

Ana Belén Mañas Martínez

Establecimiento de las variables predictivas de malignidad en la patología nodular tiroidea

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Sancho Serrano, María Antonia
Gimeno Orna, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTABLECIMIENTO DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE MALIGNIDAD EN LA PATOLOGÍA NODULAR TIROIDEA

Autor

Ana Belén Mañas Martínez

Director/es

Sancho Serrano, María Antonia
Gimeno Orna, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

Tesis Doctoral

**ESTABLECIMIENTO DE LAS VARIABLES
PREDICTIVAS DE MALIGNIDAD EN LA PATOLOGÍA
NODULAR TIROIDEA**

Autor

Ana Belén Mañas Martínez

Director/es

Sancho Serrano, María Antonia
Gimeno Orna, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015



DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Establecimiento de las variables predictivas de malignidad en la patología nodular tiroidea

TESIS DOCTORAL

Ana Belén Mañas Martínez

Zaragoza, 2015

Establecimiento de las variables predictivas de malignidad en la patología nodular tiroidea

Tesis presentada por

Ana Belén Mañas Martínez

para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza

DIRIGIDA POR LOS DOCTORES

María Antonia Sancho Serrano

MD, pHD

José Antonio Gimeno Orna

MD, pHD

Agradecimientos

A mis directores de tesis, Dra María Antonia Sancho Serrano y Dr José Antonio Gimeno Orna, que no dudaron en involucrarse en este proyecto y en prestarme todo su apoyo, estímulo y dedicación. Gracias especialmente al Dr Gimeno Orna por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

A todo el personal médico del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Lozano Blesa, por la enseñanza aportada a lo largo de los años de mi formación como médico especialista.

A la Dra Patricia Sota, del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Lozano Blesa, por su aporte en la elaboración de esta tesis.

A mis padres, a mi hermana y a Jesús, por todo el apoyo aportado durante los años de residencia y durante mi estancia en Reino Unido. Sin su paciencia y ánimo no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Gracias a todos ellos.

ÍNDICE

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 EL NÓDULO TIROIDEO	9
1.2 FACTORES ESTABLECIDOS DE RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO TIROIDEO. .	11
1.3 EVALUACIÓN DEL NÓDULO TIROIDEO	13
1.3.1 <i>La ecografía tiroidea.....</i>	13
1.3.2 <i>La gammagrafía tiroidea.....</i>	17
1.3.3 <i>Otras pruebas de imagen</i>	18
1.3.4 <i>Punción- aspiración con aguja fina (PAAF).....</i>	19
1.3.5 <i>Función tiroidea.....</i>	24
1.3.5.1 <i>Importancia de la TSH plasmática</i>	26
1.4 CONSECUENCIAS TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA TIROIDECTOMÍA TOTAL: DISFUNCIÓN TIROIDEA.	29
1.4.1 <i>La importancia de tratar adecuadamente la disfunción tiroidea.....</i>	29
1.4.2 <i>Factores predictivos de la necesidad de hormona tiroidea.</i>	31
2 OBJETIVOS	35
2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES	37
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	37
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
3.1 MATERIAL Y MÉTODOS	41
3.1.1 <i>Variables</i>	42
3.1.2 <i>Métodos estadísticos.....</i>	43
4 RESULTADOS.....	47
4.1 DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.....	49

4.2	HALLAZGOS EN LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	53
4.2.1	<i>Ecografía tiroidea</i>	53
4.2.2	<i>Gammagrafía tiroidea</i>	55
4.2.3	<i>PAAF tiroidea</i>	56
4.3	CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MALIGNIDAD DE CADA UNA DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	57
4.3.1	<i>Relación de la edad y sexo con diagnóstico de malignidad</i>	59
4.3.2	<i>Relación de la ecografía tiroidea con diagnóstico de malignidad</i>	61
4.3.2.1	Tamaño del nódulo.....	61
4.3.2.2	Presencia de multinodularidad vs. nódulo único.....	63
4.3.2.3	Presencia de microcalcificaciones.....	66
4.3.2.4	Presencia de adenopatías.....	68
4.3.2.5	Presencia de varios signos de malignidad en la ecografía tiroidea	70
4.3.3	<i>Relación de la gammagrafía tiroidea con diagnóstico de malignidad</i>	72
4.3.4	<i>Relación de la PAAF tiroidea con diagnóstico de malignidad</i>	74
4.3.4.1	Capacidad predictiva de malignidad de los diferentes umbrales de decisión.....	76
4.3.5	<i>Relación de la TSH plasmática con diagnóstico de malignidad</i>	91
4.3.6	<i>Modelo regresión logística de los diferentes factores que pueden predecir malignidad nodular tiroidea</i>	96
4.4	DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE LA COBERTURA CON HORMONA TIROIDEA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL	97
4.4.1	<i>Descripción inicial de la población</i>	97
4.4.2	<i>Determinación de las variables predictoras de dosis de hormona tiroidea</i>	99
5	DISCUSIÓN	107

5.1	DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.....	109
5.2	LA ECOGRAFÍA TIROIDEA Y SU VALOR PREDICTIVO PARA DIAGNOSTICAR MALIGNIDAD.....	113
5.2.1	<i>Tamaño del nódulo.....</i>	<i>113</i>
5.2.2	<i>Presencia de nódulo único.....</i>	<i>117</i>
5.2.3	<i>Presencia de microcalcificaciones.....</i>	<i>119</i>
5.2.4	<i>Presencia de adenopatías.....</i>	<i>121</i>
5.2.5	<i>Presencia de varios signos de malignidad.....</i>	<i>122</i>
5.3	RELACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA CON DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD 129	
5.4	RELACIÓN DE LA PAAF TIROIDEA CON DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD.....	130
5.4.1	<i>Análisis global de la capacidad predictiva de los diferentes umbrales de decisión quirúrgica.....</i>	<i>138</i>
5.4.2	<i>Análisis molecular y PAAF tiroidea.....</i>	<i>141</i>
5.5	RELACIÓN DE LA TSH PLASMÁTICA CON DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD	143
5.5.1	<i>Relación de la TSH con la proliferación tumoral de la célula folicular tiroidea.....</i>	<i>149</i>
5.5.2	<i>Relación de la TSH con el proceso de carcinogénesis tiroideo.....</i>	<i>151</i>
5.5.3	<i>Relación de la TSH con signos de agresividad del cáncer tiroideo.....</i>	<i>154</i>
5.5.4	<i>TSH y autoinmunidad tiroidea.....</i>	<i>155</i>
5.5.5	<i>TSH y riesgo de malignidad.....</i>	<i>156</i>
5.6	DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE DOSIS SUSTITUTIVA DE HORMONA TIROIDEA	158
6	CONCLUSIONES.....	161
6.1	CONCLUSIONES.....	163

7 ANEXOS	165
7.1 ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA	167
7.2 ANEXO B: ÍNDICE DE TABLAS	206
7.3 ANEXO C: ÍNDICE DE FIGURAS.....	209
7.4 ANEXO D: ABREVIATURAS	211

1 INTRODUCCIÓN

1.1 El nódulo tiroideo

Un nódulo tiroideo es una lesión dentro de la glándula tiroidea, que es perfectamente palpable y/o definida del resto del tejido mediante la ecografía tiroidea. Nos podemos encontrar con un nódulo tiroideo único dentro de una glándula de dimensiones y morfología estandarizadas, mientras que puede haber una glándula tiroidea con múltiples nódulos, alterando su morfología y tamaño y dando lugar a lo que se conoce como bocio multinodular (BMN). Los nódulos tiroideos son una patología común en la población general. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de nódulos tiroideos palpables en áreas yodo- suficientes en el mundo es de aproximadamente el 5% en mujeres y del 1% en hombres (1,2), estando descrita una prevalencia de hasta el 21% en población norteamericana (3). El uso de técnicas de imagen como la ecografía tiroidea ha demostrado aumentar la prevalencia de nódulos tiroideos, dado que esta técnica es muy sensible para la detección de nódulos tiroideos (3). La concordancia global entre la ecografía tiroidea ultrasensible y la palpación tiroidea es pobre, siendo de entre el 21% -49%, mostrando claramente la superioridad de la ecografía como método para detectar nódulos tiroideos. Esto se debería a la dificultad que entraña en palpar nódulos menores de 1 cm, aquellos más profundos dentro de la estructura de la glándula y la existencia de mayor o menor tejido subcutáneo tiroideo (4). La alta prevalencia de nódulos hallados por ecografía tiroidea se ha contrastado con el hallazgo de hasta 57% de patología nodular tiroidea en autopsias de personas sin historia médica previa (5).

La importancia clínica del estudio de los nódulos tiroideos radica en que alguno de los nódulos pueden albergar focos de carcinoma. El 87,9% de los cánceres tiroideos correspondería a cánceres papilares, el 5,5% a cánceres foliculares, el 1,8% a

medulares y el 0,9% serían anaplásicos. Se estima que alrededor del 5% de los nódulos tiroideos son malignos (6), aunque la prevalencia de malignidad puede alcanzar hasta el 14% de acuerdo a los resultados de un estudio realizado en población norteamericana en el que se evaluaron 3400 nódulos mayores de 1 cm mediante ecografía y posterior punción por aspiración por aguja fina (PAAF) (7). El cáncer de tiroides actualmente ocupa la posición 18 en el ranquin de cánceres más frecuentes en Europa, con alrededor de 53.000 casos diagnosticados en 2012. Es un cáncer que además tiene una predilección por el sexo femenino, siendo 3 veces más frecuente en la mujer que en el hombre (8). Mundialmente sigue siendo una enfermedad relativamente poco frecuente, afectando a 1,18/100000 personas. Si se sigue la trayectoria del cáncer tiroideo en cuanto a la incidencia y mortalidad en un tiempo determinado de tiempo no hay duda de que su incidencia ha aumentado en las últimas tres décadas. Por ejemplo, en EEUU, en 1975 el diagnóstico de cáncer tiroideo fue realizado en 4,9 por cada 100000 personas lo que se equiparó a 11 diagnósticos en cada 100000 personas/año. Esto representa un aumento de alrededor 2 ó 3 veces su incidencia, no sólo en EEUU, sino también en Europa. Aunque su incidencia ha aumentado, la incidencia de mortalidad ha permanecido estable durante el periodo 1975- 2001, según el *National Cancer Institute* (9). Se estima que su mortalidad es del alrededor del 0,4%- 0,5% del total de muertes por cánceres. Su pronóstico es excelente, siendo la supervivencia relativa a 5 años para los cánceres diagnosticados en 2006 del 98,2%, de acuerdo con los datos publicados por el *National Cancer Institute* (9).

El aumento de la incidencia de cáncer tiroideo se ha producido debido a una mejora de las técnicas diagnósticas debido a la capacidad de las mismas para diagnosticar nódulos menores de 1 cm. En 1988 los tumores menores de 1 cm eran el 25%, mientras que los datos más recientes (2008- 2009) muestran como esta cifra asciende al 39% (9).

Por lo tanto, aunque la prevalencia de nódulos tiroideos es elevada, un bajo porcentaje de ellos serán malignos. Además, el cáncer tiroideo tiene un excelente pronóstico y una evolución favorable en la mayor parte de los casos.

El problema real radica en que determinar cuales de los nódulos objetivados por las técnicas de imagen como la ecografía tiroidea requieren de intervención diagnóstica y terapéutica, dado que la mayor parte de los nódulos detectados carecerán de relevancia clínica. Por lo tanto, nos encontramos ante una situación en la que es primordial establecer estrategias adecuadas para realizar un diagnóstico adecuado de malignidad y de este modo evitar intervenciones diagnósticas y quirúrgicas innecesarias para los pacientes (10).

1.2 Factores establecidos de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo.

Los nódulos tiroideos son una patología muy frecuente en la práctica clínica. Son más frecuentes en mujeres y en personas de edad avanzada (11), como en aquellas personas que han recibido radiación en cabeza y cuello (12). Además la radiación estaría relacionada con un aumento de la malignidad tiroidea, como se ha demostrado en supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki 55- 58 años después. Una relación significativa lineal dosis- respuesta se observó tanto en patología nodular benigna como en maligna ($p < 0,001$) (12). La presencia tanto de nódulos tiroideos como de disfunción tiroidea es más frecuente en áreas deficientes de yodo como lo mostró el estudio de yodificación de la población danesa en el año 2006 (13).

Otros factores de riesgo asociados con aumento de malignidad tiroidea serían la edad y el sexo. Concretamente, el ser menor de 30 años o mayor de 60 años y el ser hombre se han definido como factores de riesgo (6).

La genética también juega un papel importante en la determinación del cáncer tiroideo. Así pues el 20% de los casos de los cánceres medulares de tiroides es heredable, formando parte del diagnóstico de Neoplasia Múltiple Endocrina 2A ó 2B, o bien parte del Cáncer medular familiar, siendo en este caso debido a una mutación específica en el protooncogén RET (14). Otros casos aparecerían dentro del síndrome de Carney, síndrome de Werner o síndrome de Cowden. Asimismo, una proporción pequeña de cáncer papilar está asociada a un riesgo familiar del 3,21 y del 6,24 cuando un padre y un hermano, respectivamente, han sido diagnosticados de cáncer de tiroides. En este caso hay una preferencia por géneros, siendo mayor el riesgo (11,19) cuando son hermanas las afectadas (15). De todas formas se precisan más estudios moleculares para realmente determinar la base genética de susceptibilidad de cáncer tiroideo de determinadas familias.

La historia y examinación clínica nos puede dar claves para determinar el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo. Una historia de crecimiento rápido nodular, un nódulo que se fije a los tejidos de alrededor, una disfonía reciente o parálisis de cuerda vocal aumentan la sospecha de malignidad tiroidea (16). Sin embargo, la presencia de múltiples nódulos no aumenta el riesgo de cáncer tiroideo (6).

1.3 Evaluación del nódulo tiroideo

1.3.1 La ecografía tiroidea

La ecografía tiroidea es una de las primeras pruebas de imagen a realizar en la evaluación del nódulo tiroideo. La ecografía tiroidea es una prueba altamente rentable desde el punto de vista diagnóstico debido a la localización de la glándula tiroidea en el compartimento anterior cervical, lo que la hace fácilmente accesible a la exploración ecográfica. Su sensibilidad puede ser lo suficiente como para detectar nódulos menores de 3 mm de diámetro (17). La ecografía puede además estimar el tamaño del nódulo, el volumen del bocio, dar información acerca de las características ecográficas y el potencial riesgo de malignidad. Además sirve de guía para la realización de pruebas diagnósticas como la PAAF tiroidea (18).

Los signos que han sido relacionados con un aumento del riesgo de malignidad son la presencia de hipoecogenicidad, nódulos con bordes irregulares, presencia de microcalcificaciones, aumento de la vascularización intranodular, y un nódulo con dimensiones de altura mayores que las de anchura y ausencia de un halo periférico completo (19- 21).

Últimamente, la forma de los nódulos tiroideos ha ganado importancia para el diagnóstico de patología maligna. En un estudio multicéntrico retrospectivo en el que se evaluaron un total de 849 nódulos, la presencia de un nódulo con dimensiones de altura mayores que de anchura tuvo una especificidad del 89% y un valor predictivo positivo (VPP) de 86% para diagnosticar malignidad (22). Sin embargo, no hay suficiente evidencia que demuestre que el incremento del tamaño nodular sea un factor de riesgo de malignidad. Los resultados entre los diversos estudios son discordantes. En algunos

estudios no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al tamaño de los nódulos benignos y malignos(23, 24), mientras que en otros el aumento del tamaño nodular ha sido claramente un factor predictor de riesgo (25). Asimismo, algunos estudios apuntan que puede haber un punto de corte del tamaño nodular a partir del cual puede aumentar el riesgo de malignidad tiroideo, no aumentando de forma progresiva el riesgo de cáncer a partir de ese tamaño (26). Por otra parte, el tamaño nodular sí que se ha relacionado como factor predictivo de riesgo de invasión extracapsular (27). En cuanto a la variación del tamaño con el tiempo, parece que el aumento del tamaño de una masa siempre ha estado ligada con la aparición de carcinogénesis. En cambio, se ha visto como los nódulos benignos pueden aumentar de tamaño con el tiempo y hasta el 90% de los mismos han alcanzado un crecimiento del 15% en volumen en un seguimiento a 5 años (28).

Tampoco el hallazgo de multinodularidad (la presencia de dos o más nódulos tiroideos, cada uno de ellos mayor de 1 cm) indica más riesgo de malignidad (29). El riesgo de cáncer está presente igualmente si el paciente tiene un único nódulo o varios nódulos mayores de 1 cm (29).

La presencia de microcalcificaciones es un indicador de cáncer tiroideo muy específico. En concreto representan los cuerpos de Psamona que se hallan en el estudio anatomopatológico del cáncer papilar de tiroides (30). De 1431 nódulos evaluados en un estudio, siendo en el 91,1% de los nódulos evaluados malignos, las calcificaciones fueron detectadas en el 40,2% de los nódulos malignos y en el 22,2% de los benignos. El patrón más frecuente de calcificación encontrado en los nódulos malignos corresponde al de microcalcificación (OR= 3,5; IC 95%= 1,6-7,7; p=0,001) (30).

La presencia de márgenes irregulares es un signo ecográfico predictor de malignidad, con una E del 91,8% y un VPP del 81,3% (22). Asimismo hasta el 24% de los cánceres papilares pueden tener un halo completo o incompleto (31,32). Aunque la existencia de un halo alrededor del nódulo es un hallazgo sugestivo de benignidad con una especificidad del 95% (33), también nos podemos encontrar con que más de la mitad de los nódulos benignos carecen de halo (34).

Otra de las características de los nódulos a evaluar es la vascularización nodular mediante la función Doppler color del ecógrafo. Los nódulos tiroideos malignos pueden mostrar una hipervascularización con predominio del flujo central (35). No obstante, hasta el 30% de los nódulos benignos pueden mostrar ese patrón de vascularización central (20) por lo que la existencia de hipervascularización central no es específico de malignidad. El patrón de flujo perinodular, siendo característica principal de los nódulos benignos, también se puede observar hasta en el 22% de los nódulos malignos (31). Por lo tanto, el patrón de vascularización con el Doppler no ayuda a diferenciar los nódulos benignos de los malignos (22, 36).

La presencia de adenopatías cervicales es un claro signo de malignidad. La ecografía tiroidea es muy útil para evaluar la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, al tener predilección el cáncer de tiroides por extenderse hacia los ganglios que se encuentran en los compartimentos central y lateral del cuello (37). En 1995, Antonelli et al. (38) propusieron los criterios para definir la metástasis del ganglio linfático: tamaño mayor de 1 cm; patrón heterogéneo; apariencia irregular; calcificaciones internas e incluso quistes; forma circular con un diámetro

anteroposterior mayor. Sin embargo, la precisión de la ecografía tiroidea para diagnosticar adenopatías es limitada debido a su baja sensibilidad (39)

Cómo se puede observar, son varios los signos ecográficos que se han relacionado con riesgo de malignidad, pero ninguno de ellos es claramente predictor de malignidad. El hallazgo de hipoecogenicidad, márgenes irregulares, microcalcificaciones y un nódulo de dimensiones más altas que largas son claramente factores predictores de malignidad del nódulo tiroideo (21), con especificidades en torno al 83- 95% (22), pero la sensibilidad de estos signos se encuentra en torno al 55% (23). Se ha intentado determinar si la reunión de varios signos puede aumentar la capacidad predictiva de la ecografía tiroidea. El *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) fue definido por el grupo de trabajo de Horvath et al.(40). Este sistema está basado en el sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) definido por el Colegio Americano de Radiología (41) y estratifica el riesgo de malignidad nodular tiroidea en base a diez signos ecográficos. Al igual que BI-RADS, TIRADS se desarrolló para ayudar a estandarizar los informes ecográficos y ayudar en la selección de pacientes a los que se tendrían que somete a PAAF tiroidea. Kwak et al. (42) desarrollaron una modificación del sistema TIRADS diseñado por Horvath et al. (40) debido a la complejidad del primero. Se demostró cómo el riesgo de malignidad del nódulo tiroideo aumentaba en relación con el número de signos ecográficos predictores de malignidad: nódulo sólido, hipoecogenicidad, márgenes irregulares, microcalcificaciones, nódulo de mayor altura que anchura. Como consecuencia se crearon las siguientes categorías de estratificación del riesgo del nódulo tiroideo: TIRADS 2 (Benigno), TIRADS 3 (no sospecha de malignidad), 4a (un signo ecográfico sospechoso), 4b (dos signos sospechosos de malignidad), 4c (tres ó cuatro signos de

malignidad) y 5 (cinco signos sospechosos de malignidad). Otros estudios han corroborado cómo este sistema es útil en la valoración de la patología nodular tiroidea, sobre todo, en aquellos casos en los que la citología tiroidea muestra resultados indeterminados o de riesgo de malignidad intermedio (43, 44). No obstante, hacen falta más estudios realizados prospectivamente en diferentes instituciones para validar el sistema y finalmente evaluar su coste-efectividad.

La falta de unanimidad en el uso de la terminología, la variabilidad de la muestra de población empleada en los estudios, el uso de diferentes ecógrafos y la variabilidad de la experiencia de los radiólogos que interpretan los estudios, muestran resultados variables en cuanto a la precisión diagnóstica de esos signos (45- 48). Por ello mismo, es importante evaluar la capacidad predictora de malignidad de las ecografías tiroideas realizadas en cada centro, dado que es extremadamente útil en la evaluación de la patología nodular tiroidea.

1.3.2 La gammagrafía tiroidea

Dado que el yodo tiene un papel primordial en la fisiopatología de la glándula tiroidea, el yodo o los análogos de yodo son adecuados para la realización de la gammagrafía tiroidea. Esta prueba se base en la capacidad que tiene el tiroides de concentrar yodo para la fabricación de hormonas tiroideas, a partir de la captación de yodo a través del transportador sodio/yodo (NIS). El tecnecio-99m se utiliza como trazador en la realización de la gammagrafía tiroidea. Se administra intravenosamente, siendo su vida media de 6 horas. A los 15 minutos de haber administrado el trazador, la captación del mismo por parte del tiroides aumenta, mostrando *un plateau* a los 30 minutos. Los dos lóbulos tiroideos aparecen como dos columnas elípticas ligeramente

anguladas hacia el polo inferior (49). En los años 60 y 70 la gammagrafía era la prueba más importante que se realizaba para la evaluación de los nódulos tiroideos.

La gammagrafía tiroidea posee la capacidad de valorar la función tiroidea y puede probar la presencia de tejido tiroideo autónomo, también conocido como nódulo caliente. El diagnóstico de un nódulo autónomo descarta en la gran parte de los casos la existencia de carcinoma, aunque hasta el 10,3% de los casos pueden estar asociados a cáncer en el caso de adenoma autónomo y de hasta el 15% en el caso de enfermedad Graves- Basedow (50). En la mayoría de los casos, el cáncer de tiroides aparece representado gammagráficamente como un nódulo frío. La base fisiopatológica que nos explica este hallazgo es la disminución de la expresión de NIS en las células foliculares tiroideas, siendo hasta 1000 veces menor comparado con tejido sano, resultando así en un nódulo hipofuncionante. El riesgo asociado de cáncer en nódulos fríos puede estar situado entre el 10 y el 20% (51).

Su capacidad diagnóstica dentro de la nodularidad tiroidea es limitada, dado que en el caso de hallarnos ante un nódulo frío su sensibilidad es del 80% y su especificidad es del 20% (52). Además, la resolución de la gammagrafía puede ser limitada y pueden detectarse nódulos hipofuncionantes mayores de 2 cm, no pudiéndose diagnosticar los casos de microcarcinoma (53).

1.3.3 Otras pruebas de imagen

Otras pruebas de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), no se consideran de interés en la evaluación del nódulo tiroideo dado que no la ecografía cervical aporta signos más sensibles de

benignidad y malignidad. Tan sólo estarían indicadas en la evaluación del bocio intratorácico como valoración de la extensión más precisa del bocio previa a la extirpación quirúrgica (16).

Desde la introducción del marcador del 18-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (^{18}F -FDG) en la realización de la tomografía por emisión de positrones (PET) y del ^{18}F -FDG PET/TAC en la clínica práctica se ha incrementado la detección de incidentalomas tiroideos. La incidencia detectada por ambas técnicas se estima en un 2,46% (IC 95%= 1,68- 3,39%). De estos casos, la incidencia de cáncer tiroideo es del 34,6% (IC 95%= 29,3– 40,2%) (54). Esto muestra, que aunque la incidencia de incidentaloma tiroideo detectado por PET y PET/TAC es baja se llega a detectar cáncer tiroideo hasta en un tercio de los pacientes. El valor de su importancia diagnóstica reside en su sensibilidad (77-100%) y valor predictivo negativo (VPN) (75- 100%) (54). Su rol diagnóstico en la enfermedad nodular tiroidea sigue sin definirse, aunque podría ser de utilidad en aquellos casos en los que la PAAF no es diagnóstica *per se* (55) y en aquellos casos de citología indeterminada (56).

El uso de PET/TAC se está incrementando en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides. Su uso está avalado en aquellos casos en los que hay sospecha de recidiva o enfermedad residual y el rastreo corporal total con ^{131}I es negativo.

1.3.4 Punción- aspiración con aguja fina (PAAF)

La PAAF sigue siendo el *gold standard* en la evaluación del nódulo tiroideo (18, 57). La PAAF es el método diagnóstico más sensible, específico y coste- efectivo. La fiabilidad de la PAAF depende principalmente de la experiencia del que la realiza la

prueba diagnóstica. No obstante, la proporción de falsos negativos puede variar desde el 1% al 6% debido al manejo inadecuado de la muestra en el laboratorio o a errores de interpretación (58). De este modo, es primordial que el anatomopatólogo sea altamente experimentado en citología tiroidea. Con la técnica y la interpretación de un anatomopatólogo apropiados la capacidad de la PAAF de diagnosticar malignidad se aproxima al 90% (59). Las tasas más bajas de citologías no diagnósticas se obtienen mediante realización de PAAF guiada por ecografía. Numerosos estudios han confirmado que la introducción de la PAAF tiroidea ha reducido el número de tiroidectomías innecesarias en un 25% y ha aumentado la capacidad para detectar cáncer tiroideo de un 14% hasta un 30% (18, 60).

La clasificación de los resultados de la PAAF tiroidea se consensuó en una reunión organizado por el Instituto Nacional de Cáncer Americano en Bethesda en Octubre de 2007. Acorde al sistema Bethesda los resultados de la citología tiroidea se deberían de clasificar en una de las seis categorías: I) No diagnóstica; II) Benigna; III) Atipia o lesión folicular de significado incierto; IV) Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular; V) Sospechosa de malignidad y VI) Maligna (61). El sistema Bethesda ha demostrado escasa variabilidad interobservador por lo que ha mostrado ser adecuado para clasificar la citología tiroidea (62).

Es primordial que inicialmente todas la citologías deban de ser evaluadas según el criterio de suficiencia de la muestra. Se debe descartar la existencia de sangre excesiva y que haya al menos 6 grupos de células foliculares para iniciar la evaluación para malignidad. Se estima que alrededor del 2- 20 % de los casos la muestra es no diagnóstica, pero que idealmente debería de estar limitado a menos del 10% de las

mismas para que la sensibilidad y especificidad de la prueba sea aproximadamente 94% y 98,5% respectivamente (63, 64). La proporción de citologías no diagnósticas depende de la experiencia del profesional que realiza la PAAF y del anatomopatólogo que interpreta la muestra. Además, la proporción de aspirados no diagnósticos depende del tamaño nodular, siendo el punto de corte para un aumento significativo de estos en aquellos nódulos menores de 5 mm ($p=0,007$) (65). Por esta razón, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) ha sugerido en sus guías clínicas que la PAAF no se debería realizar en aquellos nódulos ≤ 5 mm sin hallazgos de malignidad en la ecografía tiroidea debido a alto número de PAAFs no diagnósticas (16). Si una PAAF es no diagnóstica se debe repetir la prueba, obteniendo capacidad diagnóstica en el 74% de los casos aproximadamente (7). Algunos nódulos persisten sin diagnosticar, por lo que se recomienda la excisión quirúrgica debido a un riesgo de malignidad del 8- 10% (16, 60).

La rentabilidad de la PAAF tiroidea radica en su capacidad para diagnosticar benignidad, dado que en 60- 70% de las muestras obtenidas son benignas, asociadas a un riesgo de malignidad de hasta el 3%, evitando de este modo la realización de cirugía innecesaria. La probabilidad de falsos negativos es baja, pero no despreciable, siendo en algunos trabajos de hasta el 8.6% (66) por lo que los pacientes deben de ser seguidos con ecografía tiroideas seriadas cada 6- 18 meses (16). Otras guías clínicas, como la de la Asociación Británica de Tiroides, en cambio recomiendan repetir la PAAF en aquellos nódulos con citología benigna y TIRADS 3, 4 ó 5 para confirmar el diagnóstico de benignidad(67). La citohistología maligna tiene una especificidad del 90% y se considera una indicación clara para la tiroidectomía total.

A pesar de que la PAAF tiroidea es una excelente prueba diagnóstica, nos encontramos en la situación de que algunas citologías tiroideas no son fácilmente clasificadas como benignas o malignas. Estas citologías pertenecen a la tercera y cuarta categoría de la clasificación: “Atipia o lesión folicular de significado incierto” y “Neoplasia folicular”, respectivamente. A estos dos variantes se les engloba bajo el término genérico de “Citologías indeterminadas”. Estas dos categorías surgen de la imperfección inherente del análisis citológico de diferenciar algunos procesos benignos que exhiben cambios celulares modestos, de verdaderos cánceres papilares de tiroides. En la categoría “Atipia o lesión folicular de significado incierto” (AUS/FLUS), el riesgo de malignidad es menor, siendo del 5- 15%, llegando a alcanzar el 27,8% en algunas series de casos (68). Se estima que tan sólo el 7% de las muestras deberían de clasificarse acorde a esta categoría para aumentar la capacidad diagnóstica de la PAAF (61). La categoría “Neoplasia folicular” surge de la dificultad de establecer si un aumento marcado de los microfoliculos sobre el coloide tiroideo en el aspirado se debe a un adenoma folicular, a un carcinoma folicular o a la variante folicular del carcinoma papilar (61). Se ha estimado que esta modalidad citológica conlleva un riesgo de malignidad de hasta el 30% (7). La presencia creciente de un mayor número de signos de malignidad tanto ecográficos como citológicos está asociada a un aumento del riesgo de malignidad de esta categoría(69, 70). No obstante, ninguno de estos signos ha sido validado dentro de un algoritmo diagnóstico de malignidad de la “Categoría Indeterminada”.

El análisis molecular del tejido tiroideo puede ser utilizado como una herramienta potente adjunta a la visualización microscópica por parte del anatomopatólogo. Se ha detectado que hasta el 60 % de las muestras indeterminadas

están asociadas a una mutación genética conocida (mutación somática de BRAF, N-RAS, K-RAS y reordenamiento de RET/PTC1, RET/PTC3, RAS, TRK1). Concretamente, la categoría AUS/FLUS asociado a la presencia de mutación BRAF está ligada a una probabilidad de cáncer del 98,9% (71). El estudio de la expresión génica de los cánceres tiroideos mediante la utilización de microarrays puede llevar a una disminución de la necesidad de tiroidectomías diagnósticas. Una revisión retrospectiva de las tiroidectomías realizadas durante un año en un centro hospitalario demostró que el uso de microarrays en 122 citologías indeterminadas hubiera evitado la realización de tiroidectomías en el 38% de los pacientes, dado que se hubiera obtenido un diagnóstico de benignidad en esos casos (72). Resultados similares se han mostrado en otros estudios (56, 73, 74). Sin embargo, el análisis molecular y el uso de microarrays está limitado a unos pocos laboratorios especializados por su alto coste y su falta de estandarización por lo que no es posible extenderlo a la práctica clínica diaria. Además, faltaría por identificar las mutaciones somáticas presentes en el 50% de las citologías indeterminadas que demuestran ser malignas en el estudio anatomopatológico (75). Más estudios prospectivos son necesarios para determinar la utilidad de esta herramienta molecular (76).

Los nódulos tiroideos representan un desafío desde el punto de vista diagnóstico, principalmente por la necesidad de identificar a los nódulos malignos y evitar tiroidectomías innecesarias en el caso de nódulos benignos. Las guías clínicas vigentes de la ATA (16) establecen realizar en los casos de una citología categoría III ó IV una hemitiroidectomía o tiroidectomía total , con el objeto de analizar la pieza quirúrgica y establecer realmente el grado de malignidad. Estas recomendaciones se sustentan en el riesgo de malignidad de hasta el 30% que conllevan ambas y la ausencia de hallazgos

claramente específicos de malignidad, tanto en las pruebas de imagen como en la bioquímica que nos orienten hacia un diagnóstico cierto (77 , 78). No obstante, habrá un alto número de casos en los que se hallará patología benigna, siendo entonces la cirugía tiroidea innecesaria y exponiendo a los pacientes hasta un riesgo de 10% de complicaciones posquirúrgicas (79, 80). Es primordial realizar un diagnóstico más exacto de la citología tiroidea, disminuyendo la cantidad de citologías indeterminadas reportadas y asimismo aumentando la eficacia de la ecografía tiroidea para detectar malignidad. Es necesaria más evidencia que nos aporte datos para la construcción de un modelo diagnóstico que nos permita establecer el riesgo de malignidad de cada una de las citologías dentro de las categorías III y IV de Bethesda.

1.3.5 Función tiroidea

Todos los pacientes con un nódulo tiroideo deben tener realizada una función tiroidea, para excluir la existencia de un hipertiroidismo clínico o subclínico que podría estar relacionada con la existencia de un nódulo tiroideo autónomo, benigno en la mayor parte de las ocasiones (81).

La mayoría de los nódulos tiroideos autónomos son neoplasias benignas foliculares. No obstante, la existencia de un nódulo autónomo tiroideo no descarta con total seguridad la posibilidad de malignidad. En la mayoría de los casos corresponden a carcinomas papilares y en menor medida, carcinomas foliculares y de células de Hürthle (82). Asimismo, hay casos en los que el nódulo hiperfuncionante tiroideo puede corresponder a una metástasis de carcinoma de células renales claras (83, 84). La probabilidad de que un nódulo hiperfuncionante esté asociado con malignidad varía entre el 1- 10,3% (85- 91). Se ha hipotetizado que la combinación de dos mutaciones a

nivel del receptor de TSH (G12C Ki-RAS y codón 3 620) (92) determinarían la activación del receptor de TSH con la consiguiente hiperfunción del nódulo tiroideo. Otras mutaciones activadores del receptor de TSH se han asociado con la presencia de nódulo tiroideo autónomo y cáncer tiroideo (M453T, I486F, L512R, F631I, T632A, T632I, D633H y D633Y) (82).

Por otro lado, la prevalencia de carcinoma tiroideo en pacientes con enfermedad de Graves- Basedow se mantiene controvertida, variando entre 0,5 y 15% en los diversos estudios (82). Estas diferencias se deben a que no todos los sujetos con enfermedad de Graves- Basedow no siempre se someten a una tiroidectomía total o PAAF, por lo que es difícil conocer la incidencia real de cáncer tiroideo en esta entidad. Sin embargo, se ha constatado en un análisis de la base de datos taiwanesa nacional un mayor riesgo de desarrollar cáncer tiroideo (HR= 16) en los tres primeros años del diagnóstico (93) entre 5.025 nuevos pacientes diagnosticados con enfermedad de Graves vs. sujetos sanos.

La razón por la que la enfermedad de Graves-Basedow estaría relacionada con un aumento de la frecuencia de cáncer tiroideo sería por la presencia de los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSAbs). Estos anticuerpos tienen una actividad agonista intensa con el receptor de hormona tiroestimulante (TSH) de las células normales y neoplásicas tiroideas, resultando en una estimulación del receptor mediada por anticuerpo. La estimulación del receptor de TSH conlleva a la secreción de hormona tiroidea independientemente de la actividad del eje hipotálamo-hipofiso- tiroideo. Además, los TSAbs pueden que usen los mismos mecanismos que TSH para activación

del crecimiento celular a nivel tiroideo, dando lugar a la aparición de una neoplasia (94).

Además, aquellos sujetos que presentan nódulos tiroideos en el contexto de la enfermedad de Graves- Basedow presentan más prevalencia de cáncer tiroideo (95). Kraimps et al. (96) elaboró un estudio multicéntrico de 557 pacientes con enfermedad de Graves- Basedow sometidos a tiroidectomía total. La incidencia de cáncer tiroideo fue del 3,8%. La incidencia fue mayor (15%) en aquellos casos que presentaban un nódulo. Pacini et al. (97) obtuvo una incidencia incluso mayor (22.2%). Debido a los resultados de la evidencia, en las guías publicadas por la ATA (98) se recomienda realizar el estudio pertinente en aquellos nódulos mayores de 1-1,5cm o aquellos nódulos normofuncionantes o hipofuncionantes antes de realizar el tratamiento con yodo radiactivo.

Como conclusión principal en la enfermedad de Graves- Basedow podemos decir que los pacientes no están exentos de menor riesgo de cáncer tiroideo que la población general, y que el diagnóstico de hipertiroidismo no nos asegura la nula probabilidad de diagnosticar un cáncer tiroideo en el futuro.

1.3.5.1 Importancia de la TSH plasmática

La TSH es uno de los más conocidos factores de crecimiento del tejido tiroideo y podría estar relacionado con el desarrollo de cáncer tiroideo. Después de unirse a su receptor de membrana en la célula folicular tiroidea, la TSH produce la estimulación de vías de producción de adenosín monofosfato cíclico y de inositol y diacilglicerol,

modulando la expresión génica tiroidea, promoviendo de este modo la proliferación de células tiroideas para aumentar la eficacia de la producción de hormonas tiroideas (99-101). El cáncer de tiroides expresa los receptores para TSH en la membrana celular y responde al estímulo con TSH aumentando la expresión de varias proteínas específicas de tiroides como la tiroglobulina y aumentando la velocidad de crecimiento celular (102).

Modelos experimentales en animales han mostrado que la estimulación continua de TSH en ratones en una dieta baja en yodo, conlleva a la hiperplasia y eventual desarrollo de cáncer (102, 103). En humanos el cáncer de tiroides sigue manteniendo la capacidad de responder a la estimulación de TSH. La supresión de TSH bajo los efectos del tratamiento con hormona tiroidea se ha utilizado como tratamiento de base para aquellos pacientes con cáncer tiroideo, dado que se ha encontrado una fuerte asociación entre las concentraciones de TSH y el riesgo de recurrencia y mortalidad del cáncer tiroideo (104). Además, la administración de TSH recombinante en 2 pacientes con cáncer tiroideo dio lugar al crecimiento local de la masa tumoral de probable etiología inflamatoria, confirmado por técnicas de imagen (105).

Como los niveles de TSH están implicados en la recurrencia y mortalidad del cáncer tiroideo, una teoría valorando la posibilidad de que hubiera una relación entre los valores de TSH y la aparición de cáncer tiroideo ha emergido. En los últimos años han sido cada vez más los estudios que han mostrando la evidencia de que hay más riesgo de cáncer tiroideo con un incremento gradual de los niveles preoperatorios de TSH, incluso cuando ésta se sitúa dentro del rango de referencia normal para población general (106- 110). Haymart et al. (106) demostró que los niveles preoperatorios de

TSH fueron significativamente mayores en pacientes con malignidad vs. benignidad (2,5 mIU/l +/- 0,3 vs. 1,6 mIU/l +/- 0,1; $p=0,0001$) (107). Del mismo modo, Jonklaas et al. (107) estableció que los pacientes que obtuvieron el diagnóstico anatomopatológico de malignidad tiroidea obtuvieron niveles de TSH dentro del rango de la normalidad, mayores que aquellos con diagnóstico de benignidad (TSH media =1,50mIU/L, IC 95%=1,22–1,78mIU/L; TSH media=1,01mIU/L, IC 95%= 0,84– 1,18 mIU/L, respectivamente). Es más, aquellos con niveles de TSH en los tres cuartiles superiores de la normalidad obtuvieron más riesgo de malignidad comparados con los tuvieron niveles de TSH en el cuartil inferior (OR= 8,7; IC 95%=2,2–33,7)(108). Así pues la TSH ha demostrado ser un predictor independiente de malignidad comportándose como una variable continua (108, 111- 114), pero sólo en aquellos casos en los que los nódulos tiroideos corresponden a un tamaño igual o mayor a 1 cm, indicando que es poco probable que la TSH estuviera involucrada en el proceso de oncogénesis *de novo* pero sí en la progresión de cánceres preexistentes con tamaño mayores de 1 cm (114-116). Por lo tanto, la medición de la TSH no jugaría un papel esencial en el proceso diagnóstico del nódulo tiroideo subcentimétrico, aunque sí que se ha observado que en estos casos la concentración de TSH es mayor respecto a la de los nódulos benignos (109)

Asimismo, los valores de TSH también se han relacionado con la capacidad de predecir el estadio avanzado de la enfermedad maligna tiroidea (Media geométrica de TSH en estadio III/IV = 1,48 vs. 1,02 mU/L para estadios I/II; $p = 0,006$) (117). Hay claramente más evidencia en la literatura científica que muestra como los niveles crecientes de TSH están asociados con malignidad tiroidea y con la agresividad extratiroidea del cáncer. No obstante, hay estudios que no muestran asociación alguna

entre los niveles de TSH con la agresividad tumoral tiroidea (118). Sin embargo, en un reciente metaanálisis en el que se analizaron datos de un total de 5786 sujetos con cáncer tiroideos se observó como la OR para cáncer tiroideo era de 1,16(IC 95%=1,12-1,21) por cada incremento de 1 mUI/l cuando los niveles de TSH eran iguales o mayores de 1 mU/l, indicando como los niveles crecientes de TSH están asociados con un riesgo mayor de cáncer (119). Los mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar estos hallazgos no están del todo claros, dado que no hay evidencia que muestre la capacidad oncogénica de la TSH en el proceso de carcinogénesis tiroideo. Es concebible pensar que los niveles de TSH puedan ser una herramienta útil en la estratificación de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo. La pregunta que surge es qué papel juega en el algoritmo de diagnóstico de malignidad del nódulo tiroideo y si realmente nos podría ayudar a discernir aquellos individuos que se podrían beneficiar de una tiroidectomía total sin demorar más el tratamiento quirúrgico de un probable cáncer tiroideo (106,107,111).

1.4 Consecuencias tras la realización de una tiroidectomía total: disfunción tiroidea.

1.4.1 La importancia de tratar adecuadamente la disfunción tiroidea.

El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo primario es la normalización de la función tiroidea. Para realizar el ajuste del tratamiento con hormona tiroidea hay que determinar los niveles de TSH, manteniéndolos dentro del rango de normalidad.

El estudio *National Health and Nutrition Examination Survey III*(NHANES III) fue un estudio diseñado con el objetivo de dar a conocer el estado de salud y nutricional

de la población extrahospitalaria de USA. De acuerdo al estudio NHANES III, el límite superior de la normalidad de TSH se ha establecido en 4,5 mIU/L y el límite inferior de la normalidad en 0,4 mIU/l (120). El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico primario se establecería a partir de cifras de TSH superiores a 4,5 mIU/L, con niveles de hormona tetrayodotironina libre (T4L) dentro del rango de normalidad; el diagnóstico de hipotiroidismo clínico primario se realizaría con cifras de TSH mayores de 10 mIU/l y niveles de T4L disminuidos. Por otro lado, el diagnóstico de hipertiroidismo primario clínico se realizaría ante unos niveles de TSH menores a 0,4 mIU/l con niveles de T4L aumentados, reservándose el diagnóstico de hipertiroidismo primario subclínico para aquellos casos en los que se mantiene la concentración de hormona tiroidea libre dentro del intervalo de normalidad.

Es importante realizar un tratamiento adecuado con hormona tiroidea en aquellos sujetos a los que se ha sometido a tiroidectomía total por patología tiroidea no maligna, debido a la subsecuente aparición de disfunción tiroidea. La supradosificación de hormona tiroidea puede producir hipertiroidismo subclínico con el riesgo incrementado de fibrilación auricular, sobre todo en aquellas personas mayores de 65 años (HR= 1,98, IC 95%=1,29- 3,03) (121) y de insuficiencia cardíaca (HR= 3,27; IC 95%=1,52- 7,02, $p<0.05$) (122). Esto es debido al efecto cronotrópico e inotrópico sobre el corazón del exceso de hormonas tiroideas (121,122). Asimismo, el hipertiroidismo subclínico está relacionado con la aparición de densidad mineral reducida a expensas del hueso cortical, especialmente en mujeres posmenopáusicas (123).

El infratratamiento con hormona tiroidea puede desembocar en la patología contraria, hipotiroidismo primario, la cual tampoco está exenta de riesgos a largo plazo.

El hipotiroidismo primario clínico está claramente asociado con un aumento tanto de la mortalidad como de los eventos cardiovasculares (HR= 1,86; IC 95%= 1,22- 2,82; HR= 1,54; IC 95%= 1,07- 2,23; respectivamente). Asimismo, la deficiencia subclínica con niveles de TSH>7 mIU/l está asociada con un incremento de la mortalidad cardiovascular (HR= 1,53; IC 95%=1,13- 2,07). Esta asociación persiste después del ajuste por los tradicionales factores de riesgo como la edad, sexo y enfermedad cardiovascular previa (124). Entre los mecanismos fisiopatológicos que explicarían el porqué se produce esta asociación se encontraría el aumento de la rigidez arterial, la disfunción endotelial, aumento de la aterosclerosis y la alteración de la coagulabilidad evidenciada en pacientes con hipotiroidismo subclínico (125- 127). Otros mecanismos potenciales serían los niveles aumentados de colesterol encontrados en esta población, conocido factor de riesgo cardiovascular. Asimismo, el tratamiento con hormona tiroidea disminuye los niveles de Colesterol total y colesterol Ldl (128), por lo que el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea podría contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular en estos pacientes (127).

1.4.2 Factores predictivos de la necesidad de hormona tiroidea.

El tratamiento con hormona tiroidea es la clave para prevenir la aparición de disfunción tiroidea en aquellos sujetos que se han sometido a una tiroidectomía total debido a enfermedad tiroidea no maligna. Sin embargo, algunos pacientes requieren de varios ajustes de dosis antes de obtener una determinación de TSH que se encuentre dentro del rango de normalidad. Los requerimientos de hormona tiroidea se han relacionado con varios factores como pueden ser la edad, el sexo, el peso actual, el peso ideal y la masa corporal magra determinada por densitometría ósea (129, 130).

El sexo del paciente puede determinar variaciones en los requerimientos de hormona tiroidea. Utilizando el peso ideal en el cálculo, mujeres tanto pre como postmenopáusicas han mostrado requerir 2,34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por día de hormona tiroidea vs. 1,73 $\mu\text{g}/\text{kg}$ día en hombres (131), siendo estos requerimiento menores cuando se utiliza el peso real. Este efecto del peso ideal en la dosis de hormona tiroidea requerida sugiere que el metabolismo de la hormona tiroidea se produce principalmente en la masa magra y no en el tejido adiposo. Como la proporción de masa magra es diferente entre sexos, sugiere que puede haber otros factores asociados al género que hicieran incrementar la requerimientos de homona en mujeres (132).

El efecto que tienen la contracepción oral en la función tiroidea es la de aumentar las concentraciones totales de hormona tiroidea, sin afectar la concentración de hormona tiroidea libre ni de TSH (133). Estas diferencias entre sexos no ha sido corroborada por otros estudios (134), aunque sí que han persistido las diferencias de dosificación en dependencia de la existencia o no de sobrepeso, lo que apoyaría la hipótesis anterior.

Respecto de otros factores como la edad, los requerimientos de hormona tiroidea en pacientes con una edad media de 75,7 años fueron menores que en aquellos pacientes de menor edad (edad media =48,1 años) (130). Claramente, la dosis de hormona tiroidea por kg de peso está relacionada inversamente con la edad y el peso corporal total. Esto podría estar relacionado con una diferencia de la masa magra corporal de los individuos añosos respecto de los más jóvenes (135). Así pues, los requerimientos de hormona tiroidea parecen correlacionarse mejor con la masa magra corporal que con el peso real (136) a pesar de que está universalmente aceptado una dosis de reemplazo de hormona

tiroidea basada en el peso real en kg del individuo ($1,6 \mu\text{g}/\text{kg}$ por día) (137). No obstante, hay estudios que continúan avalando el uso del peso real, dada la correlación similar entre la dosificación de hormona tiroidea y el peso del sujeto y la determinada con la masa magra corporal (136).

A pesar de las discrepancias entre los diversos estudios, tanto la edad, peso corporal como el sexo parecen determinantes de la dosificación de hormona tiroidea en los individuos sometidos a tiroidectomía. Es esencial definir una fórmula que nos permita incluir estas variables para aumentar la eficiencia en el tratamiento tras una tiroidectomía total.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

- Correlacionar los resultados de la PAAF tiroidea con los hallazgos quirúrgicos encontrados en tiroidectomías realizadas en una serie de pacientes de un hospital universitario.
- Estimar la capacidad de predecir malignidad del nódulos tiroideo de la citología indeterminada.
- Evaluar la capacidad predictiva de malignidad de diferentes factores clínicos, analíticos y referentes a las pruebas de imagen del nódulo tiroideo.
- Estudiar la asociación entre los niveles preoperatorios de TSH y Cáncer diferenciado de tiroides.

2.2 Objetivos secundarios

- Identificar las variables determinantes de las necesidades de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos
- Construir una fórmula que permita ajustar de forma precisa el tratamiento con hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Material y métodos

Se plantean dos tipos de estudios con dos poblaciones diferentes. En primer lugar, se definió un estudio para el estudio de las variables predictoras de cáncer de tiroides. Para ello se diseñó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a pacientes a los que se les había realizado una tiroidectomía total o lobectomía entre los años 2000 y 2010 y al menos una PAAF tiroidea preoperatoria. El muestreo de pacientes se realiza de modo sistemático y sucesivo, con inclusión de los pacientes a medida que iban llegando a la consulta de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

En segundo lugar, se definió un estudio para determinar las variables predictoras de dosis sustitutiva de hormona tiroidea. Para ello se elaboró un estudio transversal en el que se incluyeron a todos aquellos pacientes a los que se les había realizado una tiroidectomía total por enfermedad tiroidea no maligna y se encontraban en dosis sustitutiva de hormona tiroidea adecuada, establecido por los valores de TSH. Asimismo el muestreo de pacientes se realizó de modo sistemático y sucesivo, incluyendo a los pacientes a medida que iban llegando a la consulta de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que habían obtenido diagnóstico anatomopatológico final de malignidad y sin criterios de remisión, dado que la dosis de hormona tiroidea en estos pacientes deben ser supresoras de TSH y no sustitutivas de hormona tiroidea. Sin embargo, se incluyeron a aquellos cánceres tiroideos de bajo riesgo que estaban en remisión y en los que no estaba indicada por lo tanto la supresión de TSH. Del mismo modo, se excluyeron a aquellos pacientes cuyos valores de TSH no se encontraban en el rango de normalidad de nuestro laboratorio.

3.1.1 Variables

- Variables clínicas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), dosis de hormona tiroidea, causa del hipotiroidismo.
- Variables bioquímicas: TSH, T4 libre, anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina.
- Variables referentes a la ecografía tiroidea: número de nódulos, tamaño. Características ecográficas de los nódulos respecto a su ecogenicidad, presencia de microcalcificaciones y adenopatías.

En cuanto a la ecogenicidad del nódulo, éste se clasificará de acuerdo a la siguiente clasificación:

- 1) Sólido: hipoecoico, isoecoico, hiperecoico.
 - 2) Quiste
 - 3) Mixto.
- Variables referentes a la gammagrafía: nódulo isocaptante, hipercaptante, normocaptante.
 - Variables referentes a la PAAF tiroidea. Se clasificaron los diagnósticos anatómo-patológicos en las diferentes categorías de Bethesda con la ayuda de un anatomopatólogo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Se realizó una mínima modificación a la clasificación. En nuestro estudio los resultados de la citología tiroidea se agruparon en 5 de las 6 categorías del sistema Bethesda, agrupando la categoría 4 de *Neoplasia folicular* dentro de la categoría 5 de *Sospecha de malignidad*.
 - 1) Categoría I de Bethesda: No diagnóstica
 - 2) Categoría II de Bethesda: Benigna

- 3) Categoría III de Bethesda: Atipia o lesión folicular de significado incierto (AUS/FLUS).
 - 4) Categoría IV y V de Bethesda: Neoplasia folicular.
 - 5) Categoría VI de Bethesda: Maligna
- Variables referentes al resultado anatomopatológico final (biopsia quirúrgica):
 - 1) Benigno
 - 2) Maligno

3.1.2 Métodos estadísticos

- Descripción de caracteres cuantitativos mediante media y desviación estándar o mediana. Descripción de caracteres cualitativos mediante distribución de frecuencias.
- Se compararon las características de los pacientes según diagnóstico de benignidad o malignidad mediante prueba no paramétrica de Mann-Whitney (cuantitativas) o Chi cuadrado (cualitativas).
- El riesgo de cada variable sobre la aparición de un diagnóstico anatomopatológico de malignidad se evaluó mediante la odds ratio (OR) con determinación del intervalo de confianza (IC) del 95%. Asimismo se evaluó la capacidad predictiva de cada una de las variables para diagnóstico de cáncer tiroideo mediante curvas ROC.
- En cuanto a la variable PAAF se han definido cinco umbrales como norma de decisión para realizar la tiroidectomía y determinar así la capacidad predictiva

de cada uno de los umbrales. En los umbrales 1, 2 y 3 se han excluido los pacientes en los que la PAAF fue no diagnóstica: en el umbral 1 se decidió intervenir la citología maligna, la sospechosa de neoplasia de células foliculares o de células de Hürthle y la atipia de significado incierto; en el umbral 2 se incluyeron en la opción quirúrgica a aquellos que habían obtenido citología maligna o sospechosa de neoplasia folicular; en el umbral 3 tan sólo se determina que hay que realizar una tiroidectomía a aquellos con citología maligna. En los umbrales 4 y 5 se incluyen las PAAFs no diagnósticas, con lo que se analiza el total de la muestra: en el umbral 4 se decide intervenir a aquellos cuya citología es maligna, sospechosa de neoplasia folicular o atipia de significado incierto mientras que en el umbral 5 se decide cirugía, además de en los anteriores (umbral 4), en los que tienen PAAF no diagnóstica.

- Determinar la asociación entre cifras de TSH y riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos. Se clasificaron los sujetos en dos grupos según los valores de TSH, con punto de corte en la mediana. Se evaluó la importancia de la TSH considerada de modo cuantitativo y cualitativo con el punto de corte anterior.
- Construcción de un modelo de regresión logística multivariante, mediante procedimiento de exclusión secuencial, para evaluar qué variables eran capaces de predecir de modo independiente la aparición de un diagnóstico anatomopatológico de malignidad. La única variable significativa en este modelo fue la PAAF. Dado que es ampliamente reconocido que es la herramienta diagnóstica más potente para discriminar el riesgo de malignidad, se procedió a evaluar el resto tras excluirla de los modelos.

- Construcción de un modelo de regresión logística multivariante, mediante procedimiento de exclusión secuencial, para evaluar qué variables, más allá de la PAAF, eran capaces de predecir de modo independiente la aparición de un diagnóstico anatomopatológico de malignidad. Se utilizó como variable dependiente el diagnóstico anatomopatológico final y como variables predictoras, además de la TSH, las variables clínicas, gammagráficas, ecográficas y de PAAF.
- Evaluación de la capacidad discriminativa de la TSH sobre el riesgo de malignidad más allá de la norma de decisión para intervenir basándonos en el resultado de la PAAF. Para ello se consideró la situación que aportaba la máxima sensibilidad pero la menor especificidad, el umbral 5. La capacidad de discriminación se evaluó mediante la mejora de discriminación integrada (IDI).
- Identificar las variables determinantes de las necesidades de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos y construir una fórmula que permita ajustar de forma precisa el tratamiento con hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Se utilizará como variable dependiente la dosis de hormona tiroidea y como variables predictoras la edad, sexo, peso, IMC, y la eventual utilización de anticonceptivos orales. La construcción de una fórmula se realizará mediante regresión lineal, manteniendo en la misma las variables que sean significativas.
- Para todos los objetivos se considerarán significativos los valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Descripción inicial de la población

Nuestra población de estudio fueron 100 pacientes que cumplían el criterio principal de haberseles realizado una tiroidectomía total o lobectomía entre los años 2000 y 2010 y al menos una PAAF tiroidea preoperatoria. La edad media de nuestra población fue de 49,84 años (SD 12,75) con una edad mínima de 22 años y un máximo de 73 años. 83 eran mujeres (83%) y 17 hombres (17%). La media del diámetro mayor de los nódulos fue de 29,76 mm (SD 14,91), siendo el más pequeño de 4 mm y el máximo de 68 mm.

En la exploración física realizada por primera vez en la consulta de endocrinología, 4 pacientes no presentaron nódulo tiroideo a la palpación (4%), 15 pacientes (15%) presentaron un nódulo menor de 1 cm, 42 presentaron un nódulo mayor de 1 cm (42%), mientras que 39 pacientes mostraron bocio simple o bocio multinodular a la palpación (39%) (Figura 1).

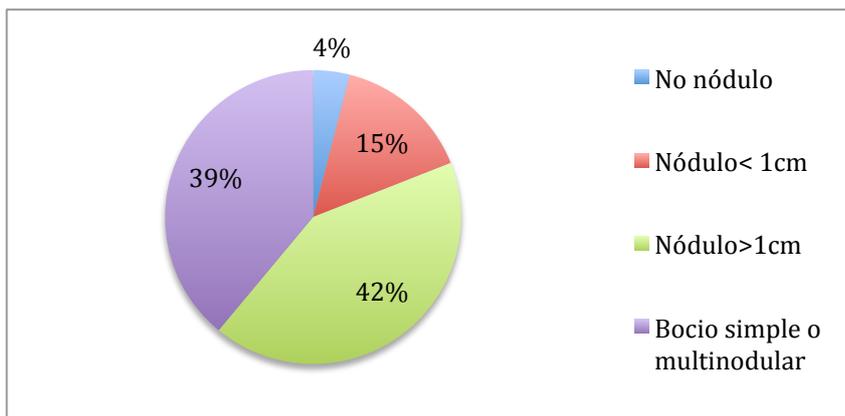


Figura 1: Distribución de los hallazgos de la exploración física

A 43 pacientes (43%) se les practicó una hemitiroidectomía y a 57 (57%) una tiroidectomía total (Figura 2).

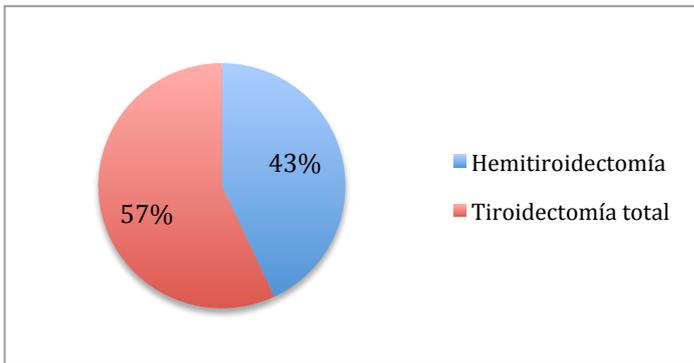


Figura 2: Tipo de intervención realizada

La edad media de los sujetos que fueron diagnosticados de benignidad fue de 49,86 años (SD 12,22). En el caso de los sujetos con nódulos malignos fue de 49,72 (SD 15,32). El tamaño medio de los nódulos benignos fue de 29,24 mm (SD 14,68), siendo el de los malignos de 31,82 mm (SD 16,08). El valor inicial de TSH fue de 1,68 mIU/L (SD 2,08) en el caso de benignidad, y de 2,12 mIU/L (SD 1,52) en los sujetos con nódulos malignos. La mediana del valor de TSH fue de 1,32 mIU/L. Después de realizar el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica 81 sujetos recibieron finalmente el diagnóstico de benignidad (81%) y 19 (19%) diagnóstico de malignidad (Figuras 3 y 4).

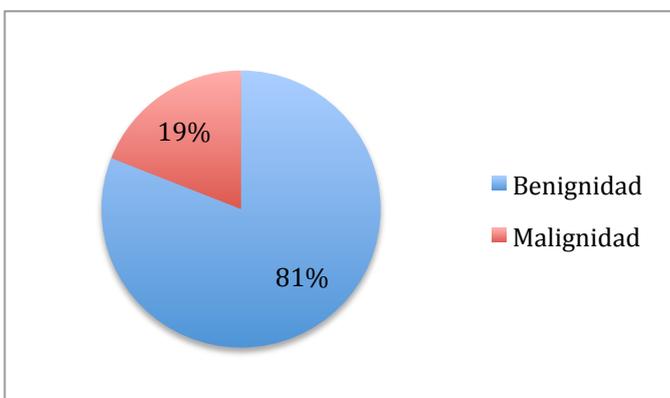


Figura 3: Diagnóstico anatomopatológico final

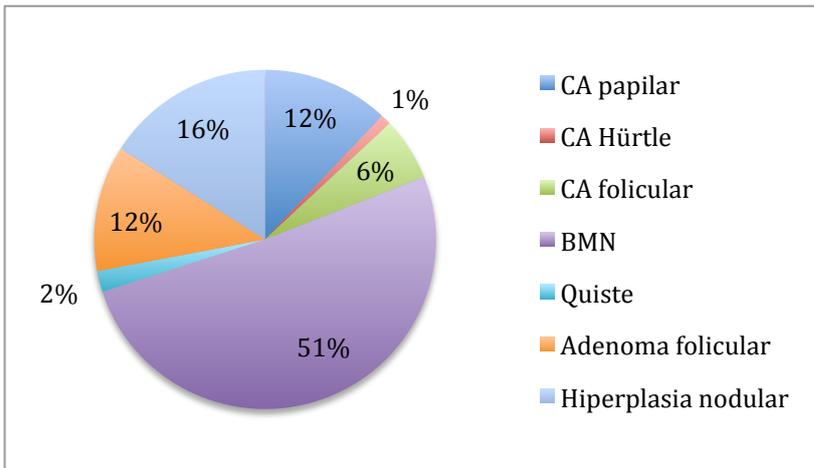


Figura 4: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos

El diagnóstico más frecuente de benignidad fue el de BMN en el 51% del total de pacientes estudiados. 12 de los casos (12%) obtuvieron el diagnóstico de adenoma folicular. La patología maligna más diagnosticada fue la de cáncer papilar de tiroides en 12 casos del total (12%). El segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado fue el folicular (6%). Tan sólo 1 caso correspondió a cáncer de células de Hürtle (1%). En las figuras 5 y 6 se pueden ver la distribución de frecuencias de los diagnósticos de benignidad en la población que recibió el diagnóstico AP final de benignidad y lo correspondiente en la población que recibió el diagnóstico AP de malignidad.

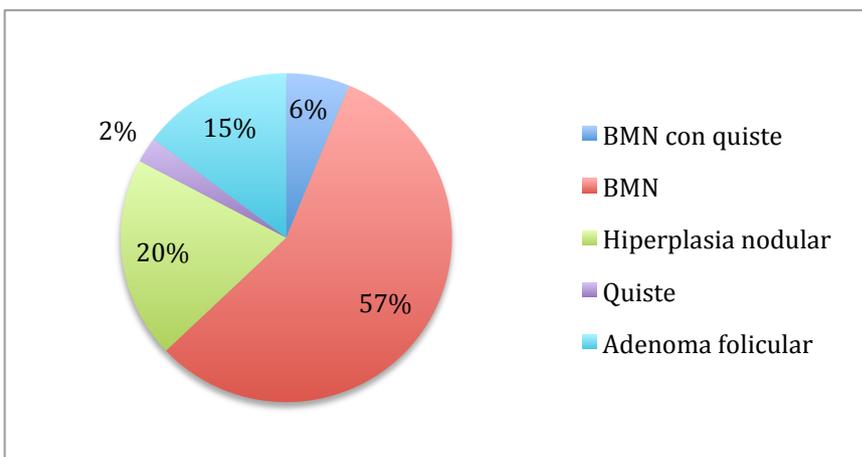


Figura 5: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos benignos

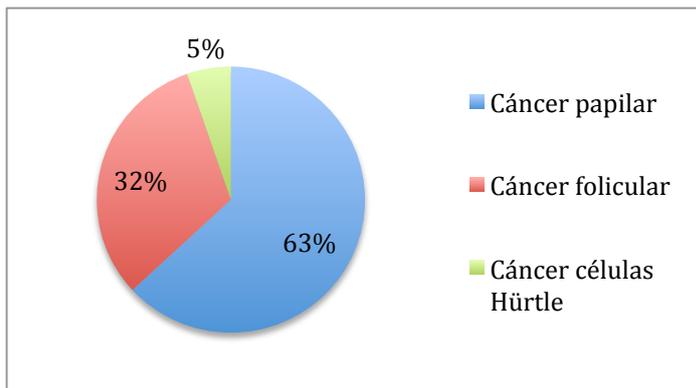


Figura 6: Distribución de los diagnósticos AP malignos

4.2 Hallazgos en las pruebas diagnósticas

4.2.1 Ecografía tiroidea

Se realizó una ecografía tiroidea en 95 pacientes (95%). De estos, 47 pacientes (49,47%) presentaron múltiples nódulos en la exploración ecográfica. En 48 (50,53%) pacientes se visualizó como nódulo principal en la ecografía tiroidea un nódulo sólido. 57 (57,6%) mostraron un nódulo isoecoico respecto el parénquima tiroideo, 23 (24,21%) un nódulo hipoecoico y 3 (3,16%) un nódulo hiperecoico. En 4 pacientes (4,21%) se objetivó un quiste simple, mientras que en 7(7,37%) el quiste fue mixto, con componente sólido. Tan sólo en 1 paciente no se visualizó ningún nódulo (1,05%) (Figura 7).

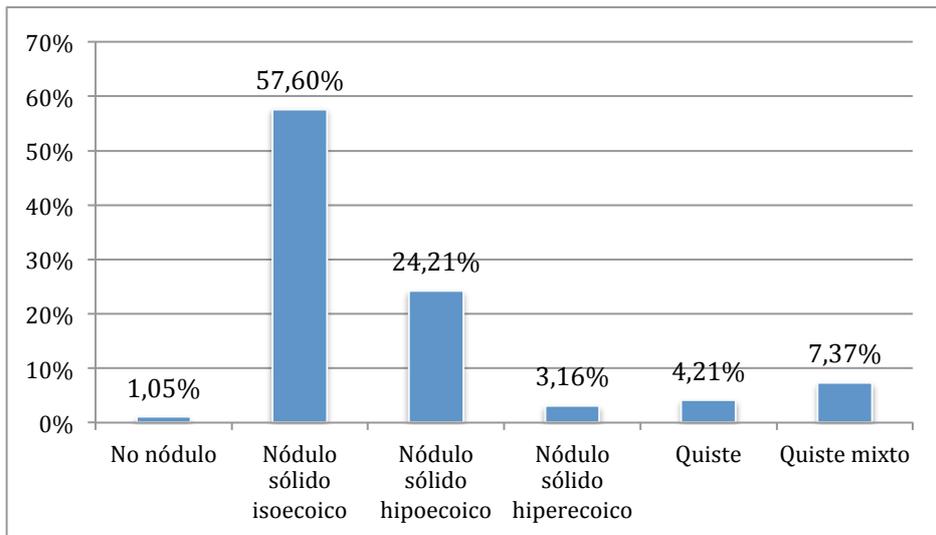


Figura 7: Hallazgos de la ecografía tiroidea

Como hallazgos claramente patológicos, se detectaron adenopatías en 4 (4,2%) (Figura 8) y microcalcificaciones en 9 sujetos (9,5%)(Figura 9).

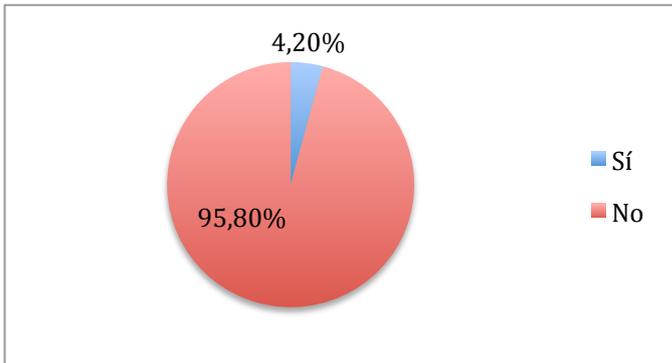


Figura 8: Presencia de adenopatías en la ecografía

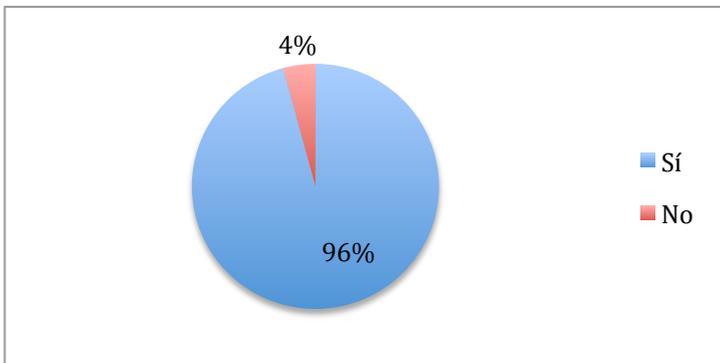


Figura 9: Presencia de microcalcificaciones en la ecografía

4.2.2 Gammagrafía tiroidea

En 90 de los pacientes (90%) se realizó una gammagrafía tiroidea. Se detectó un nódulo frío en 56 de los pacientes (62,22%) y un nódulo caliente en 9 (10%). En 15 (16,67%) se detectó BMN. La captación del radiotrazador fue homogénea en 9 pacientes (10%) (Figuras 10 y 11).

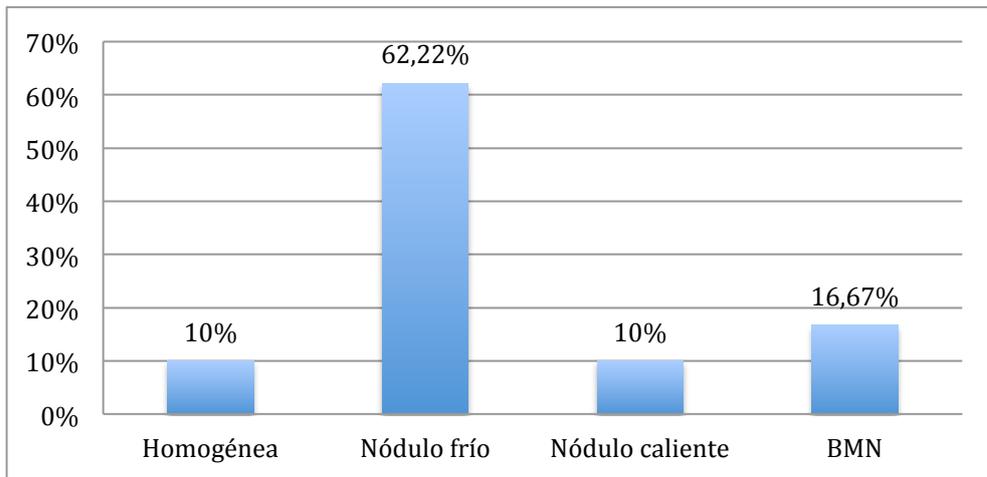


Figura 10: Resultados de la gammagrafía tiroidea

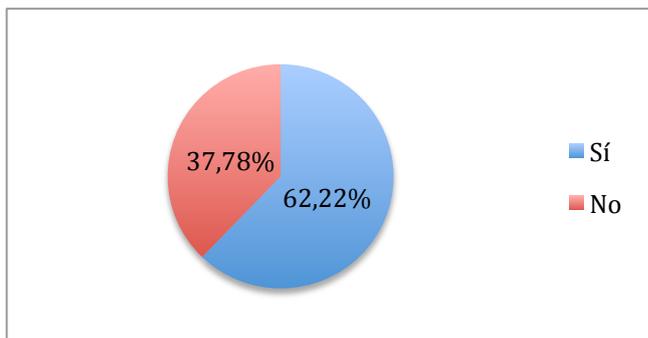


Figura 11: Presencia de nódulo frío en la gammagrafía tiroidea

4.2.3 PAAF tiroidea

Se realizó una PAAF tiroidea en cada paciente. 56 de las PAAFs (56%) se realizaron en el servicio de Anatomía patológica, mientras que el resto (36%) se realizaron en el servicio de Radiología intervencionista. Los resultados de la PAAF tiroidea fueron los siguientes: en 11 de los casos (11%) no se obtuvo material suficiente en la PAAF para realizar un diagnóstico, en 34 (34%) de los casos fue benigna, se obtuvo el diagnóstico de Hiperplasia de células foliculares en 30 casos (30%), en 6 pacientes (6%) se obtuvo Neoplasia folicular, el resultado fue de malignidad en 9 casos (9%) y finalmente se obtuvo el diagnóstico de quiste en 10 pacientes (10%) (Figura 11). Se encontró células de Hürthle en 12 (12%) de los casos (Figura 12).

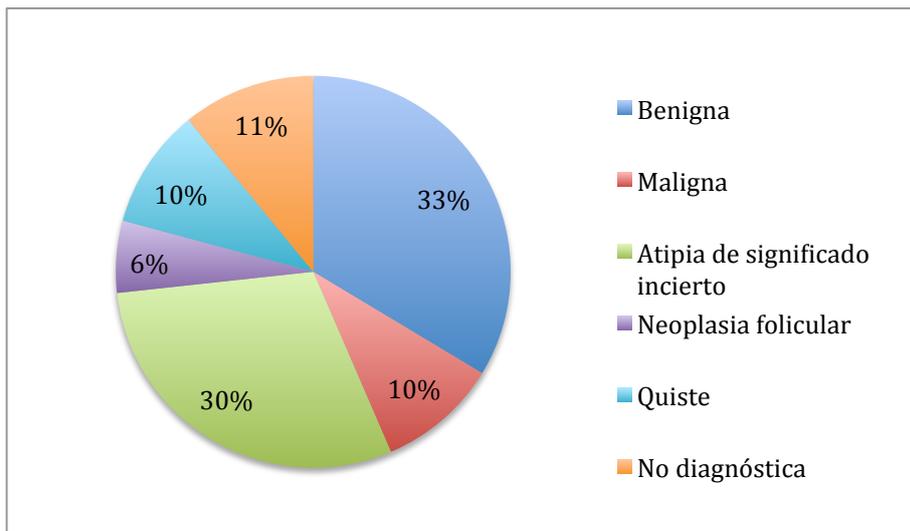


Figura 11: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos de la PAAF tiroidea

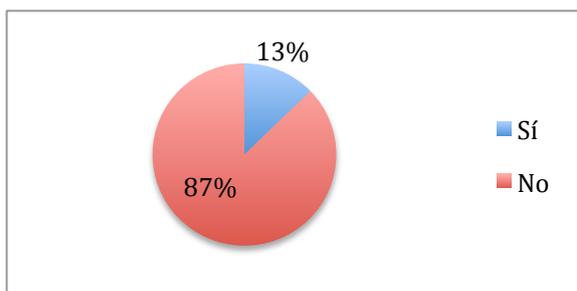


Figura 12: Presencia de células de Hürthle

4.3 Capacidad de predicción de malignidad de cada una de las variables estudiadas

A continuación se muestran las diferentes variables estudiadas con su nivel de significación para distinguir entre malignidad y benignidad (Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Distribución de las variables cualitativas conforme los diagnósticos AP

Tipo de variable	Nombre Variable	Total	Benigno	Maligno	p	
Variables cualitativas	Sexo	Hombre	17(100%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0,601
		Mujer	83(100%)	68(81,9%)	15(18,1%)	
	Microcalcificaciones	Sí	9(100%)	7(77,8%)	2(22,2%)	0,792
		No	86(100%)	70(81,4%)	16(18,6%)	
	Adenopatías	Sí	4(100%)	3(75%)	1(25%)	0,752
		No	91(100%)	74(81,3%)	17(18,7%)	
	Presencia de uno o más signos ecográficos de malignidad(hipoecogenicidad, microcalcificaciones, adenopatías)	Sí	33(100%)	27(81,8%)	6(18,2%)	0,890
		No	62(100%)	50(80,6%)	12(19,4%)	
	Gammagrafia tiroidea: presencia de nódulo frío	Sí	56(100%)	44(78,6%)	12(21,4%)	0,519
		No	43(100%)	36(83,7%)	7(16,3%)	
	Número de nódulos	Nódulo único	48(100%)	35(72,9%)	13(27,1%)	0,041
		Varios Nódulos	47(100%)	42(89,4%)	5(10,6%)	0,536
	Resultado PAAF	Benigna	45(100%)	41(91,1%)	4(8,9%)	0,000
		AUS/FLUS	32(100%)	27(66,7%)	5(15,6%)	
		Neoplasia folicular	6(100%)	4(66,7%)	2(33,3%)	
Maligna		9(100%)	2(22,2%)	7(77,8%)		
No diagnóstica		8(100%)	7(87,5%)	1(12,5%)		

Tabla 2: Distribución de las variables cuantitativas conforme los diagnósticos AP

Tipo de variable	Nombre Variable	Total	Benigno	Maligno	p
Variables cuantitativas	Edad (años)	49,84(SD 12,75)	49,86(SD 12,22)	49,72(15,33)	0,953
	Tamaño del nódulo (mm)	29,76(SD 30,06)	29,24(SD 14,68)	31,82(SD 16,08)	0,480
	Media TSH(mIU/L)	1,32 (SD 1,98)	1,68(SD 2,08)	2,12(1,52)	0,051
	TSH<1,32 mIU/L	45(100%)	41(91,91%)	4(8,9%)	0,012
	TSH≥1,32 mIU/L	47(100%)	33(70,2%)	14(29,8%)	

4.3.1 Relación de la edad y sexo con diagnóstico de malignidad

La edad media calculada mediante el Test de Mann-Whitney fue de 50,08 años para el diagnóstico de benignidad, y de 49,64 años para el diagnóstico de malignidad. El incremento de 1 año de la edad de los pacientes no estuvo asociado a mayor riesgo de diagnóstico de malignidad (OR= 0,99; IC 95%= 0,96- 1,04; p=0,966). Mediante el análisis por Curvas ROC se intentó estimar un punto de corte de edad que nos pudiera predecir el riesgo de malignidad. Ningún punto se relacionó con la suficiente sensibilidad y especificidad como para poder diagnosticar malignidad óptimamente.

Tabla 3: Valores de la curva ROC para edad

AUC	0,496
Standard Error	0,0883
95% CI	0,393 to 0,598
Z statistic	- 0,0505
Significance level P (Area=0.5)	0,9597

Se realizó el diagnóstico de malignidad en 19 casos. 4 pacientes eran varones (21,1%) y 15 eran mujeres (78,9%) (Figura 13). Aunque la muestra la conformaban un número menor de varones (17%), se realizó un diagnóstico de malignidad en el 23,5% de los hombres vs. el 18,1% de mujeres, no habiendo diferencias estadísticamente significativas (p=0,601) debido probablemente al número limitado de la muestra.

Por otra parte, el sexo masculino se asoció a mayor riesgo de malignidad del nódulo tiroideo (OR= 1,39; IC 95% = 0,4- 4,9)

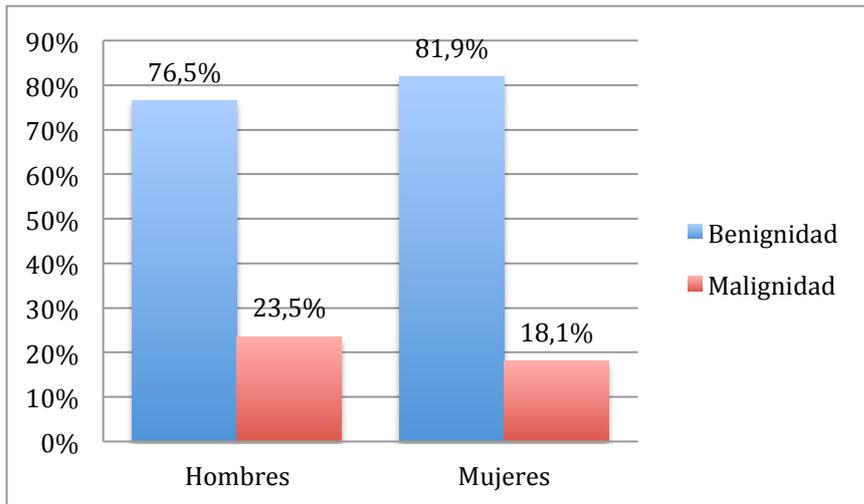


Figura 13: Distribución de frecuencias del diagnóstico de benignidad y malignidad según sexo

4.3.2 Relación de la ecografía tiroidea con diagnóstico de malignidad

4.3.2.1 Tamaño del nódulo

El incremento del tamaño del nódulo tiroideo no estuvo asociado a un aumento del riesgo de malignidad. Por cada incremento de 1 mm del tamaño del nódulo, hubo un 1% más de riesgo de malignidad, siendo no estadísticamente significativo (OR=1,01; IC 95%= 0,978- 1,046; p= 0,51). El valor mayor de 34 mm de diámetro máximo del nódulo tiroideo se relacionó con una sensibilidad del 50% (26-74) y una especificidad del 68,06% (56-78,6) para diagnosticar malignidad. No obstante, el AUC no alcanzó la significación estadística (p=0,5081) (Tablas 4 y 5, Figura 14).

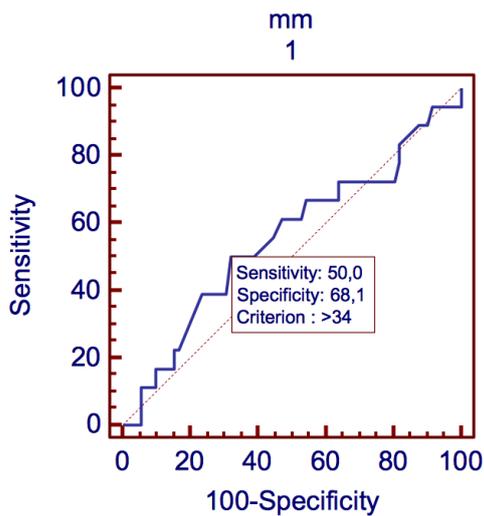


Figura 14: Curva ROC para tamaño nodular

Tabla 4: Valores de la curva ROC para tamaño nodular

AUC	0,554
Standard Error	0,0816
95% CI	0,445 to 0,659
Z statistic	0,662
Significance level P (Area=0.5)	0,5081

Tabla 5: Valores de S y E de la curva ROC para tamaño nodular

Criterio	Sensibilidad	IC 95%	Especificidad	IC 95%
≥4	100	81,5-100	0	0-5
>4	94,44	72,7-99,9	0	0-5
>10	94,44	72,7-99,9	8,33	3,1-17,3
>11	88,89	65,3-98,6	9,72	4-19
>13	88,89	65,3-98,6	12,5	5,9-22,4
>15	83,33	58,6-96,4	18,06	10-28,9
>17	72,22	46,5-90,3	19,44	11,1-30,5
>21	72,22	46,5-90,3	36,11	25,1-48,3
>22	66,67	41-86,7	36,11	25,1-48,3
>24	66,67	41-86,7	45,83	34-58
>25	61,11	35,7-82,7	47,22	40,7-64,7
>28	61,11	35,7-82,7	52,78	40,7-64,7
>29	55,56	30,8-78,5	55,56	43,4-67,3
>30	50	26-74	61,11	48,9- 72,4
>34*	50	26-74	68,06	56-78,6
>35	38,89	17,3-64,3	69,44	57,5-79,8
>39	38,89	17,3-64,3	76,39	64,9-85,6
>40	22,22	6,4-47,6	83,33	72,7- 91,1
>43	22,22	6,4-47,6	84,72	74,3-92,1
>44	16,67	3,6-41,4	84,72	74,3-92,1
>46	16,67	3,6-41,4	90,28	81-96
>49,8	11,11	1,4-34,7	90,28	81-96
>55	11,11	1,4-34,7	94,44	86,4-98,5
>60	0	0-18,5	94,44	86,4-98,5
>68	0	0-18,5	100	95-100

4.3.2.2 Presencia de multinodularidad vs. nódulo único

A 95 pacientes del total (95%) se les realizó ecografía tiroidea. 13 de los pacientes que presentaron nódulos malignos fue en el contexto de nódulo único (72,2%) vs. 5 pacientes diagnosticados de malignidad en el contexto de multinodularidad (27,8%). De los 47 nódulos en el que detectó BMN, 5 (10,6%) fueron malignos vs. 13 de 35 (27,1%) que se objetivaron como nódulo único (p=0,041) (Tabla 6, Figura 15).

Tabla 6: Distribución de los diagnósticos AP según la presencia de nódulo único o bocio multinodular

Presencia de varios nódulos tiroideos		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
NO	n	35	13	48
	%	72,9%	27,1%	100%
	% diagnóstico AP	45,5%	72,2%	50,5%
	% total	36,8%	13,7%	50,5%
SÍ	n	42	5	47
	%	89,4%	10,6%	100%
	% diagnóstico AP	54,5%	27,8%	49,5%
	% total	44,2%	5,3%	49,5%
Total	N	77	18	95
	%	81,1%	18,9%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	81,1%	18,9%	100%

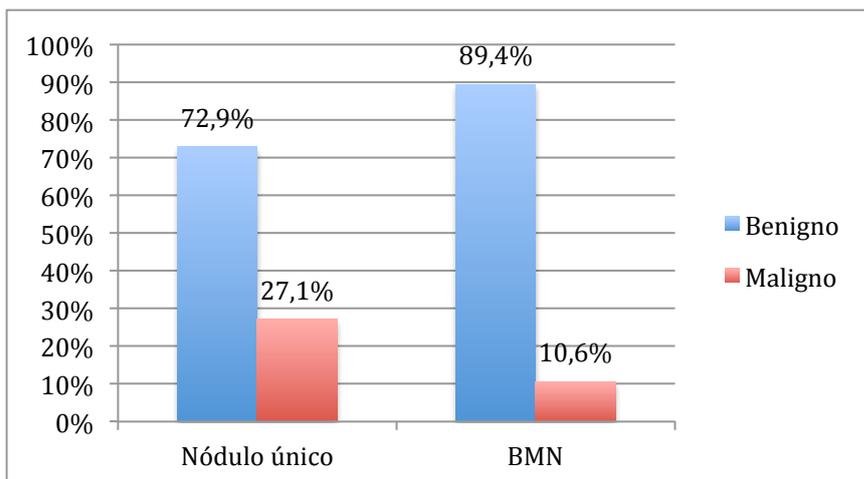


Figura 14: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme la presencia de nódulo único o bocio multinodular

Estos resultados fueron corroborados al analizar el riesgo relativo de malignidad que conlleva la presencia de múltiples nódulos, estableciéndose como factor protector al asociarse a un 68% menos de riesgo de malignidad (OR= 0,321; IC 95% = 0,104-0,987; p= 0,047). El análisis mediante curvas ROC determinó como la presencia de un nódulo tiroideo único poseía una S= 72,22% (46,5- 90,3) y una E= 54,55%(42,8- 65,9) para predecir malignidad (p=0,029) (Figura 16, Tabla 7). Esto nos muestra como la presencia de multinodularidad no es en efecto un factor de riesgo para malignidad y que la presencia de un nódulo tiroideo único en las pruebas nos debe alertar sobre la posibilidad de malignidad.

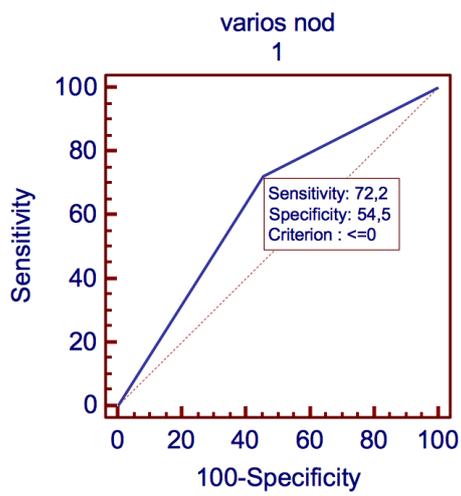


Figura 15: Curva ROC para multinodularidad

Tabla 7: Valores de la curva ROC para multinodularidad

AUC	0,634
Standard Error	0,0614
95% CI	0,529 to 0,730
Z statistic	2,181
Significance level P (Area=0.5)	0,0292

4.3.2.3 Presencia de microcalcificaciones

Del total de 9 nódulos que presentaron microcalcificaciones durante la realización de la ecografía tiroidea tan sólo 2 de los nódulos fueron malignos (22,2%), mientras que el resto de nódulos que también las presentaron (n=7) fueron benignos (77,8%)(Tabla 8). Si analizamos los datos que hemos obtenido en los pacientes que presentaron diagnóstico final de malignidad y fueron evaluados por ecografía tiroidea (n=18), el 18,6% no presentaron microcalcificaciones (n=16) vs. el 22,2% que sí que las presentaron (p=0,792) (Figuras 17 y 18).

Tabla 8: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme la presencia o no de microcalcificaciones

MICROCALCIFICACIONES		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
NO	n	70	16	86
	%	81,4%	18,6%	100%
	% diagnóstico AP	90,9%	88,9%	90,5%
	% total	73,7%	16,8%	90,5%
SÍ	n	7	2	9
	%	77,8%	22,2%	100%
	% diagnóstico AP	9,1%	11,1%	43,4%
	% total	7,4%	2,1%	9,5%
Total	N	77	18	95
	%	81,1%	18,9%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	81,1%	18,9%	100%

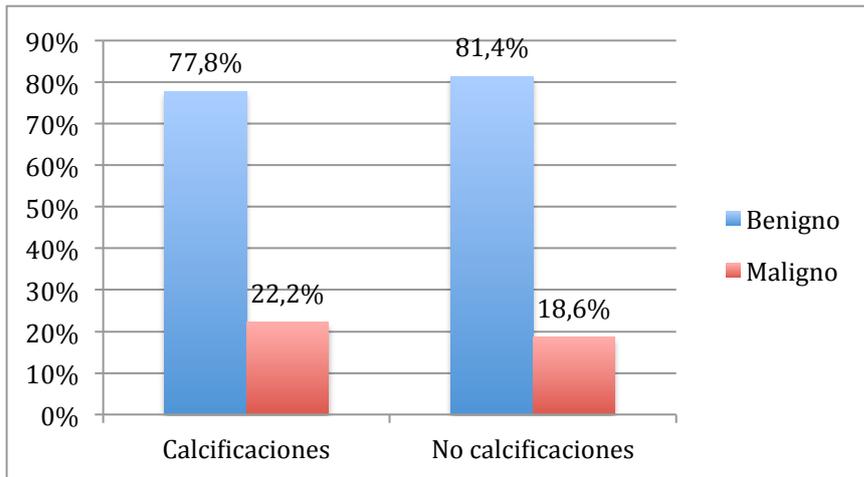


Figura 16: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme la presencia de microcalcificaciones

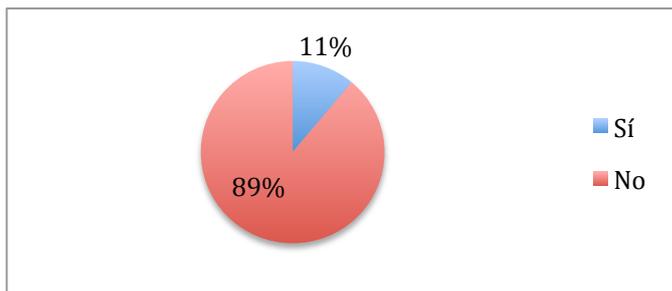


Figura 17: Presencia de microcalcificaciones en los nódulos malignos

Aunque la presencia de microcalcificaciones estuvo asociado a un 25% mayor de riesgo de malignidad tiroidea, no fue significativo estadísticamente (OR= 1,25; IC 95% =0,237- 6,592,0; p= 0,793).

4.3.2.4 Presencia de adenopatías

Mediante la ecografía tiroidea se valoró la presencia de adenopatías. En 4 casos se objetivaron adenopatías patológicas, correspondiendo 1 de ellos a un caso verdadero de malignidad (25%). Dentro de los 91 pacientes que no presentaron adenopatías patológicas, 17 recibieron finalmente el diagnóstico de malignidad (18,7%) (Gráficos 19 y 20, Tabla 9). Estas diferencias en cuanto a la presentación de adenopatías en los casos malignos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,752$).

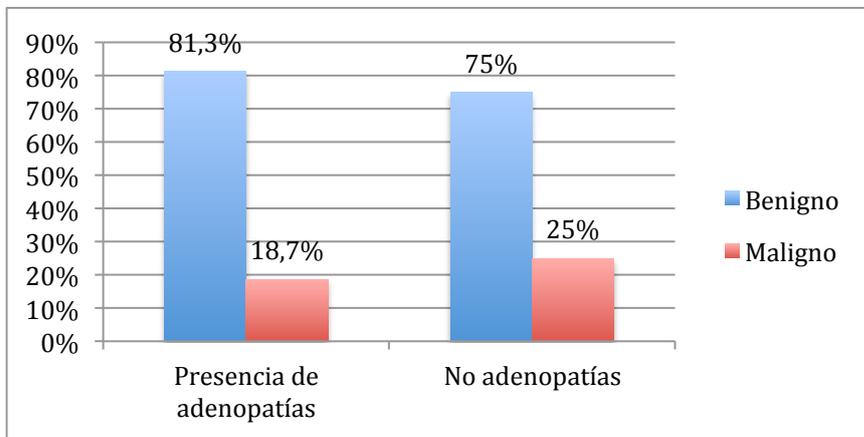


Figura 18: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme a la presencia de adenopatías

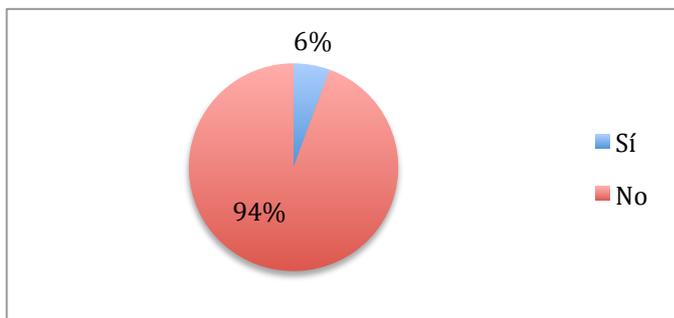


Figura 9: Presencia de adenopatías en los nódulos malignos

Tabla 9: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos según la presencia de adenopatías

ADENOPATÍAS		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
NO	n	74	17	91
	%	81,3%	18,7%	100%
	% diagnóstico AP	96,1%	94,4%	95,8%
	% total	77,9%	17,9%	95,8%
SÍ	n	3	1	4
	%	75%	25%	100%
	% diagnóstico AP	3,9%	5,6%	4,2%
	% total	3,2%	1,1%	4,2%
Total	N	77	18	95
	%	81,1%	18,9%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	81,1%	18,9%	100%

La presencia de adenopatías se asoció a un discreto aumento del riesgo de malignidad del nódulo tiroideo, siendo no significativo (OR= 1,451; IC 95% = 0,142-14,82; p= 0,754) debido probablemente a la poca representación de los sujetos que mostraron adenopatías en la ecografía tiroidea (n=4). En vista a los resultados mostrados podemos decir que la aparición de adenopatías en la ecografía tiroidea es un signo poco sensible pero muy específico de malignidad.

4.3.2.5 Presencia de varios signos de malignidad en la ecografía tiroidea

El hallazgo de un nódulo sólido hipocogénico y la presencia intranodular de microcalcificaciones son claramente factores predictores de malignidad del nódulo tiroideo, con especificidades aproximadamente del 83- 95%, pero la sensibilidad de estos signos se encuentra en torno al 55%. La presencia de adenopatías es también un signo muy específico, pero poco sensible. Se evaluó si la presencia de alguno de estos tres signos de malignidad podría aumentar la capacidad predictora de la prueba ecográfica. No obstante, tan sólo 6 de los 33 pacientes (18,2%) en los que se detectó alguno de los 3 signos patológicos en la ecografía obtuvieron finalmente el diagnóstico de malignidad; los 12 casos restantes de malignidad representaron el 19,4% de pacientes en los que se obtuvieron ecografías no sospechosas (Figura 21, Tabla 10). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,890$).

Tabla 10: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos de acuerdo al hallazgo de ecografía sospechosa

ECOGRAFÍA SOSPECHOSA		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
NO	n	50	12	62
	%	80,6%	19,4%	100%
	% diagnóstico AP	64,9%	66,7%	65,3%
	% total	52,6%	12,6%	65,3%
SÍ	n	27	6	33
	%	81,8%	18,2%	100%
	% diagnóstico AP	35,1%	33,3%	34,7%
	% total	28,4%	6,3%	34,7%
Total	N	77	18	95
	%	81,1%	18,9%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	81,1%	18,9%	100%

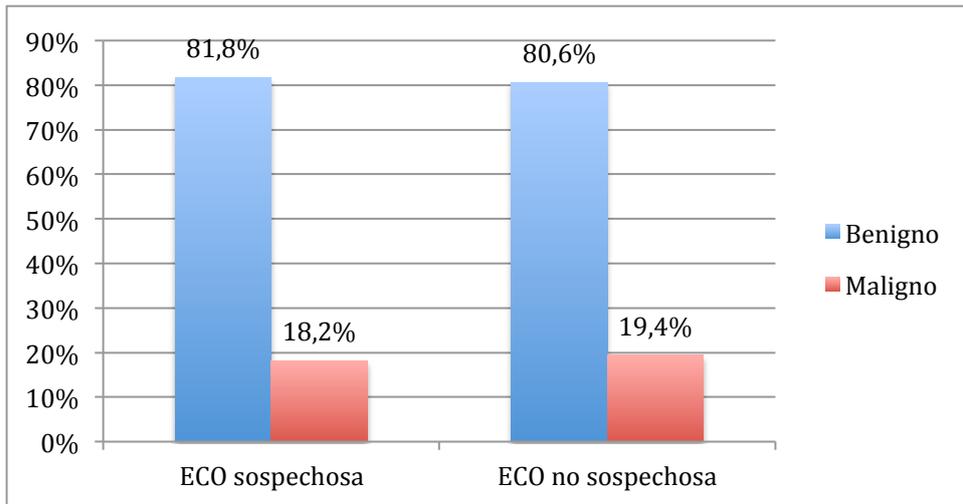


Figura 21: Relación entre la presencia de ecografía sospechosa y el diagnóstico AP

Asimismo, la presencia de alguno de los 3 signos patológicos no estuvo asociado a mayor riesgo de malignidad (OR=0,926; IC 95%= 0,313- 2,743; p=0,89).

4.3.3 Relación de la gammagrafía tiroidea con diagnóstico de malignidad

La gammagrafía tiroidea posee la capacidad de valorar la función tiroidea. En la mayoría de los casos, el cáncer de tiroides aparece representado gammagráficamente como un nódulo frío. En 12 pacientes (21,4%) en los que se detectó un nódulo frío en la gammagrafía tiroidea fueron casos verdaderamente malignos, mientras que en los 7 casos restantes de malignidad no se objetivó nódulo frío (16,3%) ($p=0,519$). Se detectó un nódulo frío en el 63,2% de los casos de malignidad (12/19)(Tabla 11, Figura 22).

Tabla 11: Distribución de los diagnóstico anatomopatológicos conforme a la presencia de nódulo frío

Resultado gammagrafía tiroidea		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
No nódulo frío	n	36	7	43
	% nódulo frío	83,7%	16,3%	100%
	% diagnóstico AP	45%	36,8%	43,4%
	% total	36,4%	7,1%	43,4%
Nódulo frío	n	44	12	56
	% nódulo frío	78,6%	21,4%	100%
	% diagnóstico AP	55%	63,2%	56,6%
	% total	44,4%	12,1%	56,6%
Total	N	80	19	99
	% d nódulo frío	80,8%	19,2%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	80,8%	19,2%	100%

La presencia de nódulo frío se asoció a un 40% de riesgo de malignidad no estadísticamente significativo (OR=1,403; IC 95% = 0,5- 3,933; $p= 0,52$). La sensibilidad de este signo fue del 63,16% (38,4- 83,7) y su especificidad del 45% (33,8-

56,5). La gammagrafía tiroidea no fue eficaz para diagnosticar malignidad, aunque sí que hubo una mayor frecuencia de cánceres tiroideos que tuvieron representación gammagráfica como nódulo frío.

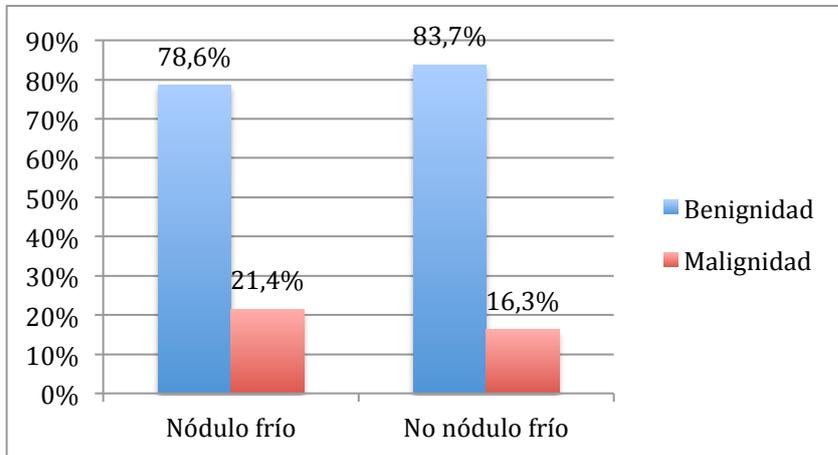


Figura 22: Diagnóstico anatomopatológico según la presencia de nódulo frío

Tabla 12: Valores de la curva ROC para nódulo frío

AUC	0,541
Standard Error	0,0634
95% CI	0,438 to 0,641
Z statistic	0,644
Significance level P (Area=0.5)	0,5197

4.3.4 Relación de la PAAF tiroidea con diagnóstico de malignidad

A los 100 pacientes se les realizó una PAAF tiroidea preoperatoria. Las 6 categorías de Bethesda se agruparon en 5 categorías: 1) No diagnóstica; 2) Benigna; 3) Atipia o lesión folicular de significado incierto(AUS/FLUS); 4) Neoplasia folicular; 5) Maligna. Los resultados se muestran en la figura 23.

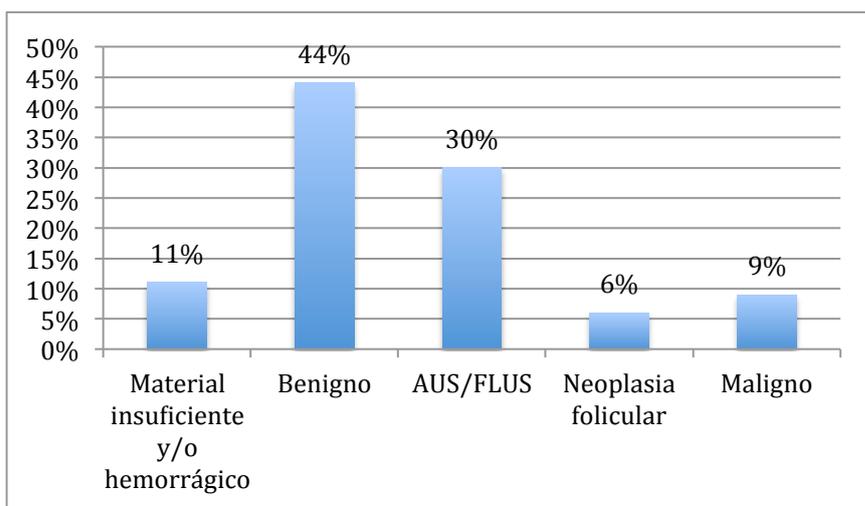


Figura 23: Distribución de los diagnósticos citológicos

Cómo se puede observar, alrededor del 11% de las PAAFs realizadas fueron no diagnósticas, lo que sitúa a la PAAF tiroidea con una capacidad diagnóstica adecuada.

En cuanto a la correlación entre el resultado de la PAAF y el estudio AP final, podemos observar como hubo una concordancia adecuada. 41 (91,1%) de las PAAFs catalogadas como benignas, lo fueron realmente; dentro de la categoría AUS/FLUS, 5 (15,6%) de las citologías fueron malignas; 2 (33,3%) de las PAAFs denominadas “Neoplasia folicular”, fueron malignas. 7 (77,8%) de las citologías malignas obtuvieron un resultado final de malignidad. Finalmente, 1 de las citologías no diagnósticas se asoció con un 12,5% de malignidad (Tabla 23). El riesgo de malignidad de cada una de las

categorías de la PAAF se correspondió adecuadamente con lo establecido por el sistema Bethesda, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p=0,000$).

Tabla 13: Distribución de los diagnósticos por PAAF según su resultado anatomopatológico final

Diagnóstico AP		Resultados PAAF					Total
		Benigno	AUS/FLUS	Neoplasia folicular	Maligno	No diagnóstica	
Benigno	n	41	27	4	2	7	81
	% AP	50,6%	33,3%	4,9%	2,5%	8,6%	100%
	% PAAF	91,1%	84,4%	66,7%	22,2%	87,5%	81%
	% total	41%	27%	4%	2%	7%	81%
Maligno	n	4	5	2	7	1	19
	% AP	21,1%	26,3%	10,5%	36,8%	5,3%	100%
	% PAAF	8,9%	15,6%	33,3%	77,8%	12,5%	19%
	% total	4%	5%	2%	7%	1%	19%
Total	n	45	32	6	9	8	100
	% AP	45%	32%	6%	9%	8%	100%
	% PAAF	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	% del total	45%	32%	6%	9%	8%	100%

Asimismo, se vio como hubo un aumento gradual de la probabilidad de malignidad conforme la PAAF incrementaba su grado de malignidad (Tabla 14).

Tabla 14: Riesgo de malignidad asociado a las citologías AUS/FLUS, neoplasia folicular y maligna

Categoría de la PAAF		OR	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sospechosa malignidad	AUS/FLUS	1,89	0,467	7,71
	Neoplasia folicular	5,13	0,705	37,257
Maligna		35,88	5,49	234,43

En el modelo de regresión logística, después de ajustar por diferentes variables como edad, sexo, tamaño del nódulo, características ecográficas del nódulo y valor de TSH, la categoría maligna de la PAAF mantuvo su significación estadística (OR= 51; IC 95%= 5,98- 435; p=0,000). La categoría 4 ó neoplasia folicular estuvo asociada a riesgo de malignidad, manteniéndose su valor al límite de la significación estadística (OR= 8,5; IC 95%= 0,96- 78,02; p=0,058).

4.3.4.1 Capacidad predictiva de malignidad de los diferentes umbrales de decisión

La incertidumbre siempre se encuentra en si realmente es válido realizar tiroidectomía total en aquellos pacientes cuyo diagnóstico ha sido el de sospecha de malignidad. La citología maligna se asocia a un alto grado de malignidad, por lo que no hay duda de realizar tiroidectomía total en estos casos. Por lo tanto, como se ha definido anteriormente en *Material y Métodos* se definieron umbrales de riesgo para realizar la tiroidectomía en dependencia de la citología de la PAAF.

4.3.4.1.1 Capacidad predictiva de malignidad de los umbrales 1, 2 y 3

En el umbral 1, 2 y 3 de decisión para realización de tiroidectomía total se excluyeron a aquellos pacientes con resultados de citologías no diagnósticas (8 pacientes), por lo que la muestra total fue de 92 pacientes.

El umbral 1 incluye a todos aquellos pacientes en los que hay dudas razonables de malignidad en los resultados de la PAAF tiroidea según clasificación Bethesda (Citologías con atipia, sospechosa de neoplasia folicular y maligna). Utilizando este umbral para determinar la decisión quirúrgica, nos encontraríamos con que hasta el 77,8% de los casos malignos serían tratados. Tendríamos asimismo el menor porcentaje de falsos negativos (8,9%) (Tabla 15).

Tabla 15: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos de acuerdo al umbral 1

Diagnóstico AP		Umbral 1		Total
		Cirugía No	Cirugía Sí	
Benigno	n	41	33	74
	% umbral 1	91,1%	70,2%	80,4%
	% diagnóstico AP	55,4%	44,6%	100%
	% total	44,6%	35,9%	80,4%
Maligno	n	4	14	18
	% umbral 1	8,9%	29,8%	19,6%
	% diagnóstico AP	22,2%	77,8%	100%
	% total	4,3%	15,2%	19,6%
Total	N	45	47	92
	% umbral 1	100%	100%	100%
	% diagnóstico AP	48,9%	51,1%	100%
	% del total	48,9%	51,1%	100%

Mediante el análisis por curvas ROC, se estima que la sensibilidad y especificidad es del 77,78 y 55,41 respectivamente (Figura 24, Tabla 16).

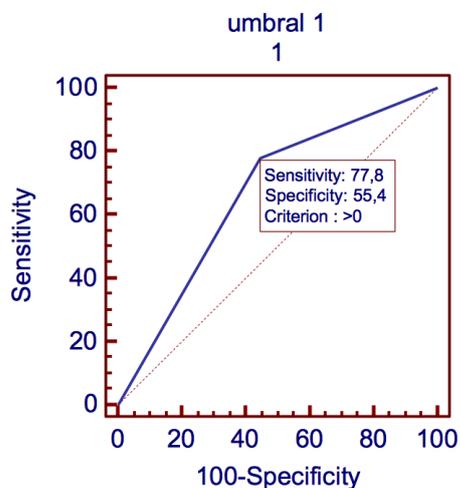


Figura 24: Curva ROC para umbral 1

Tabla 16: Valores de la curva ROC para umbral 1

AUC	0,666
Standard Error	0,0582
95% CI	0,560 to 0,761
Z statistic	2,851
Significance level P (Area=0.5)	0,0044

El umbral 2 incluye en la opción quirúrgica a aquellos que han obtenido en la PAAF tiroidea alto riesgo de malignidad, como son las citología maligna y la sospechosa de neoplasia folicular. En este caso nos encontraríamos con que hasta el 50% del total de los casos malignos serían tratados, obteniendo un VPN del 91,67%.El valor del VPP sería del 29,78% (Tabla 17).

Tabla 17: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme al umbral 2

Diagnóstico AP		Umbral 2		Total
		Cirugía No	Cirugía Sí	
Benigno	n	68	6	74
	% umbral 2	88,3%	40%	80,4%
	% diagnóstico AP	91,9%	8,1%	100%
	% total	73,9%	6,5%	80,4%
Maligno	n	9	9	18
	% umbral 2	11,7%	60%	19,6%
	% diagnóstico AP	50%	50%	100%
	% total	9,8%	9,8%	19,6%
Total	N	77	15	92
	% umbral 2	100%	100%	100%
	% diagnóstico AP	83,7%	16,3%	100%
	% del total	83,7%	16,3%	100%

Mediante el análisis por curvas ROC, se estima que utilizando este umbral de decisión quirúrgica hay una disminución de la sensibilidad respecto el umbral 1 (50% vs. 77,78%, respectivamente), obteniéndose de este modo una mayor especificidad (91,89% vs. 55,41%, respectivamente) (Figura 25, Tabla 18).

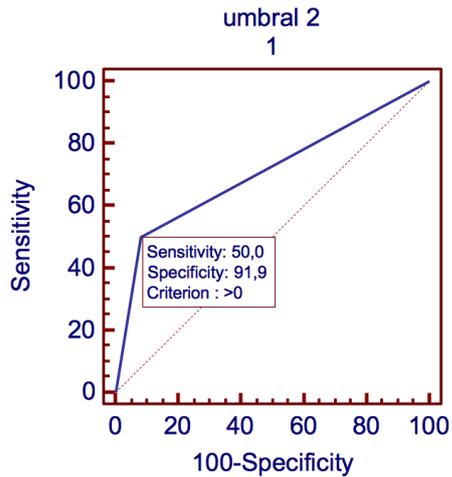


Figura 25: Curva ROC para umbral 2

Tabla 18: Valores de la curva ROC para umbral 2

AUC	0,709
Standard Error	0,0627
95% CI	0,606 to 0,799
Z statistic	3,341
Significance level P (Area=0.5)	0,0008

En el umbral 3 se determina que hay que realizar una tiroidectomía a aquellos con citología claramente maligna (Tabla 19). En este caso nos encontraríamos con que hasta el 38,89% del total de los casos malignos serían tratados, obteniendo un VPP del 60%. El valor del VPN sería 88,31%.

Tabla 19: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme el umbral 3

Diagnóstico AP		Umbral 3		Total
		Cirugía No	Cirugía Sí	
Benigno	n	72	2	74
	% umbral 3	86,7%	22,2%	80,4%
	% diagnóstico AP	97,3%	2,7%	100%
	% total	78,3%	2,2%	80,4%
Maligno	n	11	7	18
	% umbral 3	13,3%	77,8%	19,6%
	% diagnóstico AP	61,1%	38,9%	100%
	% total	12%	7,6%	19,6%
Total	N	83	9	92
	% umbral 3	100%	100%	100%
	% diagnóstico AP	90,2%	9,8%	100%
	% del total	90,2%	9,8%	100%

La especificidad de este umbral claramente aumenta discretamente respecto a la del umbral 2 (97,30% vs. 91,89%, respectivamente), habiendo un detrimento importante de la sensibilidad (38,89% vs. 50%, respectivamente) (Figura 26, Tabla 20).

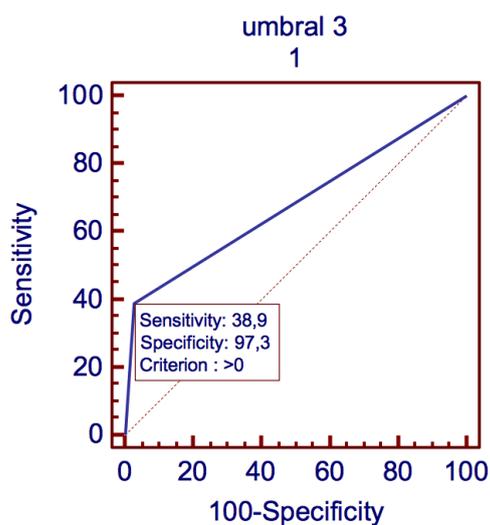


Figura 26: Curva ROC para umbral 3

Tabla 20: Valores de la curva ROC para umbral 3

AUC	0,681
Standard Error	0,0599
95% CI	0,576 to 0,774
Z statistic	3,022
Significance level P (Area=0.5)	0,0025

4.3.4.1.2 Capacidad predictiva de malignidad de los umbrales 4 y 5

Tanto el umbral 4 como el 5 incluyen en la decisión de realización de tiroidectomía total a todos aquellos con PAAFs no diagnósticas, por lo tanto, la muestra la conforman el número total inicial de sujetos del estudio (n=100).

En el umbral 4 se decide intervenir a aquellos cuya citología es maligna, sospechosa de neoplasia folicular y AUS/FLUS. Se excluye de la opción quirúrgica

aquellos casos con citologías no diagnósticas (Tabla 21). En este caso nos encontraríamos con que hasta el 73,7% del total de los casos malignos serían tratados, obteniendo un VPP del 29,79%. El valor del VPN sería del 90,57%.

Tabla 21: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme el umbral 4

Diagnóstico AP		Umbral 4		Total
		Cirugía No	Cirugía Sí	
Benigno	n	48	33	81
	% umbral 4	90,6%	70,2%	81%
	% diagnóstico AP	59,3%	40,7%	100%
	% total	48%	33%	81%
Maligno	n	5	14	19
	% umbral 4	9,4%	29,8%	19%
	% diagnóstico AP	26,3%	73,7%	100%
	% total	5%	14%	19 %
Total	N	53	47	100
	% umbral 4	100%	100%	100%
	% diagnóstico AP	53%	47%	100%
	% del total	53%	47%	100%

La sensibilidad y especificidad de este umbral se asemeja a la del umbral 1, disminuyendo levemente la sensibilidad del umbral 4 respecto a la del 1 (73,68% vs. 77,78%, respectivamente) (Figura 27, Tabla 22).

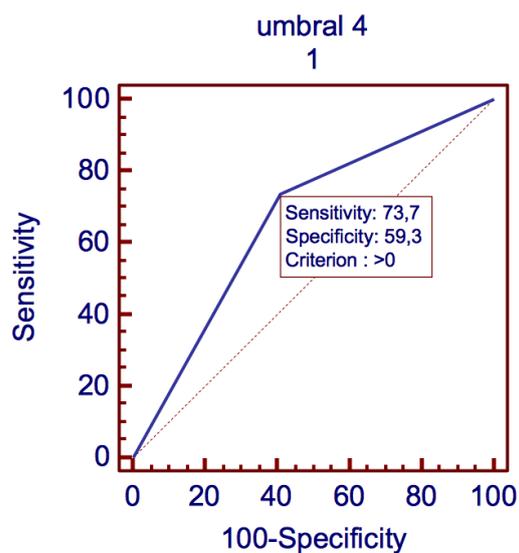


Figura 27: Curva ROC para umbral 4

Tabla 22: Valores de la curva ROC para umbral 4

AUC	0,665
Standard Error	0,0587
95% CI	0,563 to 0,756
Z statistic	2,805
Significance level P (Area=0.5)	0,005

Por último, el umbral 5 incluye en la opción quirúrgica a aquellos determinados en el umbral 4 y aquellos con PAAF no diagnóstica (Tabla 23). En este caso nos encontraríamos con que hasta el 78,9% del total de los casos malignos serían tratados, obteniendo un VPP del 27,27%. El valor del VPN sería del 91,11%.

Tabla 23: Distribución de los diagnóstico AP conforme el umbral 5

Diagnóstico AP		Umbral 5		Total
		Cirugía No	Cirugía Sí	
Benigno	n	41	40	81
	% umbral 5	91,1%	72,7%	81%
	% diagnóstico AP	50,6%	49,4 %	100%
	% total	41%	40%	81%
Maligno	n	4	15	19
	% umbral 5	8,9%	27,3%	19%
	% diagnóstico AP	21,1%	78,9%	100%
	% total	4%	15%	19%
Total	N	45	55	100
	% umbral 5	100%	100%	100%
	% diagnóstico AP	45%	55%	100%
	% del total	45%	55%	100%

Como se puede observar por el análisis determinado por curvas ROC, este umbral obtuvo un mayor valor de sensibilidad respecto al umbral 1 (78,9% vs. 77,8%, respectivamente), con un valor adecuado de especificidad (50,6%) (Figura 28, Tabla 24).

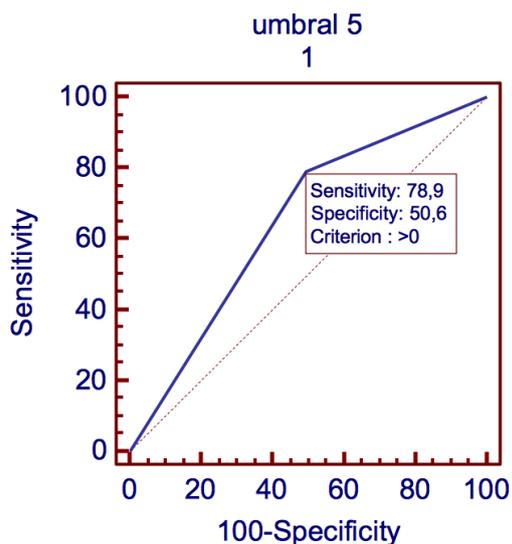


Figura 28: Curva ROC para umbral 5

Tabla 24: Valores de la curva ROC para umbral 5

AUC	0,648
Standard Error	0,0556
95% CI	0,546 to 0,741
Z statistic	2,659
Significance level P (Area=0.5)	0,0078

4.3.4.1.3 Análisis global de la capacidad predictiva de los diferentes umbrales

La diferencia en el poder predictivo entre los distintos umbrales no fue significativa (Tablas 25 y 26, Figura 29). No obstante, el mayor nivel de sensibilidad se obtuvo con el umbral 5, es decir, con la decisión quirúrgica de incluir a los pacientes con diagnóstico en la PAAF de malignidad, atipia de significado incierto y sospecha de neoplasia folicular.

Tabla 25: Distribución de VN, VP, FN y FP conforme a los umbrales

Umbral	VN	FN	FP	VP
1	41(36,2%)	4 (8,8%)	33(37,8%)	14 (9,2%)
2	68(73,9%)	9 (9,8%)	6 (6,5%)	9 (9,8%)
3	72(78,3%)	11(12%)	2(2,2%)	7 (7,6%)
4	48(48%)	5 (5%)	33 (33%)	14 (14%)
5	41 (41%)	4 (4%)	40 (40%)	15 (15%)

Tabla 26: Valores de S y E de los umbrales

Umbral	AUC	95% IC	S	95% IC	E	95% IC
1	0,634	0,529- 0,730	77,78	52,4- 93,6	55,41	43,4- 67
2	0,709	0,606- 0,709	50	26-74	91,89	83,2-97
3	0,681	0,576- 0,774	38,89	17,3- 64,3	97,3	90,6- 99,7
4	0,666	0,563-0,756	73,68	48,8- 90,9	59,26	47,8-70,1
5	0,666	0,546-0,741	78,95	54,4-93,9	50,62	39,3- 61,9

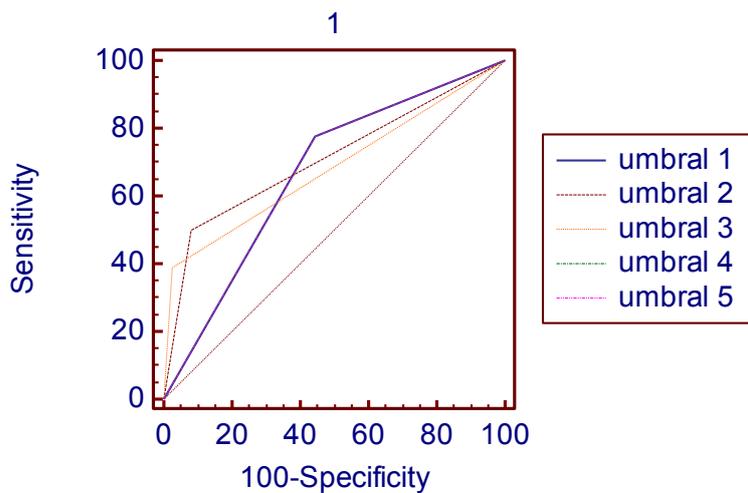


Figura 29: Análisis comparativo de las curvas ROC de los diferentes umbrales

Tabla 27: Comparación por pares de los valores de AUC de los diferentes umbrales

Umbral 1 vs 2	
Difference between areas	0,0435
Standard Error	0,0612
95% CI	-0,0764 to 0,163
Z statistic	0,712
Significance level	P=0,4767
Umbral 1 vs 3	
Difference between areas	0,0150
Standard Error	0,0658
95% CI	-0,114 to 0,144
Z statistic	0,228
Significance level	P=0,8195
Umbral 1 vs 4	
Difference between areas	0,000
Standard Error	0,000
95% CI	0,000 to 0,000
Significance level	P=1,000
Umbral 1 vs 5	
Difference between areas	0,000
Standard Error	0,000
95% CI	0,000 to 0,000
Significance level	P=1,000
Umbral 2 vs 3	
Difference between areas	0,0285
Standard Error	0,0403
95% CI	-0,0505 to 0,108

Z statistic	0,707
Significance level	P=0,4795
Umbral 2 vs 4	
Difference between areas	0,0435
Standard Error	0,0612
95% CI	-0,0764 to 0,163
Z statistic	0,712
Significance level	P=0,4767
Umbral 2 vs 5	
Difference between areas	0,0435
Standard Error	0,0612
95% CI	-0,0764 to 0,163
Z statistic	0,712
Significance level	P=0,4767
Umbral 3 vs 4	
Difference between areas	0,0150
Standard Error	0,0658
95% CI	-0,114 to 0,144
Z statistic	0,228
Significance level	P=0,8195
Umbral 3 vs 5	
Difference between areas	0,0150
Standard Error	0,0658
95% CI	-0,114 to 0,144
Z statistic	0,228
Significance level	P=0,8195
Umbral 4 vs 5	
Difference between areas	0,000
Standard Error	0,000

Nódulo tiroideo y malignidad

95% CI	0,000 to 0,000
Significance level	P=1,000

4.3.5 Relación de la TSH plasmática con diagnóstico de malignidad

Como se ha descrito anteriormente, el valor inicial de TSH fue de 1,68 mIU/L (SD 2,08) en el caso de benignidad y de 2,12 mIU/L (SD 1,52) en los sujetos con nódulos malignos, quedando la comparación de medias en el límite de la significación estadística (p=0,051). La mediana del valor de TSH fue 1,32 mIU/L. La mediana de TSH permitió el establecimiento de dos grupos con punto de corte en 1,32. La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa. El 8,9% de los sujetos que presentaron una TSH plasmática <1,32 mIU/L obtuvieron diagnóstico de malignidad, mientras el porcentaje ascendió al 29,8% en aquellos que presentaron TSH \geq 1,32 mIU/L (p=0,012).

Tabla 28: Distribución de los diagnósticos anatomopatológicos conforme la mediana de TSH

TSH \geq 1,32		Diagnóstico AP		Total
		Benigno	Maligno	
No	n	41	4	45
	% dentro de mediana	91,1%	8,9%	100%
	% diagnóstico AP	55,4%	22,2%	48,9%
	% total	44,6%	4,3%	48,9%
Sí	n	33	14	47
	% dentro de mediana	70,2%	29,8%	100%
	% diagnóstico AP	44,6%	77,8%	51,1%
	% total	35,9%	15,2%	51,1%
Total	N	74	18	92
	% de mediana	80,4%	19,6%	100%
	% diagnóstico AP	100%	100%	100%
	% del total	80,4%	19,6%	100%

De este modo, el valor de TSH $\geq 1,32$ mIU/L se asoció con un incremento de 4 veces el riesgo de malignidad nodular tiroidea (OR= 4,33; IC 95%= 1,114- 16,851; $p=0,034$). En el modelo de regresión logística, ajustando por diferentes factores de confusión como el sexo, la edad, el tamaño nodular y el hallazgo de signos sospechosos en la ecografía tiroidea y en la gammagrafía tiroidea, persiste la magnitud del riesgo (OR=3,623; IC 95%= 1,031- 12,735; $P=0,045$). Como se puede observar, la diferencia del valor ajustado vs. no ajustado no es mayor del 10%. Si estimamos el riesgo que conlleva cada incremento de 1mIU/L del valor de TSH plasmática, se observa como hay un incremento del 10% del riesgo de malignidad nodular tiroidea (OR= 1,104, 95% CI 0,877- 1,389, $p= 0,4$).

Mediante el análisis por curvas ROC, el valor de TSH plasmático asociado con un sensibilidad y especificidad óptima para diagnosticar malignidad es aquél mayor de 1,53 mIU/L (S= 77,78; E= 63,51), siendo además estadísticamente significativo ($p=0,033$) (Figura 30, Tabla 29). El valor de TSH $>4,68$ se asoció con una especificidad alta (95,95%). El valor de TSH asociado con una especificidad del 100% fue 14 mIU/L (Tabla 30).

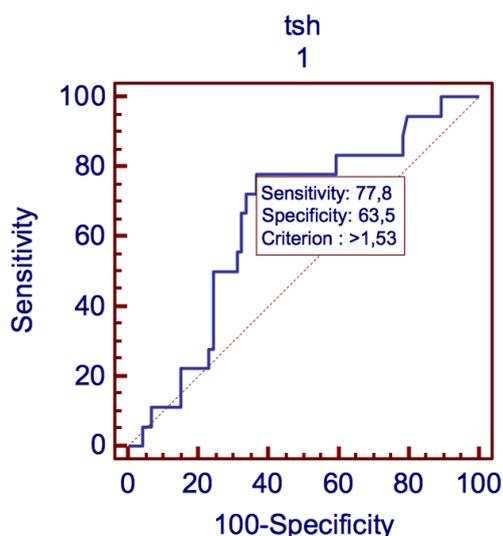


Figura 30: Curva ROC para valores de TSH

Tabla 29: Valores de la curva ROC para TSH

AUC	0,648
Standard Error	0,0695
95% CI	0,542 to 0,745
Z statistic	2,132
Significance level P (Area=0.5)	0,033

Tabla 30: Valores de S y E de la curva ROC para TSH

Criterio	Sensibilidad	IC 95%	Especificidad	IC 95%
≥0,02	100	81,5-100	0	0-4,9
>0,11	100	81,5-100	10,81	4,8-20,2
>0,13	94,44	72,7-99,9	10,81	4,8-20,2
>0,38	94,44	72,7-99,9	20,27	11,8-31,2
>0,39	88,89	65,3-98,6	21,62	12,9-32,7
>0,42	83,33	58,6-96,4	21,62	12,9-32,7
>0,72	83,33	58,6-96,4	40,54	29,3-52,6
>0,77	77,78	52,4-93,6	40,54	29,3- 52,6
>1,53*	77,78	52,4-93,6	63,51	51,5-74,4
>1,55	72,22	46,5-90,3	63,51	51,5-74,4
>1,61	72,22	46,5-90,3	66,22	54,3-76,8
>1,63	66,67	41-86,7	66,22	54,3- 76,8
>1,65	66,67	41- 86,7	67,57	55,7-78
>1,77	55,56	30,8-78,5	67,57	55,7-78
>1,8	55,56	30,8-78,5	68,92	57,1-79,2
>1,86	50	26-74	68,92	57,1-79,2
>2,12	50	26-74	75,68	64,3-84,9

Nódulo tiroideo y malignidad

>2,2	27,78	9,7-53,5	75,68	64,3-84,9
>2,22	27,78	9,7-53,5	77,03	65,8-86
>2,27	22,22	6,4-47,6	77,03	65,8-86
>2,91	22,22	6,4-47,6	85,14	75-92,3
>3,16	11,11	1,4-34,7	85,14	75-92,3
>3,95	11,11	1,4-34,7	93,24	84,9-97,8
>4,3	5,56	0,1-27,3	93,24	84,9-97,8
>4,68	5,56	0,1-27,3	95,95	88,6-99,2
>6,59	0	0-18,5	95,95	88,6-99,2
>14	0	0-18,5	100	95,1-100

Finalmente se determinó si un valor de TSH $\geq 1,32$ mIU/L podía añadir información discriminante del riesgo de malignidad más allá de una norma de decisión basada en el resultado de la PAAF. En el modelo con inclusión de umbral 5 y TSH por encima de la mediana ambas fueron significativas: Umbral 5: OR=4,15 (1,07-16,1); $p=0,039$; TSH $\geq 1,32$ mIU/L: OR=3,35 (1-11,6); $p=0,05$. El área bajo la curva ROC fue significativamente superior en el modelo con umbral 5 + TSH que en el modelo con umbral 5 (0,74 vs. 0,67; $p=0,037$) (Figura 31)

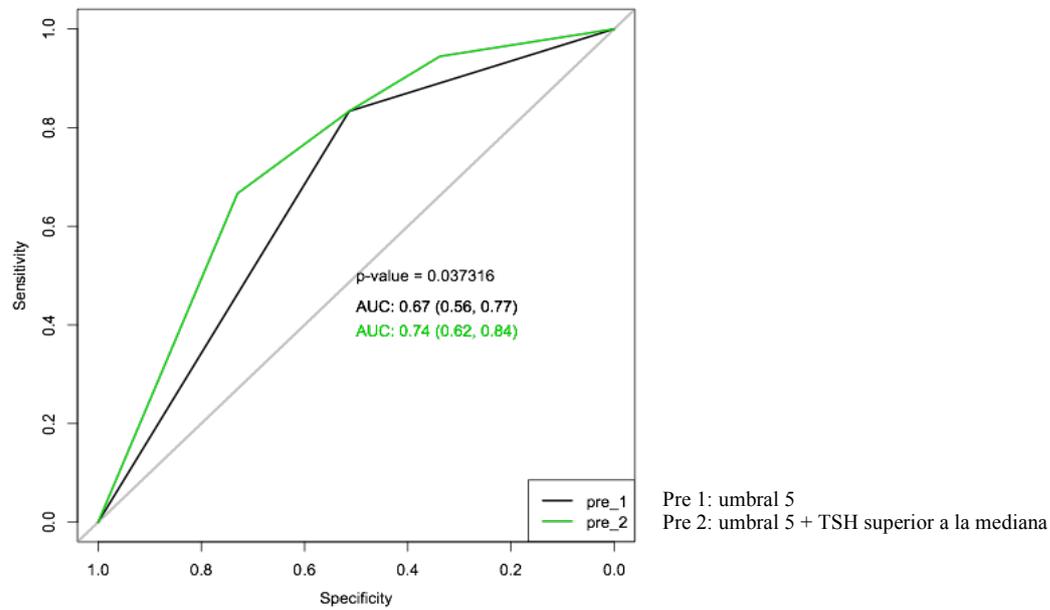


Figura 31: Análisis comparativo de las curvas ROC del umbral 5 y umbral 5+ TSH superior a la mediana

La información del valor de TSH supuso una mejora de IDI de 0,05833 ($p=0,011$), demostrando que su consideración puede resultar útil en la toma de decisión.

En un segundo análisis de sensibilidad se evaluó si la presencia de autoinmunidad tiroidea (19,4% de los pacientes) podía mediar la relación entre TSH y riesgo de malignidad y el resultado fue no significativo (en análisis univariante presencia de autoinmunidad: $OR= 1,72 (0,39-7,7)$ y en análisis ajustado para TSH: $OR=1,3 (0,25-6,6)$). Puede comprobarse además que el ajuste para TSH redujo la OR en más de un 10%, lo que haría pensar que el incremento no significativo de riesgo ante la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva podría ser mediado por el mayor valor de TSH.

4.3.6 Modelo regresión logística de los diferentes factores que pueden predecir malignidad nodular tiroidea

En el apartado de *Introducción* se detalló como hay diferentes factores que pueden predecir el riesgo de malignidad tiroidea antes de la realización de PAAF tiroidea. Hemos intentado determinar que factores podrían ser predictores de malignidad y que nos pudieran ayudar en la valoración de realización de la PAAF tiroidea. Se construyó un modelo de regresión logística con los posibles factores como el sexo masculino, la edad, el tamaño nodular, la multinodularidad tiroidea, el hallazgo de nódulo frío en la gammagrafía tiroidea, la presencia de signos sospechosos en la ecografía tiroidea y la mediana del valor de TSH plasmático ($\geq 1,32$ mIU/L). El único factor que persiste como claramente predictor de malignidad en el modelo de regresión logística fue el valor de TSH plasmático $\geq 1,32$ mIU/L (OR= 3,62, IC 95% 1,031-12,735; p= 0,045). La presencia de multinodularidad tiroidea persiste como factor exento de riesgo de malignidad; no obstante, pierde su significación estadística (OR= 0,32; IC 95%=0,09-1,12; p=0,075). Por otro lado, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo a aquellos pacientes que tomaban hormona tiroidea supletoria. El riesgo de malignidad inherente al valor de TSH $\geq 1,32$ mIU/L persiste (OR= 3,6; IC 95%= 1,01-12,85; p=0,048).

4.4 Determinación de los factores predictores de la cobertura con hormona tiroidea tras tiroidectomía total

4.4.1 Descripción inicial de la población

Se incluyeron un total de 117 sujetos que atendieron de forma consecutiva la consulta general de Endocrinología y Diabetes del Hospital Clínico Lozano Blesa. A todos los pacientes se les había realizado una tiroidectomía total y estaban en tratamiento sustitutivo adecuado con hormona tiroidea, determinado mediante los valores de TSH en rango de normalidad para nuestro laboratorio. La media del valor de TSH fue de 2,02 mIU/L (SD 1,38), estando su rango de normalidad entre 0,31 y 5,53. La edad media de los sujetos fue de 60,34 años (SD 14,12).

Tabla 31: Características de la población

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	SD
Peso (Kg)	50	120	72,07	14,12
Talla(m)	1,42	1,80	1,59	0,07
IMC (Kg/m²)	18,37	49,95	28,26	5,38
TSH(mIU/L)	0,31	5,53	2,03	1,38
T4L	0,71	1,52	0,99	0,15
Dosis total levotiroxina (µg)	50	175	103,53	23,15
Edad(años)	19,71	89,88	60,34	14,12
Edad cirugía	13,99	78,5	53,87	15,38
Dosis de levotiroxina/Kg	0,77	2,93	1,47	0,36

Los motivos de realización de una tiroidectomía total fueron los siguientes: 99 sujetos (84,6%) debido a BMN, 11 sujetos (9,4%) por cáncer de tiroides y en 7 (6%)

debido a enfermedad de Graves- Basedow (Figura 32). 5 sujetos del total(4,3%) tomaban anticonceptivos.

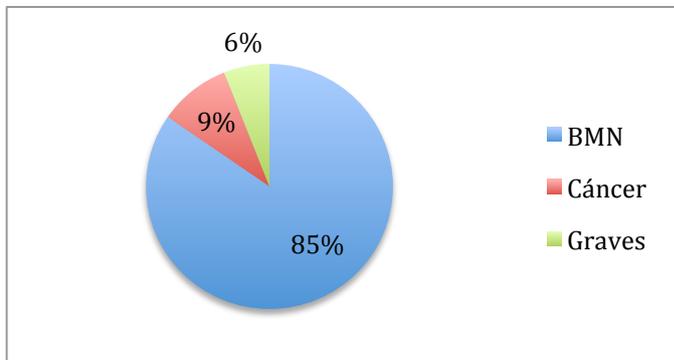


Figura 32: Distribución de las indicaciones de realización de tiroidectomía total

4.4.2 Determinación de las variables predictoras de dosis de hormona tiroidea

Se incluyeron en el análisis aquellos factores que pueden influenciar la dosis de hormona tiroidea, como son la edad, el sexo, el IMC y la toma de anticonceptivos. En primer lugar se determinaron cuartiles para la edad e IMC (Tablas 32 y 33).

Tabla 32: Cuartiles de IMC

Cuartiles	Intervalo IMC
0	<24
1	(24, 27.5]
2	(27.5, 31]
3	>31

Tabla 33: Cuartiles edad

Cuartiles	Intervalo Edad(años)
0	<50
1	(50, 60]
2	(60, 72]
3	>72

Se puede observar en los diagramas de cajas (Figura 33 y 34) como hay una relación inversamente proporcional entre el IMC y la edad y las dosis sustitutivas de hormona tiroidea.

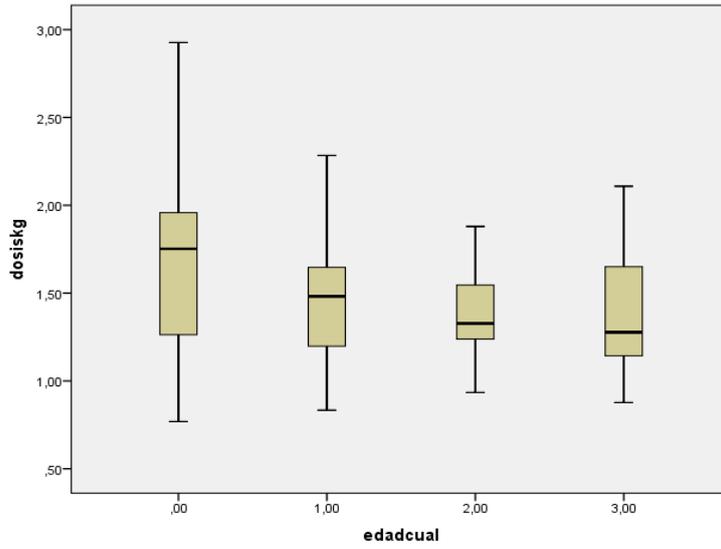


Figura 33: Diagrama de caja representando la relación entre los cuartiles de edad y dosis/kg de levotiroxina

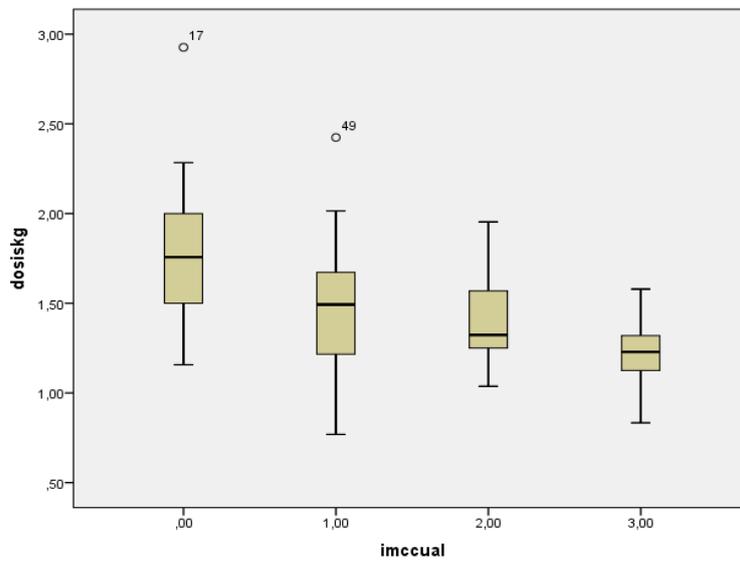


Figura 34: Diagrama de caja representando la relación entre los cuartiles de IMC y dosis/kg de levotiroxina

Mediante el análisis de varianza de un factor mediante ANOVA, se estableció como la dosis sustitutiva de levotiroxina por kg de peso se correlacionó inversamente con los cuartiles de edad y de IMC definidos para la población total de paciente (Tablas 34 y 35).

Tabla 34: Test de ANOVA para cuartiles de IMC y dosis/kg de levotiroxina

Cuartiles	N	Media	Desviación típica	IC 95% para la media		p
				Límite inferior	Límite superior	
0	28	1,660	0,495	1,669	1,852	0,014
1	25	1,463	0,342	1,323	1,605	
2	27	1,383	0,237	1,289	1,477	
3	30	1,387	0,305	1,273	1,501	
Total	110	1,473	0,371	1,403	1,543	

Tabla 35: Test de ANOVA para cuartiles de edad y dosis/kg de levotiroxina

Cuartiles	N	Media	Desviación típica	IC 95% para la media		p
				Límite inferior	Límite superior	
0	26	1,781	0,395	1,621	1,940	0,000
1	27	1,474	0,359	1,332	1,616	
2	26	1,424	0,274	1,314	1,535	
3	28	1,210	0,175	1,142	1,278	
Total	107	1,467	0,369	1,397	1,538	

De este modo, se introdujeron en el modelo de regresión la edad y el IMC como factores determinantes de la dosis sustitutiva de hormona tiroidea y otros factores como son el sexo y la toma de anticonceptivos. Para determinación de la dosis de hormona tiroidea/kg se construyeron 3 modelos. En el Modelo 1 se introdujeron como variables predictoras el sexo, la edad, el IMC y la toma de anticonceptivos; en el Modelo 2, el sexo, la edad y el IMC; en el modelo 3, se introdujeron la edad y el IMC. Para determinación de la dosis total de hormona tiroidea se construyeron 3 modelos. En el Modelo 1 se introdujeron como variables predictoras el sexo, la edad, el peso y la toma de anticonceptivos; en el Modelo 2, el sexo, la edad y el peso; en el modelo 3, se introdujeron la edad y el peso.

El modelo de regresión mostró que tanto la edad como el IMC y el peso fueron las variables que determinaron el mejor modelo predictivo, correspondientes al modelo 3 (Tablas 36 y 37): Dosis de hormona tiroidea /kg= $2,726 - 0,034 \times \text{IMC} - 0,005 \times \text{edad}$; Dosis total de hormona tiroidea= $87,742 + 0,526 \times \text{peso} - 0,362 \times \text{edad}$. Cada uno de los coeficientes utilizados en las fórmulas se pueden objetivar en las tablas 38 y 39.

Tabla 36: Modelos de regresión para la determinación dosis/kg de levotiroxina

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación	P
1	0,579	0,335	0,308	0,306	0,000
2	0,579	0,335	0,315	0,305	0,000
3	0,578	0,334	0,321	0,303	0,000

Tabla 37: Modelos de regresión para la determinación de dosis total de levotiroxina

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación	P
1	0,382	0,146	0,115	21,686	0,002
2	0,382	0,146	0,123	21,590	0,001
3	0,374	0,140	0,124	21,573	0,000

Tabla 38: Coeficientes para la determinación de la fórmula dosis/kg según el modelo 3

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	2,726	0,181		15,054	0,000
IMC	-0,034	0,006	-0,500	-5,977	0,000
Edad	-0,005	0,002	-0,188	-2,241	0,027

Tabla 39: Coeficientes para la determinación de la fórmula dosis total según el modelo 3

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	p
	B	Error típico	Beta		
Constante	87,742	12,913		6,795	0,000
Peso	0,526	0,143	0,325	3,690	0,000
Edad	-0,362	0,144	-0,221	-2,513	0,013

Tabla 41: Modelos de regresión para la determinación de dosis/kg de levotiroxina según el análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad por el que se excluyeron del modelo a aquellos pacientes que estaban tomando anticonceptivos y que su rango de TSH se encontraba fuera del rango de la normalidad de laboratorio (TSH= 0,5- 4 mIU/L). Se incluyeron 3 modelos de regresión logística. El modelo 1 incluyó como variables predictoras el sexo, edad e IMC o peso; el modelo 2, la edad e IMC o peso; el modelo 3, IMC o peso (Tablas 40 y 41). El mejor modelo predictor de dosis fue el 2, el que incluye tanto la edad como el IMC o el peso como en el análisis previo. De este modo, las fórmulas serían las siguientes: Dosis de hormona tiroidea /kg= 2,539- 0,033xIMC- 0,003x edad; Dosis total de hormona tiroidea= 77,109+0,461xpeso – 0,144 x edad (Tablas 42 y 43).

Tabla 40: Modelos de regresión para la determinación de dosis/kg de levotiroxina según el análisis de sensibilidad

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación	P
1	0,541	0,293	0,264	0,311	0,000
2	0,540	0,292	0,273	0,309	0,000
3	0,533	0,284	0,275	0,308	0,000

Tabla 42: Modelos de regresión para la determinación de dosis total de levotiroxina según el análisis de sensibilidad

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico de la estimación	P
1	0,326	0,106	0,073	21,439	0,027
2	0,319	0,102	0,080	21,363	0,012
3	0,308	0,095	0,084	21,315	0,004

Tabla 43: Coeficientes para la determinación de la fórmula dosis/kg de levotiroxina según modelo 2

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P
	B	Error típico	Beta		
Constante	2,539	0,236		10,756	0,000
IMC	-0,033	0,006	-0,521	-5,267	0,000
Edad	-0,003	0,003	-0,089	-0,896	0,373

Tabla 43: Coeficientes para la determinación de la fórmula dosis total de hormona tiroidea según el modelo 2

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P
	B	Error típico	Beta		
Constante	77,109	15,954		4,833	0,000
Peso	0,461	0,155	0,311	2,969	0,004
Edad	-0,144	0,181	-0,083	-0,795	0,429

5 DISCUSIÓN

5.1 Descripción inicial de la población

Nuestra población de estudio comprendieron a 100 pacientes que cumplían el criterio principal de haberseles realizado una tiroidectomía total o lobectomía entre los años 2000 y 2010 y al menos una PAAF tiroidea preoperatoria. La edad media de nuestra población fue de 49,84 años (SD 12,75). El 83% del total eran mujeres. El diagnóstico de malignidad se realizó más frecuentemente en hombres ($\text{Diagnóstico}_{\text{Hombres}}=23,5\%$; $\text{Diagnóstico}_{\text{Mujeres}}=18,1\%$). Después de realizar el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica el 81% del total de los pacientes recibieron finalmente el diagnóstico de benignidad mientras que el 19% fueron malignos.

Los resultados de nuestro estudio muestran como el cáncer tiroideo más frecuentemente diagnosticado fue el cáncer papilar. A nivel mundial corresponde al 85% de las cánceres tiroideos (138). Las características demográficas de nuestra población se muestran acordes con otros estudios (139- 142).

El punto de corte de edad de 45 años es el usado por la *American Joint Commission on Cancer* para la elaboración de los sistemas de clasificación del cáncer (143). La razón por la que se estableció este punto de corte es dudosa. Una de las razones podría ser por el aumento de la prevalencia de este tipo de cáncer a partir de los 45 años. Sin embargo, la asociación con la edad y el riesgo de malignidad no ha mostrado consenso. En nuestro estudio los sujetos que presentaron nódulos malignos no difirieron en edad respecto de los que presentaron nódulos benignos ($p=0,75$). Además, el incremento por cada año de edad no se asoció a malignidad ($\text{OR}=0,99$; $\text{IC } 95\%=0,96- 1,04$; $p=0,966$). Nuestros resultados se muestran acordes respecto a un análisis retrospectivo de 47 pacientes que mostraron diagnóstico de malignidad en la anatomía

patológica final. Ni el sexo masculino ni la edad > 45 años se asociaron con malignidad (144). Dorange et al. (145) no observó diferencias estadísticamente significativas en las edades medias a las que se diagnosticaron nódulos benignos y malignos (n=94). En estos dos estudios, al igual que en el nuestro, la muestra de la población fue reducida lo que puede haber limitado la aparición de resultados concluyentes.

Por otro lado, Kim et al. (142) mostró como la conjunción de dos factores, el ser mayor de 45 años y tener un nódulo >1,5 cm, se asociaba a una probabilidad mayor de malignidad (65% para aquellos >45 años vs. 44% para aquellos ≤45 años). Estos resultados han sido corroborados por otro estudio (146). Sin embargo, hay otros estudios que muestran el efecto contrario (140, 147, 148). En cambio hay otros estudios que han objetivado una diferencia de diagnóstico del cáncer tiroideo según la división de la población de estudio en diferentes grupos de edad (106, 110, 113). Haymart et al. (106) observó como las mayores prevalencias de cáncer de tiroides se presentaban en los extremos de edad, es decir, en aquellos con edades inferiores a 30 años y en aquellos mayores de 70 años (p=0,005). En un análisis retrospectivo de 565 pacientes a los que se había sometido al menos una PAAF preoperatoria, la frecuencia del diagnóstico de malignidad en la citología fue mayor en aquellos menores de 30 años y mayores de 70 años, no asociándose ningún grupo de edad con mayor riesgo de malignidad (p=ns)(111). Ye et al. (113) puso de manifiesto cómo la frecuencia de cáncer tiroideo en un total de 1024 sujetos diagnosticados con cáncer era predominante en el grupo de edad entre 30- 44 años (n=449, 43,8%). Sin embargo, la incidencia en el grupo de edad de 45-60 años no podía ser menospreciada (n=370; 36,1%). El grupo de edad mayor de 75 años estuvo asociado a un aumento del riesgo, no siendo la diferencia estadísticamente significativo respecto al grupo de edad menor de 15 años (OR=2,85;

IC 95%= 0,300- 27,138; $p=0,362$). A la vista de la evidencia mostrada parece que hay una relación entre la edad y el cáncer tiroideo pero actualmente no se pueden hacer conclusiones claras sobre la distribución del cáncer según la edad debido a los resultados contradictorios de los estudios mostrados.

Por otra parte, la edad podría ser un factor pronóstico importante. No obstante no habría un punto de corte de edad el cual indicara más riesgo de mortalidad o recurrencia. La relación entre la edad y el riesgo sería más compleja. Recientemente se ha publicado un estudio (149) llevado a cabo en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* en Nueva York en el que se analizaron retrospectivamente datos de 3664 pacientes tratados por cáncer de tiroides entre 1985 y 2010. El riesgo de mortalidad aumentaba 0,76% por cada aumento de año de edad. Al realizar la comparación por décadas de edad después del ajuste por sexo, histología y estadio, el riesgo de mortalidad se incrementaba progresivamente, observando un discreto mayor riesgo en aquellos comprendidos entre 50-59 años y los mayores de 70 años. En cuanto si la edad tiene que ver con factores pronósticos importantes, hay un estudio en el que se analizaron 1022 pacientes a los que se había realizado tiroidectomía total con 696 casos de cáncer en dicha población(148). La prevalencia de metástasis locales y a distancia en aquellos sujetos <45 años no difirió respecto a aquellos ≥ 45 ($p=0,111$), pero sí hubo un aumento de malignidad en aquellos <50 años comparados con aquellos ≥ 50 años (50,2% vs. 43,2%; $P = 0,031$). Además, la presencia de metástasis linfáticas fue mayor en el grupo de >50 años ($P = 0,050$) (148). Sin embargo, en otro estudio en el que se evaluaron 910 cánceres papilares y foliculares de tiroides (150) la edad media de los pacientes que presentaron tumor localizado fue menor que la de los que presentaron metástasis linfáticas y a distancia (Edad media Tumor localizado = $34,6\pm 12,7$ años; Edad

media $Tumor\ diseminado=46,2\pm 17,7$ años; $p=0,0023$). La supervivencia de estos dos grupos de pacientes durante un seguimiento medio de 5,4 años fue significativamente diferente (97,8% vs. 84,6%, $p=0,0078$) (150). Como se puede constatar, la mortalidad y riesgo de extensión parece aumentar progresivamente con la edad, comportándose como una función continua y no como una variable categórica.

En cuanto a las diferencias por sexo y prevalencia de malignidad, aunque en nuestro estudio hubo una mayor proporción de hombres que presentaron malignidad respecto a las mujeres, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (23,5% vs. 18,1%, $p=0,601$). Pero el sexo masculino fue un factor de riesgo en el análisis univariante, estadísticamente no significativo (OR= 1,39; IC 95% = 0,4- 4,9). En diversos estudios (106,110,141) la prevalencia de cáncer tiroideo ha sido mayor en hombres que en mujeres (28,3% vs. 6,8%, $p<0,001$)(110). En nuestro estudio puede que no halláramos la significación estadística debido a la reducida muestra del estudio, al igual que ocurrió en el estudio presentado por Ryu et al. (141) (Prevalencia cáncer Hombres: 44%, $n=11/25$; vs. Prevalencia cáncer Mujeres: 33%, $n=30/91$; $p=0,307$). Además el sexo masculino se ha asociado significativamente a un aumento de diagnóstico de cáncer en aquellas citologías “sospechosas para neoplasia folicular”. Tanto Raparia et al. (151) como Baloch et al. (146), mostraron cómo la prevalencia de malignidad fue mayor en hombres que en mujeres (43% vs. 22%, respectivamente, $p=0,02$) (151) (47% vs. 29%, respectivamente, $p < 0,0004$) (146). Por otra parte, parece que el sexo masculino es un factor de riesgo de malignidad tiroidea claramente ligado a un aumento de la mortalidad debido a un aumento de la probabilidad de recurrencia y de invasión extratiroidea regional (51% en hombres vs. 39% en mujeres) y a distancia (9% en hombres vs. 4% en mujeres) (152). Por lo tanto, apoyados por los datos avalados por la

literatura y por nuestro estudio, sí que se podemos decir que se ha constatado una tendencia en el aumento de diagnóstico de cáncer en el sexo masculino, siendo además un factor pronóstico desfavorable.

5.2 La ecografía tiroidea y su valor predictivo para diagnosticar malignidad

La ecografía tiroidea es una prueba altamente rentable desde el punto de vista diagnóstico debido a la localización de la glándula tiroidea en el compartimento anterior cervical, lo que la hace fácilmente accesible a la exploración (17). Por esa razón es útil para objetivar aquellos signos que se han asociado con un aumento del riesgo de malignidad (19, 22). Además nos puede servir de guía para realizar PAAF a aquellos nódulos sugestivos de malignidad. A continuación expondremos y realizaremos una crítica basada en la evidencia en cuanto a los resultados obtenidos en nuestro estudio de las diferentes variables ecográficas y su relación con el diagnóstico de malignidad.

5.2.1 Tamaño del nódulo

Nuestro estudio muestra como los nódulos tiroideos benignos presentaron un menor tamaño respecto de los nódulos malignos (29,24 mm vs. 31,82 mm, respectivamente; $p=0,480$). Mehta et al. (25) obtuvo un resultado similar y mostró como en 230 nódulos evaluados tras resección quirúrgica y con PAAF previa con resultado de “atipia de significado incierto”, en los que finalmente 12 (5,2%) resultaron ser malignos, la media del diámetro máximo fue también mayor en los nódulos malignos (33,6 mm vs. 24,0 mm; $p = 0,007$). Esto, junto con el discreto aumento del riesgo de malignidad que hallamos en nuestro estudio (OR=1,01; IC 95%= 0,978- 1,046; $p= 0,51$) nos permite deducir que el tamaño nodular está asociado a un incremento del riesgo de

cáncer tiroideo, aunque no obtuviéramos la significación estadística en nuestra muestra debido probablemente al reducido número de cánceres tiroideos en los que se realizó ecografía tiroidea (n=18). En el estudio comentado anteriormente (25), el tamaño nodular permaneció como predictor de malignidad en el análisis multivariante después del ajuste por diferentes variables (OR= 1,043; p = 0,018).

No obstante, la relación entre aumento de tamaño nodular y malignidad no es lineal. Si bien podemos decir que hay un 4% mayor riesgo de cáncer tiroideo por cada 1 mm de incremento del tamaño nodular (25), se ha visto como el punto de corte de 2 cm de diámetro máximo del nódulo se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de malignidad en un metaanálisis de 7348 nódulos evaluados con una prevalencia de cáncer del 13% (15% vs. 11%; p<0,01) (26). Sin embargo, la prevalencia de malignidad no aumentó considerablemente cuando se compararon los nódulos de 2 a 2,9 cm, de 3 a 3,9 cm y >4cm (p<0,14), sugiriendo que el aumento del riesgo estaba ligado claramente a 2cm. Del mismo modo, Raparia et al. (151) demostraron el mismo efecto en aquellos nódulos ≥ 2 cm (Prevalencia de malignidad $_{\text{nódulos} < 2\text{cm}} = 19\%$; Prevalencia de malignidad $_{\text{nódulos} \geq 2\text{ cm}} = 47\%$; p<0,001). Asimismo, el tamaño tumoral $\geq 2\text{cm}$ se ha asociado a otros factores pronósticos desfavorables como mayor riesgo de extensión ganglionar lateral cervical (OR=3,99; IC 95%= 2,264-7,026; p<0,001) (153).

En nuestro estudio, el punto de corte obtenido mediante curvas ROC que mejor nos permitió diagnosticar malignidad en nuestra población fue 3,4 cm (S= 50% ; IC 95%= 26-74; E= 68,06%; IC 95%= 56-78,6). No obstante, el AUC no alcanzó la significación estadística (p=0,5081). Este punto de corte podría estar relacionada con la mayor prevalencia de cáncer (26%) encontrada en aquellos nódulos > 4cm (154). En un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 29678 nódulos malignos (155) el tamaño nodular mayor de 4 cm estuvo asociado con mayor riesgo de malignidad (OR=1,63; IC

95%=1,04–2,55). Esto mismo también fue demostrado en un estudio en el que el 34% de 462 pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total por presentar citología indeterminada o sospechosa para malignidad (156). Mehta et al. (25) detectó como el punto de corte de 3,1 cm para tamaño nodular tiroideo obtuvo una S=50% y E=75,7% para predecir malignidad en aquellos nódulos con citologías AUS/FLUS.

La probable asociación entre malignidad y cáncer tiroideo no parece estar relacionado con una modificación de los tipos histológicos de cáncer y por lo tanto con un aumento de la generación de nuevas mutaciones a nivel de la célula folicular tiroidea. El cáncer tiroideo más frecuente sigue siendo el cáncer papilar incluso en los nódulos mayores de tamaño. No obstante, el incremento del tamaño nodular se asoció a un discreto aumento de la prevalencia de cáncer folicular y de células de Hürthle, desde un 6% en los nódulos de <2cm, hasta un 16% en aquellos >4cm ($p<0,01$)(26). El hallazgo de un número mayor de cánceres foliculares se puede deber a la relación que hay entre cáncer folicular tiroideo y tamaño folicular. El adenoma folicular muestra signos de malignidad cuando alcanza un tamaño determinado y atraviesa la cápsula folicular. Del mismo modo el aumento del tamaño nodular está claramente relacionada con la presencia de afectación nodular linfática por el mismo motivo (157) asociándose cada aumento de 1 cm del tamaño nodular con un 80% del riesgo de metástasis linfáticas (OR=1,80 ; IC 95%= 1,134-2,87; $p=0,013$) (158).

Sin embargo, aunque la mayor parte de la evidencia va a favor de que hay una relación no lineal entre el tamaño nodular y cáncer de tiroides, hay estudios que han objetivado cómo el tamaño nodular es mayor en aquellos casos benignos (22, 45,106; 159, 160). Incluso en un metaanálisis recientemente publicado (24) en el que se analizaron un total de 13.736 pacientes con una prevalencia de cáncer tiroideo del 20%, ningún punto de corte del tamaño nodular fue predictor de malignidad tiroidea (OR

Nódulos $>1\text{cm}$ = 1,1; IC 95%= 0,48–2,5; OR Nódulos $>3\text{ cm}$ = 0,94; IC 95%= 0,57–1,23; OR Nódulos $>4\text{ cm}$ = 1,3; IC 95%= 0,47–3,79). Estos resultados se pueden deber a que en el metaanálisis se incluyeron aquellos estudios que habían ratificado el resultado citológico de los nódulos mediante biopsia- punción con aguja gruesa o cirugía, lo que limita la inclusión de pacientes con nódulos benignos. No obstante, la importancia de los resultados se ven avalados por el número de nódulos incluidos en el metaanálisis (n=18288). Estos resultados tienen implicaciones, cómo que el tamaño reducido de los nódulos no nos debería inducir a restarles importancia. Papini et al. (46) observó cómo hasta el 33,3% de 402 nódulos no palpables y comprendidos entre 8 y 15 mm de diámetro fueron finalmente tumores con extensión extratiroidea evidente (T4). Por lo tanto, en aquellos nódulos menores de 10mm sería importante la realización de PAAF ante signos de malignidad (hipoecogenicidad junto a márgenes irregulares y/o microcalcificaciones y/o vascularización intranodular) (46). Esto se vería limitado por la capacidad diagnóstica de la PAAF por debajo de 1 cm(16).

En conclusión, se puede decir que hay una tendencia no lineal a que haya más prevalencia de malignidad asociada a un aumento del tamaño nodular tiroideo, siendo el punto de corte de 2 cm el que se relaciona con más prevalencia de cáncer respecto de aquellos que miden $<2\text{ cm}$. No obstante, un nódulo tiroideo de mayor tamaño no está asociado a un riesgo inherente mayor de cáncer tiroideo que un nódulo de menores dimensiones. Podemos decir que acorde a los resultados de nuestro estudio y a lo revisado en la literatura, es razonable analizar mediante PAAF aquellos nódulos en torno a 1-1,5 cm siempre que muestren signos de riesgo en la ecografía tiroidea y aquellos mayores de 2 cm aunque no muestren signos de malignidad, según lo establecido por las Guía Americana de Cáncer de tiroides (16, 46).

5.2.2 Presencia de nódulo único

En nuestro estudio, la prevalencia de malignidad fue mayor en 13 casos de nódulo único (72,2%) vs. 5 pacientes en el contexto de multinodularidad (27,8%). Tan sólo el 10,6% de los casos de multinodularidad fueron malignos frente al 27,1% que se objetivaron como nódulo único ($p=0,041$). Estos resultados son similares a los hallados en otros estudios (110,161,162), siendo las diferencias estadísticamente significativamente en uno de los estudios (162). Incluso esta prevalencia de patología maligna tiroidea se puede ver reducida al 0,25% en 397 nódulos provenientes de BMN (164), siendo la prevalencia de 42,27% en 220 nódulos únicos.

La presencia de multinodularidad también se ha asociado como factor protector en nuestro estudio ($OR= 0,321$; $IC\ 95\%= 0,104- 0,987$; $p= 0,047$). Boelaert et al. (111) objetivó como la presencia de un nódulo único conllevaba riesgo de malignidad en un estudio en el que se incluyeron 1500 pacientes con una prevalencia de malignidad del 8% ($OR= 2,77$; $IC\ 95\%=1,77-4,33$; $p<0,001$). En un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 3565 pacientes con BMN y 20723 pacientes con nódulo único (164), el BMN se asoció a un 20% menos de riesgo que el nódulo único tiroideo ($OR= 0,8$; $IC\ 95\%= 0,67-0,96$; $I(2)=35\%$). En un metanálisis en el que se incluyeron 29678 tumores de tiroides se corroboró como la presencia de nódulo único estaba asociada a malignidad ($OR= 1,43$; $IC\ 95\%= 1,09-1,88$; $p=0,01$) (155). Sin embargo (164) estos resultados habría que corroborarlos con un estudio prospectivo bien diseñado, ya que había limitaciones en los estudios incluidos en el metaanálisis para concluir que el BMN está asociado a menor riesgo de malignidad que el nódulo único. Hubo una interacción importante en relación con la yodación de la población. De este modo, en los estudios realizados en áreas yodo- deficientes la asociación permanecía estadísticamente significativa, mientras que perdía la significación en áreas yodo-suficientes (155). Por

otro lado, en el caso del BMN la tendencia es estudiar el o los nódulos dominantes, por lo que quedan excluidos del estudio el resto de los nódulos de bocio. Además, no todos los estudios corroboraron los resultados de las citologías benignas mediante cirugía (155), como es lógico según lo delimitado por las guías clínicas (16). Por esta razón no es fácil determinar la prevalencia real del cáncer en casos de BMN y nódulo único tiroideo. Puede haber otro sesgo de selección en los estudios, dado que en el caso de pacientes con BMN más casos serán seleccionados para tiroidectomía total por casos de compresión y /o estéticos, al contrario de lo que ocurre en el caso del nódulo tiroideo, que la mayor parte de los casos intervenidos quirúrgicamente será por sospecha de malignidad (164).

A pesar de las limitaciones anteriormente comentadas los resultados de los diversos metaanálisis (155,164) nos muestran como la presencia de multinodularidad no es en efecto un factor de riesgo para malignidad y que la presencia de un nódulo tiroideo único en las pruebas nos debe alertar claramente sobre la posibilidad de malignidad. No obstante, tampoco se debe desdeñar la prevalencia de malignidad asociada con la multinodularidad y se debe investigar aquellos nódulos dominantes (46).

Entre los motivos que nos pueden explicar la menor asociación de riesgo en el BMN podría ser debida a que los factores de crecimiento que estimulan la formación de varios nódulos no promoverían la transformación maligna de las células (165) dado que el BMN se relaciona con el déficit de yodo (164). Además se han constatado diferencias estadísticamente significativas entre los bocios multinodulares con diagnóstico final de benignidad y malignidad (165). Los bocios multinodulares malignos presentaron menor tamaño que los bocios multinodulares benignos ($31 \pm 2,5$ gr vs. $50 \pm 2,8$ gr, respectivamente, $p < 0,001$). Además, el riesgo de malignidad de aquellos bocios con

más de 5 nódulos (OR =0,86; IC 95%= 0,809-0,908; $p<0,001$) presentaron menor riesgo de malignidad, corroborando la hipótesis anterior (165).

5.2.3 Presencia de microcalcificaciones

La calcificación intranodular es uno de los signos más frecuentes en la ecografía tiroidea que nos permite distinguir si un nódulo es benigno o maligno (46). Entre todos los patrones de calcificación, la microcalcificación es el indicador más fiable de cáncer papilar de tiroides, al representar a los cuerpos de Psamoma. En una revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente (24) la presencia de calcificaciones internas mostró claramente su asociación con el riesgo de malignidad (OR=6,78 ;IC 95%= 4,48–10,24). El patrón de microcalcificación se ha asociado con un mayor riesgo de malignidad tiroidea claramente mayor respecto al resto de patrones de calcificaciones (OR= 3,5; IC 95%=1,6-7,7; $p=0,001$)(166). Además, la presencia de microcalcificaciones se han asociado a mayor riesgo de malignidad en un reciente metaanálisis (OR=6,76; IC 95%= 4,72- 9,69; $p< 0,0001$) (155).

Nuestros resultados mostraron cómo el diagnóstico de malignidad se asoció a la presencia de microcalcificaciones. Se observó un aumento de la presencia de microcalcificaciones en el grupo de pacientes con nódulos malignos (22,2% vs. 18,6%; $p=0,792$). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido sobre todo al número limitado de pacientes que presentaron microcalcificaciones ($n=9$). Estos resultados se muestran acordes con los hallazgos encontrados en otros estudios (46), en los que la presencia de microcalcificaciones estuvo asociada significativamente al diagnóstico de malignidad (29% en los casos de cánceres vs. 4% en los casos de benignidad; $p<0,0001$). El número de casos malignos en los que se hallan

microcalcificaciones puede ascender hasta el 44% (22, 165- 167). Sin embargo, la sensibilidad de la presencia de microcalcificaciones para malignidad es claramente reducida, estando situada en torno al 26,1-44,2%, con una especificidad aproximadamente igual al 96,3%, destacando así la mayor especificidad de este signo (22, 46, 168). Esto podría explicar el por qué la prevalencia de microcalcificaciones fue reducida en los nódulos malignos (Microcalcificaciones nódulos benignos=77,8% vs. Microcalcificaciones nódulos malignos= 22,2%). Sin embargo, estuvo asociado a un 25% mayor de riesgo de malignidad tiroidea (OR= 1,25; IC 95%= 0,237- 6,592; p= 0,793). Esta asociación de malignidad se ha corroborado por diversos estudios, mostrando todos ellos mayor asociación de riesgo debido al mayor tamaño de la muestra de la población estudiada(n=402) (OR= 4,9; p<0,05) (47); (n=977) (OR= 6,6 ; IC 95%= 4,4- 9,9) (171). El hallazgo de otro patrón de calcificación como puede ser la macrocalcificación puede estar asociada a malignidad (OR=2,79; IC 95%=1,38- 5,64), pero su valor predictivo es menor (52,9%) al estar presentes en nódulos benignos en relación con la degeneración de los mismos (22).

Por lo tanto, se puede concluir que la presencia de microcalcificaciones es el patrón de calcificación asociado más frecuentemente al cáncer tiroideo. Su sensibilidad es reducida, pero su alta especificidad (96,3%) y riesgo asociado de cáncer tiroideo la dotan de un valor diagnóstico importante dentro de la realización de una ecografía tiroidea para la evaluación de malignidad del nódulo tiroideo.

5.2.4 Presencia de adenopatías

La invasión directa peritumoral y las metástasis a ganglios linfáticos son signos altamente específicos de malignidad tiroidea. Las metástasis a ganglios linfáticos aparecen en el diagnóstico hasta en el 19,4% de todos los casos de malignidad (170). Son más comunes en el cáncer papilar tiroideo apareciendo hasta en el 40% de los casos. El cáncer medular tiroideo también demuestra una extensión a ganglios precozmente (171).

En nuestro estudio la presencia de adenopatías en la ecografía tiroidea fue un signo poco sensible pero muy específico, dado que en 4 de los casos que se detectaron tan sólo 1 (25%) correspondieron a un diagnóstico cierto de malignidad. Esto se puede deber a que en algunos casos es difícil diferenciar adenopatías de aquellos nódulos que forman parte de un BMN, especialmente si los nódulos pertenecientes al bocio son quísticos o están calcificados (170). En nuestro estudio hasta el 51% de las piezas quirúrgicas analizadas correspondieron a BMN. Nuestros resultados son acordes a los hallados en otro estudio (172) en el que se evaluaron mediante PAAF un total de 578 adenopatías en 631 pacientes diagnosticados previamente con cáncer tiroideo. En este caso, sólo el 38,2% correspondieron realmente a metástasis mientras que el resto obtuvieron diagnóstico de benignidad (172). Esto nos hace ver cómo es difícil establecer la diferencia entre una adenopatía inflamatoria de una metastásica.

El estadiaje de las adenopatías determinado por la ecografía tiroidea realizada preoperatoriamente ha mostrado ser claramente predictor de la extensión linfática del cáncer papilar en una estudio retrospectivo de 568 pacientes con prevalencia de malignidad del 48,4% (OR= 1,635; IC 95%= 1,109–2,412) (173). Además, la detección de adenopatías durante la realización de ecografía tiroidea ha demostrado ser valorable

en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (174). En nuestro estudio se evidenció un aumento del riesgo de malignidad inherente a la presencia de adenopatías, aunque no fue estadísticamente significativamente (OR= 1,451; IC 95% = 0,142- 14,82; p= 0,754) debido probablemente a la poca representación de los sujetos que mostraron adenopatías en la ecografía tiroidea (n= 4). La evaluación prequirúrgica de cualquier masa cervical mediante ecografía es fundamental dado que da información clave de la extensión de la enfermedad y ayuda a la planificación de la cirugía. Aunque la ecografía va a detectar adenopatías que son reactivas o inflamatorias, el aspecto ecográfico de las adenopatías malignas tiende a ser diferente al de las benignas. La presencia de una forma redondeada con un ratio longitudinal/transversal <2 , la ausencia de un hilo ecogénico y la presencia de quistes se ha asociado con un diagnóstico mayor de malignidad (p<0,001) (174). Esto nos permitirá seleccionar a aquellos ganglios sospechosos para la realización de una PAAF.

5.2.5 Presencia de varios signos de malignidad

Una ecografía tiroidea que reúna uno o más criterios de malignidad (nódulo hipoecogénico y/o presencia de adenopatías y/o microcalcificaciones) en comparación con la presencia de un sólo signo podría identificar mejor a aquellos individuos que se beneficiarían de la realización de PAAF tiroidea para descartar malignidad. De este modo se evitaría la realización de PAAFs innecesarias. Por esta razón, se estudió si la reunión de una o más características ecográficas sugerentes de malignidad podían aumentar la capacidad predictiva de malignidad de la ecografía tiroidea.

El hallazgo de un nódulo sólido hipoeecogénico y la presencia intranodular de microcalcificaciones son claramente factores predictores de malignidad del nódulo tiroideo, con especificidades en torno al 83- 95%, pero la sensibilidad de estos signos se encuentra en torno al 55% (19, 20, 46, 168). La presencia de adenopatías es un signo muy específico, pero poco sensible (172). En nuestro estudio, tanto la presencia de microcalcificaciones como la presencia de adenopatías se ha asociado a mayor riesgo de presencia de malignidad tiroidea (OR= 1,25 ; IC 95%= 0,237-6,592; OR= 1,45; IC 95%= 0,142- 14,82, respectivamente). Sin embargo, la reunión de alguno de los tres signos de malignidad no permitió identificar todos los casos de malignidad, habiendo hasta 12 pacientes con diagnóstico de malignidad (66,7%) que fueron falsos negativos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos de malignidad finalmente confirmados que presentaron la reunión de alguno de los tres signos sospechosos en la ecografía y los que no (18,2% vs. 19,4%, respectivamente; $p=0,89$). Asimismo, el diagnóstico de ecografía sospechosa de malignidad no se asoció a mayor riesgo de cáncer tiroideo (OR=0,926; IC 95% = 0,313- 2,743; $p=0,89$).

Revisando la literatura son varios los estudios que intentan determinar cuales son los signos ecográficos relacionados con malignidad y si la reunión de los mismos es predictor de malignidad en la evaluación del nódulo tiroideo (22-24, 46, 159, 170, 176). Domínguez et al. (169) evaluaron 1108 nódulos tiroideos mediante PAAF de los cuales el 13,7% correspondieron a casos de cánceres tiroideos. Tanto la presencia de microcalcificaciones (OR= 5; IC 95%= 3,3-7,9), hipoeecogenicidad (OR= 4 ; IC 95% = 2,3-7) como bordes irregulares (OR= 2,6; IC 95%= 1,7-4,2) fueron predictores de malignidad en el modelo de regresión logística. La presencia de los tres signos ecográficos aumentó la probabilidad de cáncer tiroideo (62,7%; Likelihood ratio= 11;

IC 95%= 6,6–19). En cambio, la presencia de nódulo hipoecogénico con bordes irregulares o microcalcificaciones estuvo asociada a un diagnóstico de cáncer tiroideo en el 22,9- 30% de los casos (Likelihood ratio= 2; IC 95%= 0,9–4,3; Likelihood ratio= 2,9; IC 95%=1,8–4,6, respectivamente). Los resultados de este estudio se verían limitados al no haberse realizado confirmación con biopsia excisional o quirúrgica en todos los pacientes, excepto en aquellos que obtuvieron PAAF con diagnóstico de malignidad. En otro estudio en el que se evaluaron 155 nódulos con una prevalencia de malignidad del 31,6% (23), los signos ecográficos que fueron más frecuentemente encontrados en casos de cáncer tiroideo vs. nódulos benignos fueron la presencia de microcalcificaciones (59,1% vs. 14,2%), márgenes irregulares (55,1% vs. 26,4%), hipoecogenicidad marcada (26,5% vs. 5,6%) y tamaño alargado del nódulo (32,7% vs. 7,5%), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La ecografía fue denominada sospechosa para malignidad si albergaba alguno de esos signos. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la denominada ecografía sospechosa fue del 93,98%, 66%, 56,1% y 95,9%, respectivamente. Sólo el 6,2% (3/49) de los nódulos malignos fueron diagnosticados como benignos usando el criterio de ecografía sospechosa. Estos resultados apoyarían la realización de una PAAF tiroidea ante el hallazgo de cualquiera de los signos previos. Moon et al (22) evaluaron 849 nódulos, siendo la prevalencia de cáncer tiroideo del 42,4%. Al igual que Kim et al. (23), la presencia de microcalcificaciones (OR= 4,59; IC 95%=2,973-7,11), márgenes irregulares (OR= 2,75; IC 95%= 1,71- 4,42), la forma alargada del nódulo (OR= 2,79; IC 95%= 1,756- 4,42) e hipoecogenicidad marcada (OR= 8,46; IC 95%=1,55-46,17) fueron predictores de malignidad en el modelo de regresión logística ($p < 0,001$). Asimismo, la presencia de macrocalcificaciones también lo fue, pero en menor grado que la presencia de microcalcificaciones (OR= 2,79; IC 95%=1,38-5,64). La presencia

de al menos uno sólo de estos cinco signos de malignidad situó la capacidad diagnóstica de malignidad de la ecografía tiroidea en un nódulo mayor de 1 cm en el 78,5%. En general, los hallazgos de un nódulo más alto que ancho, márgenes espiculados, marcada hipoecogenicidad y microcalcificaciones fueron signos ecográficos muy específicos (90,8%-92,2%) pero poco sensibles (40%- 48,3%), al igual que en el estudio de Kim et al. (23). En un metaanálisis publicado recientemente (24) en el que se incluyeron 31 estudios publicados entre 1985 y 2012 con un total de 13736 pacientes, los signos ecográficos asociados con la mayor OR diagnóstica (DOR) de la ecografía para malignidad fue la forma del nódulo más alta que ancha (DOR=11,14; IC 95%= 6,6 – 18,9), la presencia de calcificaciones (DOR=6,78; IC 95%= 4,48–10,24) y la presencia de márgenes irregulares (DOR=6,89; IC 95%= 3,35–14,1). La presencia de estos tres signos indicativos de malignidad se relacionan con una probabilidad de malignidad moderada, por lo que su presencia no permite diagnosticar con certeza cáncer y siendo necesario realizar una PAAF. La presencia de un nódulo con microcalcificaciones aumentaría la probabilidad de cáncer de esta población desde un 20% a un 50%, mientras que la presencia de un nódulo con forma más alargada, la aumentaría en un 60%. La presencia de hipoecogenicidad, nódulo sólido y aumento del flujo vascular central estarían asociados estadísticamente con diagnóstico de malignidad pero con DOR muy por debajo de los anteriores signos ecográficos.

En nuestro estudio, el hallazgo de una ecografía sospechosa no estuvo asociada significativamente con el diagnóstico de cáncer. Esto se puede deber a que hubo pocos pacientes de la muestra del estudio que presentaron calcificaciones (n=9), adenopatías (n=4) y nódulo hipoecoico (n=23). La presencia de adenopatías es un signo poco sensible (7%) pero muy específico (99%) por lo que ante el hallazgo de una adenopatía cervical se debería realizar una PAAF tiroidea (169). Asimismo la presencia de un

nódulo hipoecoico, aunque se ha asociado a malignidad, puede aparecer en hasta el 33,7% de los nódulos benignos y el 46,1% de los nódulos malignos ($p=0,001$) (22). En cambio, la presencia de una hipoecogenicidad nodular marcada respecto a los fascículos musculares peritiroideos puede ser un signo asociado más específico para diagnosticar malignidad (22, 23). El hallazgo en la ecografía de una hipoecogenicidad marcada es mayor en la población de sujetos con nódulos malignos vs. nódulos benignos (41,4% vs. 7,8%, respectivamente, $p<0,001$) (22), (26,5% vs. 5,6%, respectivamente, $p<0,05$) (23). Si en nuestro estudio se hubiera incluido la presencia de una hipoecogenicidad marcada, los resultados hubieran podido variar dado que es un signo más específico de malignidad ($E=92,2\%$ - $94,3\%$) (22, 23). Al igual que la presencia de adenopatías, las microcalcificaciones son un signo muy específico ($E=81\%$) pero poco sensible ($S=54\%$) (24). Su presencia se asocia con el diagnóstico de malignidad ($DOR=6,78$; $IC\ 95\%=4,48-10,24$), pero su ausencia no la descarta. Otra de las limitaciones de nuestro estudio fue que al ser el diseño retrospectivo, las ecografías fueron realizadas por diferentes radiólogos y no usando una clasificación diagnóstica uniforme como TIRADS(40). Horvath et al. (40) desarrollaron un sistema ecográfico de clasificación de malignidad de los nódulos tiroideos de modo similar al sistema BI-RADS para nódulos mamarios. La sensibilidad del sistema fue del 88% y 49% respectivamente. La probabilidad de malignidad de una categoría TIRADS 2, 3, 4 y 5 fue 0%, 3,4%, 14% y 87%.

Por otro lado, se ha visto como la ecografía tiroidea podría aportar información útil en la evaluación de nódulos tiroideos clasificados como benignos por la PAAF. Lee et al. (158) valoró 819 nódulos tiroideos en los que la presencia de algunos de los siguientes signos ecográficos de malignidad (marcada hipoecogenicidad, margen irregular, microcalcificaciones y altura mayor que diámetro transversal nodular) se

asoció estadísticamente significativamente con un diagnóstico cierto de malignidad anatomopatológico en aquellos casos de PAAFs benignas ($p=0,014$). Además, ayudó a reclasificar cómo malignas 4 citologías previamente benignas (4/560), sugiriendo que aquellos nódulos citológicamente con algún signo ecográfico de malignidad podrían vigilarse más estrechamente (158). En aquellos casos de citologías sospechosas para malignidad ($n=48$), el 89,2% (33/36) fueron clasificadas como ecografías sospechosas, por lo que indicaría la realización de tiroidectomía ante el hallazgo conjunto de citología y ecografía sospechosa para malignidad. Sin embargo, habría que seguir planteándose realizar biopsia con aguja gruesa o cirugía en esta categoría de la PAAF, ya que la presencia de una ecografía no sospechosa no descarta malignidad con total precisión. Del modo contrario, la ecografía sospechosa de malignidad no añadió ningún valor diagnóstico en aquellos casos de citología no diagnóstica (158).

Se ha intentado determinar si la ecografía puede aportar valor diagnóstico en aquellos casos de nódulos no palpables y comprendidos entre 8-15 mm de diámetro, dado que según las Guía Americana de Cáncer de tiroides, estos nódulos no serían tributarios de PAAF en muchos casos debido a la baja capacidad diagnóstica de la prueba y la prevalencia reducida de cáncer (16). Sin embargo se ha mostrado cómo la prevalencia de cáncer es similar en aquellos nódulos entre 8- 10 mm y 11-15 mm (9,1 % vs. 7%; $p= ns$). Hasta el 33,3% de los nódulos <1 cm (4/12) correspondieron a tumores T4 y el 25% (3/12) presentaron adenopatías metastásicas regionales, por lo que se sugiere que ante la presencia de factores predictores de malignidad ecográficos se debería valorar puncionar estos nódulos (46).

En cuanto a los signos ecográficos sugerentes de benignidad, la presencia de apariencia esponjiforme nodular (DOR=12 ; IC 95%= 0,61–234,3) y la presencia de un nódulo quístico (DOR=6,78; IC 95%= 2,26 –20,3) se han asociado claramente con el

diagnóstico de benignidad (24). Asimismo, el hallazgo de un nódulo esponjiforme e isoecoico posee una especificidad y VPP del 100% (22). Además se pudo constatar como la presencia de estos dos signos de benignidad ayudó a disminuir la probabilidad de diagnosticar cáncer de un 20% a un 1-2% (22). Esto nos hace ver cómo estos dos signos serían adecuados para descartar malignidad y evitar la realización de PAAF innecesarias, pero el problema radica en que estos signos son poco prevalentes, apareciendo en sólo el 2% de los nódulos.

Aunque la sensibilidad y la capacidad diagnóstica de la ecografía tiroidea mejora tras la reunión de varios signos ecográficos de malignidad (22, 23, 158) ninguno de ellos posee adecuada capacidad para predecir el diagnóstico de cáncer y excluir la realización de otras pruebas invasivas como es la PAAF tiroidea, considerada hasta ahora el gold standard. Habría que diseñar un estudio prospectivo adecuado para evaluar las características ecográficas que pueden detectar claramente malignidad y benignidad. Habría que incluir una muestra suficiente de población con una representación adecuada de los distintas categorías de la PAAF en la que el resultado de las citologías benignas se pudiera corroborar mediante biopsia excisional y seguimiento adecuado y el resto, mediante exéresis quirúrgica. Además, sería valioso aplicar el sistema TIRADS de malignidad tiroidea para poder estandarizar los resultados y poder ser comparables a los de otros estudios (40).

En conclusión, podemos decir que son varios los signos asociados con mayor riesgo de malignidad, pero ninguno es patognomónico en los diferentes estudios aportados (176). En cuanto al diagnóstico de benignidad, la presencia de un nódulo esponjiforme y/o quístico nos descarta con total seguridad el diagnóstico de malignidad (22,24).

5.3 Relación de la gammagrafía tiroidea con diagnóstico de malignidad

La gammagrafía tiroidea posee la capacidad de valorar la función tiroidea y permitir clasificar a los nódulos en no funcionantes (fríos) o funcionantes (calientes). En la mayoría de los casos el cáncer de tiroides aparece representado gammagráficamente como un nódulo frío. Sin embargo se ha descrito que tan sólo el 5-15% de los nódulos fríos son malignos (6,177). En nuestro estudio, 12 pacientes de 56 en los que se detectó un nódulo frío en la gammagrafía tiroidea (21,4%) fueron casos verdaderamente malignos. La presencia de un nódulo frío no fue una característica inherente a los nódulos malignos ($p=0,519$). Asimismo, aunque hubo un 40% más de riesgo asociado a la presencia de un nódulo frío, no fue estadísticamente significativo ($OR= 1,403$; $IC\ 95\% = 0,5- 3,933$; $p= 0,52$).

El bajo rendimiento diagnóstico de la gammagrafía tiroidea se puede deber a su relación con el tamaño del nódulo. Normalmente aquellos nódulos mayores de 2cm aparecerán como nódulos fríos, mientras que los microcarcinomas no suelen tener representación gammagráfica (53). El rendimiento diagnóstico disminuye por debajo de nódulos menores a 2cm. La alta representación gammagráfica de nódulos fríos que obtuvimos en nuestro estudio respecto de otros (53), puede ser debida al tamaño medio mayor de 2 cm de los nódulos malignos (31,82 mm; $SD\ 16,08$). En general, la sensibilidad de la prueba es aproximadamente del 80%, con una especificidad del 20% y capacidad diagnóstica del 26% (52). En nuestro estudio, la sensibilidad fue del 63,16% con especificidad del 45%.

Se ha valorado si la gammagrafía puede ser útil dentro de la patología multinodular para ayudar a discernir qué nódulos se beneficiarían de la realización de una PAAF tiroidea. Sin embargo, la frecuencia de malignidad de los nódulos fríos hallados en bocios multinodulares no se ha diferenciado de la frecuencia hallada en

nódulos únicos (9,78% vs. 8%, $p=0,89$)(178). Ante signos ecográficos de malignidad la presencia de un nódulo frío aumentaría la capacidad diagnóstica de la ecografía identificando aquellos nódulos tributarios de más investigaciones por asociarse a mayor riesgo de malignidad (6).

5.4 Relación de la PAAF tiroidea con diagnóstico de malignidad

La PAAF tiroidea es una técnica bien establecida dentro del algoritmo diagnóstico de nódulo tiroideo (16). Cuando la técnica es realizada por un radiólogo experimentado y es analizada por un anatomopatólogo especializado la capacidad diagnóstica de la prueba se sitúa en más del 90% (61). Desde la introducción de esta técnica en el manejo del nódulo tiroideo ha habido un descenso en el número de tiroidectomías realizadas por tan sólo nódulos gammagráficamente fríos, una mejor clasificación de las citologías y un aumento de los nódulos malignos resecaados (59, 179).

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue valorar la experiencia en nuestro centro en el diagnóstico del nódulo tiroideo y determinar la capacidad diagnóstica de la PAAF correlacionándola con el resultado anatomopatológico final. Por esa razón se incluyeron un total de 100 pacientes a los que se les había realizado una PAAF tiroidea preoperatoria. Las 6 categorías de Bethesda (61) se agruparon en 5 categorías: 1) No diagnóstica; 2) Benigna; 3) Lesión AUS/FLUS; 4) Neoplasia folicular; 5) Maligna. La categoría IV (Neoplasia folicular) y V (Sospechosa de malignidad) de Bethesda se agruparon dentro de la categoría 4 de nuestro estudio (Neoplasia folicular) por haber poca representación de la Categoría V de Bethesda. Esto es una de las limitaciones de nuestro estudio y puede dar lugar a que el riesgo de malignidad de la categoría 4 no esté

perfectamente definido dado que puede que se engloben dentro de esa categoría a pacientes de mayor riesgo. Asimismo la evaluación de los casos fue retrospectiva y hubo una selección inevitable de los casos al incluir a aquellos sujetos a los que se les había realizado una tiroidectomía total. El diseño retrospectivo del estudio evitó que se incluyeran a aquellos sujetos a los que no se les había realizado PAAF previa y cirugía, por lo que no se pudieron comparar nuestros resultados con una muestra de población similar al de la práctica clínica diaria. Esto se hubiera podido evitar llevando a cabo un estudio prospectivo.

Las frecuencias de las diferentes categorías de la citología de nuestro estudio fueron cómo sigue a continuación: no diagnóstica, 8 (8%); benigna, 45(45%); AUS/FLUS, 32 (32%); neoplasia folicular, 6 (6%); maligna, 9 (9%). Las frecuencias de las categorías benigna, neoplasia folicular y no diagnóstica se encuentran conformes a lo publicados por otros estudios (181- 186). Observamos un aumento discretamente elevado de las frecuencias de la categoría AUS/FLUS (32%). Este alto porcentaje de citologías halladas en nuestro estudio contrasta con el número reducido de este tipo de citologías hallado por otros estudios desde la implementación del sistema Bethesda (185-187). Además, el sistema Bethesda recomienda que el porcentaje de citologías reportadas como atípicas no debería sobrepasar el 7% (61). Sin embargo, la prevalencia entre los diversos estudios es heterogénea. La mayor parte de los estudios se encuentra con prevalencias en torno al 7-12% (68, 181, 185, 188- 191) pero nos podemos encontrar con prevalencias tan bajas como el 3% (183) y tan altas como el 27,2% (184). Estos resultados no son sorprendentes, dado que puede haber una marcada diferencia interobservador e interinstitucional (189, 192). Algunos autores proponen que las citologías AUS/FLUS sean revisadas por dos anatomopatólogos diferentes, dado que la

capacidad diagnóstica de la prueba aumenta(193). Esto indica la necesidad de estandarizar más los criterios diagnósticos de forma clara y revisar los criterios de consensos entre las correlaciones histopatológicas.

En nuestro estudio alrededor del 8% de las PAAF's realizadas fueron no diagnósticas, lo que sitúa a la PAAF tiroidea con una capacidad diagnóstica adecuada según lo establecido por el sistema Bethesda (61). Gharib et al. (60) en una revisión sistemática que realizaron de los estudios hasta entonces reportados en citología tiroidea reportaron una prevalencia de citologías no diagnósticas de hasta el 21%(60). Amrikachi et al revisaron 6226 PAAF's realizadas, encontrando que hasta el 29% fueron insatisfactorias (194), ascendiendo a 43,1% en un hospital de Newcastle (195). Estos porcentajes elevados se pueden deber a que todas las citologías fueron realizadas por un endocrinólogo o anatomopatólogo, sin la ayuda de un ecógrafo. La realización de PAAF guiada por ecografía ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica de la punción desde un 85% a un 95% (196). La experiencia en nuestro centro se muestra acorde con la experiencia en otros centros (59,63,181,197). Incluso hay estudios que han mostrado un número más reducido de citologías no diagnósticas (5-7%)(7,189). Hay que señalar que hasta el 56% de las PAAF incluidas en nuestro estudio fueron realizadas por un anatomopatólogo de nuestro centro. El reducido número de PAAF's no diagnósticas que obtuvimos sin utilizar en el 56% de las PAAF's realizadas un ecógrafo se puede deber al elevado tamaño medio de los nódulos (Nódulos benignos= 29,24 mm; Nódulos malignos= 31,82 mm). Aún así podemos ver como este servicio posee gran precisión para realizar la prueba. Para poder comparar los resultados de PAAF's no diagnósticas con la experiencia en otros centros habría que incluir aquellas PAAF's realizadas únicamente por el servicio de Radiología Intervencionista.

Por otra parte, la prevalencia de malignidad de nuestro estudio (19%) se muestra acorde a las prevalencias de los otros estudios expuestos (23,4-31,9%) (180- 182,184, 185). El riesgo de malignidad de cada una de las categorías de Bethesda fue como se muestra a continuación: no diagnóstica, 12,5%; benigna, 8,9%; AUS/FLUS, 15,6%; neoplasia folicular, 33,3%; maligna, 77,8%; no diagnóstica, 12,5%. Bongiovanni et al. (198) presentó los resultados de un metaanálisis de los recientes estudios que habían observado la aplicación del sistema Bethesda en sus centros y el riesgo de malignidad asociado de cada una de las categorías citológicas correlacionado con la anatomía patológica final (180-185). Se obtuvieron las siguientes prevalencias de malignidad: no diagnóstica, 16,8%; benigna, 3,7%; AUS/FLUS, 15,9%; neoplasia folicular, 26,1%; sospechoso para malignidad, 75,2%; maligna, 98,6%. En un estudio posteriormente publicado (199) se mostraron resultados similares. Se obtuvieron los resultados de 1021 PAAF's realizadas en un centro hospitalario. 697 (68,3%) fueron benignas, 122 (11,9%) fueron no diagnósticas; 100 (9,8%) AUS/FLUS; 41 (4%), neoplasia folicular; 36 (3,5%) sospechosas para malignidad; 25 (2,4%) fueron malignas. 219 casos fueron sometidos a tiroidectomía total, mostrando las siguientes frecuencias de malignidad: benigna, 0%; AUS/FLUS, 12,7%; neoplasia folicular, 35%; sospechoso para malignidad, 91,4%; maligna, 100%. En este estudio las categorías benigna y malignas no se asociaron con resultados falsos negativos y falsos positivos, por lo que su capacidad diagnóstica fue del 100%. Los resultados de los diferentes estudios indican como la categoría benigna posee un riesgo mínimo asociado de malignidad y cómo sería adecuado proceder al seguimiento de las mismas. En el caso de las citologías no diagnósticas y AUS/FLUS están asociadas a bajo riesgo, pero no desdeñable (15,9%). En el caso de la neoplasia folicular el riesgo es más elevado (26,1%), situándose

claramente superior en el caso de la citología sospechosa para malignidad (75,2%) (198).

En nuestro estudio, el riesgo de malignidad de las categorías AUS/FLUS y neoplasia folicular de la PAAF fue discretamente superior a lo establecido por el sistema Bethesda (61) y por los diferentes estudios que han evaluado la aplicación del sistema en sus centros (180-185, 199). El riesgo asociado de malignidad fue más elevado en las categorías benigna y más reducido en el caso de las citologías malignas. El riesgo de malignidad de la citología benigna fue superior respecto a lo expuesto por las guías (8,9% vs. 4%, respectivamente) (61). Si nos fijamos en la categoría maligna, el riesgo de malignidad de esta categoría es claramente inferior a lo aconsejado por Cibas et Ali (61) y lo obtenido en el metaanálisis presentado por Bongiovanni et al. (198)(98,6%). Sin embargo, el riesgo asociado a la citología maligna fue claramente alto (OR= 35,88; IC 95%= 5,49- 234,43), señalando que ante el hallazgo de una citología maligna es primordial realizar una tiroidectomía total ante la alta probabilidad de malignidad. En el modelo de regresión logística, después de ajustar por diferentes variables como edad, sexo, tamaño del nódulo, características ecográficas del nódulo y valor de TSH, la categoría maligna de la PAAF mantuvo su significación estadística (OR= 51; IC 95%= 5,98- 435; p=0,000). Es destacable el riesgo de malignidad ligeramente superior asociado a la categoría de neoplasia folicular hallado en nuestro estudio en comparación con los diversos estudios (180-185) dado que dentro de esta categoría englobamos la categoría sospechosa de malignidad (Categoría V de Bethesda)(61) (33% vs. 26,1%, respectivamente)(198). Una de las grandes limitaciones de nuestro estudio fue que no pudimos aplicar con total capacidad la clasificación

Bethesda, no permitiéndonos realizar la comparación totalmente adecuada con los diversos estudios publicados y presentados en esta apartado.

Por otra parte obtuvimos un riesgo de malignidad alto en la categoría no diagnóstica (12,5%) respecto a lo aconsejado por el sistema Bethesda (61), esto se muestra acorde a lo presentado en el metaanálisis de Bongiovanni et al. (198). Esto se puede deber a que realmente es muy difícil obtener citologías que cumplan los criterios de suficiencia celular para realizar un diagnóstico apropiado. Son pocos los estudios que han obtenido un riesgo de malignidad reducido (2- 5,3%)(185, 188). Estas diferencias se pueden deber de nuevo a la experiencia de la persona que toma la muestra y el especialista que la analiza. Esto indica la necesidad de que el procedimiento se intente realizar por la misma persona para aumentar su rendimiento diagnóstico.

Aunque la PAAF tiroidea es la base del manejo de la patología nodular tiroidea, algunas citologías tiroideas no son fácilmente clasificadas dentro de las categorías benigna, sospechosa de malignidad o maligna de la clasificación Bethesda. Estos casos representan una minoría y reciben la denominación “AUS/FLUS” y “Neoplasia folicular” (61). Estos dos tipos de citologías se engloban dentro de la terminología “Citología indeterminada”. Esta citología surge de la imperfección inherente del análisis citopatológico. Hay numerosos procesos benignos que pueden producir modestos cambios celulares o nucleares que pueden ser difícilmente indistinguibles de los aparecidos en el cáncer papilar de tiroides. Además, cuando nos encontramos con una lesión folicular, la citología no puede valorar la capacidad de penetración del tumor de su cápsula, por lo que no es posible obtener el diagnóstico de malignidad en esos casos (82). Esto significa que muchos pacientes cuya citología ha sido clasificada bajo esta

denominación necesitarán someterse a una tiroidectomía diagnóstica. La biopsia por punción con aguja gruesa puede facilitar obtener una muestra de tejido tiroideo más amplia y facilitar el estudio anatomopatológico. Algunos estudios han valorado si la realización de biopsia por punción con aguja gruesa podría facilitar el diagnóstico en aquellos casos dudosos con citologías no diagnósticas o con resultado AUS/FLUS. En un análisis retrospectivo de un total de 214 pacientes evaluados entre 2008 y 2013, la biopsia por punción de aguja gruesa mostró una prevalencia menor de falsos positivos y de cirugías innecesarias respecto de la PAAF (4,7% vs. 30,8%; 3,7% vs. 26,2%; $p < 0,001$, respectivamente) (200). Na et al. (201) valoró 225 nódulos tiroideos que habían obtenido el diagnóstico previo de citología no diagnóstica o AUS/FLUS, en los que la realización de una biopsia por punción con aguja gruesa redujo la prevalencia de citologías no adecuados en el grupo de citologías previamente no diagnósticas (12,5% vs. 45,3%; $p < 0,001$) y AUS/FLUS (26,7% vs. 49,1%; $p < 0,001$) (203). Además, la sensibilidad de este tipo de biopsia para diagnosticar malignidad fue superior a la de la repetición de PAAF en el grupo de citología no diagnóstica (100% vs. 71,4%; $p=0,125$, respectivamente) e indeterminada (78,5% vs. 55,4%; $p<0.001$, respectivamente). A la vista de estos resultados, podemos decir que en aquellos individuos en los que se ha obtenido un resultado indeterminado, la realización de una biopsia por punción con aguja gruesa ayudaría a clasificar adecuadamente a estos sujetos además de reducir el número de cirugía innecesarias. No obstante, son necesarios más estudios para apoyar estos resultados y avalen el uso de esta técnica.

En un intento de simplificar la clasificación Bethesda y los criterios diagnósticos de cada categoría, Walts et al. (204) propusieron una nueva clasificación reagrupando las categorías III y IV en una sola (AUS/FLUS y neoplasia folicular). Seis

anatomopatólogos participaron en el estudio, revisando 60 muestras citológicas retrospectivamente. Se demostró que se incrementó el nivel de acuerdo intra e inter-observador aumentando significativamente la sensibilidad de la PAAF para un diagnóstico de cáncer. Harían falta más estudios para verificar que esta simplificación del sistema Bethesda sería adecuada dado la diferencia del riesgo de malignidad de las categorías III y IV. En el momento actual el manejo de la citología categoría III corresponde a la realización de otra PAAF en el rango de tiempo de 3- 6 meses para definir más claramente la naturaleza de la atipia expresada por esta categoría. En aproximadamente 20-28% de los casos obtendremos el diagnóstico de AUS/FLUS de nuevo al repetir la PAAF, con lo que en estos casos se recomienda la realización de tiroidectomía (68). Por otra parte, la presencia de signos ecográficos de malignidad desde el inicio justificaría la realización de tiroidectomía (44). Al contrario, en el caso de una citología categoría IV estaría justificada la realización de una tiroidectomía o lobectomía para realizar un diagnóstico adecuado debido a su riesgo de malignidad (hasta el 30%) (61).

En general podemos decir que las proporciones de las diferentes categorías de la PAAF con su respectivo riesgo de malignidad se encuentran acordes respecto a lo establecido por el sistema Bethesda y lo aportado por otros estudios. Como hemos detallado anteriormente, una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue que incluimos la categoría IV y V de Bethesda dentro de la categoría IV, por lo que el riesgo de malignidad de la categoría IV se vio afectada. Desde la introducción del sistema Bethesda ha habido una estandarización del diagnóstico de la citología tiroidea. Antes de 2007 cada centro utilizaba una clasificación diferente no reproducible (198). La ventaja de este sistema es que cada categoría está asociada a un riesgo de malignidad

específico conllevando un manejo terapéutico distinto (16). Cada vez son más los centros que lo han ido adoptando y han mostrado sus resultados, haciendo ver que es un sistema reproducible y que permite la comparación y evaluación en diversos centros. Su sensibilidad es del 97,2% con un valor adecuado de VPN del 96,3% (198).

5.4.1 Análisis global de la capacidad predictiva de los diferentes umbrales de decisión quirúrgica

El tratamiento óptimo del cáncer tiroideo en aquellos nódulos mayores o iguales a 1 cm es la realización de una tiroidectomía total, ya que ha demostrado una disminución de la recurrencia tumoral y de la mortalidad respecto a la realización de lobectomía (203). En cambio, en aquellos nódulos cuya citología es “indeterminada para malignidad” (categorías I,III y IV de Bethesda) y no tienen factores de riesgo asociados de malignidad (16) existe la opción de realización de una lobectomía tiroidea para realizar un diagnóstico adecuado. Habría que completar la tiroidectomía si se confirmara el diagnóstico de un cáncer y fuera mayor de 1 cm. Por lo tanto es prioritario determinar si la realización de tiroidectomía total en pacientes con resultados citológicos dentro de las categorías denominadas “indeterminadas para malignidad” es adecuado, para evitar en lo posible el número de tiroidectomías innecesarias y optimizar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Por este motivo se definieron umbrales de riesgo para realizar la tiroidectomía en dependencia de las categorías de la citología de la PAAF y se calcularon los poderes predictivos de cada umbral mediante curvas ROC.

La diferencia en el poder predictivo entre los distintos umbrales no fue significativa. No obstante el mayor nivel de sensibilidad se obtuvo con el umbral 5, es decir, con la decisión quirúrgica de incluir a los pacientes con diagnóstico en la PAAF

de malignidad, la categoría AUS/FLUS, neoplasia folicular y no diagnóstica. La sensibilidad de este umbral de decisión quirúrgico fue de 78,95% (54,4- 93,9), posicionado superiormente respecto al resto de los umbrales quirúrgicos. El siguiente umbral mejor posicionado por valores de sensibilidad fue el umbral 1, que incluyó en la opción quirúrgica a todas las categorías de la PAAF, a excepción de la benigna. La categoría de PAAF “no diagnóstica” no fue incluida en el análisis del umbral 1. Por este mismo motivo la especificidad de este umbral fue discretamente superior a la del umbral 5 (55,41% vs. 50,62%). Sin embargo, lo prioritario en un árbol de decisión terapéutico es que éste sea lo más sensible posible para detectar la mayor parte de los sujetos que se beneficiarían de tratamiento(204), por lo que el umbral quirúrgico 5 sigue siendo el apropiado.

El umbral de decisión quirúrgico que presentó mayor especificidad fue el 3, dado que en éste se incluían en la decisión quirúrgica sólo a aquellos con citologías malignas. Dado que esta categoría se asoció al mayor riesgo de malignidad no es de extrañar que este umbral poseyera el mayor valor de especificidad (97,3%) con un importante detrimento de su sensibilidad (38,89%). El segundo umbral con mayor valor de especificidad fue el 2 (91,89%) dado que incluyó en la opción quirúrgica a aquellos con citologías malignas y con resultado de neoplasia folicular.

Los umbrales 4 y 5 incluyeron en su análisis la categoría de citología “no diagnóstica”. La diferencia entre ambos fue que en el umbral 4 se decidió no intervenir a esta categoría y en el umbral 5 sí. Consecuentemente vemos que el umbral 5 obtuvo una mejor sensibilidad respecto al umbral 4 (78,95% vs. 73,68%) dado que la categoría “no diagnóstica” está ligada a un riesgo de malignidad del 12,5% en nuestro estudio. Al

no incluir esta categoría en la decisión quirúrgica en el umbral 4, la especificidad fue mayor respecto a la del umbral 5 (59,26% vs. 50,62%). sensibilidad es del 97,2% con un valor adecuado de VPN del 96,3% (198).

Como conclusión podemos decir que el umbral 5, en el que se incluyeron en la decisión quirúrgica a aquellos con citologías “indeterminadas para malignidad” (categorías I,III y IV de Bethesda)(61) y malignas obtuvo el mayor área bajo la curva ROC y la mayor sensibilidad. Sería el umbral de decisión quirúrgico adecuado en aquellos casos que tras repetición de la PAAF se siguen obteniendo citologías no diagnósticas o AUS/FLUS. El decidir no operar a aquellos con citologías ligadas aunque sea a bajo riesgo de malignidad como son las categorías no diagnóstica y AUS/FLUS conlleva una implicación en el tratamiento de pacientes tributarios del mismo. Una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue que no evaluamos la capacidad diagnóstica de la PAAF en punciones repetidas. De momento ni la ecografía tiroidea ni el resto de pruebas ha añadido suficiente valor a la PAAF para ayudar a discernir la verdadera malignidad de estas categorías de la PAAF(24). Esto está de acuerdo a las guías actuales (61). Por otra parte, la sensibilidad de la PAAF en nuestro centro fue inferior al mostrado por el metaanálisis realizado por Bongiovanni et al. (199) (78,95% vs. 97,2%, respectivamente). En cuanto al valor de especificidad fue básicamente el mismo (50,62% vs. 50,7%), situando a la PAAF en nuestro centro como una prueba con una sensibilidad reducida respecto otros centros para detectar benignidad, pero con unos valores de especificidad similares. Esto se puede deber al riesgo disminuido que presentó inherente la categoría maligna respecto de otros estudios (77,78% vs. 98,6%). Como ya hemos comentado anteriormente, esto se ve mitigado

por la fuerte asociación de riesgo de malignidad entre la categoría maligna hallada en el modelo de regresión logística (OR=51; IC 95%= 5,98- 435; p =0,000).

5.4.2 Análisis molecular y PAAF tiroidea

La PAAF tiroidea es el gold standard para el diagnóstico del nódulo tiroideo. Sin embargo, la principal limitación de esta prueba radica en la presencia de los diagnósticos de citologías AUS/FLUS, de neoplasia folicular y de citologías no diagnósticas (61). La evaluación de mutaciones somáticas de DNA que se han visto implicadas en la carcinogénesis tiroidea como BRAF, RAS y reordenamientos génicos como RET/PTC1 ó 3 y PAX8/PPAR γ puede ser útil en la evaluación de estas citologías. De este modo puede que incremente la capacidad diagnóstica de la PAAF, disminuyendo así el número de cirugías innecesarias y el número de falsos negativos (75). No todas las mutaciones anteriormente citadas se encuentran en igual proporción en los cánceres tiroideos. Los reordenamientos RET/PTC1 y RET/PTC3 son encontrados hasta en el 10-20% de los carcinomas papilares. El reordenamiento PAX8/PPAR es encontrado en el 30-40% de los carcinomas foliculares. Puede verse asimismo en la variante folicular del carcinoma papilar y en el adenoma folicular. El gen RET es comúnmente encontrado en su forma mutada en casos de carcinoma medular de tiroides, en su forma familiar y esporádica. Por otro lado, las mutaciones del gen RAS suelen ocurrir en cánceres de tiroides variantes folicular y también en el 20-40% de los adenomas foliculares. Comparadas con el resto de mutaciones tienen un VPN reducido (205-207).

La mutación BRAF es la más frecuentemente asociada con el diagnóstico de cáncer (207,208), no detectándose en el caso de adenomas foliculares e hiperplasias de

tiroides (206). Se ha evidenciado que aumenta la sensibilidad diagnóstica de la PAAF en un 20% (206, 208). Esta sensibilidad se puede ver discretamente aumentada cuando introducimos la investigación de las otras mutaciones somáticas (207), siendo no estadísticamente significativo en algunos estudios (208). La presencia de cualquiera de las mutaciones anteriores tiene alta especificidad y alto VPP para malignidad (207, 208, 209).

El análisis molecular puede ser adecuado realizarlo en aquellos casos de citologías con resultado indeterminado para malignidad. Nikiforov et al. (210) estudió la presencia de las mutaciones somáticas anteriormente citadas en una serie de 729 pacientes con una prevalencia de cáncer tiroideo del 14%. El VPN en las citologías AUS/FLUS fue del 94%, mostrando un riesgo reducido de malignidad similar al hallado en citologías benignas. Esto puede indicar que este caso de pacientes se podría sugerir el seguimiento con ecografía por su bajo riesgo de malignidad. En el caso de las citologías compatibles con neoplasia folicular o categoría 4 de Bethesda, el 14% de los resultados fueron falsos negativos, indicando que estos pacientes se podrían beneficiar de la realización de tiroidectomía total. Como se puede constatar, en los casos de lesión folicular y de atipia de significado incierto que presentan positividad para las mutaciones somáticas estudiadas, presentan un alto riesgo de malignidad, asegurando que la tiroidectomía total es el tratamiento de elección en estos casos. Sin embargo, hay que ser cautos a la hora de valorar los resultados negativos, porque hasta el 37% de los nódulos malignos puede que no presenten ninguna mutación (207).

Un panel de marcadores de expresión génica fue comercializado en 2010 (211), identificando la expresión de 142 genes de nódulos tiroideos sospechosos de

malignidad. El test fue validado en un estudio en el que se incluyeron 265 citologías indeterminadas y demostró un alto VPN (95% en la categoría AUS/FLUS y 94% en la categoría de neoplasia folicular) (213). No obstante, un estudio reciente ha demostrado como el VPN puede ser menor (89,6% en la categoría AUS/FLUS), debido a una mayor prevalencia de la citología indeterminada en este estudio (33% vs. 24%)(213).

De momento, el análisis molecular no estaría justificado realizarlo en todos los sujetos que presentan nódulo tiroideo dado que no se ha relacionado con una alteración significativa en el manejo quirúrgico de los pacientes, no afectando así la reducción de cirugías innecesarias (209). Hacen falta estudios prospectivos con amplias muestras de población para estudiar adecuadamente el uso de estos marcadores moleculares. Hay otros múltiples marcadores moleculares que se están evaluando actualmente con resultados prometedores para la detección de cáncer en citologías indeterminadas en comparación con los test moleculares disponibles actualmente. Es probable que en futuro cercano haya paneles de expresión génica disponibles para predecir el riesgo de malignidad de las citologías indeterminadas y hagan posible su diagnóstico adecuado. (214).

5.5 Relación de la TSH plasmática con diagnóstico de malignidad

La TSH secretada por la adenohipófisis regula el crecimiento tiroideo y diferenciación celular de los tirocitos de un modo directo al unirse a su receptor en la célula tiroidea (215, 216). La cuantificación de los niveles plasmáticos de TSH está recomendada en la evaluación de los pacientes con nódulos tiroideos conforme a las guías de manejo del Cáncer tiroideo (61). El nivel de TSH es un marcador sensible de la

disfunción tiroidea, pero no se sabe si puede estar implicado en la patogénesis del cáncer tiroideo. Son diversos los estudios que han objetivado la asociación entre enfermedad nodular tiroidea y malignidad (30,105,107,109-111,113,115,119, 161,184, 217). Por esta razón evaluamos la asociación entre los niveles preoperatorios de TSH y la aparición de cáncer tiroideo de la población de nuestro estudio para examinar si la presencia de niveles aumentados de TSH estaban asociados con un aumento de riesgo de malignidad de la enfermedad nodular tiroidea. Asimismo evaluamos si hay diferencias entre los niveles de TSH de los pacientes con nódulos benignos y con nódulos malignos para poder determinar si los niveles de TSH se pudieran utilizar como predictor de riesgo de cáncer.

Como se ha mencionado en el apartado *Resultados* el valor inicial de TSH fue de 1,68 mIU/L (SD 2,08) en el caso de benignidad, y de 2,12 mIU/L (SD 1,52) en los sujetos con nódulos malignos ($p=0,051$). Diversos estudios han mostrado como hay diferencias entre la media de los valores de TSH entre la población con enfermedad nodular benigna y maligna (30,106,107,109,110,111,113,115,162,184). La media de la TSH en 843 pacientes con nódulos tiroideos y sometido a intervención quirúrgica evaluados por Haymart et al. (106) fue de 2,5 mIU/L(SD 0,3) en los casos de cáncer tiroideo vs. 1,6 mIU/L (SD 0,003) en pacientes con diagnóstico de benignidad ($p < 0,0001$). La frecuencia de cáncer diferenciado de tiroides fue de 16% cuando los valores de TSH eran menores a 0,06 mIU/L y del 52% cuando la TSH era mayor a 5 mIU/L(106). En un estudio caso-control con 1759 pacientes diagnosticados con cáncer tiroideo tras cirugía y 1548 controles, la media del valor de TSH para el grupo de casos fue significativamente mayor que en el grupo control ($1,95 \pm 0,9$ mIU/l vs. $1,62 \pm 0,8$ mIU/l; $p < 0,001$) (30). Otros estudios han hallado resultados similares, encontrando

niveles plasmáticos de TSH significativamente más elevados en pacientes con nódulos malignos en comparación con los que tienen nódulos benignos (107,109,111,161,184).

Asimismo se ha determinado cómo el riesgo de cáncer asociado a TSH existe a partir de valores dentro del rango de normalidad de laboratorio (TSH=1,97-4,94 mIU/L) (OR= 1,951; IC 95%=1,2-3,17, p=0,0007) (113). Estos mismos resultados han sido corroborados por otros estudios (106,107,110,115). Zafon et al. (109) observó un aumento de la prevalencia de cáncer tiroideo conforme aumentaba el valor de TSH (TSH<0,4 mIU/L=12; TSH= 0,4-4 mIU/L=20,5%; TSH>4 mIU/L=42%). Kim et al. (30) definió cuatro cuartiles de TSH de acuerdo a los niveles de TSH de la población estudiada. A partir del 2º cuartil se evidenció un aumento del riesgo de cáncer (OR_{cuartil 2}=1,27; IC 95%=1,03-1,57; OR_{cuartil 3}=1,55; IC 95%= 1,25-1,92; OR_{cuartil 4}= 2,21; IC 95%= 1,78-2,74). Otros estudios han objetivado similares resultados (107,110,184).

En nuestro estudio, la mediana del valor de TSH fue de 1,32 mIU/L y se comprobó como una mayor proporción de sujetos con diagnóstico de malignidad presentó un valor de TSH \geq 1,32 mIU/L (29,8% vs. 8,9%, respectivamente; p=0,0012). Mediante el análisis por curvas ROC, el valor de TSH plasmático asociado con un sensibilidad y especificidad óptima para diagnosticar malignidad fue discretamente superior al valor de la mediana (TSH>1,53 mIU/L; S= 77,78%; E= 63,51%), siendo además estadísticamente significativo (p=0,033). Como es evidente, conforme aumentaba el valor de TSH aumentaba gradualmente la especificidad. El valor de TSH>4,68 se asoció con una especificidad del 95,95%. Por otra parte se determinó si el valor de la mediana de TSH (TSH \geq 1,32 mIU/L) se asoció con riesgo de malignidad del nódulo tiroideo. El valor de TSH \geq 1,32 mIU/L se asoció con un incremento de 4 veces

el riesgo de malignidad nodular tiroidea en el modelo de regresión logística ajustado por diferentes factores de confusión como el sexo, la edad, el tamaño nodular y el hallazgo de signos sospechosos en la ecografía tiroidea y en la gammagrafía tiroidea (OR=4,332, IC 95%= 1,11- 16,85; P=0,034). Nuestros resultados están de acuerdo con los presentados por otros estudios, en los que los valores de TSH el riesgo de malignidad tiroidea está asociado con TSH en la parte superior del rango de normalidad (113,115,161). Fiore et al. (161) observó como había un aumento progresivo del riesgo de malignidad nodular tiroidea conforme aumentaban los valores de TSH, alcanzándose la mayor OR en aquél grupo de pacientes con nódulos malignos y valores de TSH comprendidos entre 1,60- 3,40 mIU/L (OR= 4,29;IC 95%= 3,17-5,08; p<0,0001). Ye et al. (113) determinó en análisis uni y multivariante cómo la TSH fue un claro predictor de malignidad en 2052 sujetos a los que se había sometido a tiroidectomía total, con una prevalencia de cáncer del 49,9%. El riesgo de malignidad para valores de TSH =1,97- 4,94 mIU/L fue significativamente superior, comparado con los sujetos con TSH<0,35 mIU/L (OR=1,951; IC 95%=1,20-3,17; p=0,007) (113). En otro estudio retrospectivo de 1870 pacientes con una prevalencia de cáncer tiroideo del 14,4% (115), el riesgo de cáncer tiroideo con niveles de TSH= 1,9-4,8 mIU/L y > 4,8 mIU/L, comparados con los niveles de TSH= 1,0-1,9 mIU/L fue de 1,57 (IC 95%= 1,03-2,40; p=0,038) y 5,71 (IC 95%= 2,31-14,14; p=0,0002, respectivamente). Por lo tanto, se puede decir que los incrementos graduales de los niveles de TSH se han asociado con mayor riesgo de cáncer tiroideo y que ese riesgo existiría a partir de valores de TSH dentro del rango de normalidad (TSH =1,32 mIU/L, en nuestro estudio). Además cuantificamos el riesgo que conlleva cada incremento de 1mIU/L del valor de TSH plasmática (OR= 1,104; IC 95%= 0,877- 1,389; p= 0,4). McLeod et al. (119) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis dosis-respuesta de la relación entre los niveles de TSH y el diagnóstico

de cáncer tiroideo. La OR para TSH <1 mIU/L fue 1,72 (IC 95%=1,42- 2,07) por cada 1mIU/L de aumento de la TSH, pero por encima ó igual a este valor fue 1,16 (IC 95%=1,2- 1,21), similar a la OR hallada en nuestro estudio. Un estudio retrospectivo publicado posteriormente a este metaanálisis, de 2053 pacientes con nódulo tiroideo evaluados por citología tiroidea, puso de evidencia que la TSH>1 mIU/L era predictora de riesgo de malignidad (OR =1,95; IC 95%=1,01-3,76; p<0,05) (218).

Por otro lado, hay estudios en los que no se ha evidenciado una asociación significativa entre el valor de TSH y malignidad tiroidea (153,156,218,219). Sin embargo, Kim et al. (153) evaluaron 1080 pacientes (81,3%) con cáncer tiroideo y sólo 249 pacientes (18,7%) con enfermedad nodular benigna. Esto puede explicar la falta de asociación entre la TSH y el riesgo de cáncer hallada en este estudio. La misma crítica se puede aplicar al estudio presentado por Castro et al. (156). En un análisis posterior del estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort* (EPIC) (218) 357 sujetos con cáncer de tiroides fueron identificados y apareados con 2 ó 3 sujetos control del mismo estudio. El riesgo de cáncer de tiroides se asoció negativamente con los niveles plasmáticos de TSH (OR para el 4º cuartil vs. 1º cuartil= 0,56; IC 95% = 0,38 – 0,81; p = 0,001). Las diferencias en los resultados que se hallaron en este estudio se pueden deber a que este es el primer estudio caso-control en el que se comparan los niveles de TSH entre población diagnosticada de cáncer tiroideo y controles sin enfermedad nodular tiroidea. En los estudios anteriormente presentados, la población estudiada eran sujetos con enfermedad nodular tiroidea (106,107,110,113,115,161). El metaanálisis realizado por McLeod et al (119) engloba estudios descriptivos y retrospectivos, siempre comparando diferencias en los niveles de TSH de población con enfermedad nodular tiroidea. Sin embargo, la muestra de pacientes analizados por

Rinaldi et al. (218) proviene de diferentes países europeos con diferentes niveles de yodación de la población. El nivel de yodación modifica el patrón de cáncer tiroideo encontrado, siendo en áreas deficitarias de yodo el cáncer más frecuente el folicular y en áreas no deficitarias, el cáncer papilar (220). Además, en el estudio de Rinaldi et al.(218) el 22,7% de los cánceres evaluados fueron foliculares, cuyo mecanismo patogénico es diferente al del cáncer papilar (221,222). Los resultados hallados el estudio de Rinaldi et al. (218) se podrían deber a la presencia de otros mecanismos de inducción de la carcinogénesis tiroidea. Se ha visto cómo el déficit crónico de yodo induce un aumento de la nodularidad tiroidea, dando lugar al BMN con presencia de nódulos autónomos y finalmente hipertiroidismo en gente anciana (161). En un estudio en el que se evaluaron 10178 pacientes con nódulos tiroideos de un área deficitaria en yodo (161) se observó como en la enfermedad benigna nodular, a medida que aumentaba la edad, había una reducción significativa de los niveles de TSH ($p < 0,0001$). La frecuencia de hipertiroidismo clínico, definido por un valor de $TSH < 0,4$ mIU/L fue mayor en pacientes con nódulos benignos (20,4%) que en cáncer papilar (10,3%) ($p < 0,0001$). La reducción de la TSH asociada con la edad en el cáncer papilar de tiroides fue menos evidente que en población sana ($p = 0,03$).

Estudios del genoma han hallado dos variantes localizadas en 9q22.23 y 14q13.3 relacionadas con niveles bajos de TSH. Otras tres variantes asociadas con cáncer de tiroides están ubicadas en los locus 2q35, 8p12 y 14q13.3 (219,223). Gudmundsson et al. (219) sugirió que los niveles disminuidos de TSH pueden dar lugar a una desdiferenciación del epitelio folicular, produciendo una mayor predisposición a la transformación maligna. Ngan et al. (223) descubrieron mutaciones germinales del gen TTF1 (ubicado en 14q13.3) en un grupo de pacientes con BMN, no presentes en sujetos sanos. La sobreexpresión de esta mutación en una línea celular conllevó a un aumento

de la proliferación celular independiente de TSH. No obstante, no todas las variantes genómicas asociadas con niveles de TSH reducidos desarrollan cáncer tiroideo, por lo que hay más complejidad en el proceso de lo que parece (219). Los mecanismos genéticos que actúan en el BMN con presencia de cáncer tiroideo y nódulos autónomos puede ser distintas a las halladas en el resto de los escenarios. Se ha sugerido como hipótesis explicatoria de este fenómeno que habría un mecanismo de protección en las sujetos portadores de estas mutaciones que consistiría en disminuir los niveles de TSH y así pues disminuir el estímulo proliferativo folicular que ejerce la TSH al unirse a su receptor en la célula folicular.

5.5.1 Relación de la TSH con la proliferación tumoral de la célula folicular tiroidea

Se sabe que la TSH regula el crecimiento tiroideo y diferenciación celular de los tirocitos en fases avanzadas, no influyendo en el periodo de organogénesis de acuerdo a modelos de ratones knockout (215,216). La TSH promueve directamente el crecimiento del tirocito de un modo directo al unirse a su receptor e indirectamente favoreciendo la secreción de factores de crecimiento autocrinos (224,225) o la expresión de receptores de factores de crecimiento o del factor de crecimiento vascular endotelial (226). Diversos factores de crecimiento paracrinos y autocrinos secretados por las células foliculares son necesarios junto a la TSH para el inicio y desarrollo de la hiperplasia tiroidea. La TSH y su receptor son necesarios también para la expresión de marcadores específicos de tiroides como la tiroglobulina, la tiroperoxidasa o NIS(227).

Hay evidencia a favor de que la TSH jugara un papel importante en el desarrollo del proceso tumoral tiroideo (30,107,109,111,113,115,119,161,184,217,226). La

inducción de la expresión del receptor de TSH en células foliculares tiroideas malignas carentes del mismo induce *in vitro* un aumento de la proliferación celular. Este proceso es dependiente de manera directamente proporcional a la concentración de TSH (226). La relación de los niveles de TSH con el crecimiento tumoral se ve avalado por otros estudios en el que se asoció el aumento de la frecuencia del diagnóstico de cáncer tiroideo con el aumento del tamaño tumoral(106,109,228,229,230). Las lesiones benignas tiene los valores más reducidos de TSH, seguidas de los microcarcinomas, estando los tumores >1cm asociados con los valores mayores de TSH (109). Moon et al. (230) objetivó como la TSH era un factor de riesgo independiente para malignidad en 483 pacientes eutiroideos y con micronódulo tiroideo (OR=1,449; IC 95% = 1,033-2,033; p = 0,031).

No obstante, la relación entre crecimiento tumoral en el microcarcinoma y los niveles de TSH no se ha corroborado en todos los estudios(229). Sugitani et al. (231) estudió de modo prospectivo la relación entre los niveles de TSH y el crecimiento tumoral de 415 microcarcinomas asintomáticos no sometidos a intervención quirúrgica. Después de un seguimiento medio de 6,5 años, los niveles de TSH durante el seguimiento no estuvieron asociados de modo significativo con el crecimiento de los tumores. Asimismo, la TSH inicial no fue predictora de riesgo de crecimiento tumoral (OR=1,01; IC 95%= 0,66-1,29). Shi et al. (115) no objetivó diferencias entre los niveles preoperatorios de TSH en pacientes con microcarcinoma y en pacientes con patología benigna(1,17 mIU/L vs. 1,08 mIU/L, respectivamente; p=0,80). Negro et al. (232) no encontraron diferencias en los valores de TSH de 41 pacientes con microcarcinoma papilar con los de 164 sujetos sin patología.

Por lo tanto, parece que los valores de TSH están en relación con el crecimiento tumoral tiroideo, pero el patrón que se objetiva de aumento de la prevalencia de cáncer conforme aumenta el valor de TSH parece no poder aplicarse a los microcarcinomas. Aunque la explicación a este fenómeno no está clara, puede que sea secundario a la capacidad preservada de producción de hormona tiroidea que posee la glándula tiroidea en presencia de microcarcinomas, la cual es mucho más reducida en presencia de tumores mayores (115). La TSH parece estar claramente implicada en el proceso de crecimiento celular y el crecimiento de los tumores tiroideos preexistentes (116, 232). Pero su papel en la oncogénesis parece ser más incierto al no haber concordancia en los diversos estudios que han intentado relacionar los valores de TSH con la presencia de microcarcinoma (106,109,115,229-232).

5.5.2 Relación de la TSH con el proceso de carcinogénesis tiroideo

Hay estudios que han intentado clarificar la relación que puede tener la TSH dentro del proceso de carcinogénesis tiroidea (222,229,234-236). Franco et al. (228) desarrollaron un modelo de ratones con presencia de una mutación oncogénica de BRAF(BRAF^{V600E}). Estos ratones sufrieron un descenso de los niveles del mRNA de TPO, tiroglobulina y NIS. La expresión del receptor de TSH estuvo claramente inhibida. Consecuentemente, presentaron niveles de TSH marcadamente aumentados respecto a los ratones control a la 5ª semana. La expresión endógena de BRAF^{V600E} fue suficiente para inducir la desregulación del proceso de hormonogénesis tiroidea. Asimismo, a la 5ª semana los ratones mostraron signos del característico carcinoma papilar humano con criterios de agresividad (extensión extratiroidea e invasión vascular). Además de la primera mutación, se les indujo una delección del gen del

receptor de TSH, para estudiar el efecto que induce la TSH en la aparición de tumores inducido por BRAF. La anulación del receptor de TSH suprimió la inducción del crecimiento por parte de BRAF y no se observó signos de malignidad durante las primeras semanas. Sin embargo, a partir de las 9 semanas los ratones con presencia de la doble mutación (BRAF^{V600E} y knockout para el receptor de TSH) presentaron cáncer papilar de tiroides, pero con menos signos de agresividad tumoral y de menor tamaño que aquellos que mantenían intacta la señalización del receptor de TSH. Por lo tanto, las células tiroideas que carecen del receptor de TSH facilitan el desarrollo del proceso de malignización inducido por Braf después de un periodo de latencia y fenotípicamente menos agresivo. Este estudio da soporte experimental para apoyar la asociación entre TSH y cáncer tiroideo hallada en los diversos estudios (119). Estos mismos resultados han sido objetivados por el grupo de trabajo de Orim et al. (233).

Se sabe que una de las mutaciones del gen del receptor β de TSH conocida como PV puede causar resistencia a las hormonas tiroideas. En modelos de ratones para resistencia de hormonas tiroideas la homocigosis para PV ($Thrb^{PV/PV}$) produce cáncer folicular tiroideo. Zhao et al. (234) desarrolló un modelo de ratón heterocigoto para la mutación ($Thrb^{PV/+}$) y evaluaron si la presencia de un solo alelo del gen mutado era necesaria para desarrollar el cáncer tiroideo. Estos ratones presentaron dos veces los valores en rango de normalidad de TSH. Los ratones heterocigotos para la mutación ($Thrb^{PV/+}$) y con niveles de TSH similares a los ratones homocigotos para la mutación ($Thrb^{PV/PV}$) (niveles inducidos con el tratamiento con propiltiuracilo) desarrollaron adenomas foliculares que progresaron a carcinomas con metástasis pulmonares. En cambio, los ratones no tratados con propiltiouracilo desarrollaron hiperplasia folicular tiroidea sin signos de malignidad y sin metástasis al igual que los ratones que no presentaban la mutación pero que presentaban los mismos niveles de TSH que los

primeros (niveles aumentados de TSH inducidos con propiltiouracilo). La misma observación se ha objetivado en ratones knockout para receptores de TSH (235). Los ratones knockout para el receptor de TSH no desarrollaron cáncer folicular de tiroides a pesar de presentar la mutación PV en homocigosis. La presencia de la mutación y la presencia del receptor de TSH fueron necesarios para el desarrollo de metástasis en los casos de carcinoma folicular. Esto es debido a que el estímulo de la TSH es necesario para producir la hiperplasia folicular tiroidea y la aparición de signos de malignidad en presencia de una mutación genética como PV. La presencia de una mutación genética, destinada a alterar la adhesión celular localmente y la capacidad de invasión, es criterio indispensable para inducir la aparición de metástasis (235). Por lo tanto, parece que la TSH juega un papel importante en el crecimiento tumoral, pero no es primordial para el desarrollo de metástasis(234).

Las mismas conclusiones han sido aportadas por otros estudios en los que se han estudiado otras mutaciones como las mutaciones en la familia de protooncogenes RAS (221). La mutación de RAS (H-RAS, K-RAS o N-RAS) se encuentran en el 57% de los carcinomas foliculares y en hasta el 30% de los adenomas foliculares (222). Zou et al. (221) demostró en una muestra de ratones knockin para la mutación K-RAS^{G12D} cómo era necesaria la presencia de niveles aumentados de TSH para promover el crecimiento tiroideo y finalmente inducir la transformación oncogénica en carcinoma folicular tiroideo. Esto demuestra el papel oncogénico tiroideo de la TSH, necesaria dentro del proceso de carcinogénesis mediado por RAS. Asimismo se objetivó como la expresión de SPRY1 estaba aumentada en ratones portadores de la mutación K- RAS^{G12D}. La inducción del aumento de TSH plasmática mediante el tratamiento con propiltiouracilo produjo como consecuencia el aumento mayor de los niveles de SPRY1, sugiriendo que el aumento de la expresión de SPRY1 puede ser debida a un mecanismo compensador

tras el estímulo del crecimiento celular mediado por TSH. En contraste, la expresión de SPRY1 fue menor en presencia de la mutación BRAF^{V600E}, frecuentemente asociada con el carcinoma papilar tiroideo. Los datos sugieren que SPRY1 sería la molécula que actuaría como regulador para dirigir la célula folicular tiroidea a una vía molecular tiroidea determinada y por lo tanto inducir el desarrollo de un carcinoma papilar tiroideo o folicular. Cuando la expresión de la molécula de SPRY1 está disminuida por acción de K-RAS, se favorece la vía PI3K/AKT y se inhibe MAPK, desencadenando el desarrollo del cáncer papilar. Cuando SPRY1 se expresa en menor cuantía por acción de BRAF^{V600E}, se pueden iniciar ambas vías, MAPK y PI3K/AKT, dando origen al cáncer papilar (221).

5.5.3 Relación de la TSH con signos de agresividad del cáncer tiroideo

Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado como los cánceres diferenciados de tiroides mantienen una capacidad de respuesta al estímulo de TSH. De este modo, la supresión de TSH es uno de los pilares del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides para reducir la progresión de la enfermedad y el riesgo de mortalidad asociado (16; 236). En el cáncer tiroideo con metástasis la supervivencia de los pacientes es mayor en aquellos con niveles de TSH suprimidos ($\leq 0,1$ mIU/l) (237). De este modo, los niveles de TSH preoperatorios parecen estar también asociados con el diagnóstico de un estadio más avanzado de cáncer inicialmente (TSH estadios III-IV=4,9±1,59 mIU/L vs. TSH estadios I-II= 2,1±0,24 mIU/L, respectivamente; $p=0,002$)(106). Kim et al. (153) utilizó un punto de corte para TSH de 2,5 mIU/L para valoración de la extensión extratiroidea ya que el 95% de los sujetos evaluados se encontraban por debajo de ese nivel. Los niveles de TSH $\geq 2,5$ mIU/L se asociaron con

una OR=1,84 (IC 95%=1,189-2,849; p=0,006) para extensión extratiroidea y con una OR=1,84(IC 95%=1,093-3,098; p=0,022) para metástasis ganglionares laterales cervicales. Asimismo, los tumores >2cm y con niveles de TSH $\geq 2,5$ mIU/L se asociaron con más presencia de afectación extratiroidea y de metástasis ganglionares laterales cervicales (153).

5.5.4 TSH y autoinmunidad tiroidea

Siempre ha habido controversias en cuanto si la presencia de autoinmunidad tiroidea está relacionada directamente con la existencia de cáncer tiroideo (113,217,238). En una revisión sistemática reciente de los estudios que analizan la posible relación entre autoinmunidad tiroidea y cáncer tiroideo no se ha hallado una asociación estadísticamente significativamente (239), sugiriendo que harían falta estudios diseñados prospectivamente con seguimiento durante años de una adecuada muestra de población con anticuerpos negativos y positivos dado que la mayor parte de los datos provienen de estudios retrospectivos con sesgos importantes.

En nuestro estudio no hubo significación estadística entre la presencia de autoinmunidad tiroidea y cáncer tiroideo (OR= 1,72; IC 95%= 0,39-7,7). En el análisis ajustado para TSH, la OR disminuyó en un 10% (OR=1,3; IC 95%= 0,25-6,6), lo que implica que el riesgo de malignidad tiroidea mediado por la presencia de autoinmunidad tiroidea podría estar relacionada con los valores más elevados de TSH que se encuentran en los casos de cáncer de tiroides (161,183). 554 pacientes con cáncer de tiroides fueron estudiados por Kim et al. (183). La presencia de tiroiditis de Hashimoto estuvo asociada con un aumento de la concentración de TSH (TSH=2,26; IC 95%=

0,03-8,99 vs. TSH=1,54; IC 95%=0,001-10,8; p=0,016). En aquellos sujetos con TSH \geq 2,5 mUI/L, en los que hubo también más prevalencia de extensión extratiroidea, la presencia de tiroiditis de Hashimoto fue estadísticamente superior. Además, la autoinmunidad tiroidea no estuvo asociada significativamente con la presencia de extensión extratiroidea (p=0,236) y adenopatías cervicales (p=0,395) en el modelo de regresión logística. Sin embargo, los niveles de TSH \geq 2,5 mUI/L fueron predictivos de extensión extratiroidea y linfática (p=0,022). Aunque Ye et al. (113) estableció que los anticuerpos antitiroideos eran un factor de riesgo para cáncer de tiroides, la presencia de autoinmunidad tiroidea positiva no se correlacionó con criterios de agresividad tumoral. En un estudio llevado a cabo en 10.178 pacientes sometidos a cirugía (161) los niveles de TSH en los pacientes con cáncer de tiroides fueron significativamente superiores que en aquellos con enfermedad nodular tiroidea, en ambos grupos de pacientes con anticuerpos antitiroideos detectables y no (p<0,01). La media de TSH fue ligeramente más elevada en pacientes con anticuerpos positivos (TSH= 0,70 mU/ml; 25–75p 0,30–1,20 mU/ml) en comparación con los que tuvieron anticuerpos negativos (TSH= 0,70 mU/ml; 25–75p 0,30–1,30 mU/ml).

5.5.5 TSH y riesgo de malignidad

Por lo tanto, a la vista de los resultados presentados y conforme a lo expuesto en nuestro estudio, parece ser que la TSH es un marcador independiente de riesgo para cáncer de tiroides. En nuestro estudio, excluyendo el resultado de la PAAF, fue el único factor predictivo independiente de riesgo de malignidad (OR_{TSH plasmática \geq 1,32} = 3,62; IC 95% =1,031- 12,735; p= 0,045). Además, añadido a la PAAF, mejoró la capacidad de discriminación del riesgo de malignidad (IDI = 0,05833 ;p=0,011).

Esto está de acuerdo con la evidencia presentada (30,106,107,109,111, 113, 115, 119,161,184,217) de que hay un enlace entre la TSH y el mecanismo de carcinogénesis tiroidea. El riesgo de cáncer tiroideo se produciría a partir de valores que se encuentran dentro del rango de normalidad de función tiroidea. No obstante serían precisos estudios prospectivos para determinar si la TSH participa en la carcinogénesis tiroidea o es tan sólo un promotor del crecimiento tumoral maligno (119).

En conjunción con los signos clínicos, radiológicos y citológicos las cifras de TSH podrían ser un marcador útil de diagnóstico de malignidad del nódulo tiroideo. Podría ayudar a determinar aquellos nódulos que por el tamaño en la ecografía no se incluirían dentro de la realización de la PAAF, pero que ante unos niveles aumentados de TSH, incluso dentro del límite superior del rango de normalidad, se preferiría analizarlos. Y en aquellos con PAAF no diagnóstica o lesión folicular repetida podría ayudarnos a decidir entre seguimiento clínico estrecho o tiroidectomía. Debe no obstante quedar claro que estos datos son preliminares, por lo que no puede recomendarse a partir de ellos la incorporación de la TSH en los algoritmos de decisión. La TSH podemos recomendarla como un elemento adicional de apoyo, junto con el resto de los datos clínicos, ecográficos y citológicos, en la toma de decisión de realizar una intervención quirúrgica.

5.6 Determinación de los factores predictores de dosis sustitutiva de hormona tiroidea

El tratamiento con hormona tiroidea es la clave para prevenir la aparición de disfunción tiroidea en aquellos sujetos que se han sometido a una tiroidectomía total debido a enfermedad tiroidea no maligna. Los requerimientos de hormona tiroidea se han relacionado con varios factores como pueden ser la edad, el sexo, el peso actual, el peso ideal y la masa corporal magra determinada por densitometría ósea (129,130). Tanto la edad, peso corporal como el sexo parecen determinantes de la dosificación de hormona tiroidea en los individuos sometidos a tiroidectomía. Uno de los objetivos de nuestro estudio fue definir una fórmula con las variables predictoras de la dosis de hormona tiroidea tras tiroidectomía total por enfermedad benigna para así establecer una dosis adecuada de reemplazo de hormona tiroidea.

Se incluyeron en el análisis aquellos factores que pueden influenciar la dosis de hormona tiroidea, como son la edad, el sexo, el IMC y la toma de anticonceptivos. Se observó cómo había una relación inversamente proporcional entre el IMC y la edad y las dosis sustitutivas de hormona tiroidea. El modelo de regresión que mejor predijo la dosis sustitutiva tras tiroidectomía total en nuestra población fue el que incluyó tanto la edad como el IMC o peso. Mistry et al. (135) objetivó los mismos resultados en 100 sujetos sometidos a tiroidectomía total por enfermedad nodular. Aunque hubo una correlación positiva entre la masa magra corporal y el área de superficie corporal, el mejor modelo predictivo de dosis sustitutiva de hormona tiroidea lo compusieron la edad y el peso corporal. Jin et al. (134) obtuvieron como el peso corporal se correlacionó adecuadamente con las dosis sustitutivas de hormona tiroidea. Asimismo, obtuvieron una correlación negativa entre el IMC y la edad. Devhar et al. (132) estimó

que estas diferencias en cuanto a la dosificación de hormona tiroidea respecto a la edad se debían principalmente a un efecto de las diferencias de sexo de requerimiento de hormona tiroidea. Esto estuvo enmascarado por la mayor representación de las mujeres en la población de más edad en el estudio de Jin et al.(134). Devhar et al. (132) ,aplicando un modelo que incluía el peso ideal y la edad para el cálculo de la dosis sustitutiva de hormona tiroidea, observó como los hombres requerían menos dosis de hormona tiroidea que las mujeres en edad fértil (1,70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. 1,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p=0,018$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la dosificación de hombres y mujeres menopáusicas (1,70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. 1,84 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p=0,15$). Sin embargo, cuando se sustituyó en el modelo el peso ideal por el peso actual (132), hubo diferencias estadísticamente significativas entre los requerimientos de hombres y mujeres en menopausia (1,34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. 1,49 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p=0,038$). En el modelo se incluyó como factor de ajuste la presencia de sobrepeso. Estas diferencias encontradas entre la diferente dosificación de hormona tiroidea por sexo se pudieron deber a la mayor presencia de sobrepeso en mujeres y por lo tanto de mayor tejido adiposo no metabolizante de hormona tiroidea (132). Este mismo efecto ha sido evidenciado por Jonklaas et al. (131). En el estudio de Mistry et al. (135) el 78% de la población estudiada eran mujeres, con edad media 43 años(rango 17-77 años) y en el estudio de Jin et al. (134), el 85% eran mujeres también, con edad media 49 años(rango 15-84 años). En nuestro estudio el sexo no se asoció con diferencias estadísticamente significativas de la dosis de hormona tiroidea. Esto se puede deber a que la población estudiada eran en su mayoría mujeres(90,6%), de edad media 60,34 años pero con extremos de edades comprendidos entre 19,71 y 89,88 años. Las diferencias en la masa magra

corporal total asociadas con las diferentes edades pudo influir en la dosis sustitutiva de hormona tiroidea de nuestra población de estudio más que las diferencias asociadas con el sexo, debido a la infrarrepresentación de los hombres. Esto se puede deber a una variación en la distribución de la masa magra y masa grasa corporal total de los diferentes sexos (129). La no diferencia entre mujeres en edad fértil y en menopausia sugiere que los cambios hormonales no modifican sustancialmente la dosis sustitutiva de hormona tiroidea (132).

Por lo tanto, parece ser que el peso del sujeto influye en la dosificación de hormona tiroidea. La diferencia en la menor dosificación de hormona tiroidea con la edad se puede deber a una variación de la composición corporal, con menor presencia de la masa magra y mayor presencia de tejido graso (132). Haría falta diseñar un estudio con la adecuada muestra de población para determinar si realmente hay una diferencia en los requerimientos de hormona tiroidea entre hombres y mujeres como insinuó Devhar et al. (132). De nuevo, los menores requerimientos que presentaron los hombres se puede deber a la mayor composición en masa magra que tienen. Como normas básicas para la práctica habitual se podría decir que habría que dosificar menos dosis de hormona tiroidea a sujetos de mayor edad, varones y a sujetos con sobrepeso y obesidad.

6 CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. La PAAF es la herramienta predictiva más potente del riesgo de malignidad. En nuestro estudio la prevalencia de PAAF no diagnóstica fue adecuada pero fue excesivo el porcentaje de PAAF categorizadas como lesión folicular.
2. En el resultado de la PAAF con lesión folicular o neoplasia folicular, los riesgos de malignidad en nuestra serie fueron respectivamente del 15,6 y 33,3%, mientras que en la PAAF no diagnóstica fue del 12,5%. Estos datos son semejantes a lo descrito en la literatura. Sería útil poder disponer de herramientas en estos escenarios que perfilasen mejor el riesgo real de malignidad.
3. Las normas de decisión para intervenir basadas exclusivamente en la PAAF pueden ajustarse con el objetivo de mejorar la sensibilidad o la especificidad. La máxima sensibilidad se obtiene interviniendo las PAAF no diagnósticas y aquellas con resultados de lesión folicular, neoplasia folicular y sugerente de malignidad.
4. Las cifras de TSH por encima de la mediana en nuestro estudio incrementaban significativamente el riesgo de malignidad. Este efecto no era mediado por la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune.
5. La información de la TSH, añadida al resultado de la PAAF, mejoraba la capacidad discriminante sobre el riesgo de malignidad evaluado tanto por curvas ROC como por IDI. La TSH podría usarse como un elemento adicional de

apoyo, junto con el resto de los datos clínicos, ecográficos y citológicos, en la toma de decisión de realizar una intervención quirúrgica.

6. En pacientes tiroidectomizados es posible mejorar el ajuste inicial de la dosis de hormona tiroidea mediante una fórmula que tenga en cuenta la edad y el peso corporal.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A: Bibliografía

1. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481–93.
2. Vander J, Gaston E, Dawber T. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69:537–40.
3. Ezzat S, Sarti D, Cain D, Delver R, Braunstein G. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154(16):1838–40.
4. Mehanna H, Jain A, Morton R, Watkinson J, Shaha A. Investigating the thyroid nodule. *BMJ*. 2009;338:705–9.
5. Rice CO. Incidence of nodules in the thyroid: a comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed. *Arch Surg*. 1932;24(3):505.
6. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93(4):363–9.

7. Yassa L, Cibas E, Benson C, Frates M, Doubilet P, Gawande A, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508–16.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Treulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
9. Kosary CL. Cancer of the thyroid. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ, editors. SEER survival monograph: cancer survival among adults. U.S. SEER program, 1988e2001, patient and tumor characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, NIH; 2007.
10. Black W, Welch H. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1237–43.
11. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(4):777–800.
12. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriish K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006;295(9):1011–22.

13. Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, Ovansen L, Knudsen N, Pedersen I, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):219–28.
14. Roy M, Chen H, Sippel R. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(10):1093–100.
15. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5747.
16. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differential thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214.
17. Simeone J, Daniels G, Hall D, McCarthy K, Kopans D, Butch R, et al. Sonography in the follow-up of 100 patients with thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol*. 1987;148(1):45–9.
18. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764–71.
19. Haber R. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2000;6(5):396–400.

20. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim E-K. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?. *Radiology*. 2010;255(1):260–9.
21. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892–9.
22. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation- multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762–70.
23. Kim E, Park C, Chung W, Oh K, Kim D, Lee J, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687–91.
24. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A Al, 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*. 2014;99(4):1253–63.
25. Mehta R, Carty S, Ohori N, Hodak S, Coyne C, LeBeau S, et al. Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. *Surgery*. 2013;154(4):730–6.
26. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. *J Clin Endocr Metab*. 2013;98(2):564–70.

27. Lee C, Kim S, Ko K, Chung K, Lee J. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med.* 2014;33(2):231–8.
28. Brander A, Viikinkoski V, Nickels J, Kivisaari L. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology.* 2000;215(3):801–6.
29. Frates M, Benson C, Charboneau J, Cibas E, Clark O, Coleman B, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q.* 2006;22(4):231–8.
30. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, Cho JS, Kweon S-S, Kang H-C. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):472–7.
31. Chan B, Desser T, McDougall I, Weigel R, Jeffrey RJ. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2003;22(10):1083–90.
32. Hoang J, Lee W, Lee M, Johnson D, Farrell S. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007;27:847–60.

33. Lu C, Chang T, Hsiao Y, Kuo, MS. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes. *J Formos Med Assoc.* 1994;93(11-12):933–8.
34. Propper R, Skolnick M, Weinstein B, Dekker A. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound.* 1980;8(2):129–32.
35. Ververakis E, Neonakis E, Tzardi M, Chrysos E. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules. *Hormones (Athens).* 2007;6(1):44–51.
36. Tamsel S, Demirpolat G, Ergodan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol.* 2007;62(3):245–51.
37. Ito Y, Amino N, Miyauchi A. Thyroid Ultrasonography. *World J Surg.* 2010;34(6):1171–80.
38. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iaconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid.* 1995;5(1):25–8.
39. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli J, 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(9):3590–4.

40. 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.* 2009 May;94(5):1748–51.
41. Lacquement M, Mitchell D, Hollingsworth A. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg.* 1999;189(1):34–40.
42. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260(3):892–9.
43. Moon HJ, Kim E-K, Yoon JH, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with nondiagnostic results at cytologic examination: combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and the Bethesda System. *Radiology.* 2015;274(1):287–95.
44. Chng C-L, Kurzawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014. doi:10.1111/cen.12692
45. Peccin S, de Castro J, Furlanetto T, Furtado A, Brasil B, Czepielewski M. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest.* 2002;25(1):39–43.

46. 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(5):1941–6.
47. Frates M, Benson C, Doubilet P, Cibas E, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med.* 2003;22(2):127–31.
48. Brito J, Yarur A, Prokop L, McIver B, Murad M, Montori V. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2013;23(4):449–55.
49. Bähre M, Luig H, Emrich D, Neumann N, Neumann P, Rosenfeld M. Improved quality and information in thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1985;11(6-7):194–7.
50. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2012;44(04):255–62.
51. Eng C, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of thyroid nodules in adult patients. *Head Neck Oncol.* 2010;2(1):11.
52. Basharat R, Bukhari MH, Saeed S, Hamid T. Comparison of fine needle aspiration cytology and thyroid scan in solitary thyroid nodule. *Patholog Res Int.* 2011;2011:754041. doi: 10.4061/2011/754041.

53. Krenisk E, Gallowitsch H, Mikosch P, Unterweger O, Gomez I, Lind P. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma. *Acta Med Austriaca*. 2000;27(1):32–5.
54. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3866–75.
55. Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, Ceriani L. 18FDG-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology: Thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):644–8.
56. Vriens D, de Wilt JHW, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJG, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;117(20):4582–94.
57. Mehanna HM, Jain A, Morton RP, Watkinson J, Shaha A. Investigating the thyroid nodule. *BMJ*. 2009;33:b733–b733.
58. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553–9.

59. Baloch Z, Sack M, Yu G, Livolsi V, Gupta P. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid*. 1998;8(7):565–9.
60. Gharib H, Goellner J, Jonhson D. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med*. 1993;13(3):699–709.
61. Cibas E, Ali S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159–65.
62. Ahmed S, Ahmad M, Khan M, Kazi F, Noreen F, Nawaz S, et al. The interobserver reproducibility of thyroid cytopathology using Bethesda Reporting System: analysis of 200 cases. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(10):1252–5.
63. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman P. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111(5):306–15.
64. Renshaw A. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(4):477–82.
65. Moon HJ, Son E, Kim E-K, Yoon JH, Kwak JY. The diagnostic values of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration in subcentimeter-sized thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):52–9.

66. Lew J, Snyder R, Sanchez Y, Solorzano C. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):188–94.
67. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 ;81:1–122.
68. VanderLaan P, Marqusee E, Krane J. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol*. 2011;135(5):770–5.
69. Saiegh L, Shechner C, Dickstein G, Sheikh-Ahmad M, Reut M, Odeh M, et al. Role of cytological and ultrasonographic features in predicting the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Minerva Endocrinol*. 39(1):43–52.
70. Ryu Y, Yung Y, Yoon H, Hwang M, Shin S, Cho J, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(3):109–14.
71. Hyeon J, Ahn S, Shin J, Oh Y. The prediction of malignant risk in the category “atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance” of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(5):368–76.

72. Dedhia PH, Rubio GA, Cohen MS, Miller BS, Gauger PG, Hughes DT. Potential effects of molecular testing of indeterminate thyroid nodule fine needle aspiration biopsy on thyroidectomy volume. *World J Surg.* 2014;38(3):634–8.
73. Pallante P, Visone R, Ferracin M, Ferraro A, Berlingieri M, Troncone G, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):497–508.
74. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1600–8.
75. Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2016–26.
76. Mazeh H. MicroRNA as a diagnostic tool in fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Oncologist.* 2012;17(8):1032–8.
77. Jung SL, Jung CK, Kim SH, Kang BJ, Ahn KJ, Kim B, et al. Histopathologic findings related to the indeterminate of inadequate results of fine-needle aspiration biopsy and correlation with ultrasonographic findings in papillary thyroid carcinomas. *Korean Journal of Radiology.* 2010;11(2):141.

78. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisei R, Berti P, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hupsilonrthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol.* 2007;66(1):13–20.
79. Sherman S. Thyroid carcinoma. *Lancet.* 2003;8(361):501–11.
80. Jim J, Sandoval V, Lawless M, Sehgal A, McHenry C. Disparity in the management of Graves' disease observed at an urban county hospital: a decade-long experience. *Am J Surg.* 2012;204(2):199–202.
81. Alexander EK. Approach to the patient with a cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4175–82.
82. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2012;44(04):255–62.
83. Chung YS, Kim JY, Bae J-S, Song B-J, Kim JS, Jeon HM, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid.* 2009;19(3):241–6.
84. Gul K, Di Ri Koc A, Ki Yak G, Ersoy P, Ugras N, Ozdemi D, et al. Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis. *Minerva Endocrinol.* 2009;34(4):281–8.

85. Vaiana R, Capelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, et al. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori*. 1999;85(4):247–52.
86. Cappelli C, Braga M, Martino E, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an Endocrine Center in Italy. *Surg Today*. 2006;36(2):125–30.
87. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*. 2003;60(2):79–83.
88. Cakir M, Arici C, Alakus H, Altunbas H, Balci M, Karayalcin U. Incidental thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *Horm Res*. 2007;67(2):96–9.
89. Foppiani L, Del Monte P, Marugo A, Arlandini A, Sartini G, Marugo M, et al. Heterogeneous malignancy in toxic thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):294–5.
90. Harach H, Sanchez S, Williams E. Pathology of the autonomously functioning (hot) thyroid nodule. *Ann Diagn Pathol*. 2002;6(1):10–9.
91. Hamburger J. Solitary autonomously functioning thyroid lesions. Diagnosis, clinical features and pathogenetic considerations. *Am J Med*. 1975;58(6):740–8.

92. Niepomniszcz H, Suárez H, Pitoia F, Pignatta A, Danilowicz K, Manavela M, et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T620I) and a mutation of the Ki-RAS (G12C) genes. *Thyroid*. 2006;16(5):497–503.
93. Chen Y, Lin C, Chang Y, Cheng F, Peng C, Sung F, et al. Cancer in patients with Graves' disease: a nation wide cohort study. *Thyroid*. 2013;23(7):879–84.
94. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades. *Endocrinology*. 2009;150(1):519–29.
95. Tam A, Kaya C, Balkan M, Ersoy R, Cakir B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. 2015;58(9):933–8.
96. Kraimps J, Bouin-Pincau M, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. 2000;87(2):1111–3.
97. Pacini F, Elisei R, DisCoscio G, Anelli S, Macchia E, Concetti R, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxicosis patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*. 1988;11(2):107–12.
98. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, et al.

- Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593–646.
99. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont J, Roger P. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev*. 2001;22(5):631–56.
100. Tonacchera M, Van Sande J, Parma J, Duprez L, Cetani F, Costagliola S, et al. TSH receptor and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(6):621–33.
101. Ledent C, Parmentier M, Maenhaut C, Taton M, Pirson I, Lamy F, et al. The TSH cyclic AMP cascade in the control of thyroid cell proliferation: the story of a concept. *Thyroidology*. 1991;3(3):97–101.
102. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid*. 2001;11(5):483–6.
103. Schaller JR, Stevenson J. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Thyroidology*. 1966;19:1063–80.
104. Hovens G, Stokkel M, Klevit J, Corssmit E, Pereira A, Romijn J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2610–5.

105. Braga M, Ringel M, Cooper D. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5148–51.
106. Haymart M, Repplinger D, Levenson G, Elson D, Sippel R, Jaume J, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809–14.
107. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid.* 2008;18(9):943–52.
108. Jim J, Machezano R, McHenry C. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg.* 2009;199(3):294–8.
109. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res.* 2012;2012:1–4.
110. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in

- patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 ;134(9):953–60.
111. Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295–301.
- 112.Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2009;16(4):1065–72.
- 113.Ye Z, Gu D, Hu H, Zhou Y, Hu X, Zhang X. Hashimoto’s Thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):56.
114. Sohn SY, Kim HJ, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Lack of association between high serum thyroid-stimulating hormone level and risk of papillary thyroid microcarcinomas: High TSH level and thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2014;36(1):43–6.
115. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, et al. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J.* 2012;59(11):973–80.

116. Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin Serum Concentrations in Patients with Papillary Thyroid Microcancers. *Thyroid*. 2010;20(4):389–92.
117. McLeod DSA, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*. 2014;24(1):35–42.
118. Ahn D, Sohn JH, Kim JH, Shin CM, Jeon JH, Park JY. Preoperative subclinical hypothyroidism in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(4):312–9.
119. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2682–92.
120. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, Hannon W, Gunter E, Spencer C, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99.
121. Cappola A, Fried L, Arnold A, Danese M, Kuller L, Burke G, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033–41.

122. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp R, Stott D, Wouter Jukema J, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):852–61.
123. Foldes J, Tarjan G, Szathmary M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is the thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(5):521–7.
124. Rodondi N, Elzen WPJ den, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365.
125. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;90(1):76–131.
126. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15):1725–35.
127. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2099–106.
128. Danese M, Ladenson P, Meinert C, Powe N. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):2993–3001.

- 129.Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna M, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):124–7.
- 130.Rosenbaum R, Barzel U. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):53–5.
- 131.Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract.* 2010;16(1):71–9.
- 132.Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821–7.
- 133.Grüning T, Zöphel K, Wunderlich G, Franke W. Influence of female sex hormones on thyroid parameters determined in a thyroid screening. *Clin Lab.* 2007;53(9-12):547–53.
134. Jin J, Allemang MT, McHenry CR. Levothyroxine replacement dosage determination after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2013;205(3):360–4.
- 135.Mistry D, Atkin S, Atkinson H, Gunasekaran S, Sylvester D, Rigby AS, et al. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy: Thyroxine dose prediction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):384–7.

136. Sukumar R, Agarwal A, Gupta S, Mishra A, Agarwal G, Verma AK, et al. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World J Surg.* 2010;34(3):527–31.
137. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–751.
138. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):395–404.
139. Zafon C, Puig-Domingo M, Biarnés J, Halperin I, Bella M, Castells I, et al. A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012. The CECaT registry. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(6):264–9.
140. Raza S, Shah M, Palme C, Hall F, Eski S, Freeman J. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(1):21–6.
141. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86(3):109.

142. Kim TH, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Min HS, Won Kim K, et al. Tumor size and age predict the risk of malignancy in Hürthle cell neoplasm of the thyroid and can therefore guide the extent of initial thyroid surgery. *Thyroid*. 2010;20(11):1229–34.
143. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7^a ed. New York: Springer- Verlag; 2010.
144. Mendelson A, Tamilia M, Rivera J, Hier M, Sherman M, Garfield N, et al. Predictors of malignancy in preoperative nondiagnostic biopsies of the thyroid. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38(3):395–400.
145. Dorange A, Triau S, Mucci-Hennekinne S, Bizon A, Laboureau-Soares S, Illouz F, et al. An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(6):513–21.
146. Baloch Z, Fleisher S, LiVolsi V, Gupta P. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2002;26(1):41–4.
147. Obregón-Guerrero G, Martínez-Ordaz R, Peña- García JF, Ramírez-Martínez M, Pérez-Álvarez C, Hernández-Avendaño V. Factors associated with malignancy in patients with thyroid nodules. *Cir Cir*. 2010;78(6):479–84.

148. Do BA, Payne RJ, Bastianelli M, Mlynarek AM, Tamilya M, Hier M, et al. Is age associated with risk of malignancy in thyroid cancer? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(5):746–50.
149. Ganly I, Nixon I, Wang L, Palmer F, Migliacci J, Aniss A, et al. Survival from differentiated thyroid cancer. What has age got to do with it? *Thyroid.* 2015. [Epub ahead of print]
150. Lin J, Liou M, Chao T, Weng H, Ho Y. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(1):109–15.
151. Raparia K, Min S, Mody D, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient’s sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):787–90.
152. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):395–404.
153. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Kim BH, Son SM, et al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine.* 2011;39(3):259–65.

154. McCoy K, Jabbour N, Ogilvie J, Ohori N, Carty S, Yim J. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007;142(6):837–44.
155. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):R203–11.
156. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, et al. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid*. 2011;21(11):1191–8.
157. Lee SH, Baek JS, Lee JY, Lim JA, Cho SY, Lee TH, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol*. 2013;24(4):177–83.
158. Lee M-J, Hong SW, Chung WY, Kwak JY, Kim MJ, Kim E-K. Cytological results of ultrasound guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings. *Jonsei Med J*. 2011;52(5):838.
159. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010;199(3):294–8.

160. Gandolfi P, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed.* 2004;75(2):114–7.
161. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251–60.
162. Iqbal M, Mehmood Z, Rasul S, Inamullah H, H Shah S, Bokhari I. Carcinoma thyroid in multi and uninodular goiter. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(5):310–2.
163. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2013;23(4):449–55.
164. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res.* 2012;174(2):207–10.
165. Kim B, Choi Y, Kwon H, Lee J, Heo J, Han Y, et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J.* 2013;60(2):155–60.

- 166.Chan B, Desser T, McDougall I, Weigel R, Jeffrey RJ. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2003;22:1083–90.
- 167.Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2006;28(12):1077–83.
- 168.Alam T, Khattak Y, Beg M, Raouf A, Azeemuddin M, Khan A. Diagnostic accuracy of ultrasonography in differentiating benign and malignant thyroid nodules using fine needle aspiration cytology as the reference standard. *15(22):10039–43.*
- 169.Domínguez JM, Baudrand R, Cerda J, Campusano C, Fardella C, Arteaga E, et al. An ultrasound model to discriminate the risk of thyroid carcinoma. *Acad Radiol.* 2011;18(2):242–5.
- 170.Hoang J, Lee W, Lee M, Jonhson D, Farrell S. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007;27:847–60.
- 171.Dahnert W. *Radiology review manual.* 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- 172.Kuna S, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg G, Dogid D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med.* 2006;25(12):1531–7.

- 173.Lee CY, Kim SJ, Ko KR, Chung K-W, Lee J-H. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med.* 2014;33(2):231–8.
- 174.Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid.* 1995;5(1):25–8.
- 175.Khoncarly SM, Tamarkin SW, McHenry CR. Can ultrasound be used to predict malignancy in patients with a thyroid nodule and an indeterminate fine-needle aspiration biopsy? *Surgery.* 2014;156(4):967–71.
- 176.Diaz- Soto G, Halperin I, Squarcia M, Lomeña F, Puig- Domingo M. Update in thyroid imaging. The expanding world of thyroid imaging and its translation to clinical practice. *Hormones.* 2010;9(4):287–98.
- 177.Lawrence WJ, Kaplan B. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 2002;80(3):157–70.
- 178.Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kissin E, et al. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocr Pract.* 2000;6(1):5–7.

179. Richmond B, O'Brien B, Mangano W, Thompson S, Kemper S. The impact of implementation of the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules. *Am Surg.* 2012;78(6):706–10.
180. Jo V, Stelow E, Dustin S, Hanley K. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2010;134:450–6.
181. Renshaw A. Should “atypical follicular cells” in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathol.* 2010;118(4):186–9.
182. Theoharis CGA, 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(11):1215–23.
183. Kim K, Park Y, Kim E, Park S, Park do J, Ahn S, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* 2011;33(5):691–5.
184. Wu H, Rose C, Elsheikh TM. 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(5):399–403.

185. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2012;120:117–25.
186. Fatman L, Michelow P. Thyroid cytopathology with an emphasis on the 'atypical cells of uncertain significance' category: a 3-Year audit with cytohistologic correlation. *Acta Cytol.* 2015;59(1):17–25.
187. Gocun P, Karakus E, Bulutay P, Akturk M, Akin M, Poyraz A. What is the malignancy risk for atypia of undetermined significance? Three years' experience at a university hospital in Turkey. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(8):604–10.
188. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer Cytopathol.* 2009;117(3):195–202.
189. Layfield L, Morton M, Cramer H, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": a five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:710–4.
190. Faquin W, Baloch Z. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(10):731–9.

191. Rabaglia J, Kabbani W, Wallace L, Holt S, Watumull L, Pruitt J, et al. Effect of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgery*. 2010;148(6):1267–72.
192. Otori N, Nikiforova M, Schoedel K, LeBeau S, Hodak S, Seethala R, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of follicular lesion of undetermined significance/ atypia of undetermined significance. *Cancer Cytopathol*. 2010;118(1):17–23.
193. Jing X, Knoepp SM, Roh MH, Hookim K, Placido J, Davenport R, et al. Group consensus review minimizes the diagnosis of “follicular lesion of undetermined significance” and improves cytohistologic concordance. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(12):1037–42.
194. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(4):484–8.
195. Tabaqchali MA, Hanson JM, Johnson SJ, Wadehra V, Lennard TW, Proud G. Thyroid aspiration cytology in Newcastle: a six year cytology/histology correlation study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000;82(3):149–55.

196. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Oshima A, Maruta J, et al. Effect of combining ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Surg*. 2001;167:656–61.
197. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, Moroz K, Kandil E. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract*. 2015;211(5):345–8.
198. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin W, Mazzucchelli L, Baloch Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333–9.
199. Tepeoglu M, Bilezikçi B, Bayraktar S. A histological assessment of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (2010) abnormal categories: a series of 219 consecutive cases. *Cytopathology*. 44;25(1):39.
200. Yoon RG, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Hong MJ, Song DE, et al. Diagnosis of thyroid follicular neoplasm: fine-needle aspiration versus core-needle biopsy. *Thyroid*. 2014;24(11):1612–7.
201. Na DG, Kim J, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, et al. 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(5):468–75.

202. Walts AE, Bose S, Fan X, Frishberg D, Scharre K, de Peralta-Venturina M, et al. 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. Baloch Z, editor. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(S1):E62–8.
203. Bilimoria K, Bentrem D, Ko C, Stewart A, Winchester D, Talamonti M, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375–81.
204. Weinstein M, Fineberg H, Elstein A, Frazier H, Neuhauser D, Neutra R, et al. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1980.
205. Nikiforov Y, Steward D, Robinson- Smith T, Haugen B, Klopper J, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2092–8.
206. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1365–9.
207. Ohori N, Nikiforova M, Schoedel K, LeBeau S, Hodak S, Seethala R, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of

“follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance”. *Cancer Cytopathol.* 2010;118(1):17–23.

208. Rossi M, Buratto M, Tagliati F, Rossi R, Lupo S, Trasforini G, et al. Relevance of BRAFV600E mutation testing versus RAS point mutations and RET/PTC rearrangements evaluation in the diagnosis of thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(2):221–8.

209. Aragon Han P, Olson MT, Fazeli R, Prescott JD, Pai SI, Schneider EB, et al. The impact of molecular testing on the surgical management of patients with thyroid nodules. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1862–9.

210. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390–7.

211. Chudova D, Wilde JJ, Wang ET, Wang H, Rabbee N, Egidio CM, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5296–304.

212. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705–15.

213. Harrell R, Bimston D. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocytic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. *Endocr Pract.* 2014;20(4):364–9.
214. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocrine Related Cancer.* 2014;21(5):T301–13.
215. Marians RC, Ng L, Blair HC, Unger P, Graves PN, Davies TF. Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(24):15776–81.
216. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, Rosica A, Mithbaokar P, Maresca M, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(24):15462–7.
217. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F, et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(5):313–20.
218. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju097.

219. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Masson G, He H, et al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nature Genetics*. 2012;44(3):319–22.
220. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):701–12.
221. Zou M, Baitei EY, Al-Rijjal RA, Parhar RS, Al-Mohanna FA, Kimura S, et al. KRASG12D-mediated oncogenic transformation of thyroid follicular cells requires long-term TSH stimulation and is regulated by SPRY1. *Laboratory Investigation*. 2015. doi: 10.1038/labinvest.2015.90
222. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, Yoshihara M, Matsukuma S, Sakuma Y, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid*. 2012;22(7):683–9.
223. Ngan E, Lang B, Shum C, So M, Lau K, Leon T, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(3):162–75.
224. Becks GP, Logan A, Phillips ID, Wang JF, Smith C, DeSousa D, et al. Increase of basic fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor messenger RNA during rat

- thyroid hyperplasia: temporal changes and cellular distribution. *J Endocrinol.* 1994 ;142(2):325–38.
225. Takahashi S, Conti M, Van Wyk JJ. Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor-I dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FRTL-5 cells: mediation by an autocrine amplification factor(s). *Endocrinology.* 1990;126(2):736–45.
226. Hoffmann S, Maschuw K, Hassan I, Wunderlich A, Lingelbach S, Ramaswamy A, et al. Functional thyrotropin receptor attenuates malignant phenotype of follicular thyroid cancer cells. *Endocrine.* 2006;30:129–38.
227. García- Jiménez C, Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(5):654–71.
228. Franco A, Malaguarnera R, Refetoff S, Liao X, Lundsmith E, Kimura S, et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(4):1615–20.
229. Choi JS, Nam CM, Kim E-K, Moon HJ, Han KH, Kwak JY. Evaluation of serum thyroid-stimulating hormone as indicator for fine-needle aspiration in patients with thyroid nodules: Serum TSH for fine-needle aspiration decision-making. *Head Neck.* 2015;37(4):498–504.

230. Moon S-S, Lee Y-S, Lee I-K, Kim J-G. Serum thyrotropin as a risk factor for thyroid malignancy in euthyroid subjects with thyroid micronodule. *Head Neck*. 2012;34(7):949–52.
231. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg*. 2014;38(3):673–8.
232. Negro R, Valcavi R, Riganti F, Toulis K, Colosimo E, Bongiovanni M, et al. Thyrotropin values in patients with micropapillary thyroid cancer versus benign nodular disease. *Endocr Pract*. 2013;19(4):651–4.
233. Orim F, Bychkov A, Shimamura M, Nakashima M, Ito M, Matsuse M, et al. Thyrotropin signaling confers more aggressive features with higher genomic instability on BRAF(V600E)-induced thyroid tumors in a mouse model. *Thyroid*. 2014;24(3):502–10.
234. Zhao L, Zhu X, Won Park J, Fozzatti L, Willingham M, Cheng S. Role of TSH in the spontaneous development of asymmetrical thyroid carcinoma in mice with a targeted mutation in a single allele of the thyroid hormone- β receptor. *Endocrinology*. 2012;153(10):5090–100.
235. Lu C, Zhao L, Ying H, Willingham MC, Cheng S-Y. Growth activation alone is not sufficient to cause metastatic thyroid cancer in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2010;151(4):1929–39.

- 236.Sipos J, Mazzaferri E. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(15):2627–37.
- 237.Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JWA, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma: TSH suppression in advanced DTC. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586–92.
- 238.Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto’s thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther.* 2007;24(3):510–6.
- 239.Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474–82.

7.2 ANEXO B: Índice de tablas

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS CONFORME LOS DIAGNÓSTICOS
 AP 57

TABLA 2: DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS CONFORME LOS DIAGNÓSTICOS
 AP 58

TABLA 3: VALORES DE LA CURVA ROC PARA EDAD..... 59

TABLA 4: VALORES DE LA CURVA ROC PARA TAMAÑO NODULAR 61

TABLA 5: VALORES DE S Y E DE LA CURVA ROC PARA TAMAÑO NODULAR..... 62

TABLA 6: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS AP SEGÚN LA PRESENCIA DE NÓDULO ÚNICO
 O BOCIO MULTINODULAR 63

TABLA 7: VALORES DE LA CURVA ROC PARA MULTINODULARIDAD 65

TABLA 8: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME LA
 PRESENCIA O NO DE MICROCALCIFICACIONES 66

TABLA 9: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS SEGÚN LA
 PRESENCIA DE ADENOPATÍAS 69

TABLA 10: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ACUERDO AL
 HALLAZGO DE ECOGRAFÍA SOSPECHOSA 70

TABLA 11: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME A LA
 PRESENCIA DE NÓDULO FRÍO 72

TABLA 12: VALORES DE LA CURVA ROC PARA NÓDULO FRÍO 73

TABLA 13: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS POR PAAF SEGÚN SU RESULTADO
 ANATOMOPATOLÓGICO FINAL..... 75

TABLA 14: RIESGO DE MALIGNIDAD ASOCIADO A LAS CITOLOGÍAS AUS/FLUS, NEOPLASIA
 FOLICULAR Y MALIGNA..... 76

TABLA 15: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ACUERDO AL UMBRAL 1	77
TABLA 16: VALORES DE LA CURVA ROC PARA UMBRAL 1	78
TABLA 17: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME AL UMBRAL 2	79
TABLA 18: VALORES DE LA CURVA ROC PARA UMBRAL 2	80
TABLA 19: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME EL UMBRAL 3	81
TABLA 20: VALORES DE LA CURVA ROC PARA UMBRAL 3	82
TABLA 21: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME EL UMBRAL 4	83
TABLA 22: VALORES DE LA CURVA ROC PARA UMBRAL 4	84
TABLA 23: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICO AP CONFORME EL UMBRAL 5	85
TABLA 24: VALORES DE LA CURVA ROC PARA UMBRAL 5	86
TABLA 25: DISTRIBUCIÓN DE VN, VP, FN Y FP CONFORME A LOS UMBRALES.....	87
TABLA 26: VALORES DE S Y E DE LOS UMBRALES	87
TABLA 27: COMPARACIÓN POR PARES DE LOS VALORES DE AUC DE LOS DIFERENTES UMBRALES	88
TABLA 28: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME LA MEDIANA DE TSH.....	91
TABLA 29: VALORES DE LA CURVA ROC PARA TSH.....	93
TABLA 30: VALORES DE S Y E DE LA CURVA ROC PARA TSH	93
TABLA 31: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	97
TABLA 32: CUARTILES DE IMC	99
TABLA 33: CUARTILES EDAD	99

TABLA 34: TEST DE ANOVA PARA CUARTILES DE IMC Y DOSIS/KG DE LEVOTIROXINA 101

TABLA 35: TEST DE ANOVA PARA CUARTILES DE EDAD Y DOSIS/KG DE LEVOTIROXINA... 101

TABLA 36: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DOSIS/KG DE LEVOTIROXINA
 102

TABLA 37: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE DOSIS TOTAL DE
 LEVOTIROXINA 103

TABLA 38: COEFICIENTES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA FÓRMULA DOSIS/KG SEGÚN EL
 MODELO 3 103

TABLA 39: COEFICIENTES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA FÓRMULA DOSIS TOTAL SEGÚN EL
 MODELO 3 103

TABLA 40: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE DOSIS/KG DE
 LEVOTIROXINA SEGÚN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD..... 104

TABLA 41: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE DOSIS/KG DE
 LEVOTIROXINA SEGÚN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD..... 104

TABLA 42: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE DOSIS TOTAL DE
 LEVOTIROXINA SEGÚN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD..... 105

TABLA 43: COEFICIENTES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA FÓRMULA DOSIS/KG DE
 LEVOTIROXINA SEGÚN MODELO 2 105

7.3 ANEXO C: Índice de figuras

FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	49
FIGURA 2: TIPO DE INTERVENCIÓN REALIZADA	50
FIGURA 3: DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO FINAL.....	50
FIGURA 4: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS	51
FIGURA 5: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS BENIGNOS.....	51
FIGURA 6: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS AP MALIGNOS	52
FIGURA 7: HALLAZGOS DE LA ECOGRAFÍA TIROIDEA	53
FIGURA 8: PRESENCIA DE ADENOPATÍAS EN LA ECOGRAFÍA.....	54
FIGURA 9: PRESENCIA DE MICROCALCIFICACIONES EN LA ECOGRAFÍA	54
FIGURA 10: RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA	55
FIGURA 11: PRESENCIA DE NÓDULO FRÍO EN LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA.....	55
FIGURA 12: PRESENCIA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE	56
FIGURA 13: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL DIAGNÓSTICO DE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD SEGÚN SEXO	60
FIGURA 14: CURVA ROC PARA TAMAÑO NODULAR	61
FIGURA 14: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME LA PRESENCIA DE NÓDULO ÚNICO O BOCIO MULTINODULAR	64
FIGURA 15: CURVA ROC PARA MULTINODULARIDAD	65
FIGURA 16: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME LA PRESENCIA DE MICROCALCIFICACIONES.....	67
FIGURA 17: PRESENCIA DE MICROCALCIFICACIONES EN LOS NÓDULOS MALIGNOS	67
FIGURA 18: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS CONFORME A LA PRESENCIA DE ADENOPATÍAS	68
FIGURA 9: PRESENCIA DE ADENOPATÍAS EN LOS NÓDULOS MALIGNOS	68

FIGURA 21: RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ECOGRAFÍA SOSPECHOSA Y EL DIAGNÓSTICO AP 71

FIGURA 22: DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO SEGÚN LA PRESENCIA DE NÓDULO FRÍO . 73

FIGURA 23: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CITOLÓGICOS 74

FIGURA 24: CURVA ROC PARA UMBRAL 1 78

FIGURA 25: CURVA ROC PARA UMBRAL 2 80

FIGURA 26: CURVA ROC PARA UMBRAL 3 82

FIGURA 27: CURVA ROC PARA UMBRAL 4 84

FIGURA 28: CURVA ROC PARA UMBRAL 5 86

FIGURA 30: CURVA ROC PARA VALORES DE TSH..... 92

FIGURA 31: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CURVAS ROC DEL UMBRAL 5 Y UMBRAL 5+ TSH SUPERIOR A LA MEDIANA..... 95

FIGURA 32: DISTRIBUCIÓN DE LAS INDICACIONES DE REALIZACIÓN DE TIROIDECTOMÍA TOTAL 98

FIGURA 33: DIAGRAMA DE CAJA REPRESENTANDO LA RELACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE EDAD Y DOSIS/KG DE LEVOTIROXINA 100

FIGURA 34: DIAGRAMA DE CAJA REPRESENTANDO LA RELACIÓN ENTRE LOS CUARTILES DE IMC Y DOSIS/KG DE LEVOTIROXINA 100

7.4 Anexo D: Abreviaturas

AUS/FLUS: atipia o lesión folicular de significado incierto

AUC: *area under the curve*

ATA: *American Thyroid Association*

BI-RADS: *Breast Imaging Reporting And Data System*

BMN: bocio multinodular

E: especificidad

FN: falso negativo

FP: falso positivo

¹⁸F-FDG : 18-fluoro-2-deoxy-D-glucosa

HR: hazard ratio

IC: intervalo confianza

IDI: índice de mejoría de la discriminación

IMC: índice de masa corporal

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NIS: Na/I *symporter*

OR: odds ratio

DOR: odds ratio diagnóstica

mRNA: RNA mensajero

PAAF: punción-aspiración por aguja fina

PET: *Positron Emission Tomography*

PET/TAC : Tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada

PV: mutaciones del gen del receptor β de TSH

RMN: resonancia magnética nuclear

S: sensibilidad

TAC: tomografía axial computarizada

Tecnecio-99m: tecnecio-99 metaestable

TIRADS: *Thyroid Imaging Reporting and Data System*

TPO: peroxidasa tiroidea

TSAbs: anticuerpos estimulantes del tiroides

TSH: hormona tiroestimulante

T4: tumoración tiroidea infiltrante estadio 4

T4L: hormona tetrayodotironina libre

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo