



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES**

**PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA**

**Autor:** Dña. Carolina del Hierro Galindo

**Director:** Dr. Dieter José Morales García

**Santander, junio 2016**

## ÍNDICE

- Resumen ..... 3
- Justificación de la elección del tema ..... 4
- Introducción ..... 4
- Carcinoma papilar de tiroides ..... 10
  - Epidemiología ..... 10
  - Etiopatogenia ..... 11
  - Histología ..... 12
  - Clínica ..... 13
- Microcarcinoma papilar de tiroides ..... 15
  - Epidemiología ..... 15
  - Etiopatogenia ..... 17
  - Histología ..... 18
  - Clínica ..... 19
  - Pronóstico ..... 20
- Diagnóstico ..... 27
- Tratamiento ..... 33
- Seguimiento ..... 41
- Conclusiones ..... 42
- Bibliografía ..... 43

## **RESUMEN**

La incidencia de microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) ha aumentado de manera considerable en los últimos 20 años, principalmente por una mejoría en las técnicas diagnósticas tanto de imagen como de estudios anatomopatológicos y su tratamiento permanece controvertido en la actualidad.

**Objetivos:** revisión de las características clinicopatológicas, factores de riesgo, métodos diagnósticos y aproximación más adecuada para el manejo del MCPT.

**Material y métodos:** revisión de la bibliografía consultando diferentes bases de datos como Pub Med y UpToDate.

**Resultados:** El comportamiento del MCPT según sea de tipo incidental o no incidental difiere de manera importante principalmente por la presencia o no de los diferentes factores de riesgo. El diagnóstico se basa en el estudio ecográfico e histológico. El tratamiento se fundamenta en la cirugía acompañada o no de ablación con radioyodo y/o tratamiento hormonal supresivo.

**Conclusión:** es necesario poder clasificar a los pacientes con diagnóstico de MCPT en distintos subgrupos en función del riesgo, principalmente aquellos con MCPT no incidental para diferenciar en la fase diagnóstica los microcarcinomas de alto o bajo riesgo y poder manejarlos de una forma más agresiva o más conservadora respectivamente.

**Palabras clave:** microcarcinoma papilar, factores de riesgo, ecografía, PAAF, tiroidectomía.

## **ABSTRACT**

The incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has increased considerably in the last 20 years, mainly due to improved diagnostic techniques, both image and pathological studies and treatment remains controversial today.

**Objectives:** review of the clinicopathological characteristics, risk factors, diagnostic methods and the best approaches for treatment and follow – up of PTMC.

**Methods:** literature review in different databases like Pub Med and UpToDate.

**Results:** PTMC behavior as incidental or incidental type differs significantly mainly by the presence or not of different risk factors. The diagnosis is based on ultrasound and histological study. The treatment is based on surgery with or without radioiodine ablation and / or suppressive hormone treatment.

**Conclusion:** it is necessary to classify patients diagnosed with PTMC into distinct subgroups based on risk, especially those with no incidental PTMC to differentiate in the diagnostic phase the microcarcinomas high or low risk and to manage them more aggressively or more conservatively respectively.

**Key words:** papillary microcarcinoma, risk factors, ultrasonography, FNAC, thyroidectomy.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL TEMA:**

Las razones existentes que justifican el interés de realizar una revisión sistematizada de la bibliografía actual sobre el manejo del microcarcinoma papilar de tiroides se resumen en su frecuencia y en la controversia de su manejo.

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, representando el 1% de todas las neoplasias. El subtipo más común es el carcinoma papilar de tiroides.

En la última década la incidencia del microcarcinoma papilar de tiroides ha aumentado muy significativamente, entre otras razones por el avance en las técnicas de diagnóstico, especialmente las de imagen.

Existe una gran controversia en el manejo de este tipo de tumor, basada fundamentalmente en la incertidumbre de su comportamiento, ya que en su mayoría tiene un excelente pronóstico, pero se han descrito casos de evoluciones agresivas. Ello lleva a que a día de hoy no se haya llegado a un consenso de actuación frente a esta patología, diferentes autores defienden una postura más conservadora, como puede ser la observación y seguimiento; y a otros autores son partidarios de una terapia más agresiva como la tiroidectomía total seguida de tratamiento con yodo radioactivo. Lo que parece necesario es identificar los pacientes con MCPT incidental y no incidental y sobre todo, en estos últimos, identificar aquellos pacientes en riesgo para optimizar la actuación diagnóstica y terapéutica.

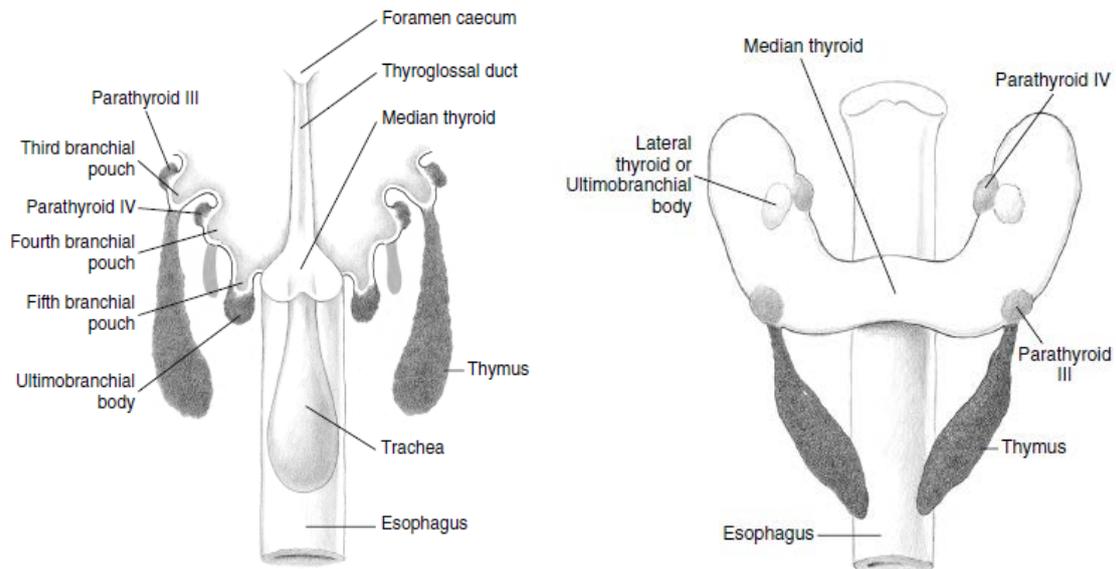
## **INTRODUCCIÓN:**

La glándula tiroides tiene un doble origen embriológico: la cresta neural y la faringe primitiva. Es importante conocer la embriología de la glándula para entender posteriormente el porqué de las localizaciones tumorales.

Durante la segunda – tercera semana de vida fetal aparece el primer esbozo tiroideo, se trata de la porción central principal del tejido tiroideo originado en la faringe primitiva y del que derivan las células foliculares. Este tejido surge como un divertículo de endodermo en la línea media del suelo de la faringe primitiva, que con el desarrollo fetal desciende caudalmente, convirtiéndose en un cordón celular que acaba dividiéndose en dos. La porción más craneal involuciona y acaba desapareciendo, dejando como único rastro el agujero ciego en la base de la lengua como punto de origen. La porción caudal desciende hasta la mitad del cuello donde se desarrolla en una estructura encapsulada bilobulada.

A diferencia de las células foliculares, las células parafoliculares o células C derivan de la cresta neural. De la unión de la cuarta y quinta bolsa faríngea surgen los cuerpos ultimobranquiales de los que derivan no sólo las células parafoliculares sino también las glándulas paratiroides. Alrededor de la semana 7, este tejido se une con la porción central principal y ya en la semana 8 se encuentra totalmente formado. Esta

fusión tiene como resultado la dispersión de las células C por la glándula, concentrando su población celular en los tercios superiores de los lóbulos laterales. Esta distribución explica por qué los carcinomas medulares de tiroides, que derivan de las células parafoliculares, se inician en la porción superior de los lóbulos. <sup>2</sup>

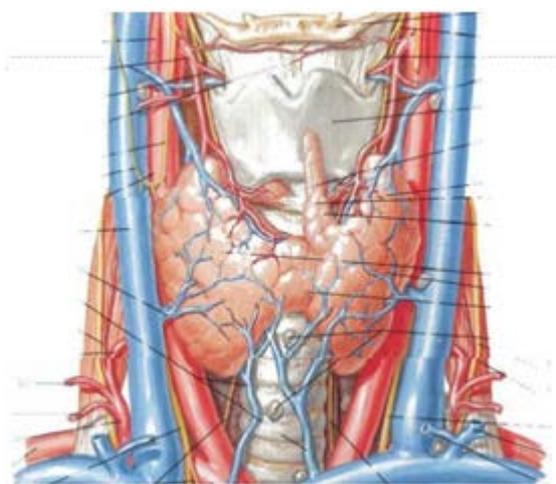


**Figura 1.** Desarrollo embrionario de la glándula tiroides

Es un órgano impar localizado en el tercio inferior del cuello rodeando el eje visceral respiratorio-digestivo. Formada por dos lóbulos simétricos a ambos lados de la tráquea, los cuales se encuentran conectados por el istmo en forma de alas de mariposa. En el 40% de la población nace un tercer lóbulo del istmo proyectado hacia arriba: el lóbulo piramidal. En la cara posterior de sus lóbulos yacen las cuatro glándulas paratiroides, dos a cada lado. Su tamaño en condiciones normales oscila en torno a 7 centímetros de ancho, 3 de alto y 1,8 de espesor, pesando 10 – 20 gramos.

Las variaciones de su morfología son frecuentes. Además, la glándula sufre cambios en relación con la edad, disminuyendo su tamaño en el adulto; y con factores hormonales, aumentando durante el embarazo y el ciclo menstrual.

La celda tiroidea es la denominación que se aplica al espacio que ocupa y está separado por planos fasciales del resto de estructuras. Se fija al esófago y a la tráquea por su vaina visceral, discurriendo por el espacio entre estos órganos aparece el nervio laríngeo



**Figura 2.** Anatomía de la glándula tiroides

recurrente. Se encuentra recubierta por los músculos infrahioideos. Lateralmente limita con el paquete vasculonervioso del cuello.

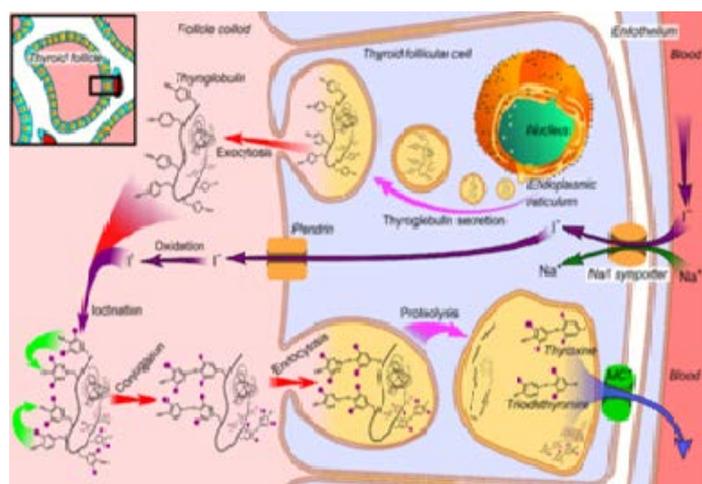
Su vascularización depende de la arteria tiroidea superior, rama de la carótida externa, y de la arteria tiroidea inferior, rama de la subclavia, formándose anastomosis entre ambas arterias para afianzar su correcta perfusión. Su circulación linfática drena a los ganglios cervicales profundos, prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales.

Su inervación depende del Sistema Nervioso Autónomo, recibiendo fibras simpáticas de la cadena laterovertebral cervical y fibras parasimpáticas del nervio laríngeo recurrente procedente del nervio vago.<sup>3</sup>

El parénquima de la glándula tiroides está formado por folículos que constituyen la unidad básica de su funcionamiento en cuyo interior se almacena coloide que constituye la reserva de hormonas tiroideas ya sintetizadas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). El coloide, que representa alrededor del 30% de la masa glandular, se compone en su mayoría de la glucoproteína yodada tiroglobulina, que es la forma de depósito de las hormonas tiroideas. Es la única de las glándulas endocrinas humanas que almacena grandes cantidades de hormona en forma inactiva en compartimentos extracelulares. El folículo queda delimitado por las células foliculares de forma cúbica, responsables de la secreción hormonal; y envuelto por una fina red de fibras reticulares y plexo capilar. En la periferia aparece otro tipo de células, las parafoliculares o células C que comprenden el 0,1% de la masa epitelial, son células dos o tres veces más grandes que las foliculares y se encargan de la producción de calcitonina.<sup>4, 5, 6</sup>

Es de vital importancia comprender la fisiología de secreción hormonal y del mecanismo de actuación de las hormonas tiroideas para así más tarde poder entender el porqué de los tratamientos en la patología. La célula folicular que delimita el folículo tiene una polaridad, es decir, su parte apical, la que limita directamente con el coloide,

es diferente a su parte laterobasal. Esta diferencia radica principalmente en los diferentes transportadores que posee. El yodo obtenido en la dieta llega por el torrente sanguíneo hasta la célula folicular en forma de ion yoduro y penetra en ella por su membrana basolateral gracias a un gradiente electroquímico a través de un cotransportador Na-I (NIS);



**Figura 3.** Síntesis de las hormonas tiroideas

una vez llega a la membrana apical a través de un transportador llamado pendrina llega a la luz del coloide. Mientras en el retículo endoplásmico rugoso de la célula se sintetiza la tiroglobulina y se secreta a través de vesículas por exocitosis a la luz coloidal. Una vez

en el coloide, el yoduro se oxida en iodo, gracias al encima yoduro peroxidasa (TPO), quien reacciona con los residuos de tirosina de la tiroglobulina y se convierte en tiroglobulina yodada, la cual por un proceso de conjugación empareja estos residuos y vuelve a entrar en la célula por endocitosis. Ya en la célula las proteasas digieren la tiroglobulina liberando hormonas T3 y T4. <sup>7, 8, 9, 10</sup>

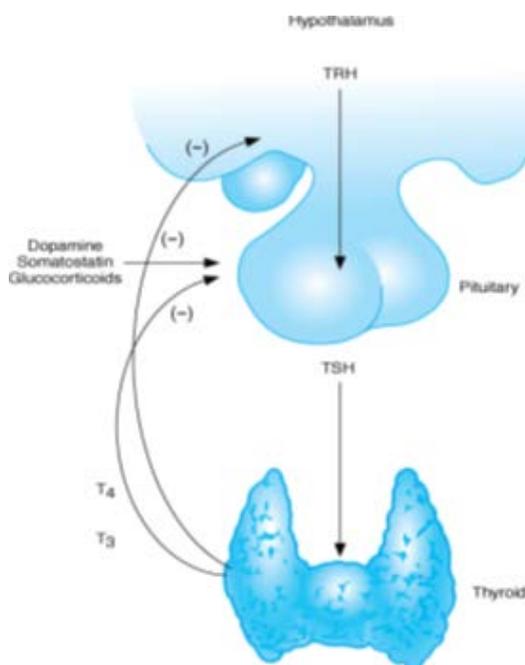
El 93% de las hormonas con actividad metabólica secretadas corresponde a tiroxina, la cual sufre una desyodación en los tejidos convirtiéndose en triyodotironina. Sus funciones son prácticamente las mismas diferenciándose en la rapidez y en la intensidad de su acción (la T3 es cuatro veces más potente que la T4). En condiciones normales se generan unos 80 µg de tiroxina diarios que acaban equivaliéndose a 35 µg de triyodotironina.

Cuando son liberadas al torrente sanguíneo el 99% de estas hormonas se unen a proteínas plasmáticas, principalmente: globulina fijadora de tiroxina, prealbúmina y albúmina fijadora de tiroxina; liberándose a los tejidos lentamente para volverse a almacenar en las células.

La secreción de las hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, en el que intervienen otras dos hormonas la TRH (secretada por el hipotálamo en el núcleo paraventricular) y la TSH (secretada por la hipófisis). La TRH estimula la secreción de TSH quien a su vez estimula la tiroides para que secrete las hormonas tiroideas, al alcanzar niveles altos de T3 y T4 a través de feedback negativo se disminuye la secreción hipotalámica evitándose así de un exceso hormonal. <sup>9</sup>

Existen diversas sustancias que inhiben la síntesis tiroidea, denominadas en conjunto bociógenas:

- Fármacos antitiroideos como el propiltiuracilo (PTU) y el metamizol que inhiben la organificación y la oxidación del yodo. Además, el PTU inhibe también la desyodación periférica de T4 a T3.
- El yodo administrado en altas dosis tras el uso de antitiroideos produce el efecto Wolff-Chaikoff, fenómeno de autorregulación que inhibe la organificación de forma temporal.
- Los corticoides inhiben el eje hipófisis – tiroides, la



**Figura 4.** Sistema de regulación hormonal

conversión periférica de T4 en T3 y disminuyen la concentración plasmática de TSH. <sup>10</sup>

Las hormonas tiroideas cumplen numerosas y muy variables funciones en el cuerpo humano: aumentan la transcripción de una gran cantidad de genes, aumentan la actividad metabólica celular, estimulan el crecimiento y el desarrollo cerebral, aumentan el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca; aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración, aumentan la motilidad digestiva, producen efectos excitadores sobre el sistema nervioso central, poseen efecto sobre la función muscular, sobre el sueño y sobre otras glándulas endocrinas como el páncreas (estimulando la secreción de insulina por incremento del metabolismo de la glucosa), las paratiroides (elevando las necesidades de PTH por activación de la formación de hueso) y suprarrenales (aumentando la secreción de corticoides por un incremento de la velocidad de desactivación hepática de estos); y también poseen efecto sobre la función sexual. <sup>11</sup>

La calcitonina, sintetizada por las células parafoliculares, disminuye la calcemia al inhibir la resorción ósea y estimular el depósito de calcio en los huesos. <sup>5</sup>

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides pueden ser inflamatorias, inmunológicas y tumorales, este trabajo se centrará en la patología neoplásica.

Las neoplasias tiroideas pueden ser benignas o malignas. Las benignas son los adenomas foliculares, patología relativamente frecuente que en general no es precursora de carcinoma.

Ante la aparición de un nódulo tiroideo solitario la posibilidad de una neoplasia está siempre presente, pero sólo el 5% de todos los nódulos es de estirpe maligna. <sup>11</sup> Existen criterios clínicos que orientan el diagnóstico más a causa neoplásica como por ejemplo que se trate de un nódulo solitario en vez de múltiple, que aparezca en pacientes jóvenes, en hombres, que exista antecedente de radioterapia cervicocraneal o que se trate de un nódulo frío (no capta yodo en las pruebas de imagen funcional).

Los tumores malignos de tiroides suponen el 1% de las neoplasias malignas y menos del 0,5% de las muertes por enfermedades tumorales. Es el cáncer endocrinológico más frecuente. Su pronóstico suele ser bueno cuando se trata de tumores diferenciados y detectados precozmente, ya que la mayoría son curables con cirugía. En cambio, el cáncer anaplásico tiene una evolución agresiva, respondiendo mal al tratamiento y por tanto con un mal pronóstico.

Según la histología podemos resumir la clasificación de tumores en los cuatro tipos fundamentales:

- Si derivan del epitelio folicular: carcinoma papilar (> 85% de los casos), carcinoma folicular (5-15% de los casos) y carcinoma anaplásico (<5% de los casos).
- Si derivan de las células C parafoliculares: carcinoma medular (5% de los casos) <sup>1</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de las neoplasias tiroideas<sup>7</sup>

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS TIROIDEAS	
<b>BENIGNAS</b>	
Adenomas de células epiteliales foliculares	
	Macrofoliulares (coloide)
	Normofolicular (simple)
	Microfolicular (fetal)
	Trabecular (embrionario)
	Variante de células Hürtle (oncocítico)
<b>MALIGNAS</b>	
Células foliculares epiteliales	
	Carcinoma papilar
	Papilares puros
	Variante folicular
	Variante esclerosante difusa
	Variante de células altas, células dendríticas
	Carcinoma folicular
	Mínimamente invasor
	Muy invasor
	Carcinoma de células de Hürtle (oncocítico)
	Carcinoma insular
	Carcinoma anaplásico
Células C parafooliculares	
	Cáncer medular de tiroides
Otras neoplasias malignas	
	Linfoma
	Sarcoma
	Metástasis
	Otras

Los carcinomas papilares son los más frecuentes representando el 85% del total de carcinomas. Su incidencia se encuentra al alza durante la última década, debido en parte a una mejora de su diagnóstico. Es más frecuente en la población comprendida entre los 25 y 50 años, suele debutar con una adenopatía cervical ya que con asiduidad se trata de un nódulo asintomático. Tiene un pronóstico excelente, con una supervivencia a los 10 años mayor del 95%. Los factores de los que depende el pronóstico son varios como la edad, el sexo, la afectación extratiroidea y las metástasis a distancia.<sup>1</sup>

Desde 1992 se ha incluido una nueva variante dentro del carcinoma papilar: el microcarcinoma papilar, es en este subtipo en el que se focalizará el desarrollo de este trabajo. La Organización Mundial de la Salud lo define como un tumor de menos de 10 milímetros de diámetro. En la mayoría de los casos se presenta como un hallazgo incidental, tanto en pruebas diagnósticas por imagen o en los resultados anatomopatológicos de piezas quirúrgicas, ambos llevados a cabo por otra indicación diferente a esta patología. Por norma, tiene un pronóstico excelente por lo que se ha considerado de curso indolente. Por otro lado están aquellos pacientes, pero a lo largo de estos últimos años se han recogido datos de casos en los que el microcarcinoma ha tenido una evolución agresiva, lo que ha llevado a una discrepancia entre los profesionales sobre su manejo terapéutico.<sup>12</sup>

## **CARCINOMA PAPILAR:**

### ***Epidemiología***

Los carcinomas papilares son los más frecuentes constituyendo en torno al 85% de todos los tumores tiroideos bien diferenciados. Su incidencia varía según la zona geográfica, la edad y el sexo.

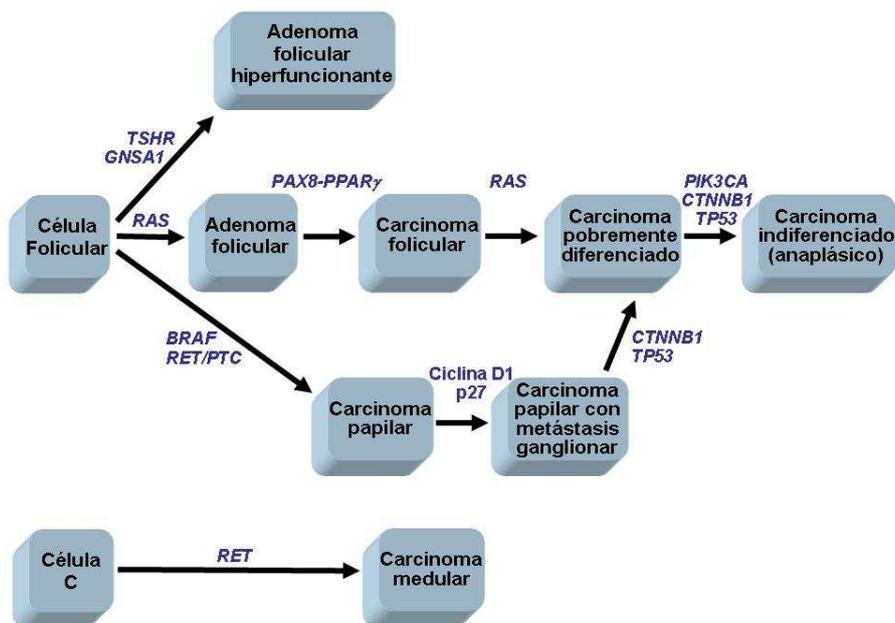
Es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Dentro de las mujeres la incidencia es más alta en mujeres asiáticas y menor en las de raza negra; y en los hombres la incidencia es mayor en la población caucásica y menor en la negra.<sup>11</sup> La edad media de aparición se sitúa en torno a los 25 – 50 años, con una presentación bimodal, dado que existe un pico entre la segunda y la tercera década y otro pico en la edad media. Se relaciona muy estrechamente con antecedentes de radiación craneocervical previa durante la infancia, la gran evidencia que apoya esta asociación causa-efecto es el accidente nuclear de Chernobyl, a partir del cual se ha podido observar el aumento de la incidencia de este tipo tumoral en la población juvenil.

Su aparición es más frecuente en áreas pobres en yodo, este hecho se explica fisiopatológicamente de la siguiente manera: al escasear el yodo, elemento principal de las hormonas tiroideas, la producción hormonal es insuficiente para las necesidades metabólicas lo que estimula la secreción de TSH. Esta hipersecreción crónica de TSH puede producir la estimulación de grupos celulares foliculares con capacidad de proliferación desregulada y autónoma con mecanismos defectuosos de reparación de DNA.<sup>13</sup>

La incidencia, que se había mantenido estable hasta 1990, se ha incrementado notablemente en estas últimas décadas.<sup>14</sup> Existen varias razones que lo justifican entre ellas una mejoría en las técnicas de diagnóstico, especialmente por imagen dado la mejora en la precisión de los ultrasonidos y también por la rentabilidad de la PAAF; que permiten una detección precoz y de tumores de menor tamaño, como el subtipo microcarcinoma. Pero no sólo ha aumentado la incidencia del microcarcinoma o de tumores de pequeño tamaño por una mejor detección (aunque suponen la mayoría de este incremento), sino que también ha aumentado la incidencia de todos los tumores papilares independientemente de su tamaño lo que sugiere la posibilidad de que exista además una influencia ambiental, como es la exposición a radiación ionizante, hasta ahora el único factor de riesgo ambiental establecido.<sup>11</sup> Otra razón es una mejor clasificación de las distintas variantes del carcinoma papilar, especialmente la variante folicular que previamente se diagnosticaba erróneamente, confundándose con un carcinoma folicular.

### **Etiopatogenia**

En la mayoría de los carcinomas papilares la carcinogénesis se debe a una activación de la vía MAP cinasa, ya que esta ruta es la encargada de la regulación de aspectos clave de la funcionalidad celular como la diferenciación, la proliferación y la migración a través de una cascada molecular. La activación se produce fundamentalmente por dos mecanismos diferentes: reordenamientos del gen RET y mutaciones del gen BRAF. También tiene cierta participación la mutación del gen RAS, pero ésta es más prevalente en el carcinoma folicular.<sup>15</sup>



**Figura 5.** Mecanismos genéticos de la carcinogénesis tiroidea

El gen RET se localiza en el cromosoma 10 y tras una inversión paracéntrica o una translocación recíproca con el cromosoma 17 se forman las proteínas RET/PTC presentes en el 20-40% de los carcinomas papilares y en los carcinomas originados tras la exposición a radiación ionizante este porcentaje es aún mayor.<sup>1</sup> Hasta la fecha se han identificado 8 tipos de reordenamientos de este gen. Este reordenamiento es más frecuente en las variantes bien diferenciadas como la clásica y en los microcarcinomas. Se ha hallado también en el carcinoma medular de tiroides y en el síndrome MEN2.<sup>16</sup> Aparece con mayor frecuencia en pacientes jóvenes.

La mutación de BRAF es la alteración genética más común en los carcinomas papilares (40-70%), esta mutación se produce en el cromosoma 7, en el exón 15. Dentro de esta mutación la sustitución del aminoácido valina por un glutamato V600E es la más frecuente apareciendo en más del 90% de las mutaciones. Dicha mutación está significativamente asociada a un peor pronóstico de la enfermedad (enfermedad metastásica y extensión extratiroidea) y a un aumento de la mortalidad.<sup>17</sup> Es más típica

su aparición en la edad adulta y la variante que mayor prevalencia de esta mutación posee es la de células altas.

Como se ha visto en la histología existen unas variantes que no siguen fielmente las características del carcinoma papilar clásico. En la siguiente tabla se recoge la frecuencia con la que las mutaciones que explican la patogenia de esta patología aparecen en las diferentes variantes histológicas:

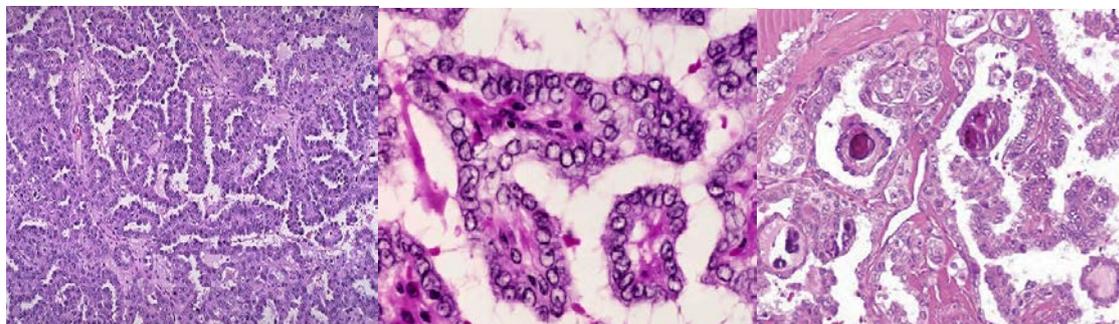
	Prevalencia	Mutación RAS	Mutación BRAF	Reordenamiento RET/PTC
Variante folicular	20%	45%	5%	5%
Variante oncocítica	1%		50%	Frecuentes
Variante esclerosante difusa	2%		0%	50%
Variante de células altas	10%		80%	A menudo
Variante sólida	3% adultos/ 30% infantil		-	80% edad pediátrica
Variante cribiforme-morular	0,20%		0%	Presente

**Tabla 2.** Prevalencia de las mutaciones oncogénicas en las distintas variantes de carcinoma papilar

### **Histología**

Existe cierta diversidad dentro de los carcinomas papilares ya que existen más de una docena de variantes histológicas. Pueden ser lesiones únicas o múltiples, encapsuladas o con bordes mal definidos, pueden contener zonas de fibrosis o calcificación y a menudo son quísticas.

Histológicamente se trata de un cáncer bien diferenciado de tiroides caracterizado por focos de papilas con un eje fibrovascular formado por células bien diferenciadas cuyos núcleos son la clave principal para el diagnóstico ya que es típica la imagen de un núcleo ópticamente vacío conocido como vidrio esmerilado o con ojo de la huérfana Annie y con pseudoinclusiones, que son invaginaciones del citoplasma al núcleo. La presencia de cuerpos de psamoma también es típica y sugestiva de este tipo de carcinoma ya que prácticamente son patognomónicos, consisten en estructuras con calcificaciones concéntricas en el eje papilar.<sup>1</sup>



**Figura 6.** Carcinoma papilar **Figura 7.** Núcleo en vidrio esmerilado **Figura 8.** Cuerpos de psamoma

Dentro de las variantes papilares la más frecuente es la variante folicular, representando el 20% del total. Su incidencia ha aumentado significativamente en las

últimas décadas, probablemente debido a una mejor clasificación. Posee las características nucleares típicas, pero con una arquitectura semejante a la del carcinoma folicular y por lo tanto con ausencia de papilas. Con frecuencia aparece como una lesión encapsulada, lo que se traduce como una menor extensión extratiroidea y mejor pronóstico.

La variante oncocítica se caracteriza por citoplasma eosinófilo granular abundante (tipo Hürtle) y núcleos típicos del papilar clásico. El pronóstico es similar al carcinoma clásico.

La variante esclerosante difusa no muestra una masa predominante, sino que infiltra difusamente la glándula, con una abundante infiltración linfocítica y numerosos cuerpos de psamoma. Presenta una fibrosis densa con frecuente metaplasia escamosa. Aparecen metástasis ganglionares en el 80% de los casos, pero la tasa de supervivencia es muy alta.

En la variante de células altas, la altura de las células es tres veces su ancho. Por norma general afecta a pacientes de edad más avanzada, con un tamaño tumoral mayor que la variante clásica y con mayor afectación extratiroidea y metastásica.

La variante sólida se caracteriza por un patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular que afecta a más del 50% del tumor. Afecta principalmente a la población joven.

La variante cribiforme molecular está bien delimitada, encapsulada, combinando patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular con mórulas escamoides. El coloide suele estar ausente y los cuerpos de psamoma son poco frecuentes. Se asocia a poliposis adenomatosa familiar.

Inmunohistoquímicamente estos carcinomas son reactivos para citoqueratinas, tiroglobulinas y TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) y negativos para sinaptofisina y cromogranina.

### ***Clínica***

Hace unos años, la presentación clásica de la mayoría de los carcinomas era un nódulo tiroideo asintomático, aunque como primera manifestación de la patología podía ser la aparición de una adenopatía cervical<sup>1</sup>, siendo ésta la primera manifestación en aproximadamente un tercio de los casos.<sup>16</sup> En la actualidad la detección de un gran número de los nódulos suele ser un hallazgo incidental en los estudios de imagen por otras razones.<sup>18</sup> Aunque la mayoría de los casos la patología es asintomática, en estados ya muy avanzados de la enfermedad es posible que se manifieste con ronquera (por compresión del nervio laríngeo recurrente), disfagia, tos o disnea.

La presentación clínica, ya sea por una masa tiroidea, un hallazgo en la exploración física o un hallazgo incidental en las pruebas de imagen es indiferente, es

decir, no ha demostrado tener relación significativa; para el pronóstico de la enfermedad.<sup>19</sup>

Raramente produce alteración en la secreción de hormonas tiroideas, por lo que los pacientes no presentarán síntomas de hiperfunción ni de hipofunción tiroidea.

Lo más común es que aparezcan dos o más focos de carcinoma dentro de la glándula lo que ha llevado a dos corrientes de pensamiento. La primera cree que esta multifocalidad corresponde a un tumor primario con metástasis intraglandulares. La segunda corriente, y en la actualidad la más aprobada, aunque todavía no se ha completado su demostración científica; apoya la teoría de la aparición simultánea de los distintos focos tumorales surgidos por clones independientes.<sup>20</sup> La existencia de múltiples focos aumenta el riesgo de que el carcinoma se haya originado también en el otro lóbulo de la glándula, lo que se conoce como bilateralidad.

La evolución del proceso es lenta, pero el carcinoma puede llegar a extenderse a través de la cápsula tiroidea invadiendo estructuras vecinas del cuello hasta en un 15% de los casos.<sup>16</sup>

Las metástasis ganglionares son muy frecuentes, por ello es típico que existan en el momento del diagnóstico. En ocasiones se trata del síntoma de alarma que evidencia la enfermedad y en otros casos es tras la cirugía con disección linfática cuando el anatomopatólogo descubre metástasis microscópicas. La aparición de metástasis linfáticas se ve favorecida por la multifocalidad, bilateralidad y la invasión extratiroidea.<sup>21</sup>

La diseminación hematológica es bastante infrecuente, lo típico es la diseminación linfática, pero cuando ésta se produce las metástasis se localizan más comúnmente en pulmón y después en hueso, pudiendo en casos muy excepcionales ser ésta la presentación clínica: una masa pulmonar o un dolor óseo.

El pronóstico del carcinoma papilar suele ser favorable con una supervivencia mayor del 90% a los 10 años y en la mayoría la cirugía consigue ser curativa, pero existen casos con un pronóstico adverso, con metástasis ganglionares, recurrencia y aumento de la mortalidad. Los casos con peor pronóstico suelen ser aquellos que presentan las características que suscitan mayor agresividad como la edad mayor de 45 años, presencia de mutación BRAF<sup>V600E</sup>, multifocalidad, bilateralidad, invasión extratiroidea.

## **MICROCARCINOMA PAPILAR**

En 1948, *Wozencraft et al*<sup>22</sup> introdujeron el término “carcinoma oculto de tiroides”, haciendo referencia a la aparición de metástasis de cáncer de tiroides en los ganglios linfáticos de pacientes sin patología palpable. De esta manera se ponía fin al concepto de tejido tiroideo aberrante descrito por *Schrager*<sup>23</sup> en 1906. La mejora de las técnicas de diagnóstico peroperatorio, fundamentalmente la ecografía y la PAAF, permitieron el diagnóstico de esas lesiones no palpables que inicialmente se denominaron como “carcinoma oculto de tiroides” y de manera arbitraria se decidió el tamaño de 1.0 cm o menos para definir ese cáncer papilar que inicialmente fue definido como oculto, y de esta manera sustituir esta denominación por la de Microcarcinoma Papilar de Tiroides (MCPT), el cual, representa en la actualidad la variante histológica más frecuente del carcinoma papilar y que finalmente fue definido en 1992 por la Organización Mundial de la Salud como aquel carcinoma papilar cuyo tamaño es inferior a 1 centímetro.

### ***Epidemiología***

Se trata del subgrupo que más rápidamente está aumentando su incidencia en los últimos años, pero la razón de este incremento no está del todo claro. Su hallazgo es muy habitual en las autopsias de la población general<sup>24, 25</sup> y también es muy frecuente su hallazgo incidental tras un estudio minucioso de las piezas de tiroides resecadas quirúrgicamente en tiroidectomías realizadas por patología benigna<sup>16</sup>, es por ello una de las razones por las cuales su diagnóstico está en alza, como ya se ha comentado anteriormente. Este incremento también se ve favorecido por el aumento de la sensibilidad de las pruebas de imagen, especialmente los ultrasonidos, asociados a la punción por aspiración de aguja fina.

Aproximadamente un 50% de los nuevos casos anuales que se producen de carcinoma papilar de tiroides se tratan de microcarcinomas.<sup>26</sup> En Estados Unidos su incidencia es de 1 caso cada 100000 habitantes al año. Este dato es aún mayor en las autopsias realizadas, variando su hallazgo desde un 1.7 a un 35.6%.<sup>18, 27</sup> En el estudio anatomopatológico de las glándulas tiroideas extirpadas por patología benigna la incidencia del microcarcinoma oscila entre un 3-17%, este hallazgo también se ha visto aumentado en las últimas décadas pudiendo explicarse en parte, pero no únicamente; por un aumento del número de cortes histológicos de la glándula realizados por el anatomopatólogo.<sup>26, 28</sup>

A partir de empezar este minucioso estudio por parte de los Servicios de Anatomía Patológica de las piezas de tiroidectomías se ha visto una asociación bastante significativa de la patología benigna con la presencia de microcarcinomas.<sup>27, 29</sup> En el estudio de *Slijepcevic et al*<sup>28</sup> se analizan diferentes patologías tiroideas benignas y su asociación al microcarcinoma llegando a las siguientes conclusiones:

- La tiroiditis de Hashimoto se asocia significativamente a la aparición de microcarcinomas. Probablemente el hecho de un aumento de la frecuencia de microcarcinomas en pacientes con esta patología pueda justificarse como resultado de la influencia de la inflamación crónica del tejido y por la presencia

continua de niveles altos de TSH que estimulan de forma permanente grupos de células foliculares.

- Pese a que la prevalencia de microcarcinomas en el bocio multinodular y en tumores benignos de tiroides es alta, en torno a un 16% en ambas; y mayor que en los tiroides normales, el resultado de su asociación no es estadísticamente significativo por lo que no se puede asumir una relación entre dichas enfermedades. Esta mayor prevalencia se ha recogido también en diversa bibliografía.
- Se ha observado que niveles bajos de TSH en situaciones de hipertiroidismo primario se correlacionan con menos riesgo a desarrollar neoplasias malignas de tiroides, demostrando estadísticamente que existe un “efecto protector” en aquellos pacientes que padecen enfermedad de Graves, un nódulo tiroideo solitario hiperfuncionante o un bocio multinodular tóxico (enfermedad de Plummer) ya que se asocia a una frecuencia más baja de microcarcinomas.<sup>30</sup>

Como el resto de la patología tiroidea, la frecuencia de microcarcinomas diagnósticados clínicamente es mucho mayor en mujeres (70-80%) que en varones (30-20%)<sup>29,31</sup>, con una ratio 4,85:1<sup>16</sup>. Por el contrario, esta diferencia de prevalencia entre sexos no se evidencia en los microcarcinomas detectados en las autopsias, apareciendo en ambos sexos prácticamente por igual. De esta manera se origina una nueva teoría, el posible papel que pueden jugar las hormonas sexuales, concretamente los estrógenos, en el hecho de que los microcarcinomas sean clínicamente evidenciables, ya que en los casos en los que no son un incidentaloma en las autopsias también son más frecuentes en mujeres que en varones. También nace la hipótesis del papel de los estrógenos en el desarrollo de carcinomas papilares de tiroides a partir de microcarcinomas, ya que sí que éstos son mucho más frecuentes en las mujeres que en los hombres.

La edad media de presentación es de 47,4 años.<sup>26,29</sup> Es habitual la división de esta población en dos grupos: los menores de 45 años y los mayores de 45 años, por la implicación pronóstica que de ello deriva ya que un factor de riesgo para una evolución más agresiva de la enfermedad son los pacientes de más de 45 años. Por los estudios revisados no se aprecia gran diferencia de la incidencia entre ambos grupos de edades.

Como bien es conocido, la obesidad es un factor de riesgo para múltiples patologías. Recientes estudios epidemiológicos han obtenido resultados positivos para la asociación entre la obesidad y la incidencia de cáncer utilizando el índice de masa corporal, entre los cánceres estudiados se encuentra el de tiroides. Varios estudios han demostrado que los pacientes con un alto índice de masa corporal tienen un mayor riesgo de carcinoma papilar y de microcarcinoma.<sup>32</sup>

### **Etiopatogenia**

Al igual que en los carcinomas papilares la carcinogénesis del microcarcinoma se fundamenta en la activación patológica de la ruta MAPcinasa, esta activación, como ya se ha explicado en el apartado de carcinoma papilar; se debe fundamentalmente a dos mecanismos: la mutación del gen BRAF y los reordenamientos del gen RET.

La mutación de BRAF más frecuente es la V600E y aparece aproximadamente en un 70% de los microcarcinomas diagnosticados. Según el estudio de Guan *et al* se cree que la dieta rica en yodo incrementa la prevalencia de esta mutación BRAF<sup>V600E</sup>.<sup>33</sup> Se ha visto que esta mutación es más frecuente en los pacientes mayores de 45 años y en el género masculino. Mientras que en el carcinoma papilar esta mutación tiene un alto valor pronóstico<sup>34, 35, 36</sup> ya que se asocia a una evolución más agresiva con afectación extratiroidea, multifocalidad y metástasis linfáticas, en el microcarcinoma el hecho de que esta mutación sea un marcador pronóstico no está del todo claro. Muchos estudios<sup>37, 38</sup> sí que apuntan a resultados similares al carcinoma papilar encontrando una asociación entre su presencia y una evolución agresiva con afectación extratiroidea, multifocalidad y metástasis linfáticas; pero estudios como el de Choi *et al* no obtuvieron resultados estadísticamente significativos y consideran que la mutación BRAF<sup>V600E</sup> no se asocia con factores pronósticos en el microcarcinoma papilar de tiroides abriendo un gran debate y también amplias posibilidades de investigación.<sup>17</sup>

El reordenamiento del gen RET muy frecuente en el carcinoma papilar, es especialmente típico en el microcarcinoma (apareciendo en aproximadamente el 52% de los casos), surgiendo la proteína aberrante RET/PTC. Existen 8 tipos diferentes de reordenamientos y no se asocian a peor pronóstico, excepto el que genera la proteína RET/PTC3 que conlleva una evolución más agresiva.<sup>39</sup> Aparece con mayor frecuencia en aquellos tumores surgidos tras la exposición a radiación ionizante y en pacientes jóvenes.

Una vez que ocurren estas alteraciones genéticas y se genera el clon tumoral puede producirse una sobreexpresión de la ciclina D1, que no aparece en las células foliculares normales; lo que conlleva una evolución más agresiva del tumor produciendo metástasis ganglionares. Se ha observado esta sobreexpresión en el 90% de los microcarcinomas con metástasis ganglionares.

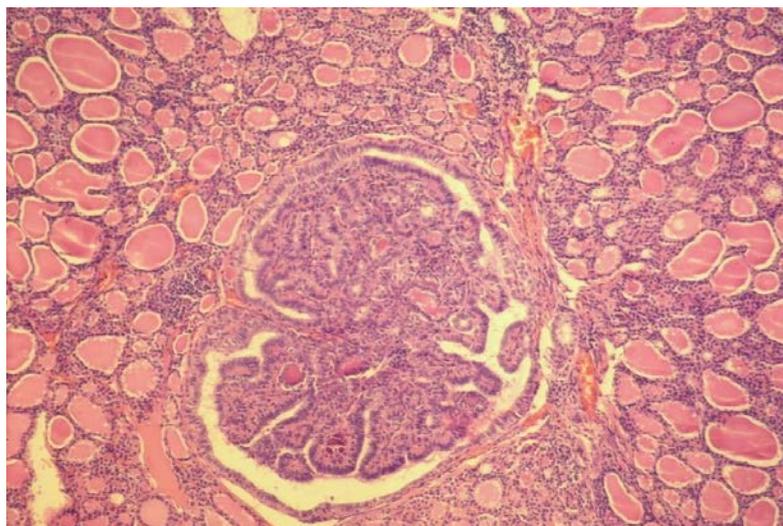
Una de las causas claras para desarrollar un microcarcinoma papilar de tiroides que se ha evidenciado científicamente ha sido la exposición previa a radiación ionizante en la zona craneocervical especialmente durante la infancia<sup>39, 40</sup>, siendo la edad precoz de exposición un importante efecto modificador para desarrollar la neoplasia. Este hecho fue primero contrastado en las autopsias de los habitantes de Chernobyl, pero también se ha ido observando en pacientes que se han sometido a radioterapia de la médula espinal a nivel cervical o para tratar el cáncer de mama<sup>41</sup>. Se ha observado que también la ingesta escasa de yodo favorece su aparición por una mayor estimulación del tejido tiroideo por parte de la TSH.

### **Histología**

La mayoría de los microcarcinomas, 65-99%, son de estirpe papilar.<sup>39</sup> El microcarcinoma papilar es considerado por sí mismo una de las numerosas variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides siendo su característica principal su tamaño: menor de 1 centímetro. Actualmente es la variante más frecuente, con mayor prevalencia y con un mayor aumento de su incidencia en las últimas dos décadas.

Se ha descrito que los microcarcinomas más pequeños suelen caracterizarse por un patrón folicular y es a lo largo de su crecimiento cuando van conformando la arquitectura papilar.

Histológicamente se caracteriza por los mismos hallazgos que el carcinoma papilar: se trata de una neoplasia bien diferenciada con focos de papilas conformadas por un eje fibrovascular tapizado por células foliculares patológicas. Los núcleos de estas células poseen unas características muy típicas: se encuentran ópticamente vacíos, lo que se conoce como núcleo en vidrio esmerilado o con ojo de la huérfana Annie. Otra característica nuclear frecuente son las inclusiones citoplasmáticas. Uno de los datos prácticamente patognomónico de esta enfermedad es la presencia de cuerpos de psamoma, calcificaciones concéntricas en el parénquima tiroideo.<sup>1</sup>



**Figura 9.** Imagen histológica de un microcarcinoma papilar

Los tumores esclerosantes no encapsulados son los más frecuentes, representando el 45-75% de los microcarcinomas. La prevalencia de los tumores no encapsulados desciende cuando el tamaño de la lesión aumenta, por eso en los microcarcinomas de más de 5 mm es más frecuente que se trate de tumores encapsulados; al contrario, la frecuencia de tumores esclerosantes aumenta directamente proporcional al tamaño del tumor, como también lo hacen la presencia de cuerpos de psamoma y las inclusiones nucleares.<sup>41</sup> Este cambio que se produce en las prevalencias histológicas según el aumento del tamaño del microcarcinoma ha llevado a una corriente de autores a proponer la hipótesis de que los microcarcinomas nacen como tumores no esclerosantes que a medida que transcurre el tiempo de evolución y

van creciendo se produce una fibrosis intersticial que lo convierte en un tumor esclerosante. Todo ello podría tratarse de un mecanismo de defensa para evitar la evolución del tumor.<sup>39</sup>

### ***Clínica***

El microcarcinoma como tal, principalmente por su propia definición, menor de 1 cm, suele ser un hallazgo incidental en las piezas de tiroidectomías llevadas a cabo por patología benigna, o en las autopsias; y no suele tener expresión clínica.

La mayoría de los microcarcinomas que no son sospechados clínicamente nunca progresan a una enfermedad clínicamente evidenciable.<sup>29</sup>

El hecho de la presencia de este foco tumoral menor de 10 mm no con lleva una alteración en la secreción de las hormonas tiroideas, por lo que no hay clínica ni de hipertiroidismo ni de hipotiroidismo.

Los microcarcinomas no incidentales, que son los que realmente nos preocupan, se manifiestan clínicamente como nódulos tiroideos palpables, la gran mayoría asintomáticos, o se expresan inicialmente por metástasis en ganglios cervicales regionales. *Mehanna et al*<sup>42</sup> proponen en las conclusiones de su metaanálisis añadir dentro de los no incidentales, un grupo de MCPT denominado microcarcinoma papilar de tiroides no incidental “radiológico” que abarcaría aquellos casos no detectados clínicamente pero si a través de una exploración radiológica típicamente no dirigida hacia la patología tiroidea, como es el estudio de los troncos supraaórticos o la columna cervical. En aproximadamente un 10% de los casos se diagnostican por el aumento de tamaño de un ganglio comprometido por metástasis. En el estudio de *Monteros et al*<sup>43</sup> el 66,6% de los microcarcinomas no incidentales presentaron expresión metastásica ganglionar en su diagnóstico; por lo que, ante una glándula normal a la palpación, pero con adenopatías patológicas cabe sospechar un microcarcinoma. El hecho de este compromiso ganglionar se asocia a multifocalidad de la lesión, infiltración extratiroidea y recurrencia de la enfermedad, es decir a una evolución más agresiva.

La obesidad se ha relacionado con el desarrollo de numerosos cánceres. El estudio de *Liu et al*<sup>32</sup> ha sido el primero en demostrar la relación entre un alto índice de masa corporal y las características clinicopatológicas del microcarcinoma, demostrando un mayor riesgo de invasión extratiroidea y un estadio TNM más avanzado en aquellos pacientes con un alto IMC que en los que tienen un IMC normal. Una de las posibles explicaciones a este suceso es el cambio hormonal que se produce en la obesidad, principalmente de insulina, leptina, adiponectina y TSH. Por lo que un buen control de la obesidad podría jugar un importante papel a la hora de evitar una evolución agresiva de la enfermedad.

	CARCINOMA PAPILAR	MICROCARCINOMA
Edad media diagnóstico	47,5	42,6
Sexo predominante	Femenino	Femenino
Multifocalidad	46,90%	33,70%
Invasión extratiroidea	29,60%	7,40%
Metástasis linfáticas cervicales	37,80%	15,80%
Mutación BRAF	40 - 70%	60%

**Tabla 3.** Diferencias entre las características clinicopatológicas del CPT y el MCPT.<sup>29</sup>

### Pronóstico

Tradicionalmente se ha considerado al microcarcinoma como una entidad de comportamiento benigno y aunque el pronóstico de la gran mayoría de los microcarcinomas papilares es favorable, existen diferentes características clínicas que nos indican una posible evolución más agresiva y que debemos tener en cuenta a la hora del tratamiento, concretamente durante la cirugía ya que es posible que el paciente se beneficie de una linfadenectomía cervical profiláctica que mejore el pronóstico tanto a nivel de recurrencia en un futuro como de metástasis ganglionar. Estos parámetros clínicos aplicables al carcinoma papilar de tiroides clásico son: género masculino, edad superior a 45 años, tamaño tumoral mayor de 5 mm, invasión extratiroidea, carcinoma bilateral, multifocalidad, metástasis linfáticas y presencia de la mutación BRAF<sup>V600E</sup>.<sup>19</sup> De todos estos factores, los que más peso tienen en el pronóstico son la multifocalidad y las metástasis ganglionares.

En este apartado manejaremos el metaanálisis de *Mehanna et al*<sup>42</sup> así como los distintos estudios que este engloba a la hora de analizar la recurrencia y el pronóstico. Este metaanálisis para estudiar el pronóstico de esta entidad distingue dos subgrupos, el microcarcinoma incidental y el no incidental.

**Tabla 4.** Diferencias en características clínicas y resultados entre microcarcinoma incidental y no incidental.

	Incidental	Nonincidental	P Values
Clinical Characteristic			
N	854	2669	
Mean age (y), mean (so)	47.2 (4.51)	49.2 (6.62)	.539
Follow-up period (mo), mean (so)	67.4 (14.98)	74.3 (23.90)	.364
Number of females/total (%)	735/854 (86.1)	2278/2669 (85.4%)	.655
Tumor size, mm, mean (so)	4.6 (2.24)	6.9 (2.37)	<.001
Subjects with multifocal tumors (%) <sup>a</sup>	135/728 (18.5)	416/1401 (29.7%)	<.001
Subjects with LN metastases (%) <sup>a</sup> (on postoperative histology)	19/739 (2.6)	739/2460 (30.0%)	<.001
Subjects treated by total or near-total thythyroidectomy (%) <sup>a</sup>	362/716 (50.6)	1578/2656 (59.4%)	<.001
Subjects with treated with RAI (%) <sup>a</sup>	204/620 (32.9)	654/1388 (47.1%)	<.001
Subjects with TSH suppression (%) <sup>a</sup>	441/547 (80.0)	1000/1031 (97.0%)	<.001
Outcomes			
Overall recurrence	4/854 (0.0%) <sup>a</sup>	173/2669 (7.9%) <sup>a</sup>	.001
Recurrences in LN	4/854 (0.0%) <sup>a</sup>	122/2460 (6.0%) <sup>a</sup>	<.001
Mortality	0/854 (0.0%) <sup>a</sup>	17/2669 (0.1%) <sup>a</sup>	.020

Abbreviations: LN, lymph nodes; RAI, radioiodine.

Patient summaries are weighted by cohort size.

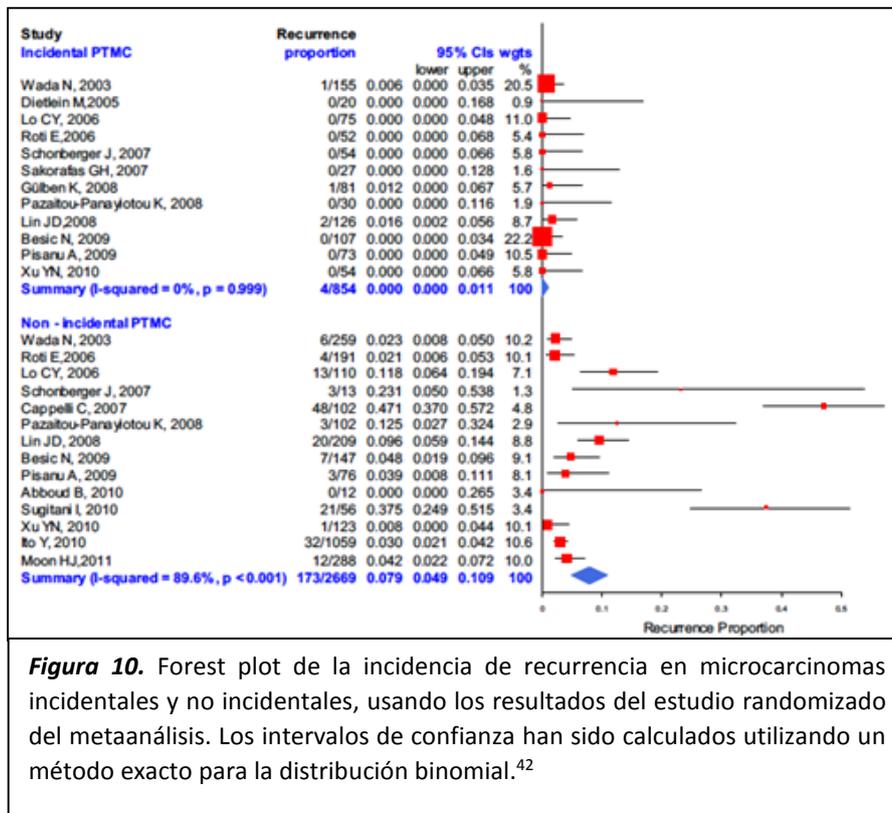
<sup>a</sup> Percentage summaries are inverse variance weighted derived from the random effects meta-analysis.

**Tabla 5.** Características de cohorte para incluir los estudios en el metaanálisis.

Study	Year	Country	Cohort Size	No. of Incidental Cases	Mean Age	Male/Female	Mean Tumor Size, mm	LN Mets, %	Treated With TT/NT, %	Treated With RIA, %	F/U
Wada (37)	2003	Japan	414	155	np	41/373	np	43	8/0	0	58
Lo (7)	2006	China	185	75	45	37/148	5.0	21	63/8	29	98
Roti (38)	2006	Italy	243	52	52	46/197	6.0	13	92/8	97	52
Schonberger (39)	2007	Germany	67	54	52	19/48	7.0	15	63/30	72	56
Pazaitou (40)	2008	Greece	54	30	np	8/46	np	44	np	np	59
Lin (13)	2008	Taiwan	335	126	43	51/284	np	np	57	np	91
Besic (41)	2009	Slovenia	254	107	47	42/212	np	23	84	48	56
Pisanu (42)	2009	France	149	73	np	23/126	np	11	88/0	84	65
Xu (43)	2010	China	177	54	np	26/151	np	29	70	0	60
Dietlein (44)	2005	Germany	20	20	49	12/143	<5 5, ≥5, 15	5	0/25	100	65
Sakorafas (45)	2007	Greece	27	27	45	8/19	4.4	0	100	74	54
Gülben (46)	2008	Turkey	81	81	37	15/66	6.0	12	80/0	37	83
Cappelli (26)	2007	Italy	102	0	55	40/62	7.8	24	100/0	100	102
Abboud (47)	2010	Lebanon	12	0	32	2/10	7.5	100	100	100	60
Sugitani (17)	2010	Japan	56	0	56	28/28	<5 23, ≥5, 33	100	20/80	0	132
Ito (37)	2010	Japan	1059	0	52	95/964	np	14	41	np	76
Moon (48)	2011	Korea	288	0	46	26/262	6.2	34	62/0	40	72

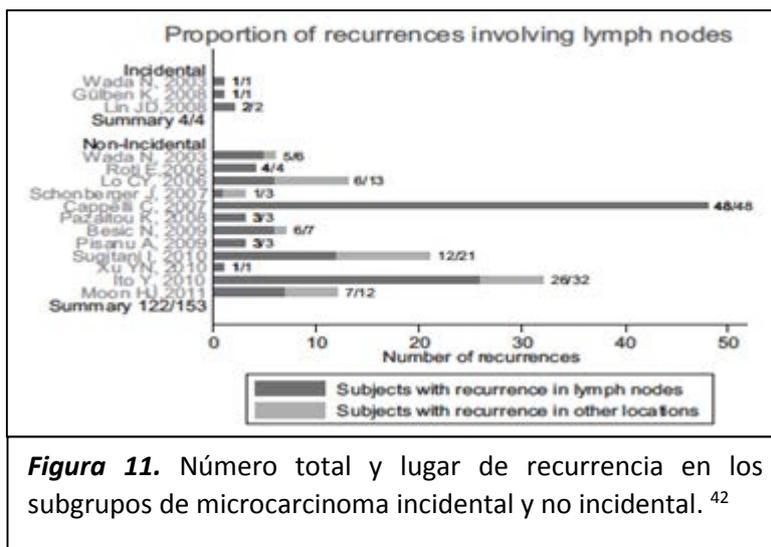
Abbreviations: LN mets, lymph node metastasis detected on histological examination of operative specimen; TT, total thyroidectomy; NT, near-total thyroidectomy; RIA, radioiodine ablation; F/U, follow-up, mean months; np, not provided.  
All studies were general, hospital-based, retrospective cohorts.

La recurrencia continúa representando uno de los principales retos y problemas en el microcarcinoma. En el metaanálisis de *Mehanna et al*<sup>42</sup> la media de recurrencia para los pacientes con MCPT fue de un 3% objetivándose una clara diferencia entre ambos grupos, siendo esta significativamente menor en el grupo de MCPT incidental.



**Figura 10.** Forest plot de la incidencia de recurrencia en microcarcinomas incidentales y no incidentales, usando los resultados del estudio randomizado del metaanálisis. Los intervalos de confianza han sido calculados utilizando un método exacto para la distribución binomial.<sup>42</sup>

En este estudio, las cuatro recurrencias en el grupo de MCPT incidental afectaron a los ganglios linfáticos mientras que en el no incidental, los ganglios se vieron afectados en un 80%.



**Figura 11.** Número total y lugar de recurrencia en los subgrupos de microcarcinoma incidental y no incidental. <sup>42</sup>

- Multifocalidad:

La presencia de dos o más focos tumorales en la glándula se encuentra en aproximadamente el 20-40% de los microcarcinomas cuando son diagnosticados o estudiados en la pieza quirúrgica en el Servicio de Anatomía Patológica, llegando hasta el 47% cuando se detecta en autopsias. En el estudio de *Mehanna et al*<sup>42</sup>, la media de incidencia de multifocalidad fue de 26.1% y fue significativamente mayor en el grupo de MCPT no incidental. Por lo general uno de los focos suele ser de mayor tamaño que el resto, abriendo el debate sobre si se tratan de metástasis intraglandulares o diferentes focos tumorales aparecidos simultáneamente. En el estudio de *So et al* se obtiene como resultado un 63,9% con un único foco tumoral, un 21,3% con dos focos y un 14,8% con tres o más focos. Este estudio también observó que la aparición de dos o más focos es mayor en las glándulas cuyo tumor primario es mayor de 0,5 cm, aunque el tamaño del tumor no se ha demostrado como un factor predictivo de la multifocalidad. A día de hoy no se ha descrito ningún factor con capacidad pronóstica para la multifocalidad, excepto la hiperplasia nodular con la que sí se ha visto que existe una relación significativa. Esta multifocalidad se asocia aun mayor riesgo de metástasis ganglionares, a un mayor riesgo de extensión extratiroidea y no queda claro si también se asocia a una mayor recurrencia de la enfermedad o no. <sup>20,21,29,31</sup>

- Bilateralidad:

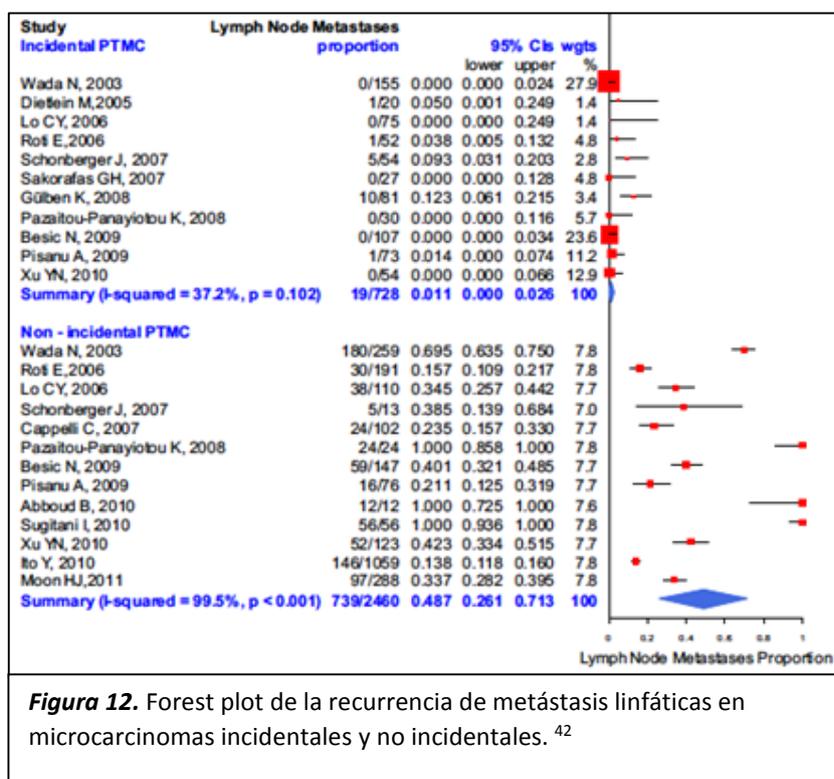
Aproximadamente el 23% de los microcarcinomas desarrollan otro foco tumoral en el lóbulo contrario, cuantos más focos tumorales haya dentro de un mismo lóbulo habrá más riesgo de presentar afectación bilateral. Mientras que el tamaño tumoral no se ha podido demostrar como factor de riesgo para la afectación simultánea de ambos lóbulos, la hiperplasia nodular sí. <sup>20,26</sup>

- Invasión extratiroidea:

Se ha observado hasta en el 30% de los pacientes afectando al músculo esternocleidomastoideo, y a los tejidos adyacentes, y en menor medida puede invadir estructuras como el nervio laríngeo recurrente, el esófago, la tráquea, la vena yugular y el tejido blando subcutáneo.<sup>44,45</sup>

- Metástasis linfáticas cervicales:

Aunque es infrecuente que un microcarcinoma desarrolle metástasis linfáticas, es una de las manifestaciones clínicas típicas junto con la presencia de un nódulo tiroideo en los microcarcinomas no incidentales. Los microcarcinomas no incidentales tienen mayor riesgo de metástasis en el momento del diagnóstico<sup>42</sup>. La presencia de metástasis linfáticas es un factor de mal pronóstico para la evolución de la enfermedad, pero a su vez el resto de factores de mal pronóstico son los mismos factores de riesgo para desarrollar metástasis linfáticas cervicales, especialmente la multifocalidad, la bilateralidad y la invasión extratiroidea. De entre los diversos estudios que analizan este hecho<sup>21, 29,39</sup>, se ha observado que su presencia oscila entre un 5,5 a un 30%. Su detección es fundamental ya que, en el tratamiento, la disección linfática es una de las decisiones más relevantes. Es típico el hallazgo de una adenopatía de tipo quístico compatible con metástasis de origen de un foco de microcarcinoma.



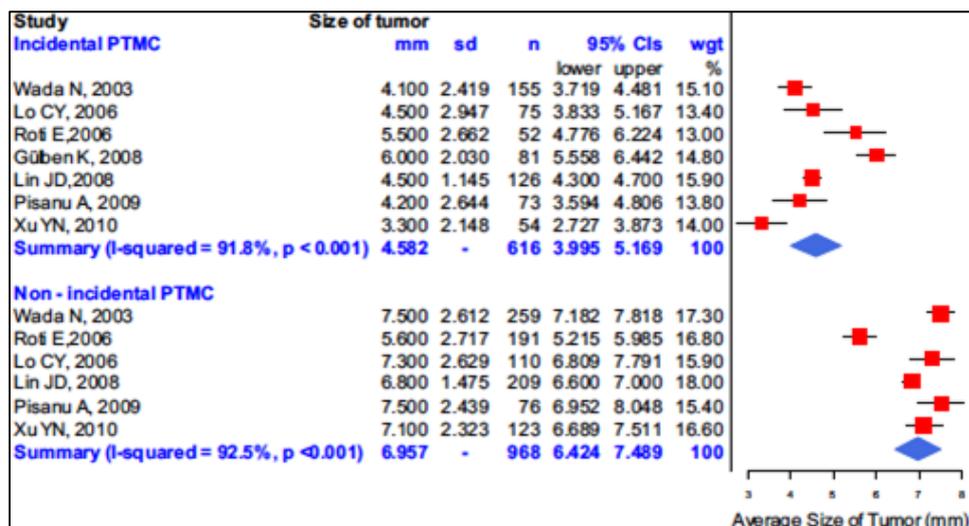
**Figura 12.** Forest plot de la recurrencia de metástasis linfáticas en microcarcinomas incidentales y no incidentales.<sup>42</sup>

- Mutación BRAF<sup>V600E</sup>:

Como ya se vio en el apartado de etiopatogenia, la mutación BRAF<sup>V600E</sup> presente en aproximadamente el 60% de los carcinomas papilares confiere un peor pronóstico ya que se asocia con un incremento de la mortalidad por mayor enfermedad metastásica y extensión extratiroidea.<sup>34,35,36</sup> En cambio, en el microcarcinoma el significado de esta mutación, presente también en aproximadamente el 60% (incidencia mayor en áreas ricas en ingesta de yodo y menor en las de ingesta pobre), no queda del todo esclarecido, hay estudios que sí que demuestran su relación y otros que no.<sup>17,18,21,37,38</sup>

- Tamaño tumoral:

En el estudio de *Wang et al*<sup>14</sup> se dividieron los pacientes en dos grupos con el punto de corte en 0.5 cm. El grupo con un tamaño tumoral superior a 0.5 cm ha demostrado ser el grupo de riesgo por una evolución más agresiva ya que se observaron diferencias significativas entre la aparición de extensión extratiroidea, multifocalidad, metástasis linfáticas, intensidad de expresión de Ki67 (proteína de unión al DNA que se sobreexpresa en células con alto índice mitótico, es decir, células en constante proliferación). En el metaanálisis de *Mehanna et al*<sup>42</sup> el tamaño medio de la lesión fue de 5.7mm y se encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño de la lesión que fue menor en el grupo de MCPT incidental frente al no incidental. Como muchas de las características tumorales que marcan el pronóstico del microcarcinoma no se pueden saber antes de la exéresis de la glándula, conocer el tamaño tumoral con ultrasonografía se ha convertido en una herramienta útil para deducir el posible comportamiento.



**Figura 13.** Forest plot del tamaño del microcarcinoma según sea incidental o no incidental.<sup>42</sup>

- Edad:

El trabajo de *Ito et al*<sup>67</sup> demuestra que la progresión de la enfermedad en los pacientes con MCPT sometidos a observación como opción terapéutica tiene influencia en la progresión del tumor de manera que esta fue menor en los pacientes de mayor edad y en el análisis multivariable, los pacientes jóvenes aparecen como factor independiente de progresión de la enfermedad.

**Clasificación TNM y escalas de riesgo:**

Como en el resto de cánceres la estadificación según el TNM también se puede aplicar en el cáncer de tiroides para poder elegir la mejor opción terapéutica de acuerdo con el pronóstico, pero en el caso del carcinoma papilar la implicación de la extensión extratiroidea y de las metástasis ganglionares tiene una carga diferente en el pronóstico, por lo que se han desarrollado otras escalas pronósticas tomando las variables más significativas.<sup>44</sup>

**Tabla 6.** Clasificación TNM para el cáncer diferenciado de tiroides.

T1	Diámetro tumoral menor o igual a 2 centímetros	
T2	Diámetro tumoral primario entre más de 2 y 4 centímetros	
T3	Diámetro tumoral primario mayor de 4 cm limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea mínima	
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la cápsula tiroidea invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, traquea, esófago o el nervio laríngeo recurrente	
T4b	Tumor invade fascia prevertebral, o la arteria carotídea o los vasos mediastinales	
TX	Tamaño no determinado sin extensión extratiroidea	
N0	Sin invasión ganglionar	
N1a	Metástasis al nivel VI (cadenas ganglionares pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeas)	
N1b	Metástasis a cadenas ganglionares cervicales unilateral, bilaterales o contralaterales o mediastinales superiores	
NX	No se evaluaron durante la cirugía	
M1	Metástasis a distancia	
Mx	Metástasis a distancia no evaluadas	
<b>ESTADO</b>	<b>MENORES DE 45 AÑOS</b>	<b>DE 45 AÑOS O MAYORES</b>
I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
III		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N1a, M0
IVa		T4A, N0, M0
		T4A, N1A, M0
		T1, N1B, M0
		T2, N1B, M0
		T4A, N1B, M0
IVB		T4B, Cualquier N, M0
IVC		Cualquier T, Cualquier N, M1

Estos índices pronósticos dividen a los pacientes en dos grupos: de alto y de bajo riesgo. Existen un total de 17 escalas diferentes para valorar el pronóstico, pero ninguna de ellas considera a parte el microcarcinoma, y se ha visto que la presentación clínica del microcarcinoma es fundamental en pronóstico, por lo que es un detalle en el que se debe trabajar ya que se convertirá en una herramienta muy útil a la hora de planificar el tratamiento de esta entidad. Entre estas escalas se encuentran:

- MACIS: el más relevante, propuesto por la Clínica Mayo. Este sistema se desarrolló como alternativa al AGES, pues el grado histológico no está disponible en muchos centros. Los ítems que tiene en cuenta son la edad, el tamaño tumoral, si se realizó una resección incompleta, la invasión extratiroidea y las metástasis a distancia.
- EORTOC: analiza la edad, el sexo, la diferenciación histológica, la extensión extratiroidea y la presencia de metástasis.
- AMES: se centra en la edad, las metástasis, la extensión inicial, el tamaño del tumor primario.
- DAMES: añade contenido del DNA nuclear al AMES.
- AGES: estudia la edad, el grado histológico, la extensión inicial y el tamaño del tumor primario.
- SAG: valora el sexo, la edad y el grado histológico.

Comparando las diferentes escalas <sup>47</sup>, existen notables diferencias estadísticamente significativas a la hora de agrupar a los pacientes en alto o bajo riesgo dependiendo si se elige una escala u otra. Las tres más eficientes han resultado ser MACIS, la sexta edición de la TNM y EORTOC.

## **DIAGNÓSTICO**

Como ya se ha comentado el hallazgo del microcarcinoma papilar de tiroides suele ser en la mayoría de casos un hallazgo incidental, resultado del estudio de la glándula por otros diversos motivos, ya sea en el estudio de la autopsia, en la pieza quirúrgica extirpada por otra patología benigna o en el estudio por imagen por otro motivo. Sólo en un pequeño porcentaje el estudio de esta enfermedad se llevará a cabo porque se ha manifestado clínicamente a través de un nódulo tiroideo palpable o por una adenopatía cervical.

Dado el pronóstico incierto de esta enfermedad, ya que clásicamente se ha descrito como una patología con buen pronóstico y bajo grado de malignidad y en la mayoría de casos así se ha demostrado, pero existiendo diversos factores, que le confieren el riesgo de una evolución más agresiva, interesa un diagnóstico precoz y una detección temprana de los mismos para poder plantear la opción terapéutica más adecuada a la situación y poder mejorar el pronóstico de cada paciente.

Es necesaria la precisión del diagnóstico ante un nódulo tiroideo porque la mayoría de ellos, el 95%, son benignos y se beneficiarán de un tratamiento menos agresivo; mientras que el otro 5% necesitarán un tratamiento más complejo.

Según la guía del año 2015 de la Asociación Americana de Tiroides (ATA)<sup>48</sup> sólo los nódulos tiroideos mayores de 1 cm deberían ser sometidos a estudio por su mayor riesgo de carcinoma, pero como ya se ha definido, el microcarcinoma es menor de 1 cm y puede ser potencialmente maligno, por lo que los nódulos menores de 1 cm con datos de alarma también deberán ser estudiados.

El protocolo a seguir según la ATA ante un nódulo clínicamente evidenciable o hallado de forma incidental es el siguiente: el primer paso a seguir tras una correcta y exhaustiva anamnesis y exploración física es la medición de la TSH plasmática. Antes niveles bajos de esta hormona se deberá obtener una imagen funcional, normalmente los nódulos hiperfuncionantes tienen un bajo riesgo de malignidad mientras que los nódulos hipofuncionantes tienen un alto riesgo. Niveles elevados de TSH suelen asociarse a malignidad. En esta evaluación inicial no está recomendado la medición de tiroglobulina ni de calcitonina plasmática.

Tras las pruebas analíticas se deben llevar a cabo las pruebas de imagen. Es típico que ya se haya realizado alguna prueba previamente por la cual haya aparecido como un incidentaloma, ya sea un PET, un TC o una RM, la prueba de elección por la que se debe comenzar el estudio es la ecografía.

### **Ultrasonografía**

Es el mejor método de diagnóstico para la detección de la patología tumoral tiroidea y en especial para el estudio de un nódulo tiroideo.<sup>16, 48, 49, 50, 51</sup> Debe realizarse en todo paciente con un nódulo de características sospechosas, con bocio multinodular o con un nódulo incidental detectado en otras pruebas de imagen con anomalías radiológicas. Tradicionalmente las pruebas de medicina nuclear eran las elegidas para examinar la glándula, pero en las últimas décadas los avances en la tecnología de los ultrasonidos han hecho de esta técnica una herramienta muy poderosa para el diagnóstico.

La ecografía es de rutina el método inicial para el estudio de un nódulo tiroideo. Se utiliza un transductor de alta frecuencia (8 – 15 MHz) ya que la glándula tiroides se encuentra bastante superficial. Un tiroides normal presenta una ecogenicidad homogénea.

Las características que el ecografista ha de analizar para valorar la benignidad o malignidad del nódulo son la ecogenicidad, la presencia de microcalcificaciones, la irregularidad de los márgenes, el tamaño, la existencia de más de un nódulo, la ausencia de un halo alrededor del nódulo o que sea incompleto, configuración “taller than wide” (más alto que ancho) y si existe vascularización intranodular. Aunque todas ellas son más típicas de malignidad, por sí solas no son lo suficientemente predictoras sobre el comportamiento del nódulo. Las calcificaciones periféricas, en “cáscara de huevo” suelen ser típicas de nódulos benignos, pero también pueden aparecer en el carcinoma papilar. El patrón más específico de malignidad, pero a la vez poco sensible, es un foco brillante dentro de un nódulo sólido con microcalcificaciones. La mayoría de los carcinomas de tiroides son hipoecogénicos, pero la mayoría de los nódulos benignos también lo son. El hallazgo de más características adversas aumenta el valor predictivo positivo. La presencia de un nódulo sólido hipoecogénico con microcalcificaciones tiene un valor predictivo positivo del 70%.

La biopsia por punción aspiración con aguja fina es necesaria para poder concretar ante qué tipo histológico de tumor nos hallamos.

Con esta técnica también se puede llevar a cabo el estudio de la cadena linfática cervical de forma simultánea, es típica la imagen de contenido quístico en una adenopatía ganglionar metastásica.

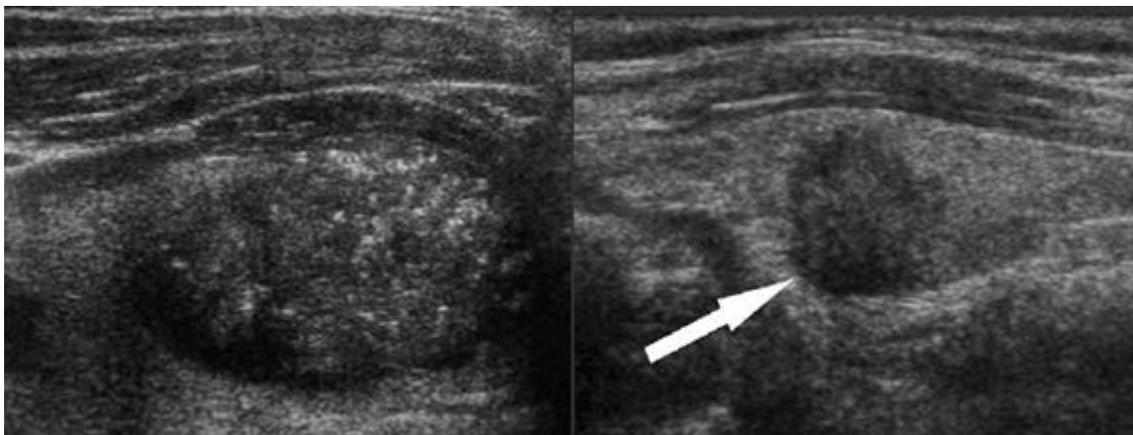
Al igual que en el cáncer de mama existe un sistema de clasificación según los hallazgos ecográficos conocido como TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) que cataloga los nódulos según su benignidad o malignidad, pero su empleo en la práctica diaria es poco frecuente.

El carcinoma papilar de tiroides clásico es ecográficamente sólido, hipoecogénico y con múltiples y minúsculas microcalcificaciones, correspondientes a los cuerpos de psammoma que son el indicador diagnóstico más específico. La coexistencia de

adenopatías cervicales quísticas o con microcalcificaciones suele ser diagnóstico de metástasis linfáticas.

Los nódulos de microcarcinoma son en un inicio hipoecogénicos, lo que se asocia con un bajo grado de diferenciación de las células tumorales y poco componente intersticial. A medida que el foco tumoral crece, aparecen los neovasos sanguíneos y el tejido fibroso que hacen variar la ecogenicidad; si el tumor crece rápido se produce cambios necróticos y quísticos. Al ser nódulos menores de 10 mm, el hecho de diferenciar microcalcificaciones de cristales del coloide puede ser un hecho complicado que disminuye la precisión de la ecografía en los nódulos de pequeño tamaño.

Existen pequeñas diferencias ultrasonográficas entre el carcinoma papilar y el microcarcinoma como el flujo sanguíneo de la neovascularización que suele ser de grado II-III en el carcinoma y de grado 0-I en el microcarcinoma.



**Figura 14.** Ecografía nódulo tiroideo compatible con microcarcinoma papilar, se ve hipoecogénico y con microcalcificaciones.

**Figura 15.** Ecografía adenopatía cervical tipo quística compatible con metástasis carcinoma papilar

Se ha observado que la detección del carcinoma papilar es más complicada, produciendo falsos negativos, cuando coexiste con bocio multinodular. Aunque la razón más importante por la que se suele infradiagnosticar esta patología es por el desconocimiento de la posibilidad de un foco de carcinogénesis en un nódulo con características benignas. En los casos en los que el diagnóstico sea complicado u ofrezca dudas deberá considerarse la punción aspiración con aguja fina o la biopsia guiada con ecografía.

**PAAF**

La punción aspiración con aguja fina se ha convertido en la práctica estándar para el estudio de un nódulo tiroideo sospechoso, ya que es la técnica más precisa y más costo-efectiva <sup>16,48, 52</sup>. Su empleo ha supuesto un descenso de las intervenciones quirúrgicas innecesarias, pero también ha supuesto un aumento de pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides. El hecho de guiarlo ecográficamente ha aumentado su rendimiento. Aproximadamente un 10% de las punciones no diagnósticas, resultan falsos negativos, ocultando un carcinoma. Algunos grupos están utilizando la biopsia con aguja gruesa (BAG), con resultados prometedores.

Está indicado su uso ante un nódulo ecográficamente sólido, nódulos de más de 1 cm con patrón ecográfico de alta o media sospecha y deberá ser considerado en el resto de supuestos, en el que se encontraría el microcarcinoma.

Según la citología obtenida, se ha creado la escala de Bethesda, utilizada por la ATA, para clasificar las muestras según el riesgo de malignidad, dividiéndolas en 6 grupos desde una muestra indeterminada hasta una muestra con certeza de malignidad.

<p><b>I. No diagnóstico o insatisfactorio</b>  a. Fluido quístico  b. Especimen acelular  c. Otros (sangre, artefactos, etc.)</p> <p><b>II. Benigno</b>  a. Consistente con nódulo folicular benigno  b. Consistente con tiroiditis linfocitaria en el contexto clínico adecuado  c. Consistente con tiroiditis granulomatosa  d. Otros</p> <p><b>III. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado indeterminado</b></p> <p><b>IV. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular</b>  a. Especifica si existen células de Hurthle</p>	<p><b>V. Sospechoso de malignidad</b>  a. Sospechoso de carcinoma papilar  b. Sospechoso de carcinoma medular  c. Sospechoso de carcinoma metastásico  d. Sospechoso de linfoma  e. Otros</p> <p><b>VI. Maligno</b>  a. Carcinoma papilar de tiroides  b. Carcinoma pobremente diferenciado  c. Carcinoma medular de tiroides  d. Carcinoma indiferenciado (anaplástico)  e. Carcinoma de células escamosas  f. Carcinoma con características mixtas  g. Carcinoma metastásico  h. Linfoma no-Hodgkin  i. Otros</p>
--	---

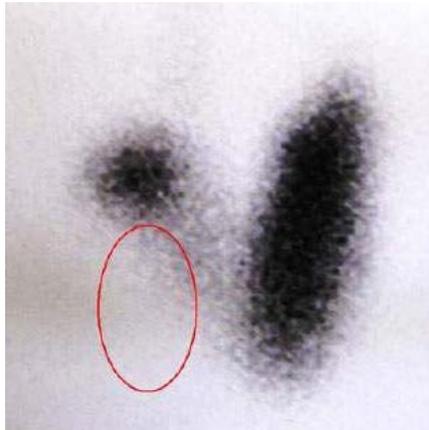
**Tabla 7.** Escala de Bethesda para el diagnóstico citopatológico

**Gammagrafía**

Esta técnica ofrece una imagen funcional que se basa en el metabolismo de la glándula ya que se introducen diferentes radiotrazadores en el organismo que son metabolizados en el tiroides. Se utiliza el I<sup>131</sup>, el I<sup>123</sup>, el I<sup>124</sup> y el Tc<sup>99m</sup>.

Se puede observar si el nódulo es hipercaptador, nódulo caliente, o hipocaptador, nódulo frío. Los nódulos fríos tienen más riesgo de malignidad. Actualmente esta técnica prácticamente no se usa para el estudio de un nódulo tiroideo ya que ha sido desplazada por los ultrasonidos y la PAAF, y ha quedado relegada para el

estudio de pacientes con clínica de hipertiroidismo, principalmente para descartar la presencia de un adenoma tóxico.<sup>16</sup>



**Figura 16.** Gammagrafía nódulo frío

### **PET-FDG<sup>18</sup>**

La tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa es una técnica de rastreo corporal de zonas hiperfuncionantes que consumen por tanto más glucosa de la habitual y que corresponden con focos tumorales o inflamatorios.

No está recomendada según la ATA <sup>48</sup> en el estudio inicial de un nódulo de reciente aparición. Aunque puede darse el caso de que aparezca de forma incidental en el transcurso de esta prueba. Si la captación es focal en la mayoría de casos corresponde con un nódulo clínicamente relevante, y puede ser un dato de riesgo. Se recomienda la utilización de PAAF en aquellos cuyo tamaño supere 1 cm, pero en los menores, es decir, en los compatibles por tamaño con microcarcinoma, no se recomienda a no ser que haya patrones con datos de alarma como en la ecografía. Aproximadamente un tercio de los nódulos aquí detectados son carcinomas. Si la captación por parte de la glándula es difusa, suele corresponderse con una enfermedad benigna tipo inflamatoria, pero en la que es adecuado realizar una ecografía para descartar la presencia de algún nódulo clínicamente relevante.

### **Diagnóstico molecular**

Una vez obtenida la muestra citológica del nódulo a través de la PAAF y el estudio histológico pertinente con resultados compatibles con microcarcinoma papilar de tiroides, se puede llevar a cabo un estudio molecular con el objetivo de conocer las características del tumor de cara a establecer mejor el pronóstico del caso y el manejo óptimo que se debe llevar a cabo <sup>53</sup>.

Muchas de estas técnicas se usan cuando la citología obtenida ha sido indeterminada para alcanzar un diagnóstico definitivo, debiéndose combinar con los datos clínicos y

ecográficos. Estos test moleculares realzan la sensibilidad de la citología obtenida por la PAAF.<sup>34, 35, 36</sup>

Existe un panel molecular capaz de detectar la presencia de 7 mutaciones genéticas típicamente implicadas en la carcinogénesis de los cánceres diferenciados de tiroides, estas mutaciones son: BRAF<sup>V600E</sup>, tres isoformas del punto de mutación de RAS, traslocaciones de RET/PTC y de PAX8/PPAR $\gamma$ , este test tiene una especificidad del 86-94% y un valor predictivo positivo del 87-100%. Ya se ha visto anteriormente que la mutación de BRAF<sup>V600E</sup> y el reordenamiento RET/PTC están presentes en un alto porcentaje de los microcarcinomas papilares, en aproximadamente un 70% y un 52% respectivamente.<sup>48</sup>

Según la ATA las situaciones en las que más beneficio se obtiene de este test genético son en las que el nódulo no reúne los criterios para la PAAF, nódulo con citología claramente clasificada según la escala de Bethesda (II – VI) y en aquellos nódulos detectados en una zona de alta prevalencia de malignidad.

Recientemente se ha desarrollado un sistema de secuenciación genómica capaz de detectar 60 mutaciones diferentes las cuales comprenden el 91% de las mutaciones que se producen en los cánceres bien diferenciados de tiroides.

En resumen, ante todo nódulo tiroideo hallado ya sea de forma incidental en el proceso de cualquier prueba de imagen o porque se ha manifestado clínicamente, el primer paso es la determinación de la TSH plasmática. Normalmente aquellos que cursen con niveles elevados serán los de mayor riesgo y a los que habrá que realizar una ecografía, que si muestra datos de alarma y de sospecha de malignidad deberá ser biopsiado a través de una PAAF, con la que se obtendrá el tipo histológico. El estudio puede verse completado con un test molecular o con otras pruebas de imagen.

Los datos diagnósticos según las diferentes pruebas expuestas para el microcarcinoma papilar de tiroides se recogen en la siguiente tabla:

Nivel TSH	Elevados
Datos ecográficos	Hipoecogenicidad, microcalcificaciones, flujo sanguíneo grado 0-1, bordes irregulares
Datos histológicos	Papilas con eje fibrovascular, cuerpos de psammoma, núcleo en vidrio esmerilado
Datos moleculares	Presencia mutación BRAF, reordenamiento RET/PTC
Datos gammagráficos	Nódulo frío
Datos PET-FDG	Hiper captación de glucosa

## **TRATAMIENTO**

A lo largo de los anteriores apartados dos ideas han ido surgiendo reiteradamente: la controversia que existe sobre el pronóstico del microcarcinoma y el debate actual que hay establecido sobre su manejo debido a esta controversia. Tradicionalmente se consideraba una entidad benigna sin riesgo de evolución maligna, pero en las últimas décadas se han ido recogiendo datos de numerosos casos en los que esto no es así, sino todo lo contrario, existiendo metástasis ganglionares, metástasis a distancia, invasión extratiroidea, recurrencia tras el tratamiento. Por un lado están los pacientes con MCPT incidental, cuya evolución suele ser indolente y su pronóstico muy bueno, y que simplemente se pueden seguir en el tiempo y aquellos pacientes con un MCPT no incidental. Éste es el motivo por el cual a día de hoy no existe consenso ni un protocolo de actuación ante un microcarcinoma. Hay autores que tienden a ser más conservadores y otros más agresivos. Por ello es de vital interés en la fase diagnóstica identificar todas aquellas características que confieran al tumor un elevado potencial riesgo de malignidad para poder plantear un tratamiento más agresivo que en aquellos microcarcinomas en los que no exista dicho riesgo.

La principal dificultad para manejar esta patología es saber diferenciar el subgrupo de microcarcinomas con un bajo riesgo de agresividad que se beneficiarán de un tratamiento conservador, y el subgrupo de microcarcinomas con un alto riesgo que deberán ser tratados de forma más agresiva (tiroidectomía total, disección linfática, ablación con radioyodo...). Este riesgo es conferido por las características clinicopatológicas que se han comentado en el apartado anterior (metástasis linfática, extensión extratiroidea, multifocalidad, mutación BRAF...) y por los antecedentes personales del paciente como la historia familiar o la exposición previa a radiación. Además, se debe tener en cuenta la capacidad de la cirugía para curar la enfermedad y las posibles complicaciones que de ella pueden derivar para establecer el tratamiento más adecuado.<sup>54</sup> Por lo que la decisión de qué tipo de tratamiento se empleará deberá individualizarse.

El tratamiento del microcarcinoma papilar de tiroides, al igual que el de la mayoría de tumores tiroideos, se basa en la cirugía; pero no es la única opción posible ni tiene porqué ser la única que se realice, puede manejarse combinando otras medidas terapéuticas como la ablación tiroidea con radioyodo ( $I^{131}$ ) o el tratamiento supresor con hormona tiroidea T4.

### **a.) Cirugía:**

Clásicamente se ha considerado la tiroidectomía total como la mejor forma de reducir la recurrencia y la mortalidad, apoyándose en que permite la eliminación completa del tumor, especialmente en los casos con enfermedad multifocal o bilateral; permite una mayor precisión a la hora de establecer el estadio tumoral, el posterior uso del yodo radioactivo sirve para detectar y tratar restos de glándula postquirúrgicos y/o recurrencias o metástasis, además el control en el seguimiento con niveles de tiroglobulina para evaluar la presencia de recurrencia sólo es posible si se lleva a cabo la

tiroidectomía completa al igual que el rastreo con radioyodo; y porque además una segunda reintervención supondría una mayor tasa de complicaciones.<sup>12</sup>

Por el contrario, existen razones para limitar la extensión de la cirugía como por ejemplo que no existen estudios randomizados que demuestren el beneficio a la hora de la supervivencia y la recurrencia de ambas posibilidades en grupos de pacientes con bajo riesgo; la cirugía del tiroides conlleva unos riesgos como la lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo por lesión de las paratiroides. La ATA (American Thyroid Association)<sup>48</sup> considera que, en los tumores pequeños, de bajo riesgo, aislados, intratiroides sin metástasis cervicales; la lobectomía es un tratamiento suficiente. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) considera que la mejor elección para este tipo de paciente de bajo riesgo es la lobectomía más istmectomía<sup>39</sup>, ya que presenta como ventaja que un menor número de pacientes necesita posteriormente tratamiento hormonal sustitutivo con tiroxina, además de las ventajas intrínsecas a la cirugía como son una técnica más sencilla y una menor tasa de complicaciones.<sup>45</sup>

Según *Merdad et al*<sup>55</sup>, en Canadá, en microcarcinomas diagnosticados a partir de una PAAF y cuando no existe ningún factor de riesgo los autores se dividen ecuanímente, la mitad optan por la lobectomía y la otra mitad por la tiroidectomía total sin vaciamiento ganglionar central ni yodo radioactivo. Sólo un mínimo porcentaje (2%) de cirujanos recomiendan el seguimiento sin intervención quirúrgica. En el caso de que existan factores de riesgo, los autores encuentran de nuevo dos puntos de vista diferentes: la tiroidectomía total en contraposición a la tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar central o más la ablación con radioyodo. En cambio, en los microcarcinomas hallados incidentalmente en una pieza quirúrgica de una hemitiroidectomía practicada por patología benigna, la observación es la elección de la mayoría de profesionales (75%), el resto considera apropiado completar la tiroidectomía total.

Las recomendaciones canadienses coinciden prácticamente con todas las guías clínicas disponibles actualmente, considerando la hemitiroidectomía la opción más adecuada para los microcarcinomas de bajo riesgo<sup>55,56</sup>. El estudio de *Donatini et al*<sup>12</sup> concluye con la misma idea: la lobectomía es una estrategia quirúrgica efectiva en el manejo de microcarcinomas con bajo riesgo con el posterior seguimiento pertinente. Con esta terapia se ha observado unos resultados óptimos minimizando el impacto sobre la calidad de vida del paciente. Los detractores de esta opción afirman que así es más difícil el seguimiento del paciente.

En los pacientes con microcarcinoma con metástasis linfáticas el vaciamiento ganglionar central se realiza siempre, mientras que el hecho de realizarlo de forma profiláctica se debate actualmente. Por lo general, el microcarcinoma se propaga desde los ganglios centrales a los laterales y luego a los mediastínicos. No se dispone de una escala que indique qué pacientes se beneficiarían de su realización profiláctica. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Asociación Americana de

Cirujanos Endocrinos (AAES), la Asociación Británica de Tiroides (BTA), y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no son partidarios de la disección profiláctica especialmente en los pacientes de bajo riesgo; por el contrario, la Asociación Europea de Tiroides (ETA) considera que el hecho de llevarla a cabo ofrece una mayor información del estadio tumoral ya que permite mayor precisión para graduar la N, lo que posibilita un manejo y un seguimiento más adecuado. En la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) el nivel de evidencia para recomendarlo es insuficiente. Según el estudio de *Caliskan et al*<sup>57</sup> una medida útil, que quedaría en un término medio sería la disección profiláctica de la cadena ganglionar central ipsilateral y no bilateral, disminuyendo así las complicaciones postquirúrgicas y disminuyendo también la posibilidad de recurrencia.

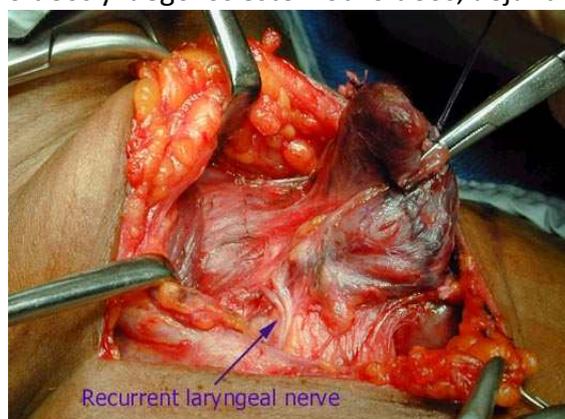
Según el estudio de *Oda et al*<sup>58</sup>, la opción más adecuada para los microcarcinomas de bajo riesgo es la observación activa de los pacientes en vez de la cirugía inmediata. Esto se debe a que ambas estrategias tienen el mismo resultado sobre la supervivencia y la recurrencia de la enfermedad, en cambio la cirugía conlleva más efectos secundarios por lo que considera mejor una vigilancia activa. Esta postura ya fue sugerida en el año 2010 en las guías de la Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrinos y apoyada también por la Asociación Japonesa de Cirugía del Tiroides y por los trabajos de Ito.<sup>44, 46, 58, 59, 60, 61, 62</sup>

*Procedimiento quirúrgico:*

El paciente debe colocarse en decúbito dorsal. La incisión debe ser simétrica para evitar problemas estéticos, cuanto más baja sea mejores resultados estéticos se obtienen, y debe adaptarse a cada paciente. Suele realizarse sobre un pliegue natural de flexión, aproximadamente dos o tres traveses por encima de la escotadura esternal.

El siguiente paso es la exposición de la celda tiroidea, una buena exposición supone una mejor garantía de una cirugía tiroidea de calidad. Para ello, no es necesario seccionar obligatoriamente los músculos infrahioideos. Con el bisturí se incide en la línea de unión entre las aponeurosis cervicales superficiales y medias, desde el ángulo del cartílago tiroides hasta la escotadura esternal; esta línea es avascular. Se separa de manera lateral los músculos esternocleidohioideos y luego los esternotiroideos, dejando al descubierto la glándula; si estos músculos hubieran sido invadidos por el tumor y estuvieran adheridos a la glándula se reseca la parte adherida de ellos en bloque junto con la glándula.

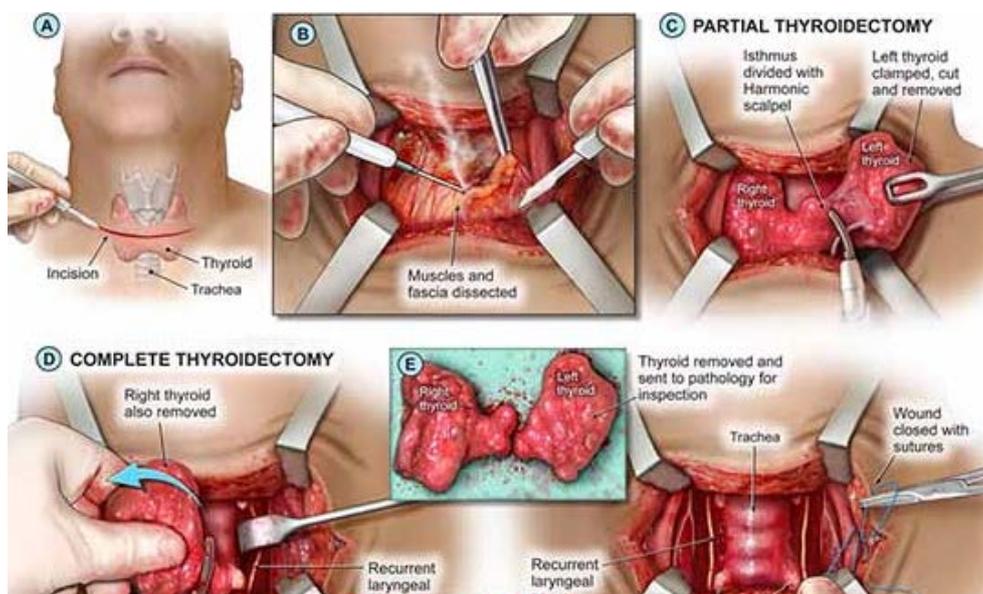
Una vez expuesta la glándula, como ya se ha comentado, se puede llevar a cabo cualquier variedad de tiroidectomía. La loboistmectomía y la tiroidectomía total sólo difieren en su bilateralidad, pero la técnica es la misma.



**Figura 17.** Exposición del lóbulo tiroideo.

Se comienza localizando el eje traqueal y reclinándose hacia arriba el istmo tiroideo se despegar la cara anterior de la tráquea del espacio avascular comprendido entre las venas tiroideas inferiores derechas e izquierdas. Después se localiza y se disecciona el borde superior del istmo, habiendo identificado bien previamente la presencia o no del lóbulo piramidal y de ligar la arcada arterial supraístmica. Una vez liberado el istmo se secciona con el bisturí eléctrico o de hoja fina.

A partir de este punto la disección de los lóbulos es más rápida, separándose la cara posterior de los lóbulos de la cara lateral de la tráquea hasta el ligamento de Gruber. Se comienza liberando el polo inferior, prestando especial atención en la identificación de las paratiroides inferiores. Luego se procede a la liberación de la cara posterior para lo cual hay que primero descubrir la arteria tiroidea inferior, porque su seguimiento conduce al nervio recurrente y porque es la responsable de la vascularización de las paratiroides. Segundo hay que identificar el nervio laríngeo recurrente, más o menos en la parte media del polo inferior. Su lesión es una de las complicaciones típicas de la cirugía del tiroides, y suele detectarse cuando el paciente al despertar presenta ronquera. Por último, el tercer punto importante a la hora de liberar el lóbulo es la conservación de las glándulas paratiroides, existe un riesgo alto de hipoparatiroidismo postoperatorio debido a estos procedimientos quirúrgicos. Es importante que el cirujano sepa que las enfermedades del tiroides pueden alterar las referencias anatómicas normales de las paratiroides por lo que debe tener especial precaución ante cualquier estructura que se le asemeje. Una forma que facilita su identificación es la inyección intravenosa de azul de metileno o azul de toluidina ya que se fija sobre ellas. Es de vital importancia conservar la vascularización terminal, así como el drenaje venoso. Para terminar la disección glandular se debe liberar el polo superior, respetando el músculo cricotiroideo y su aponeurosis al que a veces se encuentra adherido.



**Figura 18.** Explicación gráfica de la tiroidectomía.

La única diferencia entre realizar una tiroidectomía total o una lobectomía es si se disecciona uno o dos lóbulos, el procedimiento quirúrgico en ambas intervenciones por lo demás es el mismo.



**Figura 19.** Pieza de tiroidectomía

Una vez reseccionada la glándula, puede llevarse a cabo el vaciamiento ganglionar del compartimento central, correspondiente a los sectores VI y VII. Se disecciona y se resecciona entre el eje carotideo lateralmente y el surco traqueoesofágico medialmente. El hueso hioides y el mediastino superior lo delimitan craneocaudalmente.

Para concluir la intervención, se procede al cierre del campo. Se suele lavar el lecho quirúrgico con suero templado para la identificación de puntos sangrantes facilitando su hemostasia. El lavado final de la celda se realiza con un antiséptico no yodado para que no se alteren las pruebas gammagráficas o el posterior tratamiento con yodo radioactivo. La colocación de drenaje no está protocolizada, si se decide colocar se mantendrá hasta el alta. Tras suprimir la hiperextensión cervical, a la que se sometió al paciente para el abordaje quirúrgico, se cierra mediante sutura.<sup>63</sup>

#### **b.) Ablación con I<sup>131</sup>:**

La ablación con radioyodo es un tipo de terapia metabólica que consiste en la administración de I<sup>131</sup> después de la cirugía para destruir el tejido tiroideo residual, ya sea dejado intencionadamente por el cirujano para evitar lesionar el nervio laríngeo recurrente o las paratiroides o sean focos microscópicos no apreciables por el cirujano durante la intervención. En nuestro país la dosis administrada oscila entre 30 – 100 mCi de actividad radiactiva.<sup>45</sup>

Este tratamiento tiene como contraindicación absoluta el embarazo y la lactancia materna ya que se elimina por la glándula mamaria. Existen situaciones especiales en las que se aconseja disminuir la dosis como en personas de edad avanzada con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus o pacientes con insuficiencia renal y en tratamiento con hemodiálisis.

Este tratamiento, basado en la radioactividad no es inocuo, y conlleva intrínsecamente una serie de posibles efectos secundarios como segundos tumores

primarios, principalmente leucemia, pero también se han dado casos de cáncer de mama *in situ*, melanoma, carcinoma de próstata, carcinoma de glándulas salivares y cáncer colorrectal. Este riesgo es directamente proporcional a la dosis empleada, y no existen datos que confirmen que haya riesgo de segundas neoplasias con dosis inferior a 25 mCi. Otros efectos secundarios son leves alteraciones en la función reproductora por alteración de las gónadas, sialoadenitis, xerostomía y leve alteración de la médula ósea por la que aparece una disminución transitoria del recuento periférico de la serie roja, la serie blanca y de las plaquetas.<sup>64</sup>

Según la ATA <sup>48</sup> muchos de los pacientes son “hipertratados” con yodo radioactivo el cual no ha demostrado ningún beneficio a la hora de prevenir recurrencias, sino que además supone un riesgo añadido a la hora de desarrollar segundas neoplasias. Para esta entidad los pacientes candidatos a esta terapia complementaria son aquellos que cumplan los siguientes criterios: pacientes con microcarcinoma papilar menores de 45 años en estadio II (cualquier N, M1) y pacientes mayores de 45 años en estadio III (N1a, M0), estadio IVa (N1b, M0) y estadio IVc (cualquier N, M1) de acuerdo con la sexta edición de la clasificación TNM para cáncer de tiroides diferenciado.

Según la ETA el tratamiento postquirúrgico con I<sup>131</sup> solo ha demostrado ser beneficioso disminuyendo la recurrencia y posiblemente alargando la supervivencia en aquellos pacientes con alto riesgo de persistencia o recurrencia de enfermedad. En cambio, la BTA únicamente lo recomienda cuando el tumor tiene un tamaño superior a 1 cm, es decir, cuando ya no es un microcarcinoma sino un carcinoma papilar de tiroides.<sup>39</sup> La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) recomienda su uso en los casos de riesgo moderado alto en los que se haya detectado restos tiroideos mediante una gammagrafía postquirúrgica.

El estudio de *Corrales et al* <sup>45</sup> es fiel partidario de esta técnica incitando su uso en cada paciente, pero en especial en aquellos en los que la detección es preoperatoria, si existen metástasis ganglionares palpables, multicentricidad, extensión extracapsular o invasión vascular; en las variantes histológicas agresivas o enfermedad macroscópica residual en cuello o metástasis a distancia, no sólo para prevenirlas, sino para facilitar el seguimiento futuro de los pacientes. Según el estudio de *AL-Qahtani et al* <sup>64</sup> el radioyodo alarga el tiempo libre de enfermedad en los pacientes de alto riesgo.

El estudio de *Sánchez Franco* <sup>65</sup> discrepante del uso de esta terapia, por la no evidencia de la disminución de la mortalidad en pacientes con microcarcinoma, así como el alto costo de su utilización y las molestias que ocasiona al paciente por el alargamiento de la baja laboral como un posible desencadenamiento de hipotiroidismo, así como por los posibles efectos secundarios. Considera necesario una correcta selección de los pacientes candidatos, restringiendo su uso a aquellos de alto riesgo.

### **c.) Tratamiento hormonal supresivo:**

Como ya fue explicado en el apartado de la introducción, la TSH secretada por la hipófisis estimula el crecimiento del epitelio glandular, pero también de las células neoplásicas que se alojen en la glándula; por ello la administración de tiroxina (T4) después de la tiroidectomía sirve para frenar la producción hipofisaria de TSH y reducir su concentración plasmática a valores inferiores de 0,1 mU/l. La dosis de tiroxina empleada dependerá en cada paciente si está o no libre de enfermedad y de si existe mayor riesgo de recurrencia.

Su utilización no está consensuada por las diferentes asociaciones internacionales, ya que se debate su uso y si las dosis administradas deban ser supresivas o sustitutivas.

La ATA <sup>48</sup> recomienda en sus guías clínicas que los pacientes de bajo riesgo, que son la mayoría de los microcarcinomas, sean tratados con tiroxina para que la TSH sea inferior a 0.1 mU/l en el periodo inicial de seguimiento, en el periodo de mantenimiento se propone como objetivo mantener unos niveles de TSH entre 0.1 – 0.5 mU/l y para el seguimiento a largo plazo los niveles deseados oscilan entre 0.3 – 2.0 mU/l. La ATA recomienda su empleo en aquellos pacientes con microcarcinomas con nódulos negativos y tratados con lobectomía. <sup>39</sup>

El estudio de *Chow et al* <sup>66</sup> aboga por la utilización inicial de la levotiroxina en dosis supresivas para más tarde cambiar las dosis a sustitutivas.

### **d.) Observación como opción de tratamiento:**

La observación y seguimiento como medida terapéutica aislada ha sido propuesta y analizada por autores como ITO en pacientes con MPT diagnosticados en casos de nódulos de menos de 1 cm mediante PAAF guiada por ecografía. Se excluyen de esta posibilidad terapéutica los pacientes con nódulo localizado en la proximidad de la tráquea, en la superficie dorsal de la glándula, ante la posibilidad de afectación del nervio recurrente, los hallazgos histológicos en la PAAF sugestivos de alto grado de malignidad, la presencia en el momento del diagnóstico de afectación ganglionar o la progresión tumoral en cualquier momento del seguimiento. <sup>59, 60, 61, 62</sup>

A pesar de la posibilidad de observación, algunos pacientes van a necesitar tratamiento quirúrgico en algún momento de su evolución, siendo el aumento del tamaño tumoral la principal razón, al igual que cualquier signo de progresión de la enfermedad o la aparición de metástasis ganglionares.

En el estudio de Ito et al <sup>67</sup>, factores pronósticos clásicos como el sexo masculino, la multicentricidad, o la edad avanzada asociadas a peor pronóstico en el cáncer papilar, no afectaron desfavorablemente al tratamiento conservador en forma de observación clínica de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, aunque esta opción es la que más controversia genera en la actualidad.

Así pues, el manejo del microcarcinoma papilar de tiroides sigue siendo un debate actual al que a día de hoy no se ha llegado a un consenso sobre cuán agresiva debe ser la cirugía, y si ésta debe ser o no complementada con otras terapias como el radioyodo o el tratamiento hormonal supresivo. A continuación, se adjunta una tabla comparativa de las asociaciones americana, británica y europea sobre el manejo de esta entidad y una tabla resumen sobre el manejo según los resultados histológicos de acuerdo con la escala Bethesda:

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad	Manejo
I No diagnóstico	1 - 4 %	Repetir punción
II Benigno	< 1%	Seguimiento
III Atipia de significado incierto	5 - 10%	Repetir punción
IV Sospechoso de neoplasia folicular	15 - 30%	Lobectomía
V Sospechoso de malignidad	60 - 75%	Lobectomía o tiroidectomía total
VI Maligno	97 - 99%	Tiroidectomía total

**Tabla 8.** Manejo según la escala citopatológica Bethesda <sup>51</sup>

ATA	BTA	ETA
<p>Estudiar nódulo de más de 5 mm si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgos sospechosos en la ecografía</li> <li>- Antecedentes de radiación cervicocraneal</li> <li>- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides</li> <li>- Adenopatías cervicales sospechosas</li> </ul>	<p>Puede ser manejado por el MAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo no palpable</li> <li>- Hallazgo incidental</li> <li>- No señales de alarma</li> </ul>	<p>PAAF si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgos sospechosos en ecografía</li> <li>- Antecedentes de radiación</li> <li>- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides</li> </ul>
<p>Cirugía</p> <p>Lobectomía suficiente si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No presenta linfadenopatías</li> <li>- No existen antecedentes de radiación previa</li> <li>- No existen antecedentes familiares de cáncer de tiroides</li> <li>- Nódulo de bajo riesgo, unifocal, intratiroideo</li> </ul>	<p>Cirugía</p> <p>Lobectomía suficiente si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo linfático negativo y posterior tratamiento con T4</li> <li>- No multifocalidad</li> <li>- No afectación extratiroidea</li> <li>- No antecedentes familiares de cáncer de tiroides</li> <li>- No existen metástasis</li> <li>- No existe invasión vascular</li> <li>- No existe bilateralidad</li> </ul>	<p>Cirugía</p> <p>Lobectomía suficiente si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No evidencias de metástasis linfáticas o a distancia</li> <li>- No existen antecedentes de radiación previa</li> <li>- Multifocalidad</li> <li>- Extensión extratiroidea</li> <li>- Invasión vascular</li> <li>- Histología desfavorable</li> </ul>
<p>Ablación con I131</p> <p>Recomendado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis a distancia o invasión extratiroidea</li> </ul> <p>No recomendado si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unifocal y sin características de alto riesgo</li> <li>- Multifocal y nódulos menores de 1 cm</li> </ul>	<p>No necesaria si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unifocal</li> <li>- NO, MO</li> <li>- No extensión extratiroidea</li> <li>- Histología favorable</li> </ul>	<p>No necesaria si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histología favorable</li> <li>- NO, MO</li> <li>- No extensión extratiroidea</li> </ul>

**Tabla 9.** Resumen de las recomendaciones del manejo de las guías de la ATA, BTA y ETA

## **SEGUIMIENTO**

En la mayoría de los casos el pronóstico de esta entidad es favorable y después del tratamiento más adecuado los pacientes se mantienen libres de enfermedad, pero dado el significado aún incierto de esta patología por la existencia de casos con una evolución adversa, con recurrencias y recidivas, hay que realizar un seguimiento en los posteriores años para identificar a tiempo estos casos de gravedad.

Los pacientes con factores de riesgo deben someterse a un seguimiento activo después de la cirugía debiendo acudir a revisión cada 6 meses en los dos primeros años tras la cirugía. Una vez cumplido este periodo de tiempo, el intervalo entre revisiones puede extenderse a un año durante los posteriores veinte años. Ya cuando esté libre de enfermedad y no se hayan producido recidivas ni complicaciones podrá ser examinado cada dos años.

Los pacientes en los cuales no exista ningún factor de riesgo, de los anteriormente citados, el seguimiento es similar al que se realiza en los pacientes con patología tiroidea benigna que se someten también a una intervención quirúrgica; debiendo acudir a revisión una vez cada año.

El seguimiento debe incluir la determinación de los niveles séricos de TSH y una ecografía del lecho tiroideo extendida a los compartimentos linfáticos centrales y laterales, la cual debe ser aún más minuciosa cuando la intervención realizada se trata de una lobectomía, así como una exploración física del cuello en cada visita. La determinación de tiroglobulina y de anticuerpos antitiroglobulina también debe realizarse, siendo estos últimos el mejor marcador tumoral de seguimiento,<sup>63</sup> y aunque niveles bajos de tiroglobulina no son representativos cuando la cirugía no ha sido radical, aumentos de estos niveles son indicativos para completar la intervención y realizar una tiroidectomía total.<sup>31</sup>

## **CONCLUSIONES**

Tras la revisión de la bibliografía realizada, podemos extraer las siguientes conclusiones:

-A pesar de la definición de MCPT que hace la Organización Mundial de la Salud, parece que existen al menos dos entidades de distinto comportamiento dentro de la misma.

-El MCPT incidental tiene un curso clínico distinto del no incidental, una tasa de recurrencia menor y no causa mortalidad, a pesar de que su tratamiento es menos agresivo que en los casos de MCPT no incidental, a pesar de lo cual, las guías de tratamiento no hacen distinciones en cuanto a su manejo.

-El MCPT incidental se caracteriza por una menor incidencia de multifocalidad del tumor y metástasis ganglionares y a pesar de recibir tratamientos menos intensivos estos pacientes han demostrado tener un menor riesgo de recurrencia.

-El mayor índice de recurrencia se produce en pacientes con MCPT no incidental, y es en los ganglios linfáticos donde esta ocurre con mayor frecuencia.

-Aquellos pacientes con MCPT incidental deberían de ser considerados como un grupo a parte en cuanto a manejo terapéutico, pronóstico y seguimiento.

-Aquellos pacientes con MCPT no incidental se podrían clasificar en subgrupos, un subgrupo que correspondería a aquellos que se presentan en forma de nódulo tiroideo palpable o metástasis ganglionares y otro subgrupo en el que se diagnostican tras una prueba de imagen no dirigida específicamente al tiroides.

-La evidencia actual sugiere que son necesarios estudios prospectivos y randomizados para evaluar el efecto sobre la calidad de vida, recurrencia y coste efectividad en pacientes con MCPT no incidental manejados de manera conservadora o más o menos agresiva.

-La biología del tumor parece que juega un papel fundamental en cuanto a su comportamiento por lo que su conocimiento nos puede ayudar a la identificación de biomarcadores dentro de los distintos subgrupos de MCPT que conduzcan a un tratamiento personalizado como ya se está haciendo en otro tipo de tumores.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Kumar, Abbas, Fausto, Aster. *Patología estructural y funcional, Robbins y Cotran*. 8º edición. Elsevier; 2010.
- [2] Jean-François Henry. *Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands*. In: OH Clark. *Test book of Endocrine Surgery*, second edition, Elsevier, 2005.
- [3] García-Porrero, J. Hurlé, J. *Anatomía Humana*. 1º edición. Madrid: McGraw Hill; 2005.
- [4] Young, B. O'Dowd, G. Woodford, P. *WHEATER Histología funciona Texto y atlas en color*. 6º edición. Barcelona: Elsevier; 2014.
- [5] Ross, M.H. Pawlina, W. *Histología, Texto y Atlas color con Biología celular y Molecular*. 6º edición. Buenos Aires: Panamericana; 2012.
- [6] Fawcett, D.W. *Tratado de Histología*. 12º edición. Madrid: McGraw Hill; 1988.
- [7] Jameson, J. L. *Harrison Endocrinología*. 1º edición. Madrid: McGraw Hill; 2007.
- [8] Molina, P. *Endocrine Physiology*. 4º edición. McGraw Hill; 2013.
- [9] Guyton, Hall. *Tratado de fisiología Humana*. 12º edición. Barcelona: Elsevier; 2011.
- [10] Townsend, Beauchap, Evers, Mattox. *Sabiston Textbook of Surgery*. 18º edición. Saunders; 2008.
- [11] Pacini, F. Castagna, M. G. Brilli, L. Pentheroudakis, G. *Thyroid cáncer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2012.; 23 (suppl 7): vii110-vii119.
- [12] Donatini, G. Castagnet, M. Desurmont, T. Rudolph, N. Othman, D. Kraimps, J.L. *Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyreidectomy indicated?* *World J Surg*. 2015; 40: 510-515.
- [13] Fleites González, G. *Dieta y cáncer de tiroides*. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15 (2): 119 - 130
- [14] Wang, M. Wu, W.D. Chen, G.M. Chou, S.L. Dai, X.M. Xu, J.M. et al. *Could tumor size be a predictor for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 8625-8628.
- [15] Marrero Rodriguez, M.T. Sinconegui Gomez, B. Cruz Cruz, A. *Marcadores tumorales en el cáncer de tiroides*. *Rev Cubana Endocrinología*. 2015; 26: 93-104.
- [16] Hay, I.D. Wass J.A. *Clinical Endocrine Oncology*. 2º edición. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.

- [17] Choi, S.Y. Park, H. Kang, M.K. Lee, D.K. Lee, K.D. Kim, S.W. et al. *The relationship between the BRAF<sup>V600E</sup> mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors.* Word Journal of Surgical Oncology. 2013; 11: 291.
- [18] Uptodate.com. (2016). Overview of papillary thyroid cancer. [online] Available at: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-papillary-thyroid-cancer?>
- [19] Choi, H. Kasaian, K. Melck, A. Ong, K. Jones, S. White, A. et al. *Papillary thyroid carcinoma: prognostic significance of cancer presentation.* The American Journal of Surgery. 2015; 210: 298-301.
- [20] So, Y.K. Kim, M.W. Son, Y.I. *Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma.* Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2015; 8: 174-178.
- [21] Lu, Z-Z. Zhang, Y. Wei, S-F. Li, D-S. Zhu, Q-H. Sun, S-J. et al. *Outcome of papillary thyroid microcarcinoma: Study of 1990 cases.* Molecular and Clinical Oncology. 2015; 3: 672-676.
- [22] Wozencraft, P. Foote, FW. Frazell, EL. *Occult carcinomas of the thyroid. Their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer.* Cancer. 1948; 1:574–83.
- [23] Schragar, VL. *Lateral aberrant thyroids.* Surg Gynecol Obstet. 1906; 3:465–75.
- [24] Bramley, MD. Harrison, BJ. *Papillary microcarcinoma of the thyroidgland.* Br J Surg. 1996; 83: 1674–1683.
- [25] Sampson, RJ. Key, CR. Buncher, CR. et al. *Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy.* JAMA. 1969; 209:65–70.
- [26] Dideban, S. Abdollahi, A. Meysamie, A. Sedghi, S. Shahriari, M. *Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis.* Iran J Pathol. 2016; 11(1): 1 – 19.
- [27] Fardella, C. Jimenez, M. González, H. León, A. Goñi, I. Cruz, F. et al. *Características de presentación del microcarcinoma papilar de tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años.* Rev Méd Chile. 2005; 133: 1305-1310.
- [28] Slijepcevic, N. Zivaljevic, Marinkovic, J. Sipetic, S. Diklic, A. Paunovic, I. *Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease.* BMC Cancer. 2015; 15: 330.
- [29] Dunki-Jacobs, E. Grannan, K. McDonough, S. Engel, A.M. *Clinically unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: a common finding with favorable biology?* The American Journal of Surgery. 2012; 203: 140-144.
- [30] Phitayakorn, R. McHenry, C. *Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease.* The American Journal of Surgery. 2008; 195: 292 – 297.

- [31] Gschwandtner, E. Klatte, T. Swietek, N. Bures, C. Kober, F. Ott, J. et al. *Increase of papillary thyroid microcarcinoma and a plea for restrictive treatment: A retrospective study of 1391 prospective documented patients.* International Journal of Surgery. Elsevier, 2015.
- [32] Liu, Z. Maimaiti, Y. Yu, P. Xiong, Y. Zeng, W. Li, X. et al. *Correlation between body mass index and clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma.* Int J Clin Exp Med. 2015; 8(9): 16472-16479.
- [33] Guan, H. Ji, M. Bao, R. Yu, H. Wang, Y. Hou, P. et al. *Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1612-1617.
- [34] Prescott, JD. Sadow, PM. Hodin, RA. Stephen, AE. Parangi, S. Daniels, GH. Lubitz, CC. *BRAF<sup>V600E</sup> status incremental value to current riskclassification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence.* Surgery. 2012; 152: 984-990.
- [35] Howell, GM. Nikiforova, MN. Carty, SE. Armstrong, MJ. Hodak, DP. Stang, MT. et al. *BRAF V600E mutation independently predicts centralcompartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer.* Ann Surg Oncol 2013; 20: 47-52.
- [36] Xing, M. Clark, D. Guan, H. *BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer.* J Clin Oncol. 2009; 27: 2977-2982.
- [37] Nucera, C. Lawler, J. Hodin, R. Parangi, S. *The BRAF<sup>V600E</sup> mutation: what is it really orchestrating in thyroid cancer?.* Oncotarget. 2010; 1: 751-756.
- [38] Nucera, C. Lawler, J. Parangi, S. *BRAF<sup>V600E</sup> and Microenvironment in Thyroid Cancer: A functional link to drive cancer progression.* Cancer Res. 2011; 71: 2417-2422.
- [39] Roti, E. Uberti, E. Bondanelli, M. Braverman, L. *Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study.* European Journal of Endocrinology. 2008; 159: 659–673.
- [40] Bramley, MD. Harrison, BJ. *Papillary microcarcinoma of the thyroidgland.* Br J Surg. 1996; 83:1674–83.
- [41] Hayashi, Y. Lagarde, F. Tsuda, N. Funamoto, S. Preston, D.L. Koyama, K. et al. *Papillary Microcarcinoma of the Thyroid among Atomic Bomb Survivors: Tumor Characteristics and Radiation Risk.* Cancer. 2010; 116 (7): 1646–1655.
- [42] Mehanna, H. Al-maqbili, T. Carter, B. Martin, E. Campaign, N. Watkinson, et al. *Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (8): 2834 – 2843.

- [43] Monteros, M. Gonorazky, S. Virgili, E. Soler, G. Fernandez, M. Van Cauwlaert, L. *Microcarcinomas papilares de tiroides no incidentales*. Medicina (Buenos Aires). 2008; 68: 139-143.
- [44] Ito, Y. Tomoda, C. Uruno, T. Takamura, Y. Miya, A. Kobayashi, K. et al. *Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years*. Surg Today. 2006; 36: 12-8.
- [45] Corrales Hernández, J.J. Martín iglesias, D. Gómez Alfonso, F.J. *Microcarcinoma papilar de tiroides. ¿Es necesario el tratamiento con I<sup>131</sup> tras la cirugía? Argumentos a favor*. Endocrinol Nutr. 2006; 53(6): 390 – 398.
- [46] Ito, Y. Miyauchi, A. Higashiyama, T. Kobayashi, K. Miya, A. *Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation*. Thyroid. 2014; 24(1): 27-34.
- [47] Lang, B. Lo, C.Y. Chan, W.F. Lam, K.Y. Wan, K.Y. *Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma: A Review and Comparison*. Ann Surg 2007; 245: 366–378.
- [48] Haugen, B.R. Alexander, E.K. Bible, K.C. Doherty, G.M. Mandel, S.J. Nikiforov, Y.E. et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid. 2016; 26 (1).
- [49] Zhang, X.L. Qian, L.X. *Ultrasonic features of papillary thyroid microcarcinoma and non-microcarcinoma*. Experimental and Therapeutic Medicine. 2014; 8: 1335 – 1339.
- [50] Gu, W.J. Yan, H.X. Luo, Y.K. Wang, F.L. Yang, G.Q. Guo, Q.H. et al. *Characterization of Papillary Thyroid Microcarcinomas Using Sonographic Features in Malignant Papillary Thyroid Cancer: A Retrospective Analysis*. Medicine. 2015; 94 (21).
- [51] 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*. Rev Argent Radiol. 2014, 78(3): 138 – 148.
- [52] Grob, F. Carrillo, D. Martínez-Aguayo, A. Zoroquain, P. Solar, A. Nicolaidis, I. et al. *Concordancia de la citología por punción con aguja fina para la detección de cáncer de tiroides en pediatría*. Rev Md Chile. 2014; 142: 330 – 335.
- [53] Ferris, R.L. Baloch, Z. Bernet, V. Chen, A. Fahey, T.J. Ganly, I. et al. *American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making*. Thyroid. 2015; 25 (7).
- [54] Xing, M. *BRAF Mutation in Papillary Thyroid Microcarcinoma: the Promise of Better Risk Management*. Ann Surg Oncol. 2009; 16(4): 801–803.

- [55] Merdad, M. Eskander, A. De Almeida, J. Freeman, J. Rotstein, L. Ezzat, S. et al. *Current management of papillary thyroid microcarcinoma in Canada.* Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2014; 43: 32-40.
- [56] Merdad, M. Eskander, A. Kroeker, T. Freeman, J. *Predictors of level II and Vb neck disease in metastatic papillary thyroid cancer.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 138(11):1030-1033.
- [57] Caliskan, M. Park, J.H. Jeong, J.S. Lee, C.R. Park, S.K. Kang, S.W. et al. *Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma.* Endocrine Journal. 2012; 59 (4): 305 – 311.
- [58] Oda, H. Miyauchi, A. Ito, Y. Yoshioka, K. Nakayama, A. Sasai, H. Masuoka, H. et al. *Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery.* Thyroid. 2016; 26 (1).
- [59] Ito, Y. Tomoda, C. Uruno, T. *Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should be treated?* World J Surg. 2004; 28: 1115 – 1121.
- [60] Ito, Y. Uruno, T. Nakano, K. *An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid.* Thyroid. 2003; 13: 381 – 388.
- [61] Ito, Y. Miyauchi, A. *A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid.* Nature Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3: 240 – 248.
- [62] Ito, Y. Miyauchi, A. *Appropriate treatment for asymptomatic papillary microcarcinoma of the thyroid.* Expo pin Pharmacother. 2007; 8: 3205 – 3215.
- [63] Equipo et al. *Tratado de Cirugía General.* 1º edición. Barcelona: Elsevier / Oceano; 2013.
- [64] AL-Qahtani, K.H. Al Asiri, M. Tunio, M.A. Aljohani, N.J. Bayoumi, Y. Fatani, H. et al. *Adjuvant Radioactive iodine 133 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience.* Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2015; 44: 51.
- [65] Sanchez Franco, F. *Microcarcinoma diferenciado de tiroides y carcinoma diferenciado de bajo riesgo: objeciones al tratamiento ablativo con radioyodo.* Endocrinol Nutr. 2006; 53(6): 399-404.
- [66] Chow, S.M. Law, S. Chan, J.K. Au S.K. Yau, S. Lau, W.H. *Papillary microcarcinoma of the thyroid – prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality.* Cancer. 2003; 98: 31–40.
- [67] Ito, Y. Miyauchi, A. Inoue, H. Fukushima, M. Higashiyama, T. Tomoda, C. et al. *An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients.* World J Surg. 2010; 34 (1): 28 – 35.