



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ACTUALIZACIÓN EN CARCINOMA PAPILAR
TIROIDEO. MANEJO MULTIDISCIPLINAR DESDE
LA DETECCIÓN AL SEGUIMIENTO**

**UPDATE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA.
MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT FROM
DETECTION TO FOLLOW-UP**

Autor: Irene Juez Primo

Director/es: Fidel Ángel Fernández Fernández

María Martino González

Santander, Junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen.....	pág. 1
2. Introducción.....	pág. 2
2.1. Generalidades	pág. 2
2.1.1. Anatomía de la glándula tiroides.....	pág. 2
2.1.2. Fisiología de la glándula tiroides.....	pág. 3
2.1.3. Cáncer de tiroides.....	pág. 4
2.2. Carcinoma papilar de tiroides.....	pág. 5
2.2.1. Epidemiología.....	pág. 5
2.2.2. Factores de riesgo.....	pág. 5
2.2.3. Síntomas.....	pág. 6
2.2.4. Morfología.....	pág. 6
2.2.5. Variantes.....	pág. 7
3. Objetivos.....	pág. 10
4. Material y métodos.....	pág. 10
5. Resultados.....	pág. 11
5.1. Actualización métodos diagnósticos.....	pág. 11
5.1.1. TIRADS	pág. 11
5.1.2. BETHESDA.....	pág. 14
5.1.3. Biopsia con aguja gruesa.....	pág. 18
5.2. Actualización marcadores moleculares.....	pág. 19
5.2.1. Patogénesis.....	pág. 19
5.2.2. Utilidad.....	pág. 20
5.3. Actualización tratamiento.....	pág. 21
5.3.1. Tratamiento quirúrgico y estadificación inicial.....	pág. 21
5.3.2. Tratamiento tras la cirugía.....	pág. 25

5.4. Actualización seguimiento.....	pág. 27
5.4.1. Respuesta al tratamiento.....	pág. 27
5.4.2. Parámetros a tener en cuenta durante el seguimiento.....	pág. 27
5.5. Comparación y discusión de guías americana, europea y española.....	pág. 30
5.5.1. Papel de la estadificación prequirúrgica mediante imagen y pruebas de laboratorio.....	pág. 30
5.5.2. Tratamiento quirúrgico inicial del CPT.....	pág. 32
A. Abordaje quirúrgico.....	pág. 32
B. Disección ganglios linfáticos.....	pág. 34
5.5.3. Estadificación del CPT tras el tratamiento inicial.....	pág. 35
5.5.4. Tratamiento del CPT tras la cirugía.....	pág. 36
A. Tratamiento ablativo con I ¹³¹	pág. 36
B. Supresión inicial de TSH y niveles durante el seguimiento.....	pág. 37
6. Conclusiones y discusión.....	pág. 40
7. Bibliografía.....	pág. 43
8. Agradecimientos.....	pág. 46

1. RESUMEN

Introducción: El carcinoma papilar tiroideo (CPT) es el tumor más frecuente del tiroides ya que supone más del 70% de todos los cánceres tiroideos. Es importante conocer su morfología y sus diferentes variantes. En los últimos años, se han publicado gran cantidad de artículos sobre cuál es el manejo multidisciplinar de este tumor.

Objetivos: Analizar mediante revisión de la literatura disponible diferentes aspectos (diagnóstico, marcadores moleculares, tratamiento y seguimiento) del carcinoma papilar del tiroides.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica en la literatura médica sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CPT y lectura de las actuales guías española, americana y europea del manejo del carcinoma papilar de tiroides.

Resultados: Primero se analiza el uso del sistema TIRADS para la evaluación ecográfica de nódulos tiroideos y después se realiza el mismo procedimiento para la evaluación citológica (sistema BETHESDA). Se recogen los aspectos más importantes del tratamiento desde los diferentes puntos de vista que existen dentro del manejo multidisciplinar del CPT. Además, se explica la importancia de los marcadores en este tumor y el papel que podrán desarrollar estos en un futuro. Por último se lleva a cabo una comparación mediante tablas de las últimas versiones de las guías americana, europea y española discutiendo las diferencias entre ellas.

Palabras clave: carcinoma papilar tiroideo, diagnóstico, tratamiento, BRAF, guías.

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid tumor, representing more than 70% of all thyroid cancers. It is important to know its morphology and its different variants. In the recent years, there have been published many articles about what is the correct multidisciplinary management of this tumor.

Objectives: To analyze by reviewing the available literature of different aspects (diagnosis, molecular markers, treatment and follow-up) of papillary thyroid carcinoma.

Material and methods: Bibliographic search about diagnosis, treatment and follow-up of PTC in medical literature and reading of current Spanish, American and European guidelines for the management of papillary thyroid carcinoma.

Results: The use of TIRADS system for ultrasound evaluation of thyroid nodules is first analyzed. After, the same analysis is performed for histological evaluation (BETHESDA system). The most important aspects of treatment are collected from the different points of view that exist in the multidisciplinary management of PTC. Moreover, the importance of molecular markers in this tumor and the role they may develop in the future are explained. Finally, a comparison through tables of the latest versions of the American, European and Spanish guides is carried out, also discussing the differences between them.

Key words: papillary thyroid carcinoma, diagnosis, treatment, BRAF, guidelines.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. GENERALIDADES

2.1.1. ANATOMÍA GLÁNDULA TIROIDES¹

El tiroides es una glándula impar situada en la región anteroinferior del cuello, por delante y a los lados de la laringe y de la tráquea. Esta glándula está formada por dos lóbulos (derecho e izquierdo) localizados a ambos lados de la tráquea y conectados entre sí por una banda estrecha de tejido glandular denominada istmo (Figura 1). Con frecuencia se proyecta desde el istmo hacia arriba un crecimiento con forma digital que recibe el nombre de lóbulo piramidal. Normalmente la glándula tiene un peso de 12 a 20 gramos².

Dentro del espacio visceral del cuello, el espacio ocupado por la glándula tiroides se denomina celda tiroidea. La celda tiroidea está separada de los órganos que la rodean por planos fasciales:

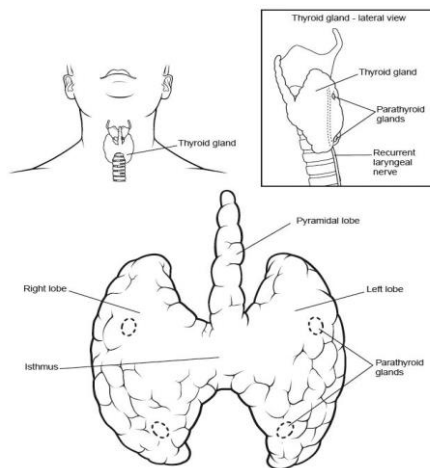


Figura 1. Anatomía de la glándula tiroides. Tomada de Dorion D et al³.

- Superficialmente la glándula está cubierta por los músculos infrahioideos envueltos en la fascia pretraqueal.
- Profundamente la glándula se adosa a la tráquea, la laringe y el esófago. Esto se debe a que la vaina visceral que engloba al esófago y a la tráquea fija firmemente la glándula tiroides a estos órganos de modo que la glándula se mueve durante la deglución. Es importante destacar que en el espacio entre el esófago y la tráquea discurre el nervio laríngeo recurrente que en su trayecto ascendente hacia la laringe se relaciona con los lóbulos tiroideos.

Dentro de la celda tiroidea la glándula está rodeada de una fina cápsula de tejido conjuntivo denominada cápsula tiroidea. De esta cápsula se desprenden tabiques que penetran en el interior del parénquima separando agrupaciones de 20-40 acinos o folículos que constituyen los lobulillos tiroideos, cada uno de ellos con su rama arterial.

Microscópicamente, las paredes de cada folículo están formadas por una hilera de células epiteliales denominadas células foliculares y el interior de cada folículo está ocupado por una sustancia denominada coloide, formada principalmente por tiroglobulina (Tg). Las células foliculares están polarizadas, es decir, hay una superficie basolateral en contacto con el torrente sanguíneo y una superficie apical que mira hacia la luz folicular². Otro componente celular de la glándula son las células parafoliculares, células claras o células C que aparecen en grupos en la periferia de los folículos y son responsables de la síntesis de calcitonina.

El tiroides recibe sangre de las arterias tiroideas superior (rama de la arteria carótida externa) e inferior (rama de la arteria subclavia), arterias muy largas que establecen anastomosis entre ellas dentro y fuera de la glándula. Puede existir vascularización inconstante por una arteria tiroidea media (rama desde el cayado aórtico o desde el tronco braquiocefálico). Bajo la cápsula que envuelve el tiroides se forma un plexo venoso que da lugar a las venas tiroideas superior, media (estas dos primeras drenan en las venas yugulares internas) e inferior (desemboca en el tronco venoso braquiocefálico izquierdo). El drenaje linfático se realiza a través de los ganglios cervicales profundos, nódulos linfáticos prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales. La glándula tiroides recibe inervación simpática de la cadena laterovertebral cervical y parasimpática del nervio vago a través del nervio laríngeo recurrente.

Las cuatro glándulas paratiroides se relacionan estrechamente con la glándula tiroides y se adhieren a la cara posterior de los lóbulos tiroideos (dos a cada lado, una superior y otra inferior).

2.1.2. FISIOLÓGÍA GLÁNDULA TIROIDES

Las dos hormonas más importantes sintetizadas en la glándula tiroides son la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Ambas derivan de la Tg que se encuentra en el coloide (dentro de la luz folicular). La hormona que se sintetiza en mayor porcentaje es la T4 aunque una parte de esta tiroxina se convierte con el tiempo en triyodotironina en los tejidos. La T4 tiene mayor vida media y la T3 es más potente pero ambas tienen las mismas funciones, entre las que destacan: aumento de la actividad metabólica celular, estímulo del crecimiento, desarrollo del cerebro durante la vida fetal y los primeros años de vida, aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco, aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración y regulación de la tensión arterial⁴.

Para la síntesis de estas hormonas es necesario el yodo, que se obtiene a partir de la dieta y se absorbe en el intestino delgado⁵. Una vez absorbido el yoduro pasa a la circulación sanguínea desde donde penetra en el tiroides antes de ser eliminado por vía renal. Esta captación de yoduro (que es muy eficiente) por parte de la glándula tiroides está mediada por el simportador Na^+/I^- (NIS), que se encuentra en la membrana basolateral de las células foliculares². El yoduro es entonces transportado a la membrana apical de las células foliculares y de ahí a la luz folicular gracias a la pendrina^{2,4}. En la luz folicular es donde el yoduro se oxida con la participación de la TPO y el peróxido de hidrógeno⁴.

A continuación se produce la yodación de los residuos tirosina de la Tg que está en el coloide, proceso que recibe el nombre de organificación. La tirosina primero se yoda a monoyodotirosina (MIT) y después a diyodotirosina (DIT). Posteriormente números crecientes de residuos de yodotirosina se acoplan entre sí⁴:

- La unión dos moléculas DIT da lugar a la T4.
- La unión de una molécula DIT con otra MIT da lugar a la T3.
- En ocasiones la unión de una molécula DIT y otra MIT da lugar a una pequeña cantidad de T3 inversa (RT3), que no tiene ninguna significación funcional.

Cuando es necesaria la liberación de hormonas tiroideas se produce la captación de coloide por parte de las células foliculares a través de vesículas de pinocitosis. A continuación los lisosomas se unen a las gotitas de coloide recién introducidas y enzimas proteolíticas digieren las moléculas de tiroglobulina y liberan desde el tiroides T4 (80%) y T3 (20%) a la sangre. La tirosina yodada (MIT y DIT) en la tiroglobulina que no es utilizada para la síntesis de las hormonas tiroideas se separa del yodo por acción de la enzima desyodasa dando lugar a tirosina y yodo que se reciclan para la formación de nuevas hormonas⁴. Es necesario recordar que cuando las hormonas tiroideas son liberadas, la fracción hormonal metabólicamente activa es aquella que circula libre mientras que el resto va unida a proteínas, por ello hay que medir fracción de T3 y T4 libres.

La síntesis de hormonas tiroideas en la glándula tiroides está bajo el control del eje hipotálamo-hipófisis. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y TSH. La secreción de TSH también está inhibida por la dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina².

La calcitonina liberada por las células C se encarga de disminuir la calcemia, inhibiendo la resorción ósea y estimulando la eliminación renal de calcio².

2.1.3. CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino³ aunque es un cáncer relativamente infrecuente (representa alrededor del 1,5% de todos los cánceres en EEUU⁶). American Cancer Society estimó que durante 2010 se diagnosticarían aproximadamente 44.670 nuevos casos de cáncer tiroideo. La incidencia ha aumentado desde 1'3/100.000 para mujeres y 4'6/100.000 para hombres en el año 1935 a 16'3/100.000 en mujeres y 5'6/100.000 en hombres en el año 2008. La incidencia ajustada a la edad en mujeres ha aumentado un 4'3% cada año desde 1992 hasta 2001, lo que significa el crecimiento más rápido entre cánceres registrado por la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)⁸.

Hay un predominio femenino en pacientes que presentan carcinoma tiroideo al principio o a la mitad de la vida adulta. Por el contrario, cuando el cáncer aparece en la infancia o en una etapa avanzada de la vida la proporción hombre:mujer está igualada⁶. Este cáncer puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente entre los 25 y los 65 años⁷. Existen varios factores de riesgo para la aparición de un carcinoma tiroideo: historia de exposición a la radiación en cabeza y cuello, historia familiar de afectación tiroidea, sexo femenino y edad mayor a 40 años⁷.

Existen cuatro tipos principales de carcinoma tiroideo⁶:

- Carcinoma papilar (>85% de los casos)
- Carcinoma folicular (5 a 15% de los casos)
- Carcinoma anaplásico (<5% de los casos)

- Carcinoma medular (5% de los casos)

Desde el punto de vista clínico estos tipos de CPT se dividen en cáncer bien diferenciado (papilar y folicular) y pobremente diferenciado (anaplásico y medular)². La mayoría (excepto los carcinomas medulares) derivan del epitelio folicular tiroideo y la gran mayoría están bien diferenciados⁶.

2.2. CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

2.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma papilar tiroideo (CPT) es el más frecuentes del tiroides ya que supone más del 70% de todos los cánceres tiroideos^{6,7}. Aparece a cualquier edad, aunque con más frecuencia entre los 25 y los 50 años⁶. El ratio de afectación mujeres:hombres es de alrededor de 2'5:1, con la mayoría de la afectación en las mujeres apareciendo en la cuarta y quinta décadas de la vida⁸. El CPT representa la mayoría de los carcinomas tiroideos relacionados con la exposición previa a la radiación ionizante⁶. La incidencia de CPT ha aumentado mucho en las últimas décadas⁷ debido en parte a la identificación de variantes foliculares que antes recibían un diagnóstico erróneo⁶.

2.2.2. FACTORES DE RIESGO

La exposición a la radiación es un factor de riesgo para el desarrollo de CPT bien documentado y el aumento de la incidencia del CPT (sobre todo en niños) en estas dos situaciones lo demuestra^{7, 8}:

- Durante los años 1950-1960 se usó la radiación ionizante para el tratamiento de patología benigna en cabeza y cuello lo que contribuyó al aumento de la incidencia de CPT.
- La exposición a la radiación del accidente nuclear de Chernobyl en 1986 provocó un aumento en la incidencia del CPT en Bielorusia y otras áreas de la Unión Soviética cercanas al accidente.

La historia de cáncer tiroideo en un familiar de primer grado o una historia familiar de síndrome de cáncer tiroideo (ej.: MEN2, poliposis familiar,...) aumenta el riesgo de que un nódulo tiroideo pueda ser maligno⁸.

Diferentes síntomas como el crecimiento rápido de un nódulo, la fijación del nódulo a los tejidos adyacentes, el inicio con ronquera o parálisis de cuerda vocal o la presencia de linfadenopatía cervical ipsilateral debe aumentar la sospecha de que el nódulo pueda ser maligno⁸.

Existen riesgos potenciales pero no probados para el desarrollo del CPT. Su influencia parece ser pequeña pero no está completamente definida. Los riesgos potenciales son los siguientes⁸:

- Exposición ambiental u ocupacional

- Hepatitis C crónica (OR 12'2 en un artículo)
- Primer embarazo en edad tardía

2.2.3. SÍNTOMAS

Antes el CPT se presentaba la mayoría de las veces como un nódulo tiroideo palpable pero actualmente existe un número creciente de carcinomas papilares no palpables que son detectados de forma accidental en pruebas de imagen⁸.

2.2.4. MORFOLOGÍA

Los carcinomas papilares son lesiones solitarias o múltiples⁶. La mayoría son blanco grisáceos y sólidos aunque un porcentaje significativo pueden ser quísticos^{7,8}. Algunos pueden estar bien circunscritos e incluso encapsulados y otros pueden infiltrar el parénquima adyacente con bordes poco delimitados. Las lesiones pueden contener zonas de fibrosis y calcificación.

El CPT convencional se caracteriza por presentar una arquitectura papilar con papilas ramificadas consistentes en una o dos filas de células tumorales rodeando un tallo fibrovascular bien definido^{7,8} (Figura 2).

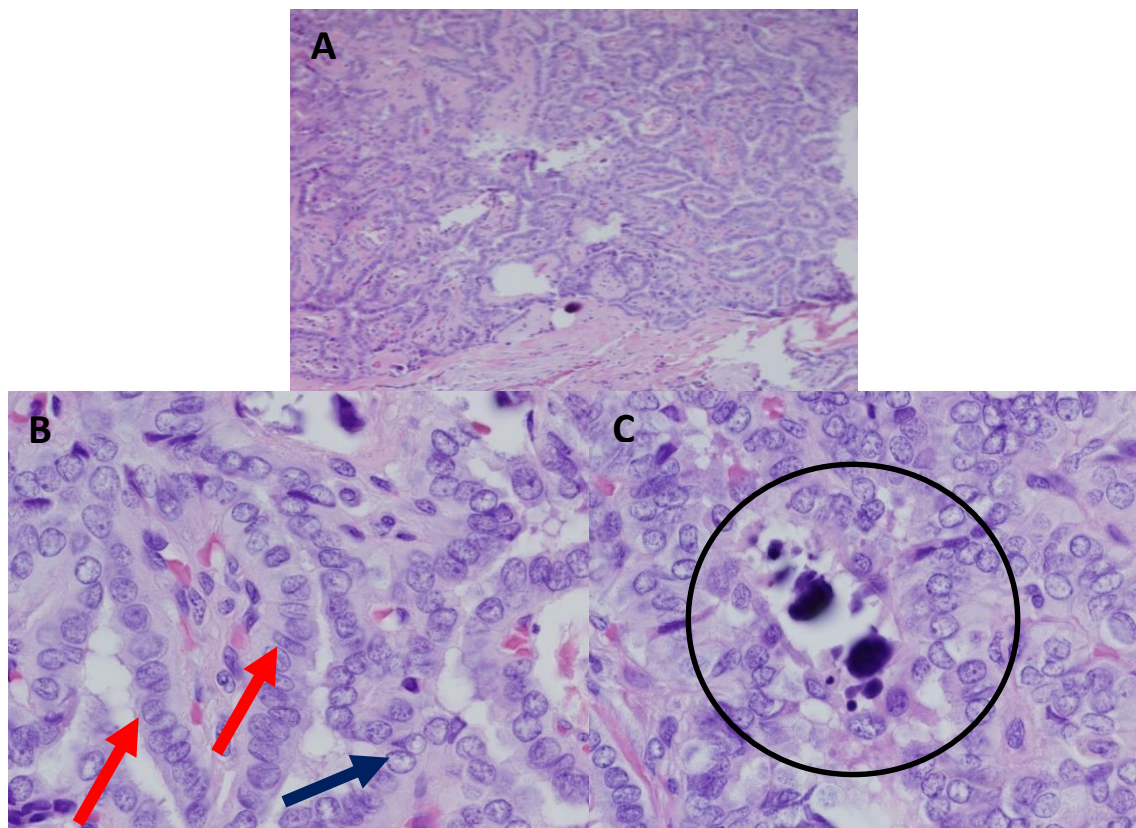


Figura 2. Cortes histológicos con Hematoxilina Eosina de carcinoma papilar de tiroides en mujer de 32 años. A: Se aprecia una proliferación celular formando papilas con un eje fibrovascular. B: Se aprecian estructuras papilares revestidas por células foliculares con una disposición solapada con núcleos pálidos (pseudoinclusiones) (flecha azul) y hendiduras (flecha roja). C: Se observan focos de calcificación (cuerpos de psamoma) (círculo negro).

Las células del epitelio que cubren las papilas tienen un citoplasma eosinofílico⁷ y sus núcleos tienen cromatina dispersa que produce un aspecto óptico claro o vacío responsable de la denominación de vidrio esmerilado o núcleos con ojo de la huérfana Annie⁶. Además, las invaginaciones del citoplasma pueden aparecer como inclusiones intranucleares (pseudoinclusiones) o surcos intranucleares en los cortes transversales (Figura 2). El diagnóstico de CPT está basado en estas características nucleares incluso en ausencia de una arquitectura papilar⁶. En el interior de la lesión, generalmente en el interior de las papilas, cerca de la mitad de los carcinomas papilares presentan estructuras con calcificación concéntrica denominadas cuerpos de psamoma, generalmente en el eje de las papilas^{6,8} (Figura 2). Son frecuentes los focos de invasión linfática por el tumor, aunque la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente infrecuente, sobre todo en las lesiones pequeñas. Este hecho se traduce en que hasta la mitad de los pacientes presentan metástasis en los ganglios linfáticos cervicales adyacentes.

2.2.5. VARIANTES

Existen numerosas variantes de CPT pero el principal problema es que los criterios usados para diferenciar los diferentes subtipos no están rigurosamente definidos por lo que distintos patólogos pueden no estar de acuerdo con la clasificación⁷.

La variante folicular (Figura 3) se parece y puede confundirse con los adenomas o carcinomas foliculares de modo que para el diagnóstico es útil el uso de marcadores moleculares e inmunohistoquímicos. En esta variante aparecen folículos de diferentes tamaños y el coloide suele ser más oscuro o hipereosinofílico en comparación al coloide de la parte no tumoral⁷. Los hallazgos citológicos típicos del CPT están presentes en las células tumorales^{7,8}. La variante folicular tiende a ser de menor tamaño que el CPT típico y el riesgo de adenopatías podría ser menor⁸ aunque el pronóstico es similar al del CPT típico⁷.

La variante de células altas está formada por células cuya altura es de 2 a 3 veces mayor que su anchura (Figura 3). Las células tumorales tienen un abundante citoplasma eosinofílico y un núcleo similar al de las células del CPT convencional^{7,9}. Estos tumores tienden a afectar a personas mayores y tienen una frecuencia más alta de invasión vascular, extensión extratiroidea y metástasis cervicales y a distancia que el CPT convencional⁶.

El microcarcinoma papilar es habitualmente un hallazgo accidental y mide menos de 1 cm de diámetro. Los pacientes pueden presentar ocasionalmente metástasis linfáticas ganglionares. Cuando no son encapsulados y muestran una extensa esclerosis son más agresivos que los completamente encapsulados⁷.

La variante esclerosante difusa es más común en gente joven, de entre 15 y 30 años. El tumor tiene un patrón de crecimiento papilar prominente entremezclado con zonas sólidas que contienen nidos de metaplasia escamosa⁶. Existen abundantes cuerpos de psamoma y una fibrosis extensa y difusa del tiroides asociada a un infiltrado linfocítico prominente que simula una tiroiditis de Hashimoto^{6,8}. Un número significativo de pacientes presentan metástasis pulmonares y linfáticas ganglionares⁸.

La variante de células columnares (Figura 3) es un tipo raro que presenta células columnares pseudoestratificadas. Algunas de estas células pueden tener vacuolas citoplasmáticas supranucleares y subnucleares. Los hallazgos típicos de los núcleos celulares del CPT convencional no están bien definidos en estos tumores de modo que si el paciente presenta metástasis puede confundirse con un adenocarcinoma metastásico de pulmón, colon o endometrio. De todas formas las células de este tipo de tumor son habitualmente positivas a TTF-1⁷.

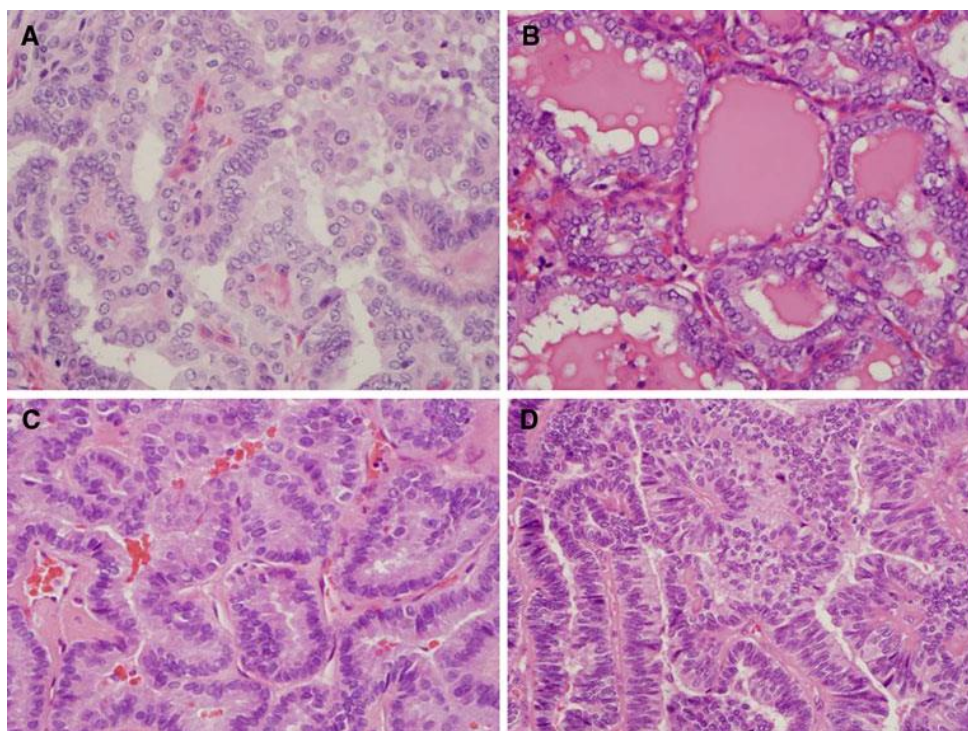


Figura 3. Carcinoma papilar tiroideo convencional y sus variantes. A: Carcinoma papilar tiroideo convencional. B: Variante folicular del carcinoma papilar tiroideo. Los folículos están formados por células con núcleo alargado y características histológicas del carcinoma papilar. El coloide es más oscuro y muestra vacuolas claras. C: Variante de células altas del CPT. Las células altas son al menos dos o tres veces más altas que anchas y muestran características histológicas del carcinoma papilar tiroideo. D: Variante columnar del CPT. Las células pseudoestratificadas muestran núcleos agrandados que se superponen. Tomada de Lloyd R et al.⁷

Otros subtipos de CPT han sido descritos⁷:

- La variante oncocítica se diferencia en el color marrón al examinarlo, similar al de las células tumorales foliculares de Hürthle. Puede tener arquitectura papilar o folicular.
- La variante de células sólidas está formado por láminas de células tumorales con características típicas del CPT. Alrededor de un tercio de los casos presentan invasión vascular y afectación extratiroidea. Es más frecuente en niños con antecedente de exposición a radiación.

- En la variante de células claras se encuentran, como su propio nombre indica, células claras con arquitectura y características citológicas típicas del CPT.
- La variante cribiforme-morular está asociada generalmente a la polipomatosis adenomatosa familiar y al síndrome de Gardner. El tumor presenta un patrón cribiforme con un eje sólido de células que también tienen mórula escamosa. La arquitectura papilar está presente de forma focal.
- La variante macrofolicular es muy rara. Está formada por macrofolicúlos y puede ser confundida fácilmente con hiperplasia o nódulos de coloide si no se observa detenidamente. Los rasgos citológicos del CPT típico están presentes de forma magnificada. Los tumores metastásicos a ganglios linfáticos generalmente mantienen patrón macrofolicular.
- El CPT con características agresivas prominentes es una variante que se ha descrito recientemente.
- La importancia del CPT con estroma fascitis-like o fibromatosis-like reside en diferenciarlo del carcinoma anaplásico secundario a la dediferenciación del CPT convencional.
- En la variante combinada de CPT y carcinoma medular existen áreas separadas con células de los dos tipos tumorales. La tinción inmune para tiroglobulina y calcitonina ayuda a diferenciar los dos componentes de esta variante.
- En el CPT con dediferenciación a carcinoma anaplásico el CPT se transforma en un carcinoma anaplásico.

2.6 PRONÓSTICO

El CPT es un tumor de buen pronóstico. Los factores pronósticos más importantes al diagnóstico son:

- Edad: mejor pronóstico cuando la edad al diagnóstico está entre los 20 y los 45 años.
- Tamaño del tumor primario: peor pronóstico en los tumores de mayor tamaño.
- Presencia de metástasis a distancia o invasión de otros tejidos: peor pronóstico si están presentes.

3. OBJETIVOS

Analizar mediante revisión exhaustiva de la literatura disponible, el papel actual, en el carcinoma papilar del tiroides, de los métodos diagnósticos con sus clasificaciones, de los marcadores moleculares sobretodo el BRAF, de los tratamientos y del seguimiento. Además, revisar las actuales guías española, europea y americana del manejo del carcinoma papilar tiroideo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo la siguiente búsqueda y lectura de literatura disponible:

- a) Comparativa con búsqueda bibliográfica en la literatura médica indexada (PubMed) de lo siguiente en cuanto al carcinoma papilar de tiroides:
 - i. Actualización en métodos diagnósticos
 - ii. Papel de los marcadores moleculares. BRAF.
 - iii. Actualización en el tratamiento.
 - iv. Actualización en el seguimiento.
- b) Lectura de las actuales guías española, americana y europea del manejo del carcinoma papilar de tiroides. Discusión y tabla comparativa entre las diferentes guías revisadas.

5. RESULTADOS

5.1. ACTUALIZACIÓN EN MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

5.1.1. THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (TIRADS)

Los nódulos tiroideos son muy frecuentes. Su prevalencia en la población general es de aproximadamente un 68%, pero de ellos solo el 10% serán malignos^{10,11}. Generalmente son asintomáticos y se detectan de forma accidental mediante palpación o al realizar una ecografía cervical por otra causa. Una vez detectados, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) se considera el mejor método para determinar si es necesario llevar a cabo una cirugía o si basta con realizar seguimiento. Como realizar una PAAF en todos los casos no es coste-efectivo se utiliza la ecografía para detectar aquellos nódulos con mayor riesgo de malignidad y solo en ellos se llevará a cabo el estudio anatomopatológico¹².

Los criterios ecográficos para determinar el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo no están unificados y existen múltiples recomendaciones y artículos publicados con distintas pautas¹¹. Con el objetivo de acabar con este problema Horvarth et al.¹² crearon la clasificación TIRADS en 2009. Esta clasificación se basa en el sistema BIRADS del cáncer de mama, desarrollado por el Colegio Americano de Radiología para estandarizar los hallazgos de las mamografías y su correlación con el riesgo de malignidad. El sistema TIRADS, siguiendo esa idea, agrupa las diferentes lesiones tiroideas en categorías en función de su riesgo de malignidad basándose en diez patrones ecográficos según las características de los nódulos tiroideos (Tabla 1).

Tabla 1. Características ecográficas de los nódulos tiroideos, 10 patrones ecográficos con su respectivo riesgo de malignidad y su categoría TIRADS. Tomada de Horvarth E et al.¹²

DESCRIPCIÓN PATRÓN ECOGRÁFICO	PATRÓN ECOGRÁFICO	MALIGNIDAD	TIRADS
Nódulo anecoico con puntos hiperecoicos, sin vascularización	Coloide tipo 1	0%	TIRADS 2: hallazgos benignos
Nódulo no encapsulado, mixto, no expansivo, con puntos hiperecoicos, vascularizado, esponjiforme	Coloide tipo 2		
Nódulo no encapsulado, mixto con parte sólida, isoecoico, expansivo, vascularizado, con puntos hiperecoico	Coloide tipo 3		

Continuación Tabla 1

DESCRIPCIÓN PATRÓN ECOGRÁFICO	PATRÓN ECOGRÁFICO	MALIGNIDAD	TIRADS
Nódulo hiper, iso o hipoecogénico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica en tiroiditis de Hashimoto	Pseudonódulo de Hashimoto	<5%	TIRADS 3: seguramente benigno
Nódulo sólido o mixto, hiper, iso o hipoecogénico, con cápsula fina	Patrón neoplásico simple	5-10%	TIRADS 4a: indeterminado
Nódulo hipoecogénico con bordes mal definidos, sin calcificaciones	Patrón de Quervain		
Nódulo hiper, iso o hipoecogénico hipervascularizado, encapsulado con cápsula gruesa, conteniendo calcificaciones	Patrón sospechoso de neoplasia		
Nódulo hipoecogénico, no encapsulado con forma y bordes irregulares, invadiendo vasos, con o sin calcificaciones	Patrón maligno A	10-80%	TIRADS 4b: sospechoso
Nódulo iso o hipoecogénico, no encapsulado con múltiples microcalcificaciones periféricas e hipervascularizado	Patrón maligno B	>80%	TIRADS 5: concuerda con malignidad
Nódulo isoecogénico, no encapsulado, hipervascularizado, con o sin calcificaciones, sin puntos hiperecogénicos	Patrón maligno C Cáncer confirmado previamente con PAAF	100%	TIRADS 6: maligno

De este modo se establecieron las siguientes categorías, cada una de ellas con un protocolo de actuación diferente¹²:

- TIRADS 1: glándula tiroidea normal.

- TIRADS 2: hallazgos benignos (0% malignidad). No es necesario realizar PAAF.
- TIRADS 3: nódulos probablemente benignos (<5% malignidad). Debe realizarse seguimiento y llevar a cabo una PAAF cuando esté clínicamente justificado, si el nódulo crece, si es imposible para el paciente acudir a las citas necesarias para un correcto seguimiento, si existe mayor riesgo de malignidad (como por ejemplo los pacientes que han sido expuestos a radiación cervical o tienen antecedentes familiares de cáncer tiroideo),etc...
- TIRADS 4: nódulos sospechosos (5-80% malignidad). Debe realizarse PAAF. De manera opcional la categoría 4 puede subdividirse en 4a (malignidad entre el 5 y el 10%) y 4b (malignidad entre el 10 y el 80%).
- TIRADS 5: nódulos probablemente malignos (>80% malignidad). Debe realizarse PAAF.
- TIRADS 6: incluye los nódulos malignos confirmados a través del estudio anatomopatológico.

A pesar del desarrollo de esta primera clasificación TIRADS, su aplicación en la práctica es difícil debido a su complejidad¹⁰. Para solventar esta dificultad Kwak et al.¹⁰ en 2011 proponen una nueva clasificación TIRADS basándose en la probabilidad ajustada y el riesgo de malignidad. En esta clasificación las categorías se dividen según el número de hallazgos malignos en la ecografía (Tabla 2). Estos hallazgos de malignidad son los siguientes: hipoecogenicidad, hipoecogenicidad marcada, bordes microlobulados o irregulares, microcalcificaciones y forma más alta que ancha (Figura 4).

Tabla 2. Clasificación TIRADS. Tomada de Kwak J et al.¹⁰

TIRADS 1	Negativo
TIRADS 2	Benigno
TIRADS 3	Probablemente benigno (no se ha encontrado ningún hallazgo de malignidad)
TIRADS 4	4a: baja sospecha de malignidad (un hallazgo patológico)
	4b: sospecha de malignidad intermedia (dos hallazgos patológicos)
	4c: sospecha moderada pero sin patrón típico de malignidad (tres o cuatro hallazgos patológicos)
TIRADS 5	Alta sospecha de malignidad (cinco hallazgos patológicos)

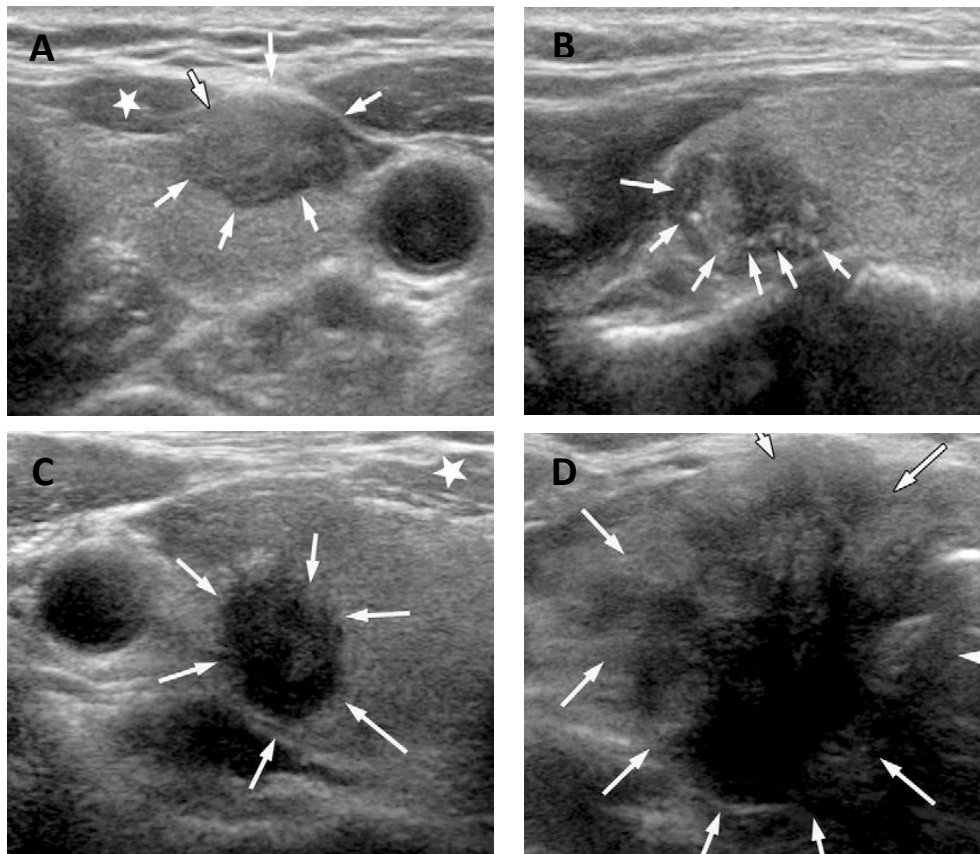


Figura 4. La ecografía muestra hallazgos indicativos de malignidad. A: hipoeogenicidad (las flechas señalan el nódulo). B: microcalcificaciones (flechas). C: marcada hipoeogenicidad (las flechas señalan el nódulo), márgenes microlobulados, forma más alta que ancha. D: margen irregular (las flechas señalan el nódulo). Tomada de Kwak J et al.¹⁰

5.1.2. BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY (BSRTC)

Una vez establecida la indicación, se toma una muestra del área sospechosa mediante PAAF para realizar un estudio citopatológico y decidir si el tratamiento será la cirugía (en los casos que se confirme malignidad). Existen diversos métodos para llevar a cabo este proceso pero el más usado mundialmente es el BETHESDA. Este sistema surgió en una reunión de expertos en el año 2007 en Bethesda para unificar criterios a la hora de definir los resultados de la PAAF permitiendo así una mejor comunicación entre los diferentes especialistas y mejorando la comparación de los resultados entre diferentes laboratorios¹³.

Según el sistema BETHESDA existen seis categorías diagnósticas tras el estudio citológico de una muestra obtenida por PAAF. alguna de las categorías puede tener más de un nombre pero la terminología recomendada es la siguiente^{14, 15}:

- I. No diagnóstico o insatisfactorio: solo líquido cístico, muestra virtualmente acelular u otras circunstancias.

II. Benigno:

- Consistente con un nódulo folicular benigno (incluyendo nódulo adenomatoideo, nódulo coloideo,..)
- Consistente con tiroiditis linfocítica (Hashimoto) en el contexto clínico adecuado.
- Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda).
- Otros

III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto.

IV. Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular: especificar si se trata del tipo células de Hürthle (oncocítico).

V. Sospecha de malignidad: sospecha de carcinoma papilar, de carcinoma medular, de carcinoma metastásico, de linfoma u otros.

VI. Maligno: CPT, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma medular tiroideo, carcinoma anaplásico, carcinoma de células escamosas, carcinoma con características mezcladas, carcinoma metastásico, linfoma no Hodgkin u otros.

Por tanto, en el informe citopatológico se debe incluir el resultado en una de estas categorías diagnósticas estando recomendado además determinar la subcategoría.

Se debe incluir el resultado dentro del apartado de atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto cuando existan las siguientes características¹⁵ (Figura 5):

- Población prominente de microfolículos en un aspirado que no cumple criterios de neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular.
- Predominio de células de Hürthle en un aspirado de celularidad dispersa con poco coloide.
- La interpretación de atipia celular folicular está entorpecida por un artefacto en la preparación de la muestra.
- Una cantidad moderada o notable de la muestra celular está compuesta por una población de células de Hürthle virtualmente de forma exclusiva y además la clínica sugiere un nódulo benigno.
- Hallazgos focales sugestivos de CPT.
- Existencia un revestimiento celular quístico que parece atípico debido a la presencia de muescas nucleares, nucléolos prominentes, núcleos y citoplasma agrandados y /o inclusiones citoplasmáticas intranucleares.

- Una minoría de las células foliculares muestra un núcleo agrandado, frecuentemente acompañado de nucléolo prominente.
- Presencia de un infiltrado linfoide atípico.
- La muestra no puede ser clasificada en otra categoría.

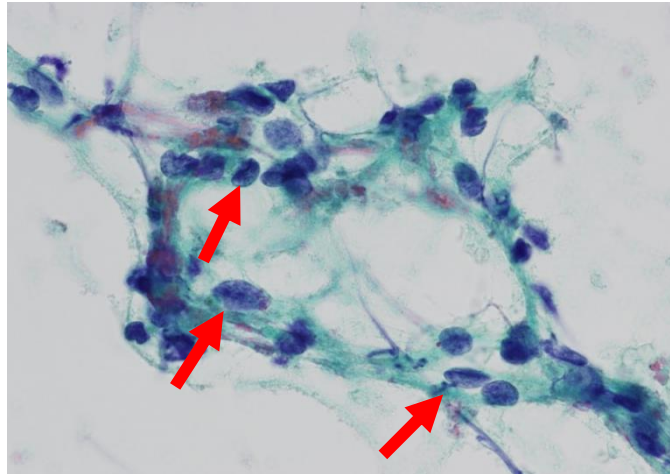


Figura 5. PAAF de un nódulo de 5 cm en istmo en varón de 45 años con resultado de lesión folicular de significado indeterminado. Tinción Papanicolaou. Frotis hipocelular, parcialmente superpuesto con sangre y presencia de células foliculares con núcleos pálidos y con muy ocasionales hendiduras (flecha roja).

Cuando en la muestra se encuentran algunas de las características citológicas propias del CPT pero no suficientes para confirmar la malignidad, el resultado quedaría englobado dentro de sospecha de CPT. Dentro de este apartado existen varios patrones a tener en cuenta¹⁵:

- **PATRÓN A** (Patrón con cambios nucleares parcheados): células foliculares benignas se mezclan con células que tienen las alteraciones nucleares propias del CPT.
- **PATRÓN B** (Patrón con cambios nucleares incompletos): presencia de núcleos agrandados de forma leve-moderada de forma generalizada con leve palidez nuclear. Las muescas nucleares son evidentes pero la irregularidad y el moldeado de la membrana nuclear son mínimos o están ausentes. Las pseudoinclusiones nucleares son raras o están ausentes.
- **PATRÓN C** (Patrón con muestra celular escasa): muchas de las características histológicas del CPT están presentes pero la muestra tiene muy pocas células.
- **PATRÓN D** (Patrón con degeneración quística): existe patrón de degeneración quística basada en la presencia de macrófagos con hemosiderina. Existen grupos o láminas dispersos de células foliculares con núcleo agrandado, pálido y algunos de ellos con muescas pero las pseudoinclusiones son raras o están ausentes. Aparecen ocasionalmente células atípicas, grandes e “histiocitoides” con núcleo

agrandado y citoplasma vacuolado abundante. Aparecen calcificaciones que se parecen a cuerpos de psamoma.

Para clasificar la muestra como CPT (categoría VI) deben aparecer las características histológicas propias de este tumor que ya han sido desarrolladas en apartados anteriores (Figura 6).

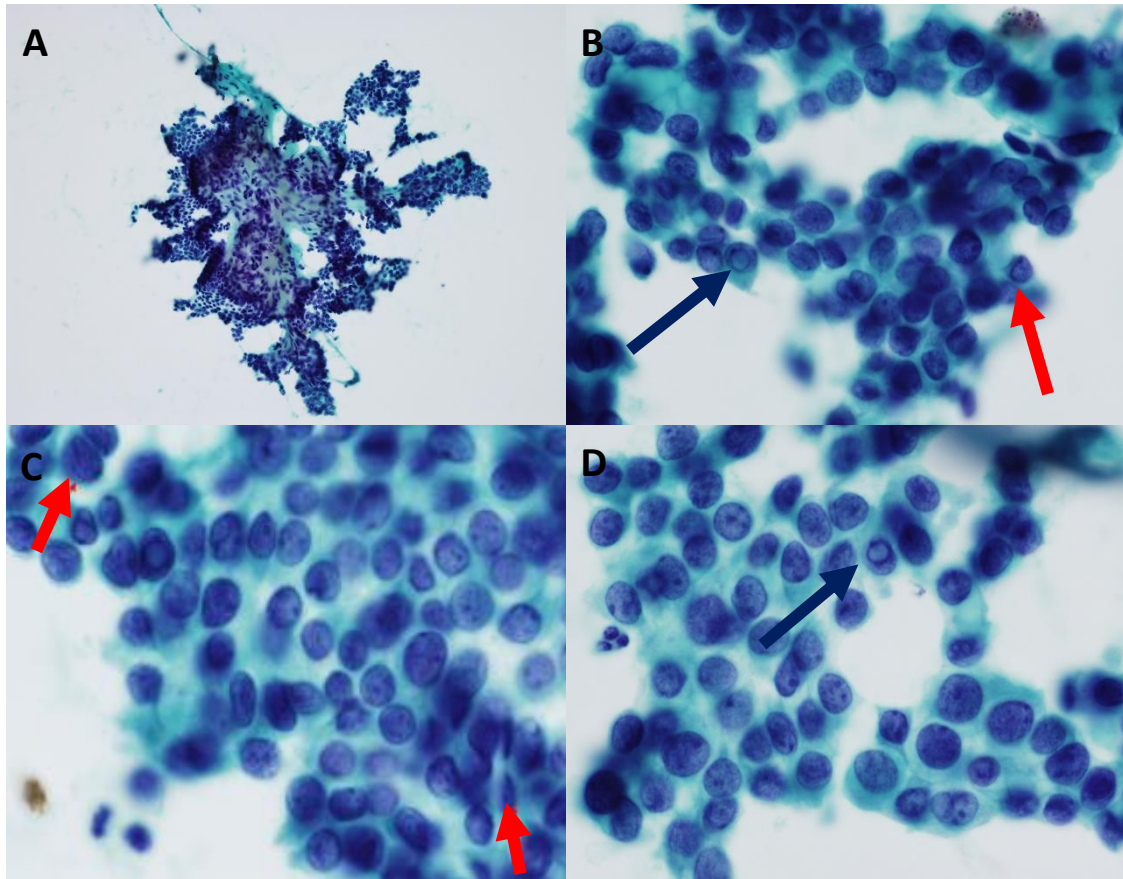


Figura 6. PAAF de nódulo de 1,3 cm en lóbulo tiroideo izquierdo ecográficamente bordes irregulares, hipoeecogénico con punteado hiperecogénico en su interior con resultado de frotis positivo para células malignas, carcinoma papilar. A: Tinción Papanicolaou, frotis con una proliferación papilar con eje fibrovascular. B, C y D: Tinción Papanicolaou, frotis con grupo de células foliculares con núcleos pálidos, con hendiduras nucleares (flechas rojas) y pseudoinclusiones (flechas azules).

Cada una de las categorías del sistema BETHESDA tiene un riesgo de malignidad asociado lo que implica diferente actitud terapéutica^{14, 15} (Tabla 3).

Si en el estudio citológico del material obtenido mediante la PAAF se sospecha o confirma malignidad se lleva a cabo siguiente paso: la cirugía. El método quirúrgico así como los procesos posteriores a llevar a cabo tras la operación se revisan en los siguientes apartados.

Tabla 3. BSRTC: riesgo de malignidad y actitud terapéutica. Tomada de Cibas E et al.¹⁴

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	MALIGNIDAD (%)	MANEJO HABITUAL
No diagnóstico o insatisfactorio	1-4	Repetir PAAF guiada por eco
Benigno	0-3	Seguimiento clínico
Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	5-15	Repetir PAAF
Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30	Cirugía: lobectomía
Sospecha de malignidad	60-75	Cirugía: tiroidectomía casi total o lobectomía
Maligno	97-99	Cirugía: tiroidectomía casi total

5.1.3. BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG)

Una alternativa a la PAAF es realizar una BAG obteniendo así cilindros del tejido tiroideo como muestras. La BAG ha demostrado ser una prueba con capacidad similar a la PAAF (ambas con alta sensibilidad y especificidad) para el diagnóstico de malignidad en el estudio de un nódulo tiroideo¹⁶. Este tipo de biopsia se usa como una herramienta complementaria en el diagnóstico del CPT cuando tras realizar varias PAAF el resultado es no diagnóstico o indeterminado¹⁶. La razón por la que no se usa de forma sistemática es que a pesar de ser, en general, bien tolerada presenta un porcentaje sensiblemente mayor de complicaciones que la PAAF (Tabla 4). Las complicaciones más frecuentes tras la BAG son el sangrado y el edema pero suele bastar con la compresión manual del lugar de la biopsia para una buena tolerancia del paciente a la prueba¹⁶.

Tabla 4. Complicaciones menores y mayores de la PAAF y la BAG.

	PAAF ¹⁶	BAG ¹⁶
Complicaciones menores (%)	0.15	0.58
Complicaciones mayores (%)	0	0.03

5.2. ACTUALIZACIÓN EN MARCADORES MOLECULARES

5.2.1. PATOGÉNESIS

La activación de la vía MAP cinasa es una característica que aparece en la mayoría de los carcinomas papilares⁶. Esta vía media la respuesta celular frente a señales de crecimiento. La vía MAP cinasa consiste en una cascada protein-cinasa de tres pisos (Figura 7). El factor de crecimiento (señal extracelular) interactúa con el receptor tirosina cinasa, que entonces estimula la actividad de Raf (una MAPKKK) a través de una proteína de unión a GTP denominada Ras. Raf activa MEK (una MAPKK) que entonces activa ERK (una MAPK). ERK es capaz de fosforilar diversas proteínas que regulan el crecimiento celular. Existen tres tipos de Raf: A-Raf, B-Raf y C-raf. BRAF, al contrario que los tipos A y C, no necesita señales adicionales para activarse tras su unión con Ras lo que hace que sea el activador más potente downstream⁹.

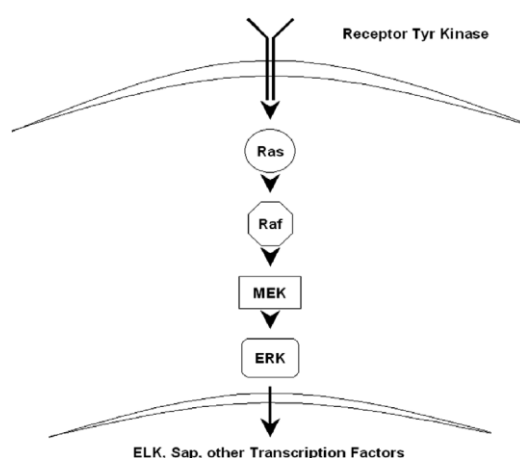


Figura 7. Vía MAP cinasa. Tomada de Lanzilotta S et al.¹⁷

La activación de la vía MAP cinasa que se encuentra en los carcinomas papilares puede estar causada por mecanismos diferentes. El primer mecanismo corresponde a un reordenamiento de RET o de NTRK1 (receptor tirosina cinasa neurotrofo-1) que codifican, ambos, las tirosina cinasas del receptor transmembrana. El segundo mecanismo son mutaciones puntuales de BRAF⁶.

El gen RET está localizado en el cromosoma 10q11 codificando un receptor de tirosina cinasa que no se expresa normalmente en las células foliculares pero en el CPT una inversión paracéntrica del cromosoma 10 o una translocación recíproca entre los cromosomas 10 y 17 hace que las nuevas proteínas de fusión que se forman (llamadas RET/PTC) se expresen de forma constitutiva. Las proteínas RET/PTC están presentes en alrededor del 20 al 40% de los carcinomas papilares tiroideos⁶. De modo similar, las inversiones o translocaciones paracéntricas en el cromosoma 1q21 están presentes en el 5 al 10% de los carcinomas papilares tiroideos y las proteínas de fusión que se forman se expresan de forma constitutiva en las células tiroideas activando la vía MAP cinasa⁶. Entre un tercio y la mitad de los carcinomas papilares tiroideos portan una mutación que potencia la acción de BRAF siendo la alteración más frecuente un cambio valina por glutamato en el codón 600 (BRAF^{V600E})⁶. Como los reordenamientos cromosómicos de

los genes RET o NTRK1 y las mutaciones de BRAF tienen efectos redundantes en el epitelio tiroideo (por activación de la vía MAP cinasa), los carcinomas papilares tiroideos presentan una u otra anomalía molecular, pero no ambas⁶.

5.2.2. UTILIDAD

Se ha asociado la presencia de mutaciones de BRAF a un comportamiento más agresivo del CPT y por tanto a un peor pronóstico^{18, 19,20}. A pesar de que esta relación ha sido controvertida, varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre la presencia de mutaciones de BRAF y hallazgos de mal pronóstico como los siguientes^{18,19}: mayor prevalencia en varones, metástasis a distancia y a ganglios linfáticos, extensión extratiroidea, enfermedad avanzada (estadios II y IV) y tumores pobremente diferenciados. Además, estas mutaciones también han sido relacionadas con una disminución de la avidéz por el radioyodo (peor respuesta al tratamiento ablativo)¹⁹. Aún más importante es destacar que en el año 2005 Xing et al.²⁰ demostraron que la mutación de BRAF se relaciona de forma independiente con un mayor riesgo de recurrencia incluso en pacientes que debutan con un CPT de bajo riesgo.

Ante esta evidencia parece razonable pensar en usar la detección de la mutación de BRAF como un marcador de mal pronóstico en el CPT y utilizarlo a la hora de tomar las decisiones en el manejo del tumor. De este modo, por ejemplo, se podría realizar una determinación prequirúrgica para saber si la mutación está presente y si lo está podría tomarse una actitud más agresiva a la hora de extirpar el tumor, sobre todo si existen otros factores de riesgo. Aun así este campo sigue en desarrollo y se espera saber en qué pacientes incluir un estudio de la mutación previo a la cirugía supondría un beneficio¹⁸. Siguiendo con esta idea, sería interesante determinar la presencia de mutaciones de BRAF en pacientes de bajo riesgo ya que, si existen, el tumor se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de enfermedad. En este tipo de pacientes el hallazgo de la mutación de BRAF obligaría a un seguimiento más estrecho e incluso a plantearse llevar a cabo un tratamiento ablativo con el fin de mejorar la fiabilidad de la medida de Tg durante el seguimiento¹⁸.

Hasta el momento en el CPT se han usado a modo de quimioterapia inhibidores de la quinasa como sorafenib, sunitib o lenvatinib. Según la guía americana²¹ estos fármacos pueden usarse como terapia sistémica en pacientes con CPT metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo, rápidamente progresivo y con enfermedad que amenace la vida sin que haya otro manejo posible. Siempre se debe tener en cuenta que los inhibidores de la quinasa tienen un gran número de efectos adversos y se debe informar al paciente de los mismos.

Tras el conocimiento de las mutaciones ya comentadas surge la idea de usar terapias sistémicas que tengan como diana BRAF en CPT resistente al tratamiento con radioyodo y que estén en progresión a pesar del tratamiento. Vemurafenib y dabrafenib son dos moléculas desarrolladas como inhibidores específicos de BRAF^{V600E}. Ambas actúan compitiendo por la adenosina trifosfato modificada del sitio de unión en BRAF^{V600E} de modo que detienen la activación de la vía MAP cinasa²². Este mecanismo podría ser útil en CPT avanzados que posean la mutación BRAF^{V600E} y que no respondan a otros tratamientos.

5.3. ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTO

5.3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ESTADIFICACIÓN INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico y decidido que el tratamiento será quirúrgico debe realizarse una ecografía cervical antes de la operación prestando especial atención a los ganglios de los compartimentos central y lateral con el fin de detectar posibles metástasis ganglionares. El uso de otro tipo de técnicas de imagen para este fin como el TC o la RMN queda reservado a pacientes con evidencia clínica de enfermedad avanzada, afectación ganglionar múltiple o tipo bulky²¹. El uso de contraste yodado en la realización del TAC es un tema que suscita controversia y que se discute más adelante.

El tratamiento de elección del CPT es la cirugía y esta debe ser realizada por cirujanos expertos integrados en equipos multidisciplinarios, con experiencia en este tipo de procesos ^{23,24}. Existen, a grandes rasgos, dos posibilidades principales en la cirugía inicial de un CPT: eliminar toda la glándula (tiroidectomía total) o retirar solo parte de ella (tiroidectomías más reducidas que la total). En el segundo supuesto es posible que en ciertas ocasiones sea necesario llevar a cabo una segunda intervención para eliminar el resto de la glándula. Las situaciones en las que realizar cada tipo de cirugía se discuten más adelante. Tras la cirugía las dos complicaciones más frecuentes son el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente (alteraciones de la voz).

Con el fin de controlar la aparición de alteraciones de la voz una evaluación de la misma tiene que realizarse en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía tiroidea²¹. Así se conoce cuál es la situación de la que se parte o si el propio tumor ha dañado ya el nervio (estadio más avanzado). Durante la cirugía se recomienda que el cirujano visualice el nervio recurrente laríngeo en todos los casos y además debe intentar preservar la rama externa del nervio laríngeo superior durante la disección del polo superior de la glándula²¹. Durante el postoperatorio se prestará atención a la aparición de cambios en la voz y si estos se producen debe realizarse una laringoscopia ²³.

Durante la cirugía se conservan las glándulas paratiroides y su vascularización. Es por ello que se realiza una disección meticulosa de la zona. Si alguna de estas estructuras se daña, como consecuencia aparecerá hipoparatiroidismo e hipocalcemia. Esta puede ser transitoria (más frecuente) o crónica. La hipocalcemia puede manifestarse con síntomas que van desde los más leves (como las parestesias) hasta los más graves (como la tetania). Para controlar la aparición de esta complicación es útil medir los niveles postoperatorios de calcio y PTH.

Durante la cirugía es posible realizar una biopsia intraoperatoria aunque exista ya una PAAF previa. La PAAF es un buen método diagnóstico pero hasta en un 30 % de los casos los resultados son indeterminados²⁵. En estos casos (Bethesda III) se suele realizar una lobectomía. Si una vez en quirófano una biopsia intraoperatoria confirma la malignidad, en vez de llevarse a cabo una hemitiroidectomía se realizará una tiroidectomía total²⁵. De este modo realizar la biopsia intraoperatoria permite un cambio del abordaje quirúrgico en tiempo real sin necesidad de esperar al estudio

citológico definitivo. De otro modo, si fuera necesario completar la tiroidectomía se debería hacer en un segundo tiempo quirúrgico con un nuevo ingreso del paciente. Aunque podría ser ventajosa permanece sin aclarar la utilidad de este tipo de biopsia a la hora de decidir el tipo de cirugía en los pacientes con una PAAF preoperatoria cuyo resultado es indeterminado²⁵.

La disección de ganglios linfáticos durante la cirugía del CPT puede estar dirigida a diferentes compartimentos cervicales y ser terapéutica o profiláctica. Para simplificar el manejo, se divide el cuello en dos compartimentos ganglionares ²⁶(Figura 8):

- Compartimento central: corresponde al espacio contiguo a la glándula tiroidea. En él se encuentran los niveles ganglionares VI y VII.
- Compartimento lateral: incluye niveles ganglionares II, III, IV y V.

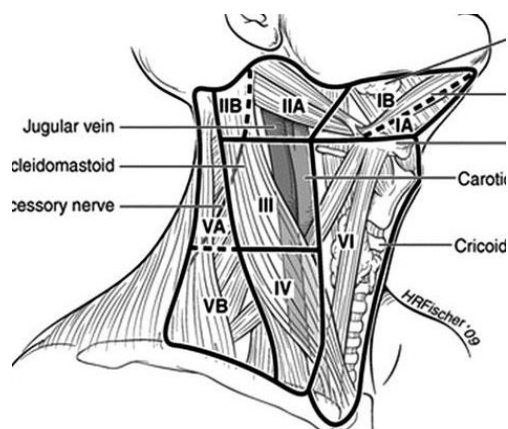


Figura 8. Niveles ganglionares en los que son posibles metástasis de carcinomas tiroideos. Tomada de Haugen B et al.²¹

Se llevará a cabo la disección terapéutica de los ganglios siempre que exista evidencia de que estén afectados^{21,23,24} (Figura 9). La gran controversia reside en si debe realizarse la disección profiláctica del compartimento cervical central, es decir, si se deben quitar los ganglios de ese compartimento cuando no haya pruebas de que estén afectados (se mencionará en apartados posteriores).

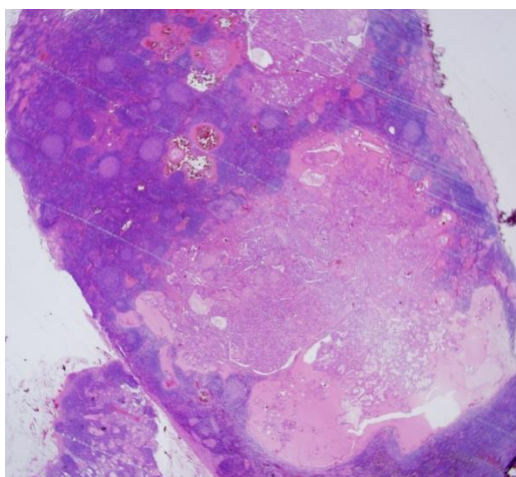


Figura 9. Corte histológico con Hematoxilina Eosina de un ganglio linfático con metástasis de un carcinoma papilar de tiroides en mujer de 32 años.

Una vez realizada la cirugía inicial se obtiene una pieza quirúrgica (que incluye tejido tiroideo y/o ganglionar) que debe ser estudiada citológicamente. Tras este estudio se realiza un informe que incluye los siguientes puntos²⁷: procedimiento quirúrgico llevado a cabo, lugar de donde se ha cogido la muestra ganglionar, integridad, tamaño y peso de la muestra, si el tumor es unifocal o multifocal y su lateralidad, tamaño

tumoral y su morfología histológica, márgenes tumorales, si existe invasión vascular, perineural o extratiroidea y estadificación según la clasificación TNM.

Con estos datos y los hallazgos pre e intraoperatorios se realizará una estadificación correcta del tumor. Con respecto a este estadiaje inicial se recomienda el uso de, la ya mencionada en el informe histológico, clasificación TNM del American joint comitte on cancer/International union against cancer (AJCC/UICC) (Tabla 5).

Tabla 5. Actual clasificación AJCC/UICC para el CPT (séptima edición). Tomada de Haugen B et al.²¹

T (extensión del tumor primario)	T0	No hay evidencia de tumor primario
	T1a	Tumor ≤1 cm, sin extensión extratiroidea
	T1b	Tumor >1 cm pero ≤2 cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea
	T2	Tumor >2cm pero ≤4cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea
	T3	Tumor >4 cm en su dimensión mayor limitado al tiroides
		Cualquier tamaño con mínima extesión extratiroidea
	T4a	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
	T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade fascia prevertebral, recubre arteria carótida o vasos mediastínicos
N (afectación ganglios linfáticos)	N0	No nódulos metastásicos
	N1a	Metástasis en nivel IV (ganglios pretraqueales, paratraqueales y perilaringeos/Delphian)
	N1b	Metástasis unilaterales, bilaterales o contralaterales a ganglios cervicales (niveles I,II, III, IV o V) o a ganglios linfáticos retrafaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII)
M (metástasis a distancia)	M0	No metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia

Continuación Tabla 5

Pacientes <45 años en el momento del diagnóstico	
I	Cualquier T o N con M0
II	Cualquier T o N con M1
Pacientes >45 años en el momento del diagnóstico	
I	T1aNO M0 T1b NO M0
II	T2 NO M0
III	T1 o T2 con N1a y M0 T3 con NO o N1a y Mo
IVa	T1, T2 o T3 con Nib y M0 T4 con cualquier N y M0
IVb	T4b con cualquier N y M0
IVc	Cualquier T o N con M1

Las características básicas del tumor que deben ser examinadas según AJCC/UICC son: el tamaño del tumor primario (T), la afectación o no de ganglios linfáticos (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M). La clasificación también tiene en cuenta la edad del paciente al diagnóstico. Combinando estos datos se obtienen diferentes estadios que reflejan el riesgo de mortalidad tras el tratamiento inicial.

Como esta clasificación según riesgo de mortalidad no se adecúa de forma correcta al riesgo de recurrencia de la enfermedad surgen dos sistemas para estratificar este parámetro: uno creado por la Asociación Americana del tiroides (ATA) y otro por la Asociación Europea del tiroides (ETA). Estas dos escalas gradúan el riesgo de recurrencia en tres categorías basándose en características del tumor y en otros parámetros clínicos (Tabla 6).

Tabla 6. Estadificación del riesgo de recurrencia tras el tratamiento inicial según ATA²¹ y ETA²⁸.

2009 ATA initial risk stratification system ²⁰		
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Cáncer diferenciado sin evidencia de extensión extratiroidea, invasión vascular o metástasis.	Extensión extratiroidea microscópica demostrada Metástasis a ganglios linfáticos cervicales Captación de I ¹³¹ fuera del lecho tiroideo Invasión vascular Histología agresiva	Extensión extratiroidea importante Resección tumoral incompleta Metástasis a distancia Niveles postoperatorios inapropiados de Tg
ETA initial risk stratification system ²⁸		
Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Tiroidectomía total Microcarcinoma unifocal (<1cm) sin extensión más allá de la cápsula tiroidea y sin metástasis linfáticas	No metástasis locales o a distancia No invasión tumoral de estructuras o tejidos locorregionales No histología agresiva ni invasión vascular	Tiroidectomía más reducida que la total Invasión tumoral de estructuras o tejidos locorregionales Metástasis a ganglios linfáticos cervicales Metástasis a distancia Histología agresiva ni invasión vascular

5.3.2. TRATAMIENTO TRAS LA CIRUGÍA

La estratificación del riesgo es fundamental para decidir si después de la cirugía es necesario llevar a cabo otros tratamientos²¹. Los tratamientos más importantes que pueden llevarse a cabo tras el abordaje quirúrgico son el tratamiento hormonal con LT4 y el tratamiento ablativo con I¹³¹.

El CPT y, en general, todos los carcinomas diferenciados de tiroides expresan en las membranas de sus células receptores para la TSH. Cuando esta es liberada, las células

cancerígenas responden aumentando la expresión de varias proteínas tiroideas y aumentan su tasa de crecimiento. Es por ello que en todos los pacientes tras la cirugía se intenta suprimir la secreción de TSH administrando dosis suprafisiológicas de LT4 para así impedir el crecimiento de células malignas y disminuir el riesgo de recurrencias^{21, 23}. Con esta terapia hormonal supresora además se previene la aparición de hipotiroidismo. Durante el seguimiento del paciente, la medición periódica de los niveles de TSH (niveles a alcanzar recomendados por cada guía más adelante) determinarán la dosis de LT4 que debe administrarse y si esta debe ser modificada o no²³. A largo plazo, en función del riesgo del paciente y los niveles de TSH se podrá disminuir la dosis de LT4 manteniendo los niveles de TSH en rango normal (terapia hormonal sustitutiva).

El principal efecto adverso de este tratamiento hormonal es la aparición de tirotoxicosis subclínica que puede manifestarse como: exacerbación de angina en pacientes con cardiopatía isquémica, aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes de edad avanzada y/o aumento del riesgo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Debido a estos efectos secundarios el nivel de supresión de la TSH en cada individuo debe basarse también en un equilibrio entre los potenciales beneficios de la terapia y el daño que pueda provocar la misma, sobre todo en pacientes con especial riesgo²¹.

Otra opción de tratamiento tras una tiroidectomía total es la de administrar por vía oral yodo radioactivo (I^{131}) en forma de yoduro sódico. El objetivo es eliminar tanto el remanente de glándula tiroidea como el potencial tumor residual microscópico, lo que se denomina tratamiento ablativo. El uso de esta técnica se recomienda cuando el diámetro máximo del tumor es mayor a 1 cm o cuando sea menor de 1 cm pero existan los siguientes factores de riesgo: histología agresiva, invasión vascular o ganglionar, metástasis ganglionares o a distancia, enfermedad multifocal, afectación capsular, afectación de tejido peritiroideo o elevación de anticuerpos anti-Tg²⁹. Es controvertido el uso del tratamiento ablativo en pacientes de riesgo bajo o muy bajo. Es importante aclarar que el uso de I^{131} requiere una preparación especial antes de la prueba:

- Con el fin de aumentar la absorción de radioyodo se recomienda inducir un déficit de yodo. Por ello, no debe ser administrado contraste yodado en las 6-8 semanas previas y se recomienda una dieta baja en yodo los 7-14 días previos^{24,29}.
- Para mejorar la absorción de radioyodo se recomienda que los niveles de TSH sean >30 mU/mL^{21,29}. Por ello en pacientes con tratamiento hormonal se retira la LT4 las 3-4 semanas previas sustituyéndose por LT3 que se retira 2 semanas antes de la prueba^{21,29}. Otra forma de elevar la TSH es la administración de α -tirotropina (rhTSH). En ese caso se recomienda administrar una dosis de 0.9 mg repartida en dos días consecutivos mediante dos inyecciones intramusculares²⁹.

Alguno de los efectos adversos de este tratamiento son: náuseas, vómitos, sialadenitis, pérdida de gusto, alteración de la fertilidad, xerostomía, disgeusia,...etc²⁹. Por el contrario una ventaja es que si se realiza mejorará el rendimiento de pruebas posteriores, como la medición de Tg y el rastreo corporal total con I^{131} , usadas para la de detección de recurrencias durante el seguimiento²⁴. No se debe administrar tratamiento ablativo con I^{131} a mujeres embarazadas^{23,24}.

El rastreo corporal total (RCT) con I^{131} consiste en la obtención de una imagen tras la administración del isótopo radiactivo y puede realizarse antes o después del tratamiento ablativo. Su uso previo al tratamiento ablativo es controvertido^{21,29}. Algunos lo realizan por si su resultado altera la estadificación del tumor y es necesario un cambio de la dosis de radioyodo que se administrará después²⁹. Otros solo lo indican en los casos en los que no se conozca la extensión real de la tiroidectomía, bien por el informe quirúrgico o por el de la ecografía²⁴. Esto se debe a que algunos estudios han relacionado la realización del RCT antes del tratamiento ablativo con una menor eficacia de este último²¹. Sin embargo sí hay consenso en realizar el RCT después del tratamiento con radioyodo^{21,29}. Se realizará un RCT a los 4-7 días²⁴ tras la administración de la dosis terapéutica de I^{131} con el fin de poder ayudar al estadiaje de la enfermedad y documentar la presencia de focos patológicos que capten I^{131} (posible tumor residual).

5.4. ACTUALIZACIÓN EN SEGUIMIENTO

5.4.1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Para realizar un correcto seguimiento tras el tratamiento inicial se debe tener en cuenta la clasificación del riesgo del paciente durante este periodo. Aunque la estratificación del riesgo propuesto por la ATA y la ETA es inicialmente útil se necesita crear un sistema de estratificación dinámico que sirva para gestionar las decisiones de forma continua. Así a la evaluación inicial del riesgo de recurrencia se une otro parámetro: la respuesta al tratamiento durante el seguimiento del paciente (puede modificar el riesgo establecido inicialmente). Existen diferentes niveles en función de la mejor respuesta al tratamiento durante los dos primeros años de seguimiento (aunque la terminología se usa durante todo el transcurso de la enfermedad)²¹:

- Respuesta excelente: sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.
- Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal o niveles en aumento de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad localizable.
- Respuesta estructural incompleta: metástasis locorregional o a distancia persistente o identificada recientemente.
- Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales inespecíficos que no pueden ser clasificados como benignos o malignos con seguridad. Esto incluye pacientes con niveles de anticuerpos anti-Tg estables o en descenso sin evidencia estructural definitiva de enfermedad.

5.4.2. PARÁMETROS A TENER EN CUENTA DURANTE EL SEGUIMIENTO

Uno de los parámetros más importantes en el seguimiento del CPT es la medición de la Tg en pacientes que están bajo tratamiento hormonal (en los que además debe medirse la TSH sérica al menos cada doce meses^{21,23,24}). La detección de la Tg (marcador tumoral específico y sensible²⁴) debe realizarse con inmunoanálisis referenciados frente a la preparación CRM-457 (patrón internacional), pese a lo cual la variabilidad de las diferentes especificidades de los anticuerpos de medida hace que los resultados

producidos por distintos laboratorios para una misma muestra puedan ser muy diferentes, lo que obliga a realizar el seguimiento del paciente siempre por el mismo método y laboratorio^{21,23,24}. Cada vez que se determinen los niveles de Tg se debería cuantificar también la presencia de anticuerpos anti-Tg ya que si estos están presentes pueden provocar una falsa lectura de cifras bajas de Tg. La primera medición de la Tg se realizará pasados al menos 3 meses tras la cirugía^{23,24}.

Existen diferentes situaciones en función del tratamiento quirúrgico realizado y de si se ha llevado a cabo o no tratamiento con I¹³¹. Cada situación implicará que, tras la primera determinación, la detección de Tg y de los anticuerpos anti-Tg se realice de forma más o menos frecuente:

- En los pacientes sometidos a tiroidectomía total más ablación con I¹³¹ la medición de la Tg acompañada de la detección de anticuerpos se debe realizar inicialmente cada 6-12 meses, con mayor frecuencia en el caso de los pacientes con mayor riesgo. Tras el tratamiento quirúrgico y ablativo estando el paciente bajo tratamiento hormonal las cifras de Tg deben ser indetectables^{21,23,24}. Por tanto, una concentración de Tg en ascenso o la positivización de los anticuerpos previamente negativos son indicativos de presencia de enfermedad²⁸.
- En pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total y tratamiento ablativo pero con respuesta excelente la necesidad de realizar posteriores determinaciones de Tg no está establecida²⁸ y se puede alargar el intervalo de medición hasta cada 12-24 meses²¹.
- La medición periódica de la Tg debe ser considerada en pacientes con CPT en los que se ha llevado a cabo una tiroidectomía menor que la total o que no han recibido tratamiento ablativo con I¹³¹. Aunque los niveles de corte de Tg para distinguir el tejido tiroideo residual de la persistencia de enfermedad son desconocidos, unas cifras de Tg en ascenso son sospechosas de crecimiento del tejido tiroideo o cáncer²¹.

Otra de las pruebas fundamentales en el seguimiento del CPT es la realización de la ecografía cervical ya que, en general, las recurrencias o metástasis se localizan en los ganglios cervicales o menos frecuentemente en el lecho tiroideo. Por ello, la mayoría de recurrencias o metástasis son detectadas mediante la ecografía³⁰. La primera ecografía tras el tratamiento quirúrgico debe posponerse al menos hasta pasados los tres primeros meses tras la intervención porque durante este período es difícil llevar a cabo una valoración correcta del lecho tiroideo³⁰. Se recomienda realizar la ecografía del compartimento central y lateral por primera vez en todos los pacientes de 6 a 12 meses después de la cirugía. Esta primera ecografía junto a la determinación de la Tg es el paso más importante del seguimiento ya que permitirá reestadificar el riesgo de recurrencia y evaluar el efecto del tratamiento inicial³⁰. Después, durante los primeros cinco años de seguimiento, la ecografía se hace de forma periódica en función del riesgo de recurrencia del paciente y los niveles de Tg^{21,30}:

- En pacientes con riesgo bajo o muy bajo (según la reestadificación llevada a cabo a los 6-12 meses después de la cirugía) no es necesario realizar una ecografía anual siempre que la Tg es indetectable (en pacientes sin anticuerpos anti-Tg).
- En los pacientes de alto riesgo se recomienda realizar una ecografía cervical anual en función de las características individuales del paciente, el estadio según la clasificación TNM y los niveles de Tg.

Después de estos primeros cinco años de seguimiento tras el tratamiento inicial en pacientes de bajo y muy bajo riesgo la ecografía no se recomienda de rutina salvo que hayan aparecido alteraciones clínicas, bioquímicas o ecográficas previas. En esos pacientes si no han aparecido ninguna de estas alteraciones solo se realizará una ecografía final a los 5-7 años. En los pacientes de alto riesgo después de cinco años se vuelve a estimar el riesgo y se seguirán haciendo ecografías anuales (combinadas siempre los niveles de Tg) en función de esta reevaluación del riesgo³⁰.

Durante todo este seguimiento ecográfico el objetivo es detectar las lesiones que sean sospechosas. A continuación se describen los hallazgos que nos deben alertar³⁰:

- Lesiones hipoecogénicas y/o con componente quístico, con calcificaciones, con forma o bordes irregulares o con un aumento de vascularización.
- Los ganglios que contengan áreas quísticas, microcalcificaciones o vascularización periférica se consideran sospechosos de malignidad.
- Serán clasificados como indeterminados aquellos ganglios que no tengan hilio, con forma redondeada o aumento de su eje corto o los que tengan vascularización central aumentada.

Una vez detectados los signos que hacen que se eleve la sospecha de malignidad debe decidirse si llevar a cabo una PAAF y la posterior evaluación de Tg en el aspirado. En nódulos que tienen hallazgos sospechosos por ecografía está recomendada la PAAF pero se debe tener en cuenta el tamaño de los mismos. La guía americana²¹ recomienda, en estos casos, realizar la PAAF en los ganglios mayores de 8-10 mm en su diámetro menor mientras que los de menor tamaño pueden seguirse, realizando la PAAF solo si el nódulo crece o amenaza la vida del paciente. En los ganglios que presentan lesiones de significado indeterminado para saber si llevar a cabo o no la PAAF se tendrá en cuenta el estadio de la enfermedad, la histología del tumor, el tamaño y localización de los ganglios y los niveles de Tg³⁰.

Tras realizar el primer RCT después del tratamiento ablativo es posible volver a realizarlo para usarlo como otro parámetro a tener en cuenta durante el seguimiento. En el caso de pacientes de riesgo bajo o intermedio (con características de bajo riesgo) en los que se objetiva una respuesta excelente no es necesario volver a repetirlo. En pacientes con riesgo alto e intermedio (con características de alto riesgo) puede ser útil para el seguimiento repetir el RCT 6-12 meses después de haberlo realizado por primera vez²¹ y debe realizarse después de estimular la TSH (retirar tratamiento hormonal o administrar rhTSH previamente).

Gracias a todas estas pruebas será posible detectar recidivas o enfermedad residual a lo largo de la vida del paciente y así realizar el tratamiento adecuado en cada situación.

5.5. MANEJO DEL CPT: COMPARACIÓN DE GUÍAS AMERICANA, EUROPEA Y ESPAÑOLA

5.5.1. PAPEL DE LA ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA MEDIANTE IMAGEN Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Una vez detectado el CPT y antes del tratamiento inicial mediante cirugía la ecografía cervical está recomendada por todas las guías con el fin de evaluar si existe o no afectación de las cadenas ganglionares cervicales. Las tres guías recogen que si en la ecografía se detecta algún signo de malignidad en algún ganglio deberá realizarse una punción aspiración con aguja fina (PAAF) para confirmar si el ganglio cervical sospechoso es maligno. Además, en la guía americana se recoge que la PAAF será ecoguiada, hecho que no se menciona en las otras dos guías.

La medición de tiroglobulina en el aspirado de la PAAF para confirmar la malignidad de los ganglios linfáticos no tiene una recomendación fuerte según la guía americana²¹. En las otras dos guías este procedimiento se menciona como posible prueba a llevar a cabo pero no se especifica si debe ser realizada de rutina o no.

El uso de otro tipo de imágenes (TAC/RMN/PET) como complemento de la ecografía no se recomiendan de rutina en ninguna de las tres guías y sólo debe realizarse en los casos reflejados en la Tabla 7.

La medición de Tg sérica o de anticuerpos anti-Tg no se recomienda de rutina según la guía americana. En las otras dos guías estas pruebas no se mencionan.

Con respecto al uso de contraste iodado intravenoso para la obtención de imágenes hay grandes diferencias:

- Según la guía americana²¹ el uso de contraste iodado intravenoso tiene beneficios y riesgos. Si se utiliza al realizar un TAC o una RMN la imagen obtenida diferencia anatómicamente mucho mejor el tumor primario de la enfermedad metastásica y de otras estructuras adyacentes. Por el contrario, el principal riesgo que se ha descrito tras emplearlo es el retraso posterior del uso de yodo radiactivo para la obtención de imágenes o para el tratamiento. Este efecto adverso, según la guía americana, no tiene fundamento ya que el yodo se elimina en 4-8 semanas en la mayoría de los pacientes. Basándose en esto no debe retrasarse el uso de yodo radioactivo tras el tratamiento inicial por miedo a que una carga del yodo intravenoso utilizado previamente para la obtención de imágenes tenga repercusión clínica. Así el uso de contraste yodado tiene más beneficios que riesgos.
- En la guía europea²³ se recomienda que tras utilizar este tipo de contraste se retrase de 2 a 3 meses el uso posterior de yodo radioactivo para el tratamiento o la obtención de imágenes.

- En la guía española²⁴ se recomienda evitar el uso de contraste iodado antes de la cirugía debido al inconveniente ya descrito.

Tabla 7. Posibles prueba de imagen y laboratorio a realizar antes de la cirugía en un CPT.

	GUÍA AMERICANA ²¹	GUÍA EUROPEA ²³	GUÍA ESPAÑOLA ²⁴
ECOGRAFÍA CERVICAL	Central y lateral	No especifica	Central y lateral
PAAF	Ecoguiada Para confirmar malignidad ganglio sospechoso	Para confirmar malignidad ganglio sospechoso	Para confirmar malignidad ganglio sospechoso
MEDICIÓN Tg EN ASPIRADO DE LA PAAF	Recomendación débil (solo en pacientes seleccionados)	No especifica	No especifica
TAC/RMN	En pacientes con evidencia clínica de enfermedad avanzada, afectación ganglionar múltiple o tipo bulky	No de rutina. Solo en pacientes con evidencia clínica de extensión local o metástasis a distancia	No de rutina. Pueden ser necesarias en algunos pacientes para confirmar extensión local o metástasis a distancia
PET	No recomendada de rutina (recomendación fuerte)		
MEDICIÓN Tg SÉRICA O ANTICUERPOS ANTI-Tg	No recomendado de rutina (recomendación débil)	No menciona	No menciona
USO DE CONTRASTE IODADO IV EN LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES	Los beneficios de su uso superan el riesgo	Si se usa gammagrafía y cualquier tratamiento posterior con yodo debe retrasarse 2-3 meses	Se evitarán ya que puede limitar uso posterior de I ¹³¹

5.5.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL DEL CPT

A. ABORDAJE QUIRÚRGICO

Mientras las guías europea²³ y española²⁴ proponen la tiroidectomía total o casi total como el abordaje para casi todos los tumores (excepto los de diámetro menor a 1 cm), la guía americana propone el uso de la tiroidectomía total (bilateral) o la lobectomía (unilateral) en función del tamaño del tumor, de su extensión fuera del tiroides y de si existe o no evidencia clínica de metástasis linfáticas o a distancia.

En el caso de la guía americana²¹, cuando se cumplen las condiciones que hacen que sea indiferente realizar una tiroidectomía total o una lobectomía, aunque la lobectomía sea tratamiento suficiente para el CPT de bajo riesgo el equipo de médicos puede decantarse por la tiroidectomía total porque permite el uso posterior de la ablación con radioyodo y da mayor importancia al seguimiento basado en las características de la enfermedad y/o las preferencias del paciente²¹. Una edad mayor a 45 años, la presencia de nódulos tiroideos contralaterales, la historia previa de radiación en cabeza y cuello y la historia familiar de cáncer diferenciado de tiroides son algunas de las características que hacen decidirse a los médicos por una tiroidectomía total en estos casos.

Tras una cirugía inicial en la que no se ha eliminado todo el tiroides, la resección de la glándula debe completarse en un segundo tiempo quirúrgico si en el estudio histológico posterior a la primera intervención aparecen las características que indican cada guía (Tabla 8). Tanto la guía europea²³ como la española²⁴ recogen que en tumores pequeños de 1 a 2 cm la decisión será consensuada entre el paciente y el equipo médico teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de una nueva intervención. La guía americana²¹ comenta además que el uso de la ablación con radioyodo para eliminar el tejido tiroideo restante como sustituto de la finalización de la tiroidectomía no es una práctica que se deba llevar a cabo de rutina pero es posible usarla en casos seleccionados (aunque lo hace con bajo nivel de evidencia). La guía europea²³ también comenta este supuesto y dice que en función del tamaño de la glándula restante y cuando el riesgo de enfermedad persistente sea bajo el uso de la ablación con radioyodo en lugar de completar la tiroidectomía es una alternativa efectiva.

Tabla 8. Posibles abordajes quirúrgicos y elección de uno u otro según cada guía.

	GUÍA AMERICANA ²¹	GUÍA EUROPEA ²³	GUÍA ESPAÑOLA ²⁴
TIROIDECTOMÍA TOTAL O CASI TOTAL	Si existe alguna de estas características: -Tamaño >4 cm -Extensión extratiroidea importante -Clínica relacionada con metástasis linfáticas o a distancia	Abordaje quirúrgico estándar	Abordaje quirúrgico estándar
TIROIDECTOMÍA MÁS REDUCIDA QUE LA TOTAL	Tiroidectomía total o lobectomía es indiferente si se cumplen todas: - Tamaño >1cm y <4cm -No extensión extratiroidea -No evidencia clínica de metástasis linfática (cN0) Lobectomía si se cumplen todas: -Tamaño <1cm -No existe extensión extratiroidea y cN0 -No indicación clara para quitar lóbulo contralateral	Si tamaño <1 cm de diámetro sin evidencia de metástasis linfáticas o a distancia y sin historia previa de radiación	Si tumor bien diferenciado y tamaño <1cm
COMPLETAR TIROIDECTOMÍA MÁS REDUCIDA (segundo tiempo quirúrgico)	Si tiroidectomía bilateral hubiera sido recomendada habiendo tenido el diagnóstico disponible antes de la cirugía inicial	-Si existe alguna de las condiciones* -Discutir con paciente en tumores primarios de 1 a 2 cm diagnosticados en histología postoperatoria	-Si existe alguna de las condiciones* -Discutir entre paciente y equipo en tumores entre 1 y 2 cm
*Si tumor grande, multifocalidad, extensión extratiroidea y/o invasión vascular, historia tumoral familiar, metástasis locales o a distancia, antecedente de radiación o histología desfavorable			

B. DISECCIÓN GANGLIOS LINFÁTICOS

Cada guía establece unas recomendaciones para saber si llevar a cabo o no una disección terapéutica (Tabla 9):

- La guía europea²³ establece que la disección ganglionar orientada por compartimentos se realizará si hay afectación de ganglios sospechada preoperatoriamente o confirmada intraoperatoriamente. Establece que si hay afectación clínica de ganglios centrales o laterocervicales deberá realizarse una disección ganglionar terapéutica del compartimento central.
- La guía americana²¹ recomienda la disección terapéutica del compartimento central en el mismo supuesto que la europea pero la diferencia reside en la disección terapéutica del compartimento lateral que la guía americana solo recomienda cuando exista afectación clínica de esos ganglios pero además ésta haya sido comprobada mediante biopsia (PAAF).
- La guía española²⁴ nombra lo que se recoge en la guía europea y además establece la misma diferencia que la americana con respecto a la disección terapéutica del compartimento lateral.

La gran controversia es si debe realizarse la disección profiláctica del compartimento cervical central, es decir, si se deben quitar los ganglios de ese compartimento cuando no haya pruebas de que estén afectados. Mientras las guías europea y española no resuelven la controversia y nombran las ventajas e inconvenientes de practicarla o no, la guía americana (aunque con evidencia de baja calidad) parece acotar más las características que se deben cumplir para realizarlo o no.

La guía americana propone realizar esta disección profiláctica en los CPT sin evidencia clínica de metástasis a ganglios cervicales centrales que además cumplan una de las siguientes: tumor primario avanzado (T3 o T4), afectación de ganglios cervicales laterales o necesidad de la disección para obtener información útil en el seguimiento posterior. Así mismo esta guía recomienda llevar a cabo una tiroidectomía sin esta disección profiláctica en CPT pequeños (T1 o T2), no invasivos y sin afectación clínica ganglios linfáticos. La guía europea recoge que practicar esta disección profiláctica no ha demostrado mejorar las tasas de mortalidad o de recurrencia de la enfermedad pero que hacerla puede ser útil para el posterior estadiaje, seguimiento y planificación del tratamiento. Ante estas contradicciones la guía española opta por citar tanto la guía americana como la europea.

Tabla 9. Diferentes posibilidades para la disección de ganglios linfáticos durante la cirugía inicial del CPT y elección de una u otra en función de cada guía.

	GUÍA AMERICANA ²¹	GUÍA EUROPEA ²³	GUÍA ESPAÑOLA ²⁴
DISECCIÓN TERAPÉUTICA COMPARTIMENTO CENTRAL	Si afectación clínica ganglios centrales	Si extensión ganglionar sospechada antes de la cirugía o demostrada durante la misma	Si afectación clínica de ganglios centrales o laterocervicales
DISECCIÓN TERAPÉUTICA CERVICAL LATERAL	Si afectación ganglionar laterocervical clínica y comprobada con PAAF		Si afectación ganglionar laterocervical clínica y comprobada con PAAF
DISECCIÓN PROFILÁCTICA CENTRAL	CPT sin evidencia clínica de metástasis a ganglios cervicales centrales con tumor primario avanzado (T3 o T4), afectación ganglios cervicales laterales o necesidad para obtener información (recomendación débil)	Controversia: -No evidencia de que mejore tasas de recurrencia o mortalidad -Útil para el estadiaje, seguimiento y planificación tratamiento	Controversia (nombra tanto guía americana como europea)

5.5.3. ESTADIFICACIÓN DEL CPT TRAS TRATAMIENTO INICIAL

Además de las características básicas del tumor requeridas por el AJCC/UICC para la clasificación del TNM, las guías añaden otros procedimientos que pueden ser útiles en el estadiaje tras la cirugía inicial:

- Las guías europea²³ y española²⁴ añaden a la clasificación TNM el uso del rastreo corporal total con yodo radioactivo.
- La guía americana²¹ añade ciertas características en las que fijarse al examinar la muestra que pueden ser útiles a la hora de evaluar el riesgo: invasión vascular y si la hay número de vasos invadidos, número de ganglios linfáticos examinados y si hay alguno invadido por el tumor, tamaño del foco metastásico más grande en un ganglio y extensión extranodal. Además esta guía apunta la utilidad de

identificar el tipo de variante tumoral (descritas en la introducción) sobre todo diferenciando las formas más agresivas de las de pronóstico más favorable²¹.

5.5.4. TRATAMIENTO DEL CPT TRAS LA CIRUGÍA

A. TRATAMIENTO ABLATIVO CON I¹³¹

Cada guía establece sus propias indicaciones para decidir si este tratamiento ablativo debe llevarse a cabo (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de las indicaciones de cada guía para realizar el tratamiento ablativo.

GUÍA	INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ABLATIVO CON I ¹³¹
AMERICANA ²¹	Indicada como terapia adyuvante tras tiroidectomía total en pacientes de riesgo intermedio o alto (clasificación ATA). No realizar de rutina después de: • tiroidectomía total en pacientes de bajo riesgo (clasificación ATA) o microcarcinoma papilar multifocal sin otros parámetros adversos. Deben considerarse las preferencias del paciente y los aspectos individuales que puedan cambiar el riesgo de recurrencia de enfermedad durante el seguimiento. • lobectomía o tiroidectomía total en microcarcinoma papilar unifocal sin otros parámetros adversos
EUROPEA ^{23,28}	No indicada si: tiroidectomía total, histología favorable, no extensión extratiroidea o tumor unifocal con T ≤1 cm, N0, M0. Indicación definida si: metástasis a distancia, resección tumoral incompleta, disección tumoral completa pero alto riesgo de recurrencia o mortalidad (tumor con extensión más allá de cápsula tiroidea o con afectación de ganglios cervicales). Indicación probable si: tiroidectomía menor que total, no afectación ganglios linfáticos, histología desfavorable (células altas, células columnares, esclerosante difusa), edad <18 años o T1 >1 cm, N0, M0.

Continuación Tabla 10

GUÍA	INDICACIONES TRATAMIENTO ABLATIVO CON I ¹³¹
ESPAÑOLA ²⁴	No se indicará tratamiento ablativo con I¹³¹ tras la cirugía en los casos de muy bajo riesgo. Realizar siempre si: metástasis, resección tumoral incompleta o resección tumoral completa pero con riesgo elevado de recurrencias, muerte (estadios T3 o T4) o invasión ganglionar. En tumores de entre 1 y 4 cm solo cuando: • existan adenopatías metastásicas u otros factores de riesgo • la combinación de edad, tamaño tumoral, estadificación de los adenopatías y características histológicas de malignidad predigan mayor riesgo de recurrencia o muerte

Como se observa en la Tabla 10 la guía americana²¹ recomienda, en los casos en los que la terapia ablativa no se realiza de rutina, tener en cuenta otros parámetros para decidir si este tratamiento es necesario. Esos parámetros son los siguientes:

- El estadiaje postoperatorio. Es el parámetro con mayor nivel de recomendación.
- La medición de Tg postoperatoria tras estimulación con TSH o durante el tratamiento. El momento idóneo para la medición de Tg y los valores que marcan el límite para tomar una decisión no están definidos.
- El rastreo corporal total (RCT) con I¹³¹ (parámetro con bajo nivel de recomendación).

Las guías europea²³ y española²⁴, al igual que la americana, también recogen la posibilidad de realizar un RCT.

B. SUPRESIÓN INICIAL DE TSH Y NIVELES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Según la guía americana²¹ los niveles iniciales de supresión de TSH a conseguir son los siguientes en función del riesgo de recurrencia según la escala ATA:

- En pacientes de alto riesgo la TSH debe ser menor de 0,1 mU/L.
- En pacientes de riesgo intermedio la TSH debe suprimirse a niveles de entre 0,1-0,5 mU/L.
- En pacientes de bajo riesgo con niveles indetectables de Tg independientemente de que se haya llevado a cabo o no tratamiento ablativo con I¹³¹, los niveles de TSH deben estar entre 0,5-2 mU/L mientras se mantiene el seguimiento.

- En pacientes de bajo riesgo que tengan niveles de Tg bajos y en los que se haya llevado a cabo tratamiento ablativo los niveles de TSH deben estar entre 0,1-0,5 mU/L mientras se continúe el seguimiento. Los mismos niveles deben alcanzarse en pacientes de bajo riesgo que no se hayan sometido a terapia ablativa aunque sus niveles de Tg sean altos.
- En pacientes de bajo riesgo que hayan sido sometidos a una lobectomía la TSH debe mantenerse entre 0,5-2 mU/L mientras sigan bajo observación. Si los niveles de TSH se mantienen en este rango sin necesidad de tratamiento de supresión, este se retirará.

A largo plazo en los pacientes que tengan una respuesta estructural incompleta la TSH debe mantenerse por debajo de 0.1 mU/L de forma indefinida si no existen otras contraindicaciones. En el resto de pacientes, siempre según la guía americana, existen diferentes recomendaciones sobre los niveles de TSH a mantener a largo plazo con la terapia hormonal:

- Si existe una respuesta bioquímica incompleta la TSH debe mantenerse entre 0,1 y 0,5 mU/L, siempre teniendo en cuenta el riesgo según la ATA, los niveles de Tg y su tendencia a lo largo del tiempo así como los riesgos que puedan derivar de la supresión de TSH.
- En los pacientes de alto riesgo que presenten una respuesta excelente o indeterminada al tratamiento se debe mantener una terapia hormonal con una dosis de LT4 que mantenga los niveles de TSH entre 0,1 y 0,5 mU/L durante al menos 5 años. Después de ello se puede reducir el nivel de supresión de la TSH.
- En los que presenten una respuesta excelente o indeterminada al tratamiento (sobre todo si existe bajo riesgo de recurrencia) los niveles de TSH deben mantenerse en el rango bajo de la normalidad (0,5-2 mU/L).
- En pacientes en los que no se ha llevado a cabo tratamiento ablativo o que han demostrado una respuesta al tratamiento excelente o indeterminada y con ecografía normal, niveles de Tg bajos o indetectables y niveles de Tg y anticuerpos anti-Tg que no están en ascenso los niveles de TSH pueden mantenerse en el rango bajo de la normalidad (0,5-2 mU/L).

Según la guía europea²³ inicialmente los niveles de la TSH deben ser $\leq 0,1$ mU/L. Esta guía afirma que niveles más bajos, por debajo de 0,05, no mejoran el pronóstico. La guía europea también establece otras recomendaciones añadidas a la anterior:

- Estos niveles de supresión inicial deben alcanzarse en todos los pacientes con enfermedad persistente (incluyendo los que tengan niveles de Tg detectable sin otra evidencia de enfermedad).
- En pacientes de alto riesgo que hayan alcanzado una remisión aparente de la enfermedad el tratamiento hormonal supresor deberá durar entre 3 y 5 años. Y si tras este periodo no existe enfermedad se podrá pasar a tratamiento hormonal sustitutivo.

- En pacientes de bajo riesgo cuando se confirmase la curación (sin evidencia de enfermedad a los 9-12 meses) se puede disminuir la dosis de LT4 manteniendo la TSH en valores bajos del rango normal (entre 0,5-1 mU/L).

En la guía española²⁴ se realizan exactamente las mismas recomendaciones que en la guía europea.

6. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

1. Tras el descubrimiento de un nódulo tiroideo se debe realizar una ecografía para detectar signos de malignidad que indiquen la realización de una PAAF. Para unificar los criterios de los hallazgos de esta ecografía surgió el sistema TIRADS. Se desarrollan dos de las principales variantes de esta clasificación. La segunda de ellas (Kwak et al) es más sencilla y además añade a la primera una nueva subcategoría (4c).
2. A pesar de que en esta revisión sólo se hayan desarrollado dos de las clasificaciones más importantes del sistema TIRADS, existen multitud de posibilidades, clasificaciones y criterios de malignidad a seguir a la hora de evaluar ecográficamente un nódulo tiroideo para decidir si debe ser estudiado citológicamente o no. Es necesaria la unificación de todos ellos en un sistema fácil de aplicar en el mundo clínico.
3. El estudio citológico de las muestras obtenidas mediante PAAF a través del sistema BETHESDA se ha instaurado en los laboratorios desde el año 2007. Este sistema mejora la comunicación entre los diferentes especialistas y la comparación de los resultados entre diferentes laboratorios. En función del resultado de este estudio citológico se decide la actitud terapéutica. Por tanto el conocimiento de la histología del CPT y sus diferentes variantes es fundamental en el diagnóstico y manejo del tumor.
4. Si tras varias PAAF el resultado sigue siendo no diagnóstico o insatisfactorio se puede, como alternativa, realizar una biopsia con aguja gruesa. Este tipo de biopsia tiene similar capacidad que la PAAF para el diagnóstico de lesiones tiroideas malignas aunque produce un número ligeramente mayor de complicaciones.
5. Las mutaciones que potencian la acción de BRAF son frecuentes en el CPT. La asociación de estas mutaciones con un peor pronóstico de la enfermedad ha sido controvertido a pesar de que varios artículos lo afirmen. Dentro de este campo existen muchos caminos abiertos y se siguen estudiando las posibles indicaciones y efectos adversos de estas moléculas con el fin de aplicarlas a la práctica clínica. En un futuro podría ser posible el tratamiento del CPT avanzado que no responde a otros tratamientos con fármacos dirigidos específicamente al BRAF mutado.
6. La detección prequirúrgica de mutaciones de BRAF podría ser útil para decidir si realizar un abordaje quirúrgico más agresivo o no. La detección de estas mutaciones también podría ser útil durante el seguimiento de los pacientes especialmente en los de bajo riesgo. Otro ejemplo de su utilidad sería la aplicación en el diagnóstico citológico ya que, al ser la presencia de BRAF específica del CPT, determinarlo en las muestras incluidas dentro del apartado de neoplasia de significado incierto puede ayudar al diagnóstico de CPT si la mutación de BRAF está presente.
7. El tratamiento principal del CPT es la cirugía. Las principales complicaciones de la cirugía son la hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo por daño en las glándulas paratiroides y la alteración de la voz por daño en el nervio recurrente

laríngeo. Tanto antes como después de la cirugía es necesario evaluar la voz y los niveles de calcio para detectar posibles anomalías.

8. Durante la cirugía es posible el estudio de una muestra del tejido tiroideo (biopsia intraoperatoria) aunque ya exista una PAAF previa. Este tipo de biopsia puede cambiar la actitud del cirujano y es posible que tenga importancia en las lesiones que tienen una PAAF previa con resultado sospechoso de malignidad (pero no malignidad confirmada). Aun así su utilidad no está aclarada del todo.
9. Después del tratamiento es importante realizar una estadificación correcta del tumor mediante la clasificación TNM. Al TNM (clasificación en función del riesgo de mortalidad) se añaden escalas para la estratificación según el riesgo de recurrencia (clasificaciones propuestas por ATA y ETA). Además, durante el seguimiento se establece una clasificación en función de la respuesta al tratamiento. Todas estas clasificaciones son necesarias para decidir qué actitud terapéutica tomar.
10. Después de la cirugía existen otras posibilidades como la terapia de supresión de TSH con LT4 o el uso del tratamiento ablativo con I¹³¹ para continuar el tratamiento en casos determinados según el riesgo y el estadio de cada paciente.
11. El seguimiento del CPT se basa básicamente en la medición de los niveles de Tg, la detección de anticuerpos anti-Tg, la medición de los niveles de TSH y la realización de ecografías cervicales de forma periódica. La periodicidad y el número de pruebas a realizar dependerán del riesgo del paciente y de su respuesta al tratamiento.
12. De la comparación de las guías americana, europea y española se desprende que la primera es sin ninguna duda la más actualizada y completa. Además hay que destacar que la española se basa prácticamente en su totalidad en la europea. Parece necesaria la actualización de las guías europea y española.
13. Las diferencias y similitudes más significativas entre guías se recogen a continuación:
 - Todas las guías coinciden en evaluar mediante ecografía los ganglios cervicales antes de la cirugía.
 - Con respecto al uso de contraste yodado en la obtención de imágenes antes de la cirugía la guía americana concluye que su uso tiene más beneficios que riesgos. Por otro lado en la guía europea se recomienda que tras utilizar este tipo de contraste se retrase de 2 a 3 meses el uso posterior de yodo radioactivo para el tratamiento o la obtención de imágenes. En la guía española se recomienda directamente no usarlo.
 - La guía americana acota con mucha mayor precisión cuáles son las características que debe cumplir el tumor para indicar un tipo u otro de cirugía. En esta guía también se describe de forma más completa cuándo se debe completar la cirugía en un segundo tiempo quirúrgico.
 - Todas las guías coinciden en que la linfadenectomía debe realizarse siempre que existan ganglios afectados. Sin embargo es la guía americana la única que

establece unas condiciones concretas para realizar una linfadenectomía profiláctica.

- Aunque todas las guías hacen referencia a la clasificación TNM solo las guías americana y europea establecen sus clasificaciones propias en función del riesgo de recurrencia de enfermedad. Además la americana es la única que desarrolla un sistema de clasificación del riesgo en función de la respuesta al tratamiento que se puede utilizar a lo largo del seguimiento del paciente.
 - Las indicaciones para realizar terapia ablativa con I¹³¹ difieren mucho de una guía a otra.
 - En cuanto al tratamiento hormonal, la principal diferencia entre las guías se encuentra en el grado de supresión inicial de TSH que debe conseguirse en función de las distintas situaciones. Además, también se pueden observar diferencias en los niveles de TSH que cada guía recomienda alcanzar a largo plazo durante el seguimiento.
 - En relación al seguimiento del CPT, todas las guías coinciden en los parámetros principales a tener en cuenta durante este período.
14. Existen muchos apartados dentro del CPT que están en debate y en los que los expertos no han llegado a un consenso. Ejemplo de ello es el la controversia de si realizar disección ganglionar profiláctica o no, qué tipo de cirugía llevar a cabo en los microcarcinomas, si realizar o no el RCT con I¹³¹ previo al tratamiento ablativo, etc...
15. Es importante la colaboración multidisciplinar para el tratamiento y seguimiento del CPT ya que existen múltiples parámetros a tener en cuenta a la hora de decidir cuál es la actitud terapéutica y cada uno de ellos requiere un especialista experto para su interpretación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Porrero J, Hurlé J. Anatomía humana. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; c2005.
2. Jameson J. HARRISON: Endocrinología. 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
3. Dorion D. Thyroid anatomy [Internet]. Medscape. 2016 [acceso el 15 de Mayo de 2016]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/article/835535-overview>
4. Hall JE, Guyton & Hall: Tratado de Fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
5. Jubiz, W. Endocrinología clínica. 5ª ed. Cali (Colombia); 2007.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010
7. Lloyd R, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Head and Neck Pathol. 2011;5(1):51-56.
8. Overview of papillary thyroid cancer [Internet]. Uptodate.com. 2016 [acceso el 5 de Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-papillary-thyroid-cancer>
9. Kim J. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. Endocrinol Metab. 2014;29(3):211.
10. Kwak J, Han K, Yoon J, Moon H, Son E, Park S 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):892-899.
11. Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. Revista Argentina de Radiología. 2014;78(3):138-148. Original 2009
12. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann J, Castro A et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(5):1748-1751.
13. Misiakos E. Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules. World Journal of Clinical Cases. 2016;4(2):38.
14. Cibas E, Ali S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009;19(11):1159-1165.
15. Ali S, Cibas E. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. New York: Springer; 2010.

16. Suh C, Baek J, Lee J, Choi Y, Kim K, Lee J et al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016.
17. Lanzilotta S, Grammatica L, Paradiso A, Simone G. BRAF in papillary thyroid carcinoma. *Cellular Oncology*. 2007;29:269–277.
18. Xing M, Haugen B, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *The Lancet*. 2013;381(9871):1058-1069.
19. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark O, Duh Q et al. The Prevalence and Prognostic Value of BRAF Mutation in Thyroid Cancer. *Annals of Surgery*. 2007;246(3):466-471.
20. Xing M, Westra W, Tufano R, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden K et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(12):6373-6379.
21. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
22. Cabanillas M, Patel A, Danysh B, Dadu R, Kopetz S, Falchook G. BRAF Inhibitors: Experience in Thyroid Cancer and General Review of Toxicity. *HORM CANC*. 2014;6(1):21-36.
23. Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(6):787-803.
24. Gómez Sáez J. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(8):370-375.
25. Berg R, Yen T, Evans D, Hunt B, Quiroz F, Wilson S et al. Analysis of an institutional protocol for thyroid lobectomy: Utility of routine intraoperative frozen section and expedited (overnight) pathology. *Surgery*. 2016;159(2):512-517.
26. Moreno Llorete P. Tipos de intervención [Internet]. AECAT. 2016 [acceso el 15 de Mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.aecat.net/el-cancer-de-tiroides/tratamiento-quirurgico/tipos-de-intervencion/>
27. Seethala R, Asa S, Carty S, Hodak S, McHugh J, Richardson M et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. College of American Pathologists. 2014.

28. Pacini F, Castagna M, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl 7):vii110-vii119.
29. Silberstein E, Alavi A, Balon H, Clarke S, Divgi C, Gelfand M et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(10):1633-1651.
30. Díes J, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T y Galofré C. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinología y Nutrición*. 2015;62(6):e57-e72.

8. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a María y Fidel su entera disposición, paciencia y colaboración.