Actitud ante los quistes tiroideos recidivantes con citología benigna

Vicente Pla-Martí, Cristina Fernández-Martínez, Antonio Pallas-Regueira, Rodolfo Rodríguez-Carrillo, Alberto Ibáñez-Arias, Carlos Flors-Alandí y José Vicente Roig-Vila
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital de Sagunto. Sagunto. España.

Resumen

Introducción. El objetivo de este estudio ha sido determinar la incidencia de carcinoma en los quistes recidivantes citológicamente benignos y evaluar la indicación quirúrgica en estos pacientes.

Pacientes y método. Revisión de todos los pacientes intervenidos por recidiva tras la aspiración de un nódulo tiroideo quístico, solitario o dominante en un bocio multinodular (BMN), con estudio citológico preoperatorio benigno, desde enero de 1992 hasta diciembre 2002. Se han excluido los nódulos mixtos.

Resultados. Se ha intervenido a 34 pacientes con una edad media de 43 años (rango, 18-76; 5 varones y 29 mujeres). En el 75% de los casos se trataba de nódulos únicos y en el 25% eran nódulos dominantes en el seno de un bocio multinodular. El número medio de citologías con drenaje completo fue de 2,3 (rango, 2-3) por paciente, y se observó contenido hemorrágico en el 35% de los casos. Se realizó tiroidectomía total en los casos de BMN y lobectomía con istmectomía en los nódulos solitarios. La biopsia extemporánea fue benigna en el 91% de los casos y no concluyente en el resto; no se identificó en ningún caso la presencia de carcinoma. En el estudio anatomopatológico definitivo se evidenció un carcinoma papilar en 3 pacientes (8,8%) y un carcinoma papilar oculto separado del quiste en 4 (11,8%). En todos estos casos, la biopsia peroperatoria fue benigna. En los quistes mayores de 3 cm, el riesgo de malignidad ha sido más elevado (el 23 frente al 0%; $p < 0,05$).

Conclusiones. Dada la incidencia de carcinomas, se debe considerar la realización de una tiroidectomía en los quistes tiroideos recidivantes, especialmente en los mayores de 3 cm, con independencia del resultado del estudio citológico.

Palabras clave: Nódulo tiroideo. Quistes de tiroides. Carcinoma de tiroides.

Correspondencia: Dr. V. Pla-Martí.
C/ Músico Padilla, 2, 10.º. 46005 Valencia. España.
Correo electrónico: vplamarti@yahoo.es

Manuscrito recibido el 19-1-2004 y aceptado el 31-1-2005.

APPROACH TO CYTOLOGICALLY-BENIGN RECURRENT THYROID CYSTS

Introduction. The aim of this study was to determine the incidence of carcinoma in cytologically-benign recurrent thyroid cysts and to evaluate the surgical indications in these patients.

Patients and method. We reviewed all patients undergoing thyroid surgery between January 1992 and December 2002 for cytologically-benign solitary or dominant cystic nodules in multinodular goiter that recurred after aspiration. Mixed nodules were excluded.

Results. Thirty-four patients (29 women and five men) with a mean age of 43 years (18-76) underwent surgery. Seventy-five percent were solitary nodules and 25% were dominant nodules within a multinodular goiter. The mean number of fine needle aspirations with complete drainage was 2.3 (2-3) per patient with hemorrhagic aspirate in 35%. Total thyroidectomy was performed in multinodular goiters and lobectomy with isthmectomy in solitary nodules. Intraoperative biopsy revealed benign lesions in 91% and was inconclusive in the remainder; no cases of carcinoma were identified. Definitive pathologic findings revealed the nodule to be a papillary carcinoma in 3 patients (8.8%) and occult papillary carcinoma separate from the cyst in 4 patients (11.8%). In all these patients intraoperative biopsy showed benign disease. The risk of malignancy was higher in cysts larger than 3 cm (23% vs 0%; $p < 0.05$).

Conclusions. Given the incidence of carcinoma, surgical resection should be considered in recurrent cystic thyroid nodules, especially in those larger than 3 cm, regardless cytological study.

Key words: Thyroid nodules. Thyroid cysts. Thyroid carcinoma.

Introducción

Los nódulos tiroideos son la alteración tiroidea más frecuente. Aparecen en el 4-7% de la población general. La mayor parte son asintomáticos y totalmente inocuos, aunque la aparición de un nódulo tiroideo palpable, bien sea solitario o dominante en un tiroides multinodular, es inquietante para el paciente y obliga a descartar la presencia de un carcinoma. La proporción de nódulos tiroideos quísticos oscila entre el 15 y el 37%¹. Pueden ser quistes simples o una degeneración quística de una lesión preexistente, como nódulos coloides, adenomas o, lo que es más preocupante, carcinomas papilares. La degeneración quística ocurre en el 2-4% de los cánceres tiroideos². La citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es la prueba de elección para determinar la posibilidad de malignidad de los nódulos tiroideos^{3,4}, aunque es menos eficaz en los quísticos que en los sólidos por la alta frecuencia de aspirados acelulares y por una mayor proporción de falsos negativos⁵.

El objetivo de este estudio ha sido determinar la incidencia de carcinoma en los quistes tiroideos recidivantes con estudio citológico preoperatorio benigno, y establecer la indicación quirúrgica en estos pacientes.

Pacientes y método

Se efectuó una revisión de todos los pacientes intervenidos por un nódulo tiroideo quístico recidivante, solitario o dominante en el seno de un bocio multinodular, desde enero de 1992 hasta enero de 2003. Todos los pacientes incluidos tenían un estudio citológico benigno preoperatorio mediante PAAF, y se excluyó a los que presentaban resultado maligno, sospechoso o no diagnóstico. La indicación para el tratamiento quirúrgico ha sido la recidiva de los quistes tras su aspiración en al menos 2 ocasiones.

En el estudio de los pacientes se ha realizado, además de la citada PAAF, un estudio de hormonas tiroideas y una ecografía; en el estudio sólo se ha incluido a los pacientes con nódulos quísticos puros y se ha excluido a los que presentaban nódulos mixtos.

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes y se han analizado la edad, el sexo, el tamaño del nódulo, la presencia de factores de riesgo (familiares, antecedentes de radiación de cabeza o cuello, presencia de adenopatías, síntomas compresivos, paresia del nervio recurrente y características del nódulo, como la dureza o fijación), la localización, la presencia de componente hemorrágico en los aspirados, el número de recidivas clínicas, la técnica y el resultado del estudio anatomopatológico definitivo.

Para el estudio estadístico se han analizado los datos con el programa informático SPSS 8.0 para Windows. Los datos se expresan como porcentaje en las variables categóricas y como media y rango en las continuas. Para la comparación de variables cualitativas se han utilizado la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. Se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se ha intervenido a 34 pacientes, 5 varones y 29 mujeres, con una edad media de 43 años (rango, 18-76). El tamaño medio de los nódulos quísticos fue de 3,2 cm (rango, 1,5-5); en el 75% se trataba de nódulos únicos y en el 25% de nódulos dominantes en el seno de un bocio multinodular. Todos los pacientes permanecieron eutiroideos durante el seguimiento preoperatorio y ninguno de ellos tenía factores de riesgo. El número medio de

TABLA 1. Resultados del estudio anatomopatológico definitivo de los nódulos quísticos

	n (%)
Quiste coloide	13 (38,2)
Hiperplasia nodular	13 (38,2)
Adenoma folicular	5 (14,7)
Carcinoma papilar	3 (8,8)
Total	34

PAAF con drenaje clínico completo del quiste fue de 2,3 por paciente (rango, 2-3). En 12 pacientes (35%) se obtuvo un aspirado hemorrágico en alguna ocasión. El tiempo medio transcurrido desde el drenaje del quiste hasta el diagnóstico de la recidiva fue de 9,6 meses (rango, 2-36). Se realizó tiroidectomía total en los casos de bocio multinodular y lobectomía con istmectomía en el resto. La biopsia intraoperatoria fue benigna en el 91% de los casos y no concluyente en el resto, sin que se identificara en ningún caso la presencia de carcinoma. El estudio anatomopatológico definitivo evidenció un carcinoma papilar en 3 pacientes (8,8%), 2 de ellos variante folicular, y en 4 casos (11,8%) un carcinoma papilar oculto separado del quiste. En uno de estos últimos pacientes, que presentaba un nódulo solitario, había 2 focos de carcinoma. Los restantes 3 carcinomas papilares ocultos aparecieron en pacientes con bocio multinodular. En todos estos casos, el estudio intraoperatorio fue benigno. El resultado anatomopatológico definitivo de los nódulos quísticos se muestra en la tabla 1. Tanto en los 3 pacientes con carcinoma en el nódulo como en el caso de carcinoma oculto multicéntrico se realizó una tiroidectomía de totalización. En los quistes > 3 cm, el riesgo de malignidad ha sido mayor (el 23 frente al 0%; $p = 0,04$). De los pacientes que habían presentado algún aspirado con contenido hemorrágico, sólo 1 presentaba un carcinoma papilar; por otro lado, los otros 2 casos de carcinoma no tuvieron ningún aspirado hemorrágico. No hubo diferencias significativas en el tiempo de aparición de la recidiva entre los pacientes con carcinoma y aquellos en los que el diagnóstico anatomopatológico final fue de benignidad (6,6 frente a 10 meses). Otros factores analizados, como la edad, la presencia de bocio multinodular o el tiempo de evolución de éste no han influido en la presencia de carcinoma.

Discusión

Clásicamente, la naturaleza quística de los nódulos tiroideos ha sido considerada como un factor de buen pronóstico. Con posterioridad, diversos estudios han demostrado que la incidencia de malignidad en los nódulos quísticos se encuentra entre el 7,7 y el 29%⁵⁻¹⁰. Los nódulos mixtos son malignos con más frecuencia que los quísticos puros⁶. La presencia de un nódulo dominante en el seno de una glándula multinodular implica el mismo riesgo de malignidad que uno solitario¹¹. Este potencial riesgo de malignidad ha llevado a diversos autores a intentar determinar factores de riesgo para seleccionar a los pacientes con indicación quirúrgica^{8,10,12,13}.

Nuestra serie está compuesta por pacientes con quistes recidivados tras su aspiración, con un estudio citológico benigno. Hemos excluido a los pacientes con nódulos mixtos y, aun así, encontramos una incidencia de malignidad del 8,8%, a parte de los 4 casos (11,8%) en los que han aparecido focos microscópicos de carcinoma papilar alejados del quiste, que fueron considerados como un hallazgo incidental. Estos resultados son similares a los obtenidos por Abbas et al¹² en una serie de características similares, en la que encontraron un 12% de carcinomas papilares en los quistes y un 12% de carcinomas micropapilares incidentales.

El riesgo de malignidad parece ser mayor en los quistes grandes (> 3-3,5 cm) con contenido hemorrágico, cuando la resolución es incompleta o hay recurrencia tras la aspiración, y en los pacientes con antecedentes de irradiación en el cuello^{5,7,13}. Al igual que en otros trabajos^{5,6,12}, los nódulos quísticos de más de 3 cm han presentado en nuestra serie un riesgo significativamente mayor de ser malignos. Por otro lado, no hemos encontrado relación entre el resultado anatomopatológico definitivo y el hecho de haber presentado un aspirado hemorrágico en alguna ocasión. En nuestra opinión, el hecho de que el líquido drenado presente contenido hemático es consecuencia de la necrosis del proceso tiroideo patológico que ha originado el nódulo quístico y no es indicativo de su malignidad. De todos modos, el bajo número de cánceres encontrados hace difícil extraer conclusiones en cuanto a los factores de riesgo de malignidad.

El valor predictivo negativo de un resultado benigno de la PAAF en los nódulos tiroideos está en torno al 94% (6% de falsos negativos) en centros con experiencia¹⁴. En los nódulos quísticos se han publicado peores resultados que en los sólidos, con un aumento de las tasas tanto de falsos negativos en PAAF benignas como las de estudios citológicos no concluyentes^{5,10,15}. El valor predictivo negativo de los resultados indeterminados o no concluyentes es menor, con una tasa de falsos negativos del 27%¹⁴. En nuestro estudio, en el que tan sólo se ha incluido a pacientes con citología benigna, encontramos un 8,8% de falsos negativos. Para mejorar estas tasas, algunos autores recomiendan la realización de una nueva PAAF del tejido adyacente, aunque es difícil obtener una muestra correcta por el pequeño tamaño del posible componente sólido residual. La utilización de la ecografía para guiar la PAAF y obtener muestras de la pared del quiste o de una masa residual pequeña y difícil de palpar podría mejorar los resultados en estos pacientes^{15,16}. Bellantone et al¹⁷, en una serie de 119 pacientes con nódulos quísticos, considerados como los que tienen una porción líquida > 50% del volumen de la lesión, obtienen material insuficiente mediante la PAAF guiada con ecografía en un 9,2% de los casos. La sensibilidad fue del 57,9% y la especificidad del 94%. En los 10 pacientes con falsos negativos, el diagnóstico histológico definitivo, al igual que en 2 de nuestros casos, fue de variante folicular de carcinoma papilar. En este tipo de carcinoma, la PAAF tiene una menor sensibilidad (< 30%)¹⁸. En el futuro, la utilización de algunos marcadores de riesgo de malignidad, como el HBME-1, el galectin-3 o el protooncogén *Ret*, podrían mejorar los resultados de los estudios citológicos^{19,20}.

Los nódulos quísticos pueden resolverse tras su aspiración en el 8-45% de los casos, y recidivan en el resto de los pacientes^{6,9}. Los quistes simples son raros y es más frecuente que los nódulos quísticos se formen por la degeneración de algún proceso tiroideo patológico y, por tanto, es difícil su resolución completa tras la aspiración de su contenido. Por eso, ante la recidiva debe indicarse la intervención quirúrgica^{13,21}. No nos planteamos en nuestro trabajo estudiar la proporción de nódulos quísticos resueltos con la aspiración por la dificultad que entrañaba, dado que estos pacientes son tratados por diversos facultativos (endocrinólogos y cirujanos) y porque la pérdida durante el seguimiento de algunos de ellos no significa que no hayan presentado recidivas.

Se han utilizado otros tratamientos conservadores en el tratamiento de los quistes tiroideos recidivantes, como la inyección percutánea de diversos agentes esclerosantes (tetraciclinas, etanol, OK-432)²²⁻²⁶. Bennedbaek et al²⁷, en un estudio doble ciego y aleatorizado llevado a cabo en 66 pacientes, con un seguimiento de 6 meses, obtuvieron una resolución del 82% de los quistes tratados con etanol, frente al 42% de los que fueron tratados con placebo. Nosotros no tenemos experiencia en este tipo de tratamientos, aunque no somos partidarios, ya que podríamos estar tratando de forma incorrecta un proceso maligno, aun con estudios citológicos previos benignos.

En conclusión, a tenor de nuestros resultados, la tiroidectomía debería indicarse en los pacientes con nódulos quísticos recidivantes tras su completa aspiración, aunque los estudios citológicos sean benignos, sobre todo en los > 3 cm.

Bibliografía

- Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl Med*. 1993;328:553-9.
- Miller JM, Uz Zafar S, Karo JJ. The cystic thyroid nodule. *Radiology*. 1974;110:257-61.
- Löwhagen t, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundbland R, Willems JS. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am*. 1979;59:3-18.
- Lawrence W Jr, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol*. 2002;80:157-70.
- Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery*. 1995;118:996-1004.
- Sarda AK, Bal S, Dutta Gupta S, Kapur MM. Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. *Surgery*. 1988;103:593-6.
- Hammer M, Worstman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg*. 1982;117:1020-3.
- Rosen IB, Provias JP, Walfish PG. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. *Surgery*. 1986;100:606-12.
- Cusick EI, McIntosh CA, Krukowski ZH, Metheson NA. Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swelling. *Br J Surg*. 1988;75:982-3.
- De los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med*. 1990;150:1422-7.
- Cusick EI, Krukowski ZH, McIntosh CA. Risk of neoplasia and malignancy in «dominant» thyroid swelling. *BMJ*. 1991;303:20-2.
- Abbas G, Heller KS, Khojenezhand A, Dubner S, Szytler LA. The incidence of carcinoma in cytologically benign thyroid cysts. *Surgery*. 2001;130:1035-8.
- McHenry, Slusarczyk SJ, Khyami A. Recommendations for management of cyst thyroid disease. *Surgery*. 1999;126:1167-72.

14. Haas S, Trijillo A, Kunstle J. Fine needle aspiration of thyroid nodules in a rural setting. *Am J Med.* 1993;94:357-61.
15. Lin JD, Huang BY. Comparison of the results of diagnosis and treatment between solid and cystic well-differentiated thyroid carcinomas. *Thyroid.* 1998;8:661-6.
16. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery.* 2002;132:648-54.
17. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, De Crea C, Rossi ED, et al. Management of cyst or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid.* 2004;14:43-7.
18. Lin HS, Komisar A, Opher E, Blaugrund M. Follicular variant of papillary carcinoma: the diagnosis limitations of preoperative fine-needle aspiration and intraoperative frozen section evaluation. *Laryngoscope.* 2000;110:1431-6.
19. Cheung CC, Ezzet S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SI. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14:338-42.
20. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunohistochemical method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357:1644-50.
21. Del Valle López de Ayala A, Martos Martínez JM, Pérez Andrés I, Charlo Dupont T. Nódulo tiroideo. Un viejo problema ante un nuevo siglo. *Cir Esp.* 2000;67:80-93.
22. Hegedus L, Hansen JM, Karstrup S, Torp-Pedersen S, Juul N. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts. *Arch Intern Med.* 1988;148:1116-8.
23. Monzani F, Lippi F, Goletti O, Del Guerra P, Caraccio N, Lippolis PV, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:800-2.
24. Chang HS, Yoon JH, Chung WY, Park CS. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule. *Yonsei Med J.* 1998;39:367-71.
25. Chu CH, Chuang MJ, Wang MC, Lam HC, Lu CC, Lee JK. Sclerotherapy of thyroid cystic nodules. *J Formos Med Assoc.* 2003;102:625-30.
26. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Gracia N, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid.* 2004;14:125-31.
27. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5773-7.