 años de experiencia en técnicas de biopsia con guía ecográfica al inicio del estudio; Dra. Rosa Zabala, con 3 años de experiencia al inicio del estudio; Dra. Igone Korta, que se incorporó al equipo en los últimos siete años, tras finalizar su formación de radiología con capacitación específica en ecografía intervencionista).

La ecografía se realizó empleando transductores lineales de 7-12 MHz, en diferentes equipos; ATL-HDI 2500, 5000, IU11, IU22, (Philips, Best, Holanda).

La ecografía diagnóstica previa a la punción, se realizaba con el paciente posicionado en decúbito supino e hiperextensión cervical. En esta nueva ecografía se reevaluaba la lesión cuya biopsia se había solicitado y se exploraba de nuevo el tiroideo para valorar otras posibles lesiones. Se consideraban el número de lesiones tiroideas, el tamaño y las características ecográficas de las mismas, tanto en modo B (bidimensional) como mediante Doppler color y Doppler pulsado, para estudiar su vascularización. Se comparaba con exploraciones previas, para valorar posible crecimiento, cambio en las características ecográficas o nódulos de nueva aparición.

Para seleccionar las lesiones a biopsiar, el radiólogo seguía la solicitud del facultativo remitente, aunque en ocasiones no realizaba la biopsia o biopsiaba además otras lesiones que se consideraban sospechosas en esta nueva evaluación. Prevalecía el criterio del radiólogo, basado en los datos ecográficos, para decidir el o los nódulos a puncionar.

En el caso de nódulos únicos, se biopsiaban los nódulos sólidos mayores de 10 mm, o los menores de este tamaño cuando reunían alguna característica de sospecha ecográfica, específicamente una marcada hipocogenicidad, microcalcificaciones, mayor altura que anchura en la sección transversal ecográfica, borde polilobulado o mal delimitado (aspecto infiltrativo), marcada vascularización central o una adenopatía de aspecto sospechoso en vecindad. En este último caso también se biopsiaba la lesión ganglionar, que era considerada sospechosa cuando mostraba un diámetro menor aumentado, aspecto quístico, microcalcificaciones, vascularización anómala o alteraciones de la morfología.

Se consideraron criterios de exclusión para realizar la BAG, los nódulos esponjosos menores de 20 mm con ausencia de vascularización, y los quistes puros, que recibieron una PAAF como técnica diagnóstica.

Los nódulos de contenido mixto mayores de 15 mm se biopsiaron dirigiendo la biopsia a la porción sólida del nódulo, particularmente al área que tuviera menor ecogenicidad, calcificaciones u otra característica ecográfica de riesgo. Los nódulos de predominio quístico mayores de 20 mm se biopsiaron cuando presentaban una porción sólida.

En el caso de bocio con múltiples nódulos, el radiólogo tomaba la decisión acerca del o los nódulos a pinchar en base a sus características ecográficas individuales, de modo que se llegaron a puncionar dos y hasta tres nódulos en el mismo paciente en una sesión.

Los nódulos con resultados insuficientes o indeterminados fueron biopsiados por segunda vez a criterio del clínico responsable en base a los datos facilitados por el radiólogo y el patólogo, y la restante información analítica y radiológica disponible (presencia de autoinmunidad, función tiroidea y aspecto gammagráfico). En algunos nódulos con biopsia inicial benigna se repitió la BAG, fundamentalmente por 4 razones:

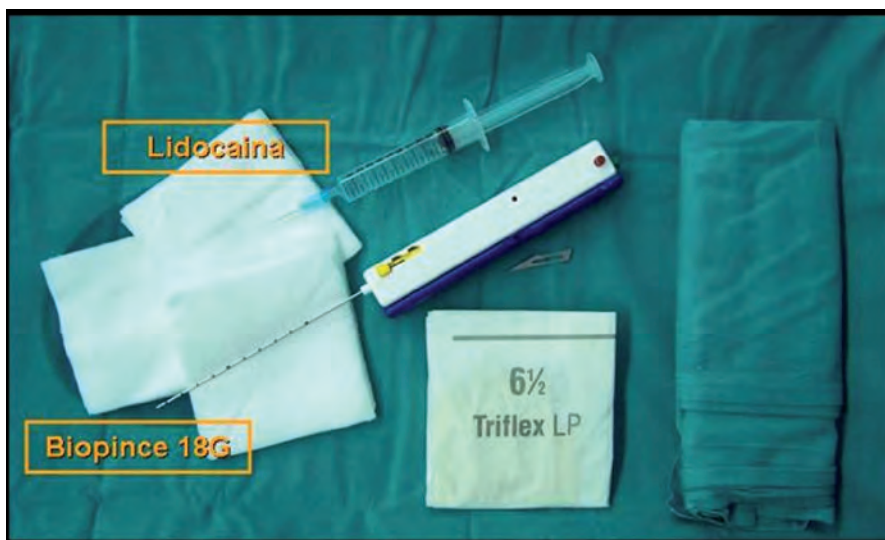
- Aspecto ecográfico sospechoso: en nódulos de muy baja ecogenicidad, mal delimitados o con microcalcificaciones.
- Crecimiento del nódulo biopsiado o variación en su aspecto ecográfico, habitualmente aumento de la porción sólida o aparición de calcificaciones.
- Demanda del propio paciente.
- Inercia diagnóstica derivada de la PAAF, ya que en el centro hospitalario era práctica habitual una segunda citología de los nódulos con una primera benigna. Este fenómeno se produjo, casi exclusivamente, los primeros años del empleo de la BAG.

## Técnica de la BAG

Tras decidir el nódulo o los nódulos a biopsiar, se planificaba el abordaje más adecuado. Previamente a la biopsia, se anestesiaba localmente la zona con 5 cc de Lidocaína al 1%, manteniendo en todo momento correctas normas de asepsia.

Las biopsias se realizaron con la técnica de manos libres bajo control ecográfico, llevada a cabo por uno de los tres miembros de la sección de radiología intervencionista antes mencionados. En ocasiones la biopsia era llevada a cabo por un especialista en formación, pero siempre bajo la supervisión directa de uno de los 3 miembros referidos, y teniendo un control estricto del recorrido de la aguja a lo largo de todo el procedimiento y del resultado de la biopsia.

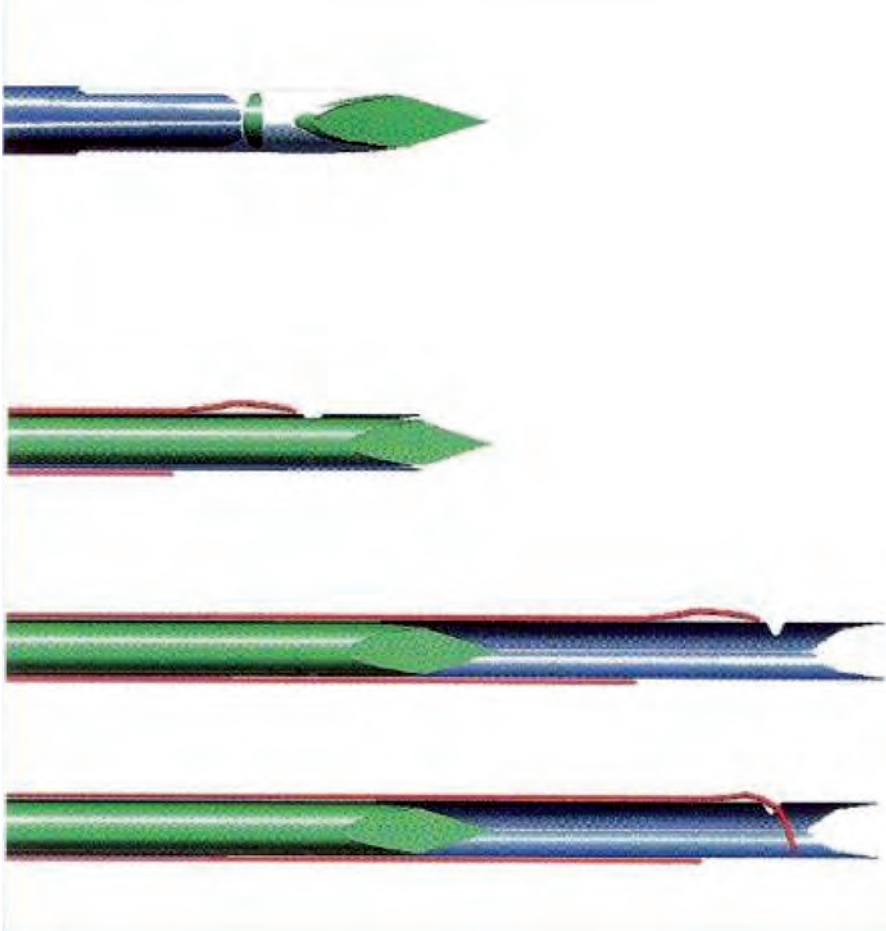
La punción se realizó con una pistola automática marca Biopince (Angio-tech, Vancouver, Canadá) con una aguja de calibre 18G (1,2 mm) (Figura 1). Esta aguja obtiene una muestra por avance, mediante corte frontal, y la muestra ocupa la totalidad del calibre interior de la aguja, lo que permite obtener muestras más gruesas que las agujas de corte lateral. Asimismo, permite realizar avances de tres longitudes diferentes 13, 23 o 33 mm, permitiendo elegir el tamaño de la muestra.



**Figura 1**

Material empleado en la realización de la BAG.

La vía de acceso al nódulo fue preferentemente transístmica, dirigiendo la punta de la aguja al borde de la lesión a biopsiar, tras lo cual se dispara la cánula externa de la aguja, que avanza la distancia prefijada, progresando siempre desde tejido sano, para muestrear la zona de transición entre el nódulo y el tejido sano. La cánula externa avanza y corta un fragmento cilíndrico de tejido que queda en su interior y se recupera para su estudio histológico (Figura 2).

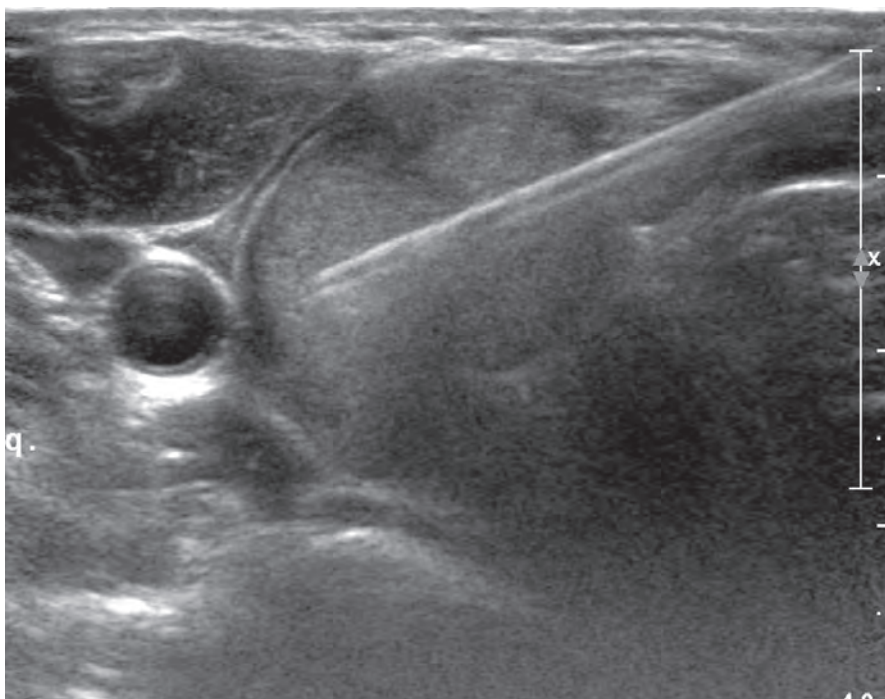
**Figura 2**

Esquema del mecanismo de captura de la muestra histológica

Siempre que la situación clínica lo permitía, se retiraba la antiagregación desde cinco días antes de la prueba, a los pacientes que la tenían prescrita, para limitar el riesgo de hemorragia.

Como regla, se obtuvieron dos muestras de cada nódulo evaluado con sendas punciones (Figura 3). En los casos en que la inspección visual de la muestra evidenció un material muy escaso, la punción se repitió. Esto, con ser muy infrecuente, hizo que se llegaran a realizar hasta 4 biopsias consecutivas sobre algún nódulo de forma excepcional. Igualmente, se realizó una sola toma de muestra en algunos nódulos homogéneos y de gran tamaño que permitían una muestra única de hasta 33 mm mediante la elección de la excursión de la aguja.





**Figura 3**

Imagen de la cánula disparándose en el interior del nódulo

En el caso de nódulos de predominio quístico, previamente se vaciaban con una aguja de calibre 22G, y posteriormente se tomaba una biopsia de la porción sólida residual.

Al finalizar el procedimiento, se realizaba una compresión local y se remitía al paciente a su domicilio. En caso de evidenciarse hematomas u otras complicaciones, permanecía en control hasta resolver o controlar la situación.

De todos los pacientes se registraron las siguientes características, según lo especificado en el informe de la ecografía:

- Género y edad del paciente en el momento de la biopsia, junto al año de realización.
- Aspecto global del bocio evaluado: uninodular si no se apreciaban nódulos superiores a los 5 mm además del evaluado, multinodular si los había, o difuso en caso de no haber nódulos bien definidos.
- Tamaño del nódulo en milímetros, considerando como tal su diámetro mayor, aunque podía no coincidir con el trayecto de la aguja.
- Ubicación del nódulo puncionado, dividida en derecha, izquierda o ístmica.

- Contenido del nódulo, categorizado en 3 grupos: quístico, si más del 75% del nódulo era de contenido líquido; sólido, si más del 75% del nódulo era sólido; y mixto, para nódulos con contenido líquido ocupando entre el 25 y el 75% del volumen total del nódulo.
- Ecogenicidad del nódulo (de la porción sólida en los nódulos parcialmente quísticos), clasificada como isoecoica cuando era similar a la del tejido tiroideo circundante, e hiperecoica o hipoecoica cuando la densidad ecográfica era superior o inferior a la del resto de la glándula. Los nódulos con diferentes densidades se clasificaban como mixtos.
- Complicaciones acaecidas como consecuencia de la biopsia, registrando su aparición, descripción y seguimiento a través de la historia clínica del paciente.
- Resultados del análisis histológico de la biopsia, clasificados como insuficientes, benigno, indeterminado, o malignos.
- Resultados de la cirugía en los casos en los que la biopsia precedió a una tiroidectomía. Recogimos el tipo de intervención, el resultado anatomopatológico quirúrgico del nódulo biopsiado y la presencia de carcinomas incidentales, definidos como los ubicados fuera del nódulo biopsiado en el tiroides operado.
- Resultado del seguimiento de los nódulos biopsiados y no intervenidos. A través de los datos recogidos por el médico endocrinólogo responsable en la mayor parte de los casos, con evaluación de las imágenes ecográficas y las anotaciones clínicas. En cada apartado de los grupos histológicos se detalla el número y porcentaje de los pacientes perdidos, considerando como tal los que no tienen al menos dos años de seguimiento.

## Procesamiento de la muestra obtenida por BAG

Usualmente se obtenían dos cilindros por nódulo a estudiar, que se enviaban inmediatamente en un tubo conteniendo 15-20 cc de suero salino previamente enfriado, para evitar la autólisis del tejido, al laboratorio de anatomía patológica para su procesamiento y estudio. Tras su recepción, los cilindros de tejido se fijaban en formalina e incluían en parafina. Sobre el bloque tisular se realizaban cortes con el micrótopo desde el inicio y se teñían con hematoxilina-eosina, dejando dos o tres cortes sin teñir para poder hacer estudios de inmunohistoquímica cuando eran precisos. Además, se realizaba un cito-centrifugado del líquido de transporte, para obtener potencial información adicional.

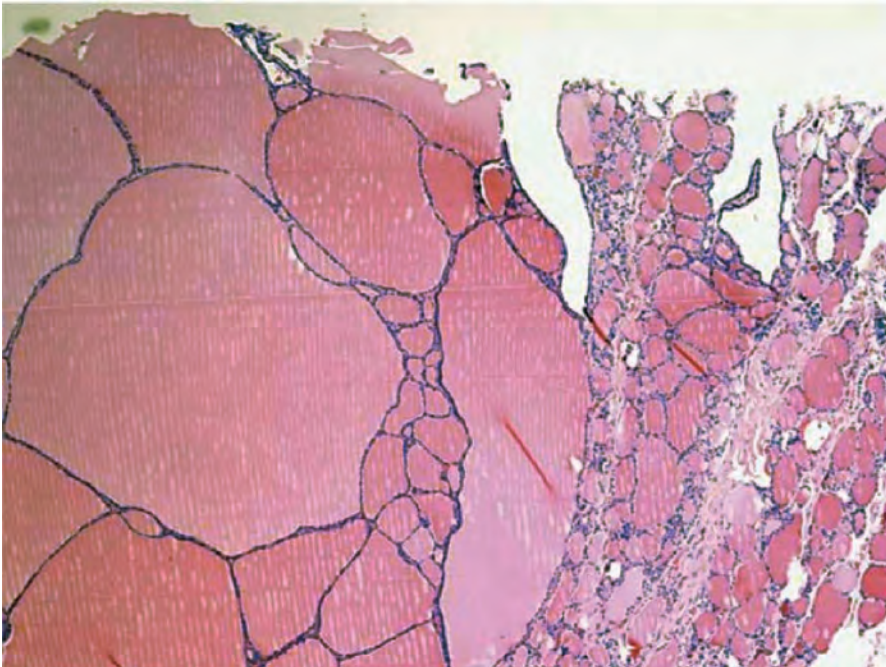
Posteriormente, y debido a cambios en el equipamiento del servicio de anatomía patológica, los cilindros se enviaron en formol, no realizándose citología del líquido de transporte de forma rutinaria.

## Estudio histológico del espécimen de biopsia

En la mayoría de los casos evaluados, el estudio fue llevado a cabo por uno de los dos patólogos encargados de la patología tiroidea en estos diez años en el HUB, el Dr. Jose Ignacio López y la Dra. Aitziber Ugalde, ambos con más de diez años de experiencia en patología tiroidea al inicio del estudio. El examen por otros patólogos de la plantilla del centro ocurrió puntualmente en periodos de vacaciones o en ausencia de los habituales.

Dado que no existe una clasificación de consenso para las BAG como existe para las PAAF, se creó una clasificación adaptada. Los resultados del análisis histológico de la biopsia, se clasificaron en cuatro grandes grupos<sup>86</sup>:

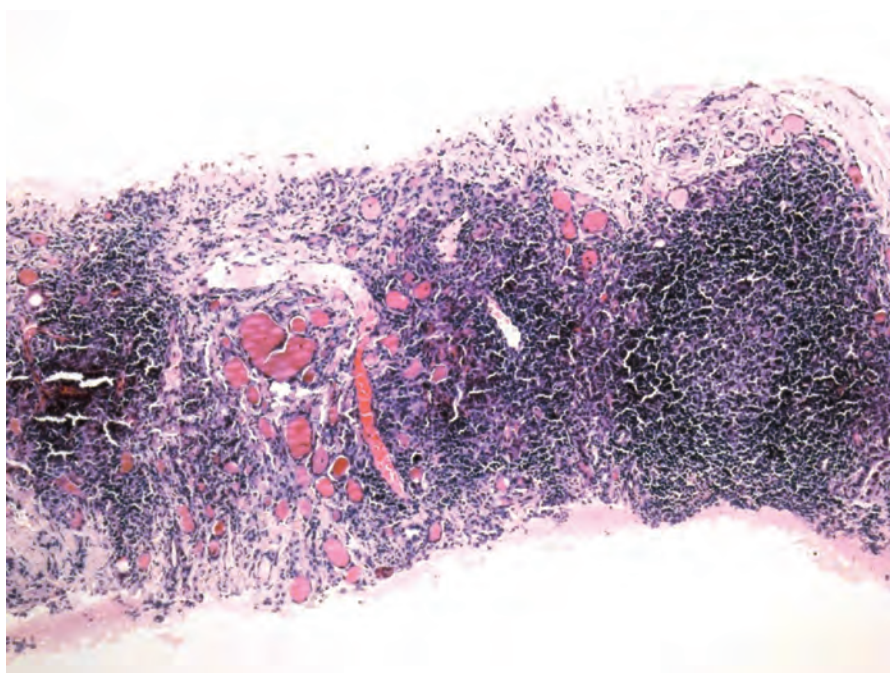
- *Insuficientes*: cuando las muestras no reunían suficiente población folicular para realizar un diagnóstico a criterio del patólogo. Podía deberse a la ausencia de muestra tiroidea por fallo en la toma o en su procesamiento. También se incluyeron en este grupo las muestras con tejido muy escaso por la naturaleza del nódulo (en los densamente fibrosados o calcificados), así como las muestras que contenían únicamente tejido tiroideo normal, interpretado como un fallo técnico en la toma.



**Figura 4**

Muestra de tejido hiperplásico, con folículos de tamaño variable y epitelio aplanado

- *Benignos*: incluían las lesiones diagnosticadas como hiperplasias, caracterizadas por contener folículos de morfología y tamaño variable, con o sin fibrosis (Figura 4); las diagnosticadas como tiroiditis, caracterizadas por incluir un infiltrado inflamatorio, bien de tipo linfoide en las tiroiditis linfocitarias o de Hashimoto (Figura 5), o con infiltrado polimorfonuclear y células multinucleadas en la tiroiditis subaguda de De Quervain, y también las lesiones con el aspecto fibroso característico de la tiroiditis de Riedel.

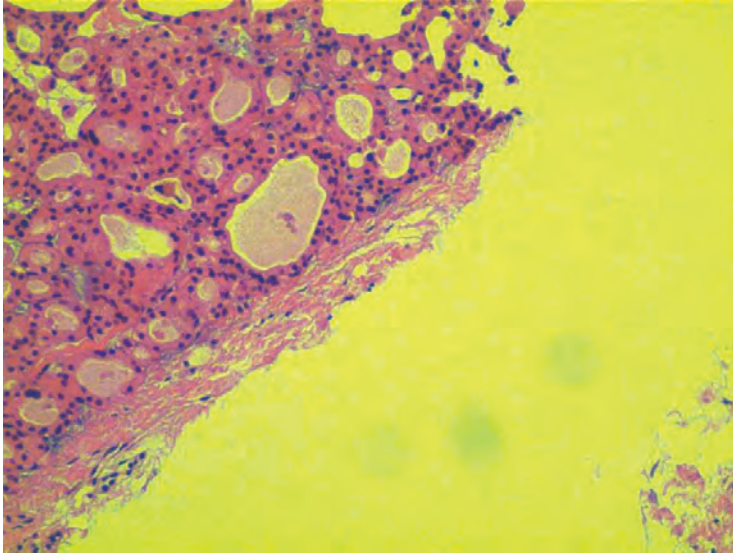


**Figura 5**

Tiroiditis de Hashimoto con abundante infiltrado linfoide en la muestra de BAG

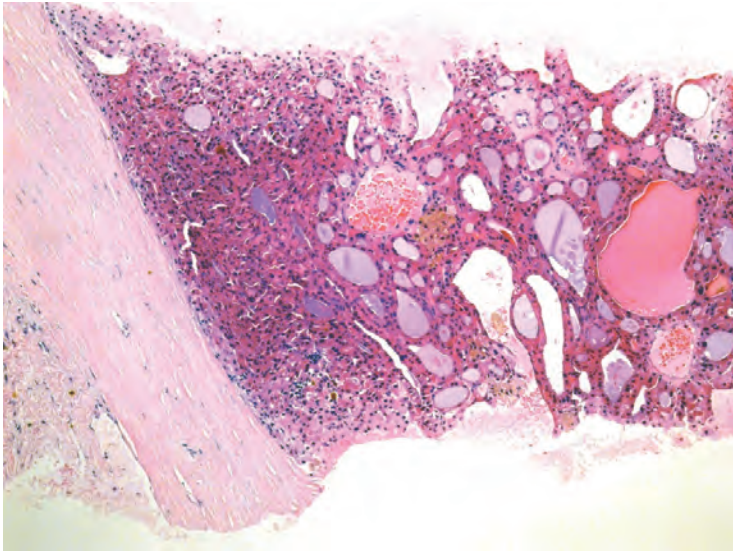
- *Indeterminados*: incluyeron proliferaciones microfoliculares sin anomalías nucleares suficientes para sugerir un carcinoma papilar. Eran etiquetadas como indeterminadas o tumores foliculares, bien en su variante pura (Figura 6) o en la variante oncocitaria (Figura 7). La generación de esta categoría reside en la imposibilidad de diferenciar el adenoma del carcinoma folicular salvo que se pueda demostrar de forma inequívoca invasión capsular y/o vascular en la pieza de biopsia.





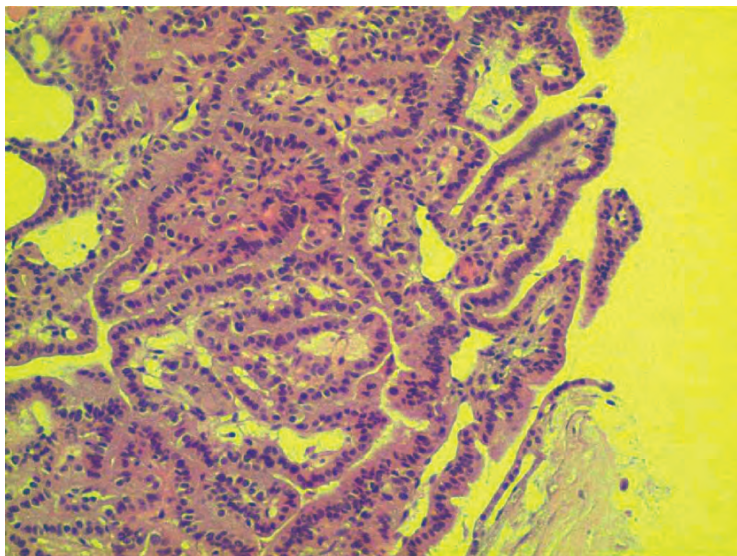
**Figura 6**

Muestra de tumor folicular, con folículos de pequeño tamaño y epitelio cúbico. Se aprecia el reborde capsular en la muestra



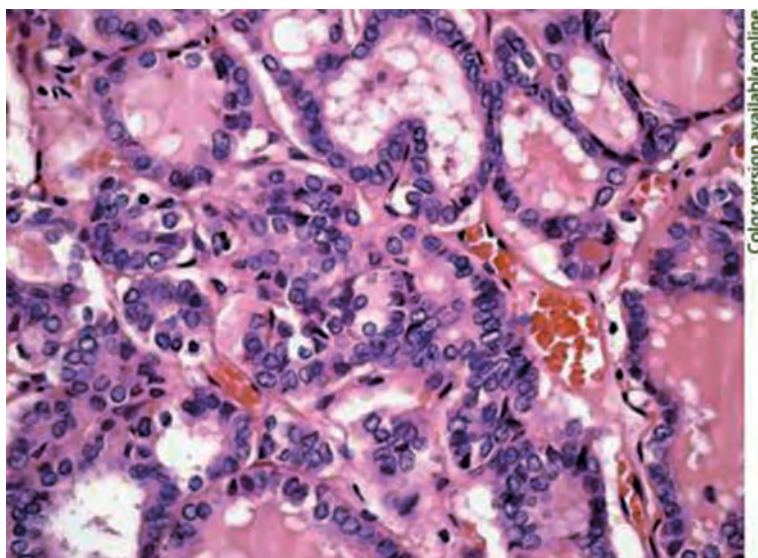
**Figura 7**

Muestra de tumor folicular oncocitario, con folículos de pequeño tamaño y epitelio oxifílico



**Figura 8**

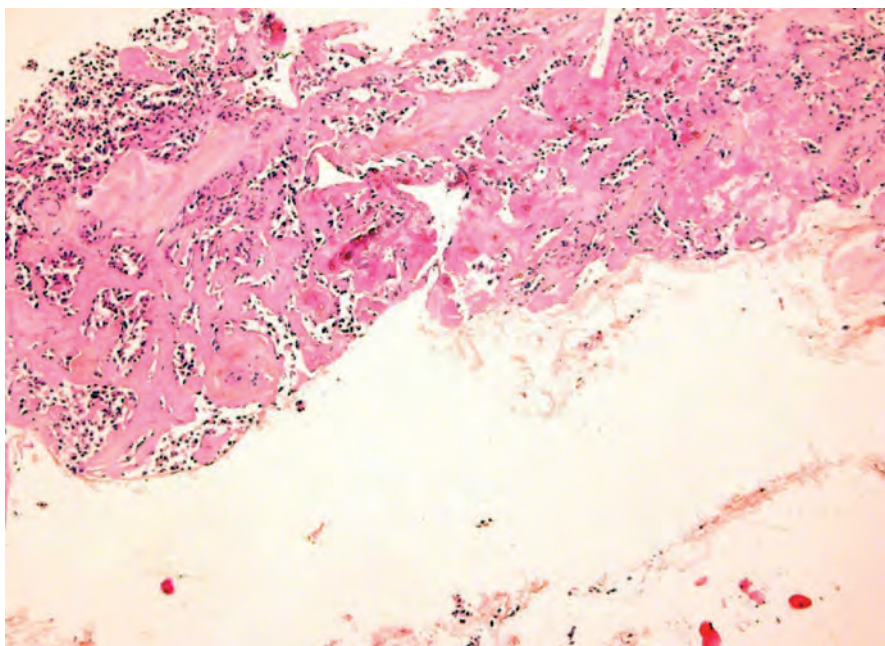
Muestra de carcinoma papilar clásico, con los cambios nucleares característicos y formando papilas



**Figura 9**

Muestra de carcinoma papilar variante folicular, con los cambios nucleares característicos y organizado en folículos

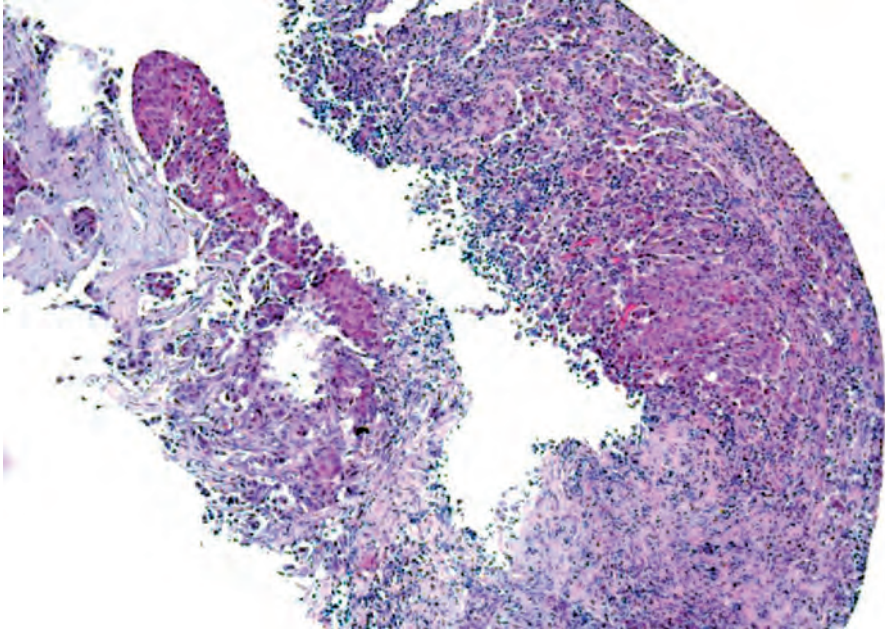
- *Malignos*: incluían el carcinoma papilar de tiroides (CPT) en presencia de las alteraciones nucleares características (agrandamiento, solapamiento y aclaramiento nuclear junto a hendiduras y perforaciones nucleares), bien como todo o parte del nódulo biopsiado<sup>87</sup>, y con frecuente apoyo inmunohistoquímico, usualmente HBME-1<sup>88</sup>. Habitualmente el informe definía la variante, particularmente la forma clásica (Figura 8) y la variante folicular (Figura 9), aunque también otras menos frecuentes (células altas, células columnares, esclerosante difusa, etc.). El grupo de malignidad también incluyó el carcinoma medular (Figura 10), usualmente con apoyo inmunohistoquímico para calcitonina, CEA y sinaptofisina; el linfoma tiroideo, con datos citológicos e inmunohistoquímicos; los carcinomas pobremente diferenciados<sup>89</sup>, los anaplásicos, y formas menos habituales (carcinomas mucoepidermoides (Figura 11), metastásicos de otros órganos, los carcinomas escamosos de tiroides y otros).



**Figura 10**

Muestra de carcinoma medular obtenida por BAG mostrando la esclerosis del estroma con abundante material eosinofílico y grupos cordonaes de células





**Figura 11**

Muestra de BAG de carcinoma mucoepidermoide esclerosante. Corte del cilindro mostrando gran esclerosis de fondo y nidos cohesivos de células de citoplasma amplio y hábito escamoide

## Cirugía

Un grupo de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico posterior a la realización de la BAG. Los motivos de la cirugía fueron:

- El resultado de la BAG en los casos con resultado maligno o indeterminado (proliferaciones foliculares), ante los que se aconsejaba la intervención al paciente.
- En casos con biopsia benigna, por la presencia de clínica local debida al tamaño del bocio, por la hiperfunción del mismo o por la voluntad de intervenir del propio paciente.

En estos casos intervenidos después de la BAG, el estudio anatomopatológico fue llevado a cabo habitualmente por el mismo patólogo que había evaluado la muestra.

Los diagnósticos quirúrgicos se categorizaron en una de los siguientes grupos basándose en los criterios histopatológicos clásicos<sup>90</sup>:



- **Bocio nodular hiperplásico:** caracterizado por proliferaciones de folículos, usualmente de diferentes tamaños, con núcleos pequeños e hiper cromáticos, sin los datos nucleares de malignidad característicos de los CPT, y con diversos grados de fibrosis e inflamación parcheada. No muestran encapsulación, a diferencia de los adenomas, aunque ocasionalmente se organizan en formas muy compactas asemejando a éstos, las denominadas hiperplasias adenomatosas.
- **Tiroiditis:** un infiltrado linfocitario difuso extenso, incluso formando centros germinales, junto con folículos en cantidad variable sin rasgos de malignidad y con diversos grados de fibrosis, caracteriza las lesiones como tiroiditis linfocitarias o de Hashimoto. Las tiroiditis subagudas o de De Quervain aparecen como un infiltrado polimorfonuclear, con presencia de células gigantes multinucleadas y diversos grados de necrosis y fenómenos apoptóticos al microscopio. La histología de la tiroiditis fibrosa o de Riedel es típica por su práctica ausencia de celularidad e intensa fibrosis de la lesión, con frecuente infiltrado eosinofílico.
- **Otras lesiones benignas:** incluye las comunes a otros órganos, como la presencia de un bocio amiloide, con sustancia amiloide evidente por su característica positividad con tinción de PAS, o el hemangioma tiroideo, identificado por la presencia de estructuras vasculares sin datos de malignidad.
- **Adenoma folicular:** se identifica por la presencia de una cápsula fibrosa perilesional, habitualmente alrededor de una proliferación celular monomorfa de folículos de pequeño tamaño sin apenas coloide, y sin invasión del grosor total de la cápsula ni de ninguno de los vasos presentes en el estudio. En ocasiones las lesiones pueden incluir folículos de mayor tamaño, e incluso encontrarse adenomas macrofoliculares.
- **Adenoma oncócito:** variante del anterior con su misma organización histológica y formado por células oncocitarias o de Hürthle, ricas en mitocondrias.
- **Carcinoma papilar:** en su forma clásica requiere la presencia de núcleos pálidos con hendiduras y pseudoinclusiones formando papilas o agrupamientos celulares apilados poco cohesivos. En el caso de la variante folicular del CPT, la lesión forma folículos con las características nucleares de este carcinoma. También puede presentar otras variantes entre las que destaca la esclerosante difusa, caracterizada por una intensa esclerosis con afectación tiroidea difusa sin clara delimitación, y las variantes de células altas y de células columnares, en las que la altura de las células del CPT es mayor, y sus proporciones respecto al núcleo y su posición cumplen unos criterios predeterminados. La inmunotinción para HBME-1 y CK19 suele ser positiva y puede resultar de ayuda en algunos casos.
- **Carcinoma folicular (CF):** caracterizado por la invasión capsular completa o los trombos neoplásicos intravasculares, sin ninguna otra diferencia con el adenoma en cuanto a estructura tisular, y también con la posibilidad de presentar una variante oncocitaria, conocida como el carcinoma de células de Hürthle (CCH).

- Carcinoma medular tiroideo (CMT): constituido por células epiteliales poliédricas formando estructuras sólidas, nidos, cordones o pseudoglandulas con una matriz esclerosa, en ocasiones con depósito amiloide y característicamente productor de calcitonina, identificable por la inmunotinción frente a esta, además de los marcadores neuroendocrinos clásicos (cromogranina A y sinaptofisina).
- Otros tumores malignos: linfomas tiroideos, formados por proliferaciones linfocitarias monoclonales con marcadores de membrana identificables mediante IHQ, que permiten diferenciarlos de las tiroiditis de Hashimoto. Los carcinomas tiroideos pobremente diferenciados (CTPD), que han de cumplir unos criterios consensuados<sup>91</sup>: patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular, ausencia de características nucleares de CPT y al menos una de estas tres: presencia de núcleos pequeños irregulares, más de 3 mitosis por campo de 10 aumentos y evidencia de necrosis (criterios de Turín). El carcinoma anaplásico, la lesión maligna tiroidea más agresiva y de peor pronóstico, se muestra con patrones sarcomatoides, alta actividad mitótica, necrosis y usualmente con IHQ positiva para vimentina. En las piezas quirúrgicas del tiroides también se encontraron neoplasias metastásicas de otro origen, usualmente pulmonar o renal por diseminación hematógena, o de estructuras vecinas, como la laringe, por invasión local.

## Tratamiento estadístico

En los pacientes que fueron operados se consideró el diagnóstico quirúrgico como diagnóstico definitivo. En los que no fueron operados, se consideró como definitivo el diagnóstico de la BAG. Para su evaluación estadística se consideraron benignos aquellos con BAG benigna y más de 2 años de seguimiento clínico y ecográfico sin variaciones significativas. En los nódulos con BAG maligna no intervenidos se consideró confirmada la malignidad en base a la respuesta a los tratamientos (radioterapia o quimioterapia en los linfomas) o a su progresión mortal (en metastásicos o anaplásicos). Los nódulos con BAG indeterminadas, tumores foliculares, fueron incluidos como no malignos si incluían más de 5 años de seguimiento sin cambios o en aquellos casos con hiperfunción y captación gamma-gráfica (adenomas tóxicos que fueron tratados con I131 con reducción volumétrica y resolución de hipertiroidismo. Los nódulos que no cumplían estos criterios, por seguimiento insuficiente, fallecimiento por otra causa o abandono del seguimiento, fueron excluidos de la evaluación estadística de la precisión diagnóstica de la prueba, pero se incluyeron para el análisis de sus características demográficas y ecográficas. En los nódulos en que se repitió la BAG y el diagnóstico histológico de la nueva muestra fue diferente, se consideró como definitivo el más reciente de los diagnósticos válidos.

Se evaluó el riesgo relativo de obtener una primera biopsia insuficiente en base a las características ecográficas y clínicas de los nódulos.

Todas las BAG se categorizaron en las cuatro categorías referidas. Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) cuando se ajustaban a la normalidad, o como medianas cuando su distribución no se ajustaba a la normalidad. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Para comparar las variables continuas de estos grupos, empleamos en el caso de variables de distribución normal la t de Student, y en el caso de distribución no normal el análisis de la varianza (ANOVA), con el método de corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples, y U de Mann-Whitney para comparaciones pareadas. Las variables categóricas fueron comparadas usando el test exacto de Fischer. Para la evaluación diagnóstica de la BAG se utilizó el análisis bayesiano. Para los cálculos estadísticos empleamos el paquete de software SPSS V.20 (SPSS, Chicago, IL, USA).

El nivel de significación estadística se aceptó como menor de 5% (bilateral).

Para evaluar la precisión diagnóstica de la BAG, las lesiones benignas quirúrgicas coincidentes con lesiones benignas en la BAG y los nódulos malignos tanto en la cirugía y como en la BAG, fueron consideradas verdaderos positivos (VP). Las lesiones indeterminadas (proliferaciones foliculares) en la BAG, fueron consideradas falsos positivos (FP) si el diagnóstico histológico quirúrgico era de adenoma o hiperplasia adenomatosa, y verdaderos positivos cuando correspondieron a carcinomas en la intervención quirúrgica. Los nódulos intervenidos con diagnóstico definitivo de benignidad y biopsia previa benigna fueron considerados verdaderos negativos (VN), y los que tenían biopsia de benignidad y resultado quirúrgico de malignidad, no incidental, sino en el mismo nódulo, se incluyeron como falsos negativos (FN).

## Capítulo V

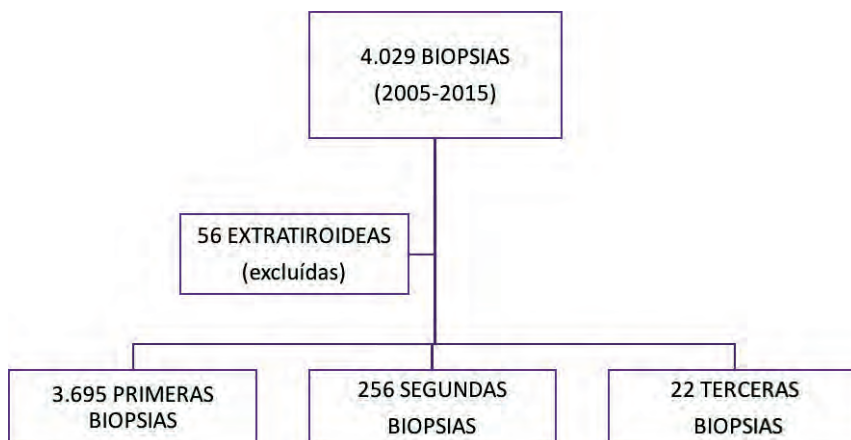
---

# Resultados

### Descripción de la población del estudio

---

El total de biopsias solicitadas como biopsias de tiroides, y realizadas, en el periodo evaluado fueron 4.029 en 3.401 pacientes. De ellas, 48 biopsias se realizaron sobre adenopatías, 29 de ellas simultáneamente a la BAG de un nódulo tiroideo y 8 biopsias sobre estructuras vecinas al tiroides, incluyendo cuatro quistes tiroideos, dos paratiroides, un nódulo fibroso cicatricial y un Schwannoma. Estas biopsias extratiroides se han excluido del análisis.



Las biopsias analizadas fueron un total de 3.973 sobre 3.695 nódulos tiroideos en 3.384 pacientes. Todos los nódulos recibieron al menos una biopsia, 234 fueron

biopsiados en dos ocasiones con un intervalo variable entre una y otra, y 22 fueron biopsiados en 3 ocasiones a lo largo de estos años.

En 299 pacientes se puncionó más de un nódulo, dos diferentes en 287 casos y tres en 12 pacientes.

De los 3.384 pacientes, 2.891 eran mujeres (85,4%) y 493 hombres (14,6%). La edad media de los pacientes fue de 57 años, con un rango de 11 a 93 años y una distribución por décadas como consta en la tabla 3, dividida por géneros:

**Tabla 3**

Distribución por edades en décadas de los pacientes

Rango en años	Varones	Mujeres	Total
11 - 20	3	11	14
20 - 30	13	66	79
30 - 40	29	274	303
40 - 50	108	588	696
50 - 60	109	722	831
60 - 70	83	644	727
70 - 80	99	477	576
>80 años	49	109	158

Por años, la cifra de estudios mediante BAG realizados fue creciendo hasta superar los 400 anuales en 2009, y después se ha mantenido estable con leves oscilaciones, con la distribución que se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4**

Distribución de las BAG por años

Fecha	Primeras BAG	Segundas BAG	Terceras BAG	TOTAL BAG
01/10 - 31/12/2005	44	0	0	44
2006	247	5	0	252
2007	261	7	0	268
2008	266	15	0	281
2009	386	31	0	417
2010	407	32	4	443
2011	455	56	7	518
2012	436	41	5	482
2013	475	32	5	512
2014	418	17	0	435
01/01 - 30/09/2015	300	20	1	321
TOTAL	3.695	256	22	3.973

De los 3.695 nódulos, 884 (24%) asentaban en bocios uninodulares, sin otras lesiones mayores de 5 mm, mientras que 2.806 (76%) asentaban sobre bocios multinodulares. Cinco biopsias se tomaron sobre tiroides en los que la lesión era de patrón difuso, afectando toda la glándula sin nódulos claramente definidos.

Un 12,4 % de los nódulos (458) habían sido previamente puncionados una o más veces mediante PAAF con intención diagnóstica, con resultado benigno o insuficiente, en los meses o años previos a la realización de la BAG; en particular los biopsiados antes de 2010. Los restantes 3.237 nódulos nunca habían sido previamente evaluados con citología.

Del total de 3.695 nódulos biopsiados, 2.654 (71,8%) tenían un componente sólido en más de 3/4 de su área; 803 (21,7%) eran nódulos de contenido mixto y los 238 restantes (6,5%) eran nódulos de predominio quístico.

El tamaño medio de los nódulos biopsiados fue de 25,3 mm (DE: 14,3), con un rango de 3 a 110 mm y una mediana de 22 mm. En total, 285 nódulos (7,7%) tenían menos de 10 mm, y de ellos 8 fueron repuncionados, uno de ellos en dos ocasiones. Un total de 634 de los nódulos presentaban un diámetro mayor de 40 mm (17,2%). De estos macronódulos, en 22 se repitió la punción, uno de ellos en dos ocasiones.

## PAAF simultánea. Comparativa

A lo largo de los 10 años del estudio, 342 nódulos recibieron ambas técnicas de manera secuencial en el mismo procedimiento, con vaciado de la porción líquida y análisis citológico tras centrifugado, seguido de la biopsia de la porción sólida o la pared de la lesión en la mayor parte de los casos. Casi todos eran nódulos con una porción quística superior al 50% del contenido, excepto 28 nódulos sólidos. Estos 28 formaban parte de un proyecto iniciado tras el estudio piloto detallado en la introducción y que tenía el fin de comparar ambas técnicas simultáneas en analogía a lo publicado en la literatura<sup>55,92</sup>. Su desarrollo se detuvo cuando se analizaron los resultados del estudio piloto, optándose por continuar la doble exploración solo en nódulos con un abundante componente líquido que era drenado en la PAAF inicial y remitido para su estudio citológico.

La PAAF fue válida en el 51,2 % de las muestras y la BAG en el 93,6%. Este elevado porcentaje de muestras citológicas no válidas de la PAAF está sesgado por la técnica realizada, como ya se ha explicado. En la mayor parte de los casos el análisis citológico se limitaba a la valoración del centrifugado del vaciado nodular sin realizar punción con aguja fina dirigida tras él, excepto en los 28 casos del estudio piloto abortado posteriormente.

Al comparar los resultados de los informes patológicos de ambas muestras, citología y biopsia, en 164 casos (48%) el resultado fue válido con ambas técnicas, coincidente en 156 y discordante en 8. En once casos (3,2%) ambas pruebas fueron etiquetadas como no diagnósticas por falta de material. En 156 nódulos (45,6%), la BAG permitió alcanzar un diagnóstico, y la citología obtenida por PAAF no fue

suficiente para ello. En sentido inverso, en 11 nódulos (3,2%) se obtuvo un diagnóstico con la PAAF pese a tener muestras no diagnósticas en la biopsia con aguja gruesa. La causa más habitual de este fenómeno fue la ausencia de tejido folicular en nódulos con extenso contenido fibroso o calcificaciones extensas, ocurrida en 7 casos, y en los 4 restantes la autólisis del material histológico en el transporte, pese a la refrigeración. El fenómeno de autólisis coincidió con la presencia de fenómenos inflamatorios, evidenciados por la citología diagnóstica de tiroiditis de Hashimoto en la PAAF.

Pese al menor rendimiento diagnóstico de las citologías obtenidas por PAAF frente a las biopsias, en una de las lesiones estudiadas la citología mostró un carcinoma papilar de tiroides no identificado en la BAG, que fue informada como hiperplasia.

## Clasificación histológica de las BAG

La tabla 5 muestra el resultado informado de las 3.973 biopsias clasificadas en los cuatro grupos previamente especificados para el estudio histológico de la BAG.

**Tabla 5**

Distribución de los diagnósticos, categorizados en 4 grupos, del total de la serie

	Insuficientes	Benignas	Indeterminadas	Malignas	Total
Primera BAG	129	3.110	231	225	3.695
Segunda BAG	8	233	14	1	256
Tercera BAG	2	19	1	0	22
Total (%)	139 (3,5)	3.362 (84,6)	246 (6,2)	226 (5,7)	3.973 (100)

Al analizar las características de los cuatro grupos, incluyendo los datos de las 3.695 primeras biopsias, (Tabla 6), la diferencia entre grupos para la edad alcanzó significación entre los insuficientes y benignos ( $p = 0,012$ ) y entre los benignos y malignos ( $p < 0,001$ ), pero no para el resto de combinaciones.

Respecto al tamaño, era significativamente menor en los nódulos con biopsia insuficiente respecto a los benignos e indeterminados ( $p < 0,001$  en ambos), no así con los malignos ( $p = 0,29$ ). También hubo diferencias significativas entre los benignos y malignos, y estos con los indeterminados. Los nódulos mayores de 4 cm presentaban una proporción significativamente menor de muestras insuficientes respecto a los menores de este tamaño (3,0 vs 3,6%), y un mayor porcentaje de malignidad en el resultado de la BAG (8,5 vs 5,8%) al compararlos con los nódulos de menor tamaño.

**Tabla 6**

Características demográficas y ecográficas divididas por el resultado de la primera biopsia. Los valores máximos se destacan en negrilla

	Insuficientes	Benignas	Indeterminadas	Malignas
Edad (DE)	53,7 (15,2)	<b>57,1</b> (14)	55,8 (15,2)	53,1 (15,4)
Hombres (%)	16 (12,4)	432 (14)	46 ( <b>20</b> )	45 ( <b>20</b> )
Mujeres (%)	113 ( <b>87,6</b> )	2.679 (86)	184 (80)	180 (80)
Tamaño. Media (DE)	20,6 (10,4)	25,9 (13,8)	<b>27,6</b> (14,9)	22,4 (16,9)
Uninodulares (%)	46 (35,7)	636 (20,5)	109 ( <b>47,2</b> )	94 (42,3)
Ístmicos (%)	25 ( <b>19,5</b> )	221 (7,1)	9 (3,9)	15 (6,7)
Sólidos (%)	66 (51,2)	2.185 (70,2)	195 (84,4)	208 ( <b>92,4</b> )
Mixtos (%)	32 ( <b>24,8</b> )	726 (23,3)	31 (13,4)	14 (6,2)
Quísticos (%)	31 ( <b>24</b> )	199 (6,4)	5 (2,2)	3 (1,3)

La localización ístmica del nódulo fue más frecuente entre los nódulos cuya muestra fue insuficiente, pese a su aparente mayor accesibilidad. En concreto, esta localización ístmica del nódulo incrementaba 3,17 veces la posibilidad de obtener una muestra insuficiente respecto a los nódulos ubicados en algún lóbulo tiroideo.

El contenido de los nódulos guardaba relación con el resultado de la BAG, y así la frecuencia de nódulos con más de un 75% de porción líquida era 15 veces superior en los insuficientes a la que se encontraba entre los nódulos con BAG maligna. En general, el predominio del contenido líquido, incrementaba 3,73 veces la posibilidad de obtener una primera biopsia insuficiente.

La proporción de biopsias insuficientes fue mayor en los nódulos de predominio quístico que en los mixtos, y en estos que en aquellos con un contenido mayormente sólido. Las biopsias benignas comprendieron el 83 y 82% de las realizadas sobre nódulos quísticos y sólidos, y el 90,5% de los mixtos. Las biopsias indeterminadas y malignas fueron más frecuentes en los nódulos sólidos, en los que la posibilidad de un resultado indeterminado era un 17,5% más elevada, y la posibilidad de un resultado maligno un 28,5% superior en comparación con la serie global de primeras biopsias. Estos datos se reflejan en la tabla 7.

**Tabla 7**

Distribución por contenidos de los nódulos biopsiados, categorizados por el resultado de la biopsia

	Quísticos (%)	Mixtos (%)	Sólidos (%)
Insuficientes	31 (13)	32 (4)	66 (2,5)
Benignos	199 (83,3)	726 (90,5)	2.185 (82,3)
Indeterminados	5 (2,5)	31 (3,7)	195 (7,2)
Malignos	3 (1,3)	14 (1,8)	208 (7,9)



## Nódulos con BAG repetidas

De los 3.695 nódulos inicialmente estudiados, la biopsia se repitió en 256, y 22 de estos recibieron una tercera biopsia.

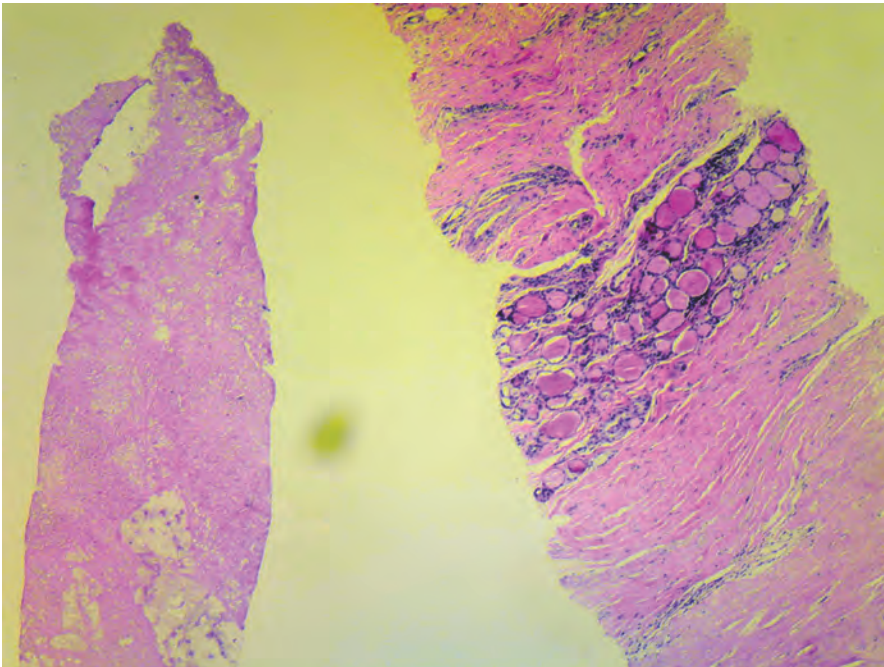
En los 256 nódulos que recibieron una segunda BAG, esta se realizó 3,2 años de media después de la primera (0-9 años). Este intervalo fue menor en los casos que habían mostrado una primera muestra insuficiente (1,4 años) que en las benignas (3,8) o las indeterminadas (2,9 años).

Categorizados por el primer diagnóstico, la segunda BAG se llevó a cabo en:

### 1. Nódulos con una biopsia inicial no válida

Cuarenta y nueve (49) nódulos, con los siguientes resultados en la segunda BAG:

- 43 lesiones benignas: 42 lesiones hiperplásicas con abundante fibrosis (Figura 12) distribuidas en 21 nódulos sólidos, 16 mixtos y 5 quísticos, y una



**Figura 12**

Muestra insuficiente inicial (izquierda) por abundante fibrosis, y segunda BAG (derecha) en el mismo nódulo con evidencia de tejido hiperplásico entre las bandas de fibrosis

tiroiditis en un nódulo sólido de 30 mm. Siete de las 42 recibieron una tercera punción, cinco de ellas con el mismo resultado de hiperplasia, una insuficiente en un nódulo quístico, y la última un tumor folicular puro, a los 3 años de la previa sin cambios ecográficos en un nódulo sólido de 23 mm, que fue intervenido y mostró un adenoma folicular encapsulado.

- Dos nódulos con una segunda biopsia clasificada como indeterminada, ambos sólidos, de 23 y 50 mm, los dos tumores foliculares oxifílicos. Uno fue intervenido con evidencia de un adenoma oxifílico, y el otro rechazó la cirugía y no ha variado en cinco años de seguimiento.
- Tres con una segunda punción no diagnóstica de nuevo (6,1%). Dos de ellos sólidos de 7 y 30 mm, hipoecoicos, con abundante fibrosis sin suficiente tejido folicular valorable, y uno quístico de 12 mm con un polo sólido con tejido fibrótico. Ninguno fue operado y los tres concurrían en el seno de una tiroiditis autoinmune, con calcificación distrófica.
- Un CPT evidenciado en la segunda punción sobre un nódulo sólido de 20 mm y confirmado con la cirugía.

## 2. Nódulos con biopsia inicial benigna

---

En total, 185 nódulos, 163 con diagnóstico de nódulos hiperplásicos y 22 con el de tiroiditis en la primera BAG, con los siguientes resultados:

- En 179 (96,8%), el diagnóstico de benignidad se mantuvo, y de ellos diez recibieron una tercera biopsia, benigna también en nueve e insuficiente en el restante. De ellos, 122 eran de contenido sólido, 50 mixtos y 7 de predominio quístico.
- En cuatro (2,2%) la segunda punción ofreció muestras insuficientes, los cuatro sólidos. Uno fue operado siete años después con resultado de benignidad, otro con una biopsia con abundante fibrosis se ha vigilado durante cinco años sin variación, y dos se sometieron a una tercera punción, benigna de nuevo en ambos.
- Dos nódulos (1,1%), ambos sólidos, mostraron un resultado de tumor folicular (indeterminado) en la segunda BAG, ambas proliferaciones foliculares puras. Se evidenció un adenoma folicular tras la cirugía en un caso de un nódulo sólido de 30 mm, y el otro paciente, con un nódulo sólido de 20 mm, no se intervino por padecer una neoplasia pulmonar avanzada.

## 3. Nódulos con BAG indeterminada

---

Un total de 22, 17 foliculares puros y 5 oxifílicos, con los siguientes resultados:

- De los 17 foliculares puros, 14 eran sólidos, 2 de contenido mixto y uno quístico. Uno de ellos, sólido de 18 mm, dio un resultado insuficiente

(5,9%), y se sometió a una tercera biopsia con resultado benigno (hiperplasia), diez (58,8%) mostraron una biopsia benigna, ocho de ellos sólidos, uno quístico y uno mixto. Este resultado de hiperplasia fue confirmado con una tercera punción en uno y con cirugía en otro. Seis nódulos (35,3%), cinco sólidos y uno de contenido mixto, repitieron el diagnóstico de tumor folicular, uno de los cuales recibió una tercera punción que fue hiperplásica a los 3 años, otro se operó mostrando un adenoma folicular y los 4 restantes no se operaron, en un caso por parálisis de la cuerda vocal contralateral, y tres por rechazar la intervención el paciente. Solo un nódulo sólido con 30 mm en origen mostró crecimiento en el seguimiento posterior que alcanza los 7 años.

- De los 5 oxifílicos, cuatro eran sólidos y uno de contenido mixto. En cuatro (80%) se repitió el diagnóstico de tumor de células de Hürthle, tres de ellos operados, siendo los 3 adenomas foliculares oxifílicos en la cirugía. En el restante, la segunda biopsia resultó en una hiperplasia con transformación oxifílica, seis años tras la primera, y seguida posteriormente otros 3 años sin cambios, en un nódulo sólido de 23 mm de diámetro.

En global, de las 278 biopsias repetidas la muestra fue insuficiente en 8 nódulos que tenían un diagnóstico válido en la biopsia previa, un 2,9%, un porcentaje incluso menor al de insuficientes en las primeras biopsias.

Cuando consideramos el diagnóstico previo a la última biopsia, la nueva exploración fue diagnóstica en 49 de los 52 nódulos (94,2%) que fueron repuncionados por no haber ofrecido una muestra válida en la biopsia previa. De las biopsias válidas sobre nódulos con diagnóstico previo, el diagnóstico se repitió en 204 de 218 (93,6%), en 194 benignas y 10 tumores foliculares. En 3 casos se elevó de benignidad a tumor folicular el diagnóstico y, por el contrario, en 13 se pasó de tumor folicular a benigno, perdiendo la indicación quirúrgica.

Incluidas todas las 3.973 BAG realizadas y adjudicando el diagnóstico válido más reciente de la prueba en caso de disparidad en la repetición, el diagnóstico de los 3.695 nódulos fue:

- 83 nódulos sin biopsia válida, insuficientes (2,2%).
- 3.163 nódulos benignos (85,6%).
- 223 nódulos tumores foliculares, biopsia indeterminada (6%).
- 226 nódulos con biopsia maligna (6,1%).

## BAG Insuficientes

La biopsia inicial en los 3.695 nódulos no ofreció suficiente tejido para alcanzar un diagnóstico en 129 casos, el 3,5%. Cuando se incluyen las 3.973 biopsias totales, hubo 139 biopsias insuficientes, el mismo porcentaje.

El análisis de la procedencia y evolución diagnóstica de estas muestras insuficientes, ofrecía los siguientes datos:

- De las 129 de las primeras biopsias insuficientes, en 49 se realizó una segunda biopsia, diagnóstica en 46 (93,9% de rendimiento).
- De las 8 biopsias insuficientes procedentes de las segundas punciones, 5 procedían de nódulos con una primera BAG diagnóstica, benigna en cuatro y uno etiquetado como tumor folicular; y 3 de nódulos con una primera también insuficiente, todos ellos con intensa fibrosis y calcificación distrófica en el seno de una tiroiditis autoinmune con anticuerpos anti-TPO en suero.
- De las 2 biopsias insuficientes procedentes de terceras BAG, un nódulo tenía una primera BAG también insuficiente y una segunda de hiperplasia, con la tercera realizada cuatro años después a criterio de su clínico, y que no fue operado. El otro nódulo tenía dos biopsias previas hiperplásicas y se solicitó la tercera a los 5 años, tras la cual se operó por el crecimiento de un nódulo ístmico dominante de 37 mm con patología de hiperplasia. Ambos eran nódulos de predominio quístico, en el seno de bocios multinodulares.

La incidencia anualizada de BAG insuficientes muestra un máximo el primer año de la técnica, con un 6,8% de muestras no diagnósticas, que descendió al 4,8% el segundo año. A partir de esa fecha se mantuvo en torno al 3,5%, hasta el año 2011, en que repuntó al 5,4% (28 de 455 BAG). Posteriormente la tasa fue inferior al 3% todos los años siguientes del estudio, lo que sugiere un aumento de la precisión de la técnica con el aprendizaje (gráfico).



**Gráfico 1**

Porcentaje de BAG insuficientes anualizado durante los años del estudio

Los nódulos con muestra insuficiente se produjeron en nódulos significativamente menores, con una mediana de 18 mm frente a los 23 mm de los nódulos con muestra válida ( $p < 0.001$ ). El 19,5% de los nódulos con BAG insuficiente se localizaban en el istmo, frente al 6,7% de los nódulos con una BAG válida ( $p < 0.001$ ). Al analizar el contenido nodular, el resultado no diagnóstico se produjo en un 13% de los nódulos de predominio quístico biopsiados, en el 4% de los nódulos de contenido mixto y en el 2,5% de los nódulos considerados sólidos. Del total de biopsias insuficientes, el 24% ocurrieron en nódulos de predominio quístico. El 35,7% de las biopsias insuficientes se tomaron en nódulos únicos, mientras que el porcentaje de nódulos únicos en el global de la serie era del 20%. Todos estos datos se recogen en las tablas 6 y 7.

El análisis de las 139 biopsias insuficientes mostró:

- En 55 de ellas, ausencia de tejido tiroideo valorable (39,6%). Su contenido era:
  - Fibrosis intensa en 26 de las 55 muestras (Figura 12).
  - Tejido fibromuscular y/o cutáneo en 28 casos, atribuible a un error en la toma de la muestra por parte del operador.
  - Autólisis de la muestra en el transporte, documentada en 4 casos.
  - Otras causas menos habituales como la calcificación total del nódulo y el hallazgo de tejido necrótico sin material folicular.
  - De estos 55 nódulos, 9 tenían una PAAF simultánea cuya citología determinó la benignidad del nódulo en cuatro casos.
- En las 84 muestras restantes, había tejido folicular muy escaso o de pobre calidad que el patólogo consideró insuficiente:
  - El hallazgo más frecuente también fue la fibrosis en la muestra histológica de la BAG, en 51 de estos casos (60,7%).
  - Había evidencia de tejido fibromuscular en 49 muestras.
  - Cinco muestras incluían solo tejido tiroideo normal, posiblemente por haber rebasado el objetivo la punción.
  - De los 84, 45 (53,6%) fueron de predominio sólido.
  - De los 13 en los que se realizó PAAF simultánea del contenido quístico, esta fue diagnóstica en 7 casos, todos benignos.

La tasa de muestras insuficientes en los nódulos asentados en bocios uninodulares fue del 4,3%, significativamente superior a la encontrada en nódulos sobre bocios multinodulares (2,9%).

Las 139 biopsias insuficientes se produjeron en 135 nódulos, y tras las biopsias repetidas, 83 de los 3.695 nódulos (2,2%) quedaron sin un diagnóstico válido con la BAG, tres de ellos pese a dos biopsias:

- Catorce se operaron, 4 nódulos sólidos de 13 a 35 mm; 5 mixtos mayores de 28 mm, y 5 quísticos de 13 a 40 mm. Seis de ellos tenían una BAG simultánea en otro nódulo, cinco benignos y un tumor folicular. La cirugía se realizó por crecimiento del nódulo, deseo del paciente, clínica local o

en el caso del tumor folicular por el diagnóstico de éste. En la intervención 13 correspondieron a hiperplasias nodulares, una simultánea a un carcinoma papilar en otro nódulo (cuya BAG de tumor folicular había motivado la intervención), y el restante fue un falso negativo en un quiste de 13 mm con diagnóstico quirúrgico de CPT variante folicular quistificado, y que además tenía otro nódulo puncionado con BAG de hiperplasia el cual contenía otro foco de CPT. No hubo carcinomas incidentales entre los 14 tiroides reseca-dos, ya que los dos carcinomas encontrados en nódulos vecinos también habían sido biopsiados, uno con diagnóstico de tumor folicular e indicación quirúrgica por ello y el otro con resultado (falso negativo) de hiperplasia.

- De los otros 69 nódulos, siete tenían una PAAF benigna simultánea, y 6 una previa de evaluaciones anteriores. De los otros 56 había seguimiento de entre 2 y 9 años en 32, sin variaciones ecográficas, con datos ecográficos de benignidad y biopsias fibróticas en la mayoría de ellos, muchas en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto.



## BAG benignas

La biopsia inicial en los 3.695 nódulos fue informada como benigna en 3.110 (84,2%).

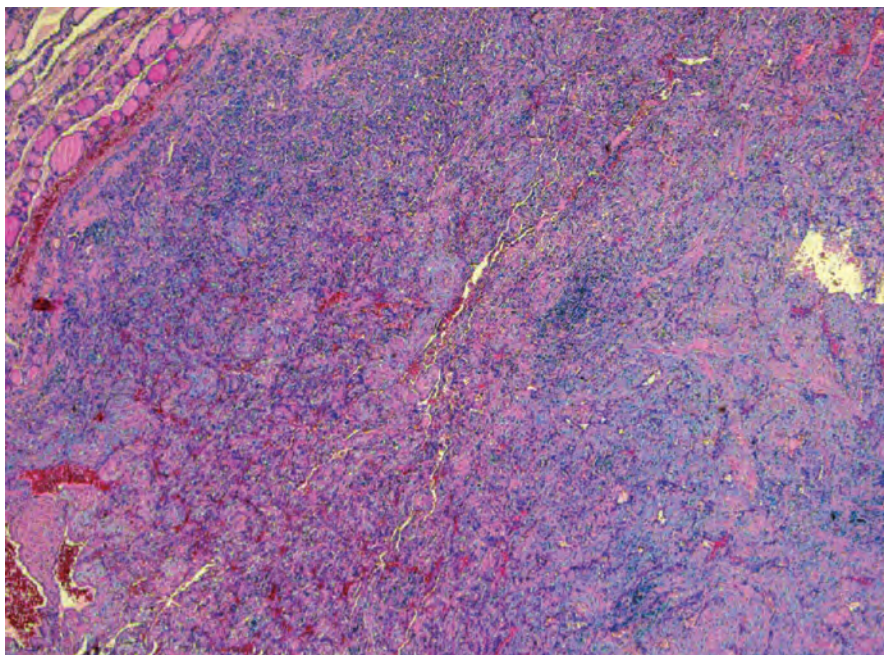
Cuando se incluyen todas las biopsias efectuadas, el porcentaje asciende al 84,6% (3.362/3.973). Además de las 3.110 primeras BAG, se incluyen en este grupo:

- 43 nódulos inicialmente insuficientes con resultado benigno en la segunda punción.



- 11 tumores foliculares reclasificados como hiperplasias en la segunda biopsia.
- 179 nódulos con este diagnóstico en la primera biopsia, que lo repitieron en la segunda biopsia.
- 19 terceras biopsias, 17 nódulos con biopsias previas de benignidad, uno con dos BAG de tumor folicular en ambas y otro con una primera BAG de tumor folicular y una segunda insuficiente.

Comparado con las biopsias válidas no benignas (indeterminadas y malignas), las BAG benignas se produjeron en pacientes de mayor edad (mediana de 57,1 frente a 54,5 años,  $p < 0,001$ ) y sobre nódulos con un tamaño similar, 25,9 mm, frente a los 25 mm de los indeterminados y malignos conjuntamente. El porcentaje de varones (14%) era menor que el de las biopsias con indicación quirúrgica (20%;  $p = 0,01$ ). La proporción de nódulos sólidos era significativamente inferior a la que presentaban los nódulos con indicación quirúrgica (70,2% frente 88,4%). También el porcentaje de nódulos ubicados en bocios uninodulares era netamente inferior respecto al de las otras biopsias válidas, el 20,5% frente al 42,4%. Esto es, era más frecuente el hallazgo de una biopsia benigna ante un bocio multinodular. Estos datos están recogidos en la tabla 6.



**Figura 13**

Hemangioma cavernoso. Parénquima tiroideo en la esquina superior izquierda, comprimida por el hemangioma

Cuando se evalúa el diagnóstico de cada nódulo tras la segunda y tercera BAG, en 3.163 de los 3.695 nódulos (85,6%) se obtuvo un diagnóstico de benignidad con la BAG.

Más del 90% de las lesiones benignas fueron informadas como nódulos hiperplásicos, seguidas por las tiroiditis con 259 casos (8,2%), usualmente tiroiditis linfocitarias o de Hashimoto. Hubo 10 biopsias con el resultado de tiroiditis subagudas nodulares (De Quervain) y una tiroiditis de Riedel. En este grupo de BAG benignas, además se incluyen dos biopsias de tejido normal realizadas sobre restos cervicales tras cirugía subtotal por carcinoma papilar, tres nódulos fibróticos en lechos de cirugía previa, cuatro paredes de quiste con tejido folicular sin alteraciones y una miscelánea de lesiones benignas incluyendo un bocio amiloide, un hemangioma cavernoso (Figura 13) y un adenoma paratiroideo intratiroideo.

De los 3.163 nódulos con un diagnóstico por biopsia de benignidad se intervinieron 523 (16,5%), de ellos 516 tenían en la primera BAG este diagnóstico (30 con una segunda BAG igualmente benigna), y 7 etiquetados como benignos en la segunda BAG: 6 insuficientes en la primera biopsia y un tumor folicular en la primera BAG. Sus resultados quirúrgicos fueron:

- 500 mantuvieron el diagnóstico de benignidad (95,6%): 483 lesiones hiperplásicas, 13 tiroiditis de Hashimoto, un bocio amiloide, un hemangioma cavernoso, un quiste necrótico y un nódulo fibroso sobre un lecho de tiroidectomía parcial previa.
- Once nódulos (2,1%) se diagnosticaron de adenomas foliculares, cuatro de ellos de naturaleza oxifílica. En ellos el estudio histológico de la pieza de tiroidectomía mostró la presencia de una cápsula fibrosa completa, no identificada en la pieza de BAG.
- Doce nódulos mostraron malignidad (2,3%) en la cirugía: 1 carcinoma folicular mínimamente invasivo y 11 CPT, 6 variantes foliculares puras (VF), uno mixto con áreas de variante clásica (VC) y cuatro CPT quísticos. El CF medía 40 mm y presentaba invasión capsular, sin que la BAG hubiera incluido la cápsula. El CPT mixto incluía áreas de variante folicular predominante y porciones de variante clásica, no identificadas en la BAG. Los seis CPT variantes foliculares puras, de 7 a 40 mm, no fueron evidenciados en la BAG por la sutileza de los cambios nucleares o su multicentricidad intranodular, sin inclusión en la muestra de la BAG. En uno de éstos, el patólogo reconoció los cambios nucleares en la revisión de la BAG tras el diagnóstico quirúrgico. Los 4 CPT quísticos medían de 12 a 15 mm, con mínima porción sólida, y uno de ellos fue diagnosticado preoperatoriamente en la PAAF simultánea. Dos casos tenían otro nódulo vecino puncionado, una paciente (referida en las biopsias insuficientes) tenía otro nódulo quístico puncionado con biopsia insuficiente y fue operada por crecimiento, mostrando un CPT multifocal, y la otra tenía un segundo nódulo biopsiado, con diagnóstico de tumor folicular, motivo de la intervención y que resultó ser un adenoma folicular. Los datos de estos pacientes y sus neoplasias se muestran en las tablas 8 y 9.



**Tabla 8**

Características de los 12 pacientes con resultados falso negativo (FN) en la BAG

Paciente*	Año BAG/QX	mm	Contenido	MOT QX	PAAF simultánea	Peculiaridades
30F	05/06	30	Mixto	Tamaño	No	Parcheado
33F	08/09	30	Sólido	Tamaño	Previa	Parcheado
48F	09/09	13	Quístico	Crecimiento / leve atipia	Benigna	Anisocariosis leve
52F	11/11	12	Quístico	PAAF	Maligna	PAAF diagnóstica
59M	11/12	14	Quístico	Clínica local	Benigna	BAG extranodular
57F	11/12	13	Quístico	Aspecto ecográfico	Benigna	HPL con pseudopapilas
35F	13/13	18	Sólido	Aspecto ecográfico	No	BAG entre nódulos comprobada
25F	13/13	40	Sólido	Clínica local	No	Sí en revisión
54F	08/11	40	Sólido	Crecimiento	Previa	3 años antes
64F	08/08	40	Sólido	Atipia nuclear	No	Benigno pero algunas atipias
50F	11/12	7	Sólido	TF adyacente	No	TF en nódulo adyacente
53F	15/15	35	Mixto	Clínica local	No	Ac en descenso

\* Edad y Género de cada paciente. TF: tumor folicular.

**Tabla 9**

Características adicionales de los 12 pacientes con resultados FN en la BAG

Paciente	Variante	Focos	cN	EET	BRAF	HBME-1	TgS	EDR	Seguimiento (años)
30F	VF	2	0	No	ND	+++	14.2	ERT	9
33F	VF	2	0	No	ND	+++	0	ERT	6
48F	Quístico	3	0	Sí	ND	ND	1.4	ERT	5
52F	Quístico	2	p0	No	ND	+++	15.4	ERT	4.5
59M	Quístico	1	0	No	ND	+	2.6	ERT	3.5
57F	Quístico	2	0	No	-	+	38.8	ERT	3
35F	VF	6	0	No	-	ND	AC	ERT	2
25F	VF	2	0	No	ND	+	1.2	ERT	2.5
54F	CF*	2	0	No	ND	-	6.2	ERT	4
64F	VF	1	0	No	ND	-	6.1	ERT	6
50F	VF	1	0	No	ND	+++	24.6	ERT	3
53F	Mixta	2	0	No	+	+++	AC	IND	0.4

CF\*: carcinoma folicular; ND: no determinado; TgS: Tg estimulada previa a I- 131; IND: indeterminada.

El motivo de la intervención fue la PAAF simultánea positiva en un CPT quístico, y la BAG de tumor folicular (indeterminada) en un nódulo vecino en otro caso. Siete pacientes se intervinieron por el tamaño (2), crecimiento (2) o molestias locales (3) debidas al volumen del bocio, dos por el aspecto ecográfico pese a la biopsia benigna y finalmente uno se operó a criterio de su clínico pese al informe de benignidad en la BAG, ya que este refería sutiles atipias nucleares.

Nueve de los 12 tumores eran multifocales, y uno tenía extensión extratiroidea mínima. En los cuatro nódulos quísticos se realizó vaciado por aspiración previo a la BAG, cuyo estudio citológico diagnosticó uno de los CPT, siendo negativo en los otros 3. Sobre otros dos nódulos se había realizado una PAAF con anterioridad, en uno en dos ocasiones, pero ninguna de las muestras había detectado la malignidad.

La evaluación de las causas de error diagnóstico en estos doce casos incluye:

- 25F: por un error del patólogo, que ratificó al revisar la BAG las características de CPT, no reconocidas preoperatoriamente.
- 30F, 33F y 35F: por la heterogeneidad histológica del nódulo, con áreas de CPT parcheadas no detectadas por la BAG en 30F y 33F, ambos variantes foliculares puras; y 35F, un CPT multifocal, de aspecto ecográfico sugestivo, en el que la BAG incidió en un nódulo sin malignidad, sin incluir tejido neoplásico.
- 48F, 52F, 59M y 57F: la naturaleza quística de la lesión, que dificultaba o la obtención o interpretación de la muestra. Un caso (59M) no incluyó porción sólida tumoral.
- 53F y 64F: por presentar cambios nucleares muy sutiles en la porción incluida en la BAG. Un paciente (53F) con zonas de variante folicular con cambios nucleares no identificados y áreas de patrón clásico en papilas no incluidas en la BAG. La dificultad para identificar los cambios nucleares en las variantes foliculares puras de los CPT está reconocida como una limitación importante en la citología obtenida por PAAF (118), potencialmente aminorada en el caso de la BAG por la mayor cantidad de tejido.
- 50F: por tratarse de un microcarcinoma papilar no incluido en el trayecto de la biopsia por su reducido tamaño, evidenciado en la cirugía, llevada a cabo por un adenoma folicular vecino a él (se realizó BAG de ambos nódulos, del pequeño por el aspecto ecográfico sospechoso).
- 54F: un CF mínimamente invasivo, evidenciado al operarle por crecimiento a los 3 años y encontrar invasión capsular. Tres años antes de la BAG tenía una PAAF no valorable, y la revisión tras la cirugía de la muestra de la BAG, informada en 2008 por un patólogo no habitual en el examen de patología tiroidea, fue reinterpretada tras la intervención como tumor folicular por uno de los patólogos habituales en base a su densidad y empaquetamiento celular.

En diez de los 12 casos se practicó estudio inmunohistoquímico para HBME-1 en la pieza quirúrgica. Resultó positivo en 8, cinco intensamente y tres de forma leve, y negativo en dos CPT, uno quístico de 13 mm y una variante folicular multifocal.

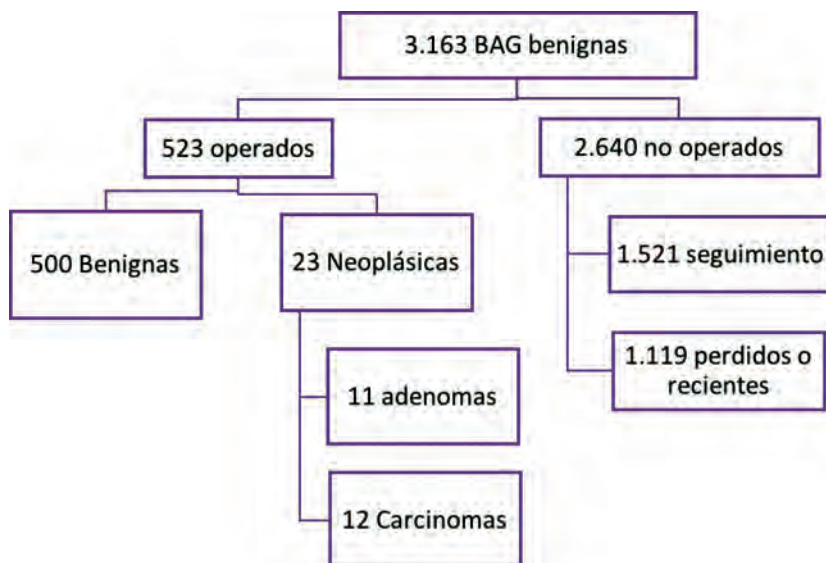
Once de los doce pacientes tienen un seguimiento tras la intervención superior al año, todos ellos tratados también con  $I^{131}$ , y muestran una excelente respuesta terapéutica, sin evidencia radiológica de lesión y tiroglobulina indetectable con inmunoensayo de alta sensibilidad (sensibilidad funcional: 0,1 mg/ml). La paciente

restante está pendiente de reevaluación tras el I<sup>131</sup>, con título bajo de anticuerpos antitiroglobulina antes del yodo y rastreo con captación exclusivamente en lecho tiroideo.

Estos resultados muestran que, de todos los nódulos con confirmación quirúrgica, el 4,4% de los que tenían una BAG benigna eran neoplasias (adenoma o carcinoma) y el 2,3% eran carcinomas. El intervalo transcurrido desde la biopsia hasta la intervención en los 523 nódulos intervenidos va desde unos pocos meses hasta los 9 años. Once de los doce nódulos cuya biopsia fue falsamente benigna fueron operados en un plazo de tiempo inferior al año desde la biopsia con aguja gruesa, generalmente por clínica local, crecimiento, aspecto ecográfico sospechoso o voluntad del paciente. Solo el falso negativo con un CF fue intervenido a los tres años de haberse realizado la BAG, por el crecimiento del nódulo. No hubo disparidades histológicas relevantes ni de significación clínica en ningún nódulo benigno operado hasta cinco o más años después de la biopsia por BAG.

En 40 pacientes se habían realizado dos biopsias benignas en dos nódulos diferentes en la misma glándula, y tres nódulos en dos pacientes. Otros 39 pacientes habían sido biopsiados en otro nódulo con resultado diferente de benignidad (insuficiente en seis).

En total, estas 523 BAG operadas abarcan 481 tiroides, en los que aparecieron 58 carcinomas papilares incidentales, tres de ellos en tiroides con biopsia de tumor folicular en otro nódulo que había originado la intervención. La tasa de carcinomas incidentales en glándulas operadas con diagnóstico preoperatorio de benignidad, tras excluir los que incluían otra biopsia que determinase la intervención (tumor folicular o malignidad), era del 12,3% (55/446).



De los 2.640 nódulos con biopsias benignas no intervenidos, 112 con dos biopsias benignas y 15 con tres, disponemos de seguimiento clínico y ecográfico superior a los dos años en un 57,6%, alcanzando hasta 10 años en los casos más antiguos. La mayoría de estos nódulos permanecieron sin modificaciones volumétricas ni ecográficas, y en ocasiones, particularmente cuando la biopsia había correspondido a una tiroiditis de Hashimoto, se apreció una reducción volumétrica e incluso la completa desaparición de los nódulos.

### BAG indeterminadas (tumores foliculares)

La biopsia inicial en los 3.695 nódulos fue informada como indeterminada en 231 nódulos (6,2%).

Cuando se incluyen todas las biopsias efectuadas, el porcentaje se mantiene en el 6,2% (246/3.973). Aparte de las 231 primeras BAG, se incluyen en este grupo:

- 2 nódulos inicialmente insuficientes con este resultado en la segunda BAG.
- 2 nódulos benignos en la primera BAG, reclasificados como tumores foliculares en la segunda biopsia.
- 10 segundas biopsias de igual resultado que la primera.
- Una tercera BAG de un nódulo con una BAG inicial insuficiente y una segunda benigna.

Este resultado de BAG indeterminada se produjo en pacientes de mayor edad que aquellos con BAG benignas, aunque más jóvenes que los pacientes con BAG malignas, sin alcanzar significación ( $p = 0,06$ ). El tamaño nodular era significativamente mayor que el de los nódulos con BAG maligna (medianas de 25,5 mm para los indeterminados y 17,2 mm para los malignos;  $p < 0,0001$ ). El 20% se dieron en varones, igual porcentaje que los malignos y superior al de los benignos. El 84,4% asentaban en nódulos sólidos, netamente superior al porcentaje de los demás resultados excepto el de malignos. Estos datos excepto el de las medianas, que aparecen como medias, se recogen en la tabla 6.

De 22 nódulos con una BAG indeterminada inicial que fueron biopsiados de nuevo, 13 mostraron características benignas en la segunda (12) o tercera biop-

**Tabla 10**

Diferencias entre los nódulos pertenecientes a los subgrupos de tumor folicular, puro u oxifílico

	Foliculares puros	Oxifílicos	p
Edad media (DE)	54,4 (15,4)	58,6 (15,1)	0,05
Tamaño medio mm (DE)	28,4 (15)	26,7 (15,3)	0,43
Nódulos sólidos (%)	122 (86%)	67 (83%)	0,56
Varones (%)	36 (25%)	10 (12%)	0,02

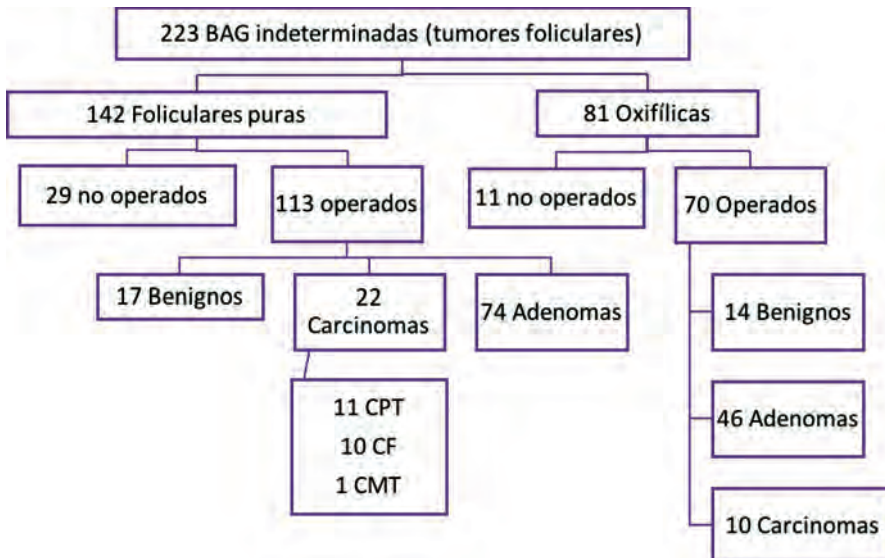
sia (1), y en ningún caso la repetición de la BAG en un nódulo con diagnóstico previo de tumor folicular fue informada como maligna en la nueva punción.

Cuando se evalúa el diagnóstico de cada nódulo tras la segunda y tercera BAG, en 223 de los 3.695 nódulos (6%) se obtuvo un diagnóstico por BAG de tumor folicular, indeterminado para malignidad, por lo que se recomendó cirugía. De ellos, 142 correspondían a tumores foliculares puros y 81 a tumores con características oxifílicas o tumores de células de Hürthle. Las diferencias entre ambos subgrupos se muestran en la tabla 10, donde destaca la mayor edad, menor tamaño y menor porcentaje de varones en los tumores oxifílicos.

De estos 223 nódulos con un diagnóstico por BAG de tumor folicular se intervinieron 183 (82,1%), 113 foliculares puros y 70 de ellos oxifílicos. En el estudio histológico de las piezas quirúrgicas, 31 (16,9%) fueron diagnosticados como hiperplasias adenomatosas por la ausencia de cápsula, y son considerados falsos positivos para neoplasia. En cambio, 32 mostraron malignidad (VPP para malignidad: 17,5%). Los restantes 120 nódulos (65,6%) correspondieron con adenomas foliculares, 46 de ellos de células de Hürthle, encapsulados sin invasión capsular o vascular en el estudio histológico.

De los 113 tumores foliculares puros operados, 17 (15%) resultaron nódulos hiperplásicos en el estudio quirúrgico, 74 adenomas foliculares y 22 malignos (19,5%), que incluían 10 carcinomas foliculares, once carcinomas papilares (diez variantes foliculares puras y una morular cribiforme) y un carcinoma medular cuya biopsia no se había evaluado con inmunohistoquímica (IHQ).

De los 70 tumores oxifílicos operados, 14 resultaron hiperplasias en el estudio quirúrgico (20%), 46 adenomas oxifílicos (65,7%) y 10 malignos (14,3%): 7 carci-



nomas oncocitarios, 2 CPT variante oncocitaria y un carcinoma paratiroideo invasivo de células claras.

De los 183 tumores foliculares operados, 92 eran bocios uninodulares y 91 multinodulares. La anatomía patológica quirúrgica de hiperplasia adenomatosa se produjo en 6 de los 92 bocios uninodulares (6,5%), y en 25 de 91 de los multinodulares (27,5%).

De los 183 operados, en la BAG de 35 de ellos se describía la presencia de algún grado de atipia nuclear, mencionada como la presencia de núcleos voluminosos, pliegues o indentaciones, sin llegar a cumplir criterios suficientes para etiquetar la muestra como maligna. Entre esos 35 casos, hubo 14 carcinomas (40%) en las piezas quirúrgicas: 7 CPT (5 variantes foliculares, una variante cribiforme morular y una variante oncocitaria), 4 carcinomas foliculares, un carcinoma de células de Hürthle, el carcinoma medular y el carcinoma paratiroideo. Por el contrario, en los 146 sin atipia reseñada, el porcentaje de malignidad en el diagnóstico quirúrgico descendía al 12,3% (18 de 146).

En los 57 casos en los que se hizo la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) para HBME-1, los resultados fueron:

- Positiva en 6, focal en dos y difusa en 4. De estos seis nódulos, 3 correspondieron a carcinomas (50%): un carcinoma folicular en el seno de una tiroiditis de Hashimoto y dos papilares variantes foliculares. Dos con tinción positiva fueron adenomas foliculares, uno con positividad focal. El otro nódulo con IHQ focalmente positiva correspondió a una hiperplasia folicular.
- Negativa en 51 con los siguientes resultados quirúrgicos: 7 carcinomas (14,3% de incidencia), cinco de ellos foliculares y dos CPT (una variante folicular y el morular cribiforme); 39 adenomas y 5 hiperplasias nodulares.

Los 3 casos que reunían ambas características, IHQ positiva para HBME-1 y atipia nuclear en la BAG, en la cirugía resultaron ser dos carcinomas (un CPT variante folicular y un carcinoma folicular), junto a una hiperplasia nodular pseudoadenomatosa con núcleos irregulares y positividad focal a HBME-1. Por el contrario, de los 40 casos con ambos datos negativos, 33 correspondían a adenomas, 4 a lesiones hiperplásicas y 3 carcinomas de estirpe folicular, uno de ellos con diferenciación oncocitaria. De este modo, solo el 7,5% de las proliferaciones foliculares en la BAG con IHQ negativa para HBME-1 y sin atipia nuclear identificable eran carcinomas, todos ellos foliculares.

En la biopsia obtenida por aguja gruesa, en 36 nódulos posteriormente operados se describía la presencia de folículos pequeños y compactos con escaso coloide mezclados con otros mayores, habitualmente descritos como medianos. En este grupo, la histología definitiva fue benigna en todos ellos menos dos, un carcinoma folicular con núcleos voluminosos en la BAG y un carcinoma papilar con inmunohistoquímica intensamente positiva para HBME-1.

En 53 muestras se identificaba un ribete capsular separando la zona de proliferación microfolicular de otra población diferente, de ellos 45 operados, y en nin-

gún caso la muestra identificó evidencia de invasión vascular en los vasos de la cápsula que hubiera permitido el diagnóstico de carcinoma<sup>93</sup>.

El curso clínico de los pacientes portadores de carcinomas etiquetados como tumor folicular fue:

- Los 13 CPT incluían dos pacientes con variantes oxifílicas, uno de los cuales presentaba evidencia preoperatoria de invasión local irreseccable, lo que lo identificaba como maligno antes de la cirugía, que no pudo ser completa. La paciente falleció por progresión local a los 18 meses. El otro caso está libre de enfermedad pasados 9 años tras la intervención y el radioiodo. La paciente con una variante morular cribiforme no estaba asociada a una poliposis colónica, y también está en excelente respuesta terapéutica pasados 4 años, pese a que en la cirugía se vio invasión vascular. De los 10 CPT variantes foliculares, ninguno presentó extensión extratiroidea, y todos quedaron con tiroglobulina indetectable sin anticuerpos y con ecografía normal tras una sola dosis o ninguna de radioiodo, como se detalla en la tabla 11.

**Tabla 11**

Características de los 10 pacientes con CPT variantes foliculares puras etiquetados como tumor folicular en la BAG

Edad (años)	mm	Focos	Cápsula	Inv. vascular	I131	TgS* previa	Años seguimiento	HBME-1
38	30	1	No	No	Sí	6	1	Intensa
40	35	1	No	No	Sí	Ac +	2	Intensa
64	28	2	Parcial	Mínima	Sí	1.2	2	Intensa
69	7	1	Sí	No	No	—	2	Dispersa
77	12	1	No	No	No	—	3	Intensa
52	40	1	No	No	Sí	2.7	5	Negativa
33	40	1	Parcial	No	Sí	3.5	7	Dispersa
54	23	2	No	No	Sí	4.5	6	—
28	19	2	Parcial	No	Sí	3.5	7	Dispersa
54	50	2	Sí	No	Sí	0	4	Negativa

TgS\* - [tiroglobulina] estimulada con TSHr y 48 horas tras el I131.

- De los 10 carcinomas foliculares intervenidos uno de ellos debutó con afectación ganglionar extensa laterocervical, cuya BAG fue asimismo de tumor folicular, por lo que antes de la intervención ya era conocida su naturaleza maligna. Los 9 casos restantes fueron negativos para HBME-1 en 4 de los 6 donde se realizó el estudio, y en dos positivo de forma dispersa. Solo uno de esos nueve carcinomas foliculares presentaba extensión extratiroidea e invasión vascular extensa (más de 4 vasos), y esta última era

mínima en 3 de los restantes. Salvo el caso con afectación adenopática, que desarrolló metástasis múltiples y falleció por la progresión de la enfermedad a los 5 años, el resto están libres de enfermedad tras 2 a 8 años de seguimiento.

- De los 7 carcinomas oncocitarios, uno fue diagnosticado en una biopsia en lecho tiroideo de una lesión aparecida a los 8 años de una tiroidectomía total etiquetada de adenoma oncocitario, lo que suponía su naturaleza de recidiva y por tanto su malignidad. De los otros seis, 3 tenían invasión vascular, extensa en uno que además era el único con inmunotinción positiva (intensa) para HBME-1. Ninguno presentó extensión extratiroidea de estos seis, y todos quedaron con tiroglobulina indetectable sin anticuerpos y ecografía normal tras el radioyodo. El caso evidenciado por la recidiva local, inicialmente considerado un adenoma, persiste con tiroglobulina detectable sin evidencia de enfermedad a los 7 años de la segunda cirugía.
- El carcinoma medular asentaba en un nódulo de 40 mm, no se evaluó con IHQ para calcitonina en la BAG y 4 años tras la tiroidectomía permanece con calcitonina indetectable. El varón de 65 años con un carcinoma paratiroideo permanece con calcemias normales a los 6 años de la cirugía.

Hubo 29 carcinomas papilares incidentales entre los 180 tiroides resecaos (16,1%) con diagnóstico de proliferación folicular en la BAG. Entre los 73 con diagnóstico definitivo de adenoma folicular puro, hubo 15 CPT incidentales asociados (20,5%), 6 entre los 44 tiroides con adenomas oxifílicos (13,6%), y 8 entre los 31 tiroides con una anatomía patológica definitiva de hiperplasia adenomatosa (25,8%).

Los 40 nódulos no operados con diagnóstico definitivo de tumor folicular incluían dos tratados con  $I^{131}$  por hiperfunción (adenomas tóxicos) y quince en los que había evidencia de proliferación microfolicular mezclada con folículos medianos. De los restantes casos hay seguimiento en todos excepto en seis, cuatro de ellos con neoplasias avanzadas en otras localizaciones, de ellos uno con HBME-1 positivo. En nueve de los casos, el seguimiento supera los 5 años. Solo un caso mostraba leve atipia, en un paciente psicótico con un nódulo único de 17 mm con BAG de tumor oxifílico que no varió en los 3 años que acudió a consulta. En el seguimiento solo se apreció crecimiento en el caso de una mujer con un nódulo de 30 mm iniciales, lo que motivó una segunda biopsia a los 6 años, con el mismo resultado de tumor folicular, pero la paciente rechazó la intervención.

### **BAG malignas (carcinomas)**

La biopsia inicial en los 3.695 nódulos fue informada como maligna en 225 nódulos (6,1%).



Cuando se incluyen todas las biopsias efectuadas, el porcentaje baja al 5,7% (226/3.973), ya que ninguna de estas biopsias se repitió y únicamente se sumó un nuevo caso en una segunda BAG sobre un nódulo inicialmente insuficiente.

La edad de los pacientes con este resultado en la BAG fue significativamente menor que la de los pacientes con BAG benignas.

La media y mediana del tamaño nodular fue significativamente menor que en los nódulos con BAG benigna y con BAG indeterminadas.

El 20% aparecieron en varones, igual que los indeterminados y significativamente superior al de los benignos ( $p = 0,01$ ).

Respecto al contenido nodular, el 92,4% asentaban en nódulos sólidos, significativamente mayor que en los benignos e insuficientes, tanto entre los bocios ununodulares (91,8% de sólidos) como en los nódulos asentados en bocios multinodulares (90,6%), sin diferencia entre ambas situaciones ( $p = 0,81$ ).

La frecuencia de nódulos únicos con este diagnóstico comparado con los diagnosticados de benignidad fue significativamente mayor (42,3% vs 20,5%;  $p > 0,001$ ), tal y como ocurría con los tumores foliculares. En los nódulos malignos solitarios el tamaño era mayor que en los que asentaban sobre bocios multinodulares [22,3(13,6) mm vs 19(12,6) mm], pero esta diferencia no alcanzaba significación estadística ( $p = 0,08$ ). Todos estos datos están recogidos en la tabla 6.

En conjunto, las 226 BAG malignas se repartieron entre los siguientes histotipos:

- 204 (90,3%) CPT.
- 5 carcinomas medulares (CMT).
- 5 carcinomas metastásicos en tiroides: dos adenocarcinomas pulmonares, un adenocarcinoma de sigma, un plasmocitoma y un carcinoma epidermoide laríngeo.
- 4 carcinomas anaplásicos.
- 4 linfomas: 2 linfomas B de células grande, un linfoma MALT y un linfoma del manto.
- 2 carcinomas pobremente diferenciados.
- 1 carcinoma mucoepidermoide esclerosante.
- 1 carcinoma escamoso.

Considerando solo las primeras biopsias, la incidencia anualizada de hallazgos de malignidad en la BAG se indica en la tabla 12. En ella, con la excepción de los casos del primer año de la práctica de la BAG, posiblemente por su realización más dirigida, se aprecia una tendencia creciente en el porcentaje de resultados malignos con el avance de los años, lo que sugiere la posibilidad de una mejor selección ecográfica de los nódulos remitidos a estudio.

**Tabla 12**

Porcentaje de primeras BAG malignas en cada año de realización (a estas se añade la detectada en 2015 en la segunda biopsia, tras una insuficiente seis meses antes)

FECHA	Primeras BAG	BAG Malignas	%
01/10 a 31/12/2005	44	6	13.6
2006	247	12	4.9
2007	261	11	4.2
2008	266	11	4.1
2009	386	17	4.4
2010	407	24	5.9
2011	455	26	5.7
2012	436	20	4.6
2013	475	36	7.6
2014	418	39	9.3
01/01 a 30/09/2015	300	23	7.7
Total	3.695	225	6.1

De estos 226 potenciales carcinomas se reseccionaron quirúrgicamente 207 nódulos. Los diagnósticos finales de la BAG en estos 207 casos fueron: 198 CPT, 5 carcinomas medulares, un carcinoma mucoepidermoide, 2 carcinomas pobremente diferenciados y un carcinoma escamoso de tiroides. Hubo 4 falsos positivos (1,9%), que incluyeron tres nódulos hiperplásicos con cambios nucleares parciales y un nódulo hiperplásico con metaplasia escamosa clasificado en la BAG como carcinoma escamoso. Estos datos se recogen en la tabla 13.

**Tabla 13**

Características de los cuatro falsos positivos (FP) para malignidad de la BAG

Año	Edad/Sexo	mm	Nodularidad	HBME-1 BAG	HBME-1 Qx	A.P. definitiva
2008	72/Hombre	19	Multinodular	NR	Focal	Hiperplasia con atipias dispersas
2009	55/Mujer	21	Multinodular	NR	Negativa	Hiperplasia con atipias focales
2010	34/Mujer	28	Multinodular	Disperso	Disperso	Hiperplasia con Hashimoto
2011	59/Mujer	19	Uninodular	NR	NR	Hiperplasia con metaplasia escamosa

NR: no realizada.

Los restantes 203 nódulos mostraron malignidad idéntica a la diagnosticada en la BAG salvo un CPT variante esclerosante difusa que fue clasificado como carcinoma medular con IHQ negativa a calcitonina y tiroglobulina. Los CPT presenta-

ban un patrón folicular en 63 casos, mientras que 61 se etiquetaron como variantes mixtas, con áreas de diferenciación folicular y áreas de aspecto papilar. Otros 53 correspondían a la denominada variante clásica, formadora de papilas con ejes fibrovasculares.

Los 19 nódulos no operados incluyeron:

- Seis CPT: tres pacientes pendientes de intervenir al cierre del estudio, dos pacientes que rechazaron la cirugía pese a la afectación adenopática con BAG confirmatoria en el compartimento lateral, y una paciente perdida para el seguimiento, sin datos de ella pasados 9 años.
- Cuatro carcinomas anaplásicos considerados no reseables y tratados con medidas paliativas. Los 4 fallecidos en menos de 6 meses.
- Los 5 carcinomas metastásicos, en los que todas las neoplasias primarias eran conocidas cuando se diagnosticaron las metástasis.
- Cuatro linfomas: los dos linfomas B de célula grande y el linfoma del manto, tratados con quimioterapia, y el linfoma MALT tratado con radioterapia. El seguimiento abarca de 1 a 3 años, y los cuatro pacientes siguen vivos.

Salvo una paciente de 37 años con BAG de CPT en 2008 que no volvió a revisión, y los 3 casos pendientes de operarse para su tratamiento y conseguir un diagnóstico definitivo, los otros 16 casos reunían criterios para considerar probada la malignidad.

## Pacientes operados

El análisis conjunto de todos los pacientes operados, por tanto, con un diagnóstico definitivo quirúrgico, permite evaluar la precisión diagnóstica de la prueba (BAG) al comparar este diagnóstico con el diagnóstico obtenido en la BAG.

A fecha 1 de octubre de 2015, 927 nódulos previamente biopsiados habían sido intervenidos quirúrgicamente. Estos 927 nódulos pertenecían a 832 pacientes. Dos pacientes operados habían sido biopsiados previamente en tres nódulos, y 91 en dos.

De los 927 nódulos tiroideos operados, 45 (4,9%) habían sido puncionados en más de una ocasión, cuatro de ellos tres veces, y el resto (41) dos veces. Por categorías diagnósticas, estos nódulos con más de una punción incluyen:

- Nueve que habían dado una muestra inicial insuficiente en la BAG. Tras la segunda punción, se obtuvo un diagnóstico, benigno en 6 casos, de tumor folicular en dos casos y una BAG de carcinoma papilar tiroideo en otro.
- Treinta y un nódulos con BAG inicial de benignidad, que mantuvieron este diagnóstico en 30 casos y en uno la segunda punción fue diagnosticada como tumor folicular.
- Cinco etiquetados como tumores foliculares (3 de ellos oncocitarios) en la BAG inicial, que no modificaron su diagnóstico a excepción de uno cuya segunda biopsia se diagnosticó de hiperplasia folicular.

En estos nódulos puncionados en más de una ocasión consideramos como diagnóstico de la BAG el de la punción más próxima a la intervención.

Los diagnósticos finales de las biopsias preoperatorias de estos nódulos posteriormente intervenidos incluyeron:

- 14 insuficientes.
- 523 benignos: 499 lesiones hiperplásicas, 19 tiroiditis, un bocio amiloide, un hemangioma cavernoso, un quiste necrótico y un nódulo fibroso sobre un lecho de tiroidectomía parcial previa.
- 183 biopsias indeterminadas (tumores foliculares): 70 de ellos tumores de citología oxifílica (de células de Hürthle).
- 207 biopsias malignas: 198 CPT, 5 CMT, un carcinoma mucoepidermoide, 2 indiferenciados y un carcinoma escamoso de tiroides.

Las características demográficas y ecográficas de estos nódulos agrupados en sus cuatro categorías diagnósticas se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14**

Características demográficas y ecográficas de los nódulos operados

	Biopsia aguja gruesa en operados			
	Insuficiente	Benigna	Folicular	Maligna
Número	14	523	183	207
Edad media (DE)	53,7 (15,1)	54,3 (13,8)	53,8 (148,8)	51,9 (14,9)
Sexo (M/F)	0/14	77/486	38/145	40/167
Tamaño mm (DE) <sup>a,b,c</sup>	28,9 (10,8)	33,8 (15,0)	27,8 (14,6)	20,3 (13)
Uninodulares (%) <sup>a,b</sup>	1 (7,1)	110 (21)	92 (50,3)	86 (41,5)
Sólidos(%) <sup>a,b</sup>	4 (28,6)	342 (65,4)	158 (87,8)	189 (91,3)
Quísticos (%) <sup>*</sup>	5 (35,7)	22 (4,2)	2 (1,1)	3 (1,4)
< 1 cm (%) <sup>a,c</sup>	0	15 (2,9)	9 (4,9)	30 (14,5)
>4 cm (%) <sup>a,b,c</sup>	4 (28,6)	178 (34)	39 (21,3)	22 (10,6)

<sup>a</sup>  $p < 0.01$  entre B y M; <sup>b</sup>  $p < 0.01$  entre B y FOL; <sup>c</sup>  $p < 0.01$  entre FOL y M.

a,b,c: diferencias con significación entre las BAG válidas.

Quando comparamos los porcentajes entre los nódulos que fueron sometidos a cirugía posterior con los que no se intervinieron, no había diferencias significativas en el porcentaje de nódulos sólidos (75,3% de los operados vs 74,5% de los no operados), ni de nódulos mixtos (20,5 vs 17,9%). Sí hubo un porcentaje significa-

tivamente menor de nódulos de predominio quístico entre los operados frente a los vigilados (3,5% de los operados vs 7,5 % de los no operados;  $p < 0,001$ ).

En el estudio anatomopatológico de los 927 nódulos tras la cirugía mostró:

- 247 nódulos malignos: 221 CPT, 10 CF, 7 carcinomas de células de Hürthle u oncocitarios (CCH), 5 CMT, 2 carcinomas pobremente diferenciados/anaplásicos, un carcinoma paratiroideo y un carcinoma mucoepidermoide.
- 131 nódulos adenomatosos, 50 de ellos de estirpe oncocitaria y los restantes 81 foliculares puros.
- Los restantes 549 piezas quirúrgicas mostraron patología benigna, como se ha detallado.

La correlación entre los resultados de la BAG y el estudio histopatológico tras la cirugía se muestra en la Tabla 15.

**Tabla 15**

Correlación entre los diagnósticos definitivos (quirúrgicos) y los finales de la BAG en los casos intervenidos

BAG	Diagnóstico		
	Benigno	Adenoma	Maligno
Insuficiente (n: 14)	13	0	1
Benigna (n: 523)	500 (95,6%)	11 (2,1%)	12 (2,3%)
Tumor folicular (n: 183)	31 (16,9%)	120 (65,6%)	32 (17,5%)
Folicular puro (n: 113)	17 (15%)	74 (65,5%)	22 (19,5%)
Oncocitario (n: 70)	14 (24,3%)	46 (65,7%)	10 (14,3%)
Maligna (n: 207)	4 (1,9%)	0	203 (98,1%)

Globalmente, hubo correlación entre los resultados de la BAG y los de la cirugía en 851 de los casos (91,8%), y disparidad en 76 casos (8,2%), incluyendo como dispares las BAG no diagnósticas. Este porcentaje de disparidad diagnóstica se reduce al 6,8% (62/913) si se excluyen del análisis los 14 nódulos operados con BAG no diagnóstica. Las variantes foliculares y oxifílicas de CPT, se han considerado como correctas cuando se diagnosticaron de tumor folicular u oxifílico respectivamente, ya que ese diagnóstico conllevaba cirugía. Estas disparidades se reflejan en la tabla 16.

Cuando incluimos solo los nódulos operados con una BAG válida para el cálculo de la precisión diagnóstica de la BAG, con las limitaciones ya especificadas de no disponer de la anatomía definitiva de todos los biopsiados, obtenemos los siguientes parámetros en la detección de malignidad:

- Sensibilidad:  $235/235+12$ : 95,1%.
- Especificidad:  $511/511+155$ : 76,7%.

**Tabla 16**

Detalle de las discordancias BAG-anatomía patológica quirúrgica

Diagnóstico por BAG	Diagnóstico quirúrgico	Número de casos
Nódulos hiperplásicos	Adenomas foliculares	11
	CPT	12
Tumores foliculares	Lesiones hiperplásicas	17
	CPT morular cribiforme	1
	CMT	1
Tumores Oncocíticos	Lesiones hiperplásicas	14
	Ca paratiroideo	1
Carcinoma papilar	Lesiones hiperplásicas	3
Carcinoma escamoso	Lesión hiperplásica	1
Carcinoma medular	CPT esclerosante difuso	1

- Valor Predictivo Positivo: 235/235+155: 60,3%.
- Valor Predictivo Negativo: 511/511+12: 97,7%.

Si se incluyen las 1.521 BAG benignas con más de dos años de seguimiento y las 9 lesiones indeterminadas consideradas benignas tras más de 5 años de seguimiento, la especificidad de la prueba diagnóstica para malignidad se elevaría hasta el 92,5% (2.032/2.196), y su VPN al 99,4% (2.032/2.044).

La sensibilidad para el diagnóstico de neoplasias tiroideas (adenomas o carcinomas) en la serie de nódulos operados, considerando positivos los diagnósticos de tumor folicular o malignidad, asciende hasta el 93,9% (355/378), y su valor predictivo positivo es del 92% (355/386).

## Complicaciones

La técnica de BAG presentó una baja tasa de complicaciones. Estas las dividimos en dos categorías:

- Menores: incluye las que no requirieron intervencionismo alguno ni produjeron secuelas permanentes en el paciente. La más frecuente fue el hematoma local en la zona de la biopsia, controlado con medidas locales como compresión o la aplicación de frío. Menos habitual fue el sangrado agudo por el orificio de punción, controlado con compresión local, y los síncope vasovagales tras la punción. Para evitar estos últimos, se incorporaba al paciente de forma paulatina, especialmente si refería antecedentes de cuadros vagales en extracciones u otros procedimientos. Estas complicaciones apa-

- recieron en 87 procedimientos (2,2% del total), y en todos ellos se pudo manejar la iatrogenia de forma conservadora.
- Mayores: incluidas las que requirieron intervencionismo o supusieron secuelas permanentes. Aparecieron en 3 procedimientos (0,08%), y fueron debidas a dos hematomas que requirieron la inyección de trombina intralesional para frenar el sangrado, y una lesión del nervio recurrente laríngeo por impacto con disfonía permanente como secuela en un nódulo paratraqueal de localización muy posterior. Las hemorragias incoercibles ocurrieron en sendos nódulos mixtos, de más de 4 cm ambos, vascularizados y los dos con biopsia benigna, en pacientes de edad avanzada (74 y 79 años). La lesión recurrencial acaeció en la biopsia de un nódulo sólido de 20 mm izquierdo posterior, y presumiblemente la aguja impactó el paquete vasculonervioso paratraqueal, dañando el nervio recurrente. Esta biopsia fue realizada por un radiólogo en formación con supervisión del *staff*.

En conjunto hubo 89 complicaciones del procedimiento (2,24%), fundamentalmente hemorrágicas, una de cada 45 biopsias.

Las BAG realizadas sobre nódulos mixtos son las que más tasa de complicaciones presentaron, alcanzando el 5,2% de ellas, frente al 2,4% en las realizadas sobre nódulos sólidos y el 1,8% en los de predominio quístico. Los nódulos con hematoma postpunción eran más pequeños que los que no lo presentaron, aunque sin significación (22,2 mm frente a 25,4 mm de diámetro mayor).

## Capítulo VI

---

# Discusión

Desde la generalización de la PAAF como técnica rutinaria en el estudio de la patología nodular tiroidea en la década de los 80, su resultado es determinante en la decisión quirúrgica, y ha sustituido al tamaño y la actividad gammagráfica como criterios principales de intervención. Su empleo rutinario ha supuesto que la tasa de malignidad en las cirugías tiroideas haya crecido desde el 14% hasta más del 50% en las grandes series<sup>17</sup>.

La técnica de realización de la PAAF ha ido optimizándose con los años, y hoy en día, todos los autores abogan por su práctica con guía ecográfica<sup>10,83</sup>, realizada por un operador entrenado, pudiendo ser llevada a cabo por profesionales de distintas especialidades<sup>14,94</sup>, y con la conveniencia de un citotécnico que asegure la calidad de la muestra<sup>15</sup> en la sala de punción. Algunos aspectos, como la técnica de obtención<sup>13</sup> (aspiración frente a capilaridad) y el procesamiento de la muestra (secado o fijación), permanecen sin un consenso global.

Una técnica complementaria que puede ser de ayuda en casos de difícil diagnóstico o celularidad atípica es la realización de un citobloque. En estos casos se forma un coágulo de fibrina, usualmente uniendo el aspirado celular con plasma y trombina, lo que permite un estudio más detallado e incluye la posibilidad de realizar estudios inmunocitoquímicos. Se aconseja su utilización siempre que la valoración inicial del extendido al menos sea sospechosa de neoplasia primitiva o metastásica<sup>95</sup>.

En sus inicios, una de las categorizaciones diagnósticas más empleadas de las citologías tiroideas obtenidas por PAAF eran los seis grupos basados en la tinción de Papanicolaou: insatisfactorias, benignas, lesiones celulares atípicas, neoplasias foliculares, sospechosas de malignidad y malignas. Adicionalmente, cada sociedad científica, o varias agrupadas, empleaba su propia terminología, y todas englobaban un grupo de muestras inadecuadas o insuficientes, un grupo de benignas, uno o más grupos de indeterminadas, otro de sospechosas y uno de maligni-



dad<sup>96</sup>. La adopción y posterior difusión de un consenso de especialistas del National Cancer Institute (NCI) en Bethesda<sup>17,97</sup> ha facilitado la comunicación entre patólogos y clínicos y ha permitido una estratificación de riesgo para la presencia de malignidad. Las otras dos categorías diagnósticas más comúnmente empleadas en la literatura científica actual son la de la asociación americana de endocrinólogos clínicos en consenso con la asociación de médicos endocrinólogos italianos y la sociedad europea del tiroides (AACE/AME/ETA)<sup>19</sup>, y la empleada por la escuela inglesa<sup>18</sup>, ambas con cinco grupos principales de citologías como ya se ha detallado.

La obtención de muestras microhistológicas mediante biopsia en lugar de la citología por PAAF se inició hace más de dos décadas, y en la década de 1990 se comunicaron su ventaja respecto al aspirado citológico en la capacidad de diagnóstico diferencial de las neoplasias en las proliferaciones foliculares<sup>46-49</sup>. En la realización de esta técnica, las agujas de biopsia empleadas pueden ser de 2 tipos:

- *Agujas de corte lateral*, conocidas también como «tru-cut». Constan de una cánula externa con un estilete central que tiene una cámara en su porción distal. Cuando se dispara, este estilete penetra en la lesión y, posteriormente, la cánula externa avanza cortando el tejido y dejando un fragmento en la cámara de la aguja central.
- *Agujas de corte frontal*. En ellas el estilete central no tiene cámara. Cuando se dispara, la cánula externa avanza dejando el estilete central atrás y cortando un fragmento de tejido que queda en su interior. Permiten obtener especímenes más gruesos que las de corte lateral con diámetros de aguja similares. También permiten variar la longitud de muestreo sin cambiar de aguja.

Los trabajos pioneros de Carpi y cols. demostraron que el análisis histológico de las biopsias con tru-cut permitía distinguir entre lesiones con un componente macrofolicular y otras solo con estructuras microfoliculares<sup>46-48,98</sup>. Mientras las primeras eran más prevalentes en lesiones benignas hiperplásicas, el componente macrofolicular estaba casi siempre ausente en carcinomas o adenomas cuando los nódulos se operaban.

La generalización de las pistolas automáticas para biopsia con aguja gruesa (BAG/CNB) desde la segunda mitad de la década de los 90 ha supuesto un auge de su empleo en los nódulos tiroideos, fundamentalmente como un complemento diagnóstico de la PAAF. A diferencia de las técnicas con aguja gruesa previas (LNAB), estos dispositivos no requieren una incisión cutánea ni la aplicación de presión manual, lo que simplifica su empleo.

A pesar de las ventajas demostradas por la BAG en casos donde la PAAF tiroidea encuentra limitaciones, esencialmente las citologías previas insuficientes (BSRTC I) o indeterminadas (BRSTC III o IV), su empleo como técnica diagnóstica ha sido bastante limitado. En particular su empleo como prueba diagnóstica inicial, en el lugar actual de la PAAF, apenas ha sido evaluado. El análisis detallado

de la literatura muestra dos grupos de publicaciones donde el análisis de la BAG como primera opción diagnóstica ha sido llevado a cabo:

- A)** Trabajos que realizan PAAF de forma simultánea a la BAG, bien de los mismos nódulos (A.1) o de otro conjunto de nódulos (A.2) y comparan los resultados.
- B)** Trabajos que solo evalúan la BAG, sin PAAF simultánea. Estos serían análogos a la serie presentada.

**A.1)** Publicaciones que realizan BAG y PAAF simultánea de los mismos nódulos.

La mayoría son previas al año 2010, sobre nódulos no preseleccionados y sus resultados son dispares, como muestra la tabla 17. La serie de Karstrup y cols. sobre 77 pacientes en 2001, encontró más sensibilidad y menos falsos positivos para malignidad de la BAG, pero un peor rendimiento en la obtención de material válido para el diagnóstico<sup>55</sup>, por lo que desaconsejaba la técnica frente a la PAAF. Renshaw y cols. en 2007 publicaron un estudio sobre 377 casos con ambos procedimientos en dos centros<sup>54</sup>, y (a diferencia del anterior autor) encontró una tasa de muestras adecuadas superior para la BAG que para la PAAF (82,2% vs 70,3%), pero menor sensibilidad para detectar malignidad tras la evaluación quirúrgica. Pese a estos resultados, este autor recomendaba la BAG en centros con tasas elevadas de muestras insuficientes. La serie más extensa publicada es la de Sung y cols. en 2012, con 555 nódulos en los que realizó BAG y PAAF simultánea<sup>99</sup>. En ella demostraba la superioridad de la BAG sobre la PAAF, y detallaba el potencial papel complementario de esta última en los nódulos menores de 1 cm.

Otras publicaciones con PAAF y BAG simultánea de las lesiones incluyen nódulos preseleccionados por determinados aspectos en la ecografía. Yi y cols. en 2015 seleccionaron 147 nódulos con macrocalcificaciones<sup>65</sup> para concluir que la combinación de ambas técnicas aumentaba significativamente la precisión diagnóstica, permitía no retrasar la cirugía y reducía la necesidad de segundas citologías.

**Tabla 17**

Resultados de publicaciones que analizan el rendimiento (Rdto) de la BAG y PAAF simultánea de los mismos nódulos

Año <sup>Ref</sup>	n	Rdto PAAF	Rdto BAG	Sensibilidad PAAF/BAG	Especificidad PAAF/BAG
2001 <sup>55</sup>	77	80,0	86,0	83/78	77/94
2007 <sup>54</sup>	377	70,3	82,2		
2012 <sup>99</sup>	555	93,9	98,6	68,6/86,8	100/99,2
2015 <sup>65</sup>	147	57,8	90,5	71,9/96,9	100/100

**A.2)** En este grupo se encuentran publicaciones que comparan la BAG y PAAF simultánea en dos grupos de nódulos de características análogas, similar a nuestro estudio piloto sobre 737 pacientes.

Khoo y cols. en el año 2008, compararon 2 grupos de 340 pacientes, uno con PAAF y el otro con BAG y PAAF combinadas<sup>53</sup>, y desaconsejaban el uso rutinario de la BAG al encontrar una mejora no significativa en el rendimiento con la BAG (89,1 vs 87,1%) a cambio de más complicaciones.

Chen y cols. en 2015 evaluaron 461 nódulos<sup>100</sup>, con BAG en 365 y PAAF en 96, y encontraron un mayor rendimiento diagnóstico de la BAG, con similar precisión diagnóstica en ambas, por lo que apoyaban su empleo.

Trimboli y cols. en 2014 publicaron un estudio similar sobre 72 nódulos de alto riesgo ecográfico<sup>77</sup> mediante BAG con aguja de 21G en 31 y PAAF en 41, y encontraban mayor precisión diagnóstica de la BAG, por lo que también la recomendaban como prueba de elección en esos casos.

**B)** Los estudios publicados que solo realizan BAG como primera opción diagnóstica son escasos, e incluyen dos grupos:

- Estudios que emplean la BAG en nódulos previamente seleccionados por el aspecto ecográfico. El trabajo de Zhang y cols. en 2014 fue realizado sobre 997 pacientes con nódulos seleccionados por su aspecto ecográfico sospechoso<sup>78</sup>, y demostraba un excelente rendimiento diagnóstico de la BAG. El otro es el trabajo publicado ese mismo año por Ha y cols. sobre 272 nódulos seleccionados por presentar calcificaciones<sup>101</sup>, lo que les hacía subóptimos para la PAAF, también con óptimos resultados.
- Estudios sobre el empleo de la BAG automática sin selección previa de los nódulos. Se iniciaron con la publicación pionera de Taki y cols. en 1997 sobre 74 nódulos en la que probaban la superioridad sobre la biopsia con aspiración manual<sup>51</sup>. Seis años más tarde, Screatton y cols. evaluaron los resultados de la BAG sobre 207 nódulos, 71 sin PAAF previa, con un 95% de muestras válidas<sup>52</sup>. En marzo de 2016, Suh y cols. han publicado el estudio más extenso hasta la fecha, con 632 nódulos, con unos resultados óptimos, y una tasa de muestras insuficientes del 1,3% y de indeterminadas del 5,9%, que puede servir como referencia para este trabajo<sup>79</sup>.

El análisis conjunto de todas estas publicaciones no ofrece resultados homogéneos a favor de la práctica de la BAG. Este fenómeno puede ser debido en gran parte a su cronología, ya que las referencias más antiguas son las que muestran peores resultados de la BAG. Por ejemplo, el estudio retrospectivo publicado por Khoo y cols. en 2008 sobre 340 BAG y PAAF realizadas entre 1999 y 2001, mostraba resultados similares de ambas técnicas y más complicaciones con la BAG<sup>53</sup>; y el estudio danés publicado en 2001 sobre 77 nódulos con PAAF y BAG simultánea, encontraba una tasa de material válido para diagnóstico superior con la PAAF (97%) que con la BAG (88%)<sup>55</sup>.

Otras potenciales limitaciones de la técnica que han podido condicionar su expansión, pueden incluir la sensación general de un mayor riesgo de complicaciones, su mayor coste económico y la ausencia de unos criterios diagnósticos establecidos para informar las BAG, en contraste con el consenso de Bethesda para la PAAF. Se han publicado propuestas acerca de lo que se puede informar con la muestra obtenida por BAG y sus limitaciones<sup>102</sup>, e incluso el grupo coreano de patología endocrina ha publicado<sup>103</sup> una propuesta con muchas similitudes al BSRTC. La publicación de López y cols. sobre más de 1.000 biopsias confirma que la mayor limitación de esta técnica reside, como en la PAAF, en la imposibilidad de diferenciar la benignidad o malignidad de las lesiones foliculares densamente celulares, salvo que las características nucleares evidencien una variante folicular del carcinoma papilar, o la presencia de invasión capsular y/o vascular defina un carcinoma folicular<sup>102</sup>.

Frente a estas potenciales desventajas, la muestra microhistológica obtenida por BAG facilita el estudio inmunohistoquímico convencional con marcadores asociados a malignidad, como galectina-3<sup>104</sup> y HBME-1<sup>105</sup>, y la evaluación, incluso con inmunohistoquímica, de mutaciones asociadas a carcinomas papilares, como BRAF V600E<sup>106</sup> y las mutaciones del promotor del TERT<sup>107</sup>.

Debido a la elevada tasa de muestras no diagnósticas obtenidas por PAAF en nuestro centro de trabajo, hace diez años se realizó el referido estudio aleatorizado<sup>85</sup> comparando BAG y PAAF consecutivas en 377 y 360 pacientes respectivamente. Su diseño era similar a los posteriormente publicados por Khoo y cols.<sup>53</sup> y Chen y cols.<sup>100</sup>, y su análisis demostró la superioridad de la BAG frente a la PAAF. Tras este estudio se adoptó la BAG como técnica de estudio inicial por su superioridad diagnóstica, ya que no requería una tecnología muy diferente a la que se estaba empleando en el estudio con PAAF guiada con ecografía.

## Categorización diagnóstica

La falta de unos criterios homogéneos para clasificar los aspirados citológicos entre los diversos citopatólogos deriva de una considerable superposición entre los asignados como FLUS y las categorías de neoplasia folicular, por un lado, y los sospechosos de malignidad (V) y los malignos (BSRTC VI) por otro. Este problema ha originado que en los últimos años algunos autores hayan propuesto la simplificación del sistema en 4 categorías: insatisfactorias, benignas, lesiones foliculares y malignas/sospechosas de malignidad.

En un trabajo de 2012, Walts y cols. demostraron un elevado grado de consenso y una buena correlación con el riesgo de malignidad aplicando este sistema simplificado de 4 categorías diagnósticas sobre 60 aspirados celulares interpretados por seis citopatólogos<sup>108</sup>. En otra publicación dos años antes, esta posibilidad también había sido avalada por Marchevsky y cols.<sup>109</sup>.

Gracias a la mayor muestra tisular que ofrece, la BAG permite una mejor definición de las alteraciones nucleares y una menor manipulación que la que se

origina en la extensión citológica de la PAAF. Por este motivo, los patólogos de nuestro centro decidieron adoptar una categorización propia simplificada en cuatro grupos diagnósticos para las muestras obtenidas por BAG<sup>102</sup>. En ella se mantienen los grupos de insuficientes y benignas, se reúnen todas las biopsias indeterminadas bajo el epígrafe de tumor folicular (puro u oxifílico), similar al Thy-3, y se elimina el grupo citológico de sospechosa de malignidad (Thy-4; BSRTC V), que pasa a integrarse en las malignas.

Esta modificación obedece a que la mayor cantidad de tejido permite un análisis más detallado, de manera que ante la presencia de alteraciones nucleares (atípicas), se ofrecía un diagnóstico a criterio del patólogo. La ventaja de este sistema de categorización está condicionada por la disponibilidad de patólogos con amplia experiencia en patología tiroidea, como fue nuestro caso. De hecho, varios de los casos intervenidos con disparidad entre el diagnóstico patológico quirúrgico y el de la BAG, se debieron a su filiación por patólogos no habituales. La segunda fuente de confusión provino de las lesiones con alteraciones nucleares tan sutiles que el patólogo no emitía un diagnóstico de malignidad, en ocasiones condicionado por la propia heterogeneidad histológica del tumor, con áreas biopsiadas con cambios nucleares menos evidentes.

## PAAF y BAG simultáneas

Varias publicaciones analizan el rendimiento de la técnica combinada simultánea, y a diferencia de la serie presentada, incluyen nódulos no seleccionados por el contenido<sup>50,58,92,99</sup> y emplean la aguja fina para la obtención de una muestra de PAAF convencional, no solo para el aspirado del contenido líquido lesión. Estas diferencias entre las publicaciones y nuestros resultados, limitan la posibilidad de establecer comparaciones.

De las series publicadas destaca la de Sung y cols. sobre 555 nódulos, con una incidencia de muestras insuficientes del 6,1% en la PAAF y del 1,4% en la BAG<sup>99</sup>. Otros dos trabajos publicados en 2008 también valoraban el rendimiento de la técnica simultánea de BAG y PAAF. En el primero, realizado sobre 81 nódulos con una PAAF previa no diagnóstica, empleaba para la biopsia una pistola automática de calibre 20G guiada con una aguja de punción espinal<sup>57</sup>. Con ella la BAG no logró material válido en 7 casos (8,6%), en 5 de los cuales la PAAF sí lo evidenciaba. Inversamente, la PAAF fue insatisfactoria por segunda vez en 28 de los 81 nódulos (34,6%), en 26 de los cuales la BAG sí ofreció un diagnóstico. El segundo trabajo recoge la experiencia en 225 nódulos con dos PAAF previas no diagnósticas y emplea agujas de biopsia de 20 ó 22G en simultáneo a una nueva PAAF con evaluación *in situ* por un patólogo para decidir repetir la técnica si la muestra no era válida<sup>56</sup>. Con ello obtiene un 3,4% de muestras no diagnósticas en la BAG frente a un 8,7% en la nueva PAAF. Una publicación previa, de 2007, obtenía unos rendimientos menores de los mencionados con la BAG, pero mantenía su superioridad sobre la PAAF simultánea, con unos porcentajes respectivos de

muestras diagnósticas del 82,2% y 70,3% respectivamente<sup>54</sup>. Estos estudios, y algún otro previo<sup>50</sup>, respaldaban el superior rendimiento diagnóstico de la BAG sobre la PAAF, y en particular de la técnica combinada simultánea, y por ello sus autores proponían el empleo combinado de ambas para optimizar al máximo el rendimiento diagnóstico.

Frente a estos resultados, existe un único artículo que no encuentra ventajas a la combinación de ambas técnicas, posiblemente por la falta de refinamiento de la técnica actual. Se trata de un estudio danés publicado en 2001 sobre 77 nódulos con PAAF y BAG simultánea con aguja de calibre 18G. En este estudio la tasa de material válido para un diagnóstico fue superior con la PAAF (97%) que con la BAG (88%), alcanzando el 100% con la combinación de ambas<sup>55</sup>.

En la serie presentada, pese al sesgo desfavorable para la PAAF<sup>21</sup> que suponía realizar ambas técnicas casi únicamente en nódulos de contenido predominantemente quístico, la PAAF fue diagnóstica en 11 de los 22 de nuestros casos sin BAG válida, lo que avala la superioridad de la prueba combinada sobre una única, y en una de las lesiones la citología mostró un CPT no identificado en la BAG, que fue informada como benigna (hiperplasia).

La causa más frecuente de los nódulos con BAG insuficientes y PAAF válidas, fue la ausencia de tejido folicular en nódulos con extenso contenido fibroso y la autólisis del material de la biopsia en el transporte, pese a la refrigeración. El fenómeno de autólisis se observa de forma predominante en presencia de fenómenos inflamatorios, con citología diagnóstica de tiroiditis de Hashimoto, los cuales a menudo también presentan intensa fibrosis. Por ello, en estos casos, tiroiditis autoinmunes seropositivas, pudiera tener sentido la realización de la técnica combinada, especialmente en nódulos con componente quístico.

La práctica generalizada de la técnica combinada secuencial, PAAF seguida de BAG, en el resto de casos no parece razonable por la elevada rentabilidad diagnóstica de la BAG aislada y el mayor consumo de recursos que supone la PAAF simultánea, ya que alarga la duración de la exploración y requiere la presencia de un citotécnico en la sala de biopsia.

## BAG insuficientes

Al analizar nuestros resultados de todas las BAG realizadas, la tasa de muestras no diagnósticas era del 3,5% (139/3.973), muy similar a la encontrada en la mayoría de las series recientes de BAG<sup>56,57,59-61,67,79,99,100</sup>. Estas series ofrecen una tasa de muestras insuficientes por debajo del 5% en la mayoría de ellas, con un mínimo del 1,1%, que además se recoge en una serie<sup>101</sup> de 272 nódulos seleccionados por la presencia de calcificaciones, factor que *a priori* dificulta la obtención de muestras.

Algunas publicaciones encuentran un porcentaje de muestras insuficientes con la BAG superior al 10%, pero habitualmente son series previas al año 2010<sup>53</sup> y/o

con un escaso número, como la de Harvey y cols. en 2005 sobre 79 nódulos, con un 13% de muestras insuficientes<sup>110</sup>. Las otras excepciones incluyen los 377 casos publicados por Renshaw y cols., con un 17,8%<sup>54</sup> de BAG insuficientes, y la de Samir y cols., con un 23%<sup>58</sup>. La primera incluye dos centros en los que la técnica se empleó específicamente por los malos resultados de la PAAF (29,7% de citologías insuficientes), lo que puede explicar sus resultados por la falta de pericia técnica. La segunda incluye 90 nódulos con una PAAF previa insuficiente, y compara la BAG con una segunda PAAF, que es infructuosa de nuevo en el 53% de los casos, muy sugestivo de la naturaleza compleja de dichas lesiones. La serie más moderna, la de Shu y cols., con 632 BAG como primera prueba diagnóstica, encuentra 8 resultados como BSRTC I (1,3%)<sup>79</sup>, superior a la rentabilidad diagnóstica de nuestra serie.

Cuando se analizan los resultados publicados con la PAAF en las dos últimas décadas en series con más de un millar de casos, el porcentaje de muestras insuficientes va desde el 4,2%<sup>38</sup> hasta el 29,5%<sup>111</sup>. Un metaanálisis<sup>43</sup> realizado en el año 2012 analizaba en total 25.445 PAAF, y encontraba un 12,9% de muestras insuficientes (3.271). En la tabla 18 se muestran los resultados de otros estudios no incluidos en ese metanálisis con su año de realización y el número de citologías evaluadas.

**Tabla 18**

Porcentaje de PAAF insuficientes en series publicadas con más de 1.000 casos

Año	Referencia	Número PAAF	% insuf	n insuf
2001	111	6.226	29.5	1.837
2006	38	5.469	4.2*	230*
2007	112	4.703	10.4	489
2010	113	1.945	9.3	180
2012	114	10.317	8.4	871
2014	35	1.021	11.9	122
2014	115	1.607	10.8	173
Total	—	31.688	12.3	3.031

\* Solo nódulos palpables.

La cifra se mantiene en torno al 12%, muy por encima de la habitualmente referida en las series que evalúan la BAG, y en la presentada (3,5%), evidenciando el superior rendimiento diagnóstico de la BAG sobre la PAAF.

Al analizar los factores predictivos del fracaso en las series de PAAF, la causa más referida es el contenido quístico de los nódulos<sup>21</sup>. El menor tamaño también parece relevante<sup>116,117</sup>, en particular cuando los nódulos puncionados no

alcanzan los 5 mm. Estas dos circunstancias también aparecían en esta serie al comparar los nódulos con BAG insuficiente frente al resto de los nódulos, con un porcentaje de nódulos quísticos cuatro veces superior, y un tamaño significativamente menor, con una mediana de 18 mm frente a los 23 mm de los nódulos con muestra válida.

Destaca el hecho de que un 35,7% de las biopsias insuficientes se tomaron en nódulos únicos, porcentaje que en la serie general era del 27%. También es reseñable su frecuente localización en istmo, que ocurría en el 19,5% de las biopsias insuficientes, frente a la localización ístmica del 6,7% del total de los nódulos biopsiados. La explicación para este último dato puede residir en que esta ubicación limita el recorrido de la aguja para evitar el impacto de la tráquea, y puede condicionar la mayor frecuencia de muestras inadecuadas.

La recomendación vigente de las sociedades científicas ante una PAAF inadecuada es la realización de una segunda PAAF pasados al menos tres meses<sup>1,118</sup>, con intención de reducir la necesidad de intervenciones<sup>119</sup> y detectar posibles lesiones malignas, que algunos autores encuentran hasta en el 4,5% de los nódulos sin diagnóstico citológico<sup>120</sup>. Con este protocolo, el rendimiento diagnóstico publicado para la segunda PAAF<sup>20,21,59,61,67</sup> oscila en torno al 60% (51,4-71,9%), netamente inferior al publicado para la BAG como segunda prueba en esos mismos nódulos<sup>52,59,61,67</sup>, generalmente superior al 95%.

A día de hoy, no se han publicado estudios acerca del empleo de la BAG repetida en nódulos con una primera BAG insuficiente. En esta serie, la repetición de la BAG sobre 52 nódulos con una muestra previa insuficiente, fue válida en 49 de ellos (94,2%). Además, los tres nódulos con dos biopsias insuficientes evidenciaban en la biopsia una intensa fibrosis con calcificación distrófica en el seno de una tiroiditis de Hashimoto serológica, sin modificaciones aparentes en el seguimiento. La segunda BAG detectó un 4,1% de neoplasias con indicación quirúrgica y un 2% de malignidades, similar a los resultados obtenidos en publicaciones con la segunda PAAF sobre nódulos con una primera insuficiente.

En base a estos resultados se propone que, con el empleo de la BAG como prueba diagnóstica inicial, las muestras insuficientes se sometan a una segunda punción siempre que persista la indicación a criterio del clínico, el patólogo y el radiólogo, y esta sea llevada a cabo por un radiólogo experimentado.

## BAG benignas

La tasa de biopsias benignas obtenidas por BAG en las 3.972 punciones fue del 84,6%.

Respecto a la tasa de muestras benignas en los trabajos publicados con BAG sin el sesgo de selección de los nódulos por una PAAF previa no diagnóstica o por las características del nódulo, existen dos referencias: la serie de Sung y cols., con 195 BAG benignas en 555 nódulos (35,1%)<sup>99</sup> y la de Shu y cols., con 369 benignas en 632 (58,4%)<sup>79</sup>. Ambos porcentajes son muy inferiores al de esta serie,



lo que sugiere un sesgo de selección de los pacientes no especificado por los autores.

Cuando se compara con las series publicadas empleando la PAAF y con similar volumen de casos, el porcentaje de citologías benignas es netamente inferior, en torno al 60-68%, como muestra la tabla 19.

**Tabla 19**

Porcentaje de biopsias benignas en las series de PAAF con más de 1.000 casos

Año	Referencia	PAAF (N)	Benignas	% benignas
2001	111	6.226	3.731	60,0
2006	38	5.469	3.361	61,5
2007	112	4.703	2.526	64,6
2009	121	5.194	3.337	64,0
2012	42	1.382	539	39,0
2014	35	1.021	697	68,3
2014	115	1.607	956	59,5
Total	—	25.602	15.147	59,2

Una excepción la constituyen las grandes series de hace más de 15 años que solo incluían nódulos palpables, lo que aumentaba el rendimiento de la PAAF y el porcentaje de nódulos benignos, al tratarse de nódulos más grandes, situando la tasa global de citologías benignas por encima del 80%<sup>122</sup>.

En nuestra serie, la mayoría de las biopsias benignas correspondían a nódulos hiperplásicos, seguidas por las tiroiditis, cuya punción es particularmente compleja por la escasez de tejido folicular y los fenómenos reparativos. La BAG permitió diagnosticar 10 tiroiditis subagudas de conformación nodular, en ocasiones muy difíciles de diferenciar de tejido sospechoso de malignidad en la PAAF<sup>123</sup>. De forma similar, la serie incluye una tiroiditis de Riedel, un bocio amiloide, un hemangioma cavernoso y un adenoma paratiroideo intratiroideo, lesiones de muy improbable diagnóstico preoperatorio con el aspirado citológico de la PAAF<sup>124,125</sup>.

Para evidenciar la superior capacidad diagnóstica de las BAG sobre la PAAF, destaca el trabajo de Ha y cols. en el año 2013 sobre 88 nódulos seleccionados para BAG por su aspecto ecográfico sospechoso y con una PAAF previa benigna<sup>64</sup>. En esta serie la BAG fue no benigna en 28 casos (32,9%), todos ellos operados; 27 de los 28 malignos y un adenoma folicular. En base a estos resultados, los autores proponen el empleo de la BAG sobre los nódulos con estas características ecográficas sospechosas, pese a que puedan tener una PAAF previa benigna.

En los 523 nódulos con BAG final benigna operados, la tasa de falsos negativos para malignidad fue del 2,3% (12 casos), Este porcentaje está dentro de los límites que sugiere el consenso de Bethesda<sup>17</sup> para las PAAF benignas (<3%). Estos falsos negativos comprendieron 1 carcinoma folicular mínimamente invasivo y 11

CPT: 6 variantes foliculares puras (VF), cuatro con quistificación y uno mixto con áreas de variante clásica. La identificación de los cambios nucleares en las variantes foliculares puras de los CPT se reconoce como una limitación importante en la citología<sup>126</sup> obtenida por PAAF, y la mayor cantidad de tejido a examinar obtenido con la BAG potencialmente reduce esta limitación. En las dos series referidas de BAG que aportan la tasa de diagnósticos benignos, los nódulos con BAG benigna posteriormente operados son muy pocos, 41 de 237 en la de Sung y cols.<sup>99</sup>, y 25 de 239 en la de Shu y cols.<sup>79</sup>, con un carcinoma folicular entre los 41 de la primera serie, y 7 carcinomas entre los 25 nódulos con BAG benigna operados en la segunda serie. Este porcentaje tan elevado (28%) de falsos negativos de la BAG puede explicarse en parte porque la cirugía se llevó a cabo por sospecha ecográfica o diagnóstico de malignidad en adenopatía pese a BAG tiroidea benigna, mientras que la mayoría de nuestros casos fueron operados por presentar clínica local por el tamaño del bocio. Además, esta serie, presentada como un estudio de la BAG como prueba diagnóstica inicial sin preselección de los nódulos, tiene un evidente sesgo no especificado, ya que los porcentajes de malignidad son muy elevados, sugiriendo que los nódulos habían sido previamente seleccionados muy posiblemente por el aspecto ecográfico u otro criterio que no especifican los autores, y que también subyacería a la elevada tasa de falsos negativos de la BAG.

El 2,1 % de los nódulos operados con BAG benigna previa (11/523), se diagnosticaron tras la cirugía de adenomas foliculares, cuatro de ellos de naturaleza oxifílica. Este porcentaje es también netamente inferior a las tasas de adenomas recogidas en las series de PAAF con resultado benigno. La BAG tiene la capacidad de englobar el borde de la lesión e identificar el tejido fibroso capsular en la mayoría de las ocasiones, como demostró el trabajo de Nasrollah y cols<sup>70</sup>. En esta publicación, se empleaba la BAG sobre 40 lesiones con citologías previas sugestivas de neoplasia folicular e identificaban 14 sin cápsula que correspondían a 8 hiperplasias microfoliculares y 6 tiroiditis de Hashimoto etiquetadas de neoplasia de Hürthle en la PAAF inicial. Con ello sugerían la potencialidad de la BAG para diferenciar lesiones encapsuladas, habitualmente neoplasias, de lesiones no encapsuladas, y esta característica puede contribuir a explicar el bajo porcentaje de falsos negativos para neoplasia de las BAG informadas como no neoplásicas (benignas) en nuestra serie.

El 57,6% de las biopsias con BAG final benigna no intervenidas tienen seguimiento clínico y ecográfico de hasta 10 años, y la mayoría de estos nódulos han permanecido sin modificaciones volumétricas ni ecográficas, y en ocasiones, particularmente en las tiroiditis de Hashimoto, se ha visto una reducción volumétrica e incluso la desaparición de los nódulos. La reducción volumétrica espontánea de los nódulos ha sido recientemente analizada en una pequeña serie coreana de 16 nódulos con aspecto sospechoso y BAG benigna<sup>127</sup>, y los autores encuentran que los hallazgos histopatológicos más comunes son la fibrosis y la hemorragia en el interior del nódulo, coincidente con lo referido en varios de nuestros casos.

En las series que evalúan la eficiencia diagnóstica de la PAAF, la estabilidad ecográfica durante un periodo de uno a dos años se acepta generalmente como un

criterio suficiente para considerar un nódulo como benigno e incluirlo como un verdadero negativo de malignidad en los estudios estadísticos posteriores, aunque algunas publicaciones recientes<sup>128</sup> cuestionan la validez de este paradigma. En la serie presentada, más de la mitad de las BAG tienen este seguimiento, pero no se han incluido en el análisis estadístico principal. De hacerlo, la especificidad de la prueba se incrementa de forma muy notable.

La realización de una segunda PAAF en el control evolutivo de los nódulos con una primera PAAF benigna se ha considerado útil para confirmar la ausencia de malignidad, pero también está cuestionada. Mientras algunos autores<sup>22</sup> se muestran a favor por su potencial para desenmascarar malignidad en la segunda citología y así aumentar la sensibilidad de la prueba, otros se manifiestan en contra<sup>23</sup> por su bajo rendimiento. Frente a estas posturas, recientes publicaciones<sup>129</sup> abogan por basar la indicación de una segunda citología en el aspecto ecográfico, más que en la variación volumétrica.

Cuando evaluamos este aspecto con la BAG, un total de 185 nódulos con BAG inicial benigna recibieron una nueva biopsia por diversos motivos: el aspecto ecográfico sospechoso, el crecimiento o variación en el aspecto ecográfico del nódulo biopsiado, la demanda del propio paciente y, en ocasiones, por la inercia diagnóstica derivada de la práctica habitual previa de repetir la PAAF. De ellas, el 96,8% volvieron a ser informadas como benignas de nuevo, y solo 2 segundas BAG fueron consideradas como indeterminadas (tumor folicular), una de ellas operada con un diagnóstico definitivo de adenoma. En global, la repetición de las BAG informadas como benignas no aportó ningún nuevo diagnóstico de malignidad, aunque sí asentó indicación quirúrgica en el 1,5% de las ocasiones.

Estos datos apuntalan la elevada fiabilidad de una única BAG diagnóstica de benignidad, y demuestran la escasa rentabilidad de su repetición, en contraposición a lo que otros autores<sup>22,130</sup> consideran imprescindible para validar una PAAF benigna. La conjunción de todos estos datos refuerza el elevado valor predictivo negativo para neoplasia y para malignidad de una biopsia benigna. Los nódulos con una BAG benigna únicamente requerirían nuevas punciones en caso de sospecha de muestra incompleta por parte del patólogo, y solo se derivarían a cirugía en presencia de criterios clínicos, particularmente adenopatías vecinas con evidencia de neoplasia tiroidea metastásica.

## **BAG indeterminadas**

---

El material obtenido por la BAG corresponde a micropreparaciones histológicas de anchura superior al medio milímetro y longitud variable, que fijadas permiten un estudio en parafina análogo al de las piezas quirúrgicas, incluida la inmunohistoquímica, y permite detallar el análisis de la estructura tisular y la morfología celular.

Por este motivo nuestros patólogos no consideraron aplicable a las muestras obtenidas por BAG la terminología consensuada en Bethesda, particularmente la

tercera categoría (AUS/FLUS) y la cuarta (neoplasia folicular/sospechoso de neoplasia folicular), y se eligió el término de tumor folicular<sup>102</sup> para nominar las lesiones aparentemente neoplásicas. Frente a esta opción, una reciente publicación coreana<sup>103</sup> establece categorías para las muestras de la BAG similares a las del BSRTC, con una cuidada descripción de los hallazgos histológicos en cada una de ellas. En consonancia con nuestro esquema, y en referencia a citologías obtenidas por PAAF, los trabajos de Walts y cols.<sup>108</sup> y Marchevsky y cols.<sup>109</sup> también apoyan la categorización de las muestras en 4 grupos, demostrando la primera publicación una mayor concordancia diagnóstica entre seis patólogos sobre 60 muestras, y una mayor sensibilidad para malignidad con este esquema simplificado.

La mayor incertidumbre diagnóstica en la BAG, al igual que en la PAAF, resulta de la imposibilidad de diferenciar el adenoma del carcinoma folicular ya que este diagnóstico requiere demostrar de forma inequívoca invasión capsular y/o vascular en la pieza de biopsia<sup>72,102,131</sup>. Incluso lesiones hiperplásicas pueden mostrar encapsulación y confundirse en la interpretación de la biopsia como neoplasias foliculares si no se evidencian macrofolicúlos característicos de las lesiones benignas<sup>103</sup>, y esta es una fuente de falsos positivos para neoplasia en las denominadas hiperplasias adenomatosas.

La tasa de biopsias obtenidas por BAG con este diagnóstico de tumor folicular, y por tanto indeterminadas, en el total de la serie fue del 6,2%, 246 biopsias de las 3.973, y este porcentaje se mantiene si excluimos las segundas y terceras biopsias.

Las propuestas consensuadas sobre el rendimiento de la PAAF marcan como objetivo ideal que estos grupos de malignidad indeterminada no superen el 10% del total de las citologías en un centro<sup>80,132</sup>, sin especificar el número de punciones preciso para llegar a ese objetivo. Esta incidencia propuesta es muy inferior a la referida en las publicaciones que evalúan el rendimiento diagnóstico de la PAAF. Para realizar este análisis se incluyen como indeterminadas los grupos III y IV de la clasificación de Bethesda, el tercer grupo de las clasificaciones de la ACE y del Royal College inglés (Thy 3 y Class 3 respectivamente), y los trabajos previos a estos consensos, con diversas denominaciones (lesiones sospechosas, lesiones indeterminadas, lesiones celulares atípicas, etc). Los datos recogidos de estas publicaciones se muestran en la tabla 20.

Aparte de estos datos, un metanálisis publicado en 2014 sobre 81.833 citologías<sup>30</sup> encontraba un porcentaje de muestras etiquetadas como AUS/FLUS (BSRTC III) del 10,2%.

Cuando evaluamos esta categoría diagnóstica en la PAAF, una limitación añadida es la subjetividad diagnóstica, muy dependiente del examinador, especialmente en las etiquetadas como BSRTC III (AUS/FLUS). Al comparar las mismas muestras citológicas entre diferentes patólogos, Gerhard y Boerner encuentran un 28,6% de disparidades diagnósticas<sup>25</sup>, reflejando la gran dependencia del criterio de cada citólogo en la interpretación de las muestras indeterminadas. En esta línea, una publicación de VanderLaan y cols. compara las tasas de diagnóstico de AUS y su porcentaje de malignidad entre 7 patólogos del mismo hospital, y encuentra que

los especialistas certificados en citología tiroidea tienen una frecuencia menor de este diagnóstico<sup>28</sup>. A este respecto, un artículo de Jing y cols. destaca el beneficio de realizar un consenso entre varios patólogos para reducir la tasa de muestras etiquetadas como lesiones foliculares de incierto significado (FLUS) y reducir la necesidad de cirugía<sup>26</sup>, pero este planteamiento no se puede considerar aplicable en la práctica diaria. Para demostrar esta subjetividad diagnóstica, un trabajo publicado por Otori y cols. analiza la diferencia en la frecuencia del diagnóstico de AUS/FLUS comparando 7 publicaciones con este diagnóstico citológico<sup>33</sup>, y encuentran que su incidencia varía del 0,7 al 18%, y también encuentran la misma disparidad para su tasa de malignidad en los casos operados de estas series (del 6 al 48%). En este mismo sentido, Dincer y cols. destacan que la tasa de citologías informadas como grupo III del consenso de Bethesda oscila en las publicaciones entre el 2 y el 18% de las FNA, lastrada por la baja concordancia entre observadores y las diferentes tasas entre los diversos centros<sup>34</sup>. Este último autor encuentra 524 casos entre 7.658 PAAF (2,4%) en Ankara, y tras una segunda PAAF, el 20% repiten este diagnóstico y se operan, así como otro 20% que se deriva directamente a cirugía, con una tasa de malignidad del 15,7% (23/146).

**Tabla 20**

Porcentaje de citologías indeterminadas en grandes series de citología tiroidea por PAAF

Ref.	Año	n	AUS/FLUS (%)	FN/SFN (%)	No BSRTC	Total (%)
111	2001	6.226	—	—	450	450 (7,2)
38	2006	5.469	—	—	1.105	1.105 (20,2)
112	2007	4.703	152 (3,2)	544 (11,6)	—	696 (14,8)
121	2009	5.194	767 (14,8)	307 (6)	—	1.074 (20,8)
133	2009	3.207	96 (3,0)	176 (5,5)	—	272 (8,5)
109	2010	879	86 (9,8)	13 (1,5)	—	99 (11,3)
42	2010	3.080	104 (3,4)	298 (9,7)	—	402 (13,1)
134	2010	7.089	548 (7,7)	606 (8,5)	—	1.152 (16,3)
135*	2010	765	—	—	169	169 (9,9)*
40	2012	1.382	376 (27,2)	116 (8,4)	—	492 (35,6)
126	2013	556	—	—	172	172 (30,1)
34	2014	1.021	100 (9,8)	41 (4)	—	141 (13,8)

\* Engloba indeterminadas y BSRTC (III+ IV) en dos periodos.

La realización de una BAG sobre nódulos con una punción con aguja fina previa informada como indeterminada reduce la tasa de nuevos resultados indeterminados, y su rendimiento diagnóstico es superior a la repetición de la PAAF, como ya se ha mencionado anteriormente. La publicación de Na y cols., basada en 158 nódulos con una PAAF inicial de AUS/FLUS, evidenciaba que la BAG frente a

la PAAF repetida incrementaba tanto los diagnósticos de benignidad como los de malignidad en estos nódulos<sup>66</sup>. Un trabajo anterior de Park y cols. comparaba la eficacia de la PAAF repetida frente a la BAG en 258 nódulos con una PAAF previa indeterminada, y efectuaban una segunda PAAF en 142 (diagnóstica en 51,4%) y una BAG en 54 (diagnóstica en el 98,2%). Además, la BAG mostraba una alta tasa de detección de nódulos benignos frente a la PAAF (77,8 vs 35,2%)<sup>67</sup>.

Otra publicación anterior de Na y cols. recogía una serie de 161 nódulos con una PAAF diagnosticada como AUS/FLUS, y comparaba la repetición de la PAAF frente a una BAG en todos ellos<sup>59</sup>. Empleando la clasificación del consenso de Bethesda, se producía un nuevo diagnóstico de AUS/FLUS en el 39,8% de las segundas PAAF frente al 23,6% de las BAG. Similares resultados se obtuvieron en un reciente trabajo realizado sobre 505 nódulos con una primera PAAF informada como AUS/FLUS, en los que 295 recibieron una PAAF de nuevo y 210 una BAG<sup>136</sup>. Al comparar los resultados, sus autores encuentran menos muestras no concluyentes con BAG frente a PAAF (40,9% vs 63%).

Cuando se seleccionan los nódulos en base a su aspecto ecográfico, Trimboli y cols. proponen la superioridad diagnóstica de la BAG sobre la PAAF en nódulos con más de dos criterios ecográficos de sospecha<sup>77</sup>, ya que en 31 casos con BAG no encuentra ninguna biopsia clase 3 (AACE), frente a 7 en 41 con PAAF, que además se diagnostican correctamente al realizarlas una BAG en un segundo tiempo. De forma similar, también sobre nódulos seleccionados por su aspecto ecográfico, Zhang y cols. estudian con BAG 997 pacientes y solo clasifican el 4,9% en las categorías III y IV de Bethesda<sup>78</sup>, similar a nuestra tasa global (6,2%).

Pese a la aparente contundencia de estos datos, las guías continúan recomendando la repetición de la PAAF ante la detección de un nódulo con citología BSTRC III, a excepción de la de la AACE, que sugiere la posibilidad de emplear la BAG<sup>19</sup>.

Entre las series publicadas de BAG sobre nódulos sin PAAF previa la serie de Sung y cols. muestra 74 BAG indeterminadas (63 AUS/FLUS y 11 FN/SFN acorde a BSRTC) en una serie de 555 biopsias (13,3%)<sup>99</sup>, superior a los resultados de nuestra serie, pero inferior a la mayoría de las series de PAAF, lo que apoya la mayor capacidad de discriminación y menor incertidumbre diagnóstica de la BAG. La reciente serie de Shu y cols. incluye 632 BAG como primera prueba diagnóstica y encuentra 50 resultados como BSRTC III y IV (7,9%)<sup>79</sup>, discretamente superior a los resultados referidos en nuestra serie, posiblemente por el sesgo de incluir los nódulos por su aspecto ecográfico, como ya se ha comentado.

Los nódulos en los que la BAG incluye un área compuesta de microfoliculos y con escaso contenido coloide, dan lugar al diagnóstico de tumor folicular. Una proposición para tratar de limitar esta fuente de incertidumbre es la inclusión del borde de la lesión en la biopsia, ya que si éste presenta una cápsula apuntará a una lesión neoplásica y sino, a una hiperplasia adenomatosa. Un trabajo original de Nasrollah y cols. sobre cuarenta lesiones con diagnóstico de neoplasia folicular por PAAF demuestra la validez de este planteamiento<sup>70</sup> al detectar 14 lesiones benignas no encapsuladas empleando la biopsia con una aguja de pequeño calibre (21G).

La repetición de la BAG, basándonos en los resultados de la serie aportada, puede ser otra manera de confirmar o descartar la naturaleza no tumoral de un nódulo con una primera BAG indeterminada. De los 22 nódulos con diagnóstico inicial de tumor folicular, en trece (59,1%) la repetición de la BAG, once en la segunda punción y dos en la tercera, mostró áreas de macrofolículos, sin cápsula separando las dos poblaciones foliculares, y por ello diagnósticas de hiperplasia. En dos de ellos se confirmó la naturaleza hiperplásica con cirugía posterior por tamaño, y en el resto no ha habido variaciones en el seguimiento, lo que apunta a su naturaleza benigna. Por tanto, la repunción de estas lesiones indeterminadas puede afinar más su precisión diagnóstica, al evidenciar casos de hiperplasias adenomatosas con diagnóstico inicial erróneo hasta en la mitad de los nódulos puncionados dos veces (11/22). Un caso peculiar fue un nódulo con 3 punciones, donde la segunda fue etiquetada de tumor folicular, como la primera, y en la tercera, se evidenció su naturaleza hiperplásica. Posiblemente el factor humano reflejado en el criterio del patólogo que interpreta la muestra, también pueda influir en estos casos, ya que las dos primeras biopsias de este caso se llevaron a cabo en el año 2006, al inicio de la técnica, y la tercera en el 2011, pasados cinco años en los que el paciente no se había operado por tener una cirugía previa contralateral con una parálisis recurrencial iatrógena, y ese intervalo permitió una mejor discriminación histológica por la generalización del empleo de la BAG en nuestro centro. Esta potencial utilidad de la repetición de la BAG ante un diagnóstico inicial de tumor folicular no parece ser aplicable a los tumores foliculares de estirpe oxifílica (o tumores de Hürthle), ya que en los 5 casos en que se repitió el procedimiento, cuatro mostraron el mismo diagnóstico de nuevo, con indicación de cirugía.

Nuestros resultados con la BAG están en consonancia con los datos publicados sobre su elevada sensibilidad para detectar verdaderas neoplasias<sup>66,67</sup>, con una baja tasa de falsos positivos en lesiones benignas, las denominadas hiperplasias adenomatosas microfoliculares, asentadas usualmente en bocios multinodulares y carentes de cápsula. En la serie presentada, de los 183 nódulos operados con diagnóstico prequirúrgico por BAG de tumor folicular, solo el 16,9% (31) mostraban una hiperplasia adenomatosa en la cirugía. De estos 31 tumores foliculares operados, solo 6 asentaban entre 91 bocios uninodulares, frente a 25 entre 92 multinodulares, lo que sugiere que la multinodularidad aumenta la posibilidad de que una BAG de tumor folicular se trate de un falso positivo para neoplasia, y que en el caso de los bocios uninodulares sea muy posiblemente una neoplasia.

Al evaluar la tasa de malignidad en las citologías indeterminadas obtenidas por PAAF, su incidencia en las publicaciones presenta una amplia dispersión (tabla 21). El referido metanálisis publicado en el año 2014 sobre 81.833 citologías encontraba una tasa de malignidad del 34% en las más de ocho mil muestras etiquetadas como BSRTC III<sup>30</sup>, muy superior al porcentaje del 5 al 15% propuesto por el consenso de Bethesda<sup>17</sup>. Este hecho puede ser fiel reflejo de la disparidad de criterios al diagnosticar una citología dentro de esta categoría. Es muy significativo el resultado quirúrgico del ya mencionado estudio de VanderLaan y cols., que comparaba las tasas de diagnóstico de AUS entre 7 patólogos de su centro, ya que



las incidencias de malignidad iban desde el 12% al 61% según el patólogo, con una media del 27% y la incidencia de malignidad era inversamente proporcional a la tasa de frecuencia del diagnóstico de AUS/FLUS, esto es, había mayor tasa de malignidad entre las muestras cuando menos frecuente era la frecuencia de este diagnóstico en cada patólogo<sup>28</sup>.

**Tabla 21**

Porcentaje de malignidad en la cirugía sobre tiroides con PAAF informada como indeterminada (BSRTC III/IV o similar)

Ref.	Año	N	Total (%)	% operadas	% malignas
111	2001	6.226	450 (7,2)	36	41
38	2006	5.469	1.105 (20,2)	100	21,2
112	2007	4.703	696 (14,8)	46 / 80,8*	6 / 14*
121	2009	5.194	1.074 (20,8)	49,9 / 80,8	6 / 14*
133	2009	3.207	272 (8,5)	30,3 / 61,4*	48 / 34*
42	2010	3.080	402 (13,1)	50 / 59,4*	17 / 25,4*
134	2010	7.089	1.152 (16,3)	37,2 / 47,4*	24,5 / 27,9*
135	2010	765	169 (9,9)*	35,2	13
40	2012	1.382	492 (35,6)	13,6 / 41,1*	6 / 22*
126	2013	556	172 (30,1)	68	17,1
34	2014	1.021	141 (13,8)	79 / 97,5*	12,7 / 35*

\* AUS-FLUS (III) / FN-SFN (IV).

Se ha sugerido<sup>31,69</sup> que las muestras obtenidas por PAAF etiquetadas como atipia (AUS) tienen una mayor incidencia de malignidad que las lesiones foliculares (FLUS), ambas incluidas en el grupo III de Bethesda. Asimismo, muchas publicaciones evidencian una mayor tasa de malignidad en las lesiones sospechosas de neoplasias foliculares (grupo IV) que en el grupo AUS/FLUS, como sugiere el consenso de Bethesda y se puede apreciar en la mayoría de las publicaciones reflejadas en la tabla, sin acuerdo sobre si la naturaleza oxifílica de la lesión supone mayor probabilidad de malignidad o no<sup>38,39</sup>. En contraposición, otras publicaciones, no encuentran estos resultados, y así Theoharis y cols.<sup>121</sup> y Marchevsky y cols.<sup>109</sup> hallan una mayor tasa de malignidad en las muestras del tercer grupo de la clasificación de Bethesda que en el cuarto. Este último autor, como ya se ha comentado, propone la simplificación de la clasificación en 4 clases, uniendo la tercera y cuarta y la quinta y sexta, en analogía con nuestra clasificación, propuesta también asumida por Walts y cols<sup>43</sup>.

Al analizar las publicaciones referentes a la BAG en nódulos con el diagnóstico de neoplasia folicular empleando el BSRTC (grupo IV) hay dos publicaciones que comparan los resultados de la cirugía en pacientes con este diagnóstico obtenido por PAAF frente a otro grupo con diagnóstico por BAG. La serie de Min y



cols. encuentra más neoplasias en el grupo diagnosticado por BAG, pero no más malignidad<sup>72</sup> (46 vs 48%); mientras que la de Yoon y cols. sí encuentra más carcinomas entre los diagnósticos realizados por BAG, con una tasa del 57,9% frente al 28% en los que el diagnóstico de neoplasia folicular fue por PAAF<sup>71</sup>.

Las tasas de malignidad publicadas en las muestras obtenidas por BAG y etiquetadas como indeterminadas son muy variables en la escasa literatura al respecto. Junto a las series comentadas de Yoon y cols.<sup>71</sup> y Min y cols.<sup>72</sup>, con tasas cercanas al 50%, extraemos el dato de la publicación de Na y cols., que incluye 56 nódulos de 225 BAG con este diagnóstico (III y IV de Bethesda) y encuentra malignidad en 11 de los 29 casos intervenidos (37,9%)<sup>59</sup>. En contraste, la serie de Yeon y cols. muestra 21 diagnósticos indeterminados (III y IV de Bethesda) en un total de 155 BAG, de los 21 se operan 8 y todos ellos son benignos<sup>60</sup> (0% de malignidad); al igual que en los 9 tiroides operados de los 14 BAG indeterminadas en 180 nódulos de la publicación de Choi y cols., sin malignidad en ningún caso<sup>61</sup>. La serie más extensa publicada con evaluación quirúrgica es la de Sung y cols., y presentaba 74 BAG indeterminadas (63 AUS/FLUS y 11 FN/SFN acorde a BSRTC), todas intervenidas, con 34 carcinomas (45,9%): 19 CPT, 14 carcinomas foliculares y un CMT<sup>99</sup>. De las 50 BAG con BSRTC III/IV de la reciente publicación de Shu y cols., se confirmó la malignidad en 11 (22%), pero no tienen seguimiento 12 de los 50 casos<sup>79</sup>.

En nuestra serie se intervinieron 183 nódulos tiroideos de los 223 con diagnóstico por BAG de tumor folicular (82,1%), 70 de ellos tumores oxifílicos. De los 183, el 83,1% correspondieron a verdaderas neoplasias, y el 17,5% (32) eran carcinomas, algo más frecuentes entre los tumores foliculares puros (19,5%) que entre los oxifílicos (14,3%), en concordancia con lo descrito en algunas series<sup>39,134</sup> de las neoplasias foliculares por PAAF. El porcentaje de neoplasias que encontramos es similar al publicado por Min y cols.<sup>72</sup>, el 88%, pero inferior al del trabajo de Yoon y cols.<sup>71</sup>, que alcanza el 95,3%. En ambas series, las BAG con diagnóstico de neoplasia folicular muestran una tasa de malignidad netamente superior a la de esta serie (46 y 57,9% respectivamente), aunque nuestro grupo incluye lo que la clasificación de Bethesda separaría como FLUS, e incluso AUS/FLUS, no solo FN/SFN.

El análisis de los 32 nódulos malignos operados con diagnóstico por BAG de tumor folicular mostraba los siguientes hallazgos:

- Diecisiete carcinomas foliculares, siete de ellos variantes oncocitarias. Para su diagnóstico es imprescindible la cirugía, salvo que se puede demostrar invasión vascular en un vaso en la BAG<sup>137</sup>, o haya evidencias anatómicas de invasión local o afectación tumoral ganglionar, como ocurría en dos casos, pese a lo cual la BAG fue considerada indeterminada para su análisis estadístico.
- Trece CPT. De ellos, 10 variantes foliculares, difíciles de identificar incluso en la BAG por la sutileza de sus cambios nucleares. Esta limitación es fuente de numerosos falsos negativos en las citologías, como subrayaban Mehanna y cols. al analizar las causas de falsos negativos en la PAAF tiroidea<sup>126</sup>. La BAG posibilita un estudio más extenso e íntegro del tumor, y aunque algunos casos puedan escapar a su detección, su sensibilidad para

diagnosticar CPT es mayor que la de la PAAF, como demuestra el trabajo comparando ambas técnicas de Hakala y cols. sobre muestras obtenidas intraoperatoriamente<sup>73</sup>. Un reciente estudio coreano<sup>138</sup> analiza específicamente este aspecto en nódulos portadores de CPT variante folicular, y al comparar ambas técnicas encuentra que la PAAF identifica como candidatos a cirugía (BSRTC IV, V y VI) el 61,5% de ellos, y la BAG el 86,3%, con una tasa de diagnóstico prequirúrgico de CPT del 1% vs 29,4%. En la serie presentada, los otros tres CPT fueron dos variantes oncocitarias diagnosticadas de tumores oncocitarios en la BAG y una variante morular cribriforme con invasión vascular mínima, libre de enfermedad a los tres años de seguimiento tras cirugía y ablación con I<sup>131</sup>.

- Un CMT que hubiera podido ser identificado con el empleo de IHQ para calcitonina y/o marcadores neuroendocrinos en la biopsia, como se hizo en la pieza quirúrgica. Su catalogación como una neoplasia folicular en las citologías obtenidas por PAAF es frecuente en todas las series, y aunque la BAG es más extensa y permite detectar otras características, como el amiloide cuando está presente, es un error diagnóstico que impide una cirugía más extensa en un solo tiempo. La paciente presentaba un carcinoma medular intratiroideo de 40 mm, unifocal, sin amiloide, ni mutación germinal en RET, y pese a realizarse una tiroidectomía sin linfadenectomía, quedó con calcitonina indetectable postquirúrgica en 4 años de seguimiento.
- Un carcinoma paratiroideo invasivo de células claras etiquetado de tumor oxifílico al incluir la BAG una muestra escasa constituida fundamentalmente por tejido fibroso grueso capsular englobando escasos folículos revestidos por un epitelio oncocítico con discreta anisocariosis. El diagnóstico quirúrgico fue difícil por su excepcionalidad, requirió del perfil inmunohistoquímico (TTF-1 negativo, tiroglobulina negativa, ciclina-D1 positiva), así como la historia clínica previamente no evaluada de valores elevados de calcio y PTH que se normalizaron tras la intervención quirúrgica. Se descartaron el resto de posibilidades diagnósticas por el perfil inmunohistoquímico o la morfología. Pasados seis años de la intervención no hay datos de recidiva local ni bioquímica.

Para tratar de incrementar la sensibilidad y especificidad de la prueba en la detección de malignidad en los nódulos tiroideos, se ha propuesto limitar la BAG solo a pacientes con nódulos ecográficos de alta sospecha<sup>77,78</sup> o con macrocalcificaciones<sup>65</sup> que dificultan la obtención de una PAAF válida y presentan una mayor incidencia de malignidad.

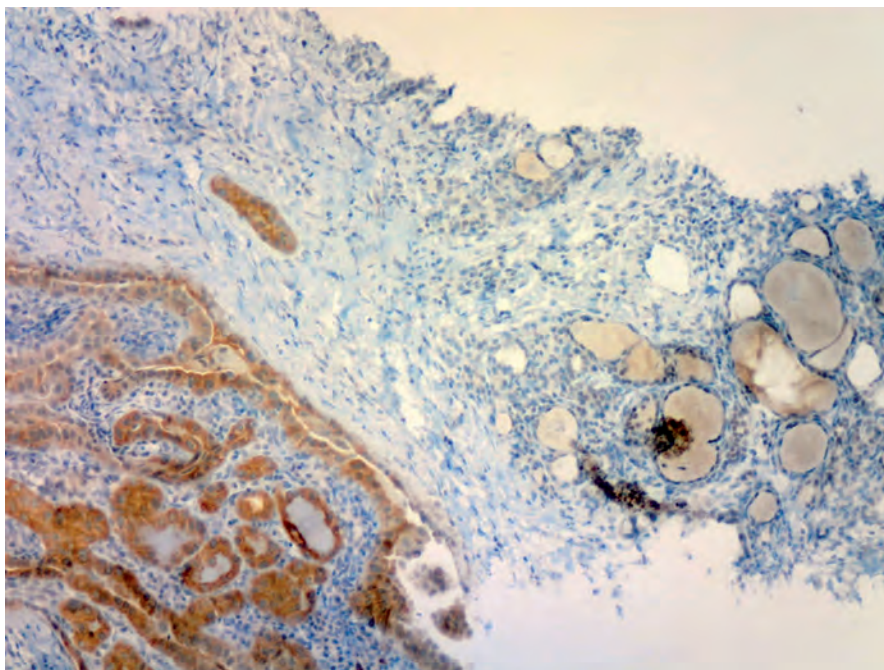
Otros medios auxiliares, además del aspecto ecográfico, empleados para tratar de aumentar la capacidad predictiva de malignidad en los nódulos indeterminados, generalmente evaluados sobre citologías obtenidas por PAAF, son:

- El patrón ecográfico de la lesión. Las características asociadas al mayor riesgo de malignidad incluyen la hipoecogenicidad marcada, los bordes

- irregulares, mal definidos o lobulados, la presencia de microcalcificaciones, la altura superior a la anchura en la sección transversa y la vecindad de adenopatías de aspecto sospechoso<sup>139</sup>. La aplicación del estudio elastográfico y el estudio con contraste ecográfico pueden mejorar esta capacidad de discriminación<sup>140</sup>.
- Estudio inmunohistoquímico (IHQ), o inmunocitoquímico (ICQ) en muestras citológicas. Mediante el empleo de marcadores asociados a malignidad, como la expresión de Galectina-3 (GAL-3), evidenciado en los trabajos de Carpi y cols. sobre biopsias tomadas por rotación<sup>104,141</sup>, y sobre muestras de PAAF en la serie de Bartolazzi y cols. sobre 465 muestras citológicas con el diagnóstico de nódulo folicular<sup>142</sup>. Estas publicaciones muestran un elevado valor predictivo positivo de malignidad para la positividad inmunohistoquímica (IHQ) o inmunocitoquímica (ICQ) para GAL-3, una proteína con afinidad para la beta-galactosidasa e influencia en las interacciones intercelulares, el crecimiento celular y la transformación neoplásica. Sin embargo, ambos trabajos encuentran falsos negativos, no detectando el 22% de los carcinomas en la serie más extensa<sup>142</sup>. El anticuerpo monoclonal HBME-1 se generó frente a un antígeno de membrana aún no identificado de las células del mesotelioma en la década de los 90, y en los tumores tiroideos se ha demostrado su positividad con IHQ en carcinomas papilares y foliculares<sup>88,143,144</sup>. Su evaluación en muestras de PAAF se ha estudiado habitualmente combinada con la de GAL-3, y la positividad a ambas ha demostrado una elevada sensibilidad para detectar carcinomas en citologías etiquetadas como indeterminadas. Así un trabajo de Fadda y cols. en el año 2011 encontraba la ICQ positiva a ambos marcadores en 10 de 11 carcinomas entre 50 aspirados de PAAF indeterminadas (Thy3)<sup>145</sup>. También se ha publicado la combinación de ambos marcadores, GAL-3 y HBME-1, con el del anticuerpo frente a la citokeratina 19 (CK-19), con una sensibilidad del 100% en una serie de 48 citologías sospechosas, aunque con falsos positivos<sup>146</sup>. Un metanálisis reciente<sup>147</sup> calcula una sensibilidad del 85% con una especificidad del 97% para esta combinación en la detección de malignidad. Esta misma combinación de tres marcadores (HBME-1, CK-19 y GAL-3) sobre muestras de BAG en una pequeña serie permitió detectar un carcinoma folicular<sup>70</sup>, y en un reciente trabajo publicado en 2016 sobre biopsias con aguja gruesa realizadas sobre 74 nódulos con PAAF previa indeterminada, la combinación de BAG y la triple IHQ permitía identificar todas las lesiones malignas, mejorando la especificidad de la BAG<sup>105</sup>.
  - El estudio de la expresión génica de los tumores tiroideos en busca de mutaciones ligadas a malignidad ha aumentado la sensibilidad y especificidad para malignidad de los aspirados citológicos, especialmente con la aplicación de técnicas de secuenciación masiva (next-generation sequencing, NGS), que permiten el análisis de varias alteraciones genéticas de forma simultánea con muy poco material genético. Con esta tecnología se han desarrollado varios paneles genéticos incluyendo diversas mutaciones, entre

ellos el ThyroSeq, de cuya segunda versión (v.2) se ha publicado un valor predictivo positivo para malignidad del 83% y un valor predictivo negativo del 96% al aplicarlo sobre aspirados citológicos con el diagnóstico de neoplasias foliculares<sup>148</sup>. Otro panel de expresión de genes con varias publicaciones respaldándolo es el Afirma GEC (*Gene Expression Classifier*), un panel que evalúa la expresión de 167 genes<sup>149-151</sup>. El estudio de la expresión de ARN mensajero también se ha empleado para afinar la precisión diagnóstica de las citologías indeterminadas, entre ellos la sobreexpresión del ARNm del gen HMGA2, codificante de una proteína no-histona asociada a la cromatina cuya expresión está incrementada en los carcinomas tiroideos y permite diferenciar los carcinomas en muestras indeterminadas con una elevada sensibilidad y especificidad, excepto los de células de Hürthle<sup>152</sup>.

- En años recientes se han desarrollado modelos predictivos de la malignidad basados en el análisis de la expresión de los microRNA<sup>153-155</sup> (miRNA), y ya está comercializado el primero de ellos, denominado ThyraMIR.
- La mutación del gen BRAF en el codon 600 (BRAF V600E) se asocia con predictores de mal pronóstico en los CPT, y se detecta en torno a la mitad de ellos, particularmente en los de patrón clásico y los de células altas<sup>156</sup>. Su identificación mediante secuenciación en aspirados de PAAF<sup>157,158</sup>, o más recientemente por técnicas de inmunocitoquímica, o inmunohistoquímica en biopsias obtenidas por BAG<sup>106</sup>, permite clasificar la muestra como un CPT (Figura 14). Su empleo en muestras de biopsias obtenidas por BAG se ha mostrado de gran utilidad<sup>159,160</sup>, pero cuenta con la limitación de ser una mutación normalmente ausente en las variantes foliculares de CPT, que son las fuentes habituales de biopsias indeterminadas en nódulos malignos, ya que las variantes clásicas son identificadas con una elevada fiabilidad en la BAG.
- La presencia de determinadas alteraciones citológicas también se ha propuesto como un indicador de mayor riesgo de malignidad. En citologías etiquetadas como neoplasias foliculares, la presencia de atipia nuclear incrementaba la tasa de malignidad del 6,5 al 60% en una serie de Kelman y cols.<sup>161</sup>, y en este mismo grupo de citologías (BSRTC IV), una publicación de Ustun y cols. en el año 2014 evidenciaba que el hallazgo de agrandamiento nuclear o surcos nucleares aumenta 3 veces la proporción de lesiones malignas, particularmente a expensas de variantes foliculares de CPT<sup>162</sup>. Esta idea es compartida por otro trabajo donde la identificación de alteraciones nucleares compatibles con CPT, indentación o inclusiones intranucleares, se asociaba a una mayor frecuencia de histología maligna que otras anomalías nucleares o citoplasmáticas<sup>134</sup>. La ya comentada identificación de la cápsula separando una doble población folicular también se propone como una técnica útil, al incluir el borde de la lesión en la BAG<sup>71</sup>, pero su utilidad se limita a confirmar la presencia de neoplasia frente a una hiperplasia adenomatosa, sin permitir discernir acerca de su potencial malignidad, salvo la improbable inclusión de un vaso capsular con trombo tumoral en su interior.



**Figura 14**

BAG de CPT con IHQ positiva para la mutación BRAF V600E positiva, con tiroides no neoplásico adyacente

La evaluación detallada del informe patológico de las 183 BAG de nódulos intervenidos en esta serie, encontraba algún grado de atipia nuclear descrito en 35, de las cuales el 40% correspondían a carcinomas en el diagnóstico definitivo tras la cirugía, frente al 12,3 % (18 de 146) en los nódulos sin atipia reseñable.

La inmunotinción para HBME-1, fue positiva en 6 de los 57 nódulos en que se evaluó, con un porcentaje de malignidad del 50% para los casos positivos, frente a solo un 14,3% de incidencia en los que fueron negativos (7/51).

Los tres casos con IHQ positiva para HBME-1 y algún grado de atipia nuclear en la BAG, correspondieron a dos carcinomas, un CPT variante folicular y un carcinoma folicular, además de una hiperplasia folicular pseudoadenomatosa con núcleos irregulares y positividad focal a HBME-1. Frente a esto, los 40 nódulos con ambos datos negativos, correspondieron a un 7,5% de lesiones malignas, todos (3) carcinomas foliculares, uno de ellos con diferenciación oncocitaria.

Otra posible característica discriminatoria sobre la muestra obtenida por BAG se fundamenta en la identificación al microscopio de varios tamaños foliculares en la muestra, con folículos pequeños y compactos mezclados con otros algo mayores. Esta observación ya fue apreciada por Carpi y cols. sobre muestras de biop-

sia obtenidas por rotación<sup>46,47</sup>. En la serie presentada, de los 36 nódulos posteriormente operados en los que se describía la presencia de folículos pequeños y compactos mezclados con otros mayores, la histología definitiva fue benigna en todos ellos menos dos, un carcinoma folicular con núcleos voluminosos en la BAG y un carcinoma papilar con IHQ intensamente positiva para HBME-1. Por lo tanto, esta característica se asoció a benignidad siempre que no hubiera ningún grado de atipia nuclear y la IHQ para HBME-1 fuera negativa, como ocurrió en los otros 34 casos.

En nuestra serie, la identificación de una cápsula no fue eficaz para mostrar malignidad preoperatoria, al no evidenciarse invasión vascular en ninguno de los 6 carcinomas donde ésta se evidenció, incluido el paratiroideo invasivo. A diferencia del trabajo de Nasrollah y cols.<sup>70</sup>, 4 de las 45 biopsias operadas en las que se describía la existencia de tejido fibroso a modo de cápsula correspondieron a lesiones no neoplásicas, hiperplasias pseudoadenomatosas. Por el contrario, en las BAG en las que se especificaba la ausencia de ribete capsular apreciable, también incluían lesiones malignas, adenomas y nódulos hiperplásicos. La explicación de esta disparidad con la mencionada publicación<sup>70</sup> puede residir en que la técnica no se realizó de igual modo, dirigida a englobar la periferia de la lesión de manera sistemática en la publicación italiana, y por la presencia de cápsulas incompletas en las hiperplasias pseudoadenomatosas.

Por tanto, en esta serie, la presencia de alteraciones nucleares y la IHQ positiva para HBME-1 aumentaba la posibilidad de malignidad, como en las publicaciones referidas, mientras que la heterogeneidad de tamaño de los folículos dentro de la lesión fue predictor de lesiones benignas.

Los carcinomas foliculares persisten como la mayor limitación de la BAG para el diagnóstico preoperatorio, como ocurre con la PAAF, ya que su morfología y patrón IHQ puede ser indistinguible de adenomas y lesiones hiperplásicas. Esta dificultad se mantiene incluso después de la intervención, como demuestra un reciente artículo en el que se revisan piezas quirúrgicas con diagnóstico de carcinoma folicular décadas después por dos patólogos, y solo el 29% mantienen este diagnóstico a la luz de los conocimientos actuales, y con una alta tasa de discordancia entre los dos especialistas<sup>163</sup>.

Adicionalmente, la mayor incidencia de carcinomas papilares incidentales entre los 180 tiroides resecaos (16,1%) con diagnóstico de tumor folicular en la BAG contrasta con la menor incidencia de carcinomas papilares incidentales entre los 523 tiroides resecaos con biopsia previa de benignidad (11,3%), y plantea un posible nexo común oncogénico entre las lesiones neoplásicas malignas y benignas.

Basados en los datos obtenidos de esta serie de biopsias obtenidas mediante BAG, las informadas como tumor folicular se derivarán a cirugía en presencia de atipias, IHQ para HBME-1 positiva, especialmente si es difusa, u otros marcadores futuros con la suficiente especificidad y sensibilidad. La ausencia de estas características, particularmente en presencia de una doble población folicular de diferentes tamaños, avala una actitud expectante, que deberá considerar el aspecto ecográ-



fico, incluida la elastografía, la voluntad de intervenirse del paciente y la posible repetición de la biopsia, dada la elevada tasa de conversión a lesiones hiperplásicas en la segunda biopsia en los tumores foliculares no oxifílicos.

## BAG malignas

El 5,7 % del total de las BAG, 226 de 3.973, se etiquetaron como malignas, en un caso tras una segunda punción de un nódulo con muestra insuficiente en la primera biopsia.

De las series de BAG publicadas, como ya se ha comentado, destacan por número de muestras la de Sung y cols. sobre 555 nódulos<sup>99</sup>, y la de Shu y cols. sobre 632<sup>79</sup>. En ambas la proporción de BAG con malignidad o sospecha de malignidad, ya que ambas emplean la terminología del BSRTC para la PAAF, es mucho mayor. En concreto, alcanza el 45,6% en la primera y un 32,4% en la segunda, sugestivo de un sesgo de selección en los pacientes para solicitarles el estudio mediante BAG, a diferencia del carácter universal de la prueba en esta serie.

Frente a esta elevada incidencia de malignidad en estas series publicadas con BAG, las grandes series de correlación diagnóstica de la PAAF con cirugía<sup>27,111,112</sup> muestran un porcentaje entre el 7 y 8 % de citologías malignas, acorde con el encontrado en esta serie. La única excepción la constituye la serie de Seningen y cols., que informa como malignas el 25,6% de las PAAF evaluadas, pero tiene el sesgo de incluir solo nódulos con cirugía posterior<sup>113</sup>. De aplicar este criterio a este estudio, el porcentaje de BAG malignas se elevaría al 22,3% (207 de 927 operados).

Se intervinieron 207 nódulos, y tras la cirugía hubo 5 disparidades, cuatro de ellas falsos positivos para malignidad. Un CPT esclerosante difuso fue etiquetado de CMT por el aspecto histológico de la biopsia, pese a la IHQ en la BAG negativa para tiroglobulina y calcitonina. De los 198 CPT, casi el 74% correspondían a variantes foliculares puras o entremezcladas con áreas de disposición papilar (clásica). Esta variante de los carcinomas papilares es la causa más habitual de diagnósticos erróneos (falsos negativos) en la PAAF<sup>111</sup>, y es en estas lesiones donde la BAG puede ofrecer un material suficiente para establecer un diagnóstico preoperatorio fiable, como ya se ha comentado en el apartado de BAG indeterminadas.

Los cuatro falsos positivos incluyeron tres nódulos hiperplásicos con cambios nucleares parciales y una paciente con un nódulo hiperplásico con metaplasia escamosa clasificado en la BAG como carcinoma escamoso. Este mismo error diagnóstico fue publicada por Pellicer y cols. en la PAAF de un nódulo benigno con metaplasia escamosa atípica simulando un carcinoma de alto grado<sup>164</sup>, como en el caso de la BAG de nuestra paciente.

Considerando solo los casos intervenidos, el valor predictivo positivo de una BAG maligna es del 98,1% (203 de 207), similar o superior al encontrado para la PAAF en las series antes referidas de correlación citohistológica<sup>27,111-113</sup>.

De las dos grandes series de BAG referidas, la cirugía confirmó la malignidad en 251 de los 253 casos con BAG maligna o sospecha de malignidad en la serie de Shung y cols. (99,2%), y en 204 de las 205 de la de Shu y cols. (99,5%).

De los 19 nódulos no operados, su seguimiento o presentación inicial permite verificar su malignidad en todos excepto en cuatro casos, uno por perderse el seguimiento y 3 pendientes de operar. Si se incluyen estos casos, como hacen prácticamente todos los autores, el valor predictivo positivo de una BAG maligna asciende hasta el 98,2% (222 de 226).

Basados en estos datos, las BAG con resultado maligno se derivarán a cirugía, y en ellas se puede plantear la realización preoperatoria sobre la muestra de biopsia de estudios inmunohistoquímicos o de secuenciación de marcadores de agresividad (BRAF y TERT) para ayudar a definir la extensión de la cirugía.

## Validación quirúrgica de la BAG

Al cierre del estudio, 927 nódulos pertenecientes a 832 pacientes se habían intervenido quirúrgicamente y disponemos de su anatomía patológica definitiva para poder valorar la precisión diagnóstica de la técnica.

### Resultados globales

Con los datos obtenidos, el análisis estadístico nos muestra una sensibilidad de la BAG tiroidea como primera opción diagnóstica del 95,1% para el diagnóstico de malignidad de una biopsia de tumor folicular o malignidad, con un elevado valor predictivo negativo (VPN) de una biopsia etiquetada como benigna (97,7%).

Frente a esto, la especificidad de la prueba para detectar malignidad, si nos limitamos a los nódulos operados con BAG benigna, se reduce al 76,7%, debido a la limitación para distinguir malignidad en las biopsias informadas como tumor folicular, lo que eleva los falsos positivos. Por esta misma razón, el valor predictivo positivo para malignidad de una biopsia clasificada como neoplásica se reduce al 60,3%. Incluidas las 1.521 BAG benignas con más de dos años de seguimiento, la especificidad para malignidad alcanza el 92,5%, con un VPN del 99,4%. Pese a la falta de consenso acerca de la validez del seguimiento clínico y ecográfico en la validación de la benignidad, esta inclusión viene avalada por el hecho de que solo uno de los nódulos falsos negativo de malignidad se operó pasado más de un año desde la BAG, mientras que los otros once nódulos malignos con BAG benigna fueron enviados a cirugía por diversos motivos antes de que transcurrieran 12 meses de seguimiento desde la BAG diagnóstica. Para mayor aval, el tumor operado a los 3 años con BAG benigna y patología de carcinoma folicular, fue remitido a cirugía por crecimiento ecográfico, lo que refuerza el valor de este aspecto en su caso, y su BAG fue valorada por un patólogo no habitual.



Cuando analizamos estas cifras para la detección de neoplasias, sin distinguir benignas (adenomas encapsulados) y malignas, la especificidad incluyendo solo las biopsias operadas, llega el 93,9% y el valor predictivo positivo de una biopsia de neoplasia alcanza el 92%.

Para poder dimensionar el valor de estos resultados, lo ideal sería llevar a cabo un estudio aleatorizado comparando la BAG con el estándar actual, la PAAF guiada por ecografía. En la literatura hay varios trabajos en los que ambas técnicas se comparan mediante su realización simultánea en el mismo nódulo desde el trabajo pionero de Quinn y cols. en 1994 sobre 102 pacientes<sup>50</sup>. Este destacaba los mejores resultados del empleo de ambas técnicas sobre cualquiera de ellas de forma individual. Este resultado no fue corroborado por Karstrup y cols. en su trabajo sobre 77 pacientes siete años más tarde, donde describían con la BAG un peor rendimiento en la obtención de muestras válidas que con la PAAF, aunque encontraban un cáncer más y menos falsos positivos<sup>55</sup>. Renshaw y cols. publicaron en el año 2007, un trabajo sobre 377 pacientes, con una tasa de muestras adecuadas mejor para la BAG, pero al analizar los 62 pacientes operados, encontraban una menor sensibilidad de la BAG para detectar malignidad que la PAAF, especialmente en los CPT, por lo que sugerían limitar su empleo<sup>54</sup>. En el trabajo más amplio comparando ambas técnicas, el grupo coreano de Sung evaluó 555 nódulos en 538 pacientes, 349 operados posteriormente, de ellos 318 con sospecha de malignidad, todos con PAAF y BAG simultánea<sup>99</sup>. La sensibilidad de la PAAF, BAG y la combinación de ambas fue del 68,6%, 86,8% y del 90,6% respectivamente; con especificidades del 100%, 99,2% y 99,2%, y una precisión diagnóstica del 82,0%, 92,1% y 94,2%, respectivamente. Cuando comparaba la BAG con la combinación de BAG y PAAF, esta última era más precisa que la BAG para detectar malignidad solamente en nódulos menores de 1 cm. Este estudio tiene el sesgo de incluir en la evaluación únicamente 41 nódulos benignos operados y un porcentaje muy elevado de nódulos con biopsia maligna, lo que limita la detección de falsos negativos de la técnica y sobrevalora su especificidad al estimar que todos los no operados carecían de malignidad en base al seguimiento.

Las restantes publicaciones encontradas sobre el rendimiento diagnóstico de la BAG en comparación con la PAAF simultánea, tienen el sesgo potencial de estar realizados sobre poblaciones de nódulos previamente seleccionadas, bien por tener una o más PAAF previas insuficientes<sup>56,58,61,62</sup>, o por una PAAF previa indeterminada<sup>59,66,67</sup>, y en todas se evidencia un mejor rendimiento de la BAG y una mayor precisión diagnóstica respecto a la PAAF. También hay publicaciones con nódulos seleccionados por determinadas características, en particular su aspecto ecográfico<sup>64</sup> o la presencia de calcificaciones<sup>65</sup>. También en ellas la combinación de los resultados de PAAF y BAG muestra una mayor sensibilidad que la PAAF aislada (96,9% vs 71,9% en los nódulos con calcificaciones) y mayor precisión (98,8 vs 89,5% en los nódulos con calcificaciones).

El estudio piloto que motivó la adopción de la BAG como técnica diagnóstica en nuestro centro, guarda ciertas similitudes con los descritos. En él la tasa de muestras insuficientes fue mucho menor en las BAG que con la PAAF

(4,5 vs 30%), y en los casos intervenidos, la sensibilidad para detectar malignidad, considerando solo como verdaderos positivos las biopsias informadas como malignas, era más del doble con la BAG que con la PAAF (79 vs 35%), sin falsos positivos en la BAG y uno en la PAAF.

En la literatura recogemos tres estudios similares, con BAG y PAAF en diferentes nódulos, todos retrospectivos y con menor número de casos. El primero, de Harvey y cols., compara el resultado de 266 PAAF y 79 BAG en diferentes pacientes<sup>110</sup>, también con agujas de 18G, y encuentra una menor indicación de cirugía con la biopsia frente a la citología (11 vs 45%). El segundo trabajo compara 340 BAG combinada con PAAF frente a 340 PAAF en dos grupos equivalentes, y no refiere los diagnósticos quirúrgicos<sup>53</sup>. El tercero recoge 365 BAG y 96 PAAF en diferentes pacientes y aunque encuentra una menor tasa de muestras no diagnósticas en la BAG (2 vs 27%), no evidencia mayor precisión diagnóstica de esta técnica, aunque sí destaca su mayor capacidad de identificar muestras benignas sobre la de la PAAF, lo que incrementa su especificidad<sup>100</sup>. Existe un trabajo prospectivo publicado por Trimboli y cols. sobre nódulos seleccionados de alto riesgo ecográfico comparando la BAG con la PAAF, pero con la técnica de estudio a elección del paciente<sup>77</sup>. En total realizan 31 BAG y 41 PAAF, y también encuentran una mayor precisión diagnóstica en la BAG (97 vs 78%), con un 12% de malignidades no diagnosticadas en la PAAF y ninguna en la BAG.

En la única serie amplia publicada, que emplea la BAG como técnica diagnóstica inicial, la de Shu y cols., la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica fue del 90%, 100%, 100%, 92,3% y 97,6%. Estos excelentes datos tienen el sesgo, ya referido, de incluir únicamente 25 intervenciones sobre 239 nódulos benignos, y considerar como válido el seguimiento ecográfico<sup>79</sup>.

Cuando se confrontan los rendimientos diagnósticos de la BAG en nuestra serie de pacientes operados con publicaciones de volumen similar de pacientes con PAAF y diagnóstico definitivo quirúrgico, encontramos una gran disparidad en el tratamiento estadístico de los datos que dificulta establecer comparaciones. Uno de los sesgos principales en las series de PAAF es la exclusión de las citologías indeterminadas en el cálculo estadístico de la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica, incluyendo solo para el estudio las citologías benignas o malignas, como se aprecia en los trabajos de Mazeh y cols.<sup>165</sup>, Kim y cols.<sup>116</sup> y Yang y cols.<sup>27</sup>, pese a estar publicados en revistas muy destacadas. A este respecto, Lewis y cols. publicaron un artículo en 2009 donde revisaban las series publicadas con más de 200 casos operados y PAAF previa, y recalculaba la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos incluyendo los resultados indeterminados como positivos<sup>166</sup>. En total incluía 20 series y 19 estudios, y reducía la especificidad media del 81 al 62%, el valor predictivo negativo del 65 al 50%, e incrementaba los falsos positivos del 10 al 38%.

Otro sesgo de las publicaciones es la escasa proporción de pacientes con citologías benignas entre los pacientes operados. Para incrementar el número de casos, se incluye frecuentemente en el cálculo estadístico las citologías benignas

con seguimiento clínico o ecográfico, sin cirugía, como verdaderas negativas para malignidad o neoplasia. Este criterio para aceptar como benigno un nódulo se ha demostrado erróneo en varios artículos<sup>128,129</sup>, en los que se demuestra que ni el crecimiento va ligado necesariamente a la detección de malignidad, ni la estabilidad volumétrica asegura su benignidad. Además, el intervalo aceptado por cada autor es muy variable, en ocasiones con tan solo un año de seguimiento para considerar un nódulo como estable ecográficamente.

Con estas limitaciones, en la literatura científica se recogen cuatro series de PAAF publicadas con un número de casos intervenidos similar o superior al nuestro y un metanálisis. Sus resultados se reflejan en la tabla 22, que incluye nuestros resultados en la última fila.

**Tabla 22**

Parámetros estadísticos de series amplias de PAAF con cirugía posterior.  
La última fila corresponde a nuestras BAG operadas

Ref.	Año	N	% B	% IND	S	E	FP <sub>1</sub>	FP <sub>2</sub>	FN
38 <sup>1</sup>	2006	5.469	61,5	20,2	93,4	74,9	1,3	46,8	2,0
113	2010	1.945	26,3	38,9	94,5	46,0	3,0	44,1	8,0
167	2011	797	32,0	45,0	97,0	54,0	2,0	36,4	8,6
40	2010	892	59,0	32,1	92,4	59,4	1,9	44,5	6,5
43 <sup>2</sup>	2012	6.362	24,6	51,1	97,2	35,4	1,4	53,1	3,7
BAG	2015	927	56,4	19,7	95,1	76,7	1,9	39,7	2,3

N: número de nódulos intervenidos. % B: porcentaje de nódulos con PAAF benigna previa a cirugía. % IND: porcentaje de nódulos con PAAF indeterminada (si BSRTC: III + IV + V); FP<sub>1</sub>: número de falsos positivos contabilizando solo malignas; FP<sub>2</sub>: número de falsos positivos incluyendo indeterminadas.

<sup>1</sup>: hasta cuatro PAAF y solo incluye nódulos palpables.

<sup>2</sup>: metanálisis de 8 estudios.

Al comparar los datos destaca la alta especificidad de nuestra serie de BAG, justificada por la inclusión de un gran número de biopsias benignas en la serie quirúrgica (verdaderas negativas) y el bajo porcentaje de biopsias indeterminadas (tumores foliculares), que reduce la cantidad de falsos positivos. Únicamente la primera serie<sup>38</sup> muestra unos resultados similares, pero tiene el sesgo de incluir solo nódulos palpables, en los que el endocrinólogo fijaba manualmente el nódulo y el patólogo obtenía una PAAF que era examinada *in situ*, y en caso de no ser satisfactoria se repetía el procedimiento. Además, el artículo no detalla el número de veces en que hubo de repetirse la prueba, mientras que nuestra serie de BAG consta mayoritariamente de un único procedimiento.

Respecto al valor predictivo positivo (VPP) de la prueba, esto es, la posibilidad de que una biopsia indeterminada o maligna corresponda a un nódulo maligno, se alcanza una cifra del 60,3%. Al compararlo con las extensas series con PAAF referidas, los valores son del 53,2% para la serie de Sangalli y cols.<sup>38</sup>; 55,9% para la de Seningen y cols.<sup>113</sup>; 63,6% para la de Lew y cols.<sup>167</sup>; 55,5% para la de Jo y cols.<sup>40</sup> y del 46,9% en el metanálisis de 2012<sup>43</sup>. Solo la serie de Lew y cols. alcanza valores similares, pero en ella los casos intervenidos son bastante selectos, pues el 46% de las cirugías son malignas, lo que crea un sesgo positivo en la valoración del VPP de la prueba.

La precisión diagnóstica de la prueba para la detección de neoplasias, ya sean adenomas o carcinomas, se eleva hasta un valor predictivo positivo del 92%, con solo 35 muestras de 390 con diagnóstico definitivo de hiperplasia erróneamente consideradas neoplasias en la BAG realizada. Similar a los cálculos para malignidad, este valor era incluso mayor en la serie de Sangalli y cols.<sup>38</sup>, alcanzando el 92,3% (1.736/1.881), con las salvedades ya referidas sobre sus características. En la serie de 1.945 nódulos de Seningen y cols.<sup>113</sup> era del 90,2% (1.130/1.253). La publicación de Lew y cols.<sup>167</sup> no detalla el número de adenomas entre las histologías benignas, lo que impide realizar la estimación, mientras que la de Jo y cols.<sup>40</sup> solo detalla el resultado definitivo histológico en 432 muestras con PAAF indeterminada o maligna, de los que 259 (60%) corresponden a neoplasias. El metanálisis de Bongiovanni y cols.<sup>43</sup> tampoco diferencia la incidencia de adenomas en las lesiones benignas, lo que impide calcular el VPP de la PAAF en la identificación de neoplasias tiroideas.

El análisis global de la precisión diagnóstica basado en el diagnóstico definitivo por cirugía evidencia un excelente valor predictivo negativo de una BAG benigna y un valor predictivo positivo para malignidad lastrado por la imprecisión de los diagnósticos indeterminados, pero en general superior a todas las publicaciones con PAAF en condiciones similares. Estos resultados se recogen de una serie, la nuestra, que a diferencia de todas las publicaciones hasta la fecha no tiene sesgo alguno de selección en los nódulos biopsiados. Estos resultados avalan la superior precisión diagnóstica de la BAG como primera prueba diagnóstica, con una sola exploración por paciente, frente a la prueba de referencia actual, la PAAF.

## Complicaciones

Las posibles complicaciones de la biopsia con aguja gruesa en los nódulos tiroideos se han considerado una potencial desventaja frente a la PAAF y, posiblemente el temor a estas haya sido un factor limitante en su expansión como técnica diagnóstica.

Khoo y cols., en su trabajo publicado en el año 2008, desaconsejaban la BAG en base a su escaso beneficio frente al incremento de complicaciones<sup>53</sup>. En concreto detallaban 10 casos que presentaron complicaciones de 340 procedimientos en pacientes sometidos a ambas técnicas (BAG y PAAF), 8 hematomas y dos in-

fecciones, frente a 3 hematomas únicamente en el grupo con PAAF aislada. Novoa y cols. en 2012 publicaron un artículo de revisión sobre el empleo de la BAG en lesiones de cabeza y cuello en el que incluía dos series de BAG sobre tiroides<sup>168</sup>. En esta publicación se mencionaba el miedo a las complicaciones y a la siembra tumoral como dos de las causas del infrecuente empleo de la técnica en estas localizaciones, frente a su uso habitual en otros territorios. Uno de los artículos incluido en esa revisión era el pionero publicado por Screatton y cols. en 2003 sobre 209 BAG tiroideas, en el que contabilizaba 3 hematomas y un episodio de hemoptisis, todos ellos autolimitados<sup>52</sup>.

Hay otros 3 estudios en los que se analizan y comparan las complicaciones en la práctica simultánea de PAAF y BAG. El primero, del año 2001, incluye 77 pacientes y no encuentra más complicaciones al compararlo con los que solo reciben PAAF<sup>55</sup>. El segundo, de 2007, recoge 317 nódulos con ambas técnicas simultáneas, con agujas de 20G la mayoría, y solo refiere un hematoma que no requirió intervenir<sup>54</sup>. El tercero es de 2012, con aguja de 18G, y en 555 BAG y PAAF simultáneas documentaban un 2% de hematomas y un 1,7% de edemas, sin casos de siembra tumoral ni infecciones<sup>99</sup>. Harvey y cols. en 2005 publicaron un análisis de 645 muestras obtenidas por PAAF no guiada, PAAF guiada por ecografía o BAG, y únicamente un paciente tuvo un sangrado que obligó a ingresarlo para vigilancia en el grupo de las 79 BAG que se incluían<sup>110</sup>. En 2015 Chen y cols. publicaron, en la misma revista que lo había hecho Khoo 7 años antes, una serie comparando 396 BAG y 96 PAAF en 350 pacientes consecutivos<sup>100</sup>, y no encontró ninguna complicación en ambos grupos. En el reciente estudio de Shu y cols. sobre 632 pacientes, la tasa de complicaciones era del 0,2%, en concreto un hematoma que requirió una hora de vigilancia<sup>79</sup>.

El único estudio que ha comparado específicamente la tolerabilidad y complicaciones de ambas técnicas lo llevaron a cabo Nasrollah y cols. en 66 pacientes con agujas de 21G para la BAG, y únicamente encontraban diferencias en la duración del dolor tras la punción, más prolongada en la BAG respecto a la PAAF, sin mayor incidencia de complicaciones ni diferencias de tolerancia entre las dos pruebas<sup>169</sup>. Nuestra serie está realizada con agujas más gruesas, de calibre 18G, y el parámetro de la duración del dolor tras la realización de la técnica no fue específicamente recogido. Sin embargo, si se recoge, aunque no de una manera sistemática, en las historias clínicas la queja de los pacientes sobre el dolor en los días posteriores a la BAG.

Una reciente publicación coreana analiza específicamente la tasa de complicaciones de la BAG en 6.169 pacientes, y encuentran 4 complicaciones mayores (0,06%), dos hematomas que requieren vigilancia posterior, un pseudoaneurisma tratado con radiofrecuencia y un cambio en la voz persistente. La incidencia de complicaciones menores fue del 0,79%, en 49 de 6.169 pacientes, la mayor parte hematomas autolimitados<sup>76</sup>.

Como curiosidad destaca la publicación del caso de una fístula arteriovenosa detectada por un tinnitus persistente tras una BAG unos días antes<sup>170</sup>, y una hemorragia cervical mortal en su domicilio en una paciente japonesa tras una PAAF y BAG unas horas antes<sup>171</sup>.

En nuestra serie las complicaciones debidas a la realización de las BAG se recogieron de los informes de los radiólogos y el seguimiento posterior. La más frecuente fue el hematoma en la zona de la biopsia, controlado con medidas locales como compresión o la aplicación de frío, seguido por el sangrado agudo por el orificio de punción, controlado con compresión local. Como novedad no reflejada en la literatura, encontramos varios síncope vasovagales tras la punción. En total, las complicaciones se produjeron en 87 de los procedimientos (2,2% del total), un porcentaje similar al descrito en la literatura revisada, aunque mayor que el referido en la extensa serie coreana<sup>76</sup>. La razón de este exceso puede residir en la definición de hematoma, más exigente en el caso de la publicación.

Las complicaciones mayores, definidas por la necesidad de intervencionismo o las secuelas permanentes se dieron en tres biopsias (0,08% del total), dos hematomas que requirieron la inyección de trombina intralesional para frenar el sangrado, y una lesión neurógena por impacto con disfonía permanente como secuela. Al revisar la imagen, los dos hematomas eran nódulos muy grandes, con áreas quísticas y abundante vascularización, mientras que la biopsia con lesión recurrential fue realizada por un especialista en formación sobre un nódulo muy posterior de localización. Este dato, ya referido en la literatura en la realización de una PAAF<sup>173</sup>, avala la relevancia de la experiencia del personal que lleva a cabo la BAG, y la especial delicadeza de la biopsia en nódulos situados en zonas posteriores, muy cercanas al que se denomina triángulo de riesgo.

## Limitaciones

1. El presente estudio no compara los resultados de la técnica propuesta con la técnica de elección propuesta por las guías para el estudio del nódulo tiroideo, la PAAF guiada por ecografía. La práctica simultánea de ambas pruebas requeriría un elevado consumo de recursos en tiempo, una mayor carga asistencial, e incluso dudas éticas a la vista de la superioridad de la BAG en el estudio piloto inicial. Por ello, en los únicos nódulos donde se realizó dicha evaluación por ambas técnicas fue casi únicamente en aquellos con un importante componente quístico. En ellos la PAAF permitió identificar un CPT que la BAG no había detectado, hecho recurrente en las publicaciones con ambas técnicas, pero tan infrecuente que no justifica la doble técnica de rutina. Esta quedaría reservada para los mencionados nódulos de predominio quístico, donde la BAG tiene menor capacidad diagnóstica.
2. Otra limitación procede de la falta de criterios homogéneos para la clasificación de las muestras procedentes de la BAG. La elección de un sistema de 4 categorías parece acertada al analizar su rendimiento diagnóstico. Este sistema permite la comparativa con otras series que adoptan el sistema de BSRTC u otros sistemas, considerando como indeterminadas las incluidas como III y IV en BSRTC o las Thy-3, y como malignas las V y VI de Be-

thesda o Thy-4 y Thy-5, esto es, las biopsias sospechosas y las malignas de forma conjunta. En un futuro próximo, la confirmación del valor predictivo de ciertas características nucleares, tintoriales o moleculares permitirá aumentar el refinamiento diagnóstico y, posiblemente, disminuir la tasa de muestras indeterminadas.

3. La BAG encuentra limitaciones en la detección de los carcinomas foliculares, y no resuelve el problema suscitado por la PAAF para el diagnóstico preoperatorio de estos carcinomas. Sin embargo, la posibilidad de incluir la cápsula en la muestra de la biopsia posibilita la detección de una invasión vascular en los vasos de esta. Además, la mayor cantidad y calidad del tejido a analizar puede permitir mejorar el rendimiento de la PAAF en la detección de atipias nucleares o mitosis que sugieran malignidad. Adicionalmente, las técnicas de IHQ, especialmente HBME-1, son fácilmente realizables en la muestra de la BAG, y su positividad orienta hacia malignidad.
4. Otra limitación inherente al estudio es la disponibilidad de un equipo de radiología intervencionista experto, no disponible en centros hospitalarios de menor tamaño que el HUB, y que genera posiblemente un sesgo a favor de los resultados positivos de la prueba. En ese mismo sentido, la colaboración de dos patólogos con especial interés en la patología tiroidea, con disponibilidad para reevaluar las muestras, creando una evaluación y mejora continua, facilita la consecución de los resultados mostrados. La carencia de esta disponibilidad puede ser una limitación al trasladar la técnica a otros centros hospitalarios.
5. El estudio no evalúa específicamente la influencia de la intervención de otros facultativos en los resultados de la prueba, cuando esta no fue realizada por los habituales miembros de los servicios de Radiología y Anatomía Patológica. Este factor puede influir en alguno de los resultados, como se ha comentado, pero no se analizó específicamente.
6. La curva de aprendizaje temporal inherente a toda nueva tecnología o práctica médica, no fue específicamente evaluada, pero a la vista de la cronología de las muestras insuficientes no parece ser un problema mayor para la adopción de esta técnica, particularmente en centros con un bajo rendimiento diagnóstico de la PAAF.
7. Por último, la naturaleza retrospectiva del estudio también supone una limitación que debe ser señalada.

## Capítulo VII

---

# Conclusiones

1. La biopsia tiroidea automatizada con aguja gruesa (BAG) de calibre 18G tiene una elevada precisión diagnóstica y una baja tasa de complicaciones, similar a la PAAF, como primera prueba en la evaluación diagnóstica de los nódulos tiroideos.
2. La tasa de muestras insuficientes de la BAG es muy baja, netamente inferior a lo publicado para la PAAF, y su repetición tiene una elevada tasa de éxito, muy superior a la de la PAAF.
3. Ante un diagnóstico de benignidad en la BAG, la repetición de la prueba no incrementa la sensibilidad diagnóstica para malignidad, a diferencia de lo que se propone para la PAAF.
4. La tasa de diagnósticos indeterminados de la BAG es inferior a la de la PAAF, y la repetición de la técnica reduce de forma ostensible esta tasa.
5. El hallazgo de una BAG indeterminada se asocia a una lesión neoplásica con mucha mayor frecuencia que en la PAAF.
6. El hallazgo de una BAG indeterminada se asocia a una lesión hiperplásica con mucha menor frecuencia que en la PAAF.
7. La concordancia del resultado de la BAG con el de la cirugía es muy elevada, superior al de las series publicadas con el empleo de la PAAF.
8. La categorización de las muestras de la BAG en cuatro grupos diagnósticos (insuficientes, benignos, tumores foliculares o indeterminados y malignos) guarda una adecuada correlación con los resultados quirúrgicos.
9. La práctica de la BAG simultánea a la PAAF debe reservarse para los nódulos de predominio quístico, especialmente en nódulos de localización ístmica, donde ambas técnicas pueden ser complementarias.





## Capítulo VIII

---

### Referencias

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle, RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110
2. Acar T, Ozbek SS, Acar S. Incidentally discovered thyroid nodules: frequency in an adult population during Doppler ultrasonographic evaluation of cervical vessels. *Endocrine* 2014; 45: 73-8. doi: 10.1007/s12020-013-9949-3
3. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 485-97. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.004
4. Chaikhoutdinov I, Mitzner R, Goldenberg D. Incidental Thyroid Nodules: Incidence, Evaluation, and Outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: 939-42. doi: 10.1177/0194599814524705
5. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer «epidemic»--screening and overdiagnosis. *N Eng J Med* 2014; 371: 1765-7. doi: 10.1056/NEJMp1409841
6. Hamberger B, Gharib H, Melton III LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90731-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(82)90731-8)
7. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-81.
8. Wang C, Vickery AL Jr, Maloof F. Needle biopsy of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 365-368.
9. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HT, Miskin M, Rosen IB. A prospective study of combined ultrasonography and needle aspiration biopsy in the assessment of the hypofunctioning thyroid nodule. *Surgery* 1977; 82: 474-82.

10. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional *versus* sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21. doi: 10.1089/thy.1998.8.15
11. Mehrotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TWJ. Ultrasound guidance improves the adequacy of our preoperative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology* 2006; 17: 137-44. doi: 10.1111/j.1365-2303.2006.00307.x
12. Papini E, Pacella CM, Hegedus L. Diagnosis of endocrine disease: thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 133-46. doi: 10.1530/EJE-13-0917
13. Tublin ME, Martin JA, Rollin LJ, Pealer K, Kurs-Lasky M, Ohori NP. Ultrasound-guided fine-needle aspiration *versus* fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: does technique matter? *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1697-701.
14. Singh N, Ryan D, Berney D, Calaminici M, Sheaff MT, Wells CA. Inadequate rates are lower when FNAC samples are taken by cytopathologist. *Cytopathology* 2003; 14: 327-31.
15. Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 183-186. doi: 10.1002/dc.20552
16. Tyler DS, Shaha AR, Udelsman RA, Sherman SI, Thompson NW, Moley JF, Evans DB. Thyroid Cancer: 1999 Update and Evaluation of Solitary Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 376-98. doi: 10.1007/s10434-000-0376-3
17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274
18. Royal College of Physicians of London, Guidelines for the Management of Thyroid Cancer, 2nd edn. (The Lavenham Press Suffolk, 2007).
19. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; 16: 468-75. doi: 10.4158/10024.GL.
20. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology: Management Dilemmas. *Thyroid* 2001; 11: 1147-51. doi: 10.1089/10507250152740993
21. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4924-7. doi: 10.1210/jc.2002-020865
22. Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 698-702. doi: 10.1309/4AXL-DMN1-JRPM-TX5P

23. Van Roosmalen J, Van Hemel B, Suurmeijer A, Groen H, Ruitenbeek T, Links TP, Plukker TM. Diagnostic value and cost considerations or routine fine-needle aspirations in the follow-up of thyroid nodules with benign readings. *Thyroid* 2010; 20: 1359-65. doi: 10.1089/thy.2008.0268
24. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246: 714-20. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180f61adc
25. Gerhard R, Boerner SL. The value of second opinion in thyroid cytology. *Cancer Cytopathology* 2014; 122: 611-9. doi:10.1002/cncy.21436
26. Jing X, Knoepp SM, Roh MH, Hookim K, Placido J, Davenport R, Rasche R, Michael CW. Group consensus review minimizes the diagnosis of «Follicular lesion of undetermined significance» and improves cytohistologic correlation. *Diagnostic Cytopathology* 2012; 40: 1037-42. doi: 10.1002/dc.21702
27. Wang C-CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, Zeigar MA, Westra WH, Wang Y, Khanafsar E, Fellegara G, Rosai J, LiVolsi V, Lanman RB. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011; 21: 243-51. doi: 10.1089/thy.2010.0243
28. VanderLaan PA, Krane JF, Cibas ES. The Frequency of 'Atypia of Undetermined Significance' Interpretations for Thyroid Fine-Needle Aspirations Is Negatively Correlated with Histologically Proven Malignant Outcomes. *Acta Cytol* 2011; 55: 512-7. doi:10.1159/000333231
29. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon JJ, Shaha AR, Shah JP, Kraus DH, Ghossein R, Fish SA, Wong RJ, Lin O, Morris LGT. Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid* 2014; 24: 832-9. doi: 10.1089/thy.2013.0317
30. Kholová I, Ludvíková M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol* 2014; 58: 319-29. doi: 10.1159/000366498
31. Rosario PW. Thyroid nodules with atypia of follicular lesions of undetermined significance (Bethesda category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid* 2014; 24: 1115-20. doi: 10.1089/thy.2013.0650
32. Bromme JT, Cate F, Solorzano CC. Utilization and impact of repeat biopsy for follicular lesion/atypia of undetermined significance. *World J Surg* 2014; 38: 628-33. doi: 10.1007/s00268-013-2330-0
33. OhoriNP, Schoedel KE. Variability in the Atypia of Undetermined Significance/ Follicular Lesion of Undetermined Significance Diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Sources and Recommendations. *Acta Cytol* 2011; 55: 492-8. doi: 10.1159/000334218
34. Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, Guler G. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thy-

- roid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2013; 24: 385-90. doi: 10.1111/cyt.12021
35. Tepeoğlu M, Bilezikçi B, Bayraktar SG. A histological assessment of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (2010) abnormal categories: a series of 219 consecutive cases. *Cytopathology* 2014; 25: 39-44. doi: 10.1111/cyt.12051
  36. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, Brunelli C, Cianfrini F, Damiani D, Fadda G. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer Cytopathol.* 2015; 123: 713-22. doi: 10.1002/cncy.21605
  37. Teixeira GV, Chikota H, Teixeira T, Manfro G, Pai SI, Tufano RP. Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. *World J Surg* 2012; 36: 69-74. doi: 10.1007/s00268-011-1336-8
  38. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology* 2006; 17: 245-50. doi:10.1111/j.1365-2303.2006.00335.x
  39. Deandrea M, Ragazonni F, Motta M, Torchio B, Mormile A, Garino F, Magliona G, Garnarra E, Ramunni MJ, Garberoglio R, Limone PP. Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation. *Thyroid* 2010; 20: 1077-83. doi: 10.1089/thy.2010.0015
  40. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy rate for fine –needle aspiration of thyroid lesions according to The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 450-6. doi: 10.1309/AJCP5N4MTHPAFXFB
  41. Broome JT, Solorzano CC. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: Evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 2011; 149: 1234-41. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.006
  42. Wu HH-J, Rose C, Elsheikh TM. (2012), 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. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 399-403. doi: 10.1002/dc.21754
  43. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012; 56: 333-9. doi: 10.1159/000339959
  44. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-31
  45. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The needle biopsy diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1981; 48: 989-93.

46. Carpi A, Fabris FM, Ferrari E, Sagripanti A, Nicolini A, Romani R, Di Coscio G. Aspiration needle biopsy in preoperative selection of thyroid nodules defined at fine needle aspiration as microfollicular lesion. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 65-9.
47. Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A, Righi C, Fabris FM, Di Coscio G. Large-needle aspiration biopsy for the preoperative selection of palpable thyroid nodules diagnosed by fine-needle aspiration as micro follicular nodule or suspected cancer. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 872-7. doi: 10.1309/JCU6-Y4DC-LEVM-HBFJ
48. Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A, Fabris FM, Righi C, Romani R, Di Coscio G. Large needle aspiration biopsy for the preoperative selection of follicular adenoma diagnosed by fine needle aspiration as a microfollicular nodule or suspected cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 209-12
49. Carpi A, Nicolini A, Righi C, Romani R, Di Coscio G. Large needle aspiration biopsy results of palpable thyroid nodules diagnosed by fine-needle aspiration as a microfollicular nodule with atypical cells or suspected cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58: 351-5. doi: 10.1016/j.biopha.2004.05.003
50. Quinn SF, Nelson HA, Demlow TA. Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy *versus* spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5: 619-23.
51. Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Annen Y, Katada S, Yamashita R, Kosugi M, Michigishi T, Tonami N. Thyroid nodules: evaluation with US-guided core biopsy with an automated biopsy gun. *Radiology* 1997; 202: 874-7. doi: 10.1148/radiology.202.3.9051050
52. Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology* 2003; 3226:827-32. doi: 10.1148/radiol.2263012073
53. Khoo TK, Baker CH, Hallanger-Johnson J, Tom AM, Grant CS, Reading CC, Sebo TJ, Morris JC 3<sup>rd</sup>. Comparison of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with core needle biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2008; 14: 426-31. doi: 10.4158/EP.14.4.426
54. Renshaw AA, Pinnar N. Comparison of thyroid fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 370-4. doi: 10.1309/07TL3V58337TXHMC
55. Karstrup S, Balslev E, Juul N, Eskildsen PC, Baumbach L. US-guided fine needle aspiration *versus* coarse needle biopsy of thyroid nodules. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 1-5.
56. Zhang S, Ivanovic M, Nemcek AA Jr, Defrias DV, Lucas E, Nayar R. Thin core needle biopsy crush preparations in conjunction with fine needle aspiration for the evaluation of thyroid nodules: a complementary approach. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2008; 114: 512-8. doi: 10.1002/cncr.23982
57. Strauss EB, Iovino A, Upender S. Simultaneous Fine-Needle Aspiration and Core Biopsy of Thyroid Nodules and Other Superficial Head and Neck

- Masses Using Sonographic Guidance. *AJR* 2008; 190: 1697-9. doi: 10.2214/AJR.07.3530
58. Samir AE, Vij A, Seale MK, Desai G, Halpern E, Faquin WC, Parangi S, Hahn PF, Daniels GH. Ultrasound-guided percutaneous thyroid nodule core biopsy: clinical utility in patients with prior nondiagnostic fine-needle aspiration. *Thyroid* 2012; 22: 461-7. doi:10.1089/thy.2011.0061
  59. Na DG, Kim J-H, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H. Core-Needle Biopsy is More Useful Than Repeat Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules Read as Nondiagnostic or Atypia of Undetermined Significance by the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2012; 22: 468-75. doi: 10.1089/thy.2011.0185
  60. Yeon JS, Baek JH, Lim HK, Ha EJ, Kim JK, Song DE, Kim TY, Lee JH. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. *Radiology*. 2013; 268: 274-80. doi: 10.1148/radiol.13122247
  61. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Hong MJ, Song DE, Kim JK, Yoon JH, Kim WB. Thyroid nodules with initially non-diagnostic, fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration. *Eur Radiol* 2014; 24: 2819-26. doi: 10.1007/s00330-014-3325-4
  62. Lee SH, Kim MH, Bae JS, Lim DJ, Jung SL, Jung CK. Clinical outcomes in patients with non-diagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: usefulness of the thyroid core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1870-7. doi: 10.1245/s10434-013-3365-z
  63. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 593-9 doi: 10.1007/s40618-014-0062-0
  64. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Song DE, Kim JK, Shong JK, Hong SJ. Sonographically suspicious thyroid nodules with initially benign cytologic results. The role of a core needle biopsy. *Thyroid* 2013; 23: 703-8. doi: 10.1089/thy.2012.0426
  65. Yi KS, Kim JH, Na DG, Seo H, Min HS, Won JK, Yun TJ, Ryoo I, Kim SC, Choi SH, Sohn CH. Usefulness of core needle biopsy for thyroid nodules with macrocalcifications: comparison with fine-needle aspiration. *Thyroid* 2015; 25: 657-64. doi: 10.1089/thy.2014.0596
  66. Na DG, Min HS, Lee H, Won JK, Seo HB, Kim JH. Role of Core Needle Biopsy in the Management of Atypia/Follicular Lesion of Undetermined Significance Thyroid Nodules: Comparison with Repeat Fine-Needle Aspiration in Subcategory Nodules. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 189-96. doi: 10.1159/000437051
  67. Park KT, Ahn SH, Mo JH, Park YJ, Park DJ, Choi SI, Park SY. Role of core needle biopsy and ultrasonographic finding in management of indeterminate thyroid nodules. *Head Neck* 2011; 33: 160-5. doi: 10.1002/hed.21414
  68. Hahn SY, Shin JH, Han BK, Ko EY, Ko ES. Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule: does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows in-

- conclusive results? *Br J Radiol* 2013; 86 (1025): 20130007. doi: 10.1259/bjr.20130007
69. Choi YJ, Baek JH, Ha EJ, Lim HK, Lee JH, Kim JK, Song DE, Shong Y, Hong SJ. Different risk of malignancy and management recommendations in subcategories of thyroid nodules with atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS): The role of US-guided core-needle biopsy (CNB). *Thyroid* 2014; 24: 494-501. doi: 10.1089/thy.2012.0635
  70. Nasrollah N, Trimboli P, Ciciarella Modica DD, Ventura C, Ramacciato G, Taccogna S, Romanelli F, Valabrega S, Crescenzi A. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine* 2013; 43: 659-65. doi: 10.1007/s12020-012-9811-z
  71. Yoon RG, Baek JH, Lee JH, Cho YJ, Hong MJ, Song DE, Kim JK, Yoon JH, Kim WB. Diagnosis of Thyroid Follicular Neoplasm: Fine-Needle Aspiration *versus* Core-Needle Biopsy. *Thyroid* 2014; 24: 1612-7. doi: 10.1089/thy.2014.0140
  72. Min HS, Kim J-H, Ryoo I, Jung SL, Jung CK. The role of core needle biopsy in the preoperative diagnosis of follicular neoplasm of the thyroid. *APMIS* 2014; 122: 993-1000. doi: 10.1111/apm.12244
  73. Hakala T, Kholová I, Sand J, Saaristo R, Kellokumpu-Lehtinen P. A core needle biopsy provides more malignancy-specific results than fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules suspicious for malignancy. *J Clin Pathol* 2013; 66: 1046-50. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201559
  74. Bergeron M, Beaudoin D. Simple core-needle biopsy for thyroid nodule, complicated tinnitus. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 130-3. doi: 10.1159/000360985.
  75. Stangierski A, Wolinski K, Martin K, Leitgeber O, Ruchala M. Core needle biopsy of thyroid nodules: evaluation of diagnostic utility and pain experience. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 798-801.
  76. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Choi YJ, Sung TY, Kim TY. Complications following US-guided core-needle biopsy for thyroid lesions: a retrospective study of 6,169 consecutive patients with 6,687 thyroid nodules. *Eur Radiol* 2017; 27: 1186-94. doi: 10.1007/s00330-016-4461-9
  77. Trimboli P, Nasrollah N, Guidobaldi L, Taccogna S, Ciciarella Modica DD, Amendola S, Romanelli F, Lenzi A, Nigri G, Centanni M, Giovanella L, Valabrega S, Crescenzi A. The use of core needle biopsy as first-line in diagnosis of thyroid nodules reduces false negative and inconclusive data reported by fine-needle aspiration. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 61. doi: 10.1186/1477-7819-12-61
  78. Zhang M, Zhang Y, Fu S, Lv F, Tang J. Thyroid nodules with suspicious ultrasound findings: the role of ultrasound-guided core needle biopsy. *Clin Imaging* 2014; 38: 434-8. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.03.010
  79. Suh CH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Kim JK, Sung T-Y, Yoon JH, Shong JK. The Role of Core-Needle Biopsy as a First-Line Diagnostic Tool for Ini-



- tially Detected Thyroid Nodules. *Thyroid* 2016, 26: 395-403. doi: 10.1089/thy.2015.0404
80. Sakorafas GH. Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician - Practical considerations. *Surg Oncol* 2010; 19: e130-9. doi: 10.1016/j.suronc.2010.06.003
  81. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002; 132: 648-54.
  82. Mehrotra P, Hubbard JG, Johnson SJ, Richardson DL, Bliss R, Lennard TWJ. Ultrasound scan-guided core sampling for diagnosis *versus* freehand FNAC on the thyroid gland. *Surgeon* 2005; 3: 1-5.
  83. Orija IB, Piñeyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract* 2007; 13: 735-42. doi: 10.4158/EP.13.7.735
  84. Diederich S, Padge B, Vossas U, Hake R, Eidt S. Application of a single needle type for all image-guided biopsies: results of 100 consecutive core biopsies in various organs using a novel tri-axial, end-cut needle. *Cancer Imaging* 2006; 6: 43-50. doi: 10.1102/1470-7330.2006.0008
  85. Comparación de técnicas de punción de tiroides con guía ecográfica: Biopsia con aguja gruesa frente a Punción con aguja fina. Rosa Zabala Landa, Jose Luis del Cura Rodríguez, Ana Legorburu Piedra, Miguel Paja Fano, Ane Miren Ibáñez Zubiarrain, Txomin Grande Icaran. Presentación electrónica. XXIX Congreso Nacional de la SERAM. Sevilla, 2008.
  86. López JI, Fernández de Larrinoa A, Zabala R, del Cura JL. The hystological diagnosis of thyroid pathology in ultrasound-guided core biopsies. *Rev Esp Pathol* 2009; 42: 97-106.
  87. LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular neoplasms of the thyroid. View, biases and experiences. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 279-87.
  88. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y, Nakao A. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 2003; 50: 173-7.
  89. Sobrinho-Simoes M, Albores-Saavedra J, Tallini G y cols. Poorly differentiated carcinoma. En *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Eds: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng CI. IARC Press, Lyon, 2004; pp 73-6.
  90. Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. En: Fletcher CDM, ed., *Diagnostic Histopathology of Tumors*, 3rd Edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2007; pp 997-1097.
  91. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1256-64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180309e6a

92. Liu Q, Castelli M, Gattuso P, Prinz RA. Simultaneous fine-needle aspiration and core-needle biopsy of thyroid nodules. *Am Surg* 1995; 61: 628-32.
93. LiVolsi V, Baloch ZW. Follicular-patterned tumors of the thyroid: the battle of benign *vs* malignant *vs* so-called uncertain. *Endocr Pathol* 2011; 22: 184-9. doi: 10.1007/s12022-011-9183-6
94. Lieu D. Cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration and core-needle biopsy: a prospective study of 500 consecutive cases. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 317-24. doi: 10.1002/dc.20800
95. Dušková J, Rosa P, Přeučil P, Svobodová E, Lukáš J. Secondary or second primary malignancy in the thyroid? metastatic tumors suggested clinically: a differential diagnostic task. *Acta Cytol* 2014; 58: 262-8. doi: 10.1159/000360805
96. Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. *Adv Anat Pathol*. 2012; 19: 313-9. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182666398
97. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-37. doi: 10.1002/dc.20830
98. Carpi A, Nicolini A. The role of large-needle aspiration biopsy in the preoperative selection of palpable thyroid nodules: a summary of principal data. *Biomed & Pharmacother* 2000; 54: 350-3. doi: 10.1016/S0753-3322-(00)80062-1
99. Sung JY, Na DG, Kim KS, Yoo H, Lee H, Kim J-h, Baek JH. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration *versus* core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol* 2012; 22: 1564-72. doi: 10.1007/s00330-012-2405-6
100. Chen B, Jain A, Dagens A, Chu P, Vora L, Maghami E, Salehian B. Comparison of the Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy *versus* Fine-Needle Aspiration for Evaluating Thyroid Nodules. *Endocrine Practice* 2015; 21: 128-35. doi: 10.4158/EP14303.OR
101. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Kim JK, Lim HK, Song DE, Sung TY, Kim TY, Kim WB, Shong YK. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol* 2014; 24: 1403-9. doi: 10.1007/s00330-014-3123-z
102. López JI, Zabala R, del Cura JL. Histological diagnosis of thyroid disease using ultrasound-guided core-biopsies. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 29-36. doi: 10.1159/000343825
103. Jung CK, Min HS, Park HJ, Song DE, Kim JH, Park SY, Yoo H, Shin MK. Pathology Reporting of Thyroid Core Needle Biopsy: A Proposal of the Korean Endocrine Pathology Thyroid Core Needle Biopsy Study Group. *J Pathol Transl Med* 2015; 49: 288-99. doi: 10.4132/jptm.2015.06.04

104. Carpi A, Naccarato AG, Iervasi G, Nicolini A, Bevilacqua G, Viacava P, Collecchi P, Lavra L, Marchetti C, Sciacchitano S, Bartolazzi A. Large needle aspiration biopsy and galectin-3 determination in selected thyroid nodules with indeterminate FNA-cytology. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 204-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603232
105. Trimboli P, Guidobaldi L, Amendola S, Nasrollah N, Romanelli F, Attanasio D, Ramacciato G, Saggiorato E, Valabrega S, Crescenzi A. Galectin-3 and HBME-1 improve the accuracy of core biopsy in indeterminate thyroid nodules. *Endocrine* 2016; 52: 39-45. doi: 10.1007/s12020-015-0678-7
106. Crescenzi A, Guidobaldi L, Nasrollah N, Taccogna S, Ciciarella Modica DD, Turrini L, Nigri G, Romanelli F, Valabrega S, Giovannella L, Onetti Muda A, Trimboli P. Immunohistochemistry for BRAF(V600E) antibody VE1 performed in core needle biopsy samples identifies mutated papillary thyroid cancers. *Horm Metab Res* 2014; 46: 370-4. doi: 10.1055/s-0034-1368700
107. Crescenzi A, Trimboli P, Modica DC, Taffon C, Guidobaldi L, Taccogna S, Rainer, A, Trombetta M, Papini E, Zelano G. Preoperative Assessment of TERT Promoter Mutation on Thyroid Core Needle Biopsies Supports Diagnosis of Malignancy and Addresses Surgical Strategy. *Horm Metab Res* 2016; 48: 157-62. doi: 10.1055/s-0035-1548873
108. Walts AE, Bose S, Fan X, Frishberg D, Scharre K, de Peralta-Venturina M, Zhai J, Marchevsky AM. A simplified Bethesda System for reporting thyroid cytopathology using only four categories improves intra- and inter-observer diagnostic agreement and provides non-overlapping estimates of malignancy risks. *Diagn Cytopathol* 2012; 40 Suppl 1: E62-8. doi: 10.1002/dc.21697
109. Marchevsky AM, Walts AE, Bose S, Gupta R, Fan X, Frishberg D, Scharre K, Zhai J. Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 252-9. doi: 10.1002/dc.21185
110. Harvey JN, Parker D, De P, Shrimali RK, Otter M. Sonographically guided core biopsy in the assessment of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 57-62. doi: 10.1002/jcu.20092
111. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 484-8. doi: 10.1043/0003-9985
112. 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 Cytopathol* 2007; 111: 306-15. doi: 10.1002/cncr.22955
113. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1.945 cases. *Diagn Cytopathol* 2010; 40 Suppl1: E27-E32. doi: 10.1002/dc.21566
114. Chung J, Youk JH, Kim JA, Kwak JY, Kim EK, Ryu YH, Son EJ. Initially non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of thy-

- roid nodules: value and management. *Acta Radiol* 2012; 53: 168-73. doi: 10.1258/ar.2011.110133
115. Muratli A, Erdogan N, Sevim S, Unal I, Akyuz S. Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *J Cytol* 2014; 31: 73-8. doi: 10.4103/0970-9371.138666
116. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, Rho MH. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid* 2009; 19: 27- 31. doi: 10.1089/thy.2008.0106
117. Choi YS, Hong SW, Kwak jy, Moon HJ, Kim E-K. Clinical and Ultrasonographic Findings Affecting Nondiagnostic Results upon the Second Fine Needle Aspiration for Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2304-9. doi: 10.1245/s10434-012-2288-4
118. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800. doi: 10.1148/radiol.2373050220
119. Renshaw AA. Significance of Repeatedly Nondiagnostic Thyroid Fine-Needle Aspirations. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 750-2. doi: 10.1309/AJCP8FX5CLPISSSK
120. Talib Al Maqbali, Miroslav Tedla, Martin O. Weickert, Hisham Mehanna. Malignancy Risk Analysis in Patients with Inadequate Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) of the Thyroid. *PLoS One* 2012; 7: e49078. doi: 10.1371/journal.pone.0049078
121. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathology* 2009; 117: 195-202. doi: 10.1002/cncy.20029
122. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 357-63.
123. Ofner C, Hittmair A, Kröll I, Bangerl I, Zechmann W, Tötsch M, Ladurner D, Böcker W, Schmid KW. Fine needle aspiration cytodiagnosis of subacute (de Quervain's) thyroiditis in an endemic goitre area. *Cytopathology* 1994; 5: 33-40.
124. Gutzeit A, Stuckmann G, Tosoni I, Erdin D, Binkert CA. A cavernous hemangioma of the thyroid gland: First documentation by ultrasound of a rare pathology. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 172-4. doi: 10.1002/jcu.20738
125. Law JH, Dean DS, Scheithauer B, Earnest F 4th, Sebo TJ, Fatourechi V. Symptomatic amyloid goiters: report of five cases. *Thyroid* 2013; 23: 1490-5. doi: 10.1089/thy.2012.0431
126. Mehanna R, Murphy M, McCarthy J, O'Leary G, Tuthill A, Murphy MS, Sheahan P. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size

- and follicular variant of papillary carcinoma. *Laryngoscope* 2013; 123: 1305-9. doi: 10.1002/lary.23861
127. Lee HY, Baek JH, Ha EJ, Park JW, Lee JH, Song DE, Shong YK. Malignant-looking thyroid nodules with size reduction: core needle biopsy results. *Ultrasonography* 2016; 35: 327-34. doi: 10.14366/usg.15082
128. Ajmal S, Rapoport S, Ramirez Battle H, Mazzaglia PJ. The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy? *J Am Coll Surg* 2015; 220: 987-92. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.010
129. Choi YJ, Jung I, Min SJ, Kim HJ, Kim JH, Kim S, Park JS, Shin JH, Sohn YM, Yoon JH, Kwak JY. Thyroid nodule with benign cytology: is clinical follow-up enough? *PLoS One* 2013; 8: e63834. doi: 10.1371/journal.pone.0063834
130. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246: 714-20. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180f61adc
131. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: S10-8. doi: 10.1038/modpathol.2010.133
132. Sebo TJ. What are the keys to successful thyroid FNA interpretation? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 13-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04404.x
133. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009; 19: 1215-23. doi: 10.1089/thy.2009.0155
134. Renshaw AA. Should «atypical follicular cells» in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathology* 2010; 118: 186-9. doi: 10.1002/cncy.20091
135. Jennifer L, Rabaglia JL, Kabbani W, Wallace L, Holt S, Watumull L, Pruitt J, Snyder WH, Nwariaku FE. Effect of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgery* 2010; 146: 1267-73. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.017
136. Choi YJ, Baek JH, Suh CH, Shim WH, Jeong B, Kim JK, Song DE, Kim TY, Chung KW, Lee JH. Core-needle biopsy *versus* repeat fine-needle aspiration for thyroid nodules initially read as atypia/follicular lesion of undetermined significance. *Head & Neck* 2017; 39: 361-9. doi: 10.1002/hed.24597. [Epub ahead of print].
137. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch* 2006; 448: 385-93. doi: 10.1007/s00428-006-0162-0
138. Hahn SY, Shin JH, Lim HK, Jung SL. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound-guided core needle biopsy and ultrasound-guided fine needle aspiration in a multicentre study. *Clinical Endocrinology* 2017; 86: 113-9. doi: 10.1111/cen.13144

139. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
140. Zhang YZ, Xu T, Gong HY, Li CY, Ye XH, Lin HJ, Shen MP, Duan Y, Yang T, Wu XH. Application of high-resolution ultrasound, real-time elastography, and contrast-enhanced ultrasound in differentiating solid thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (45): e5329. doi: 10.1097/MD.0000000000005329
141. Carpi A, Nicolini A, Gross MD, Fig LM, Shapiro B, Fanti S, Rampi L, Polico C, Rubello D. Controversies in diagnostic approaches to the indeterminate follicular thyroid nodule. *Biomed & Pharmacother* 2005; 59: 517-20. doi: 10.1016/j.biopha.2005.04.003
142. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Rugge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocco R. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 543-9. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70132-3
143. Miettinen M, Kärkkäinen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 213-9
144. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kakudo K, Kuma K, Miyauchi A. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 179-82
145. Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Pontecorvi A, Sioletic S, Morassi F, Lombardi CP, Zannoni GF, Rindi G 2011 Follicular thyroid neoplasms can be classified as low- and high-risk according to HBME-1 and Galectin-3 expression on liquid-based fine-needle cytology. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 447-53. doi: 10.1530/EJE-11-0181
146. Cochand-Priollet B, Dahan H, Laloi-Michelin M, Polivka M, Saada M, Herman P, Guillaudeau P-J, Hamzi L, Poté N, Sarfati E, Wassef M, Combe H, Raulic-Raimond D, Chedin P, Medeau V, Casanova D, Kania R. Immunohistochemistry with cytokeratin 19 and anti-human mesothelial cell antibody (HBME1) increases the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspirations: preliminary report of 150 liquid-based fine-needle aspirations with histological control. *Thyroid* 2011; 21: 1067-73. doi: 10.1089/thy.2011.0014
147. De Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1



- in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol* 2012; 7: 97. doi: 10.1186/1746-1596-7-97
148. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, Hodak SP, LeBeau SO, Otori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next generation sequencing assay. *Cancer* 2014; 120: 3627-34. doi: 10.1002/cncr.29038
  149. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JJ, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367: 705-15. doi: 10.1056/NEJMoa1203208
  150. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ, and Haugen BR. Multicenter Clinical Experience With the Afirma Gene Expression Classifier. *J Clin Endocr Metab* 2014; 99: 119-25. doi:10.1210/jc.2013-2482
  151. McIver B, Castro MR, Morris JC, Bernet V, Smallridge R, Henry M, Kosok L, Reddi H. An Independent Study of a Gene Expression Classifier (Afirma) in the Evaluation of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4069-77. doi: 10.1210/jc.2013-3584
  152. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, Lloyd RV, Henry MR, Zhang J, Nassar A. *HMG2* gene expression analysis performed on cytologic smears to distinguish benign from malignant thyroid nodules. *Cancer Cytopathology* 2010; 118: 287-97. doi: 10.1002/cncy.20095
  153. Keutgen XM, Filicori F, Crowley MJ, Wang Y, Scognamiglio T, Hoda R, Buitrago D, Cooper D, Zeiger MA, Zarnegar R, Elemento O, Fahey TJ 3<sup>rd</sup>. A panel of four miRNAs accurately differentiates malignant from benign indeterminate thyroid lesions on fine needle aspiration. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2032-8. doi: 10.1158/1078-0432
  154. Agretti P, Ferrarini E, Rago T, Candelieri A, De MG, Dimida A, Niccolai F, Molinaro A, Di CG, Pinchera A, Vitti P, Tonacchera M. MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 393-400. doi: 10.1530/EJE-12-0400
  155. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2743-50. doi: 10.1210/jc.2015-1158
  156. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-62. doi: 10.1677/erc.1.0978
  157. Cañadas-Garre M, Becerra-Massare P, López de la Torre-Casares M, Villardel Moral J, Céspedes-Mas S, Vélchez-Joya R, Muros-de Fuentes T, García-

- Calvente C, Piédrola-Maroto G, López-Nevot MA, Montes-Ramírez R, Llamas-Elvira JM. Reduction of False-Negative Papillary Thyroid Carcinomas by the Routine Analysis of BRAFT1799A Mutation on Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens. A Prospective Study of 814 Thyroid FNAB Patients. *Ann Surg* 2012; 255: 986-92. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824e8d70
158. Kim SW, Lee JI, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, Shin JH, Kim HK, Jang HW, Chung JH. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3.693-700. doi: 10.1210/jc.2009-2795
159. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJi, Ha EJ, Song DE, Kim JK, Chung K-W, Kim TY, Kim WB, Shong YK. Initial clinical experience with BRAF<sup>V600E</sup> mutation analysis of core-needle biopsy specimens from thyroid nodules. *Clin Endocr* 2016; 84: 607-13. doi: 10.1111/cen.12866
160. Choi SH, Baek JH, Lee JH, Choi YJi, Ha EJ, Song DE, Chung K-W, Kim TY, Shong YK. Evaluation of the Clinical Usefulness of BRAFV600E Mutation Analysis of Core-Needle Biopsy Specimens in Thyroid Nodules with Previous Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesions of Undetermined Significance Results. *Thyroid* 2015; 25: 897-903. doi: 10.1089/thy.2014.0606
161. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 2001; 11: 271-7. doi: 10.1089/105072501750159714
162. Ustun B, Chhieng D, Van Dyke A, Carling T, Holt E, Udelsman R, Adeniran AJ. Risk stratification in follicular neoplasm: a cytological assessment using the modified Bethesda classification. *Cancer Cytopathol* 2014; 122: 536-45. doi: 10.1002/cncy.21425
163. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, White MG, Antic T, Sadow PM, Aschebrook-Kilfoy B, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications? *Thyroid* 2015; 25: 1.209-16. doi: 10.1089/thy.2015.0297
164. Pellicer DI, Sadow PM, Stephen A, Faquin WC. Atypical squamous metaplasia in a benign cystic thyroid nodule mimicking high-grade carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 706-9. doi: 10.1002/dc.22803
165. Mazeh H, Beglaibter N, Prus D, Ariel I, Freund HR. Cytohistologic correlation of thyroid nodules. *Am J Surg* 2007; 194: 161-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.10.025
166. Lewis CM, Chang K-P, Pitman M, Faquin WC, Randolph W. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* 2009; 19: 717-23. doi: 10.1089/thy.2008.0425
167. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical se-



- ries of 797 patients. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 188-94. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.029
- 168.** Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M. Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck* 2012; 34: 1.497-503. doi: 10.1002/hed.21821
- 169.** Nasrollah N, Trimboli P, Rossi F, Amendola S, Guidobaldi L, Ventura C, Maglio R, Nigri G, Romanelli F, Valabrega S, Crescenzi A. Patient's comfort with and tolerability of thyroid core needle biopsy. *Endocrine* 2014; 45: 79-83. doi: 10.1007/s12020-013-9979-x
- 170.** Bergeron M, Beaudoin D. Simple core-needle biopsy for thyroid nodule, complicated tinnitus. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 130-133. doi: 10.1159/000360985
- 171.** Kakluchi Y, Idote N, Naamura M, Ikegaya H. A fatal case of cervical hemorrhage after fine needle aspiration and core needle biopsy of the thyroid. *Am J Forensic Med Pathol* 2015; 36: 207-9. doi: 10.1097/PAF.0000000000000172
- 172.** Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 157-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03522.x

Anexo

---

Consentimiento informado





HKZ / Nº.H.C.: ..... Adina / Edad : .....  
 Izena / Nombre : .....  
 1. abizena / 1º apellido : .....  
 2. abizena / 2º apellido: .....  
 Zerbitzua / Servicio : ..... Data / Fecha: .....  
 Unitatea / Unidad: .....

02

ERRADIODIAGNOSTIKOKO ZERBITZUA  
 SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

**TIROIDESEKO BIOPSIA EDO ORRATZ FINAREKIN XURGATZEKO ZITADA EGITEKO BAIMEN INFORMATUA  
 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA BIOPSIA O PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE  
 TIROIDES**

INFORMAZIOA EMATEN DIZUN MEDIKUAREN IZEN  
 ABIZENAK, ELKARGOKIDE ZK. ETA DATA:

NOMBRE, APELLIDOS Y Nº DE COLEGIADO DEL  
 MÉDICO QUE LE INFORMA, ASÍ COMO LA FECHA :

**A. TEKNIKARI BURUZKO INFORMAZIOA:**

- Lepoan aukeraturako eremua ziztatzean datza, orratza une oro ekografía kontrolaren bitartez ikusten delarik. Prozedura injekzio baten antzekoa da, helburua ehunaren zati bat (biopsiaren kasuan) edo ehun horren zelulak (xurgatzeko zitzadaren kasuan) ateratzea izanik. Material hau aztertu behar den lesioaren diagnostikoa egiteko erabiltzen da.
- Teknika honek ez du ia minik ematen. Hala ere, biopsia egiterakoan anestesia lokala erabiltzen da orratza zabalagoa delako. Probak 20 minutu inguru iraungo du.
- Kasu gehienetan pazientearentzako diagnostiko eta tratamendu egokia bideratzeko baliagarriak izango diren emaitzak lortzen dira.

**B. TEKNIKAREN ARRISKUAK ETA KONPLIKAZIOAK:**

- Arrisku ohikoena odoljario lokalak izaten dira. Horregatik odolaren koagulazioaren edozein alterazio ezagutaraztea beharrezkoa da, hala nola, tratamendu bezala SINTROM hartzea.
- Arazoak gutxitan ematen dira eta orokorrean arinak izaten dira eta funtsean zitzada-gunean agertzen diren hematomekin zerikusia dute. Galnera, gehienetan egun gutxiren buruan berez sendatzen dira, nahiz eta salbuespenetan medikuntzako edo kirurgiako neurriak behar izaten diren.
- Kasuen %25ean teknikak huts egin dezake eta lortutako materiala diagnostikoa egiteko eskasa edo ezegokia izan daiteke. Orduan teknika berriz egin edo ordezko azterketa bat egin beharko da.

**C. ZEURE BALDINTZA PERTSONALEI LOTUTAKO  
 ARRISKUAK:**

.....  
 .....

**A. INFORMACIÓN SOBRE LA TÉCNICA:**

- Consiste en la punción de la zona seleccionada en el cuello, teniendo en todo momento visión de la aguja mediante control ecográfico. El procedimiento es parecido a una inyección, con el fin de extraer un fragmento de tejido (en el caso de la biopsia) o células de ese tejido (en el caso de la punción aspiración). Este material es empleado para realizar un diagnóstico de la lesión a estudio.
- La técnica es prácticamente indolora, aunque cuando se realiza biopsia se utiliza anestesia local ya que la aguja empleada es mas gruesa. La duración de la prueba es aproximadamente de 20 minutos.
- En la mayor parte de los casos se obtienen resultados que permiten orientar el diagnostico y tratamiento adecuado para el paciente.

**B. RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA TÉCNICA:**

- El riesgo mas frecuente es el sangrado local, por lo que deberá comunicarnos toda situación con alteración en la coagulación de la sangre, como por ejemplo estar en tratamiento con SINTROM.
- Las complicaciones son raras y generalmente leves, fundamentalmente relacionadas con hematomas en la zona de punción, que habitualmente se resuelven de forma espontánea en pocos días, aunque excepcionalmente pueda requerir otras medidas medicas o quirúrgicas.
- En el 25% de los casos el material obtenido puede resultar insuficiente o inadecuado para hacer un diagnostico, en cuyo caso deberá repetirse la técnica o realizar una exploración sustitutoria.

**C. RIESGOS RELACIONADOS CON SUS  
 CIRCUNSTANCIAS PERSONALES ESPECIFICAS:**

.....  
 .....

**D. BESTELAKO AUKERAK:**

- Zure kasuan, bestelako aukera honako hau egitea da: ...

**D. ALTERNATIVAS:**

- En su caso concreto, la alternativa es....

**E. ADIERAZTEN DUT:**

- Medikua, TIROIDESEKO BIOPSIA EDO ORRATZ FINAREKIN XURGATZEKO ZITADA egitearen aldekoak, kontrakoak eta izan daitezkeen konplikazioak azaldu dizkit, eta edozein momentutan bota dezaket atzera emandako baimena.
- Emandako informazioa ulertu dut, eta egin nahi izan ditudan galderak egiteko aukera izan dut.

**E. DECLARO:**

- Que he sido informada por el Médico, de las ventajas, inconvenientes y complicaciones de la BIOPSIA o PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE TIROIDES, y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

**ONDORIOZ, ZITADA HAU EGIN DIEZADAZUEN BAIMENA EMATEN DUT****EN CONSECUENCIA DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE ESTA PUNCIÓN****PAZIENTEARENZAKO GOMENDIOAK**

- Ez da beharrezkoa baraurik etortzea.
- Proba egin aurretik: Ezagutzera eman MEDIKAZIOrik hartzen ari zaren, GAIXOTASUNik zein ALERGIARIk daukazu edota ODOLETAN erraz hasten zaren.

**RECOMENDACIONES PARA LA PACIENTE:**

- No es necesario acudir en ayunas.
- Antes de la realización de la prueba: Comunique cualquier MEDICACION que esté tomando y si padece ENFERMEDADES tiene ALERGIAS ó si SANGRA con facilidad.

**Pazientea / El Paciente**

Pazientearen izena, bi abizen eta NAN  
Nombre, dos apellidos y DNI del paciente

Sinadura eta data  
Firma y fecha

**Medikua / El/La Médico**

Medikuaren izen-abizenak eta elkargokide zk.  
Nombre, dos apellidos y nº de colegiado del o de la médico

Sinadura eta data  
Firma y fecha

**Senidea: pazienteak ezintasuna duenean / Familiar: en caso de incapacidad del paciente**

Legetzko ordezkariaren izena, bi abizenak, NAN eta ahaldeitasuna  
Nombre, dos apellidos, DNI y parentesco del representante legal

Sinadura eta data  
Firma y fecha