

---

## Meta-Análisis

***Large Cytologically Benign Thyroid Nodules Do Not Have High Rates of Malignancy or False-Negative Rates and Clinical Observation Should be Considered: A Meta-Analysis. Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Thyroid 14 Dec 2018 doi: 10.1089/thy.2018.0221***



Los nódulos tiroideos grandes y citológicamente benignos no tienen tasas altas de malignidad o de falsos negativos y se debe tener en cuenta la observación clínica: meta-análisis

### Resumen

**Antecedentes:** El manejo de los nódulos tiroideos grandes es controvertido, ya que los datos son contradictorios con respecto a las tasas generales de malignidad (TGM) y a la frecuencia de resultados falsos negativos en las punciones aspiraciones con aguja fina (PAAF) realizadas en nódulos citológicamente benignos. Este meta-análisis tuvo como objetivo evaluar y comparar la tasa general de malignidad así como la tasa de resultados falsos negativos en nódulos pequeños versus nódulos grandes, publicados en la literatura.

**Métodos:** Dentro de los artículos indexados en PubMed, escritos en inglés, publicados en formato electrónico o impreso antes del 8 de diciembre de 2017, se realizaron búsquedas de "tamaño, falso negativo de la tiroides o cm" y "tasas de malignidad de nódulos benignos de la tiroides". Trescientas cincuenta y dos citas únicas fueron identificadas. Múltiples revisores seleccionaron un conjunto final de 35 artículos que contengan nódulos estratificados por tamaño (3, 4 o 5 cm), con cualquier diagnóstico citológico y con diagnósticos histológicos posquirúrgicos. Múltiples observadores extrajeron datos, incluidos números de nódulos totales, citológicamente benignos e histológicamente malignos. Se analizaron los tamaños de corte de 3, 4 y / o 5 cm en 14, 24 y 1 artículo, respectivamente.

**Resultados:** La TGM en todos los nódulos  $\geq 3$  cm (13.1%) y  $\geq 4$  cm (20.9%), fue inferior en aquellos  $< 3$  cm (19.6%) y  $< 4$  cm (19.9%; odds ratio [OR] = 0.72 [intervalo de confianza (CI) 0,64-0,81] y OR = 0,85 [IC 0,77-0,95]). Los falsos negativos en nódulos  $\geq 3$  cm (7.2%) no fueron diferentes de nódulos más pequeños (5.7%; OR = 1.47 [IC 0.80-2.69]), y en nódulos  $\geq 4$  cm (6,7%) fue ligeramente superior a los  $< 4$  cm (4,5%; OR = 1,38 [IC 1,06-1,80]). El diagnóstico falso negativo más frecuentemente informado fue el carcinoma papilar de

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Miércoles, 27 Febrero 2019 18:52

Escrito por: Equipo

Visitas: 9972

---

tiroides.

**Conclusiones:** Las tasas de malignidad y los resultados falso negativos de la PAAF varían pero, en la mayoría de los estudios, no son más altos en los nódulos más grandes. Los pacientes con nódulos tiroideos grandes y citológicamente benignos no necesitan someterse a una resección quirúrgica inmediata, ya que las tasas de PAAF falsas negativas son bajas y se espera que disminuyan a la luz de la revisión de la nomenclatura de un subconjunto de variantes foliculares del carcinoma papilar de tiroides.

Â

### **Comentario**

El análisis de los nódulos tiroideos implica un enfoque multidisciplinario, que incluye pruebas serológicas de la función tiroidea, palpación manual, evaluación ecográfica y punción aspiración con aspiración con aguja fina (PAAF).

La Sociedad Americana de Tiroides (ATA por su denominación en inglés American Thyroid Association) sugiere que los nódulos con un diagnóstico de PAAF benigno en pacientes asintomáticos no requieren tratamiento inmediato o adicional. La resección de nódulos citológicamente benignos no se recomienda de forma rutinaria, pero puede considerarse en el contexto de crecimiento, síntomas u otra preocupación clínica.

Algunos estudios informan tasas más altas de malignidad o PAAF falsamente negativas en nódulos más grandes (≥ 3 o 4 cm), mientras que otros no informan diferencias en función del tamaño. Comprensiblemente, las guías ATA encuentran que los datos actuales son insatisfactorios, y no hacen recomendaciones sobre el tratamiento de nódulos citológicamente benignos según el tamaño. Debido a esta ambigüedad en las guías y los resultados contradictorios en la literatura, algunos cirujanos eligen reseccionar los nódulos tiroideos grandes independientemente de los resultados de la citología, debido a la posibilidad de una PAAF falsamente negativa. La claridad en este tema es de suma importancia ya que tiene implicaciones significativas en la decisión de operar a pacientes con nódulos grandes.

**Tamaño del efecto: tasas de malignidad por tamaño de nódulo:** Luego de analizar 8 estudios, la tasa de malignidad de todos los nódulos <3 cm (n = 4393) fue de 19.6%, mientras que la de todos los nódulos ≥ 3 cm (n = 7619) fue de 13.1% (OR 0.62 [IC del 95% 0.56-0.69]).

De 12 estudios analizados se encontró que la tasa de malignidad de

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Miércoles, 27 Febrero 2019 18:52

Escrito por: Equipo

Visitas: 9972

---

todos los nódulos <4 cm (n = 16778) fue del 19,9% y la de todos los nódulos ≥ 4 cm (n = 4660) fue 20,9%, respectivamente (OR 1,06 [IC del 95%: 0,98 a 1,16]).

Las tasas de malignidad en nódulos <5 cm versus > 5 cm (basado sólo en un estudio) fueron 32% versus 18.2%, respectivamente. En este caso, los nódulos más grandes tuvieron una tasa de malignidad estadística y significativamente más baja que los nódulos más pequeños (OR 0,47 [IC del 95%: 0,25 a 0,91]).

Â

**Como podemos observar en los resultados los nódulos de mayor tamaño tienen menor (los de 3 y 5 cm) o igual (los de 4 cm) tasa de malignidad que los de menor tamaño.**

Tasas de falsos negativos por tamaño de nódulo: Combinando todos los estudios (5 en total) se calculó que la tasa de falsos negativos de todos los nódulos <3 cm (n = 246) fue de 5.7%, mientras que la de aquellos ≥ 3 cm (n = 1435) fue de 7.2% (OR 1.29 [IC del 95% 0.72-2.49]).

Usando el punto de corte de 4 cm se analizaron 12 estudios y los resultados fueron similares. Para los nódulos <4 cm (n = 3655) la tasa de falsos negativos (4,5%) fue menor que para los >4cm (n = 2232, 6,7%).

Histología de los diagnósticos de falsos negativos: De los 6 artículos que documentaron diagnósticos falsos negativos en nódulos ≥ 3 cm, el diagnóstico más frecuente fue el carcinoma papilar de tiroides variante folicular (FV-PTC, 32 casos), seguido por el carcinoma folicular de tiroides (FTC, 24 casos, incluyendo 1 carcinoma de células de Hürthle), otras variantes de carcinoma papilar de tiroides (PTC, incluyendo 1 oxifílico, 1 de células altas y 1 con patrones histológicos mixtos) y 2 carcinomas de tiroides indiferenciados o anaplásicos (UTC). De los 9 artículos que documentaron diagnósticos falsos negativos en nódulos ≥ 4 cm, el más frecuentemente informado fue PTC (38 casos), FV-PTC (28 casos), seguido de FTC (24 casos, incluyendo 3 HTC) y el resto de las variedades con menor número de casos.

Â

Conclusiones de los autores originales: Los autores de los 35 artículos hicieron recomendaciones sobre la posibilidad de reseque quirúrgicamente o no los nódulos tiroideos grandes y citológicamente benignos. Teniendo en cuenta todos los artículos,

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Miércoles, 27 Febrero 2019 18:52

Escrito por: Equipo

Visitas: 9972

---

sólo el 22,6% de ellos recomendó resección quirúrgica, mientras que 77,4% no lo hizo. De los autores que hicieron recomendaciones basadas en un corte de tamaño de 3 cm, el 55.5% no recomendó cirugía, y cuando el punto de corte fue de 4 cm, solo el 14% recomendó cirugía, mientras que la mayoría restante no lo hizo.

En este estudio se analizaron más de 20.000 nódulos y más de 7.000 con citología benigna. Gracias a números de tal magnitud se pudieron generar datos precisos y confiables. A la luz de estos hallazgos, es sorprendente que aun varios autores sigan recomendando la resección quirúrgica de grandes nódulos citológicamente benignos debido a las altas tasas de falsos negativos, percibidas (pero no reales).

Si bien este meta-análisis encontró que los nódulos citológicamente benignos no necesitan resecarse solo por su gran tamaño, existen otras características que pueden servir como indicaciones para la resección. La ATA aboga por la repetición de la biopsia después de 1-2 años para nódulos ecográficamente sospechosos o en crecimiento. Los nódulos grandes aún pueden requerir resección si son sintomáticos, en crecimiento, de intercosmético o subesternales. Los síntomas pueden incluir dificultad para tragar, dificultad para respirar o desviación traqueal. Los pacientes jóvenes en los que se predice el crecimiento de los nódulos o la sintomatología pueden optar por someterse a una resección quirúrgica. Algunos médicos abogan por la extirpación de los bocios subesternales porque es probable que muestren agrandamiento progresivo, y no se les puede realizar una biopsia o un control para detectar el cáncer.

Como limitaciones de este artículo se podrían enumerar que la mayoría de los estudios utilizados contenían cantidades moderadas de nódulos grandes. Otra podría ser que, excepto 2, el resto de los estudios fueron retrospectivos, lo que pudo haber llevado a un sesgo de selección. Además, este estudio no evaluó las características ecográficas de los nódulos tiroideos en el contexto de la decisión de realizar una biopsia y / o resección. Si bien las características ecográficas desempeñan un papel en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas en los nódulos tiroideos, estas características no fueron informadas uniformemente. La evaluación de las características de imagen no fue un objetivo de este estudio, sin embargo, las diferencias en las características de imagen de los nódulos pueden haber afectado los datos incluidos.

Otra limitación es que sólo 20 de 35 artículos incluyeron un patólogo entre los autores. La comparación citológico-histológica no siempre es sencilla, y pueden surgir dificultades al confirmar que el nódulo muestreado en la PAAF se correlaciona adecuadamente con la

muestra quirúrgica.

Como conclusión podemos afirmar que no se recomienda la resección de nódulos tiroideos citológicamente benignos (Bethesda II) con gran tamaño en la ecografía (≥ 3, 4 o 5 cm) en ausencia de otras indicaciones clínicas, a la luz de 2 factores principales: 1) Las tasas de falsos negativos en los nódulos grandes son bajas, son ampliamente variables y, en la mayoría de los estudios, no son significativamente diferentes de la de nódulos más pequeños; 2) Las tasas de falsos negativos son altamente dependientes de la institución y la práctica. La resección quirúrgica puede conducir a un aumento de la morbilidad (física, psicológica y posiblemente financiera) en comparación con el seguimiento clínico cercano de los nódulos citológicamente benignos. El seguimiento estricto (que incluye ecografías repetidas y / o PAAF) puede identificar a los pacientes que finalmente requieren resección, y aquellos con enfermedad indolente pueden evitar la cirugía para los nódulos tiroideos citológicamente benignos pero grandes. Basándonos en estos hallazgos, deberíamos dejar de recomendar la tiroidectomía para los nódulos grandes citológicamente benignos basados únicamente en el tamaño.

Â