

Utilización del Sistema Bethesda para punciones tiroideas: Experiencia en el Hospital Británico

Gustavo Roccatagliata¹, Natalia Elías¹, Marcela Morán¹; Sandra Peña¹, Marina Curriá¹, Alejandro Iotti²

RESUMEN

Antecedentes. El carcinoma de tiroides es la patología maligna endocrina más frecuente. La punción con aspiración con aguja fina (PAAF) tiroidea ha demostrado ser un método costo-efectivo y eficaz para categorizar nódulos tiroideos. Ante la necesidad de estandarización de los informes de PAAF, surge el Sistema Bethesda.

Métodos. Se revisaron retrospectivamente historias clínicas de pacientes que realizaron PAAF y cuyo informe Bethesda fue IV, V o VI.

Resultados. Se analizaron 229 pacientes, varones 63 (27,5%) y mujeres 166 (72,5%). Media edad $52,1 \pm 14,5$ años. Bethesda IV 144 (63%), Bethesda V 33 (14%) y Bethesda VI 52 (23%). De los 229 pacientes analizados, 14 no fueron sometidos a cirugía por decisión propia y 43 fueron intervenidos en otra institución, quedando en seguimiento 172 pacientes. La frecuencia de malignidad según Bethesda en los pacientes operados fue: 18% para Bethesda IV, 77% para Bethesda V y 100% para Bethesda VI.

Conclusiones. La clasificación de PAAF en categorías de acuerdo al Sistema Bethesda nos permitió informes claros, concisos y comparables con series mundiales.

Palabras clave: cáncer tiroideo, nódulo tiroideo, PAAF, Bethesda.

ABSTRACT

Introduction. Thyroid cancer is the most frequent endocrine neoplasia. Fine-needle aspiration (FNA) is a safe, useful, and cost-effective procedure to recognize nodules. To standardize the diagnostic terminology for the FNA's reporting of thyroid cytopathology surge The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.

Methods. Medical records from patients whose FNA results were categorized IV, V or VI by Bethesda System were retrospectively reviewed.

Results. 229 patients, 63 males (27,5%) and 166 females (72,5%), were analyzed. Mean age was $52,1 \pm 14,5$ years. 144 (63%) were Bethesda IV, 33 Bethesda V (14%) and 52 Bethesda VI (23%). Of 229 patients, 14 were not underwent surgery for their own decision and 43 surgical resection were performed in other hospital. 172 patients had follow-up histology. The rates for histological confirmed malignancy in categories IV, V and VI were 18%, 77% and 100% respectively.

Conclusions. The Bethesda classification system for reporting thyroid FNAs has proven to be, in our population, an effective and robust thyroid FNA classification scheme to guide the clinical management of patients with thyroid nodules.

Keywords: thyroid cancer, thyroid nodules, fine-needle aspiration, Bethesda system.

Fronteras en Medicina 2015;10(4):150-154

Introducción

El cáncer de tiroides es la patología maligna endocrina más frecuente y representa aproximadamente el 1% de todos los carcinomas humanos¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores tiroideos se clasifican en: diferenciados de origen folicular, extra-folicular e indiferenciado de origen folicular. Los subtipos histológicos más frecuentes son: dentro del subgrupo de diferenciados de origen folicular, el carcinoma papilar (CP); dentro del subgrupo de origen extra-folicular, el carcinoma medular (CM) y dentro del subgrupo indiferenciado de origen folicular, el carcinoma

anaplásico (CA). Cada uno de ellos posee un patrón epidemiológico diferente y representa una entidad biológica distinta².

El 80% de los tumores malignos tiroideos son los carcinomas papilares, con una incidencia de 7,7 cada 100.000 habitantes en Estados Unidos^{3,4}. Los tratamientos actuales para estos tumores brindan una excelente repuesta.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) de glándula tiroidea ha demostrado ser un importante y ampliamente aceptado, costo-efectivo, simple, seguro y eficaz método para categorizar nódulos tiroideos³.

El 5% de los nódulos clínicamente identificables son malignos⁴. Entre el 10-15% de los nódulos incidentales ecográficos tienen riesgo de malignidad⁵.

El uso de la PAAF permite clasificar el 70-80% de las lesiones, ofrece un valor predictivo negativo para el diagnóstico de benignidad del 92%, y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de malignidad del 100%⁶. Sin embargo, entre un 20-30% de los nódulos no pueden ser clasificados como benignos o malignos. Hasta el 2007 eran informados como "indeterminados", "atípicos" o "no se puede descartar malignidad"⁷.

Con el fin de unificar criterios, el Instituto Nacional

1. Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición, y Diabetes.

2. Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina

Correspondencia: Natalia Elías | Hospital Británico, Perdriel 74, CP 1280AEB CABA Rep. Argentina | Tel: 4309-6400 | nataliaelias24@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Tabla 1. Recomendaciones de punción-biopsia (PAAF) para los nódulos tiroideos (American Thyroid Association 2009).

Datos sonográficos y clínicos del nódulo	Tamaño para la PAAF	Recomendación Clase
Historia de alto riesgo		
Con datos USTAR sospechosos ⁽¹⁾	> 0,5 cm	Rec. A ⁽²⁾
Sin datos USTAR sospechosos	> 0,5 cm	Rec. I ⁽⁶⁾
Linfadenopatías cervicales	Cualquier tamaño	Rec. A
Microcalcificaciones en el nódulo	> 1,0 cm	Rec. B ⁽³⁾
Nódulo sólido e hipoeoico	> 1,0 cm	Rec. B
Nódulo sólido e iso o hipereicoico	> 1,0-1,5 cm	Rec. C ⁽⁴⁾
Nódulo mixto quístico-sólido		
Con datos USTAR sospechosos	> 1,5-2,0 cm	Rec. B
Sin datos USTAR sospechosos	> 2,0 cm	Rec. C
Nódulo esponjiforme	> 2,0 cm	Rec. C
Nódulo quístico puro	AAF no indicada	Rec. D ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Datos USTAR sospechosos: marcada hipoeogenicidad, contenido sólido o mixto, ausencia de halo, bordes mal definidos, presencia de microcalcificaciones y vascularización central. ⁽²⁾ Recomendación de clase A: se basa en múltiples y consistentes evidencias obtenidas en estudios clínicos bien controlados. ⁽³⁾ Recomendación de clase B: se basa en evidencia débil acerca de la posibilidad de obtener resultados beneficiosos importantes, pero suficiente para establecer una recomendación razonable. ⁽⁴⁾ Recomendación de clase C: recomendación a favor basada únicamente en la opinión de los expertos. ⁽⁵⁾ Recomendación de clase D: recomendación en contra basada únicamente en la opinión de los expertos.

⁽⁶⁾ Recomendación de clase I: debido a la evidencia insuficiente no se pueden predecir los resultados. Son MÁS PROBABLEMENTE MALIGNOS los nódulos que muestran marcada hipoeogenicidad, contenido sólido o mixto, ausencia de halo, bordes mal definidos, presencia de microcalcificaciones y vascularización central. En ausencia de estos datos ultrasonográficos, los nódulos < 1 cm. no se consideran de riesgo y no deben ser biopsiados a menos que haya linfadenopatías, historia de irradiación cervical o antecedentes familiares de cáncer tiroideo.

Contrariamente, son MÁS PROBABLEMENTE BENIGNOS los nódulos quísticos puros (quistes coloideos) y los nódulos esponjiformes compuestos de múltiples microquistes en más del 50% de su volumen. Los quistes coloideos no requieren más evaluación).

Tabla 2. Sistema Bethesda de informe citopatológico: categorías de recomendación diagnóstica¹⁴.

Categoría diagnóstica	Descripción	Riesgo de malignidad%	Conducta
I	Insatisfactorios o no diagnosticados (quiste, muestra acelular; otros).		Repetir PAAF bajo control ecográfico
II	Benigno (nódulo folicular benigno: nódulo adenomatoide, nódulo coloide, etc., tiroiditis linfocitaria, Tiroiditis granulomatosa).	0-3	Seguimiento clínico
III	Atipía de significado indeterminado, lesión folicular de significado indeterminado.	5-15	Repetir PAAF
IV	Neoplasia folicular; sospecha de neoplasia folicular. Células de Hürthle.	15-30	Lobectomía quirúrgica
V	Sospecha de malignidad (sospecha de carcinoma papilar; medular; metastásico, linfoma).	60-75	Tiroidectomía casi total o lobectomía
VI	Maligno (carcinoma papilar; pobremente diferenciado, medular; anaplásico, de células escamosas, con rasgos mixtos, metástasis).	97-99	Tiroidectomía casi total

Tabla 3. Descripción de la muestra de pacientes que realizaron PAAF y el informe Bethesda fue IV, V o VI (n=229).

Variables	Medidas descriptivas
Edad a momento de la PAAF (años)*	52,1 ± 14,5
Sexo	
Varones	63 (27,5%)
Mujeres	166 (72,5%)
Bethesda:	
IV	144 (63%)
V	33 (14%)
VI	52 (23%)

* Media ± desvío estándar.

de Cáncer de EE.UU. promovió una conferencia cuya conclusión fue la formulación del “Sistema Bethesda de Informe Citopatológico Tiroideo”⁸. Dicho Sistema en citología tiroidea surge como necesidad de estandarización de los informes de punciones aspiración de tiroides y sus principales aportes fueron estandarizar criterios morfológicos, unificar criterios diagnósticos, la terminología del infor-

me y la indicación terapéutica. Una de las principales novedades es la introducción de riesgo de malignidad asociado a cada categoría, con propuestas y recomendaciones de manejo clínico o quirúrgico. Desde su creación en octubre de 2007, numerosos lugares de todo el mundo han adoptado este sistema⁹. Por lo tanto, es de sumo valor para la comunidad científica contar con las primeras observaciones en Bethesda de los diferentes Centros de derivación de PAAF. Nuestros objetivos fueron evaluar la utilización del Sistema Bethesda en pacientes con categorías IV, V y VI a quienes se les realizó PAAF guiada por ecografía para el diagnóstico de nódulo tiroideo y posteriormente fueron sometidos a cirugía desde enero 2011 a diciembre 2013 en el Hospital Británico de Buenos Aires.

Materiales y métodos

En el Hospital Británico el Sistema Bethesda fue implementado desde el año 2011. Los miembros del Servicio

Tabla 4. Descripción de tipos de cirugía y resultados histológicos en 172 pacientes operados.

	Bethesda IV (n=103)	Bethesda V (n=26)	Bethesda VI (n=43)
Tipo de cirugía			
Tiroidectomía total	57 (55,34%)	24 (92,31%)	43 (100%)
Lobectomía	46 (44,66%)	2 (7,69%)	0
Histología benigna	84 (81,55%)	6 (23,08%)	0
Adenoma folicular	45	3	-
Bocio multinodular	22	1	-
Bocio coloide	1	-	-
Tiroiditis	2	-	-
Nódulo adenomatoide	4	1	-
Bocio adenomatoso	2	-	-
Adenoma de células de Hürthle	6	1	-
Adenoma de paratiroides	1	-	-
"Benigno"	1	-	-
Histología maligna	19 (18,45%)	20 (76,92%)	43 (100%)
Carcinoma papilar	12	18	43
Carcinoma folicular	4	1	0
Carcinoma de células de Hürthle	2	0	0
Carcinoma medular	1	1	0

de Patología se capacitaron en cursos específicos en el

Tabla 5. Frecuencia de malignidad según clasificación Bethesda en pacientes operados (n=172).

	Número operados	Número de diagnósticos histopatológicos de malignidad*	% (IC95%)
Bethesda IV	103	19	18 (11-26)
Bethesda V	26	20	77 (56-91)
Bethesda VI	43	43	100 (92-100)

país y el exterior, algunos dictados por los autores y promotores de la nueva clasificación. El Servicio de Patología adoptó el Sistema Bethesda en tiroides luego de un análisis en el cual se evaluó la facilidad de su utilización, su aplicabilidad a la población de pacientes del Hospital y la aceptación del Servicio de Endocrinología. En el año 2012 el Servicio de Patología participó en el Consenso Nacional "Analizando el Bethesda" y contribuyó a sus conclusiones, las cuales fueron presentadas en el Congreso Argentino de Citología 2012.

En el Servicio de Endocrinología, los pacientes que reúnen criterios de indicación para PAAF según recomendaciones de la *American Thyroid Association* (ATA) (Tabla 1) otorgan el consentimiento informado y firman el documento correspondiente.

Si bien la PAAF constituye el eje del diagnóstico, según la ATA, no se recomienda para nódulos menores de 1 cm de diámetro, salvo que existan factores de riesgo agravantes, como son ciertas características ecográficas* más ciertos antecedentes personales ("historia de alto riesgo") como (a) exposición a radiación sobre el cuello en la infancia o en la adolescencia, (b) hemitiroidectomía previa por cáncer tiroideo y (c) antecedentes familiares de cáncer papilar de tiroides. Existen evidencias que sugieren que los nódulos tiroideos no palpables pero de igual ta-

maño tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos que se palpan¹⁰. Es por ello que en el Hospital Británico se indica PAAF siempre bajo control ecográfico.

Una vez realizada la punción y evaluada por el médico anatomopatólogo presente, las muestras son enviadas para su estudio correspondiente (Tabla 2).

Se realizaron 2078 PAAF en el Servicio de Endocrinología del Hospital Británico en el período enero 2011 a diciembre 2013. No obstante, para el presente estudio se incluyeron en forma consecutiva los pacientes a quienes durante dicho período se les realizó PAAF cuyo informe citológico fue categoría Bethesda IV, V o VI y por lo tanto tenían indicación quirúrgica.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital. Se siguieron recomendaciones éticas nacionales e internacionales, especialmente respecto a confidencialidad de los datos.

Se revisaron las historias clínicas para recolectar los siguientes datos: edad al momento de la punción, sexo, resultado PAAF por informe citológico. Del parte quirúrgico se registró tipo, fecha de cirugía y se consignó la histopatología de la pieza quirúrgica.

Los resultados se informan como media \pm desvío estándar (DE) para variables numéricas y porcentajes para las categorías. Se calcularon intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Se analizaron 229 pacientes que realizaron PAAF en el Hospital Británico y el informe Bethesda fue IV, V o VI. En la Tabla 3 se pueden observar los resultados: Varones 63 (27,5%) y mujeres 166 (72,5%). Media edad 52,1 \pm 14,5 años. Bethesda IV 144 (63%), Bethesda V 33 (14%) y Bethesda VI 52 (23%). De los 229 pacientes analizados, 14 no fueron sometidos a cirugía por negativa del paciente y 43 fueron intervenidos en otra institución.

En la **Tabla 4** se observa la descripción de tipos de cirugía y resultados histológicos en 172 pacientes operados. En la **Tabla 5** se describe la frecuencia de malignidad según clasificación Bethesda en pacientes operados, que fue para Bethesda IV del 18%, V del 77%, VI del 100%.

Discusión

La PAAF tiene un rol esencial en los pacientes eutiroideos con nódulos tiroideos, ya que reduce la tasa innecesaria de cirugía en los pacientes con nódulos benignos y, además, categoriza apropiadamente a quienes tienen indicación quirúrgica¹¹.

El Sistema Bethesda en citopatología tiroidea surge como una necesidad de estandarización de los informes de punciones aspiración de tiroides. Previamente existían numerosos sistemas y formatos que no eran reproducibles entre diferentes centros académicos, con una gran variabilidad interobservador. Una de las principales novedades del Sistema Bethesda es la introducción de riesgos de malignidad asociados a cada una de las categorías, con propuestas y recomendaciones de manejo clínico o quirúrgico¹⁴.

El propósito del Sistema Bethesda para el informe citopatológico tiroideo de la categoría IV es identificar un nódulo que podría llegar a ser CF. La PAAF es diagnóstico para la mayoría de las condiciones tiroideas (CP, tiroiditis linfocitaria), pero con respecto al CF es considerada como *test* de rastreo. El CF tiene rasgos citomorfológicos que lo distingue de los nódulos foliculares benignos, pero, como estos rasgos no permiten distinguirlo de un adenoma folicular (AF), son informados como neoplasia folicular o sospechosos de neoplasia folicular, lo cual conduce al diagnóstico definitivo mediante la cirugía. La mayoría de Bethesda IV son adenomas foliculares o nódulos adenomatoides de bocios multinodulares, más comunes que los CF; de los que tienen diagnóstico de malignidad algunos son CF, pero una significativa proporción pertenecen a la variante folicular de CP. Alrededor de un 15-30 % de los casos Bethesda IV son malignos¹⁴. En nuestros resultados Bethesda IV, se observó de los pacientes operados: 45 adenomas foliculares, 22 bocios multinodulares, 4 carcinomas foliculares y 3 carcinomas papilares variante folicular; por lo tanto observamos similares resultados para esta categoría con respecto a la literatura internacional.

La categoría Bethesda V es clasificada como sospecha de malignidad, y calificada como sospechosa para CP. Los nódulos llamados sospechosos para CP son ope-

rados. La mayoría, entre un 60-75% son CP y el resto usualmente AF¹⁴. En nuestros resultados Bethesda V observamos en los pacientes operados: 3 AF, 4 CP y 1 CF.

En nuestro estudio observamos que en los grupos IV y V se detectaron 2 carcinomas medulares, 4 foliculares y 2 a células de Hurthle, siendo éstas las estirpes celulares de mayor agresividad. De allí resaltamos la importancia del cumplimiento de la conducta terapéutica indicada en Bethesda, para estas categorías.

La categoría Bethesda VI es utilizada cuando los rasgos citomorfológicos son conclusivos para malignidad. Aproximadamente el 3 al 7% de las punciones tienen rasgos de malignidad y la mayoría son CP. El valor predictivo positivo de la misma es del 97-99%¹⁴. En nuestros resultados Bethesda VI, observamos que los 43 pacientes operados presentaron un 100 % cáncer papilar, no encontrando ningún resultado de otro tipo de tumor o benignidad.

Brunás y González García del grupo de trabajo del Centro de Tiroides Dr. José Luis Novelli, comunicaron su forma de sistematización y clarificación del informe citológico, a fin de garantizar una adecuada comunicación entre los miembros del equipo médico que afrontan la problemática de la patología nodular de la glándula tiroidea¹².

Un metanálisis realizado por Bongiovanni et al., publicado en el 2012 para evaluar la validez del Sistema Bethesda concluyó que dicha categorización, ha demostrado ser eficaz para guiar el manejo clínico de los pacientes con nódulos tiroideos. Los resultados de este metanálisis mostraron una tendencia creciente a adoptar el sistema en todo el mundo con el fin de proporcionar en las Instituciones de Salud informes de citopatología que sean claros, comprensibles y reproducibles¹³. Un trabajo publicado en el 2013, realizado en Grecia, que evaluó 7795 PAAF de las cuales 550 tuvieron indicación de cirugía basado en el Sistema Bethesda, presentó conclusiones semejantes¹⁴.

Los resultados encontrados en nuestro estudio son congruentes con la mayoría de las series incluidas en el metanálisis mencionado. En dicho estudio los riesgos de malignidad para las categorías IV, V y VI fueron respectivamente 26%, 75,2 % y 98,6 % comparados con nuestros hallazgos de 18%, 77% y 100%, respectivamente.

La clasificación de punciones tiroideas en categorías de acuerdo al Sistema Bethesda nos permitió informes claros, concisos y comparables con series nacionales e internacionales. Constituye un aporte a la bibliografía nacional que será continuado en el tiempo.

Bibliografía

1. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993;4:25-52.
2. Hedinger C, Williams D, Sobin L. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63: 908-911.
3. Sakorafas GH. Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician - practical considerations. *Surg Oncol* 2010; 19: e130-9.
4. Maze H, Beglaibter N, Prus D, Ariel I, Freund HR. Cytohistologic correlation of thyroid nodules. *Am J Surg* 2007; 194: 161-3.
5. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavit D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005;24:629-34.
6. Yoder BJ, Redman R, Massoll NA. Validation of a five-tier cyto-diagnostic system for thyroid fine needle aspiration biopsies using cytohistologic correlation. *Thyroid* 2006; 16: 781-6.
7. Rabaglia JL, Kabbani W, Wallace L, et al. Effect of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgery* 2010; 148: 1267-72.
8. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-65.
9. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York, Springer; 2010
10. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168: 219-25.
11. Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-65.
12. Brunás O, González García M. Categorías diagnósticas sugeridas para el informe citológico por PAAF. *Glánd Tir Paratir* 2010; 19: 9-12.
13. Mastorakis E, Meristoudis C, Margari N, et al. Fine needle aspiration cytology of nodular thyroid lesions: a 2-year experience of the Bethesda System for Reporting Thyroid cytopathology in a large regional and a university hospital, with histological correlation. *Cytopathology* 2014; 25: 120-8.
14. Bongiovanni M, Spitalea A, Faquin WC, Mazzucchellia L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis. *Acta Cytologica* 2012; 56: 333-39.