

Utilidad de la biopsia intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo

Álvaro Campillo-Soto^a, Benito Flores-Pastor^a, Marife Candel-Arenas^a, Víctor Soria-Aledo^a, Alberto Giménez-Bascuñana^b, Joana Miquel Perelló^a y José Luis Aguayo-Albasini^a

^aServicio de Cirugía General. Hospital J.M. Morales Meseguer. Murcia. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital J.M. Morales Meseguer. Murcia. España.

Resumen

Objetivo. Presentar nuestra experiencia en la utilización de la biopsia intraoperatoria (BIO) en el manejo diagnóstico del nódulo tiroideo, a la hora de decidir la extensión de la tiroidectomía.

Pacientes y método. Estudio prospectivo y comparativo. Se estudia la biopsia intraoperatoria de pacientes intervenidos por nódulo tiroideo entre enero de 1999 y diciembre de 2002. El resultado se compara con el estudio citológico preoperatorio y con el resultado de la biopsia diferida. Hemos calculado la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN), así como la exactitud diagnóstica, tanto para la BIO como para la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), en el diagnóstico de cáncer tiroideo.

Resultados. Se realizaron 179 BIO sobre un total de 469 tiroidectomías. Los valores obtenidos para PAAF y BIO son, respectivamente: VPP, el 100 y el 100%; VPN, el 89 y el 90%; exactitud diagnóstica, el 89,5 y el 91%. Si incluimos sólo los diagnósticos de "proliferación folicular" en la PAAF, los VPP y VPN para la BIO son del 100 y el 86,7%, respectivamente.

Conclusiones. La exactitud diagnóstica es similar para la BIO y la PAAF. En los casos de proliferación folicular la BIO, debido a su baja sensibilidad, tiene poco valor para descartar cáncer.

Palabras clave: Nódulo tiroideo. Biopsia intraoperatoria. Cáncer.

UTILITY OF FROZEN SECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF THYROID NODULES

Objective. To present our experience of the use of frozen section (FS) in the operative management of thyroid nodules and determine the utility of this procedure when deciding the extent of thyroidectomy.

Patients and method. We performed a prospective and comparative study. The FS of patients who underwent surgery for thyroid nodules between 1995 and 2002 were evaluated. The results were compared with those of fine-needle aspiration cytology (FNA) and definitive biopsy. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and diagnostic accuracy of both FNA and FS were calculated.

Results. There were 469 thyroidectomies and 179 FS were performed. The results obtained for FNA and FS were, respectively: PPV: 100%/100%; NPV: 89%/90%; diagnostic accuracy: 89.5%/91%. When only "follicular hyperplasia" was included as the cytologic diagnosis, the PPV and NPV for FS were 100% and 86.7%, respectively.

Conclusion. The diagnostic accuracy of FNAC and FS is similar. In cases of follicular hyperplasia, the sensitivity of FS is too low to rule out malignancy.

Key words: Thyroid nodule. Frozen section. Cancer.

Introducción

Muchos de los procesos tiroideos se manifiestan en forma de nódulo tiroideo. La prueba diagnóstica que presenta la mejor relación coste-efectividad para el manejo

de estas enfermedades es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). A menudo, los hallazgos de la PAAF son confirmados por la biopsia intraoperatoria (BIO). Esta técnica ha sido muy criticada por algunos autores, que no han encontrado ninguna o solamente pequeñas diferencias en cuanto a sensibilidad, especificidad y eficacia entre la PAAF y la BIO¹⁻⁴.

Presentamos un estudio prospectivo y comparativo en que se muestra la experiencia en la utilización de la BIO en el manejo diagnóstico intraoperatorio del nódulo tiroideo, a la hora de decidir la extensión de la tiroidectomía programada.

Correspondencia: Dr. B. Flores-Pastor.

Servicio de Cirugía General. Hospital Morales Meseguer. Avda. Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. España.

Correo electrónico: be240762@terra.es

Manuscrito recibido el 28-9-2005 y aceptado el 10-11-2005.

Pacientes y método

Entre enero de 1999 y diciembre de 2002, se intervino a 469 pacientes diagnosticados de nódulo tiroideo por PAAF (61 varones y 408 mujeres), en la Unidad Funcional de Cirugía Endocrina (compuesta por 2 cirujanos generales y digestivos y 2 especialistas en endocrinología y nutrición) del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer de Murcia.

A todos los pacientes se había remitido al Servicio de Cirugía tras completar el estudio diagnóstico que incluía: *a)* anamnesis y exploración física completa; *b)* determinación de hormonas tiroideas (T3 y T4); *c)* PAAF (en la tabla 1 se recoge la correlación entre los hallazgos de la PAAF y el manejo terapéutico); *d)* preoperatorio completo, y *e)* estudio de extensión de malignidad. El diagnóstico final histopatológico se realizó, en todos los pacientes, por medio de biopsia definitiva tras la cirugía, según el protocolo del Servicio de Anatomía Patológica.

Punción-aspiración con aguja fina

Los hallazgos de la PAAF se clasificaron en: *a)* benigna (bocio coloidal, tiroiditis y otros); *b)* maligna (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma anaplásico, linfoma tiroideo, carcinoma papilar con variante folicular y otros); *c)* proliferación folicular, y *d)* no concluyente.

En los casos en que la PAAF no fue concluyente se procedió a la realización de nueva toma de muestra y estudio.

Biopsia intraoperatoria

Se realizó con la intención de llegar a un diagnóstico más preciso y completar el tratamiento definitivo en un solo acto quirúrgico. Los hallazgos de la BIO se clasificaron en: *a)* benigna; *b)* maligna, y *c)* no concluyente.

En los casos en que la BIO fue informada como benigna y coincidiera con los resultados de la PAAF, no se procedía a completar la tiroidectomía. En los casos en que la BIO fue maligna y coincidía, o no, con los hallazgos de la PAAF, se procedía a completar la hemitiroidectomía, y se realizaba tiroidectomía total. Cuando la BIO fue no concluyente, no se completaba la tiroidectomía, a expensas del estudio anatomopatológico definitivo.

Los datos fueron incluidos de forma prospectiva en una base de datos para su posterior recogida y estudio comparativo.

Estudio estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS, versión 11.0. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), tanto para la PAAF como para la BIO.

Para el cálculo de estos parámetros (fig. 1) se consideró la biopsia definitiva como la prueba de referencia y las siguientes definiciones:

- Verdadero positivo: resultado positivo para malignidad (en PAAF y/o BIO) con confirmación en la biopsia definitiva.
- Falsos positivo: resultado positivo para malignidad (en PAAF y/o BIO) no confirmado en la biopsia definitiva.
- Verdadero negativo: resultado negativo para malignidad (en PAAF y/o BIO) confirmado por la biopsia definitiva.
- Falso negativo: resultado negativo para malignidad (en PAAF y/o BIO) con diagnóstico de malignidad en la biopsia definitiva.

Resultados

De las 469 tiroidectomías realizadas entre enero de 1995 y diciembre de 2002, se realizó BIO en 179 pacientes (34 varones y 145 mujeres), con una edad media de

TABLA 1. Manejo diagnóstico-terapéutico del nódulo tiroideo

Hallazgos por PAAF	Manejo quirúrgico
Carcinoma papilar	Tiroidectomía total
Carcinoma medular	Tiroidectomía total
Carcinoma anaplásico	Tiroidectomía total
Proliferación folicular	Hemitiroidectomía + biopsia intraoperatoria

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

TABLA 2. Resultados de las pruebas y reintervenciones evitadas por la biopsia intraoperatoria

PAAF	BIO	BD
67 benigno	1 no BIO 66 benigno	Benigno 63 benigno 3 maligno
101 PF	98 benigno 3 maligno	85 benigno 13 maligno 3 maligno
12 maligno	12 maligno	12 maligno
		Reintervención no evitada Reintervención no evitada Reintervención evitada Diagnóstico por PAAF no modificado con BIO

PAAF: punción-aspiración con aguja fina; BIO: biopsia intraoperatoria; BD: biopsia definitiva; PF: proliferación folicular.

46,4 años (rango, 13-80 años). Los resultados obtenidos en estas BIO, comparados con la PAAF y la biopsia definitiva, se presentan en la tabla 2. Como se recoge en esta tabla, 12 de las PAAF informaron de malignidad (6,7%), hallazgos que fueron compatibles con los de la BIO y confirmados por la biopsia definitiva; además, se obtuvieron 3 falsos negativos tanto en la BIO como en la PAAF. En cuanto a los 101 diagnósticos de proliferación folicular en la PAAF, 98 de ellos fueron benignos en la BIO, de los que se confirmaron 85 (86,7%) con la biopsia definitiva; los 13 restantes fueron falsos negativos en la BIO. Los otros 3 diagnósticos por PAAF de proliferación folicular fueron de malignidad por la BIO y confirmados posteriormente. Por tanto, de las 19 "potenciales" reintervenciones quirúrgicas para completar la tiroidectomía, la BIO sólo evitó la realización de 3 de ellas (15,7%).

En la figura 2, se representan los diagnósticos histopatológicos obtenidos con la BIO y su correlación con la

$$\begin{aligned}
 \text{Sensibilidad} &= \frac{VP}{VP + FN} & \text{Especificidad} &= \frac{VN}{VN + FP} \\
 \text{VPP} &= \frac{VP}{VP + FP} & \text{VPN} &= \frac{VN}{VN + FN} \\
 \text{Exactitud (fiabilidad)} &= \frac{VP + VN}{\text{Total}}
 \end{aligned}$$

Fig. 1. Cálculo de los parámetros para determinar la fiabilidad de la punción-aspiración con aguja fina y la biopsia intraoperatoria. VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; $P(h^+/e^+)$: probabilidad de prueba positiva en pacientes con cáncer; $P(h^-/e^-)$: probabilidad de prueba negativa en pacientes sin cáncer.

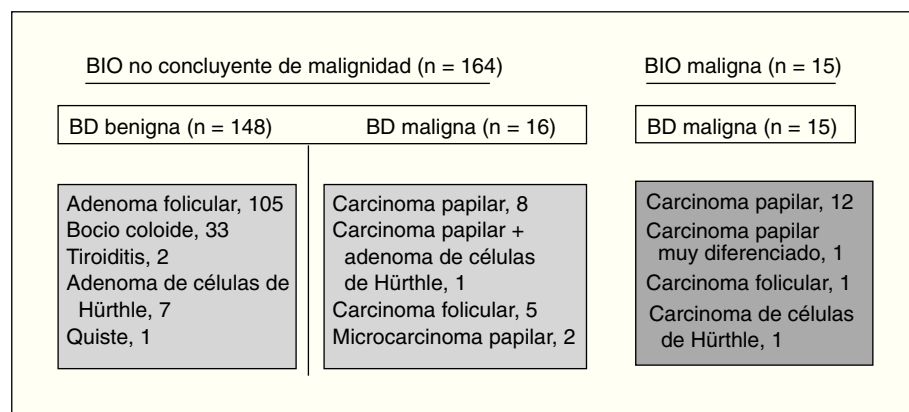


Fig. 2. Resultados de la biopsia intraoperatoria (BIO) y correlación con la biopsia definitiva (BD).

biopsia definitiva. Como podemos observar, la BIO tiene una correlación del 100% para diagnóstico de malignidad, frente al 91% para benignidad.

A partir de estos datos, se obtienen la sensibilidad, la especificidad, los VPP, VPN y la fiabilidad para la PAAF y la BIO, como queda representado en la tabla 3. Como podemos observar, la sensibilidad, la especificidad, los VPP, VPN y las fiabilidades son similares para la BIO y la PAAF.

Discusión

La utilidad de la PAAF para el manejo diagnóstico de los nódulos tiroideos secundarios a enfermedades malignas ha quedado claramente establecida, dados su seguridad y su rendimiento diagnóstico, en comparación con los simples hallazgos clínicos^{1,4,5}. Todavía muchos cirujanos siguen comprobando los diagnósticos de la PAAF con la BIO, a pesar de que la utilidad de esta última técnica se encuentra en entredicho y que en gran número de estudios no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a sensibilidad, especificidad, valores predictivos y fiabilidad entre ambas técnicas. En efecto, los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica para BIO y PAAF oscilan entre el 86 y el 96% cuando los resultados citológicos “cáncer” y “sospecho” se consideran positivos para malignidad, y “benigno” o “folicular”, negativos para malignidad. Si sólo se consideran los diagnósticos “cáncer” y “benigno”, estos valores oscilan entre el 96 y el 100%, sin diferencias entre am-

bas pruebas^{1,2,6-9}. Estos resultados se confirman en nuestro estudio, en que obtenemos una exactitud para PAAF y BIO del 89,5 y el 91%, respectivamente. En el análisis por subgrupos, excluidas las PAAF de proliferación folicular, obtenemos una exactitud diagnóstica del 96% para ambos procedimientos.

Otros inconvenientes atribuidos a la BIO son: la prolongación del tiempo quirúrgico sin aportar nueva información para mejorar el proceso diagnosticoterapéutico, hallazgo que también hemos comprobado en nuestra serie, y los problemas derivados en la toma de decisiones si los hallazgos de la PAAF no son compatibles con los de la BIO^{10,11}. Por todo ello, algunos autores proponen reservar la BIO para: sospecha de malignidad en la PAAF, evaluación de nódulos con PAAF no diagnóstica, evaluación de nódulos tiroideos encontrados durante la cirugía con otra indicación y diagnóstico de adenopatías metastásicas¹².

En nuestro estudio se observa que tanto la PAAF como la BIO tienen una especificidad del 100% para el diagnóstico de malignidad, pero las cifras de sensibilidad se reducen, pues se han obtenido falsos negativos en ambas pruebas. Algunos autores exponen como causa de estos falsos negativos el hecho de que el diagnóstico de neoplasia folicular o de carcinoma de células de Hürthle se basa en demostrar invasión capsular o vascular, lo que no es posible establecer por PAAF y por BIO¹³⁻¹⁵. Una razón adicional para estos falsos negativos sería la presencia de microcarcinoma papilar o la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides. En efecto, los hallazgos nucleares característicos del carcinoma papilar pueden no ser evidentes en la PAAF y la BIO cuando nos encontramos ante la variante folicular de este tumor (algunos autores recomiendan la realización de estudio citológico intraoperatorio cuando hay sospecha de este tipo de tumor^{16,17}). De la misma forma, si los hallazgos característicos del carcinoma papilar son focales, podemos obtener falsos negativos¹². Como podemos ver en nuestra serie, 2 de los 16 casos de cáncer no maligno para la BIO correspondieron a microcarcinomas papilares.

En cuanto a los diagnósticos de proliferación folicular, la BIO sobrestima su benignidad; presenta una tasa de falsos negativos que hace que la BIO no sea útil para descartar malignidad, cuando la PAAF no ha sido diagnóstica

TABLA 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la BIO y la PAAF

	PAAF	BIO
Sensibilidad	39%	48% ^a
Especificidad	100%	100% ^b
VPP	100%	100% ^c
VPN	89%	90% ^d
Exactitud ^e	89,5%	91%

BIO: biopsia intraoperatoria; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
 Incluyendo sólo las PAAF con proliferación folicular: ^a18,75%; ^b100%; ^c100%, y ^d86,7%.
^eExcluyendo las PAAF con proliferación folicular, resultaron similares: 96%.
 Exactitud excluyendo las PAAF de PF: similar para PAAF y BIO: 96%

de benignidad o malignidad. Estos hallazgos son compatibles con los publicados¹. En nuestra serie, de las 19 tiroidectomías completadas en un segundo tiempo, solamente en 3 casos se pudo evitar la reintervención por los hallazgos de la BIO; resultados que demuestran la limitada utilidad de la BIO, ya que aporta poco beneficio adicional, como ya se ha comunicado en otras publicaciones^{18,19}.

De nuestra serie se desprende que cuando el diagnóstico citológico preoperatorio es de benignidad o malignidad, la BIO no modifica la exactitud diagnóstica de la PAAF, y que en los casos de proliferación folicular, la BIO, debido a su baja sensibilidad, tiene poco valor para descartar cáncer.

Bibliografía

1. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, et al. Frozen section in thyroid surgery: Is it a necessity? *Can J Surg*. 2004;47:29-33.
2. Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in nodular thyroid disease. *Otolaryn Head Neck Surg*. 2001;124:531-6.
3. Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg*. 1998;22:575-9.
4. Chang HY, Lin JD, Chen JF, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997;50:1005-9.
5. Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH. Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. *Surgery*. 1987;101:632-5.
6. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg*. 2000;24:934-41.
7. Aguilar-Diosdado M, Contreras A, Gavilan I, et al. Thyroid nodules. Role of fine needle aspiration and intraoperative frozen section examination. *Acta Cytol*. 1997;41:677-82.
8. Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, et al. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg*. 1998;187:494-502.
9. Chen H, Zeiger MA, Clark DP, et al. Papillary carcinoma of thyroid: can operative management be based solely on fine-needle aspiration? *J Am Coll Surg*. 1997;184:605-10.
10. Rodríguez JM, Parrilla P, Sola J, et al. Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg*. 1994;81:1151-4.
11. Layfield IJ, Mohrmann RL, Kopald KH, et al. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer*. 1991;68:130-4.
12. Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2003;134:1005-11.
13. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope*. 2000;110:183-93.
14. Taneri F, Tekin F, Salman B, et al. Hürthle cell neoplasms of thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul*. 2000;34:19-21.
15. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, et al. Randomized prospective evaluation of frozen section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg*. 2001;223:716-22.
16. Shen PU, Kuhel WI, Yang GC, et al. Intraoperative touch-imprint cytological diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 1997;17:80-3.
17. Basolo F, Baloch ZW, Baldanzi A, et al. Usefulness of Ultrafast Papanicolaou-stained scrape preparations in intraoperative management of thyroid lesions. *Mod Pathol*. 1999;12:653-7.
18. Abboud B, Allam S, Chacra LA, et al. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck*. 2003;25:32-6.
19. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:92-100.