

Artículo Original

Diseño de una escala ecográfica predictora de malignidad en nódulos tiroideos. Comunicación preliminar

José Miguel Domínguez^{1,2}, René Baudrand^{1,2}, Eugenio Arteaga^{1,2}, Claudia Campusano^{1,2}, Gilberto González^{1,2}, Lorena Mosso^{1,2}, Gabriel Cavada^a, Francisco Cruz³, Javiera Torres⁴, Antonieta Solar⁴, Tatiana Arias², Alejandra Pizarro², Marcelo Gómez² y Carlos Fardella^{1,2}

An ultrasound score to predict the presence of papillary thyroid carcinoma. Preliminary report

Departamentos de Endocrinología¹, Centro de Tiroides², Radiología³ y Anatomía Patológica⁴, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Bioestadístico, Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Correspondencia a: Dr. Carlos E. Fardella. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile. Teléfono: 3543095. Fax: 6385675. E-mail: cfardella@med.puc.cl

Background: Thyroid nodules are common and associated to a low risk of malignancy. Their clinical assessment usually includes a fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Aim:** To identify ultrasonographic characteristics associated to papillary thyroid carcinoma (PTC) and generate a score that predicts the risk of PTC. **Material and Methods:** Retrospective review of all fine needle aspiration biopsies of the thyroid performed in a lapse of two years. Biopsies that were conclusive for PTC were selected and compared with an equal amount of randomly selected biopsies that disclosed a benign diagnosis. **Results:** One hundred twenty two biopsies of a total of 1,498 were conclusive for PTC. Univariate analysis showed associations with PTC for the presence of micro-calcifications (Odds ratio (OR) 49.2; 95% confidence intervals (CI) 18.7-140.9), solid predominance (OR 25.1; 95% CI 6-220), hypoechogenicity (OR 23.5, 95% CI 6.5-122.6), irregular borders (OR 17, 95% CI 7.2-42.9), lymph node involvement (OR 12.3, 95% CI 2.7-112), central vascularization (OR 12.2, 95% CI 4.8-33.3), local invasion and hyperechogenicity (OR 0.2; CI 95% CI 0.03-0.6). Multivariate analysis disclosed micro-calcifications (OR 28.1; CI 95% 8.9-89), hypoechogenicity (OR 9.4; 95% CI 1.5-59.5) and irregular borders (OR 4.7; CI 95% 1.5-15) as the variables independently associated with the presence of PTC. The prevalence of PTC in the presence of the three variables was 97.6% (Likelihood ratio (LR) 45) and 5.4% in their absence (LR 0.06). **Conclusions:** This scale predicts the presence or absence of PTC using simple ultrasound characteristics (Rev Méd Chile 2009; 137: 1031-6).

Key words: Biopsy, fine-needle, carcinoma, papillary, thyroid neoplasms.

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Méd Chile 2009; 137: 1031-1036)

Los nódulos tiroideos son una patología prevalente y se encuentran en hasta 70% de los pacientes que se realizan una ecografía tiroidea¹. El enfrentamiento habitual incluye la medición de hormona tiroestimulante (TSH) y, en ausencia de hipertiroidismo, el estudio histológico a través de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF), cuyo resultado es benigno en 95% de los casos².

La PAAF tiroidea es un procedimiento económico, rápido y relativamente sencillo. Tiene una sensibilidad entre 65% y 98% y una especificidad entre 72% y 100%

para el diagnóstico de CPT y que ha permitido reducir el número de tiroidectomías innecesarias desde su utilización masiva³. Aun así, es una técnica medianamente invasiva, con una tasa de muestras insatisfactorias cercanas a 15% y que intenta identificar una patología que sólo se encuentra en 5% de los pacientes que se someten a ella. Por lo anterior, y con el objetivo de optimizar el estudio histológico en pacientes con patología nodular y focalizarlo en aquéllos con mayor riesgo de cáncer, se ha intentado precisar aquellas características ecográficas que permitan estimar, de un modo

menos invasivo, el riesgo individual de malignidad en cada paciente³.

La ecografía tiroidea permite, además de localizar los nódulos, definir elementos como su tamaño, estructura (sólida o quística), forma (relación altura/ancho), ecogenicidad, características de los bordes, presencia de calcificaciones y halo, patrón predominante del flujo al estudio con doppler y presencia de invasión local o compromiso de linfonodos vecinos³. Estos factores han sido evaluados en cuanto a su asociación con carcinoma papilar tiroideo (CPT), encontrándose publicaciones con resultados diversos. Al revisar la literatura, descubrimos que los elementos ecográficos asociados a CPT son múltiples y que no existe en la actualidad un consenso sobre cuáles predicen la presencia de neoplasia ni su importancia relativa. Entre los más estudiados destacan la hipoecogenicidad del nódulo, la presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares o poco definidos, ausencia de halo hipoecogénico, predominio de flujo central al estudio con doppler color y la invasión de estructuras vecinas o ganglionares³.

Uno de los factores que probablemente influye en la heterogeneidad de los resultados publicados es la ausencia de criterios que estandaricen la forma en que se realiza e interpreta la ecografía. Lo anterior queda de manifiesto al analizar la forma en que se determina la ecogenicidad del tumor, pues mientras algunos autores lo hacen comparando el nódulo con el parénquima tiroideo que lo rodea, otros con los músculos peritiroideos y otros ni siquiera lo especifican.

La evidencia actual permite reconocer que el tamaño de los nódulos no incide en el riesgo de CPT^{3,4}. Asimismo, se han asociado a malignidad la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes irregulares, invasión local, compromiso de uno o más linfonodos y el predominio de un flujo central en el estudio con doppler color; así como la ausencia de un halo que rodee al nódulo^{3,5,6}. La asociación de otros elementos como forma y elasticidad del nódulo, son más controversiales como factores de riesgo⁷⁻⁹.

El objetivo de este estudio fue identificar las características ecográficas de los nódulos tiroideos asociadas a CPT en biopsias obtenidas por PAAF y, a partir de éstos, desarrollar una escala depuntaje predictora de malignidad.

Pacientes y Método

Se realizó un análisis de todas las PAAF de nódulos tiroideos realizadas en 1.411 pacientes en el Centro de Tiroides del Departamento de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre los meses de febrero de 2006 y abril de 2008. Se seleccionaron aquellas concluyentes de CPT y se compararon con igual número de ecografías cuyo estudio histológico por PAAF resultó benigno (tiroiditis linfocitaria o nódulo coloideo), seleccionadas al azar y realizadas en pacientes de género y edad equivalentes. Dada la imposibilidad de precisar su condición de benignidad o malignidad a través de la PAAF, no se incluyeron los

nódulos cuyo estudio por este método concluyó lesión folicular. Tres de los autores (JMD, RB, AP) revisaron de manera retrospectiva, y basados en una pauta preestablecida, los informes de las ecografías realizadas por 6 radiólogos con un ecógrafo Phillips HDX11, utilizando un transductor lineal de alta resolución de 5-12 MHz, y se analizaron de manera oculta al resultado del estudio histológico todos los nódulos. Las características ecográficas analizadas y su definición fueron las siguientes: a) Hipo e hiperecogenicidad: presencia de tejido de menor o mayor ecogenicidad respecto al parénquima tiroideo, respectivamente⁹⁻¹²; b) Predominio sólido: más del 50% de la superficie tenía esa consistencia^{11,13}; c) Bordes irregulares: imposibilidad de delimitar el nódulo^{9,13,14}; d) Microcalcificaciones: presencia de múltiples imágenes hiperecogénicas menores a 1 mm sin sombra acústica asociada^{11,12,14}; e) Ausencia de halo: imposibilidad de identificar un anillo hipoecogénico alrededor del nódulo^{13,14}; f) Vascularización central: predominio de este patrón al estudio con doppler color¹⁴. g) Invasión local: definida por infiltración de estructuras contiguas¹¹. h) Adenopatía sospechosa: linfonodo redondeado con microcalcificaciones, hipoecogénico respecto a los músculos peritiroideos, apariencia quística, vascularización difusa o pérdida de hilio^{12,15}. Las PAAF se realizaron bajo guía ecográfica con aguja de 21 gauge. Las muestras obtenidas fueron fijadas en formalina tamponada al 10%. Cada una de ellas se procesó como block, para lo cual fueron centrifugadas a 4.000 revoluciones por minuto durante seis minutos. Posterior a esto se obtuvo un sedimento que fue incluido en parafina y del que se realizaron cortes seriados en al menos dos niveles, de 5 µm de espesor y teñidos con hematoxilina eosina. Todos los casos fueron diagnosticados por un patólogo experto de nuestro centro. Se consideraron aptas para diagnóstico histopatológico las muestras que incluyeran al menos seis grupos de quince células evaluables, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud³. Se estudió la asociación entre el "patrón de oro" y cada característica ecográfica mediante la dódima de independencia basada en la prueba de chi cuadrado o el test de Fisher. Para estimar la fuerza de la asociación se utilizó el Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza. Mediante un análisis de regresión logística, que incluyó aquellas características que en el análisis univariado resultaron estadísticamente significativas, se creó un modelo predictivo que permitió obtener los coeficientes asociados a cada una de las variables ecográficas analizadas y su relación con la presencia de CPT. El signo del coeficiente indica la dirección en que se mueve la probabilidad y su valor absoluto, el incremento o disminución de riesgo por cada unidad que éste aumente cuando el resto de las variables no se modifica. Según los coeficientes obtenidos, y con el objetivo que el modelo generado tuviera aplicación clínica, se asignó un puntaje a cada una de las variables incluidas en él, se confeccionó una escala para estimar la probabilidad de presencia o ausencia de CPT según el puntaje obtenido y se calcularon las razones de verosimilitud o likelihood ratio (LR) para presencia de CPT en cada categoría. Se consideró

Artículo Original

Tabla 1. Resultado del análisis univariado entre características ecográficas y presencia de Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT)

Característica ecográfica	CPT	Lesiones Benignas	p	OR (IC 95%)
Microcalcificaciones	78,6%	7%	< 0,001	49,2 (18,7-140,9)
Predominio sólido	98%	66,7%	< 0,001	25,1 (6-220)
Hipoecogenicidad	96,7%	55,6%	< 0,001	23,5 (6,8-122,6)
Bordes irregulares	60,7%	8,3%	< 0,001	17 (7,2-42,9)
Adenopatía sospechosa	26%	2,8%	< 0,001	12,3 (2,7-112)
Vascularización central	60%	9%	< 0,001	12,2 (4,8-33,3)
Invasión local	7,6%	0%	0,02	-
Hiperecogenicidad	3,7%	20%	0,001	0,2 (0,03-0,6)
Ausencia de halo	66,1%	75,3%	0,2	1,6 (0,7-3,5)

* La ausencia de invasión local en pacientes con patología benigna impidió el cálculo del OR.

un nivel de significación de 5% y los intervalos de confianza son de nivel 95%. Para el análisis estadístico y la generación de la escala de puntaje se utilizó el programa STATA versión 10.0 (StataCorp, Collage Station, TX).

Resultados

Se realizaron 1.711 PAAF en 1.411 pacientes. Ninguno de los procedimientos se asoció a complicaciones que requirieran de la hospitalización del paciente. Del total de nódulos estudiados, se obtuvo muestra satisfactoria para el estudio histológico en 1.498 (87,5%), de los cuales 122 (8,1%) correspondieron a CPT y fueron comparados con igual número de punciones con estudio histológico benigno. De los 224 nódulos incluidos en el análisis, 206 (89,7%) provenían de pacientes de género femenino y la edad fue de $46,2 \pm 14,7$ años. Los nódulos puncionados tuvieron un diámetro de $15,3 \pm 8,8$ mm. En el análisis univariado, se asociaron a CPT la presencia de microcalcificaciones (OR 49,2; IC 95% 18,7-140,9), predominio sólido (OR 25,1; IC 95% 6-220), hipoecogenicidad (OR 23,5; IC 95% 6,5-122,6), bordes irregulares (OR 17; IC 95% 7,2-42,9), adenopatía sospechosa (OR 12,3; IC 95% 2,7-112), vascularización central (OR 12,2; IC 95% 4,8-33,3), invasión local ($p < 0,05$) e hiperecogenicidad (OR 0,2; IC 95% 0,03-0,6) (Tabla 1). El tamaño fue menor en los CPT que en los nódulos benignos ($13,63 \pm 7,9$ mm vs $16,8 \pm 7,9$ mm, $p = 0,005$). En la regresión logística mantuvieron la significación: microcalcificaciones (OR 28,1; IC 95% 8,9-89), hipoecogenicidad (OR 9,4; IC 95% 1,5-59,5) y bordes irregulares (OR 4,7; IC 95% 1,5-15). Este modelo se asoció a una curva ROC con un área de 0,93, lo que refleja su buena capacidad predictiva. Los coeficientes obtenidos para estas variables con el modelo predictivo aplicado fueron los siguientes: microcalcificaciones 3,3;

Tabla 2. Escala de puntaje predictiva para Carcinoma Papilar Tiroideo (CPT)

Puntaje	Porcentaje de Carcinoma Papilar	Porcentaje de Lesiones Benignas	Likelihood ratio
0	5,4	94,6	0,06
1-2	14,3	85,7	0,15
3-5	72,8	27,2	2,37
6	97,6	2,4	45

Borde irregular: 1 punto; Hipoecogenicidad: 2 puntos; Microcalcificaciones: 3 puntos.

hipoecogenicidad 2,2 y bordes irregulares 1,35. En base a ellos, se asignó a estas características ecográficas 3, 2 y 1 punto, respectivamente, y se confeccionó una escala clínicamente aplicable que evaluó la prevalencia de cáncer según la suma total de puntos (Tabla 2). El 24,2% de los nódulos no presentó ninguna de estas características y sólo 5,4% de ellos tenía CPT (Likelihood Ratio 0,06). En el otro extremo, 26,8% de los nódulos estudiados tenía las tres y el 97,6% de ellos presentaba CPT (Likelihood Ratio 45).

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que la ecotografía tiroidea y la aplicación de la escala de puntaje generada son capaces de diferenciar de manera eficiente las lesiones malignas de las benignas: en presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones y bordes irregulares existe una elevada prevalencia de CPT (97,6%) y en ausencia de ellas ésta es muy baja (5,4%), con likelihood

ratios de 0,06 y 45, respectivamente. En nuestro medio se asociaron a CPT: la presencia de microcalcificaciones, hipoecogenicidad, bordes irregulares, predominio sólido, adenopatía sospechosa, vascularización central e invasión local. Tras un análisis multivariado, sólo las tres primeras mantuvieron la significación y permitieron la confección de la escala descrita. En relación a estas variables, publicaciones previas comunican una especificidad que fluctúa entre 85% y 95% para microcalcificaciones, 83% y 85% para bordes irregulares y 80% asociado a la vascularización de predominio central^{3,5,19,20}. La asociación de cualquiera de las anteriores con hipoecogenicidad en algunos trabajos ha permitido reconocer cerca de 90% de los CPT^{3,5,19,20}, permitiendo así, a juicio de los autores, plantear la disminución del número de PAAF para el estudio de los nódulos tiroideos⁴. Uno de los problemas reportados en estos estudios radica en la limitada sensibilidad de estas características, lo que ha limitado su capacidad predictiva³. Aunque no mantuvieron la significación en la regresión logística, debemos reconocer la utilidad de variables como la presencia de adenopatía sospechosa e invasión local, que pese a tener una sensibilidad limitada para CPT, 26% y 7,6%, respectivamente, tuvieron una alta especificidad derivada de su aún menor representación en el grupo de nódulos benignos: 2,8% la primera y 0% la última. Esto permite, en presencia de cualquiera de ellas, y aún en ausencia de las características que componen la escala propuesta, estimar un alto riesgo de CPT, que debiera motivar el estudio dirigido con PAAF de estos nódulos^{2,3}. El cálculo de la razón de verosimilitud o likelihood ratio (LR), permite estimar la probabilidad posttest de CPT en todo paciente sometido a ecografía tiroidea¹⁸. Así, LR sobre 10 y bajo 0,1, como los obtenidos en este estudio, producen una significativa variación de la probabilidad pretest de una patología y, derivado de ello, generan cambios en el enfrentamiento o manejo de un paciente, que en este caso podrían, por ejemplo, sugerir el seguimiento ecográfico en ausencia de las 3 variables (LR 0,06), considerar la tiroidectomía total en presencia de las 3 variables (LR 45)^{3,5,18}, y realizar estudio con PAAF en aquellos nódulos con puntaje intermedio (1 a 5). Esto cobra aún más importancia si consideramos que 50% de los nódulos tiroideos incluidos en esta serie tuvo 0 ó 6 puntos en la evaluación ecográfica. Otra de las ventajas de la escala generada es su composición por tres variables de fácil reconocimiento ecográfico y cómoda retención por el clínico, lo que posibilitaría su realización por equipos que no sean altamente sofisticados, aun cuando la buena calidad de una imagen obtenida con un equipo de última generación facilita la detección de las características descritas. En relación al menor tamaño de los CPT respecto a los nódulos benignos, estimamos que esto deriva de una práctica recomendada por diversas guías clínicas y expertos, que sugieren el estudio con PAAF de aquellas lesiones menores a 1 cm en presencia de características ecográficas asociadas a mayor riesgo de CPT^{3,21}. Lo anterior confiere aún más utilidad a la escala generada, pues ayudará a discriminar de manera eficiente en este grupo de pacientes, a quienes más

se beneficien del estudio con PAAF. La principal limitación de este trabajo es la utilización del estudio histológico obtenido por PAAF para el diagnóstico de CPT y no el de la pieza quirúrgica completa, que es el patrón de oro en esta patología. En el subgrupo de nuestros pacientes que tenían estudio con PAAF que concluía CPT y además se realizaron tiroidectomía total, existió concordancia en 98,6% de los casos, cifra similar a la descrita en la literatura, que reporta sensibilidad y especificidad promedio de 85% y 95%, respectivamente^{3,18,22}. Considerando los puntos anteriores, esta escala se encuentra en proceso de validación por medio de su aplicación prospectiva en pacientes tiroidectomizados con CPT y patología tiroidea benigna, evaluados previamente con ecografía por medio de un protocolo que certifica con detalle la presencia o ausencia de cada una de las características descritas. En conclusión, presentamos una escala que estima de manera clínicamente eficiente la probabilidad de CPT en pacientes con nódulos tiroideos, lo que en el futuro podría derivar en cambios significativos en el manejo que actualmente se hace de esta patología.

Referencias

1. EZZAT S, SARTI DA, CAIN DR, BRAUNSTEIN GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-40.
2. HEGEDUS L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
3. GHARIB H, PAPPINI E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 707-35.
4. FARDELLA C, JIMÉNEZ M, GONZÁLEZ H, LEÓN A, GOÑI I, CRUZ F, et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos doce años. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1305-10.
5. PAPINI E, GUGLIELMI R, BIANCHINI A, CRESCENZI A, TACCOGNA S, NARDI F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
6. MANDEL SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10: 246-52.
7. KIM JY, LEE CH, KIM SY, JEON WK, KANG JH, AN SK, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 215-23.
8. RAGO T, SANTINI F, SCUTARI M, PINCHERA A, VITTI P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-22.
9. ALEXANDER EK, MARQUESE E, ORCUTT J, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14: 953-8.
10. CAPPELLI C, CASTELLANO M, PIROLA I, GANDOSSI E, DE MARTINO E, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 27-31.
11. TAE HJ, LIM DJ, BAEK KH, PARK WC, LEE YS, CHOI JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between

Artículo Original

- benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007; 17: 461-6.
12. KIM EK, PARK CS, CHUNG WY, OH KK, KIM DI, LEE JT, et al. New sonographic criteria for recommending fineneedle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 687-91.
 13. ITO Y, AMINO N, YOKOZAWA T, OTA H, OHSHITA M, MURATA N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid* 2007; 17: 1269-76.
 14. HOANG JK, LEE WK, LEE M, JOHNSON D, FARRELL S. Us Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-60.
 15. FRATES MC, BENSON CB, CHARBONEAU JW, CIBAS ES, CLARK OH, COLEMAN BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794 800.
 16. SHIMURA H, HARAGUCHI K, HIEJIMA Y, FUKUNARI N, FUJIMOTO Y, KATAGIRI M, et al. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid* 2005; 15: 251-8.
 17. LEBoulLEUX S, GIRARD E, ROSE M, TRAVAGLI JP, SABBah N, CAIlLOU B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3590-4.
 18. GUYATT G, SACKETT D, HAYNES B. Evaluating diagnostic tests. En: Haynes B, Sackett D, Guyatt G, Tugwell D. *Clinical Epidemiology. How to do clinical practice research. Lippincott Williams & Wilkins* 2006; 273- 322.
 19. PAPINI E. The dilemma of non palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 3-4.
 20. FRASOLDATI A, VALCAVI R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004; 10: 261-8.
 21. CAMPUSANO C, BELLO F, GONZÁLEZ R, LAM J, LIBERMAN C, MUNIZAGA F, et al. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1249-55.
 22. VALENZUELA L, CIFUENTES L. Validez de estudios de tests diagnósticos. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 401-4.