



FACULTAT DE MEDICINA, UNITAT DOCENT DE SANT PAU

**PRECISIÓ DIAGNÓSTICA DE LA ECOGRAFÍA DEL
NÓDULO TIROIDEO, CONCORDANCIA CON LA
CITOLOGÍA PREOPERATORIA Y LA ANATOMÍA
PATOLÓGICA DE LA PIEZA QUIRÚRGICA**

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Realizado por: Magdalena Vilanova Serra

Dirigido por: Dr. Antonio Moral Duarte

Barcelona, junio de 2016

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer al Dr. Moral el esfuerzo, el interés, la dedicación y sobretodo la paciencia que ha demostrado durante la elaboración de este proyecto. Gracias por introducirme en el mundo de la investigación clínica y darme las herramientas necesarias para que aprendiera a llevar a cabo un proyecto como éste.

Me gustaría agradecer al Dr. Gich su tiempo y esfuerzo dedicado a la explicación de la parte estadística de la investigación.

En segundo lugar, agradezco el apoyo de mis compañeros de clase por ser parte de mi vida en los buenos y malos momentos de la carrera, por estar siempre ahí. A: Lara, Adri, Laia, Raquel Nina y en especial a Bernat, por la paciencia y los consejos recibidos durante la carrera, y especialmente durante la realización del proyecto.

Agradecer a mi familia la fuerza que me han dado durante la carrera para seguir adelante y llegar a la meta, gracias por ayudarme a cumplir mi sueño y ser mejor cada día. Y por último agradecer a mi pareja el apoyo durante estos meses y la ayuda técnica en el proyecto, gracias por estar a mi lado.

RESUMEN

La ecografía de tiroides es la principal prueba diagnóstica para el estudio de los nódulos tiroideos (NT), permite determinar su riesgo de malignidad y la necesidad de realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los nódulos sospechosos de malignidad. El objetivo de este estudio será evaluar la precisión diagnóstica de las características ecográficas de malignidad de los NT (hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, ausencia de halo sonográfico, márgenes irregulares, aumento de la vascularización y diámetro longitudinal mayor que transversal) en comparación con la citología obtenida por PAAF y la histología de la pieza quirúrgica.

Se creará una base de datos a partir de la información recogida de los pacientes intervenidos por NT en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) entre el 2006 y el 2014, sobre: las características ecográficas, la citología y la anatomía patológica. De cada característica ecográfica se evaluará: la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN, la precisión, la prueba de Chi cuadrado y la concordancia con la histología de la pieza de resección quirúrgica.

Los resultados y conclusiones que se obtengan de este proyecto permitirán aproximar la utilidad de la ecografía en el diagnóstico y decisión terapéutica de los nódulos tiroideos.

RESUM

L'ecografia de tiroides és la principal prova diagnòstica per l'estudi dels nòduls tiroïdals (NT), permet determinar el seu risc de malignitat y la necessitat de realitzar una punció aspiració amb agulla fina (PAAF) dels nòduls sospitosos de malignitat. L'objectiu d'aquest estudi serà avaluar la precisió diagnòstica de les característiques ecogràfiques de malignitat dels NT (hipoecogenicitat, presència de microcalcificacions, absència d'halo sonogràfic, marges irregulars, augment de la vascularització y diàmetre longitudinal major que transvers) en comparació amb la citologia obtinguda per PAAF y la histologia de la peça quirúrgica.

Se crearà una base de dades a partir de la informació recollida dels pacients intervinguts per NT en l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) entre el 2006-2014, sobre: les característiques ecogràfiques, la citologia i l'anatomia patològica. De cada característica ecogràfica s'avaluarà: la sensibilitat, la especificitat, el VPP, el VPN, la precisió, la prova de Chi quadrat y la concordança amb la histologia de la peça quirúrgica.

Els resultats y conclusions que s'obtinguin d'aquest projecte permetran aproximar la utilitat de l'ecografia en el diagnòstic i la decisió terapèutica dels nòduls tiroïdals.

ABSTRACT

Thyroid sonography is the main diagnostic test for Thyroids nodules investigation. It allows establishing the malignancy risk and the requirement to use a Fine-Needle-Aspiration (FNA) on the suspect malignancy thyroid nodules. The aim in this project is to assess the diagnostic accuracy of the sonography characters suspect of malignancy on thyroid nodules (hypoechoogenicity, presence of microcalcifications, absence of sonographic halo, irregular margins, hypervascularization and longer than wide shape) compared with FNA cytology and surgical histology.

Information base will be created from the information collected of the thyroid nodules surgery patients in the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) between 2006 and 2014. Information about sonographic, cytological and pathological features will be included. The sensibility, the specificity, positive predictive value, negative predictive value, the accuracy, the Chi test and the pathological concordance will be assessed.

The results and conclusions obtained in this project will allow us to determinate the sonography utility in the thyroid nodules diagnosis and treatment.

ÍNDICE

Agradecimientos	iii
Resumen	iv
Resum	v
Abstract	vi
Índice	vii
1. Pregunta de búsqueda	1
2. Antecedentes	1
3. Hipótesis y objetivos	7
▪ Hipótesis	7
▪ Objetivos generales	7
▪ Objetivos específicos	8
4. Materiales y métodos	8
▪ Diseño del estudio	8
▪ Valoración ecográfica	9
▪ Análisis citológico	9
▪ Cirugía y anatomía patológica	9
▪ Participantes	9
▪ Análisis estadístico	10
5. Resultados esperados	11
6. Aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica	11
7. Conflictos éticos	12
8. Cronograma	12
9. Plan de difusión	12
10. Bibliografía	13
11. Anexo – Figuras	15

1. Pregunta de búsqueda

En este estudio se pretende determinar, qué precisión diagnóstica tiene la detección de características ecográficas sospechosas de malignidad en los nódulos tiroideos, para identificar nódulos tiroideos malignos; en comparación con la citología preoperatoria obtenida por punción aspiración con aguja fina y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

2. Antecedentes

Los nódulos tiroideos (NT) son muy prevalentes, se detectan nódulos palpables en un 4-7% de la población general (1-6). Debido al avance de las técnicas de diagnóstico por imagen se pueden detectar NT milimétricos en un 20-60% de los estudios ecográficos (1). Algunos autores refieren que la prevalencia es aún mayor, al evidenciarse en un 30-60% de las autopsias (1-5,7,8).

La mitad de los nódulos tiroideos son solitarios y la otra mitad se asocian a múltiples nódulos (8). Estudios anteriores indican que el riesgo de malignidad de un NT es del 5-15% (1-3,5). De estos, más del 80% corresponden a carcinomas papilares de tiroides (CPT).

La mayoría de NT son asintomáticos y son detectados de forma incidental a partir de una prueba de imagen hecha con otra intención o por palpación, sobre todo los NT menores de 1 cm (8). Raramente y en casos más avanzados el diagnóstico es por clínica compresiva (disfonía, disfagia, disnea) (4,8).

La tiroidectomía está indicada ante NT sospechosos de malignidad por: su clínica, sus características ecográficas o los antecedentes del paciente.

Las características clínicas sospechosas de malignidad son: la palpación de un NT duro, adherido y no doloroso, la presencia de adenopatías, la disfagia y disnea por compresión y la disfonía, que sugiere infiltración tumoral del nervio laríngeo recurrente (3). Además un aumento rápido y doloroso de la masa tiroidea puede ser debido a una degeneración hemorrágica de un nódulo tiroideo agresivo, particularmente del carcinoma anaplásico y del linfoma (8,9).

Los factores de riesgo asociados a malignidad en la patología tiroidea son: el sexo masculino, las edades extremas (menores de 20-30 años y mayores de 60) y el tabaquismo (5,8,9). Otros factores de alto riesgo son: la irradiación a nivel cervical o de mediastino durante la infancia, la exposición a radiación ionizante o radiaciones por trasplante de médula ósea y los antecedentes de cáncer de tiroides en el paciente o familiares de primer grado, especialmente de carcinoma medular por la relación con la neoplasia endocrina múltiple (MEN) (1,4,5).

Evaluación del nódulo Tiroideo

En todo paciente con un NT debe determinarse inicialmente el nivel de hormona estimulante de la tiroides (**TSH**) (1). Si está suprimida debe medirse la T4 libre y solicitar una gammagrafía, la mayoría son nódulos tóxicos hiperfuncionantes con baja probabilidad de malignidad y no requieren evaluación citológica, aunque no se puede excluir malignidad (4,8,9). En los pacientes con TSH normal o elevada debe hacerse una PAAF guiada ecográficamente, ya que se ha visto que el hipotiroidismo es un factor asociado a NT malignos (figura 1) (1,4,5,10).

Se recomienda realizar una ecografía tiroidea y de la cadena linfática cervical en todos los pacientes con NT para evaluar: la presencia de adenopatías, el parénquima tiroideo, el tamaño de la glándula, la localización y las características ecográficas del nódulo (1). En la mayoría de casos es necesario descartar o confirmar la malignidad del NT mediante la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía para determinar el manejo terapéutico del paciente (2,9). La PAAF guiada por ecografía tiene una menor tasa de citologías no diagnósticas y falsos negativos respecto a la PAAF guiada por palpación. Y es importante sobre todo en NT posteriores o con gran componente quístico, para obtener una buena muestra(1).

La ecografía y la PAAF son los métodos diagnósticos más importantes que han permitido cambiar las conductas terapéuticas; el uso de la PAAF ha incrementado el porcentaje de malignidad en los NT con indicación quirúrgica de un 14% a un 50% y ha disminuido un 30-50% el número de tiroidectomías innecesarias (1,4,5,9,11). Aun así la mitad de los pacientes a los cuáles se les recomienda la cirugía en base a una PAAF anormal tienen finalmente patología benigna, por lo que sería conveniente disponer de herramientas para objetivar el riesgo y contribuir a la decisión terapéutica teniendo en cuenta factores: personales, clínicos, radiológicos y citológicos del paciente (9,10).

La **PAAF** es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de NT (1,2,4,6,10,12). Los resultados citológicos han sido estandarizados mediante el sistema Bethesda para descartar o sugerir neoplasia maligna y ayudar a decidir el manejo del NT (2). Ha demostrado una sensibilidad del 81,4-95%, una especificidad del 89,4-95%, VPP del 89-98%, VPN del 94-99% con una TFP del 0-2% y TFN del 5-27%, para la detección de NT malignos (2,8,13). La experiencia del médico que realiza la PAAF y estudia la citología es crucial para: obtener una buena muestra, un diagnóstico citológico adecuado y minimizar las complicaciones (8-10). Las complicaciones más frecuentes de la PAAF son: los hematomas, los episodios vasovagales y menos frecuente la perforación traqueal (10).

Está indicado el estudio citológico en todo nódulo mayor de 1 cm y nódulos de cualquier tamaño que cumplan uno o más de los siguientes factores de riesgo: características clínicas sugestivas de malignidad (adenopatías ipsilaterales a la lesión, dolor, disfagia, disnea o parálisis de las cuerdas vocales), historia de radiación en la infancia, antecedentes familiares de cáncer tiroideo o criterios ecográficos sospechosos (1,4,11). Los nódulos subcentimétricos en pacientes asintomáticos y sin los factores de riesgo citados, deberían seguirse clínicamente y ecográficamente sin necesidad de PAAF (2,8,9).

Una alternativa a la PAAF en pacientes seleccionados, sería un manejo más conservador mediante la vigilancia activa. Estaría aconsejado en pacientes: con tumores de muy bajo riesgo, con alto riesgo quirúrgico o con una esperanza de vida corta (1). Cuando se plantea hacer una PAAF se aconseja valorar las preferencias de los pacientes (1,3,10).

Otros métodos diagnósticos disponibles son: el TAC, la RMN y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos métodos no están aconsejados como evaluación rutinaria (4,8,9). Recientemente se están investigando marcadores moleculares para predecir el riesgo de malignidad de los NT, y estarían especialmente indicados en las citologías indeterminadas.

La ecografía en el estudio del nódulo tiroideo

La ecografía es el principal método para la evaluación del NT, ya que es una prueba no invasiva, rápida, barata y que no irradia al paciente (4,9). Permite estratificar el riesgo de malignidad de los NT y ayudar a decidir si tienen indicación de realizar una PAAF (1).

Al detectar un NT para decidir su manejo debemos preguntarnos: si realmente es un nódulo, el tamaño, el patrón radiológico, los componentes y la localización (1).

Las características ecográficas sospechosas de malignidad (más frecuentes en los tumores papilares) incluyen: una señal hipoecoica, la presencia de microcalcificaciones (frecuentemente centrales que pueden corresponder a los cuerpos de Psammoma del CPT), la ausencia de halo, el diámetro longitudinal mayor que el transversal ($L > T$), la presencia de papilas, los márgenes infiltrativos e irregulares y un aumento de flujo Doppler intranodular (1,2,4,5,8,9).

Según la ATA y un metanálisis sobre la precisión de los criterios ecográficos para detectar malignidad, la presencia de: microcalcificaciones, márgenes irregulares y el diámetro $L > T$ son los criterios ecográficos con mayor especificidad (más del 90%), aunque tienen baja sensibilidad (75%) (1,3). También se mostraron como variables estadísticamente significativas para detectar malignidad del NT: el uso de ecógrafos más potentes, la experiencia del médico en la interpretación de la ecografía y el tipo de cáncer.

Otros criterios son sugestivos de benignidad, como: halo bien definido y delgado, márgenes regulares, disminución o ausencia de flujo intranodular y calcificaciones gruesas (2,8). Varios estudios concluyen que las lesiones puramente quísticas tienen menor probabilidad de ser malignas que los tumores sólidos; y los nódulos con componente sólido y líquido tienen una frecuencia mayor de malignidad que los nódulos sólidos puros (2,4,9).

Pocos estudios realizados demuestran concordancia entre la presencia de criterios ecográficos sospechosos de malignidad con el resultado de la PAAF y el reporte de anatomía patológica para potenciar la ecografía de tiroides como herramienta suficiente para predecir malignidad ante un NT (8,9). Se concluyó que la presencia de características ecográficas individualmente no pueden predecir o descartar malignidad, pero en combinación pueden detectar los nódulos de alto riesgo con indicación de PAAF (2,3,8). Por ejemplo, se vio que los nódulos hipoecoicos con microcalcificaciones, papilas y alto flujo intranodular tienen alta concordancia con neoplasia maligna (2,10).

El sistema TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) propuesto por *Horvath et al.* en 2009, basándose en el BIRADS para el cáncer de mama, permite catalogar los NT en base a una escala de puntuación según la presencia de criterios ecográficos de malignidad (figura 2) (14). Su objetivo es mejorar la caracterización de los NT ecográficamente y establecer grupos de riesgo para decidir qué pacientes deberían someterse a la biopsia por PAAF (7).

Clasificación BETHESDA

Para facilitar la comunicación e investigación entre especialistas que trabajan con NT se diseñó la clasificación Bethesda, que permite hacer una correlación citológica-histológica para patología tiroidea (figura 3). Ésta consta de 6 categorías diagnósticas, cada una comprende diferentes etiologías de los NT, pero similar riesgo de cáncer y por tanto similar manejo (figura 4) (1,8,10).

- I. No diagnostico (ND) – No satisfactorio (UNS). Muestras con fijación defectuosa o celularidad limitada (5,11).

Idealmente menos de un 10% de las muestras deberían ser ND, aunque suele ocurrir en un 2-20% de las muestras (8,11).

El manejo consiste en repetir la PAAF guiada por ecografía en NT con factores de riesgo, que será diagnóstica en el 50-88% de casos y benigna en el 86% de los casos, por lo que repetir la PAAF evitará tiroidectomías innecesarias (1,4,5,11). En pacientes con factores de riesgo ante una segunda PAAF ND, se recomienda seguimiento estrecho o resección quirúrgica ya que tienen un 10% de riesgo de malignidad (1,4,8,11).

- II. Benigno. Representa el 60-70% de las muestras y el riesgo de malignidad es menor al 5%, por lo que su hallazgo evita cirugías innecesarias (1,9–11).

Los expertos aconsejan seguir al paciente mediante palpación tiroidea o ECO cada 6-18 meses, para disminuir la tasa de falsos negativos, sin necesidad de otros estudios o tratamiento inmediato (1,2,5,10,11). No se recomienda repetir la PAAF sistemáticamente, porque el riesgo de malignidad en citologías previamente benignas es menor al 2% y aumenta el riesgo de tiroidectomías innecesarias; excepto en caso de aumento significativo del NT (aumento del volumen mayor al 50% o más de 2mm en 2 diámetros) o aparición de hallazgos ecográficos sospechosos, cuando debe valorarse repetir la PAAF (2,5,8,11,13).

III. Atipia de significado incierto (AUS) o lesiones foliculares de significado incierto (FLUS). Muestras con células atípicas en las cuales no se puede excluir la presencia de neoplasia en base a la citología (10,11).

El uso de esta categoría debería limitarse al 7-10% de las muestras (1). El riesgo medio de malignidad es del 16% (5-48%), éste es difícil de determinar ya que sólo una minoría de los casos tienen un seguimiento quirúrgico (1,9-11).

En esta categoría es importante el análisis conjunto de la citología y la ecografía para un manejo adecuado. La determinación del riesgo del patrón ecográfico tiene un VPP del 60-100% y los NT clasificados citológicamente como AUS/FLUS con alta sospecha ecográfica tienen un riesgo de cáncer del 90-100% (1).

IV. Sospecha de neoplasia folicular/ Neoplasia folicular (FN): incluye los carcinomas y adenomas foliculares los cuales solo pueden diferenciarse después de la lobectomía en función de la presencia o ausencia de invasión capsular y extra tiroidea respectivamente. La mayoría son casos benignos de adenomas foliculares o BMN. Representa un 10% de las muestras y el riesgo de malignidad es del 15-30%, la mayoría de los NT malignos son carcinomas foliculares, aunque una proporción importante son variantes foliculares de carcinomas papilares (1,11). La OMS considera los adenomas y carcinomas de células de Hürtle dentro de esta categoría y recomienda especificar su hallazgo en el informe citológico, ya que el porcentaje de malignidad en estos es ligeramente mayor (riesgo: 5-45%) que en los foliculares (10,11).

El manejo recomendado es la hemitiroidectomía (grado B) sin biopsia por congelación (1,8-11). El manejo de los pacientes con lesiones foliculares conlleva a intervenciones innecesarias en el 80-90% de los casos que podrían evitarse determinando nuevos marcadores moleculares e inmunológicos asociados a malignidad en estas lesiones (8).

V. Sospechoso de malignidad (SUSP). Incluye las muestras con solo una o dos características de CPT sugestivas de malignidad (que no permiten el diagnóstico de certeza) y muestras sospechosas de CMT o linfoma; excluyendo de esta categoría las proliferaciones foliculares (5).

Representa el 10-20% de las muestras y el riesgo de malignidad es elevado (60-75%) por lo que los expertos recomiendan la resección quirúrgica (grado B) mediante hemitiroidectomía o tiroidectomía casi-total (1,4,5,9,11,13).

Puede ser útil la biopsia por congelación (BPC) en pacientes con citología sospechosa de malignidad para valorar la extensión de la tiroidectomía; en los benignos para limitar la resección y en los casos malignos para llevar a cabo la tiroidectomía total y linfadenectomía (grado D) (1,9,11). Además se aconseja hacer una PAAF guiada por ecografía pre quirúrgica en las adenopatías cervicales sospechosas (grado B) (5).

- VI. **Maligno.** Ante una citología maligna, la mayoría son CPT. La PAAF tiene una sensibilidad y especificidad del 90-95% y una TFP menor al 5% para detectar NT malignos (8). Se encuentran en el 3-7% de las muestras y el riesgo de malignidad es del 97-99% (11). El manejo recomendado es la tiroidectomía con o sin vaciamiento ganglionar del compartimiento central (1,5). Podría considerarse la vigilancia activa en pacientes con: tumores de bajo riesgo (microcarcinomas papilares sin evidencia de invasión), alto riesgo quirúrgico, esperanza de vida corta o que requieren intervenciones más urgentes (1).

La PAAF muestra limitaciones en las muestras clasificadas como indeterminadas (Bethesda III, IV y V: AUS/FLUS, FN, SUSP), que representan el 10-20% de las muestras y tienen un riesgo de malignidad del 20%, razón por la cual se están buscando patrones ecográficos o cambios moleculares e histoquímicos asociados a malignidad que orienten estas lesiones para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias (1,4,6,9).

3. Hipótesis y objetivos de investigación

Hipótesis

La detección de características ecográficas sospechosas de malignidad en los nódulos tiroideos tiene una alta precisión diagnóstica para identificar los tumores malignos.

La información que aporta puede servir para obviar la citología en algunos casos o para indicar la intervención en casos de citologías indeterminadas.

Objetivos generales

El objetivo de este estudio es evaluar la precisión diagnóstica de las características ecográficas sugestivas de malignidad (hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, ausencia de halo, márgenes irregulares, aumento de la vascularización y diámetro L>T) y su concordancia en comparación con la citología obtenida por PAAF y la histología de la pieza quirúrgica, para determinar la malignidad de un NT.

Objetivos específicos

- Evaluar el rendimiento diagnóstico de los marcadores ecográficos de malignidad de los nódulos tiroideos en comparación con anatomía patológica de la pieza quirúrgica, para la detección de NT malignos.
- Determinar la concordancia entre la presencia de cada característica ecográfica de malignidad en los nódulos tiroideos y la histología final de la pieza quirúrgica.
- Determinar la concordancia entre la presencia de dos o tres criterios ecográficos de malignidad en los nódulos tiroideos y la histología final de la pieza quirúrgica.
- Determinar la frecuencia de aparición de las características ecográficas sospechosas de malignidad en las diferentes categorías del Bethesda.
- Determinar qué características ecográficas tienen mayor sensibilidad y especificidad para la detección de nódulos tiroideos malignos.
- Evaluar el papel de la ecografía en la decisión de la necesidad de realizar una biopsia por PAAF ante un NT sospechoso de malignidad.

4. Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se propone un estudio observacional retrospectivo de cohortes históricas en el que se pretende relacionar los hallazgos ecográficos sospechosos de malignidad de los nódulos tiroideos con los resultados citológicos del Bethesda y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, de un grupo de pacientes intervenidos por nódulos tiroideos. Para ello, se creará una base de datos de los pacientes intervenidos de tiroidectomía por nódulo tiroideo entre el 2006 y 2014 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP).

En la base de datos se recogerá la siguiente información:

- Datos demográficos: nombre y apellidos, número de historia clínica y número identificativo en el estudio.
- Datos del Diagnóstico: año del diagnóstico, órgano afectado y diagnóstico inicial.
- Datos ecográficos: número de criterios ecográficos de malignidad, presencia o no de cada criterio individualmente y si hay afectación ganglionar.
- Datos citológicos: categoría en la clasificación Bethesda, según la citología por PAAF.

- Datos Histológicos: se describirá la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, determinando si es benigno o maligno y la histología de la neoplasia.
- Datos Terapéuticos: se describirá la técnica quirúrgica realizada en cada caso (hemitiroidectomía o tiroidectomía total) y se especificará si fueron resecadas las paratiroides o las cadenas ganglionares centrales o laterales. Se detallará la fecha de la cirugía, cirujano que realizó la intervención, complicaciones post-quirúrgicas, necesidad de reintervención y motivo.

Valoración ecográfica

Se revisarán los informes de las ecografías hechas durante el estudio del NT, de los pacientes intervenidos de NT en el HSCSP entre 2006-2014. Se describirá que especialista realizó la ecografía y el tipo de ecógrafo; y se evaluarán los siguientes criterios ecográficos sospechosos de malignidad: hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, ausencia de halo, márgenes irregulares, aumento de la vascularización y diámetro L>T. Se clasificará cada característica ecográfica estudiada en: “presente” si se informa de su presencia, “ausente” si se informa de su ausencia o “no consta” si no se hace referencia al criterio.

Análisis citológico

Se revisarán los informes de los resultados de las biopsias por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los pacientes intervenidos de NT en el HSCSP entre 2006-2014. Se describirá si la PAAF fue guía ecográficamente o no, que especialista realizó la PAAF y que especialista analizó la biopsia. Se clasificarán los NT según su citología mediante los criterios Bethesda en: I-no diagnósticas/no satisfactoria, II-benignas, III-atipia/folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS), IV-neoplasias foliculares (FN), V-sospechosas de malignidad (SUSP) y VI-malignas.

Cirugía y anatomía patológica

Se describirá de cuantos cirujanos estaba formado el equipo de tiroides y la técnica utilizada, así como cuantos patólogos analizaban las piezas quirúrgicas y con qué tinciones.

Participantes

Los pacientes estudiados e intervenidos de NT entre el 2006-2014 en el HSCSP.

Criterios de inclusión:

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente por NT en el HSCSP entre 2006-2014.
- Pacientes con ecografía del NT previa a la intervención quirúrgica, con o sin PAAF previa y con resultados de la histología de la pieza quirúrgica.
- Mayores de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin ecografía previa a la intervención del NT.
- Pacientes que fueron estudiados de NT, pero finalmente no fueron intervenidos (éxitos antes de la intervención o abandono del seguimiento del NT).
- Pacientes re-intervenidos por NT o por linfadenectomias.

Análisis estadístico

Se recogerán los datos de los pacientes estudiados e intervenidos de NT entre el 2006-2014 en el servicio de Cirugía general del HSCSP, en una base de datos construida con el programa Microsoft Office Access 2007. La estadística descriptiva expresará las variables categóricas por medio de números absolutos y en porcentajes y las variables cuantitativas por medio de la media y la desviación estándar.

Se describirá para cada criterio ecográfico de malignidad estudiado: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la tasa de falsos positivos (TFP), la tasa de falsos negativos (TFN), en relación a la anatomía patológica, así mismo se determinará la precisión diagnóstica de cada criterio ecográfico para detectar nódulos malignos. La asociación entre la presencia o no del criterio ecográfico y el resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, se evaluará mediante la construcción de tablas de contingencia analizadas con la prueba de Chi cuadrado. Se seleccionará como límite de significación estadística un riesgo alfa del 5% y un intervalo de confianza del 95% en todos los casos.

Adicionalmente se evaluará la concordancia de la ecografía por medio de la prueba kappa teniendo como método de referencia la anatomía patológica, se calculará el intervalo de confianza del 95% de dicho valor kappa, así mismo se facilitará el número absoluto de acuerdos. La prueba de concordancia se calificará bajo los supuestos de *Landis y Koch*, en: pobre o débil si $k < 0,40$; moderada si $k 0,41-0,60$; buena si $k 0,61-0,80$ y muy buena para $k > 0,80$.

Se calcula mediante el GRANMO que revisando las historias clínicas de una muestra de 250 pacientes, con un intervalo de confianza del 95%, una precisión de 0.04, un porcentaje poblacional de nódulos tiroideos en la población del 10% y un porcentaje de reposiciones necesarias previstas del 20%, quedaría una muestra razonable para que la potencia del estudio sea suficiente para responder a la pregunta planteada.

Los cálculos estadísticos se realizarán con el programa IBM-SPSS statistics (versión 22.0).

5. Resultados esperados

En base a estudios previos se espera que la presencia de microcalcificaciones, márgenes irregulares y diámetro L>T sean los criterios ecográficos más específicos y que la presencia de microcalcificaciones y el aumento de la vascularización tengan alta concordancia con los NT malignos (1–3,10). Se espera que la presencia de características ecográficas sospechosas de malignidad se muestre de forma creciente a medida que aumenta el grado de la clasificación Bethesda.

Pocos estudios realizados anteriormente demuestran concordancia entre la presencia de criterios ecográficos sospechosos de malignidad con el resultado de la PAAF y el reporte de anatomía patológica para potenciar la ecografía de tiroides como herramienta suficiente para predecir malignidad ante un NT (8,9). Concluyendo que la presencia de características ecográficas individualmente no pueden predecir o descartar malignidad, pero en combinación pueden detectar los nódulos de alto riesgo con indicación de PAAF (2,3,8).

La presencia de características ecográficas de malignidad si bien no permite confirmar o descartar la malignidad del NT, puede contribuir a la decisión de si es necesario realizar o no una biopsia por PAAF y puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas en NT con citologías clasificadas en las categorías del Bethesda III-IV.

6. Aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica

Los resultados y conclusiones que se obtengan de este proyecto permitirán aproximar la utilidad de la ecografía en el diagnóstico y decisión terapéutica de los nódulos tiroideos.

Una mejoría en el conocimiento del rendimiento de la ecografía en el manejo del NT, permitirá elaborar un protocolo de los criterios ecográficos sospechosos de malignidad que los radiólogos deberán seguir para describir nódulos tiroideos correctamente.

En el futuro sería útil diseñar *scores* para aproximar la malignidad del nódulo tiroideo y decidir si debe de ser intervenido quirúrgicamente, que tuvieran en cuenta: la clínica, los factores de riesgo, las características ecográficas y la citología.

7. Conflictos éticos

Se solicitarán los permisos necesarios para la obtención de datos y se presentará el proyecto al comité de ética en investigación clínica (CEIC) del HSCSP. Se tendrán en cuenta los principios éticos en la investigación de Helsinki (1964). Se asegurará la intimidad y confidencialidad de los datos obtenidos según la *Ley Orgánica 1/1999* del 3 de diciembre respecto a la protección de datos de carácter personal.

Al ser un estudio de cohortes retrospectivo, corresponde a una investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención, ni modificación de variables fisiológicas o bio-psico-sociales en los participantes al estudio. Estos fueron tratados siguiendo el algoritmo diagnóstico y terapéutico establecido en el HSCSP para los nódulos tiroideos, sin modificaciones debidas al estudio.

8. Cronograma

Es posible llevar a cabo el proyecto en siete meses, siguiendo los apartados especificados en el Diagrama de Gant (Figura 5).

9. Plan de difusión

Para difundir los resultados del estudio se podrían publicar los resultados en revistas científicas, realizar ponencias en congresos científicos multidisciplinarios sobre el manejo del nódulo tiroideo, realizar sesiones informativas a los profesionales que tratan el tema (endocrinos, cirujanos, patólogos y médicos de familia), hacer difusión en la web de la sociedad española de endocrinología y de radiología y elaborar nuevos protocolos intrahospitalarios para mejorar el manejo diagnóstico y terapéutico de los NT.

10. Bibliografía

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26(1):thy.2015.0020.
2. Chala AI, Pava R, Franco HI, Álvarez A, Franco A. Criterios ecográficos diagnósticos de neoplasia maligna en el nódulo tiroideo: correlación con la punción por aspiración con aguja fina y la anatomía patológica. *Revista*. 2013;28:15–23.
3. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(4):1253–63. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2013-2928>
4. DeGroot LJ, Pacini F. Thyroid Nodules. [Updated 2012 Mar 10]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285543/>
5. Román-gonzález A, Giraldo LR, Monsalve CA, Vélez A, Restrepo JG. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. *Revisión de la literatura. Iatreia*. 2013;26(2):197–206.
6. Lubitz CC, Fahey TJ. The differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Adv Surg* [Internet]. 2005;39:355–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250561>
7. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(5):1748–51. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2008-1724>
8. Procopiou M, Meier C. Evaluation of thyroid nodules. En: Oertli D, Udelsman R. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Switzerland: 2^{ed} Springer Berlin Heidelberg; 2012. p.59-76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23459-0>.
9. Berman WE. 11_The evaluation and management of thyroid nodules [Internet]. 2nd ed. Randolph. Elsevier Inc.; 516-519 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-2227-7.00011-3>
10. Poller DN, Ibrahim AK, Cummings MH, Mikel JJ, Boote D, Perry M. Fine-needle aspiration of the thyroid. [Internet]. 2nd ed. Vol. 90, *Cancer*. Elsevier Inc.; 2000. 239-244 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-2227-7.00012-5>
11. De Silva C. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Should Sri Lanka adopt it? *Ceylon J Otolaryngol* [Internet]. 2013;3(11):9–14. Available from: <http://www.sljol.info/index.php/CJO/article/view/5211>

12. González-González A, Mate Valdezate A, Parra Arroyo A, Tenías Burillo JM. Rendimiento diagnóstico de los hallazgos ecográficos de los nódulos tiroideos en la detección de lesiones malignas. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2010;57(6):240–4. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092210000513>
13. Elizabeth A, Mittendorf MD, Amer MD, Christopher R. When Fine-Needle Aspiration Biopsy cannot exclude Papillary thyroid cancer: a therapeutic dilemma. *Arch Surg*. 2006; 141:961-966
14. Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Rev Argentina Radiol* [Internet]. Sociedad Argentina de Radiología; 2014;78(3):138–48. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048761914000568>

11. Anexo - Figuras

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del nódulo tiroideo

Adaptación de los esquemas diagnósticos de: *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015;26(1):thy.2015.0020* y *Procopiou M, Meier C. Evaluation of thyroid nodules. En: Oertli D, Udelsman R. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Switzerland: 2ªed Springer Berlin Heidelberg; 2012. p.59-76.*

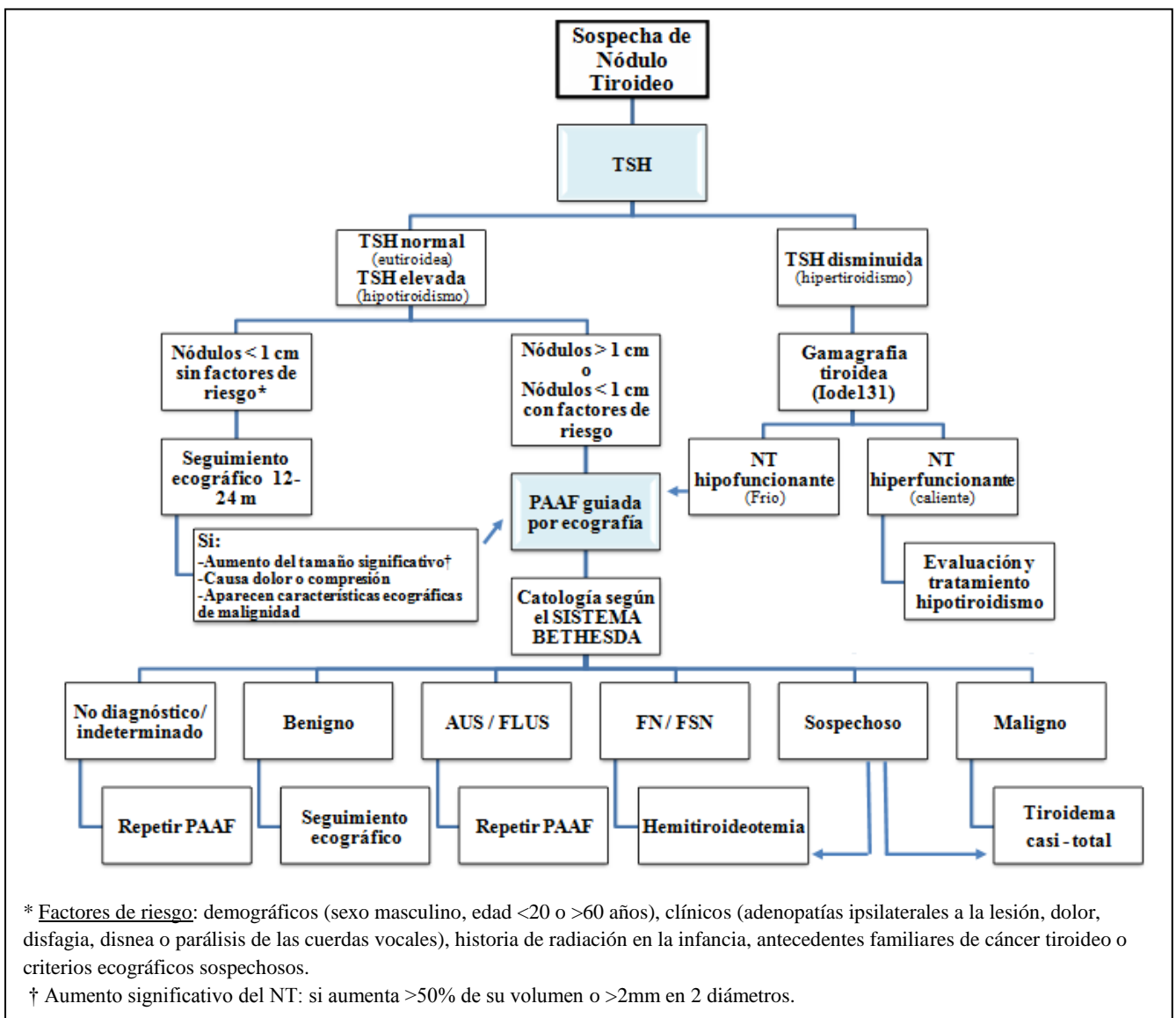


Figura 2. Clasificación TI-RADS

Fuente: *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015;26(1):thy.2015.0020.*

Description of US pattern	US patterns	Malignancy	TIRADS
Anechoic with hyperechoic spots, nonvascularized lesion.	Colloid type 1		
Nonencapsulated, mixed, nonexpansile, with hyperechoic spots, vascularized lesion, "grid" aspect (spongiform nodule).	Colloid type 2	0%	TIRADS 2: benign findings
Nonencapsulated, mixed with solid portion, isoechogenic, expansile, vascularized nodule with hyperechoic spots.	Colloid type 3		
Hyper, iso, or hypoechoic, partially encapsulated nodule with peripheral vascularization, in Hashimoto's thyroiditis.	Hashimoto pseudo-nodule	<5%	TIRADS 3: probably benign
Solid or mixed hyper, iso, or hypoechoic nodule, with a thin capsule.	Simple neoplastic pattern	5-10%	TIRADS 4A: undetermined
Hypoechoic lesion with ill-defined borders, without calcifications.	de Quervain pattern		
Hyper, iso, or hypoechoic, hypervascularized, encapsulated nodule with a thick capsule, containing calcifications (coarse or microcalcifications).	Suspicious neoplastic pattern		
Hypoechoic, nonencapsulated nodule, with irregular shape and margins, penetrating vessels, with or without calcifications	Malignant pattern A	10-80%	TIRADS 4B: suspicious
Iso or hypoechoic, nonencapsulated nodule with multiple peripheral microcalcifications and hypervascularization.	Malignant pattern B	>80%	TIRADS 5: consistent with malignancy
Nonencapsulated, isoechoic mixed hypervascularized nodule with or without calcifications, without hyperechoic spots.	Malignant pattern C	100%	TIRADS 6: malignant
	Cancer, confirmed by previous biopsy		

Figura 3. Correlación entre la citología por PAAF y el diagnóstico histológico.

Fuente (traducido): *Procopiou M, Meier C. Evaluation of thyroid nodules. En: Oertli D, Udelsman R. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Switzerland: 2^{ed} Springer Berlin Heidelberg; 2012. p.59-76.*

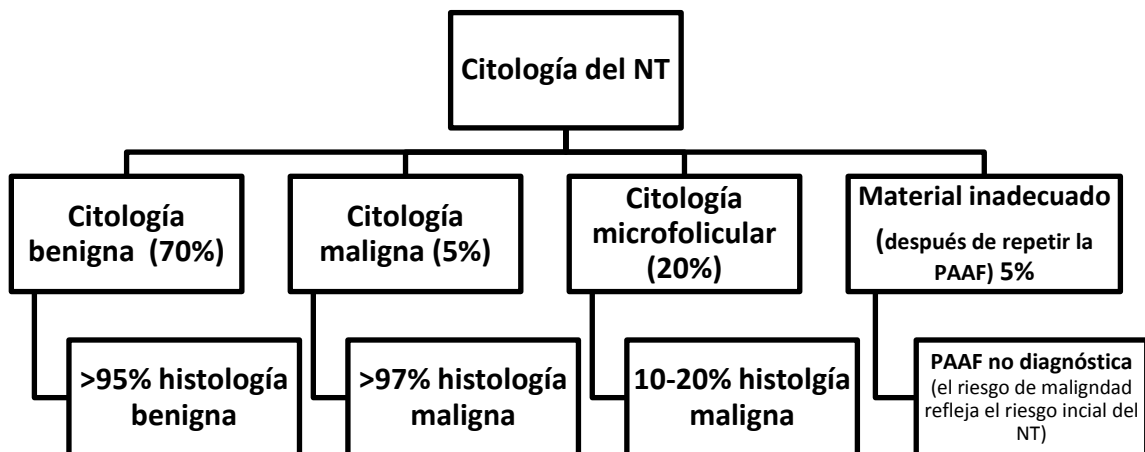


Figura 4. Clasificación Bethesda

Adaptación de la tabla 8 de *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015;26(1):thy.2015.0020.*

Sistema Bethesda para la citopatología tiroidea		
Categoría diagnóstica	% malignidad	Manejo
No diagnóstico/ No satisfactorio (<10%)	1-4%	Repetir PAAF guiada por ECO
Benigno (70%)	0-3%	Seguimiento ecográfico en 12-24m
Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto (<10%)	5-15%	Repetir PAAF guiada por ECO
Neoplasia folicular o sospecha (10%)	15-30%	Hemitiroidectomía
Sospechoso de malignidad (10-20%)	60-75%	Hemitiroidectomía o tiroidectomía casi-total
Maligno (5%)	97-99%	Tiroidectomía casi-total

Figura 5. Diagrama de Gant

Se muestra el cronograma a partir de un diagrama de Gant, a la izquierda aparecen las actividades a realizar para llevar a cabo el proyecto, a la derecha el tiempo otorgado a cada tarea y abajo la leyenda.

