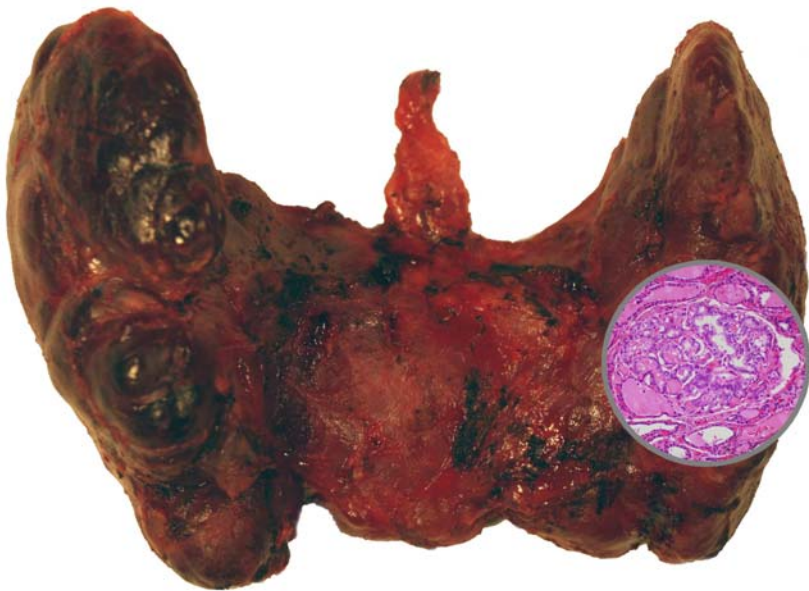


**MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES:
¿MICROCARCINOMA O MICROTUMOR?**



Tesis doctoral

MARÍA JESÚS LADRA GONZÁLEZ

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina y Odontología

Santiago de Compostela, 2012

TESIS DOCTORAL

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: ¿MICROCARCINOMA O MICROTUMOR?

DOCTORANDA: MARÍA JESÚS LADRA GONZÁLEZ

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, 2012

D. FRANCISCO BARREIRO MORANDEIRA, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela y **D. JOSÉ MANUEL CAMESELLE TEIJEIRO**, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses de la Universidad de Santiago de Compostela,

INFORMAN:

Que el trabajo titulado “**MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: ¿MICROCARCINOMA O MICROTUMOR?**” realizado por **D^a MARÍA JESÚS LADRA GONZÁLEZ**, Licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Cirugía General y de Aparato Digestivo, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado como Tesis Doctoral ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos el presente informe en Santiago de Compostela, el 15 de junio de 2012.

Dr. Francisco Barreiro Morandeira Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que forman parte del **Departamento y del Servicio de Cirugía**, en especial a aquellos que me habéis estado animando durante todo este tiempo a que pudiese conseguir esta meta.

También a los Servicios de **Archivos Centrales** y de **Anatomía Patológica** y a todo su personal.

A **mis amigos**, sobre todo a los que en todo momento han estado interesándose por este trabajo.

A **mi familia**, por el empuje que supone en esta tesis, y en todas las etapas de mi vida.

A **Joaquín**. Ya está. Gracias.

Y por último, a los **Prof. Dr. D. Francisco Barreiro Morandeira** y **Prof. Dr. D. José Manuel Cameselle Teijeiro**, por la paciencia, el saber estar, el apoyo y las ganas que demuestran en esta profesión, que son contagiosas hasta el punto de haber conseguido arrancar lo que tanto tiempo ha llevado. Muchas gracias.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto de investigación PS09/02050 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Antecedentes históricos	13
1.2. Embriología de la glándula tiroides	14
1.3. Anatomía.....	17
1.4. Fisiología	19
1.5. Enfermedades del tiroides.....	23
1.6. Tiroiditis	24
1.7. Hipertiroidismo.....	25
1.8. Hipotiroidismo.....	26
1.9. Nódulo tiroideo.....	27
1.10. Bocio multinodular	31
1.11. Tumores de tiroides	34
• Adenoma folicular	37
• Carcinoma papilar.....	39
• Carcinoma folicular	52
• Carcinoma medular.....	54
• Carcinoma pobremente diferenciado	55
• Carcinoma indiferenciado (anaplásico)	56
• Cáncer de tiroides familiar.....	57
• Estadificación de cáncer de tiroides.....	67
2. MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES	81
2.1. Microcarcinoma papilar de tiroides (PMiC).....	83
2.2. Microtumor papilar de tiroides (PMiT): “ <i>The Porto proposal</i> ”	98

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	105
4. MATERIAL Y MÉTODOS	113
4.1. Selección de los pacientes.....	115
4.2. Datos clínicos y patológicos	116
4.3. Análisis estadístico	119
5. RESULTADOS	133
5.1. Microcarcinoma papilar de tiroides (PMiC) en nuestro medio.....	135
• Características generales del grupo	135
• Sexo y edad.....	137
• Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea.....	139
• Indicación quirúrgica	140
• Pruebas complementarias	141
• Localización del tumor	146
• Anatomía Patológica.....	147
• Estadío tumoral.....	150
• Hospitalización	152
• Intervención quirúrgica.....	155
• Tratamiento postquirúrgico	156
• Complicaciones postquirúrgicas.....	157
• Morbimortalidad.....	158
• Incidencia anual.....	159
5.2. Microtumor papilar de tiroides (PMiT) en nuestro medio.....	163
• Criterios de selección del grupo	163
• Sexo y edad.....	164
• Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea.....	165
• Indicación quirúrgica	166
• Pruebas complementarias	167

• Localización del tumor	171
• Anatomía Patológica.....	171
• Estadío tumoral.....	175
• Hospitalización	176
• Intervención quirúrgica.....	177
• Tratamiento postquirúrgico	178
• Complicaciones postquirúrgicas	179
• Morbimortalidad.....	180
• Incidencia anual.....	181
5.3. Microcarcinomas no microtumores (PMiC no-PMiT)	183
• Criterios de selección del grupo	183
• Sexo y edad.....	185
• Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea.....	186
• Indicación quirúrgica	187
• Pruebas complementarias	188
• Localización del tumor	192
• Anatomía Patológica.....	193
• Estadío tumoral.....	197
• Hospitalización	199
• Intervención quirúrgica.....	201
• Tratamiento postquirúrgico	202
• Complicaciones postquirúrgicas	203
• Morbimortalidad.....	204
• Incidencia anual.....	205
5.4. Comparación entre PMiT y PMiC no-PMiT	207
• Sexo y edad.....	207
• Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea.....	208

• Indicación quirúrgica	208
• Pruebas complementarias	209
• Localización del tumor	210
• Anatomía Patológica.....	211
• Estadío tumoral.....	214
• Hospitalización	214
• Intervención quirúrgica.....	215
• Tratamiento postquirúrgico	216
• Complicaciones postquirúrgicas	216
• Morbimortalidad.....	217
• Incidencia anual.....	217
5.5. Anexo: tablas de análisis estadístico	219
6. DISCUSIÓN	245
7. CONCLUSIONES	263
8. BIBLIOGRAFÍA	267
9. ÍNDICE DE ABREVIATURAS, FIGURAS Y TABLAS	295

Introducción

1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Existen descripciones sobre enfermedades de la glándula tiroides desde la antigüedad: así, el bocio es conocido desde el tercer milenio antes de Cristo, mucho antes de la descripción de la glándula tiroides por Vesalio, durante el Renacimiento italiano. En 1543, Vesalio identificó la glándula tiroides como *glandulas ad laryngis radicem adnatas*, en el Libro Sexto de su famoso trabajo *De Humani Corporis Fabra*. No obstante, se acepta que fue Thomas Wharton, en 1656, el primero en utilizar el término “glándula tiroides” en su tratado *Adenographia*¹. El uso de este nombre parece debido a la proximidad de la glándula con el cartílago tiroides. A su vez, el término tiroides referido al cartílago de la laringe procede de los tiempos de Galeno y deriva de las palabras griegas *thyreos*, que significa escudo y *eidos*, que significa forma². El cartílago tiroides tiene forma de escudo. Wharton describió la glándula como un órgano par, con forma de pera, cuya función sería la captación de los fluidos del nervio recurrente. Otras funciones que se han atribuido a la glándula tiroides incluyen el calentamiento del cuello, la lubricación de la laringe, reservorio de sangre para el cerebro y como un órgano para dar redondez y belleza al cuello². Leonardo da Vinci incluyó la tiroides en alguno de sus dibujos como dos glándulas aisladas una a cada lado de la laringe³. Albrecht von Haller la definió como una glándula sin conducto en 1776³.

La cirugía de la glándula tiroides tuvo sus primeros intentos con Roger Frugardi (1170), pero unas tasas de mortalidad cercanas al 50% hacían esta cirugía muy peligrosa, hasta que se produjeron

los avances importantes en la anestesia, antisepsia y hemostasia hacia la mitad del XIX³. Emil Theodor Kocher (1841-1917) y Theodor Billroth (1829-1894) fueron los principales y más notables pioneros cirujanos de tiroides, y sus diferentes técnicas quirúrgicas ayudaron a conocer la función de la glándula, hasta entonces bastante desconocida: tras las intervenciones de Kocher los pacientes presentaban “mixedema” y características cretinoides, al contrario de los pacientes de Billroth, en los que había síntomas de “hipoparatiroidismo”³. Esta diferencia en el comportamiento se explica porque Kocher realizaba tiroidectomías totales y Billroth subtotalet, pero con extirpación de las paratiroides. En 1909 Kocher recibió el Nobel de Medicina “por su trabajo en la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroides”.

1.2. EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides deriva del intestino anterior embrionario, de la misma estructura de la que surgen la faringe, los pulmones y el tracto digestivo superior. Los dos tipos diferentes de células productoras de hormonas de la glándula tiroides (células foliculares y células C) derivan de dos estructuras embriológicas diferentes. Las células foliculares, que constituyen el componente principal de la glándula, derivan del primordio (esbozo) tiroideo medio. Las células C (células parafoliculares) migran desde la cresta neural embrionaria para unirse al primordio medial a través de los primordios tiroideos laterales, también conocidos como cuerpos ultimobranquiales².

El esbozo medial de la glándula tiroides aparece visible al final de la tercera semana de vida embrionaria como un engrosamiento del epitelio endodérmico en la porción craneal del intestino anterior (faringe), a nivel del segundo arco branquial. Este engrosamiento epitelial en la línea media ventral de la faringe embrionaria aparece en una localización que en el adulto corresponderá al agujero ciego (foramen cecum) de la lengua, y rápidamente se invagina para migrar caudalmente a la mitad de la cuarta semana. Esta migración del esbozo tiroideo medio ocurre a través del mesénquima laxo del intestino anterior y coincide con el descenso simultáneo del corazón. Las células del esbozo tiroideo medio continúan proliferando y en la quinta semana se transforma en una estructura bilobulada. El primordio tiroideo medio es una estructura hueca que se va haciendo sólida y que al final de la quinta semana está todavía conectada al suelo de la faringe (conducto tirogloso). Los restos del conducto tirogloso pueden dar lugar a quistes en la vida postnatal, y su persistencia en la porción más distal origina el lóbulo piramidal de la glándula tiroides. Tras su bilobulación, el esbozo tiroideo medial aparece como dos lóbulos tiroideos unidos por un istmo en la sexta semana, para alcanzar su situación definitiva delante de la tráquea durante la séptima semana de gestación. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente a la undécima semana de gestación. Al final de las 40 semanas de gestación el peso de la glándula tiroides oscila de uno a cuatro gramos⁴.

Los esbozos laterales de la glándula tiroides (cuerpos postbranquiales o ultimobranquiales) provienen de los 4º y 5º sacos

branquiales y se fusionan con el primordio tiroideo medio para completar la formación de la glándula tiroides. Al fusionarse con el primordio medio, aportan la población de células C a la glándula tiroides. Para ello, los cuerpos ultimobranquiales se separan de las bolsas faríngeas y migran hacia la porción media fusionándose con el esbozo tiroideo medio a la altura de la porción media o media-superior de los lóbulos laterales durante la séptima y octava semanas de gestación. Tras la fusión, los restos de los cuerpos ultimobranquiales pueden persistir en el tiroides fetal o postnatal como estructuras sólidas y/o quísticas llamadas nidos celulares sólidos. Se considera que las células precursoras de las células C derivan de la cresta neural, la cual es un tejido transitorio que se localiza en la unión de la hendidura neural y el ectodermo. En los últimos tiempos se ha cuestionado la idea de que las células C de los mamíferos derivan de la cresta neural y recientemente se ha sugerido por ejemplo, que las células C de los ratones se originan del epitelio endodérmico y no de la cresta neural⁵; pero este concepto está en discusión². La participación de los genes *TTF-1*, *TTF-2*, *PAX8* y *HHEX* es esencial en las primeras fases de desarrollo de la glándula tiroides. Otros genes implicados en fases posteriores del desarrollo tiroideo son el gen del receptor de TSH (*TSHR*), *Tg*, *TPO*, *NIS*, *HOXA3*, *FGFR* y otros de la familia de *NKX2*; pero la función de algunos de estos genes y sus relaciones son todavía desconocidas².

Cuando se dan alteraciones en el proceso de descenso de la glándula tiroides puede aparecer tejido tiroideo en cualquier parte de ese trayecto: lengua, mediastino superior, detrás del esternón,

adyacente al cayado aórtico, entre aorta y tronco de la pulmonar, dentro del pericardio o en el tabique interventricular. Entre las “anomalías” más frecuentes podemos citar el lóbulo piramidal (que suele existir en un 80% de los casos), y también el tiroides lingual, el quiste del conducto tirogloso, tiroides lateral aberrante, etc.²

1.3. ANATOMÍA

La glándula tiroides se encuentra en la parte anterior del cuello delante de la laringe (de la que se suspende) y tráquea cervical (a la que se adhiere). Su tamaño normal está alrededor de los 7 cm de ancho, 3 cm de alto y 1,8 cm de grosor y pesa en torno a 15-20 gramos. Tiene dos lóbulos laterales unidos por un istmo^{6,7}.

Por delante, la glándula tiroides está cubierta por los músculos esternotiroideo, esternocleidohioideo, omohioideo y esternocleidomastoideo. Por detrás está relacionada con la laringe, la tráquea y el esófago cervical.

Está vascularizada por las arterias tiroideas superiores (ramas de las arterias carótidas externas) y las arterias tiroideas inferiores (ramas de las arterias subclavias); puede tener vascularización inconstante por una arteria tiroidea media (rama desde el cayado aórtico o desde el tronco braquiocefálico). Bajo la cápsula se forma un plexo venoso que drena en las yugulares internas por las venas tiroideas superiores y medias y las tiroideas inferiores, que drenan al tronco braquiocefálico. El drenaje linfático principal es a través de los ganglios yugulares profundos medios e

inferiores, pretraqueales y mediastínicos. La glándula está innervada por los sistemas adrenérgico y colinérgico.

Las cuatro glándulas paratiroides mantienen una relación muy estrecha con la tiroides, colocándose en la zona posterolateral de los lóbulos, normalmente a 1 cm de la arteria tiroidea inferior.

La glándula tiroides está revestida por una vaina fibrosa gruesa (fascia pretraqueal) que envía tabiques hacia el interior de la glándula y la une a la laringe, haciendo que la glándula tiroides normal se desplace durante la deglución.

Desde el punto de vista microscópico la glándula está constituida por lóbulos que contienen de 20 a 40 vesículas o folículos cerrados de tamaño variable (15-500 μm de diámetro, con una media de 30 μm) revestidos de células epiteliales cilíndricas o cuboidales denominadas células foliculares y llenos de sustancia coloidal⁸. Estas son las unidades funcionales de la glándula, la glándula tiroides normal contiene entre 500000 y 1,5 millones de folículos⁹. Las células C, también conocidas como células parafoliculares, son el otro componente epitelial del folículo, producen la calcitonina y constituyen el 0,1% o menos del total de la masa celular tiroidea². Las células C no se distribuyen al azar por toda la glándula tiroides, si no que la mayoría se encuentran en la porción media o media-superior de los lóbulos laterales, en el lugar de fusión de los cuerpos ultimobranquiales con el primordio tiroideo medio durante la embriogénesis (véase más arriba). Estas células productoras de calcitonina se encuentran aisladas o en grupos pequeños, dispersas entre las células foliculares o en la periferia del folículo.

Es importante señalar la íntima relación anatómica entre el tiroides y los nervios laríngeos, los recurrentes (que nacen del vago, el derecho en relación con la arteria subclavia y el izquierdo con el cayado aórtico y llegan a los músculos de la laringe y al dañarse paralizan la cuerda vocal) y los laríngeos superiores, que nacen del vago cerca de la base del cráneo y descienden medialmente a las carótidas, dividiéndose a nivel del hioides en una rama sensorial interna y una motora externa, que inerva al cricoides, músculo que tensa las cuerdas vocales y afecta al tono de voz¹⁰.

1.4. FISIOLÓGÍA

Las hormonas tiroideas se producen en la glándula tiroides a partir de las células foliculares. Son esenciales para la maduración del sistema nervioso central durante las primeras etapas del desarrollo y además ayudan a regular el crecimiento, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la temperatura corporal y la tasa metabólica del cuerpo¹¹.

La glándula tiroides utiliza yodo para fabricar las hormonas tiroideas. Las dos hormonas tiroideas más importantes son la tiroxina (T4) y la triiodotironina (T3) que tienen 4 y 3 moléculas de yodo respectivamente. El yodo necesario para fabricar hormonas tiroideas se obtiene de la ingesta, principalmente a partir de pescados, mariscos, pan y la sal yodada de mesa (la cantidad mínima necesaria es de 100 µg/día). El yodo se absorbe en el intestino delgado proximal en sus formas orgánica e inorgánica. Una vez absorbido, el ioduro, a su paso por el torrente circulatorio,

es captado por el riñón, tiroides, células de la mucosa gástrica y en las glándulas salivares.

Una vez captado el yodo por las células foliculares, las hormonas son almacenadas en el coloide en la molécula de la tiroglobulina y de ahí son vertidas a la sangre según las necesidades del organismo. Puede esquematizarse la síntesis hormonal tiroidea en los siguientes pasos²:

1. Captación del yodo plasmático mediante la bomba de yoduro NIS (sodium-iodide symporter) de la célula tiroidea.
2. El yodo es transportado a la membrana apical de la célula folicular desde donde se libera a la luz del folículo gracias a la acción de la pendrina.
3. En la luz folicular el yodo es oxidado por la tiroperoxidasa, mediante un proceso que requiere H_2O_2 . La producción H_2O_2 está catalizada por la oxidasa dual DUOX2, que es un enzima que requiere a su vez, un factor de maduración específico (DUOXA2), para alcanzar la membrana apical.
4. La luz folicular esta llena de coloide, el cual está constituido principalmente por tiroglobulina (Tg). La Tg sirve de matriz para la síntesis de las hormonas T4 y T3:
 - a. En un primer paso (*reacción de organificación*), a partir de residuos de tirosina de la Tg y mediante la tiroperoxidasa se generan monoiodotirosina (MIT) y diiodotirosina (DIT).
 - b. En un segundo paso (*reacción de acoplamiento*), las iodotirosinas son acopladas mediante la acción de la tiroperoxidasa para formar T4 y T3.

5. Cuando es necesario liberar a la circulación las hormonas tiroideas, se produce la captación de coloide por las células foliculares mediante un proceso de pinocitosis. El coloide capturado es digerido en los lisosomas y se liberan a la circulación sanguínea en forma de las hormonas T4 (80%) y T3 (20%). El yodo de MIT y DIT se libera por acción de una deshalogenasa y se “recicla” al coloide.

En relación con su regulación funciona, la glándula tiroides forma parte del sistema endocrino hipotálamo-hipofisario, regulándose a través del sistema de un mecanismo de retroalimentación (“feedback”) negativo.

La TRH (hormona liberadora de la tirotropina) es un tripéptido sintetizado en las células hipotalámicas del núcleo ventromedial de la pars medialis del núcleo periventricular y de los núcleos arqueados. Tras su liberación alcanza el lóbulo anterior de la hipófisis a través de los vasos del sistema portal, donde se une a receptores específicos de las células tirotropas y lactotropas, estimula la producción de AMPc, y la liberación de TSH y prolactina.

La TSH (hormona estimulante de la tiroides) es una hormona tirotropa que ejerce su acción en las células tiroideas, tras su unión con sus receptores también a través del AMPc. Bajo su acción estimuladora se liberan las hormonas tiroideas almacenadas en el coloide, aumenta la captación de yodo y su organificación. El tiroides tiene la capacidad de autorregularse, sin vincularse a la secreción de TSH. Se relaciona íntimamente a la cantidad de yodo

del organismo. A mayor yodo en la dieta, menos lo capta el tiroides y viceversa.

La T4, que se encuentra normalmente en el plasma en concentraciones de 5 a 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$, circula casi en su totalidad unida a diversas proteínas (TBG, TBPA y albúmina). La T3, que circula en una concentración de 70 a 180 ng/dl , lo hace en su mayor parte ligada a la TBG, con lo que mantiene uniones lábiles y de la que es fácilmente desplazada por la tiroxina. La acción biológica no la realizan las hormonas ligadas a las proteínas sino únicamente la fracción libre.

Cada día se secretan aproximadamente 80 μg de T4 (33% de esta producción se convierte en T3, constituyendo el origen del 80% de la T3 circulante). Alrededor de un 40% de la T4 producida es transformada en la periferia en rT3 (hormona tiroidea sin efectos metabólicos). El 95% de la cantidad de rT3 circulante proviene de la transformación periférica de la T4. El proceso metabólico de conversión de la T4 en T3 y rT3 tiene lugar en la periferia mediante una monodeiodinación. La actividad biológica de la T3 es varias veces mayor que la de la T4 y los efectos metabólicos de aquella más rápidos. El metabolismo de la T3 es también más rápido, siendo su recambio unas 5 veces superior al de la T4. Estos datos demuestran la importancia de la T3 en la determinación del estado metabólico del individuo. La acción hormonal tiroidea es mediada de forma primaria por dos receptores nucleares, los receptores de hormona tiroidea alfa y beta ($\text{TR}\alpha$ y $\text{TR}\beta$), los cuales regulan la transcripción de numerosos genes². La hormona T3 ejerce un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de TRH y la TSH.

1.5. ENFERMEDADES DEL TIROIDES

El tamaño agrandado de la glándula tiroides se denomina bocio. El bocio puede tener diversos orígenes. Es importante conocer si la glándula funciona bien (normotiroidea o eutiroidea) o si tiene alteraciones (por exceso: hipertiroidismo; o por defecto: hipotiroidismo)^{12,13}.

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides pueden ser inflamatorias (tiroiditis; por distintas causas: infecciones), inmunológicas o tumorales.

Cuando se detecta una alteración de la función de la glándula tiroides o un tumor o nódulo es necesario realizar algunos estudios para llegar a establecer el diagnóstico y poder aplicar el tratamiento.

PRINCIPALES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS TIROIDEAS

- Pruebas funcionales tiroideas: Determinación de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras.
- Pruebas del metabolismo tiroideo in-vivo, utilizando métodos de Medicina Nuclear como la gammagrafía tiroidea, la captación tiroidea de Tc-99m y/o de yodo radiactivo.
- Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas (reflexograma aquileo, electrocardiografía).
- Exploración de la regulación hipotálamo-hipófisis-tiroidea.

- Determinación de la TSH plasmática basal.
- Prueba de estimulación con TRH de la secreción hipofisaria de TSH.
- Prueba de estimulación tiroidea con TSH.
- Prueba de supresión tiroidea con T3.
- Estudio de los trastornos inmunológicos: anticuerpos antitiroideos, inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, o del crecimiento tiroideo.
- Valoración de la morfología tiroidea: gammagrafía de tiroides, radiografía simple, tomografía o ultrasonido.

1.6. TIROIDITIS

La tiroiditis es cualquier inflamación de la glándula tiroides, que puede producir distintas presentaciones clínicas. Por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de hipotiroidismo en los Estados Unidos, también existen la del post-parto, que causa una tirotoxicosis transitoria seguida de hipotiroidismo transitorio, o la subaguda, principal causa de dolor en la tiroides.

La mayoría de los casos de tiroiditis son causados por anticuerpos contra el tiroides, por lo que normalmente se considera la tiroiditis como una enfermedad autoinmune. También puede ser causada por una infección que funciona igual que los anticuerpos causando inflamación de la glándula o por drogas como el interferón y la amiodarona.

En la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos anti-tiroglobulina son positivos en el 50%; los anti-microsomales en el 90% y la suma de ambos en el 95% de los casos.

El tratamiento depende del tipo de tiroiditis y de la presentación clínica.

Los betabloqueantes pueden ser útiles para reducir las palpitaciones y el temblor en las tirotoxicosis. Los medicamentos antitiroideos no se utilizan para la fase tirotóxica de la tiroiditis de cualquier tipo, ya que la tiroides no está hiperactiva.

En el hipotiroidismo debido a la tiroiditis de Hashimoto se inicia tratamiento de sustitución de hormona tiroidea El dolor asociado con la tiroiditis subaguda generalmente puede ser manejado con medicamentos antiinflamatorios como la aspirina o el ibuprofeno, llegando en ocasiones a necesitar de prednisona^{7,10-12}.

1.7. HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es el exceso de hormona tiroidea en el organismo, y al ser esta hormona la que controla todo el metabolismo, toda función del cuerpo tiende a acelerarse. Los síntomas de hipertiroidismo incluyen nerviosismo o intranquilidad, hiperhidrosis, hipersensibilidad al calor, palpitaciones, astenia, pérdida de peso, sed, disnea, debilidad muscular, hiperorexia, síntomas oculares, caída del cabello, edema de piernas, hiperdefecación (con o sin diarrea), anorexia...

La enfermedad de Graves, causa de hipertiroidismo más frecuente, es causada por anticuerpos que estimulan a la glándula

tiroides a crecer y a segregar exceso de hormona tiroidea. Es más frecuente en mujeres jóvenes. Otro tipo de hipertiroidismo es el bocio tóxico multinodular. También, hay síntomas temporales de hipertiroidismo en las tiroiditis o por la ingesta excesiva de hormonas tiroideas.

El tratamiento del hipertiroidismo no siempre es el mismo, y en ocasiones precisa de una combinación médico-quirúrgica.

En un 20-30% de pacientes con enfermedad de Graves el tratamiento con drogas antitiroideas (metimazol o propiltiouracilo) durante 12-18 meses provoca una remisión prolongada de la enfermedad. Para el bocio tóxico se usan esas mismas drogas como preparación para tratamiento con yodo radiactivo o cirugía. También se usa yodo radiactivo, que es captado por las células tiroideas por el mismo mecanismo que el yodo de la dieta, pero las destruye, produciendo a largo plazo un hipotiroidismo, igual que sucede si se decide realizar una tiroidectomía. Para los síntomas se utilizan con frecuencia los betabloqueantes, útiles en reducir la frecuencia cardíaca, los temblores y el nerviosismo hasta que una de las otras formas de tratamiento haya tenido la oportunidad de ejercer su efecto^{7,10-12}.

1.8. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo refleja una glándula tiroides hipoactiva. La glándula no es capaz de producir suficiente hormona para mantener el cuerpo funcionando de manera normal y los procesos corporales comienzan a funcionar con lentitud. Esto se ve reflejado

en la sensación de frío, fatiga, sequedad de piel, estreñimiento, depresión, bradipsiquia, etc.

Las causas frecuentes son la enfermedad autoinmune (más común en mujeres, como en los casos de tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica) y la eliminación quirúrgica del tiroides, además del tratamiento radiactivo. En otras ocasiones se trata de un hipotiroidismo congénito, o de causa iatrogénica por amiodarona, litio, interferón alfa o interleukina-2, también por exceso de yodo (jod-basedow), alteraciones hipofisarias e incluso enfermedades de depósito como la amiloidosis, sarcoidosis, granulomas o hemocromatosis.

El hipotiroidismo no suele tener curación, y su tratamiento pasa por sustituir la hormona tiroidea deficitaria causante de los síntomas mediante T4 sintética con seguimientos 6-10 semanas después de cada cambio de dosis de tiroxina mediante niveles de TSH, que deben estar dentro de la normalidad. Una vez conseguidos esos niveles normales pueden hacerse una vez al año salvo circunstancias que interfieran con la hormona tiroidea o su metabolismo^{7,10-12}.

1.9. NÓDULO TIROIDEO

Nódulo tiroideo es la manera de definir a cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas formando un tumor palpable dentro de la tiroides. Los nódulos aparecen al menos en el 10% de la población, lo que hace que sea el problema

endocrinológico más frecuente. A pesar de que la mayoría (90%) son benignos, es importante descartar malignidad^{3,14,15}.

Las principales posibilidades diagnósticas en el nódulo tiroideo pueden repartirse en un 65% de hiperplasia nodular, 20% de adenomas foliculares, 5% de tiroiditis y alrededor de un 10% de cáncer de tiroides (3-29%). En numerosas ocasiones, la presencia de un nódulo tiroideo es la indicación de tiroidectomía.

Clínicamente, una de cada 12-15 mujeres y uno de cada 40-50 hombres presenta un nódulo tiroideo, lo que supone el 4% de la población general. Este porcentaje aumenta a un 30% en ecografía y 50% en autopsias. La mitad son nódulos únicos y el otro 50% múltiples. La edad de presentación habitual es de los 30 a los 50 años, y su prevalencia aumenta con la edad.

Generalmente el único síntoma que producen es la sensación de bulto en el cuello, pero a veces se le suman los síntomas de hipertiroidismo (el 5% de los pacientes con nódulo tiroideo, sea clínico o subclínico) o compresivos, en caso de que el nódulo supere los 5-7 cm (desde estridor, disnea, tos espasmódica, hemoptisis, ronquera, voz bitonal, disfagia, ingurgitación yugular...). En estos casos de compresión de estructuras vecinas está indicado el tratamiento quirúrgico ya de inicio.

Es mucho más raro, aunque puede darse, la presencia de síntomas sistémicos por secreción de serotonina, ACTH, histamina o prostaglandinas por carcinoma medular de tiroides, que en caso de incluirse en un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) se asocia a feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.

Además de la palpación e inspección cervical y las determinaciones de hormonas tiroideas, se suelen realizar pruebas como la punción aspiración con aguja fina, la ecografía de tiroides y la gammagrafía.

El informe de una biopsia con aguja fina puede indicar uno de los siguientes hallazgos: el nódulo es benigno en el 50 al 60% de las biopsias y con frecuencia indica un nódulo coloide. El riesgo de que exista un cáncer que haya pasado por alto, cuando la biopsia es negativa, es menos del 3%. El nódulo es canceroso en el 5% de las biopsias y generalmente indica cáncer papilar, lo que obliga a la intervención quirúrgica. Es sospechoso en un 10% de las biopsias e indica o un adenoma folicular (no canceroso) o un cáncer folicular. En el 20% de las PAAF la punción es no-diagnóstica o inadecuada al no obtener suficientes células para un diagnóstico, sobre todo al puncionar un quiste.

La gammagrafía tiroidea utiliza una sustancia radiactiva, generalmente yodo o tecnecio, para obtener una imagen de la glándula. Como las células cancerosas de tiroides no captan el yodo tan fácilmente como las normales, esta prueba se usa para determinar la probabilidad de que un nódulo sea cáncer. Si el nódulo es frío (no capta) está indicada una biopsia con aguja fina del nódulo; si es funcionante (el yodo captado es similar al de las células normales) no se necesita una biopsia de inmediato, puesto que la probabilidad de cáncer es muy pequeña y si el nódulo es caliente (el yodo radiactivo captado es mayor que el de las células normales) la probabilidad de cáncer es extremadamente baja y la biopsia generalmente no es necesaria.

La ecografía puede determinar si un nódulo es sólido o quístico, y el tamaño exacto del nódulo. Se puede utilizar para vigilar los nódulos y determinar si están creciendo o se están reduciendo y para ayudar a ubicar la aguja dentro del nódulo durante la biopsia con aguja fina, especialmente si el nódulo es difícil de palpar.

Una vez demostrada la presencia de un nódulo tiroideo, lo primero que debe realizarse es la valoración clínica, teniendo en cuenta antecedentes familiares (de carcinoma medular, que puede tener un componente familiar, como sucede, aunque en mucha menor medida, con el papilar; de bocio o zona endémica...); antecedentes personales de irradiación cervical (con 10 veces más frecuencia de nódulos tiroideos, que en 35% de los casos serán malignos); sexo (el cáncer tiroideo es más frecuente en mujeres pero la presencia de un nódulo en un varón multiplica por dos o tres las posibilidades de que sea maligno); edad (en las extremas hay más posibilidades de cáncer); crecimiento rápido; número de nódulos palpables (en general, cuantos más nódulos se palpen menos probable es la malignidad, pero el cáncer papilar es la neoplasia maligna que más veces aparece como bocio multinodular); la fijación del nódulo a planos adyacentes; consistencia y la presencia de adenopatías cervicales^{7,10-12,15}

Ante la sospecha de que un nódulo pueda ser canceroso, este debe ser extirpado. Se considera indicado hacerlo cuando:

- La citología es sospechosa o diagnóstica de carcinoma.
- Citología folicular densamente celular (adenoma o carcinoma).

- Nódulos oxifílicos (tumores de células de Hürthle u oncocíticos).
- Bocios coloides que aumentan rápido de tamaño.
- Nódulos con citología benigna por PAAF pero que por presentación clínica o factores de riesgo se consideran sospechosos.
- Nódulos benignos que produzcan síntomas compresivos o deformaciones estéticas.

1.10. BOCIO MULTINODULAR

Es el aumento de tamaño irregular de la glándula tiroides secundario al estímulo que supone una elevación de la TSH. Se debe a una disminución de producción de hormonas tiroideas en relación con las necesidades del organismo.

Es más frecuente en mujeres, y puede ser esporádico o endémico si más del 10% de una población lo padece (generalmente en zonas de alta montaña). El factor más importante en su producción es el déficit de yodo en la dieta, que puede ser causado por fuertes lluvias en las zonas que barren el yodo de la tierra agrícola.

Además, existen otros factores, como la malnutrición o la ingesta de sustancias bociógenas como las glicosinas cianógenas de la mandioca, los cianatos, tiocianatos vegetales que disminuyen la captación de yodo por el tiroides, de goitrina, isoniácidas o salicilatos que disminuyen la organificación, o nueces, harina de

soja, aceite de cacahuete, soja o girasol que aumenta la excreción de hormonas tiroideas en las heces.

Las células tiroideas pueden responder a muy distintos estímulos para su crecimiento, desde factores de crecimiento epidérmicos y fibroblásticos hasta inmunoglobulinas. Todos ellos producen de inicio una hiperplasia difusa que posteriormente se convierte en nódulos de tipo hiperplásico o adenomatoso.

Puede presentarse como un síndrome compresivo si crece hacia el tórax y crea un conflicto en el estrecho torácico superior (problemas respiratorios, disfagia, disfonía...); hipertiroidismo en 10% de los casos (enfermedad de Plummer); asintomático salvo por aumento del tamaño de la glándula...

Ante la presencia de un BMN debe valorarse la función tiroidea con TSH, que generalmente está disminuida a pesar de unos niveles de T3 y T4 normales y clínicamente eutiroideos.

Es conveniente realizar la determinación de anticuerpos antitiroideos para descartar la presencia de tiroiditis como responsable del aumento de tamaño de la glándula.

La PAAF sólo tiene utilidad en caso de que uno de los nódulos sea dominante o sospechoso de malignidad.

El único tratamiento radical y definitivo del bocio es la cirugía, pero la indicación de tiroidectomía es muy variable, pasando desde el criterio del endocrinólogo que remite al paciente al cirujano, los deseos del paciente, los motivos cosméticos o la preferencia del paciente por la cirugía antes que por un seguimiento médico.

En BMN pequeños, clínicamente asintomáticos, bioquímicamente eutiroideos (TSH normal) y sin ningún nódulo prominente, la conducta más adecuada es el seguimiento anual con palpación, ecografía y determinación de TSH. Si hay un nódulo dominante o mayor de 3 cm deben ser evaluados como los que desarrollan un nódulo tiroideo con PAAF.

La indicación más frecuente y aceptada para tiroidectomía es la existencia de síntomas compresivos, sospecha de malignidad o hipertiroidismo clínico o subclínico (enfermedad de Plummer). Por el contrario, es muy controvertida la indicación de bocios intratorácicos en personas ancianas diagnosticadas de manera incidental por ejemplo mediante una radiografía de tórax.

Los carcinomas tiroideos pueden surgir en el seno de un BMN, si bien este no es un factor de riesgo para su desarrollo. La frecuencia de carcinoma en el BMN es del 8%, siendo mayor en mujeres y en jóvenes.

La técnica quirúrgica utilizada aún está siendo discutida. Los objetivos de la misma son eliminar los síntomas compresivos, curar el hipertiroidismo cuando existe y mejorar la cosmética. En general, si el bocio es grande, se plantea una tiroidectomía total bilateral (que es además más sencilla de realizar). En bocios más pequeños (menos de 50 gramos) la tiroidectomía tipo Dunhill y la subtotal bilateral podrían tener indicación^{7,10-12}.

1.11. TUMORES DE TIROIDES

Los tumores malignos de tiroides suponen el 1% de las neoplasias malignas y menos del 0,5% de las muertes por enfermedades tumorales, pero es el cáncer endocrinológico más frecuente¹⁶. El pronóstico es usualmente bueno, ya que son fácilmente curables con cirugía y es un cáncer que rara vez produce dolor o incapacidad. Los carcinomas varían en incidencia según el área geográfica, oscilando entre 0,3 y 8,1/100000 habitantes/año, y siendo al menos dos veces más frecuente en mujeres que en varones.

El signo más frecuente es un bulto palpable cervical sin producción de síntomas. En otras ocasiones aparece dolor, disfagia, disnea o disfonía (ronquera), generalmente cuando el tamaño del tumor es grande, e incluso estridor y fijación. Hay casos en que el primer diagnóstico es de enfermedad diseminada, ya sea ganglionar (adenopatías cervicales palpables) o a distancia (metástasis pulmonares, óseas o cerebrales). De cualquier forma, un número importantísimo de cánceres de tiroides son hallazgos casuales de piezas quirúrgicas de tiroidectomía por enfermedad benigna¹⁷.

Como sucede con la mayoría de las enfermedades neoplásicas, la causa del cáncer de tiroides no se conoce, pero se han identificado algunos factores de riesgo. El cáncer de tiroides es más común en personas con historia de exposición a la radiación (diagnóstica, terapéutica o accidental), con una historia familiar de cáncer de tiroides y en personas mayores de 40 años. También en

zonas de bocio endémico parece haber más cánceres de tiroides, lo que ha llevado a pensar en el mecanismo de estimulación continua de TSH sobre la glándula como factor de riesgo para el crecimiento descontrolado de las células malignas¹⁸.

Hay varios oncogenes identificados en la carcinogénesis tiroidea. En los nódulos hiperfuncionantes se han encontrado mutaciones en el receptor TSH y genes Gs, que parece que activan de manera constitutiva la vía de transducción de la señal de la cinasa A de la proteína adenilatociclasa, dando lugar a un tumor bien diferenciado.

El oncogén *RET* está reordenado con otros genes (*RET/PTC*) en cánceres papilares y hay mutación puntual de *RET* en carcinomas medulares esporádicos y de tipo familiar asociado o no a MEN. También se relaciona con el cáncer papilar el oncogén *TRK-A* y el *BRAF*. En el folicular aparecen alteraciones de *RAS* y reordenamientos de tipo *PAX8/PPAR γ* , mientras que en los anaplásicos la alteración más común es la mutación de *p53*^{19,20}.

El tratamiento del cáncer de tiroides suele ser quirúrgico, salvo que ya se haya diseminado a otras zonas del organismo.

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas en el momento del diagnóstico no es un factor que influya en la supervivencia de manera independiente, especialmente en pacientes jóvenes, pero sí puede aumentar la probabilidad de recidiva y un aumento de metástasis distantes en mayores de 40 años.

Las metástasis a distancia más frecuentes son las pulmonares en el papilar y las óseas y pulmonares en el folicular.

Antes de realizar un tratamiento sobre la glándula tiroidea han de hacerse unos estudios, que incluyen el análisis de los niveles de hormonas tiroideas en sangre (generalmente los cánceres de tiroides no presentan alteraciones de la función tiroidea); anticuerpos y marcadores tumorales; ecografía para localizar lesiones, nódulos... y conocer su naturaleza sólida o quística; gammagrafía y PAAF para conocer la patología y descartar la existencia de tumores. Con las muestras de la punción se realizan en ocasiones estudios de inmunohistoquímica, citometría de flujo, identificación de alteraciones genéticas... (Se sabe que una aneuploidía parece tener peor pronóstico, al contrario de lo que sucede con la diploidía y la euploidía). A veces es necesario realizar una resonancia o una tomografía, que ayudan a valorar la extensión local y regional. Una laringoscopia puede mostrar cuerdas vocales paralizadas y en ocasiones hay elevaciones en suero de calcitonina (medular) o tiroglobulina (papilar y folicular)²¹.

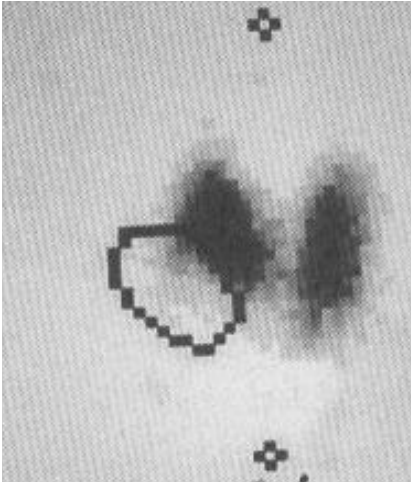


Figura 1. Gammagrafía tiroidea.
Nódulo frío en lóbulo tiroideo derecho.

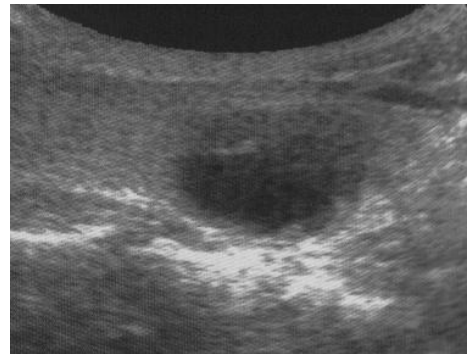


Figura 2. Ecografía tiroidea.
Nódulo tiroideo sólido.

Los tumores malignos de tiroides pueden tener origen en el epitelio folicular, en las células parafoliculares o células C, otros son linfomas, sarcomas, metástasis de tumores de otra localización y algunos inclasificables.

- **Adenoma folicular:** Se trata de un tumor benigno, encapsulado, mostrando evidencia de diferenciación folicular. Presenta numerosas variantes: oncocítica, fetal, con células en anillo de sello, mucinoso, célula clara, con hiperplasia papilar, tóxico (hiperfuncionante), lipoadenoma, atípico o con núcleos pleomórficos (“bizarros”).

En la Tabla I se describen los tipos de tumores de la Clasificación Internacional de la OMS²². Los tipos histológicos más comunes de cáncer de tiroides son: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado (anaplásico)²².

Tabla I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES TIROIDEOS DE LA OMS
CARCINOMAS TIROIDEOS
Carcinoma papilar Carcinoma folicular Carcinoma pobremente diferenciado Carcinoma indiferenciado (anaplásico) Carcinoma de células escamosas (epidermoide) Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia Carcinoma mucinoso Carcinoma mixto de células foliculares-medular Tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico Carcinoma mostrando diferenciación de tipo tímico
ADENOMA TIROIDEO Y TUMORES RELACIONADOS
Adenoma folicular Tumor trabecular hialinizante
OTROS TUMORES TIROIDEOS
Teratoma Linfoma primario y plasmocitoma Timoma ectópico Angiosarcoma Tumores de músculo liso Tumores de vaina nerviosa periférica Paraganglioma Tumor fibroso solitario Tumor de células foliculares dendríticas Histiocitosis de células de Langerhans Tumores secundarios

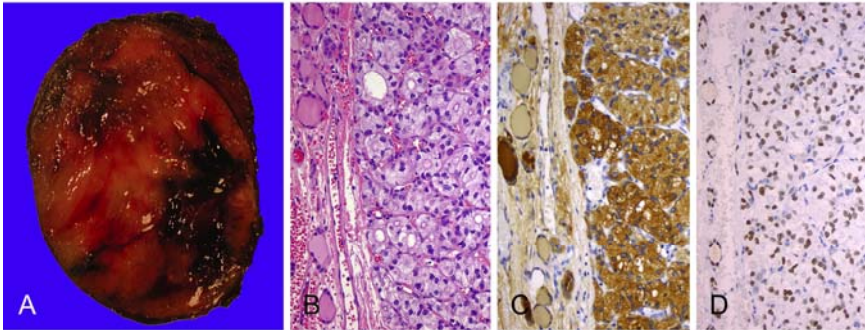


Figura 3. ADENOMA FOLICULAR. El tumor está bien delimitado (A) y forma estructuras foliculares de tamaño variable (B, hematoxilina-eosina, x400). Las células neoplásicas son positivas para tiroglobulina (C, x400) y para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) (D, x400).

- **Carcinoma papilar.** Representa del 60 al 80% del cáncer de tiroides. Es tres veces más frecuente en mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más prevalente de 20 a 40 años. Son tumores que se desarrollan a partir de células del epitelio folicular, productoras de hormonas tiroideas yodadas. Tiende a crecer lentamente y a extenderse primeramente a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos. La exposición a la radiación externa en el cuello en altas dosis incrementa el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer. Más del 95% de los adultos con este tipo de cáncer sobrevive 10 años²³.

El carcinoma papilar ha sido definido por la OMS como un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas,

nucleolo pequeño y pseudoinclusiones)²⁴. La clave para su diagnóstico la constituyen las características nucleares (el núcleo de las células, redondo o algo oval, con aspecto vacío y nucleolo prominente cerca de la membrana nuclear, lo que se llama en “ojos de huerfanita Annie” o en vidrio esmerilado), mientras que la presencia de invasión vascular o capsular, no constituye un requisito necesario.

Como características histológicas fundamentales destaca la formación de papilas: un tallo fibroso recubierto de epitelio neoplásico. También es habitual la presencia de cuerpos de psammoma, concreciones calcificadas redondeadas con laminaciones concéntricas, casi patognomónicas de cáncer papilar y que se encuentran en 40-50% de los casos.

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

Aquellos con metástasis típicamente muestran pérdida de p27 y aumento de ciclina D1²⁵⁻²⁷.

Las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo de tumores están relacionadas con genes de receptores de tirosincinasas, *RET* y *TRK*. La fusión *RET/PTC* puede aparecer hasta en un 80% de los casos, siendo más frecuente tras radiaciones ionizantes. El reordenamiento de *TRK* o las mutaciones de *RAS* aparecen en un 10% aproximadamente, y también se han descrito mutaciones en el gen que codifica la β catenina. Las mutaciones de

BRAF aparecen hasta en un 70% de los carcinomas papilares, y no parece que se den en otras neoplasias tiroideas.

Los oncogenes *RET/PTC*, *BRAF* o *RAS* codifican todos ellos proteínas del mismo camino de señalización intracelular, que conduce a la activación de la cascada MAPK.

La tendencia a invadir vasos linfáticos provoca la alta multifocalidad del tumor (21-46% de los cánceres son multifocales y 19-61% bilaterales) y la elevada incidencia de metástasis ganglionares regionales, que sin embargo, no parecen tener relevancia pronóstica²⁸.

Estudios de la Clínica Mayo ya en los años 80 demostraron que la existencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico no tenía efecto ni sobre la recurrencia ni sobre la mortalidad, siendo frecuente el hecho de la “persistencia” de afectación ganglionar en aquellos pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico.

El pronóstico es mejor para los pacientes menores de 40 años y los pacientes que tengan tumores más pequeños, incluso en el caso de que presenten afectación ganglionar.

Como variantes histológicas destacan el microcarcinoma, la variante encapsulada, la folicular, la esclerosante difusa y la oxifilica. Otras variantes son la de células altas, células columnares, trabeculares, folicular difusa, macrofolicular, exuberante con estroma como fascitis, con peculiar aclaramiento nuclear...

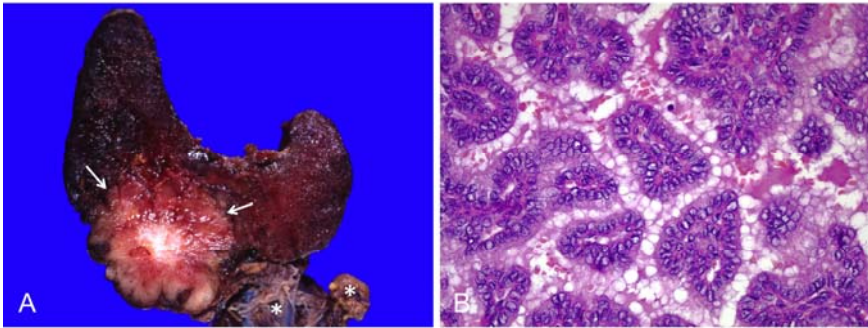


Figura 4. CARCINOMA PAPILAR. El tumor tiene márgenes infiltrativos (flechas) y se acompaña de adenopatías (asteriscos) (A). Al microscopio se observa un patrón de crecimiento papilar de células con peculiares características nucleares (B, hematoxilina-eosina, x400).

Tabla II. SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CARCINOMA PAPILAR (OMS, 2004)
CARCINOMA PAPILAR
Variante folicular
Variante macrofolicular
Variante oncocítica
Variante de células claras
Variante esclerosante difusa
Variante de células altas
Variante de células columnares
Variante sólida
Variante cribiforme-morular
Variante con estroma de tipo fascitis
Variante con componente insular focal
Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas
Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y células gigantes
Carcinoma combinado papilar y medular
Microcarcinoma papilar

En la Tabla II se describen los subtipos de carcinoma papilar reconocidos por la Clasificación Internacional de la OMS^{13,22}.

La variante folicular es el subtipo más común, constituye del 15 al 20% de todos los CPT y se caracteriza morfológicamente por la ausencia de papilas bien formadas, patrón de crecimiento folicular exclusivo o predominante y presencia de núcleos característicos de CPT. A diferencia del CPT clásico, alberga mutaciones de *RAS* (45%), menor proporción de mutaciones de *BRAF* (5%) y menos del 5% de reordenamientos *RET/PTC*²⁹. Esta variante tiene mayor frecuencia de encapsulación, menor tasa de metástasis a ganglios linfáticos regionales y una ligera mayor tasa de invasión vascular y metástasis a distancia. La variante “macrofolicular” es la forma más infrecuente de las variantes foliculares³⁰, se caracteriza por la presencia de folículos de gran tamaño que constituyen más del 50% del tumor. El comportamiento clínico global es similar al del CPT clásico, si se exceptúan los subtipos “folicular encapsulado” y “folicular difuso (multinodular)” (forma agresiva con más del 80% de invasión vascular, 80% de metástasis ganglionar y 70% de extensión extraglandular)^{31,32}.

Autores como Chan³³ han insistido en la necesidad de aplicar criterios estrictos a la hora de diagnosticar la variante folicular encapsulada de CPT, debido a que aun en el caso de equivocarse y diagnosticar como adenoma a esta variante, la simple escisión de la lesión es ya curativa, mientras que un falso diagnóstico de malignidad dará lugar a una tiroidectomía, a tratamiento con radioyodo y a un trauma psicológico innecesario. Aunque menos del 1% de los enfermos con la variante folicular

encapsulada de CPT fallece a causa del tumor, más del 25% tiene metástasis a ganglios linfáticos regionales y esta variante puede presentarse en ocasiones como una enfermedad metastásica de primario oculto³⁴. El grupo de patólogos de Chernobyl³⁵, al estudiar los tumores tiroideos originados por la radiación, encontró dificultades diagnósticas en tumores encapsulados de arquitectura folicular desde dos puntos de vista: tumores con cambios nucleares menores similares a los del carcinoma papilar, que podrían hacer incluir a dichas neoplasias como variante folicular de carcinoma papilar y por otro lado grados menores de penetración capsular como para hacer diagnóstico de malignidad. Así establecieron una nueva terminología para esos casos límite: “well differentiated tumor of uncertain malignant potencial” (WDT-UMP) cuando no había evidencia de invasión y “well differentiated carcinoma not otherwise specified” (WDC-NOS) cuando sí existía esa invasión. A pesar de que estos autores no insistían demasiado en la distinción exacta entre distintas variables de carcinoma, se debe intentar afinar a la hora de diagnosticar la variante folicular del carcinoma papilar, ya que presenta un diferente comportamiento clínico, biológico y distintas alteraciones moleculares en comparación con el carcinoma folicular. Por ejemplo, los reordenamientos *RET/PTC* aparecen en cerca del 65% de los carcinomas papilares, los reordenamientos *PAX8-PPAR γ* se detectan en cerca del 55% de los carcinomas foliculares y 10% de los adenomas foliculares, pero no en los papilares ni en los tumores de células de Hürthle. Sin embargo, de momento el diagnóstico es puramente morfológico y por tanto subjetivo, ya que las variantes moleculares e inmunohistoquímicas

varían tanto que tienen tanto escasa especificidad como sensibilidad en el diagnóstico. Además, no existe ningún dato morfológico aislado que sea patognomónico de carcinoma papilar. Chan estableció varios criterios mayores y menores que permitirían el diagnóstico de variante folicular encapsulada de carcinoma papilar. Es diagnóstica la presencia de los 4 criterios principales (núcleos ovales en vez de redondos, núcleos amontonados sin polaridad en el foliculo, núcleos de cromatina clara o pálida, o con hendiduras llamativas y cuerpos de psammoma) o si falta alguno de ellos deberán presentarse cuatro o más criterios secundarios (papilas abortivas, folículos elongados de forma irregular, tinción oscura del coloide, pseudoinclusiones intranucleares o histiocitos multinucleados en la luz folicular).

La variante oncocítica (de células de Hürthle, oxifílica) de CPT tiene una prevalencia inferior al 1%². Los tumores están formados por células de abundante citoplasma de tipo oncocítico (Hürthle) y núcleos típicos del CPT clásico^{36,37}. Hay metástasis ganglionares en el 5% a 15% de los casos y el pronóstico es similar al del CPT clásico. Se han descrito mutaciones de *BRAF* en el 50% de los casos, frecuentes reordenamientos *RET/PTC*, y en algunos casos mutaciones del gen *GRIM-19*³⁸. La variante de tipo Warthin se considera un subtipo de CPT oncocítico que predomina en mujeres y su pronóstico no es diferente del CPT clásico³⁹.

La variante de células claras tiene un patrón de crecimiento papilar, folicular y/o sólido con células de citoplasma claro (>50%) y núcleos característicos de CPT^{2,22}.

La variante esclerosante difusa se caracteriza por afectar difusamente a uno o ambos lóbulos tiroideos. El tumor no suele mostrar una masa dominante y al microscopio se caracteriza por la afectación difusa de la glándula, fibrosis densa, amplia infiltración linfocítica, numerosos cuerpos de psammoma, y frecuente metaplasia escamosa^{2,22}. Constituye el 2% de los CPT y predomina en mujeres con una edad media que oscila entre 18 y 29 años⁴⁰. Se asocia a metástasis ganglionares en el 80% de los casos, pero a pesar de esta agresividad biológica, la supervivencia es del 93% a los 10 años.

La variante de células altas se caracteriza porque al menos el 50% de las células tumorales tiene una altura 3 veces superior al ancho de la célula. Esta definición²² es más restrictiva que la previa de Hawk y Hazard (1976) en la cual, la altura celular debe ser el doble de la anchura. Este subtipo tumoral constituye el 5% a 10% de los CPT. En la mayoría de las series afecta a pacientes mayores, los tumores tienen mayor tamaño, más extensión extratiroidea y dan más metástasis a distancia que el CPT clásico⁴¹. Aunque algunos estudios indican una tasa mayor de recurrencia y un incremento en la mortalidad relacionada con el tumor (22% a 25%), no está claro si es debido a una mayor agresividad intrínseca de esta variante de células altas o al mayor estadio en el momento del diagnóstico. Un estudio de casos de CPT de células altas sin extensión extratiroidea evidenció mayor tasa de metástasis ganglionares y a distancia y mayor tendencia a recurrencia que el CPT clásico con independencia de la edad, género y el tamaño tumoral. Esta variante es responsable de gran parte de los carcinomas tiroideos que son

positivos con la FDG-PET y refractarios al tratamiento con yodo radiactivo⁴². La mayor expresión de *MUC1* y colagenasa tipo IV en esta variante puede permitir más degradación del estroma y más invasividad en comparación con la forma clásica de CPT y la variante folicular. Tiene la mayor prevalencia de mutaciones de *BRAF* en esta variante (80%) en comparación con el CPT clásico (55%) puede estar también relacionada con su mayor agresividad biológica.

La variante de células columnares está caracterizada por el predominio de células de tipo columnar (prismáticas, altas) con marcada pseudoestratificación nuclear. La mayoría de los casos muestran una combinación variable de patrones papilar, folicular, trabecular y/o sólido. Los folículos con frecuencia parecen glándulas tubulares^{43,44,45}. Las células son positivas para tiroglobulina y TTF-1. Esta variante fue descrita originalmente como una forma infrecuente de neoplasia tiroidea más agresiva que los carcinomas diferenciados. En la descripción original los 2 pacientes desarrollaron metástasis a distancia y fallecieron por el tumor a los 20 y 23 meses. Estudios posteriores ha mostrado que sólo los casos con franca invasión tienen un curso tan agresivo, mientras que los tumores encapsulados tienen un pronóstico más favorable. Para los carcinomas columnares que son invasivos, hay una predilección por los varones (de 9:6), la edad media es de 55 años, hay frecuentes metástasis a pulmón, vértebras y ganglios linfáticos regionales, y la mortalidad es del 77%. Por otra parte, en los tumores encapsulados predominan las mujeres (18:1), la edad media es de 43 años y la supervivencia libre de enfermedad es del

88%. Un estudio más reciente⁴⁵ confirmó la asociación de los tumores pequeños y circunscritos o encapsulados que suelen presentarse en mujeres jóvenes con un curso clínico indolente; por el contrario, los tumores agresivos suelen ser grandes y suelen afectar a varones de edad avanzada. La prevalencia de mutaciones de *BRAF* en esta variante (33%), no difiere de la detectada en el CPT convencional. Aunque algunos consideran el carcinoma columnar como una entidad, otros, incluyendo la clasificación de la OMS-2004²², lo consideran un subtipo de CPT en base al patrón papilar, la presencia de algunos núcleos típicos de CPT y la existencia de algunos casos coexistiendo y/o en continuidad con el CPT de células altas⁴⁶.

La variante sólida de CPT está caracterizada por un patrón de crecimiento sólido, trabecular, o insular que afecta a más del 50% del tumor y representa el 1% a 3% de las series de CPT de adultos, pero su prevalencia es mayor en jóvenes y especialmente en los tumores de niños expuestos a radiación ionizante. La variante sólida constituyó el 30% a 35% de los carcinomas papilares pediátricos desarrollados a consecuencia del accidente de Chernobyl⁴⁷. Hay invasión vascular y extensión extratiroidea en un tercio de los casos (con una alta frecuencia de metástasis a distancia, sobre todo pulmonares). Mientras que entre los niños de Chernobyl con CPT la mortalidad fue inferior al 1% a los 10 años, en los adultos el pronóstico de esta variante es algo menos favorable. Aunque se han detectado reordenamientos *RET/PTC3* en el 80% de los tumores sólidos pediátricos y/o asociados a radiación, este tipo de reordenamiento es raro en la población adulta. La fusión

AKAP9-BRAF se ha descrito como otro mecanismo oncogénico implicado en los carcinomas tiroideos pediátricos que aparecen precozmente (5-6 años) tras irradiación⁴⁸. Es importante diferenciar la variante sólida del CPT del carcinoma pobremente diferenciado; aunque ambos comparten el patrón sólido, trabecular e insular, la existencia de núcleos de carcinoma papilar excluye al carcinoma pobremente diferenciado⁴⁹, además de mostrar ausencia de focos de necrosis, actividad mitótica o mutaciones *p53*.

La variante cribiforme-morular representa el 0,1% a 0,2% de todos los CPT. Se trata de una neoplasia bien delimitada o encapsulada que al microscopio se caracteriza por la combinación de patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular con mórulas escamoides. Los espacios foliculares suelen estar desprovistos de coloide. Algunos núcleos, especialmente a nivel de las mórulas, tienen un peculiar aclaramiento por acumulación de biotina. Las células son columnares (altas) y de núcleos hipercromáticos con hendiduras, contorno irregular, a veces aclaramiento de la cromatina y muy ocasionalmente pseudoinclusiones intranucleares. Los cuerpos de psammoma son poco frecuentes. Hay positividad para TTF-1, citoqueratinas 7 y 9, vimentina, receptores de estrógenos y de progesterona y galectina-3. La tiroglobulina puede ser positiva focalmente o totalmente negativa. Es el único tumor tiroideo con inmunoreactividad nuclear y citoplasmática para β -catenina. Esta variante es el carcinoma tiroideo asociado a poliposis adenomatosa familiar (FAP) tal como publicaron Harach et al en 1994. Cinco años después, Cameselle-Teijeiro y Chan describieron la

contrapartida esporádica de este tumor como una variante “cribiforme-morular” de CPT. Esta neoplasia tiene un marcado predominio en mujeres (17:1), la edad media de presentación es de 28 años y puede preceder al diagnóstico de FAP. Este subtipo tumoral puede ser identificado también en muestras citológicas obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina⁵⁰. Hay metástasis ganglionares en el 20% de los enfermos y la muerte por el tumor ocurre en el 5%, por lo que, salvo casos aislados, el comportamiento biológico no es diferente del CPT clásico⁵¹. Esta variante está relacionada con alteraciones en la vía de transducción de señales WNT⁵¹. En los casos de FAP hay mutación germinal del gen *APC*, localizada habitualmente en el exón 15. En los casos esporádicos suele haber mutación somática del gen *APC*⁵² o del gen *CTNBI* que codifica la β -catenina⁵³. Al igual que en otras formas de CPT se han detectado también reordenamientos *RET/PTC1* y *RET/PTC3*^{51,54}. No se han descrito mutaciones de *BRAF*⁵⁵. El término de variante cribiforme-morular se aplica tanto a los casos esporádicos (generalmente tumores únicos), como a los que ocurren en el seno de una FAP (con frecuencia multicéntricos)^{51,56}. Ante el diagnóstico de esta variante, el patólogo debe alertar al clínico sobre la posibilidad de FAP, especialmente si el tumor es multicéntrico.

La variante con estroma de tipo fascitis constituye menos del 1% de los CPT y no parece tener un comportamiento diferente del CPT clásico. Corresponde a aquellos CPT que se acompañan de una proporción significativa de estroma fusocelular reactivo de tipo fascitis o de tipo fibromatosis^{57,58}. Las células son de origen miofibroblástico (positivas para vimentina y actina de músculo liso)

y pueden acompañarse de áreas mixoides y/o colagenizadas de tipo queiloide⁵⁸. En ocasiones el componente estromal es tan predominante que puede interpretarse como una fibrosis benigna reactiva y no identificarse el componente de CPT. Por otra parte, las células estromales son “blandas”, de núcleo alargado, cromatina fina y nucleolo pequeño que permiten su diagnóstico diferencial con la transformación tumoral en carcinoma indiferenciado fusocelular.

Una escasa proporción de CPT puede tener un componente insular focal y un patrón de crecimiento sólido-trabecular. Las células de los componentes insular, sólido y trabecular son similares a las del CPT convencional y son positivas para tiroglobulina y TTF-1. El significado clínico de un patrón insular focal no es claro^{59,60}, pero estudios recientes sugieren que la presencia de un componente insular asociado a un carcinoma bien diferenciado (papilar o folicular), confiere peor pronóstico incluso si el componente insular es menor del 50% del tumor⁶¹.

En otras ocasiones el CPT coexiste con otros carcinomas tiroideos, como puede ser el carcinoma escamoso o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma combinado papilar y medular (extraordinariamente infrecuentes y que deben distinguirse de los casos de coexistencia de CPT incidental separado del carcinoma medular, que se ha descrito en hasta un 17% de pacientes con carcinoma medular², o CPT con componente focal de células fusiformes y carcinoma papilar de células gigantes^{22,62,63}, que debe ser claramente diferenciado del carcinoma indiferenciado.

El adenoma y el carcinoma trabecular hialinizante comparten ciertas características con el carcinoma papilar, y hay

dudas acerca de si considerarlo una variante del mismo. Tiene una apariencia general similar a los cánceres medulares y a los paragangliomas, siendo inmunohistoquímicamente positivos para tiroglobulina y negativos para cromogranina y calcitonina. También presentan características nucleares similares a las de los carcinomas papilares y cuerpos de psammoma. Existe cierto consenso acerca de componentes histológicos relacionados con el pronóstico como son la infiltración linfocítica, la asociación de cierto componente de carcinoma anaplásico o la metaplasia escamosa, además de la multicentricidad, la invasión capsular y vascular, la atipia celular, la necrosis tumoral, los cuerpos de psammoma o cambios escleróticos en el tumor⁶⁴.

- ***Carcinoma folicular***. Es un tumor epitelial maligno que demuestra evidencia de diferenciación de células foliculares pero no tiene las características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar. Representa hasta el 17% del cáncer de tiroides. Tiene tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar. Son tumores que también se desarrollan a partir de células productoras de hormonas tiroideas yodadas. Como en el cáncer papilar, el cáncer folicular puede diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello, pero tiene tendencia a diseminarse, con más frecuencia que el cáncer papilar, hacia los vasos sanguíneos y desde ahí hacia áreas distantes, particularmente los pulmones y los huesos. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo.

Histológicamente se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular.

Aún así, la supervivencia suele ser buena, con una tasa de curación global de más del 90%. Puede presentar histológicamente invasión mínima (encapsulado) o invasión amplia, y tiene las variantes oxifílica, de células claras, e insular o pobremente diferenciado.

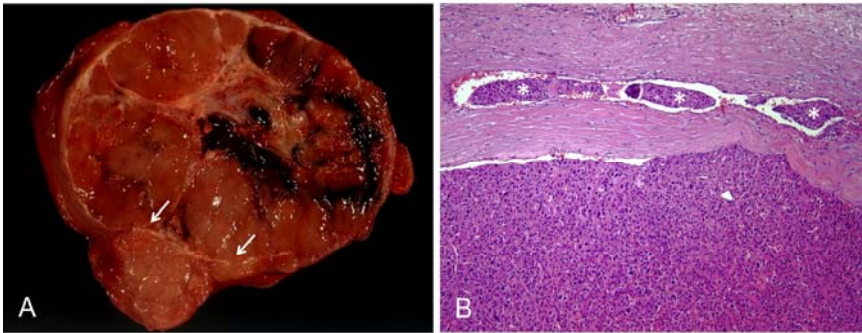


Figura 5. CARCINOMA FOLICULAR. El tumor es ampliamente invasivo e infiltra más allá de la cápsula (flechas) (A). Al microscopio, en el borde de la neoplasia se observa un trombo tumoral (asteriscos) en la luz de una vena (B, hematoxilina-eosina, x200).

La variante de células oxifílicas, u oncocíticas, de células de Hürthle o de células de Askanazy se forma a partir de una célula que no está presente normalmente en el tiroides y que corresponde a una célula folicular modificada. Su presencia ocasional en cualquier tipo de patología tiroidea no representa necesariamente una tumoración.

Los carcinomas de células de Hürthle representan entre el 2-6% de los cánceres foliculares. Generalmente son multicéntricos.

Recidiva algo más en ganglios regionales y el pronóstico es peor que el del folicular típico.

- ***Carcinoma medular***. Es un tumor maligno de la glándula tiroides que demuestra diferenciación de células C. Representa el 5% del cáncer de tiroides. Son tumores que se desarrollan a partir de unas células que producen hormonas tiroideas no yodadas, las células C o parafoliculares, que producen calcitonina (útil en el diagnóstico y seguimiento de estos cánceres). De crecimiento muy lento, pero mucho más difíciles de controlar que los anteriores, porque se diseminan muy rápido. Uno de cada 10 casos de cáncer medular de tiroides es familiar y se asocia con otros problemas endocrinológicos. Forma parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple MEN2a o 2b y del carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Las formas familiares suelen ser multifocales y en esos casos el carcinoma focal se acompaña de una hiperplasia focal, nodular o difusa de células C. Es el único cáncer de tiroides que puede ser diagnosticado por pruebas genéticas de las células sanguíneas. En los familiares de una persona afectada, una prueba positiva del protooncogén RET puede permitir el diagnóstico temprano. El pronóstico del carcinoma medular varía, pero en general es peor que en los cánceres diferenciados.

Las mujeres menores de 40 años de edad tienen una mayor probabilidad de un resultado favorable y la tasa de curación es del 40 al 50%. Es un tumor neuroendocrino, por lo que puede producir alteraciones de ciertas sustancias, como son la calcitonina, el VIP, CEA, prostaglandinas, serotonina⁶⁵...

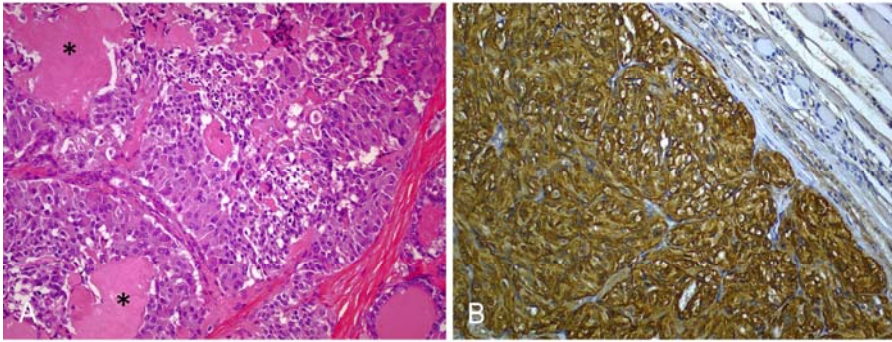


Figura 6: CARCINOMA MEDULAR. Grupos de células tumorales con núcleo redondo u oval y citoplasma finamente granular con depósitos (asterisco) de amiloide (A, hematoxilina-eosina, x400). Las células neoplásicas son fuertemente positivas para calcitonina en el estudio inmunohistoquímico (B, x200).

- **Carcinoma pobremente diferenciado.** Se trata de una neoplasia de células foliculares con evidencia limitada de diferenciación folicular, ocupando un espacio morfológico y de comportamiento en una zona intermedia entre los carcinomas diferenciados (folicular y papilar) y los indiferenciados. Hay coexistencia de los patrones insular, trabecular y sólido. Este tipo de tumor no estaba en las clasificaciones previas a la de 2004.

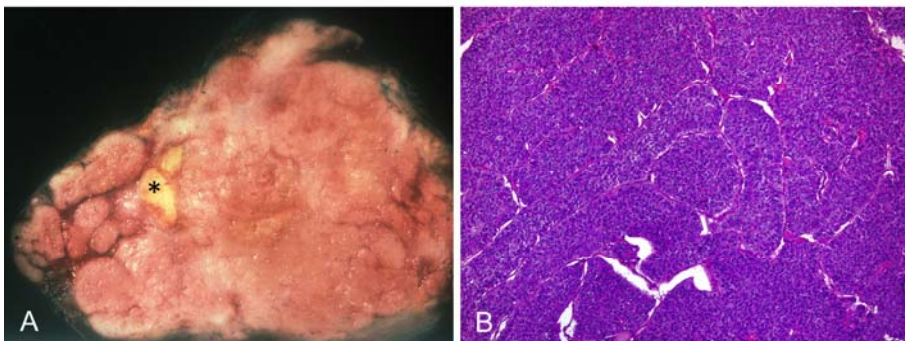


Figura 7. CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO (INSULAR). El tumor muestra focos de necrosis (asterisco) y reemplaza casi toda la glándula (A). Las células tumorales se disponen en grupos (“*insulae*”) densamente celulares con estructuras microfoliculares muy ocasionales (B, hematoxilina- eosina, x200).

- **Carcinoma indiferenciado (anaplásico)**. Es un grupo de tumores altamente malignos que histológicamente están total o parcialmente compuestos de células indiferenciadas que exhiben características inmunohistoquímicas o ultraestructurales indicativas de diferenciación epitelial. Representa del 5 al 18% del cáncer de tiroides, y se da a partir de los 60 años de edad. Son los tumores de tiroides que más rápido se desarrollan y se diseminan, y los más graves de todos. Es el prototipo de tumores *indiferenciados* de tiroides.

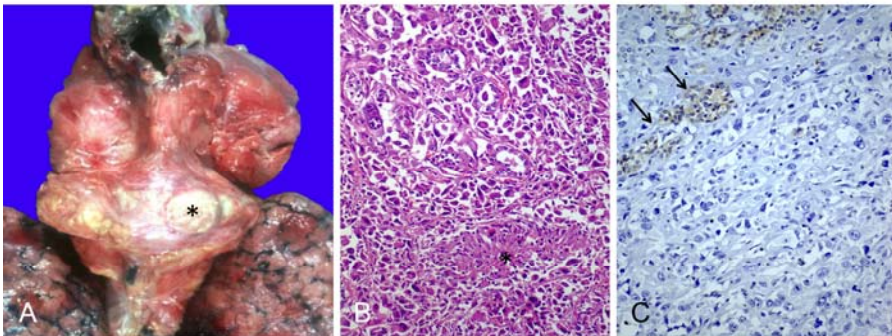


Figura 8. CARCINOMA INDIFERENCIADO (ANAPLÁSICO). El tumor infiltra tejidos peritiroideos y la tráquea (A). Hay frecuentes focos de necrosis (asteriscos) y marcada atipia celular (B, hematoxilina-eosina, x400). La neplasia es negativa para tiroglobulina excepto en los folículos no neoplásicos (flechas) atrapados por el tumor (C, x400).

Tiene un periodo de vida previsto de menos de 6 meses después del diagnóstico. Pueden aparecer sobre un bocio de larga evolución o bien sobre un carcinoma bien diferenciado. Causa síntomas compresivos como disfagia, disnea, disfonía, estridor y dolor. Metastatiza precozmente e invade estructuras cervicales.

En menos de la mitad de los casos se puede realizar una tiroidectomía paliativa, pero a veces el único tratamiento posible es una traqueotomía para evitar la asfixia por compresión traqueal. Los pacientes suelen recibir quimioterapia y radioterapia con intención de paliar los síntomas locales.

Cáncer de tiroides familiar

Alrededor del 25% de los carcinomas medulares tienen una predisposición familiar y las alteraciones genéticas de las formas esporádica y familiar de este tumor están bien establecidas²². El carcinoma medular hereditario suele aparecer clínicamente alrededor de los 35 años, y generalmente es un tumor múltiple y bilateral que se acompaña de hiperplasia de células C. Gracias a la generalización de pruebas de diagnóstico genético, cada vez se diagnostican un mayor número de carcinomas medulares hereditarios que miden 1 cm o menos (microcarcinoma medular). La mayoría de los carcinomas medulares que ocurren en niños son de este tipo, los cuales se heredan de forma autosómica dominante con una penetrancia virtualmente completa. El carcinoma medular hereditario puede ocurrir en 3 situaciones: a) neoplasia endocrina múltiple 2a (MEN2a o síndrome de Sipple, con carcinoma medular en el 100% de los casos, feocromocitoma en el 50% e hiperparatiroidismo primario en 20%), b) MEN2b o síndrome de Gorlin (no se da hiperparatiroidismo, pero sí paragangliomas mucosos en boca y tubo digestivo, además de un hábito marfanoide), y c) síndrome de carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC). En los pacientes con MEN, el carcinoma medular

suele ser la primera manifestación del síndrome. El gen afectado en todas las formas de carcinoma medular hereditario es *RET*, que se localiza en el cromosoma 10q11.2, el cual es afectado por varios tipos de mutaciones activadoras. Una consecuencia del diagnóstico genético es la de realizar una tiroidectomía total con disección de los ganglios linfáticos centrales en familiares asintomáticos de pacientes con carcinoma medular familiar que tienen mutación germinal de *RET*, incluyendo a los niños. El desarrollo del carcinoma medular está claramente relacionado con la edad, lo que condiciona el momento de la tiroidectomía profiláctica; dado que el tipo de mutación de *RET* está relacionado no sólo con el tipo de síndrome, sino también con la agresividad del carcinoma medular, las mutaciones de *RET* se han estratificado en niveles de riesgo (3-alto, 2-intermedio y 1-bajo) para guiar el manejo de los enfermos. El uso de los datos mutacionales de *RET* y los niveles séricos de calcitonina permite establecer con seguridad el momento de la tiroidectomía (10). Se ha descrito mutación (somática) de *RET* en hasta el 70% de los pacientes con carcinoma medular tiroideo esporádico; en estos casos, la gran mayoría (80%) de los tumores presenta la mutación (M918T) en el mismo codón 918 que se afecta en casos de MEN2b. Es de destacar que casi un 10% de los pacientes con carcinoma medular aparentemente esporádico tienen mutación germinal de *RET*.

La mayoría de los tumores tiroideos derivados de células foliculares (no-medulares) son esporádicos y muestran una estrecha relación fenotipo-genotipo. El diagnóstico clínico de cáncer tiroideo familiar no medular (CTFNM) se realiza cuando 3 o más miembros

de la familia tienen cáncer tiroideo no medular, en ausencia de un síndrome tumoral en el que el cáncer tiroideo no-medular es un componente infrecuente y en ausencia de datos de irradiación previa. El hallazgo de 3 o más miembros de la familia con cáncer tiroideo no medular, la presencia de un carcinoma papilar (CPT) multifocal y/o bilateral, y el diagnóstico de CPT en hombres y/o niños son más sugestivos de predisposición hereditaria. La asociación familiar puede no ser el resultado de la predisposición genética causada por un gen aislado, sino que podría ser consecuencia de la participación conjunta de múltiples genes de baja susceptibilidad. Se estima que hay aproximadamente un 5% de CTFNM, que pueden ser clasificados en dos grupos. En un primer grupo hay un predominio de los tumores tiroideos aunque puedan coexistir otras neoplasias, mientras que el segundo grupo correspondería a los síndromes de cáncer familiar sin preponderancia de los tumores no tiroideos:

- En el grupo de *síndromes tumorales familiares con predominio de los tumores tiroideos derivados de células foliculares* encontramos: a) CPT familiar puro con o sin cambios oncocítico (oxifílico), b) CPT con carcinoma renal de tipo papilar, y c) CPT asociado a hiperplasia nodular (bocio multinodular). Aunque en estos pacientes el CPT no difiere morfológicamente del CPT esporádico, debería considerarse la posibilidad de un caso familiar cuando el CPT es multifocal y/o bilateral y se presenta en un hombre y/o un joven. Debido a que estos casos de CTFNM son más agresivos que los casos esporádicos, merecen un tratamiento

más agresivo y un seguimiento más estrecho que los cánceres esporádicos.

- El grupo de *síndromes tumorales familiares con predominio de los tumores no tiroideos* hace referencia a los casos que aparecen en la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome tumor hamartoma PTEN/Cowden, el complejo de Carney tipo I, síndromes “Cowden-like”, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Werner (progeria del adulto), y la MEN tipo 1 (síndrome de Wermer). La poliposis adenomatosa familiar (FAP) está causada por la mutación germinal del gen *APC* y se caracteriza clínicamente por el desarrollo progresivo de múltiples pólipos adenomatosos en colon y recto que progresan a carcinoma. En la FAP hay también lesiones extracolónicas como los quistes epidérmicos, anomalías dentales, tumores gástricos y duodenales, osteomas, hepatoblastomas, desmoides, tumores óseos, tumores del sistema nervioso central (síndrome de Gardner), e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. En la FAP, los carcinomas tiroideos tienen una prevalencia del 12%, predominan en mujeres (H/M: 17/1) con una edad media de 28 años (rango: 12-53), e histológicamente corresponden a la variante cribiforme-morular de carcinoma papilar. El síndrome tumor hamartoma PTEN/Cowden (PHTS) es una enfermedad causada por la mutación germinal del gen *PTEN*, y agrupa al síndrome de Cowden, el síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, el síndrome Proteus y el síndrome tipo-Proteus.

En el síndrome de Cowden hay múltiples hamartomas, lesiones mucocutáneas, macrocefalia y un aumento del riesgo de tumores tiroideos benignos (75%), carcinoma diferenciado no medular de la glándula tiroidea (10%), cáncer de mama (25-50%), cáncer de endometrio (5-10%) y otras lesiones. El complejo de Carney está causado por la mutación del gen *PRKARIA* y se caracteriza por lesiones pigmentadas mucocutáneas, mixomas cardíacos y mucocutáneos, adenomas de hipófisis, schwannomas, enfermedad adrenal nodular pigmentada, tumores de células de Sertoli y de Leydig, y lesiones tiroideas en el 15% de los pacientes (múltiples adenomas foliculares, carcinoma papilar y carcinoma folicular de tiroides). El síndrome de McCune-Albright, está definido por la tríada de displasia fibrosa poliostótica, manchas cutáneas “café con leche” y pubertad precoz, es debido a mutación del gen *GNAS1*, y los pacientes desarrollan bocio, adenomas, carcinoma papilar y carcinoma folicular de tiroides. El síndrome de Werner es autosómico recesivo, y más frecuente en población asiática, por mutación del gen *WRN*, que predispone al desarrollo de tumores diferenciados y anaplásicos de tiroides, melanoma y otras neoplasias. La MEN1 (síndrome de Wermer) es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia de 2 a 10 casos por cada 100000 habitantes, y que suele incluir la hiperplasia de paratiroides, adenomas hipofisarios y tumores pancreáticos, además de tumores no endocrinos como lipomas, angiofibromas, colagenomas, adenomas renales y

pólipos gastrointestinales. La asociación de neoplasias tiroideas a MEN1 de no está clara. Recientemente se ha propuesto un nuevo síndrome de MEN2c por mutación de *RET* (V804M), que predispondría al desarrollo simultáneo de carcinoma papilar y carcinoma medular.

También se ha descrito una asociación de carcinoma papilar de tiroides con ataxia-telangiectasia, acromegalia, tumores de paratiroides, y paragangliomas.

Alteraciones genéticas implicadas en el carcinoma papilar de tiroides

La desregulación de la vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica MAPK es el mecanismo fundamental en la oncogénesis del carcinoma papilar de tiroides.

Esta ruta constituye una de las cascadas moleculares más importantes en la regulación de aspectos clave de la funcionalidad celular como la diferenciación, la proliferación y la migración. Consigue activar factores de transcripción nuclear cuando se activa. RAS es una proteína de unión a GTP que actúa como transductor inicial y común de la señal iniciada tras la activación de los receptores de membrana⁶⁶.

La conformación activa produce la activación de la MAP-cinasa-cinasa, conocida como RAF, que al fosforilarse activa MEK, quien acabará activando ERK. Por tanto, la estructura básica de MAPK está formada por tres cinasas (RAF, MEK y ERK) que se activan secuencialmente, las dos primeras en el citoplasma y ERK pudiendo traslocarse al núcleo.

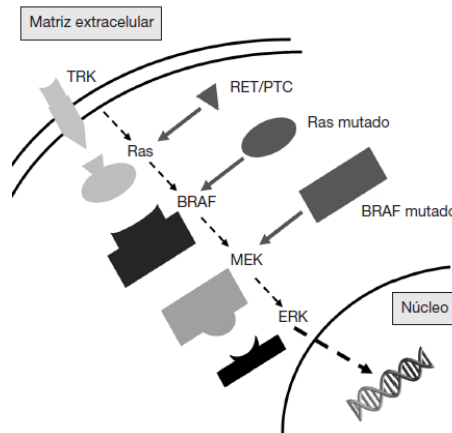


Figura 9. Vía de señalización de MAPK.

Tomado de Zafón et al. 2009⁶⁶.

La vía MAPK puede activarse por distintas señales celulares mediante receptores con actividad tirosincinasa (RTK), que pueden activar RAS.

En más del 70% de los casos se encuentra alterado alguno de los tres integrantes de la vía que son el receptor tirosincinasa *RET*, *RAS* y *BRAF*.

El reordenamiento cromosómico de *RET*, llamado *RET/PTC*, ocasiona la activación enzimática de esa tirosincinasa. Aparece en un 5-70% de las muestras tumorales.

RET/PTC es un gen quimérico que produce activación constitutiva de *RET*. No se ha demostrado en otras neoplasias tiroideas distintas del cáncer papilar, pero sí en alguna tiroiditis crónica autoinmune. Es más frecuente en variantes bien diferenciadas como la clásica que en las más agresivas, y parece actuar en las primeras fases de la transformación tumoral. Se asocia a tumores de bajo potencial de crecimiento, a pacientes más jóvenes, a variante clásica y a tumores de pequeño tamaño como los microcarcinomas, pero sin embargo parece aumentar la incidencia de extensión a ganglios linfáticos regionales.

Su formación parece estimulada por radiaciones ionizantes (Chernobyl), la estructura tridimensional de la cromatina de las células tiroideas y la escasa respuesta a la apoptosis de estas células.

Menos frecuentes son activaciones constitutivas de otros receptores tirosincinasa como *NTRK1*, *c-MET* o *EGFR*. Los portadores de mutaciones de *NTRK-1* tienen peor pronóstico, al igual que *EGFR*, que en caso de sobreexpresarse condiciona un

comportamiento más agresivo (es frecuente en formas pobremente diferenciados y en carcinomas anaplásicos). La sobreexpresión de c-MET es más frecuente en variedades histológicas más agresivas.

El protooncogén *RAS* codifica una proteína que actúa como transductor de señales de receptores de factores de crecimiento; su mutación hace que se active constitutivamente. Además, tiene acción inhibitoria sobre p27, que regula el ciclo celular. La mutación de *RAS* ocurre hasta en un 30% de los cánceres humanos. Es un potente inhibidor de apoptosis e induce proliferación celular. Cuando su expresión es muy elevada, inhibe genes específicos de células tiroideas, como *TTF1* y *PAX8*, necesarios para diferenciar células tiroideas. Ocurre en neoplasias benignas, diferenciadas y poco diferenciadas o anaplásicas.

Cuando *RAS* fosforila *BRAF*, esta activa constitutivamente *ERK* (vía *MAPK*) e inicia mecanismos celulares implicados en la carcinogénesis.

La mutación de *BRAF* es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar (condicionando mayor agresividad y peor pronóstico), mientras que *RAS* está más asociada a los tumores tiroideos con patrón de crecimiento folicular²².

La mutación V600E de *BRAF* es específica de cáncer papilar de tiroides y su prevalencia oscila entre el 35-60% (apareciendo también en algún carcinoma anaplásico que deriva de carcinoma papilar, pero no en otras neoplasias tiroideas). Es una mutación más frecuente en edad adulta, al contrario de lo que sucede con *RET/PTC*, pero también se ha observado mutación de *BRAF* en microcarcinomas, siendo también más frecuente en

variantes más agresivas de carcinoma papilar como la de células altas o la de células columnares, y muy raras veces en la variante folicular de carcinoma papilar.

La mutación de *BRAF* (*BRAF*^{V600E}) lleva a la fosforilación de ERK. Sin embargo, en estudios celulares⁶⁷ se ha visto que la mera expresión de esta mutación no es suficiente para desdiferenciar las células tiroideas en ausencia de TSH, porque aunque la oncoproteína estimula la síntesis de DNA, también lo hace con la inducción de la apoptosis, resultando en una ausencia de crecimiento neto. Sin embargo, *BRAF*^{V600E}, a diferencia de lo que ocurre con *RET/PTC1* y *RET/PTC3*, induce inestabilidad genómica, lo que sugiere que esta oncoproteína puede facilitar la adquisición de eventos secundarios necesarios para estimular el crecimiento y la expansión clonal.

La serie de Nikiforova⁶⁸ describe asociación entre esta mutación de *BRAF* y la extensión extratiroidea al diagnóstico, pero existen otras series⁶⁹⁻⁷³ en las que no sucede dicha asociación.

Se ha pensado en la utilidad de estas mutaciones a la hora del diagnóstico precoz mediante PAAF, ya que su especificidad y sensibilidad es cercana al 100% para la mutación T1799A de *BRAF*, que tiene una prevalencia cercana al 44% en las series estudiadas⁷⁴.

El estudio de estos genes puede tener aplicaciones terapéuticas, como se está empezando a ver con fármacos inhibidores de tirosincinasas como vandetanib, sorafenib o sunitinib.

Estadificación del cáncer de tiroides

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado los estadios del cáncer de tiroides mediante clasificación TNM⁷⁵.

Tumor primario (T):

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay pruebas de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T1a	El tumor mide ≤ 1 cm y se limita al tiroides.
T1b	El tumor mide > 1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T2	El tumor mide > 2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T3	El tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o tejidos blandos).
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Enfermedad muy avanzada.
	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
*T4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo.
*T4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.

* Todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4.

Ganglios linfáticos regionales (N):

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis ganglionar linfática regional.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis hasta el nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y delfianos).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII).

Metástasis a distancia (M):

Mx	No puede evaluarse metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Resumiendo los estadios vemos que hay que diferenciar entre:

Cáncer papilar o folicular tiroideo

	<45 años	≥45 años
ESTADIO I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
ESTADIO II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
ESTADIO III		T3, N0, M0 o T1-3, N1a, M0
ESTADIO IV		- IVA: T4a, N0-1a, M0 o T1-4a, N1b, M0 - IVB: T4b, cualquier N, M0 - IVC: Cualquier T, cualquier N, M1

Cáncer medular tiroideo

ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2-3	N0	M0
ESTADIO III	T1-3	N1a	M0
ESTADIO IVa	T4a	N0-1a	M0
	T1-4a	N1b	
ESTADIO IVb	T4b	Cualquier N	M0
ESTADIO IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

Cáncer anaplásico tiroideo

Todos los carcinomas anaplásicos se clasifican como estadio IV.

ESTADIO IVa	T4a, cualquier N, M0
ESTADIO IVb	T4b, cualquier N, M0
ESTADIO IVc	Cualquier T, cualquier N, M1

Las últimas décadas han supuesto grandes avances en la comprensión de la carcinogénesis tiroidea. Los reordenamientos de RET y TRK, que son característicos de los carcinomas papilares, parecen relacionados con rupturas de la doble cadena de DNA, frecuentemente inducidas por radiación. Estudios recientes sugieren que los carcinomas papilares sin esos reordenamientos pueden presentar mutaciones de BRAF, lo que constituye una ruta diferente de tumorigénesis, así como en el caso de reordenamientos de otros genes relacionados con la vía de señalización de RET.

La mayor parte de los estudios considera que las mutaciones en la vía de señalización de RET y BRAF son mutuamente excluyentes, pero pueden cooperar en la carcinogénesis papilar.

Las neoplasias foliculares (tanto carcinomas como adenomas) suelen mostrar mutaciones de RAS, y los carcinomas foliculares y una minoría de adenomas presentan reordenamientos de PAX8/PPAR γ .

Las mutaciones germinales de RET, por otro lado, son responsables del desarrollo de tumores medulares hereditarios, pero

a diferencia de los reordenamientos que se ven en el cáncer papilar, en este caso se trata de mutaciones puntuales o pequeñas deleciones.

Las mutaciones de p53 son el hallazgo más frecuente en carcinomas tiroideos indiferenciados, que en ocasiones presentan también mutaciones de BRAF (lo que se explica por su origen, en ocasiones, a partir de tumores papilares).

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides viene dado en primer lugar por la presencia de metástasis a distancia, seguido por la edad superior a 45 años (o menor de 15), el sexo (los varones presentan peor pronóstico), la historia familiar de cáncer, el tamaño de la tumoración, la presencia de invasión vascular o capsular masiva, el grado de diferenciación, la variedad histológica y la presencia de invasión linfática.

Se establece la estadificación en función del TNM y la edad al diagnóstico, pero sin embargo, la extensión extratiroidea y la presencia de ganglios afectados, que pesan mucho en toda clasificación TNM; en el caso de carcinoma tiroideo no parece demostrado que afecten al pronóstico del mismo.

Para intentar adecuar el tratamiento al pronóstico en cada caso se han descrito diversos índices pronóstico tomando las variables más significativas:

- EORTOC: edad, sexo, diferenciación histológica, extensión extratiroidea, metástasis.
- AMES: edad, metástasis, extensión inicial, tamaño del tumor primario.
- DAMES: añade contenido del DNA nuclear al AMES.

- AGES: edad, grado histológico, extensión inicial, tamaño del tumor primario.
- MACIS: edad, tamaño del tumor, resección incompleta, invasión extratiroidea, metástasis distante.
- SAG: sexo, edad y grado histológico.

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se ha relacionado con un alto porcentaje de recurrencia local y metástasis distante. La expresión del gen de supresión tumoral p53, también se ha relacionado con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer tiroideo.

Los pacientes que corren poco riesgo según los criterios de riesgo de edad, metástasis, diseminación y tamaño (AMES, por sus siglas en inglés) son las mujeres menores de 50 años de edad y los hombres menores de 40 sin prueba de metástasis distante. También comprende este grupo de bajo riesgo a los pacientes mayores con tumores primarios <5 cm y cáncer papilar sin prueba de invasión masiva extratiroidea o con cáncer folicular sin invasión capsular de importancia ni invasión de los vasos sanguíneos⁷⁶.

Hay estudios⁷⁷ que parecen demostrar que los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de muerte por carcinoma diferenciado de tiroides, pero no el hecho de tener una historia familiar del mismo.

Una expresión de NIS (sodium iodide symporter) disminuida en estudios con PCR identifica también cánceres de tiroides agresivos⁷⁸.

Las formas de presentación de cáncer de tiroides incluyen el nódulo tiroideo, que es la presentación clínica más típica (con mayor tendencia a crecer con el paso de los años que los nódulos benignos), a veces ya con adenopatías palpables (30-40% de los carcinomas papilares ya tiene metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico) o con metástasis en pulmón y hueso (el folicular, principalmente, incluso en 10-20% de los casos, pero sólo da metástasis ganglionares en el 5-10%).

En algunas ocasiones (10% de los carcinomas papilares) ya existe invasión de estructuras peritiroideas, especialmente músculos infrahioideos y tráquea.

En otros casos, el hallazgo de adenopatías es la forma de presentación, sin llegar a evidenciar un tumor tiroideo primario clínicamente. Hasta en 10-20% de los carcinomas papilares se puede dar esta situación. Es obligatorio hacer un cribaje de tumores tiroideos mediante ecografía.

Puede suceder también que sea una metástasis a distancia la que ponga sobre aviso acerca de la existencia de un cáncer de tiroides, lo que sucede con hallazgos nodulares en radiografía de tórax (metástasis pulmonares) o por fracturas patológicas de huesos.

Las últimas guías para el cáncer de tiroides centran los aspectos a debate en la extensión de la resección quirúrgica primaria, la necesidad y extensión del vaciamiento ganglionar cervical, el papel de la ablación de los remanentes tiroideos con radioyodo y el grado de supresión de TSH necesario en el tratamiento a largo plazo⁷⁹⁻⁸¹.

El tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía^{82,83}. Generalmente se recomienda extraer toda la glándula, o la mayor cantidad de tejido tiroideo que se pueda extraer de una manera segura. Después de la cirugía es necesario suplementar hormona tiroidea de por vida⁸⁴. Con frecuencia, el cáncer de tiroides se cura con sólo cirugía, especialmente si el cáncer es pequeño. Si el cáncer es grande o si se ha extendido a los ganglios linfáticos del cuello, o si hay alto riesgo de recurrencia, el yodo radiactivo puede ser utilizado para destruir las células tiroideas cancerosas que puedan quedar después de la cirugía, especialmente en cánceres papilares y medulares, ya que sirve para buscar y destruir las células tiroideas cancerosas con un mínimo o sin ningún daño a los otros tejidos del cuerpo⁸⁵. Las células cancerosas del tiroides captan sólo una pequeña cantidad de yodo (salvo que se estimulen con niveles elevados de TSH, lo que se consigue induciendo un hipotiroidismo) en comparación con las células tiroideas normales. Si el cáncer no responde a la cirugía o a la radioterapia y se ha diseminado a otras partes del cuerpo, se puede utilizar la quimioterapia (doxorrubicina especialmente), aunque sólo es efectiva en una tercera parte de los pacientes.

Los exámenes periódicos de seguimiento son esenciales para todos los pacientes con cáncer de tiroides para identificar las posibles recurrencias. Es fundamental realizar una historia y un examen físico cuidadoso, con especial atención al área del cuello, al igual que exámenes de sangre para medir los niveles de T4 y TSH, así como de tiroglobulina, que sirve como un marcador de cáncer de

tiroides. La dosis de hormona tiroidea se ajustará para mantener a la TSH en un rango bajo.

El tratamiento quirúrgico de la glándula tiroides varía de una simple biopsia o extirpación de un nódulo, a la tiroidectomía total bilateral con vaciamiento ganglionar cervical. La intervención se suele indicar tras el estudio de un nódulo tiroideo, sea cual sea la citología del mismo (maligna, como en el cáncer de tiroides, sospechosa si es folicular o benigna en caso de que sea grande), si crece o causa síntomas, además de en los hipertiroidismos no controlados médicamente y en bocios grandes⁸⁶.

Para pacientes con cáncer papilar o folicular, la mayoría recomienda una tiroidectomía total o casi-total cuando se piensa que el tratamiento posterior con yodo radiactivo puede ser útil. Para pacientes con tumores primarios grandes (>1,5 cm) y para cáncer medular, se requiere una disección más extensa de los ganglios linfáticos⁸⁷.

Algunos autores recomiendan la realización de vaciamiento central del cuello de manera sistemática en todos los carcinomas papilares.

La tiroidectomía es un método excelente de tratamiento para pacientes con enfermedades malignas o trastornos benignos difusos: nódulos benignos múltiples y/o bocios grandes, ya sean hiperactivos o con funcionamiento normal. En pacientes con enfermedad de Graves o bocios multinodulares algunos autores prefieren una lobectomía total en el lado del bocio o de los nódulos más grandes y una resección subtotal o casi total en el lado opuesto. Para pacientes con nódulos unilaterales, hiperactivos o de funcionamiento normal,

la lobectomía tiroidea corrige estos problemas de forma satisfactoria.

La tiroidectomía total consiste en la extirpación completa de la glándula tiroides. Existe riesgo (menor del 2%) de lesionar las glándulas paratiroides. Para conservarlas se realiza microdissección conservando su vascularización. Si estas glándulas son lesionadas se produce hipocalcemia, por lo que rutinariamente se realiza tras la tiroidectomía total un control postoperatorio de los niveles de calcio en sangre.

La tiroidectomía parcial es la extirpación de la glándula tiroides dejando parte de ella. Las que más se realizan son la “lobulotomía” y la hemitiroidectomía. Con estas técnicas se pretende extirpar sólo el tejido afectado reservando tejido tiroideo para que sea funcional (con lo que el paciente no requerirá tratamiento hormonal).

Si la lesión por la que se va a operar es un carcinoma papilar mínimo, menor de 1 cm, el procedimiento de elección sería una lobectomía del tiroides del lado afectado y la remoción del istmo. Aun cuando hay todavía una controversia significativa acerca del tratamiento apropiado de las lesiones más grandes, la evidencia favorece una tiroidectomía casi total, dejando solamente glándula suficiente para preservar el nervio laríngeo recurrente y las glándulas paratiroides⁸⁸.

Existe una correlación inversa significativa entre la extensión de la cirugía y la mortalidad y recurrencia del tumor. El tumor recurre con una frecuencia dos veces mayor después de la tiroidectomía subtotal que con la tiroidectomía casi total, y esto

causa una mayor proporción de muertes por cáncer del tiroides. En contraste, parece ser que la extensión de la cirugía de los nódulos linfáticos no influye sobre la recurrencia o las tasas de supervivencia⁸⁹.

El principal riesgo de una operación de tiroides incluye el posible daño a estructuras anatómicas cercanas, principalmente las glándulas paratiroides (provocando hipocalcemia en incluso el 15%) y los nervios laríngeos recurrentes (que pueden causar ronquera permanente). También la hemorragia que puede causar insuficiencia respiratoria aguda (al igual que la parálisis laríngea bilateral o la traqueomalacia en grandes masas tumorales), en ocasiones se presenta infección, edema o seroma de la herida. Estas complicaciones ocurren con mayor frecuencia en pacientes que tienen muchos ganglios linfáticos afectados por el tumor o tumores invasivos, en pacientes que requieren una segunda operación de tiroides, y en pacientes con bocios grandes que se extienden por debajo del esternón. Las complicaciones también son más frecuentes cuando el cirujano no tiene mucha experiencia con operaciones de tiroides. En general, el riesgo de cualquier complicación grave debería ser menor del 2%. A veces también se considera el hipotiroidismo tras la tiroidectomía total como una complicación, aunque más bien sería una consecuencia inevitable de la técnica quirúrgica⁹⁰.

A las 4-6 semanas de la tiroidectomía total se realizará un rastreo y ablación de restos tiroideos con ¹³¹I, y posteriormente al año y a los 5 años, siempre que los hallazgos sean normales. Posteriormente se debe administrar hormona tiroidea a dosis

supresivas y cada 3 meses una determinación de tiroglobulina y TSH el primer año, pasando a hacerlo semestralmente después.

Cuando se realiza un rastreo con radioyodo debe suprimirse el tratamiento con levotiroxina para que se eleven las concentraciones plasmáticas de TSH y la captación del isótopo por parte del tiroides residual sea máxima.

El ^{131}I puede usarse tanto para rastreo como para ablación de los restos tiroideos tras tiroidectomía total, pero nunca si estos son suficientemente grandes para ser palpables, en cuyo caso será necesaria la extirpación quirúrgica.

El tratamiento con ^{131}I disminuye el número de recidivas más que la cirugía sola o con radioterapia externa. Además, mejora la supervivencia en relación con la cirugía únicamente.

Su uso ablativo se basa en el intento de destrucción de todo tejido tiroideo normal, para lo que se necesita una tiroidectomía total bilateral previa. El objetivo de su uso es permitir realizar un estudio completo que cualquier resto tiroideo metastásico y mejorar la sensibilidad del seguimiento con tiroglobulina.

En caso de tiroidectomía total por cáncer es imprescindible el tratamiento hormonal, ya no sólo con fines sustitutivos, sino también supresivos, ya que a altas dosis disminuyen hasta casi hacer desaparecer los niveles de TSH, que se sabe que estimula el crecimiento del tiroides, y también del factor de crecimiento endotelial vascular de las células de carcinoma diferenciado. Cuanto más agresivo sea el cáncer, más disminuidos deberían permanecer los niveles de TSH (añadiendo valor a las mediciones de tiroglobulina).

Algunos autores creen que son buenos predictores pronósticos, además de los niveles de TSH, las pruebas de imagen: la presencia de nódulos en ecografía o en PET/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada) con ^{18}F -FDG, además de la estructura celular y las características bioquímicas.

Los esquemas de estratificación de riesgo actuales se basan en datos clínicos, patológicos y radiológicos, pero no en características patológicas (subtipos histológicos, mitosis, necrosis tumoral, mínima extensión extratiroidea o invasión capsular, además de detalles moleculares del tumor primario), a pesar de que se está empezando a saber que estos datos son claramente influyentes en el pronóstico de los cánceres.

Microcarcinoma papilar de tiroides

2.1. MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (PMiC)

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, suponiendo el 1% de todas las neoplasias.

El microcarcinoma de tiroides (PMiC) fue definido en 1992 en la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud como aquel tumor de diámetro mayor ≤ 10 milímetros.

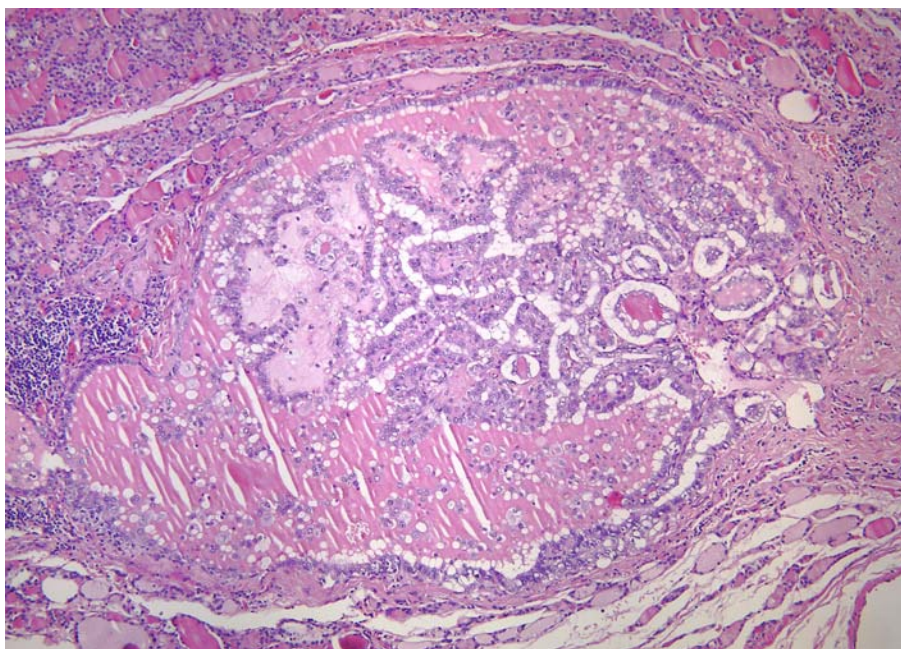


Figura 10. Microcarcinoma papilar. El tumor está bien delimitado y tiene un patrón de crecimiento papilar arborescente con formación de algunos folículos neoplásicos (Hematoxilina-eosina, x100).

Se sabe que en Estados Unidos los microcarcinomas tienen una incidencia de un caso por 100000 habitantes/año, pero en estudios de autopsias la frecuencia varía entre un 1 y un 35,6%, y en Finlandia se ha encontrado hasta en un 4,1%-10,5% de las tiroidectomías realizadas por diferentes diagnósticos no tumorales⁸¹, llegando a un 24,1% en otras series⁹¹.

Cuando se puncionan todos los nódulos vistos en ecografía de más de 5 mm el porcentaje de microcarcinomas que se encuentran en las piezas de tiroidectomía puede elevarse tanto como para suponer el 39,5% de todos los cánceres operados en algún centro^{92,93}, siendo de aproximadamente un 21,5% los que aparecen como hallazgos incidentales.

En la mayoría de estudios tanto de autopsia como de biopsia los microcarcinomas papilares aparecen con la misma frecuencia en varones y en mujeres, (cuando el cáncer clínico es hasta 6 o 7 veces superior en mujeres), lo que sugiere que hay factores hormonales que influyen en el desarrollo consiguiente de lesiones clínicas en las mujeres, en concreto estrógenos y esteroides⁹⁴. Además, el sexo es un factor pronóstico en el cáncer diferenciado de tiroides, ya que las mujeres tienen mejor supervivencia que los varones a iguales estadios y características tumorales⁹⁵. El estudio de Fink, sin embargo, vio que los microcarcinomas incidentales eran más frecuentes en varones que en mujeres (24,4% frente a 14,9%)⁹¹.

Las primera hipótesis sugerían que algún tipo de estímulo hace que estas lesiones se manifiesten clínicamente más en mujeres que en hombres, y proponen como tal la TSH, cuyos niveles plasmáticos son superiores en mujeres.

Estudios recientes han dado luz sobre mecanismos moleculares a través de los cuales los estrógenos pueden inducir la progresión del cáncer de tiroides, demostrando que GPR30 (receptor 30 apareado de la proteína G) y la vía MAPK median ambos la regulación positiva de c-fos y la respuesta de crecimiento

a 17 β -estradiol (E2), genisteína (G) y 4-hidroxitamoxifeno (OHT) en cultivos celulares tiroideos⁹⁶.

El problema a la hora de estudiar estas neoplasias surge en el momento de la variabilidad en la nomenclatura y definición de las mismas: estos tumores se han denominado de numerosas maneras: desde “carcinoma papilar oculto”, a “carcinoma papilar latente”, “carcinoma papilar pequeño”, “tumor tiroideo no encapsulado” o “carcinoma esclerosante oculto”. Algunos autores no diferencian a la hora de denominar a estos tumores, ya que todos miden menos de un centímetro, aunque existan notables diferencias de concepto entre el “carcinoma oculto”, que es un hallazgo incidental en un estudio histológico de un tiroides extirpado por patología benigna o en autopsias, y el “microcarcinoma”, que puede referirse a un nódulo pequeño, pero palpable, del tiroides, o descubierto durante el estudio de metástasis locales o a distancia, con la simple consigna de que mida un centímetro como máximo.

Debido a que es un grupo que puede llegar a ser muy heterogéneo en cuanto a presentación, los resultados de los distintos artículos publicados pueden llegar a ser muy variables, ya que se trata de tumores que pueden llegar a ser muy diferentes.

En pacientes con carcinoma papilar clínico, la presencia de microcarcinomas puede presentar metástasis intratiroidea, siendo formas jóvenes de futuras lesiones mayores. Estas diferencias entre unos microcarcinomas y otros hacen surgir cuestiones acerca de cuál sería el tratamiento más apropiado de estos tipos de tumores. Parece que, por lo que se revisa en la literatura científica, los carcinomas papilares clínicamente evidentes pueden ser claramente

diferentes de los microcarcinomas solitarios o multifocales en etiología y comportamiento biológico, lo que apoya un tratamiento más conservador⁹⁷.

Hay estudios que comparan el comportamiento de los tumores diagnosticados en screening de ultrasonografía frente a los clínicamente significativos⁹⁸ relacionando ambos con el tamaño del tumor, que es significativamente mayor en los clínicos. El 65% de los encontrados mediante screening resultó ser un microcarcinoma. Comparando ambos grupos se vio que los mayores de un centímetro presentaban en general estadios superiores, mayor extensión extratiroidea, vascular, linfática y ganglionar. La afectación ganglionar es muy variable en microcarcinomas, desde apenas un 1,2% hasta más de un 29% dependiendo de las series de screening⁹⁹.

Los “carcinomas ocultos” son frecuentes, y con un pronóstico excelente. Por el contrario, los “microcarcinomas” pueden asociar adenopatías metastásicas en un 23 a 67% de los casos, y pueden ser multifocales hasta en un 20% de las ocasiones. Estas dos características (adenopatías metastásicas y multifocalidad) son las que más peso tienen en el pronóstico.

Son precisamente los estudios en autopsias, de donde surge el concepto de “carcinoma papilar oculto”, los que pusieron en un primer momento en evidencia la alta frecuencia de este tipo de tumores y supusieron su escasa agresividad. Desde mediados de los años 1970 se empezó a describir la presencia de “carcinomas ocultos” tiroideos.

Se demostró la presencia de un alto número de carcinomas tiroideos, muy superior a la de carcinomas tiroideos clínicamente evidentes. Esto hizo pensar que los carcinomas de tiroides ocurren con cierta frecuencia, pero muchos permanecen latentes, no crecen o incluso desaparecen. Para establecer qué sucedía con aquellos tumores muchos grupos decidieron hacer estudios de autopsia para valorar tanto el número de hallazgos como su relación con otras condiciones, como pueden ser adenomas, bocios nodulares, tiroiditis, presencia de nidos de células sólidas o incluso neoplasias en otros órganos¹⁰⁰⁻¹⁰².

El grupo de Yamamoto¹⁰³ realizó 408 autopsias. En su trabajo describe los 64 carcinomas papilares ocultos que encuentra en 46 casos, pero únicamente en 32 refiere que son únicos. No encontró diferencias en cuanto a sexo, ni tampoco por edad, aunque cuando hacía una distinción entre mayores y menores de 50 años, parecía algo más habitual en el grupo de mayor edad.

Su grupo clasificó los tumores en tres tipos histológicos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de una cápsula y la fibrosis. Así, describe tumores encapsulados (ET) cuando se evidenciaba una cápsula fibrosa bien diferenciada; tumores esclerosantes no encapsulados (NEST) al presentar diferentes grados de fibrosis intersticial sin encapsulación; y tumores no esclerosantes (NST), aquellos sin cápsula ni fibrosis intersticial, y que en dos terceras partes no crecían hacia el parénquima que los rodea.

En ese estudio buscaba diferencias entre los tres subtipos histológicos, viendo diferencias estadísticamente significativas entre

ET y NST, siendo los primeros más grandes, con más focos hemorrágicos, calcificaciones, células inflamatorias y patrón papilar. Los NEST, sin embargo, demostraron tener más cuerpos de psammoma y ser más invasivos.

Esto les hizo proponer que los microcarcinomas parecen surgir como NST, y a medida que crecen, se transforman bien en NEST si es la fibrosis intersticial la que predomina o bien en ET cuando se forma una cápsula fibrosa. Dado que las calcificaciones son más frecuentes en los ET, parece que estas son las lesiones con más antigüedad, lo que encajaba con sus datos, en que eran más frecuentes en las personas más ancianas.

El hecho de que el patrón papilar fuese más frecuente en NST que en ET también les hizo plantear que en un primer momento los microcarcinomas tendrían un patrón folicular, y que las estructuras papilares aparecerían al crecer el tamaño tumoral. Además, en su estudio se propone que algunos de estos microtumores desaparecen con el tiempo, por reacciones inmunológicas del huésped entre otras causas, dando lugar a nódulos fibroescleróticos (FSN), compuestos de tejido conectivo fibroso fundamentalmente. Sin embargo, aunque algunos tumores parecían haber desaparecido, la incidencia se mantiene a lo largo de la vida, lo que podría deberse a que se forman al mismo ritmo que desaparecen.

Se ha visto posteriormente que generalmente, los microcarcinomas se sitúan cerca de la cápsula tiroidea, y el tumor en general es no encapsulado y esclerosante, aunque existen variantes encapsuladas. Los tumores pequeños (<1 mm)

frecuentemente presentan un patrón folicular y carecen de esclerosis estromal, mientras que los de mayor tamaño tienen un estroma desmoplásico prominente¹⁰⁴.

En autopsias parece más frecuente el microcarcinoma oculto en pacientes con bocio que en aquellos con tiroides normal, lo que podría deberse a que un mismo estímulo para el crecimiento tiroideo estimule la aparición de microtumores.

Las cifras de incidencia pueden variar entre los estudios por varios motivos (de 1 a 35,6% en series de autopsias y de 5,5 a 16,7% en resecciones quirúrgicas por enfermedad benigna), siendo los más evidentes que las cifras de carcinoma oculto no tienen por qué ser idénticas en todo el mundo y especialmente por los diferentes métodos utilizados para examinar las muestras⁹¹. Cuando los cortes de la pieza son de 2 a 3 mm hay un 20% de posibilidades de dejar pasar un microcarcinoma de 2 mm y un 60% de perder los de un milímetro o menos, lo que puede variar enormemente las diferencias entre series, ya que estos tumores tan pequeños representan hasta el 65,2% de alguna de ellas.

Un estudio español¹⁰⁵ en autopsias confirmó que el método de estudio patológico de las muestras puede hacer variar el porcentaje de microcarcinomas que se encuentran desde un 5,28% en caso de seccionar únicamente lesiones groseramente visibles hasta un 22% si todas las piezas se cortan en bloques que se procesan y estudian en su totalidad.

Siempre se ha considerado que los microcarcinomas tenían muy buen pronóstico, con una supervivencia superior al 97% a los

20 años del diagnóstico, y escaso potencial metastatizante tanto ganglionar como a distancia.

En todos los medios se habla de un aumento en los últimos 30-40 años en la incidencia de carcinoma de tiroides, de hasta un 30-40%, simultáneamente a un descenso de hasta un 21% en su mortalidad. Estas cifras se explican precisamente porque la mayor parte de esos tumores son de pequeño tamaño (microcarcinomas en muchas ocasiones) y escasa malignidad^{80,106}.

Parece que los tumores más recientes son de menor tamaño, menor agresividad, menos foliculares, más asociados a bocio multinodular o tiroiditis autoinmune y conllevan mayor supervivencia.

Los motivos de este aumento pueden ser varios, desde la generalización de la ultrasonografía para evaluar el tiroides, como la punción aspiración con aguja fina, y cierto cambio de criterio a la hora de indicar cirugía. Actualmente parece claro que el tamaño de los nódulos tiroideos no tiene relación con el riesgo de malignidad, sino que la presencia de microcalcificaciones, el margen nodular irregular, el flujo vascular intralesional, la hipogenicidad y la presencia de ganglios de aspecto patológico son los datos que más hacen sospechar de la malignidad de un nódulo.

La mayoría de los trabajos que estudian el comportamiento de los microcarcinomas papilares se centra únicamente en el tamaño de los mismos para hacer tal consideración, pero la agresividad del cáncer papilar no es únicamente dependiente de las dimensiones.

La presencia de metástasis linfáticas al diagnóstico y la ronquera de voz (por afectación directa del microcarcinoma sobre el

nervio recurrente) se consideraron factores de mal pronóstico en la evolución^{107,108}. Edad, sexo, tamaño del carcinoma, multifocalidad, y apariencia histopatológica no demuestran relación estadísticamente significativa con mortalidad, pero en general se aprecian ciertas tendencias: los microcarcinomas no suelen causar la muerte de mujeres jóvenes, los pacientes con diseminación linfática (multifocalidad intratiroidea y metástasis ganglionares) tienen buen pronóstico y los pacientes con microcarcinomas muy fibróticos y no encapsulados tienden a tener peor evolución que los que no presentan dichos hallazgos.

De hecho, en algunos estudios se ha visto que los microcarcinomas, en relación con tumores papilares mayores, tienen una tasa menor tanto de multifocalidad como de bilateralidad, se someten a menos linfadenectomías y aparecen muchas más veces incidentalmente. Además, estos pacientes con un perfil menos agresivo suelen ser algo mayores que los que tienen un carcinoma de más tamaño, por lo que la edad no siempre debería ser tomada como un factor de riesgo en los microcarcinomas¹⁰⁹.

Parece que en algún caso se asoció la tendencia a un peor pronóstico con pacientes con enfermedad de Graves, quizás por estímulo de las inmunoglobulinas estimuladoras de tiroides que causan la enfermedad¹¹⁰.

También parece que los microcarcinomas papilares en pacientes de zonas de bocio endémico tienen menor riesgo de enfermedad persistente o recurrente. No se conoce bien la causa, pero una de las hipótesis establecidas es que la estimulación crónica

con TSH aumentada en una población con deficiencia de yodo puede dar lugar a una hiperplasia tiroidea y a tumorigénesis.

Lo ideal sería llegar a confirmar la existencia de factores biomoleculares y genéticos que expliquen la agresividad, para poder racionalizar el tratamiento más o menos conservador, ya que se ha visto que la mayor expresión de moléculas como la p53 y bcl-2 se ha encontrado en tumores de peor pronóstico, al igual que en otros estudios la positividad inmunohistológica para Ki-67 y TGFβ-3 se consideran indicadores de agresividad del microcarcinoma papilar. Se han descrito factores de transcripción como el VEGF (factor de crecimiento endotelial), la sobreexpresión de proteínas de adhesión celular como la cadherina y catenina, o la expresión de p53 como condicionantes de mayor agresividad. La mayoría actúa promoviendo la angiogénesis, lo que favorece la diseminación vascular del tumor y por tanto la mayor frecuencia de metástasis ganglionares en aquellos en los que sobreexpresen VEGF o catenina⁷⁰.

Se sabe que la ciclina D1 se sobreexpresa en muchos carcinomas diferenciados de tiroides, así como en otros cánceres, debido a amplificación de genes, y se ha asociado con comportamiento más agresivo, mayor número de metástasis ganglionares y peor pronóstico. Son muy raros los casos en los que un microcarcinoma papilar de tiroides tiene un comportamiento agresivo y da lugar a metástasis, empeorando la morbimortalidad. En esos casos se ha visto que hay una sobreexpresión de ciclina D1 (en el 90% de los microcarcinomas con metástasis ganglionares), lo

que puede ser una herramienta útil a la hora de predecir el comportamiento que tendrá un microcarcinoma, simplemente realizando un análisis inmunohistoquímico del tumor²⁵⁻²⁷. La ciclina D1 no aparece en las células tiroideas normales, pero sí puede estar presente en algunos carcinomas papilares, de células de Hürthle e indiferenciados. Parece que las alteraciones de ciclina D1 no se dan a nivel genético, sino postranscripcional.

Otros estudios parecen indicar que la infrarregulación de p27 puede predecir el potencial de comportamiento más agresivo de esos tumores^{25,26}. La inmunorreactividad entre microcarcinomas metastatizantes o no fue igual para RET (presente en la mayoría de los tumores), p53 (ausente en todos), y MIB-1 (Ki-67) (presente en un pequeño número de células de ambos grupos). En todos los tumores p27/Kip1 estaba menos expresada que en las células tiroideas normales, siendo significativamente menor la expresión en los tumores con metástasis ganglionares, por lo que este es otro factor a tener en cuenta para predecir la evolución agresiva de un microcarcinoma.

Sin embargo, si se tiene en cuenta todos los tumores de menos de un centímetro sin más, despreciando otras características potencialmente agresivas, hasta un 30% de los llamados microcarcinomas puede tener un curso menos benigno.

Se sabe que existen ciertos factores de riesgo para el comportamiento más agresivo:

- Multifocalidad (que puede llegar a ser del 38%).

- Adenopatías metastásicas (alrededor del 28%).
- Compromiso de la cápsula ganglionar.
- Metástasis a distancia.
- Variedades familiares de microcarcinomas tiroideos.

Estos factores parecen no aumentar la mortalidad, pero sí la morbilidad en forma de recidiva local o regional, además de la relacionada con las técnicas quirúrgicas.

Las guías más usadas sobre cáncer de tiroides insisten en que los carcinomas papilares de un centímetro que no se extienden fuera de la cápsula tiroidea y no son metastásicos ni angioinvasivos tienen una mortalidad que no llega al 0,1% y una recurrencia de aproximadamente un 5%, por lo que la lobectomía total unilateral puede ser un procedimiento definitivo adecuado para estos pacientes^{79,81}.

Otros preconizan tratamiento menos agresivo (lobectomía) para todos los carcinomas papilares bien diferenciados de hasta 1,5 cm intratiroides y en los mínimamente invasivos foliculares de hasta 2 cm en pacientes mejores de 40 años, si bien en el resto de los casos creen conveniente realizar al menos una tiroidectomía total bilateral⁸⁰.

Otros grupos empezaron a abogar por realizar únicamente lobectomías o tiroidectomías totales sin ¹³¹I posteriormente, algunos incluso con independencia de la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico¹¹¹. El problema de no realizar tiroidectomía total bilateral radica en que el seguimiento con tiroglobulina es mucho más difícil, al igual que los rastreos con radioyodo.

También la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) recomienda lobectomía e istmectomía para el carcinoma papilar de “bajo riesgo”: diámetro menos de un centímetro, de localización monotípica o monofocal, sin adenopatías regionales, sin extensión microscópica ni macroscópica, con propiedades histológicas de bien diferenciado, y no correspondiente a formas agresivas¹¹².

Al igual que estos grupos, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) también indica que para tumores de menos de un centímetro encontrados incidentalmente sin factores de riesgo se puede realizar un tratamiento conservador, dado el curso indolente de los mismos¹¹³.

Incluso en microcarcinomas múltiples, con tiroidectomía total bilateral asociando en ocasiones ablación con radioyodo, la evolución de estos carcinomas es muy indolente¹¹⁴, aunque la extensión de la tiroidectomía no parece variar el comportamiento benigno de los microcarcinomas múltiples sin metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, con igual tasa de recidiva independientemente de la cirugía realizada. Sin embargo, cuando hay ganglios regionales afectados sí se recomienda la tiroidectomía total bilateral.

Las guías de la ATA (American Thyroid Association) indican que para cáncer papilar multifocal microscópico, cuando todos los focos son menores de un centímetro, la ablación con radioyodo no presenta ningún beneficio a la hora de prevenir las recurrencias. La ablación con ¹³¹I no se recomienda para pacientes con cáncer unifocal <1 cm sin otras características de riesgo¹⁵.

Otros estudios empiezan a tener en cuenta factores como la multifocalidad o la presencia de metástasis ganglionares para ajustar el tratamiento a la evolución prevista¹¹⁵. Así, parece claro que hay más recurrencias en pacientes con microcarcinomas múltiples que en aquellos con un único microcarcinoma cuando no se había realizado una tiroidectomía total o casi total bilateral. Dentro de los pacientes con microcarcinomas múltiples el realizar tiroidectomía total bilateral parecía proteger de la recurrencia frente a la lobectomía. En pacientes que no recibieron yodo ablativo la recurrencia es más frecuente en tumores multifocales que en únicos, aunque no se demostró que el ¹³¹I redujese la recurrencia en pacientes con tumores múltiples o con metástasis ganglionar. Los pacientes con ganglios positivos tuvieron más recurrencias independientemente de la extensión de la cirugía y del uso de radioyodo.

El problema que existe para llegar a conclusiones más concretas es precisamente que es difícil convencer a los médicos de dejar de tratar como se cree necesario o sobretratar cuando se cree que no hace falta, por lo que puede ser muy difícil establecer claramente cuándo será necesario cada tratamiento.

Desde 2004 la OMS añadió el concepto de que el microcarcinoma debe ser un hallazgo incidental, lo que acota algo más el concepto en el que previamente se agrupaban muchos tipos diferentes de carcinomas papilares de pequeño tamaño²².

Más recientemente otros grupos han empezado a establecer diferencias concretando ciertas características de estos carcinomas para poder considerarlos como un tipo de tumor con características y comportamiento algo diferente.

Así se estableció la llamada “*the Porto proposal*”, en que se define el concepto de microtumor papilar de tiroides, delimitando las características de un tipo concreto de microcarcinoma papilar con un comportamiento determinado.

2.2. MICROTUMOR PAPILAR DE TIROIDES (PMiT): **“THE PORTO PROPOSAL”**

En 2003, el 12th Annual Cancer Meeting celebrado en el Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), Portugal, se dedicó al estudio de los carcinomas tiroideos de células foliculares¹⁰⁰. Durante 3 días, un grupo de científicos básicos, patólogos y clínicos interesados en las neoplasias de la glándula tiroides intercambiaron sus ideas sobre diferentes aspectos de la biología, patología y el comportamiento de estos tumores. Uno de los temas a tratar fue el de las neoplasias conocidas como *microcarcinoma papilar* y tras su discusión, se llegó al acuerdo de que era necesario algún cambio en la terminología. En consecuencia, el grupo de trabajo compuesto por los doctores Juan Rosai (Milán, Italia), Virginia LiVolsi (Filadelfia, Estados Unidos), Manuel Sobrinho-Simões (Oporto, Portugal) y E. Dillwyn Williams (Cambridge, Reino Unido) estudiaron este tema con más detalle y por consenso han propuesto un término un nuevo para esta entidad; dicha propuesta ha sido referida como “*the Porto proposal*”¹⁰⁰.

El carcinoma papilar es el tumor maligno más frecuente de la glándula tiroides. Además de los casos clínicamente detectables, cuyo tamaño varía ampliamente, existe una variante comúnmente llamada *microcarcinoma papilar* (PMiC) que ha sido definida como un carcinoma papilar de tamaño menor o igual a un centímetro de diámetro^{24,116}. Este PMiC, también llamado *carcinoma papilar oculto*, *carcinoma papilar latente*, *carcinoma papilar pequeño*,

tumor tiroideo no encapsulado y carcinoma esclerosante oculto^{117,118}, es una lesión tan extremadamente frecuente que ha sido considerada como un “hallazgo normal” por Harach et al.¹⁰⁴. Prácticamente siempre se presenta como hallazgo incidental (casual) durante el examen de la glándula tiroides durante una autopsia o en piezas de tiroidectomía realizadas por otras razones. Su prevalencia en diferentes estudios sistemáticos de autopsias ha variado del 5,6% al 35,6%^{104,119-123}. El porcentaje del 35,6% corresponde a un estudio de 101 casos realizado en Finlandia¹⁰⁴, pero se ha estimado que si se hubieran realizado secciones seriadas en las glándulas, se habrían encontrado no menos de 308 microcarcinomas¹⁰⁰. Estos estudios han mostrado también que la prevalencia del PMiC aumenta fuertemente desde el nacimiento hasta la edad adulta, pero que después, estos tumores tienden a permanecer estables, creciendo en una tasa similar a como lo hace la glándula tiroides normal, a menos que algún evento adicional origine que el tumor acelere su crecimiento y se convierta en un tumor clínicamente evidente. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de los PMiC y la rareza relativa de los carcinomas papilares clínicos, la posibilidad de que ocurra este evento adicional es obviamente muy baja¹⁰⁰.

Está bien documentado que los microcarcinomas papilares de tiroides comparten las características arquitecturales, citológicas, inmunohistoquímicas y el comportamiento de sus homólogos de mayor tamaño¹⁰⁰. En particular, se ha demostrado que el PMiC tiene capacidad de diseminación a los ganglios linfáticos regionales y que, en circunstancias excepcionales, puede incluso metastatizar a

distancia¹²⁴. Esos casos extraordinariamente infrecuentes, en realidad, suelen diagnosticarse precisamente a partir del diagnóstico de las metástasis¹⁰⁰. En el caso de tumores descubiertos de manera incidental, la posibilidad de desarrollar metástasis posteriormente es extremadamente baja. De hecho, se ha demostrado repetidamente que bajo estas circunstancias la abrumadora mayoría de estos tumores no tiene significado clínico¹⁰⁰. Como corolario, la conclusión alcanzada por diversos grupos es que no es necesario tratamiento adicional de los PMiC que se detectan de forma incidental en la glándula tiroides^{111,125}. Los expertos del grupo de trabajo de Oporto¹⁰⁰, también están de acuerdo en que no es necesario un tratamiento adicional para los PMiC y son conscientes de que el uso del término “carcinoma” (“microcarcinoma”) en un informe de diagnóstico anatomopatológico transmite tanto al cirujano y especialmente al paciente un mensaje con un considerable impacto terapéutico, pronóstico, psicológico y económico; estos autores también son conscientes de que estas implicaciones no necesariamente se mitigan con los comentarios que se puedan incluir en el informe anatomopatológico. En consecuencia, siempre que se hace el diagnóstico de PMiC, existe la posibilidad real de que las repercusiones del diagnóstico sean mucho mayores que lo que justificaría el potencial biológico de la neoplasia. Por este motivo, en “*the Porto proposal*” se cambió la denominación de esta entidad para evitar los potenciales efectos negativos de la denominación anterior, pero manteniendo un término que reflejase de forma segura su naturaleza¹⁰⁰. Curiosamente, ya Hazard¹¹⁷ había planteado algo similar en 1949, al

llamar “tumor tiroideo no encapsulado” a estos tumores incidentales con el fin de evitar tratamientos quirúrgicos o irradiación innecesaria y el alarmismo del término carcinoma. Sin embargo, los tumores no son necesariamente encapsulados y cada vez con más frecuencia son detectados ecográficamente por lo que no siempre son “ocultos”. Tras varias consideraciones el grupo de Oporto¹⁰⁰ propuso el término de microtumor papilar (PMiT) para designar a los microcarcinomas papilares incidentales.

“*The Porto proposal*” ha escogido el término “*microtumor papilar*” (PMiT) como apropiado porque cumple todos los requisitos deseados: a) indica que la lesión es de pequeño tamaño, b) que es un proceso neoplásico (manteniendo a propósito su indefinición acerca de su potencial maligno, ya que aunque el tumor puede mostrar invasión local microscópica, es clínicamente benigno), y c) que pertenece a la familia de las neoplasias papilares. Debe destacarse que esta “*the Porto proposal*” fue discutida específicamente en relación con la situación más común, esto es, el caso de un único foco de carcinoma papilar de ≤ 1 cm de diámetro dentro de la glándula tiroides de un paciente adulto, que se ha encontrado incidentalmente en una tiroidectomía realizada por otra razón. Sin embargo, “*the Porto proposal*” incluye una serie de aspectos adicionales¹⁰⁰ que deben tomarse en consideración:

1. *La edad del paciente*: la denominación PMiT excluye a aquellos tumores detectados en niños y en adolescentes de menos de 19 años. Como se sabe, gracias a los estudios del Grupo de Patólogos de Chernobyl³⁵, un grupo significativo de los carcinomas papilares de menos de 1 cm que ocurren en menores

- de 19 años muestra invasión directa extratiroidea y se asocia con metástasis a distancia. Es por eso que en el artículo de *“the Porto proposal”* se especifica que el término PMiT debe utilizarse sólo en pacientes adultos y que las neoplasias papilares que ocurren en niños deben designarse como carcinomas papilares con independencia del tamaño, hasta que nuevos estudios aporten datos sobre la correlación entre el tamaño y el pronóstico. La misma publicación especifica que el límite de edad (por debajo de los 19 años) se adopta de forma arbitraria y debería ser revisado cuando se disponga de información sobre adolescentes.
2. *El número de tumores*: siempre que en una glándula se detecten dos o más tumores con aspecto de PMiT, debe considerarse la posibilidad de que correspondan a diseminación intratiroidea de un carcinoma tiroideo primario separado. Si no se encuentra dicho tumor primario y las lesiones son típicas de PMiT, puede realizarse un diagnóstico de *“PMiT multicéntrico”*. Hacen falta más evidencias para el diagnóstico y tratamiento de estos PMiT múltiples, (cuando individualmente cada lesión mide menos de 1 cm), tanto si en total miden hasta 1 cm como si tomadas en conjunto miden más de 1 cm; en esas circunstancias parece más seguro no utilizar el término PMiT.
 3. *Apariencia microscópica no habitual*: *“the Porto proposal”* se refiere a los casos típicos de PMiT y excluye (por el momento hasta que se disponga de nuevos datos) a aquellos casos infrecuentes en los que el tumor tiene características indicativas de comportamiento potencialmente agresivo. Estas

características que excluyen el término PMiT son: la invasión de la cápsula tiroidea, la invasión vascular, o la presencia de células altas.

4. *PMiT dentro de una lesión benigna*: en ocasiones, las lesiones que cumplen fielmente los criterios de PMiT pueden aparecer totalmente confinadas dentro de nódulos tiroideos benignos con características de un adenoma folicular o de un nódulo hiperplásico (nódulo adenomatoide). Se propone que estos tumores se designen como “*PMiT dentro de...*”. Esta terminología debe reservarse para los casos en que el PMiT aparece como un solo foco bien definido dentro de un nódulo.
5. *PMiT encontrado en ecografía, tomografía computerizada o en imagen de resonancia magnética*: si se encuentra incidentalmente un carcinoma papilar de menos de 1 cm de diámetro en un examen radiológico realizado por otro motivo, se considera que el tumor puede ser clasificado como PMiT. Sin embargo, si se encuentra el tumor durante un examen realizado tras la presencia o la sospecha de metástasis, no se recomienda utilizar el término PMiT.

Los autores¹⁰⁰ de “*the Porto proposal*” pretenden con esta nueva terminología disminuir el peligro de sobre-tratamiento, minimizar la ansiedad psicológica generada por el diagnóstico de un carcinoma, y mantener la posibilidad de elección de un seguro de vida por el paciente. En el mismo artículo¹⁰⁰, los autores animan también al patólogo a reforzar este mensaje sobre la naturaleza generalmente inocua del PMiT añadiendo una nota verbal o escrita al clínico en este sentido.

El término PMiT ha sido recogido en el libro de la más reciente clasificación de tumores tiroideos de 2004 de la OMS²², sin embargo, su utilización en la práctica diagnóstica no se ha generalizado. Que nosotros sepamos, hasta la fecha sólo hay un estudio realizado en Turín¹⁰¹ que recoge la experiencia sobre una serie de 50 PMiT diagnosticados en el mismo centro. Dicho estudio¹⁰¹, publicado en 2009, confirma la aceptación de la nueva terminología por los clínicos, el beneficio para los pacientes y la validez del término “*microtumor papilar*”

Justificación y objetivos

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El estudio del cáncer de tiroides es muy pertinente porque su incidencia está aumentando en todo el mundo. Es el cáncer que más rápidamente está incrementando su incidencia en las mujeres en Estados Unidos¹²⁶ y su incidencia también aumenta en Asia y en Europa^{127,128} así como en nuestra propia Comunidad¹²⁹. Este fenómeno no puede ser explicado sólo por una mejora en la detección, ya que afecta tanto a microcarcinomas como a los carcinomas mayores de 1 cm¹²⁹. Además, la investigación del cáncer de tiroides es particularmente interesante como modelo de cáncer en general, puesto que más que en ningún otro órgano, hay una muy estrecha correlación entre el tipo histológico tumoral, las alteraciones moleculares, las vías de metástasis y la agresividad biológica de los tumores tiroideos^{2,22,130,131}.

El *carcinoma papilar* de tiroides es un tumor epitelial maligno con diferenciación de células foliculares y que tiene rasgos nucleares característicos²². El carcinoma papilar es la forma más común de cáncer tiroideo. Aunque son tumores infrecuentes antes de los 15 años, los carcinomas papilares representan el tumor tiroideo maligno pediátrico más frecuente. La mayoría de los carcinomas papilares se presenta en adultos entre los 20 y 50 años con una relación mujer:hombre de 4:1. La supervivencia global es excelente (superior al 90%), especialmente en pacientes menores de 45 años²².

El *microcarcinoma papilar* (PMiC) es el nombre que se da a aquellos carcinomas papilares de tiroides que en el momento del diagnóstico miden ≤ 1 cm de diámetro máximo. En la clasificación internacional de tumores tiroideos más reciente de la OMS, el PMiC ha sido definido de forma más restrictiva, indicando que este término sólo debe ser usado para aquellos carcinomas papilares que: a) ≤ 1 cm de diámetro, y b) son diagnosticados como un hallazgo incidental (casual). El PMiC también ha sido denominado también *carcinoma papilar oculto*, *carcinoma papilar latente*, *carcinoma papilar pequeño*, *tumor tiroideo no encapsulado* y *carcinoma esclerosante oculto*^{22,117,118}. El PMiC es la variante más común de carcinoma papilar tiroideo y su diagnóstico es tan frecuente que ha sido considerado como “un hallazgo normal” por Harach et al.¹⁰⁴. Debido a su frecuencia y a su nula o mínima repercusión clínica, Hazard et al.¹¹⁷ propusieron en 1949, denominar a los PMiC como *tumor tiroideo no encapsulado*, cambiando la palabra carcinoma por la de tumor, debido a que “el cirujano puede quedar injustificadamente alarmado cuando el informe del patólogo indica la presencia de un carcinoma”, lo cual “podría llevar a una nueva intervención, disección radical del cuello o una irradiación que serían innecesarias e indeseables”. En 1985, Harach et al.¹⁰⁴ habían propuesto utilizar el término *tumor papilar oculto* en lugar de PMiC, “para evitar operaciones innecesarias y efectos psicológicos negativos sobre los pacientes”. Este mismo grupo destacó también que los PMiC pueden también estar encapsulados y que a veces pueden detectarse mediante ecografía por lo que no siempre son clínicamente ocultos¹⁰⁴.

En 2003, durante el 12th Annual Cancer Meeting realizado en el Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), un grupo de expertos en cáncer de tiroides propuso usar el término *microtumor papilar* (PMiT) para aquellos carcinomas que miden ≤ 1 cm de diámetro máximo, confinados en la glándula tiroides de adultos, y que se diagnostican de forma casual (incidental) en una pieza de tiroidectomía extirpada por otras razones¹⁰⁰. Se denominó microtumor papilar porque el término “microtumor” hace referencia a una neoplasia no necesariamente maligna, mientras que la palabra “papilar” indicaría que pertenece a la familia de las neoplasias papilares. En esta propuesta realizada en la ciudad de Oporto (“*The Porto proposal*”), los autores especificaron también una serie de condiciones adicionales para el diagnóstico de microtumor papilar (por ejemplo: edad ≥ 19 años, menos de dos PMiC, ausencia de invasión de la cápsula tiroidea y/o de invasión vascular, ausencia de células altas, tumor bien definido y ausencia de metástasis), con objeto de excluir de la definición de microtumor papilar a aquellos tumores que mostrasen algún dato de comportamiento agresivo. La utilización del término microtumor papilar (PMiT) en lugar de microcarcinoma papilar tiene ventajas obvias, pues no estigmatizaría a los pacientes con la palabra “carcinoma” y evitaría tratamientos adicionales innecesarios.

Sin embargo, el concepto de PMiT de tiroides parece estar todavía poco extendido entre la comunidad científica y particularmente entre los cirujanos que operamos tiroides. A causa de que la prevalencia del PMiC varía del 2% al 35,6%^{104,119,132} y debido a que existen casos de PMiC con metástasis ganglionares y a

distancia^{124,133}, necesitamos estudios que confirmen o desmientan la validez de “*the Porto proposal*”. Un estudio reciente de 50 casos consecutivos de PMiT diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario de Turín¹⁰¹ (Italia), confirmó que el término PMiT ha sido bien aceptado en la práctica clínica, disminuyó el peligro de tratamientos innecesarios, minimizó la ansiedad que genera en los pacientes el diagnóstico de carcinoma y permitió al paciente la posibilidad de mantener una póliza de seguro de vida. Sin embargo, a pesar del llamativo incremento en la detección de casos de PMiC, no hay otros estudios sistemáticos destinados a confirmar la utilidad del término PMiT. Por otra parte, el hecho de que en la mayoría de las series de autopsia, la prevalencia del PMiC permanece constante a lo largo de la vida adulta, sugiere que muy pocos de estos tumores se harán aparentes desde el punto de vista clínico¹⁰⁰. Desconocemos cuál es la prevalencia del PMiC de tiroides en la Comunidad Gallega y sus principales características clínicas y patológicas. Sería importante confirmar si en nuestro medio el subgrupo de microcarcinomas que reúne los criterios de microtumor papilar es en efecto una neoplasia irrelevante desde el punto de vista clínico. En el presente estudio se pretende principalmente confirmar si la utilización del término de PMiT es válida de acuerdo con la experiencia de los últimos años en nuestra institución.

Por ello, los OBJETIVOS de este trabajo de tesis doctoral son los siguientes:

1. Determinar la prevalencia del microcarcinoma papilar de tiroides (PMiC) y sus principales características clínicas y patológicas en nuestro medio.

2. Determinar la prevalencia del microtumor papilar de tiroides (PMiT) y sus principales características clínicas y patológicas en nuestro medio.
3. Confirmar la validez del concepto “*the Porto proposal*” en su definición del PMiT como un subtipo de PMiC que carece de potencial maligno y puede ser tratado de forma conservadora.

Material y métodos

4.1 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se ha realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela entre el 01-01-2000 y el 09-06-2008. Para la identificación de los casos se utilizó programa PAT-Win (iSOFT) que utiliza el sistema de codificación SNOMED. En la búsqueda se utilizó la combinación del término “tiroides” como tejido/órgano de referencia con los siguientes términos de diagnóstico: “carcinoma papilar de células escamosas”, o “carcinoma papilar de células transicionales”, o “carcinoma papilar de la superficie serosa”, o “carcinoma papilar in situ”, o “carcinoma papilar metastásico” o “carcinoma papilar NE” o “carcinoma papilar”. Tras esta primera búsqueda se revisaron todos los informes anatomopatológicos y se seleccionaron todos los casos con el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides.

A partir del total de 306 carcinomas papilares identificados en la revisión de los informes anatomopatológicos pudieron seleccionarse 191 casos en los que aparecía algún microcarcinoma papilar (PMiC). Tras esta nueva selección y con objeto de identificar aquellos PMiC que cumplieran los criterios de “*the Porto proposal*”¹⁰⁰, para el término de microtumor papilar (PMiT) se procedió a la revisión de los casos de microcarcinoma papilar en función de los antecedentes, número de microcarcinomas y características clínicas de los pacientes.

4.2. DATOS CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS

Esta revisión se realizó a partir de los informes de ingreso registrados en el programa informático X.I.C. (Xestión Informática de Cirugía) del Servicio de Cirugía, la historia clínica electrónica del sistema IANUS del Servicio Galego de Saúde, los informes del Servicio de Anatomía Patológica y a partir de los registros de los Servicios de Endocrinología, Otorrinolaringología, Radiología y Medicina Nuclear implicados en el diagnóstico y tratamiento de dichos pacientes. El seguimiento clínico de los enfermos se realizó desde la tiroidectomía hasta el 01-06-2012, lo que implicó un tiempo de evolución de 48 a 146 meses.

Entre los parámetros recogidos se ha tenido en cuenta:

- Sexo y edad: el número de su historia clínica, nombre completo, edad en el momento de la intervención y sexo.
- Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea: antecedentes de los pacientes, tanto personales como familiares, así como su comorbilidad.
- Indicación quirúrgica.
- Pruebas complementarias: análisis general, con hemograma, bioquímica y pruebas de función tiroidea, biopsia por punción aspiración con aguja fina, ecografía cervical, gammagrafía con 99-Tc y tomografía computarizada cervical.
- Localización del tumor.
- Anatomía Patológica: número de tumores, su tamaño, el tipo y subtipo histológico, la invasión de márgenes quirúrgicos, de la cápsula y la invasión vascular.
- Estadio tumoral TNM (AJCC Cancer Staging Manual, 2010)⁷⁵.

- Ingreso: Fecha de ingreso en el servicio quirúrgico, de la intervención y tiempo de permanencia ingresado.
- Intervención quirúrgica: técnica empleada, así como los tratamientos quirúrgicos previos o posteriores.
- Tratamiento postquirúrgico: medicación, yodo radiactivo, quimioterapia y/o radioterapia externa, así como un apartado con todos los demás posibles aspectos relacionados con el tratamiento.
- Complicaciones postquirúrgicas: se recogen las complicaciones surgidas a partir del tratamiento quirúrgico y en ocasiones del complementario.
- Morbimortalidad: se recogen los datos en relación con la supervivencia, recidivas y controles postoperatorios.

Los datos se recogieron en una base de datos con el programa Microsoft Office Access® 2003 y posteriormente fueron analizados estadísticamente con los programas Microsoft Office Excel® 2003 y SPSS 16.0 para Windows® (Figura 11).

Figura 11. Formularios de recogida de datos en Microsoft Office Access® 2003.

Número	<input type="text"/>
NHC	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>
Número de biopsia	<input type="text"/>
Servicio procedencia	<input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>
Sexo	<input type="text"/>
Fecha de ingreso	<input type="text"/>
Fecha de intervención	<input type="text"/>
Fecha de alta	<input type="text"/>
Días de estancia	<input type="text"/>
Estancia postoperato	<input type="text"/>

Número	<input type="text"/>
Tiroidectomía	<input type="text"/>
T4	<input type="text"/>
Calcio	<input type="text"/>
I ablativo	<input type="text"/>
Complicación	<input type="text"/>
Tiroides asociado	<input type="text"/>
Vaciamiento ganglion	<input type="checkbox"/>
Recidiva	<input type="checkbox"/>

Número	<input type="text"/>
PAAF	<input type="checkbox"/>
Citología	<input type="text"/>
Tiroides asociado	<input type="text"/>
Rx	<input type="text"/>
Ecografía	<input type="text"/>
TC	<input type="text"/>
Gammagrafía	<input type="text"/>
Función	<input type="text"/>

Número	<input type="text"/>
Nº microtumores	<input type="text"/>
Tamaño microtumor:	<input type="text"/>
Distancia a cápsula	<input type="text"/>
Metástasis ganglionar	<input type="checkbox"/>
Metástasis a distancia	<input type="checkbox"/>
Invasión linfática	<input type="checkbox"/>
Invasión capsular	<input type="checkbox"/>
Márgenes libres	<input type="checkbox"/>
Anatomía Patológica	<input type="text"/>
Lado	<input type="text"/>
Tipo de microtumor	<input type="text"/>

Número	<input type="text"/>
Otra patología tiroide.	<input type="checkbox"/>
Patología tiroidea asc	<input type="text"/>
Medicación previa	<input type="text"/>
Familia	<input type="text"/>
Noxas	<input type="text"/>

Número	<input type="text"/>
Cirugía previa	<input type="checkbox"/>
Cirugía posterior	<input type="checkbox"/>
Exclusión	<input type="checkbox"/>
Multifocal	<input type="checkbox"/>
Total 1cm	<input type="checkbox"/>
Macro	<input type="checkbox"/>

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este apartado se resumen ciertos conceptos teóricos de funciones estadísticas utilizadas en el tratamiento de algunas series de datos. Las más importantes son las de tendencia central o centralización, que indican el valor medio de los datos, y las de dispersión, que miden su variabilidad. Otras medidas importantes describen la forma de la distribución de datos, como el grado de simetría o de concentración^{134,135}.

Una colección de un número infinito de medidas de una propiedad de un sistema constituye una población. Sea (x_1, x_2, \dots, x_N) los valores que toma una propiedad x del sistema con N tendiendo a infinito. Una serie experimental de datos o medidas de algún observable nunca es infinita. Por ello la caracterización estadística de dicha población se puede realizar para un conjunto finito N atendiendo a diversas funciones que se describen brevemente a continuación.

Medidas de centralización

Media

Es la medida de centralización más común. La media \bar{x} es el centro geométrico o centro de gravedad del conjunto de datos. Se calcula sumando los valores numéricos de todas las observaciones y dividiendo el total por el número de observaciones.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$$

Mediana

La mediana Me es un valor tal que, ordenados en magnitud los datos, el 50% es menor que ella y el 50% mayor. Por lo tanto, al ordenar los datos, la mediana es el valor central, si su número es impar, o la media de los dos centrales, si hay un número par.

Moda

La moda Mo es el valor que aparece con mayor frecuencia en un conjunto de datos.

Medidas de dispersión

Desviación típica o estándar

A cada medida de centralización podemos asociarle una medida de la variabilidad de los datos respecto a ella. La desviación típica o estándar s es una medida de dispersión o variabilidad, que mide el promedio de las desviaciones de los datos respecto a su media. Es una medida complementaria de la media que muestra cómo se distribuyen los valores de la media (la cual da una idea de la magnitud general de la distribución). La desviación típica describe el grado de homogeneidad de los datos: será más baja en la medida en que los datos estén más próximos a la media y aumentará si hay puntuaciones extremas muy alejadas de la media.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N}}$$

Varianza

La varianza s^2 es simplemente la desviación típica elevada al cuadrado. La interpretación de la desviación típica y de la varianza es la misma, aunque obviamente las magnitudes son distintas.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

Medidas de forma: asimetría y concentración

Coeficiente de asimetría

Además de la tendencia central y la variación hay otras dos características que nos permiten describir una distribución, que tiene que ver con la forma. Se trata de la asimetría y la concentración.

El coeficiente de asimetría clásico o coeficiente de Fisher g_1 caracteriza el grado de asimetría de una población con respecto a su media. Se dice que una distribución es simétrica respecto a la media si lo que hay por debajo de la media se distribuye igual que lo que hay por encima, en cuyo caso el coeficiente de asimetría toma el valor cero. A grandes rasgos se puede decir que en las distribuciones asimétricas a la derecha hay valores altos con cierto peso (frecuencia) que tienden a alejarse más y los valores bajos tienden a estar más concentrados cerca de la media. En este caso el coeficiente de asimetría será un valor positivo. Si los valores bajos se alejan más de la media con cierta frecuencia y los altos están más

concentrados será una distribución asimétrica a la izquierda y entonces el coeficiente de asimetría será un valor negativo.

$$g_1 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^3}{N s^3}$$

Curtosis o coeficiente de concentración

La curtosis g_2 mide el grado de concentración que presentan los valores alrededor de la zona central de la distribución, es decir el achatamiento o lisura de una distribución en relación con la distribución normal. Su valor es

$$g_2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4}{N s^4} \quad \text{o bien} \quad g_2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4}{N s^4} - 3,$$

donde en la segunda fórmula se ha sustraído 3 (que es la curtosis de la distribución normal) con objeto de generar un coeficiente que valga cero para la normal y tome a ésta como referencia.

Si una distribución es igual de achatada que la normal tiene un coeficiente de curtosis igual a cero. Si es más puntiaguda que la normal, su curtosis será positiva y eso significa que los valores centrales están más concentrados que los de la normal y los extremos son menos frecuentes. El coeficiente de curtosis será negativo si la distribución es más achatada que la normal, y eso significa que los valores centrales están menos concentrados que los de la normal y los extremos son más frecuentes.

Estimación de parámetros

Uno de los objetivos más importantes de la estadística es obtener una inferencia con respecto a la población basándose en la información contenida en una muestra. Como las poblaciones se describen mediante medidas numéricas denominadas *parámetros*, el objetivo es deducir una inferencia con respecto a uno o más parámetros de la población. La teoría clásica de la inferencia estadística estudia métodos por los cuales se selecciona una muestra de una población y, basándose en las pruebas de las muestras, se trata de:

- Estimar el valor de un parámetro desconocido λ .
- Verificar si λ es o no igual a cierto valor predeterminado λ_0 .

El primero de estos dos procedimientos, de inferir de una muestra a una población, se llama *estimación de un parámetro*; el segundo, *contraste de hipótesis* acerca de un parámetro.

Dentro del primer procedimiento, la estimación de un parámetro puede tener por resultado un solo punto (*estimación puntual*), o un intervalo dentro del cual exista cierta probabilidad de encontrarlo (*estimación por intervalos*).

Estimación de medias por intervalos de confianza

El valor numérico de estimadores puntuales puede variar al determinarlos en diferentes muestras de la misma población. Por tanto, es preferible aportar un intervalo que presumiblemente incluya también el parámetro de la población. Es por tanto

preferible la estimación por intervalos, ya que entonces indican límites de valores dentro de los cuales el parámetro poblacional tiene la probabilidad de estar. Al intervalo alrededor del estadístico se le denomina intervalo de confianza y sus límites, límites de confianza. El cálculo de los límites de confianza comprende el empleo del error estándar de la media y los principios de la distribución normal.

Error estándar de la media

El error estándar es el índice que cuantifica cuánto se apartan los valores en la muestra de sus correspondientes valores en la población. Es decir, el error estándar de la media cuantifica las oscilaciones de la media muestral (media obtenida en los datos) alrededor de la media poblacional (verdadero valor de la media). De una población pueden extraerse infinitas muestras, cada una de ellas con su media. Este conjunto de medias se distribuyen según una distribución normal cuya media, la media de las medias, es la media poblacional y cuya desviación típica se conoce como *error estándar de la media*; es, por tanto, la dispersión de las medias muestrales con respecto a la media poblacional. Su valor es $\frac{s}{\sqrt{N}}$.

Intervalo o nivel de confianza

A partir del error estándar se construye el intervalo de confianza de la medida correspondiente. El intervalo de confianza para la media de una población es un intervalo donde pronosticamos que en su interior se encontrará la media a estimar, con una

probabilidad que sea la mayor posible, es decir, próxima a 1. Un intervalo de confianza construido al 95% implica que en el 95% de las ocasiones la media poblacional estará entre

$$\bar{x} \pm 1,96 \left(\frac{s}{\sqrt{N}} \right)$$

Mientras que en un 5% de las ocasiones habrá error.

Contraste de hipótesis

Un principio general de la investigación científica es escoger siempre la hipótesis más simple capaz de explicar la realidad observada. Se llama hipótesis nula H_0 a la hipótesis de partida que se contrasta. Para poder contrastar nuestra hipótesis nula, existen varios factores que determinan la prueba estadística que debemos escoger y se refieren al número, tipo y distribución de las variables y a la forma en que se eligió a los sujetos del estudio.

Las variables pueden ser cualitativas o cuantitativas. Si sólo tenemos una muestra, nuestro interés será saber si dicha muestra difiere en los valores de la variable de los de una población u otra muestra de referencia. Cuando disponemos de dos muestras queremos saber también si existen diferencias entre las dos muestras con respecto a alguna de las variables que hemos estudiado.

Pruebas paramétricas y no paramétricas

La distribución de la variable que nos interesa comparar también es importante a la hora de establecer la prueba estadística que nos permita evaluar la hipótesis nula H_0 , de forma que si la distribución es normal y cumple algunas otras condiciones, utilizaremos los denominados test paramétricos y si no cumple dichos criterios tenemos la opción de usar los llamados test no paramétricos, que son menos potentes, es decir, son más exigentes al rechazar la hipótesis nula. Por otro lado, la potencia de un test estadístico aumenta cuando lo hace el tamaño de la muestra.

Comparación de datos cuantitativos entre dos o más grupos

La prueba estadística que se utiliza para contrastar la hipótesis nula H_0 de igualdad de medias para una muestra o entre dos muestras es la *t de Student*. Para aplicarla se requiere que la distribución de la variable cuantitativa sea normal en ambas muestras.

Cuando no se cumplen los criterios de normalidad, se utilizan test no paramétricos, tal como la prueba de Mann-Whitney, para el caso de muestras independientes y la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas, entre otras.

Cuando hacemos comparaciones de datos cuantitativos entre más de dos muestras se utiliza el denominado Análisis de la Varianza (*ANOVA*), cuya alternativa no paramétrica es la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes y la prueba de Friedman para muestras apareadas, entre otras.

Comparación de datos cualitativos entre dos o más grupos

Si deseamos comparar la frecuencia de presentación de una variable cualitativa en dos o más muestras, entonces los datos se resumen o agrupan en las denominadas tablas cruzadas o tablas de contingencia. La prueba estadística que se utiliza para contrastar la hipótesis nula de independencia de ambas variables es la prueba *chi-cuadrado de Pearson*, χ^2 , que se basa en que las diferencias existentes entre lo observado en nuestra muestra y lo que sería de esperar bajo la hipótesis nula de independencia de ambas variables, sean o no suficientemente grandes como para rechazar la hipótesis de independencia de ambas variables.

Test chi-cuadrado

Las pruebas chi-cuadrado son un grupo de contrastes de hipótesis que sirven para comprobar afirmaciones acerca de los parámetros de una distribución de una o dos variables aleatorias. Se aplican en tres situaciones básicas:

“Test de bondad de ajuste”. Consiste en determinar si los datos de cierta muestra corresponden a cierta distribución poblacional.

“Test de independencia”. Consistente en comprobar si dos características cualitativas están relacionadas entre sí. Se contrasta la hipótesis nula de que dos criterios de clasificación (variables cualitativas) son independientes, cuando se observan en la misma serie de individuos objetos.

H_0 : no hay asociación entre las variables.

H_1 : sí hay asociación.

“Test de homogeneidad”. Consiste en comprobar si varias muestras de un carácter cualitativo proceden de la misma población.

H_0 : Las muestras se extraen de la misma población.

H_1 : Las muestras provienen de distinta población.

Previamente al ensayo de una hipótesis se fija la probabilidad máxima de que los resultados diferentes observados entre los dos grupos puedan ser debidos simplemente al azar (H_0 cierta); esta probabilidad es el “grado de significación estadística” (p) o nivel de significación alfa. Así, cuanto menor sea p , es decir, cuanto menor sea la probabilidad de que el azar sea el responsable de las diferencias, mayor será la evidencia contra H_0 y a favor de H_1 . Por debajo del nivel fijado p , se considera que se dispone de suficiente evidencia contra H_0 .

De forma arbitraria y por convenio suele utilizarse un valor de “ p ” del 5% o de 0,05.

- $p < 0,05$ → Diferencias reales. Poca probabilidad de que se deban al azar. Se acepta H_1 , resultado estadísticamente significativo.
- $p > 0,05$ → No existe suficiente evidencia como para decir que existen diferencias significativas. Las diferencias entran dentro de las debidas al azar. No se rechaza H_0 .

El contraste de ajuste más antiguo es el *contraste χ^2 de Pearson*, cuya idea es comparar las frecuencias observadas en un histograma o en un diagrama de barras con las especificadas por el modelo teórico que se contrasta. El test estadístico de contraste es

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i},$$

donde se agrupan los datos en k clases, O_1, \dots, O_k son las frecuencias observadas y E_i son las frecuencias esperadas.

El test sugiere que cuanto menor sean los valores del estadístico χ^2 , más coherentes serán las observaciones obtenidas con los valores esperados. Por el contrario, valores grandes de este estadístico indicarán falta de concordancia entre las observaciones y lo esperado.

Decisión: se rechaza H_0 si el valor de χ^2 calculado es igual o mayor que un valor crítico.

Test exacto de Fisher

La prueba χ^2 es aplicable a los datos de una tabla de contingencia solamente si las frecuencias esperadas son suficientemente grandes. Del mismo modo, cuando los datos exhiben algún grado de dependencia, el test χ^2 no es el método apropiado para contrastar la hipótesis nula de independencia. En este trabajo se usará la prueba exacta de Fisher como alternativa estadística al test χ^2 cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del test χ^2 sea adecuada.

Evaluación de las relaciones entre dos variables cuantitativas en una muestra: Correlación y regresión.

Uno de los objetivos del análisis estadístico es encontrar las relaciones que existen entre un grupo de variables. En ocasiones se debe establecer si existe relación entre los valores de dos variables cuantitativas en una muestra. Si la relación entre ambas variables conlleva que una de ellas es la responsable de los valores que toma la otra, hablamos de regresión. Si ambas variables están relacionadas pero no podemos establecer cuál es la responsable, hablamos de correlación. El hecho de establecer la relación entre dos variables puede tener uno de tres objetivos: evaluar el grado de asociación entre ambas variables (mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman para el caso de que no se cumplan las condiciones de distribución normal), predecir el valor de una variable conociendo el valor de la otra (mediante los coeficientes de regresión) o intentar establecer el grado de acuerdo entre los valores de las dos variables cuantitativas.

Análisis de Correlación

El concepto de relación en estadística coincide con lo que se entiende por relación en el lenguaje habitual: dos variables x , y están relacionadas si varían conjuntamente. La correlación se define por lo tanto por la co-variación. Correlación y covarianza son términos conceptualmente equivalentes, expresan lo mismo. La covarianza está definida por:

$$Cov(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{N}$$

El inconveniente de la covarianza como medida de asociación es su dependencia de las unidades de medida de las variables. Para construir una medida adimensional de la relación entre dos variables hay que dividir la covarianza por un término que tenga sus mismas dimensiones. El coeficiente de correlación de Pearson está definido por:

$$r = \frac{Cov(x, y)}{s_x s_y}$$

El coeficiente de correlación de Pearson mide la intensidad de la relación lineal entre las dos variables. Su valor oscila entre -1 y 1. Un valor positivo indica que, a medida que aumenta una variable, lo hace la otra. Un coeficiente de correlación negativo indica que, a medida que disminuye una variable, aumenta la otra o viceversa. Cuando es igual a 0, indica que no hay correlación lineal. Cuando es igual a 1 o -1, hay una relación perfecta entre ambas variables.

Análisis de Regresión

Es útil para determinar la posible forma de la relación entre variables y , por tanto, se puede usar para hacer predicciones o estimar el valor de una variable que corresponde para un valor de la otra. En este análisis se dispone de dos variables de interés, x e y . La variable x se llama variable independiente o explicativa y es controlada por el investigador. La variable y se llama dependiente.

Cuando las dos variables están relacionadas de forma lineal, los puntos tienden a agruparse en el diagrama de dispersión alrededor de una recta. Un procedimiento natural de expresar esta relación es mediante la recta $y = \alpha + \beta x$ que describe su evolución conjunta, donde α y β son los coeficientes de regresión de la población^{134,135}.

$$\beta = \frac{Cov(x, y)}{s_x^2} \qquad \alpha = \bar{y} - \beta \bar{x}$$

En nuestra serie de casos se ha realizado un análisis estadístico usando el test chi cuadrado o el exacto de Fisher para comparar variables cualitativas y el test t de Student para variables cuantitativas usando la versión 16.0 de SPSS. Niveles de probabilidad inferiores a 0,05 se consideran estadísticamente significativos.

Resultados

5.1. MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (PMiC) EN NUESTRO MEDIO

Características generales del grupo

Desde el 1 de enero de 2000 hasta el 9 de junio de 2008 se realizaron 1628 tiroidectomías totales o parciales (1315 en mujeres y 313 en varones), en las que se identificaron 306 (18,8%) casos de carcinoma papilar de tiroides (Figura 12).

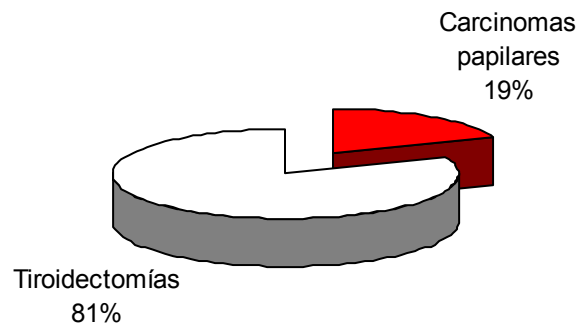


Figura 12

Estos 306 casos de carcinoma papilar incluían a 191 (62,4%) pacientes con algún carcinoma papilar de un centímetro o menos de diámetro máximo (microcarcinoma papilar – PMiC) (Figura 13).

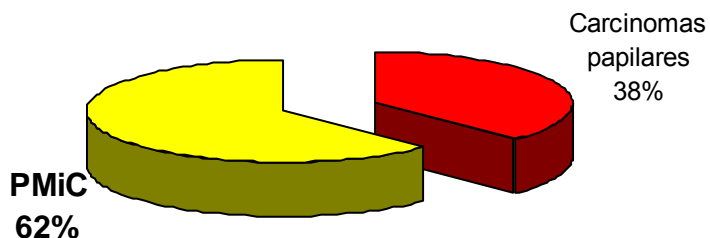


Figura 13

De entre los 306 carcinomas papilares, 103 (33,7%) cumplían los criterios de microtumor papilar de tiroides (PMiT) según “*the Porto proposal*” (Figura 14).

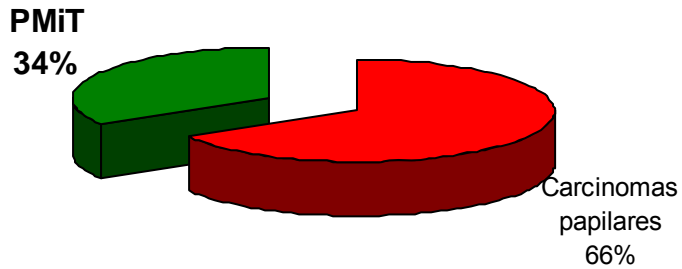


Figura 14

Esto supone que los microtumores papilares de tiroides aparecieron en un 6,3% de todas las piezas de tiroidectomía que llegaron al Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Figura 15).

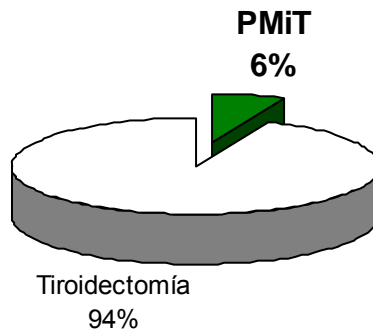


Figura 15

Sexo y edad

Del total de los 191 microcarcinomas identificados sólo 34 (17,8%) se presentaron en varones y 157 (82,2%) se presentaron en mujeres (Figura 16).

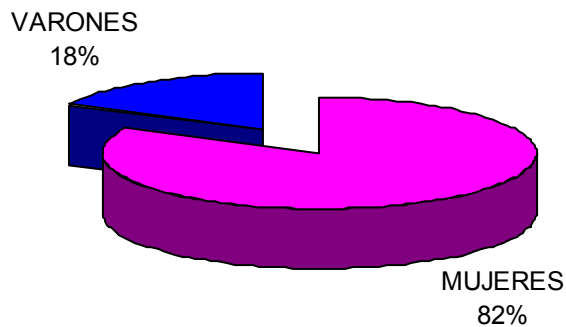


Figura 16

Considerando el número de tiroidectomías realizadas en varones (313) y en mujeres (1315), el porcentaje de microcarcinomas en relación con el sexo fue del 10,9% para los varones y del 11,9% para las mujeres (Figura 17).

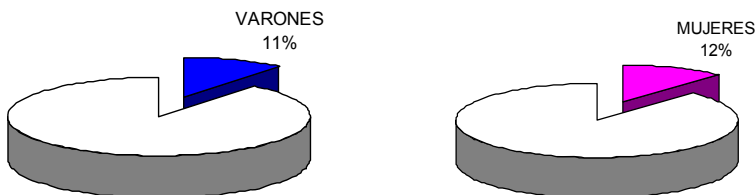


Figura 17

El rango de edad osciló desde los 18 hasta los 84 años (media: 49,4 y mediana: 49) (Figuras 18A y 18B).

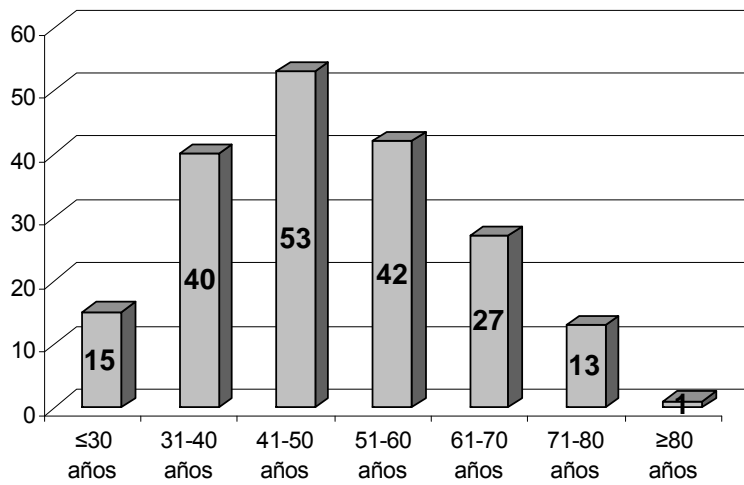


Figura 18A

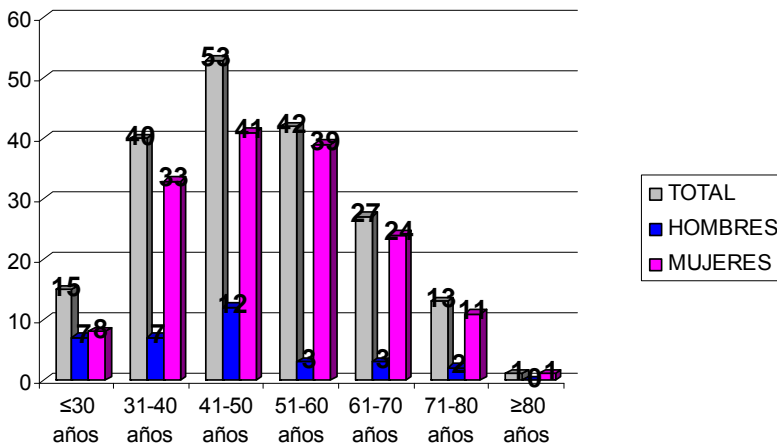


Figura 18B

La edad media en mujeres es unos seis años y medio mayor (50,6 años) que en varones (43,9 años), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Figura 19).

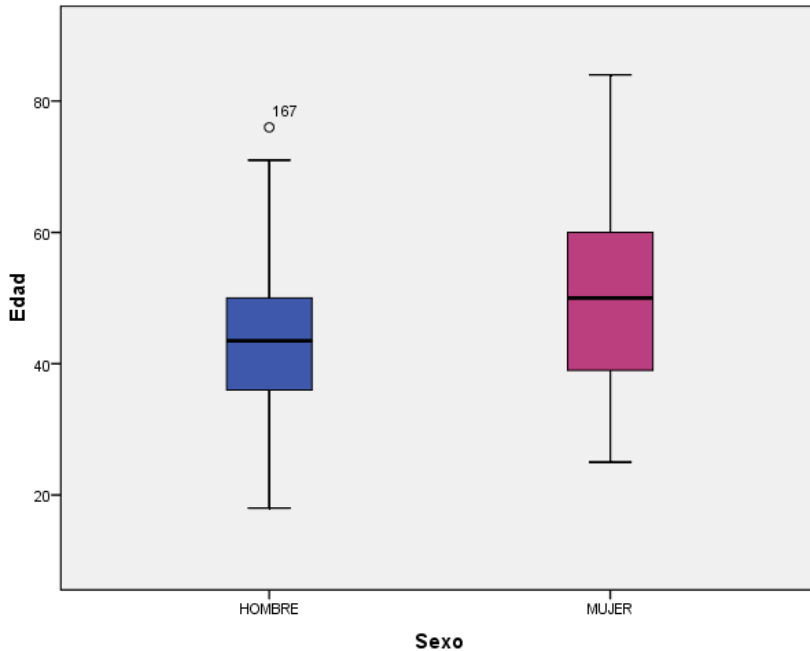


Figura 19

Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea

En 19 (9,9%) de los pacientes había antecedentes familiares de patología tiroidea: bocio en 11 (5,8%) casos (uno con síndrome de Pendred); carcinoma papilar en 2 casos (1%) de pacientes con poliposis adenomatosa familiar; otro caso (0,5%) de síndrome de Cowden y 5 (2,6%) casos con neoplasia endocrina múltiple (3 de MEN2a y 2 de MEN1). En un paciente se encontró hiperplasia “atípica” de células C pero no había mutación germinal del gen *RET* (Figura 20).

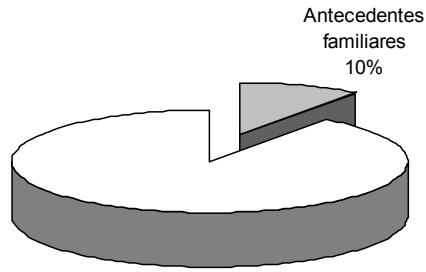


Figura 20

En lo que se refiere a otros antecedentes que pudieran estar relacionados con la patología de la glándula: 1 paciente había recibido radioterapia y quimioterapia previamente al diagnóstico, 2 enfermos únicamente quimioterapia, 2 sólo radioterapia, y otros cuatro pacientes estaban con medicación inmunosupresora (1 trasplantado renal, 2 hepáticos y un paciente con lupus).

Indicación quirúrgica

Las indicaciones para la intervención quirúrgica fueron: bocio multinodular (80 pacientes, 42,3%); nódulo tiroideo único (57 pacientes, 30,2%); hemitiroidea previa con neoplasia tiroidea maligna (26 pacientes, 13,8%); enfermedad de Graves (9 pacientes, 4,7%); adenopatías cervicales sugestivas de carcinoma metastásico (8 pacientes, 4,2%); patología paratiroidea (6 pacientes, 2,3%); antecedentes familiares de MEN con elevación de la calcitonina sérica (2 pacientes, 1%); quiste tirogloso (1 paciente, 0,5%) (Figura 21). Los 2 microcarcinomas que faltan corresponden a 2 casos remitidos en consulta de otras instituciones.

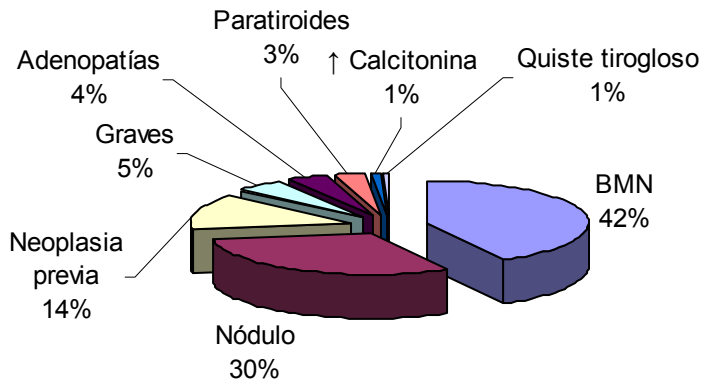


Figura 21

En 18 (9,4%) casos se puede considerar que el microcarcinoma no fue incidental, ya que en 9 la biopsia por PAAF indicaba carcinoma papilar, en 5 había datos clínicos sugestivos de neoplasia, en 2 había metástasis ganglionares con biopsia sugestiva de metástasis de carcinoma papilar y en 2 había metástasis a distancia conocidas.

Pruebas complementarias

En 140 de los pacientes (73,3%) se realizó una biopsia por punción aspiración con aguja fina (PAAF) como prueba preoperatoria (Figura 22).

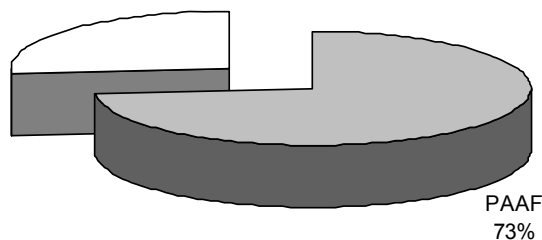


Figura 22

La citología mediante PAAF había sido informada como: bocio nodular en 74 (52,9%) pacientes; lesión folicular en 39 (28,6%); carcinoma papilar en 10 (7,1%) (un caso como variante folicular de carcinoma papilar); tiroiditis en 6 (4,3%); metástasis ganglionar cervical de carcinoma papilar en 2 (1,4%); tumor oxifilico en 1 (0,7%), metástasis tiroidea de carcinoma renal en 1 (0,7%); quiste tirogloso en 1 (0,7%), y material insuficiente y/o ausencia de atipia en 6 (4,3%) casos (Figura 23).

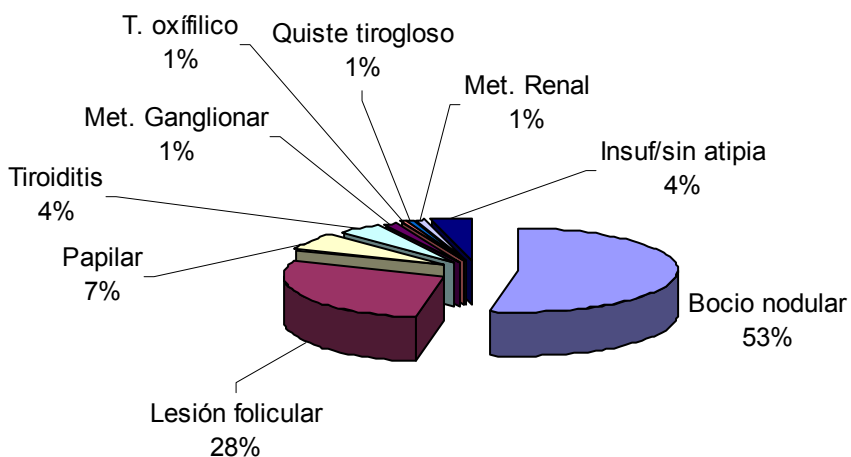


Figura 23

La radiografía de tórax del protocolo preoperatoria demostró datos de patología tiroidea en cuatro casos (2,1%), dos con desviación traqueal y otros dos con bocio nodular.

En relación con la función tiroidea y según los datos analíticos en el momento de la cirugía había: 147 (76,9%) pacientes eutiroideos, 37 (19,4%) hipertiroideos, y 7 (3,7%) hipotiroideos (Figura 24).

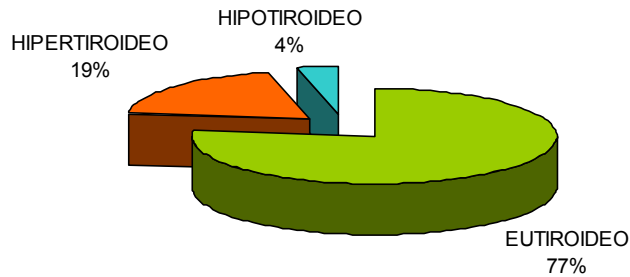


Figura 24

Además, en ocho (4,2%) de los pacientes había datos de hiperparatiroidismo en el momento de la intervención (Figura 25).

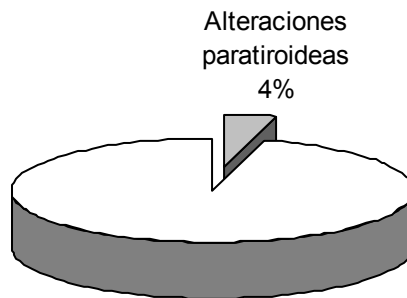


Figura 25

En 19 (10%) pacientes se realizó una tomografía computerizada (TC) cérvico-torácica, en 1 una imagen por resonancia magnética cervical (IRM) y en otro una tomografía por emisión de positrones (PET). Estas pruebas únicamente proporcionaron información sobre la anatomía quirúrgica, identificando los bocios intratorácicos y las desviaciones traqueales (motivo por el que se solicitaron estas pruebas de imagen) de la siguiente manera: en 7 (36,8%) casos se vio un bocio intratorácico, en 5 (26,3%) de ellos con desviación traqueal, en otros 5 (26,3%)

había bocio, en 4 (21,1%) nódulos y en 3 (15,8%) se visualizó estenosis traqueal (Figura 26).

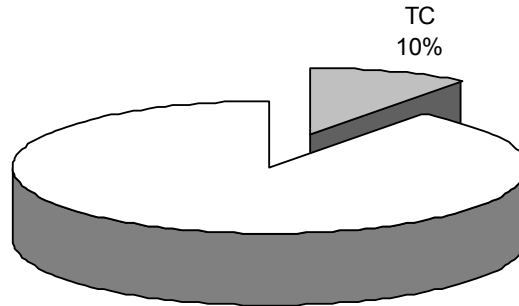
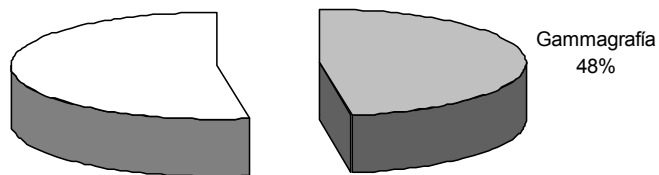


Figura 26

En 90 (47,6%) pacientes se realizó gammagrafía con Tc-99m preoperatoria. Los diagnósticos fueron: frías en 27 (30%) casos, hipocaptación en 13 (14,4%), normal en 11 (12,2%), hipercaptación en 9 (10%), caliente en 7 (7,8%), adenoma paratifoideo en 6 (6,7%), zonas de hiper e hipocaptación en 6 (6,7%), hipertrofia difusa en 6 (6,7%), captación anulada en 4 (4,4%), y quiste tirogloso en 1 (1,1%) (Figura 27).



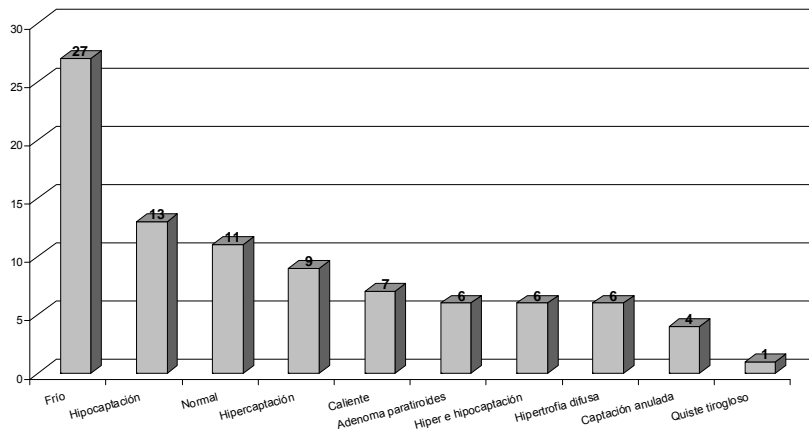
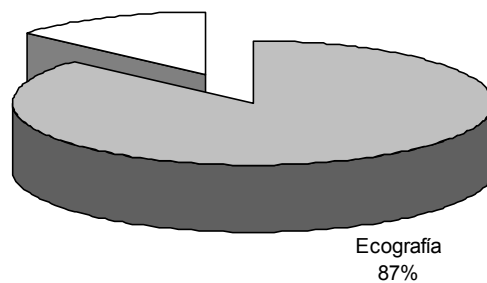


Figura 27

En 164 (86,8%) pacientes se realizó una ecografía tiroidea previamente a la cirugía que se informó como: nódulos en 124 (75,6%) casos, adenopatías en 26 (15,9%), nódulo único en 20 (12,2%), bocio multinodular en 18 (10,9%), desplazamiento traqueal en 2 (1,2%), lesión paratiroidea en 2 (1,2%), pseudoquiste tiroideo en 1 (0,6%), quiste tirogloso en 1 (0,6%) y lesión con aspecto de carcinoma en 1 (0,6%) (Figura 28).



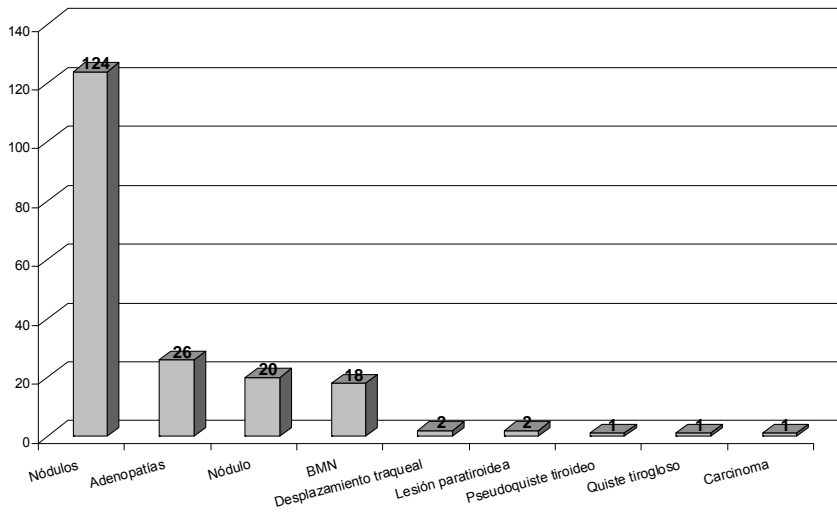


Figura 28

Localización del tumor

La tumoración se localizó en el lóbulo derecho en 88 (46,1%) casos, en el lado izquierdo en 59 (30,9%) casos, era bilateral en 35 (18,3%) casos, y se localizó en el istmo en 1 (0,5%) caso (Figura 29).

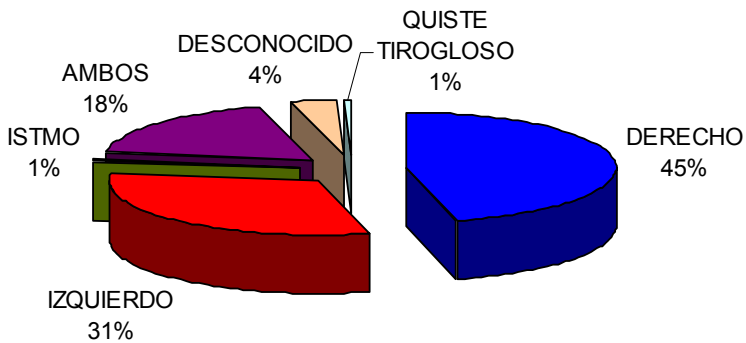


Figura 29

Anatomía Patológica

El tamaño de los 112 microcarcinomas únicos osciló desde 0,04 cm hasta 1 cm (media: 0,28; mediana: 0,2). Del total de estos, 78 (69,6%) de los casos son menores de 0,5 cm, y 34 (30,4%) de los microcarcinomas son $\geq 0,5$ cm de diámetro (Figura 30A).

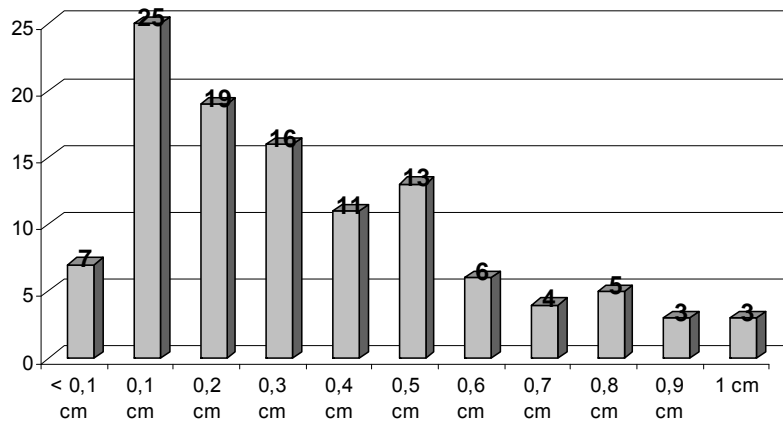


Figura 30A

Dentro del total de 191 microcarcinomas, 112 (58,6%) casos correspondían a microcarcinomas únicos y en 79 (41,4%) el microcarcinoma era multifocal; en 25 (13,1%) casos había de 2 a 8 focos neoplásicos (microcarcinoma papilar multicéntrico/multifocal, con una media y mediana de 2 focos) menores de 1 cm cada uno de ellos; y dentro de estos 25 microcarcinomas multifocales, en 11 (5,8%) la suma de todos los focos tumorales era inferior o igual a 1 cm (Figura 30B).

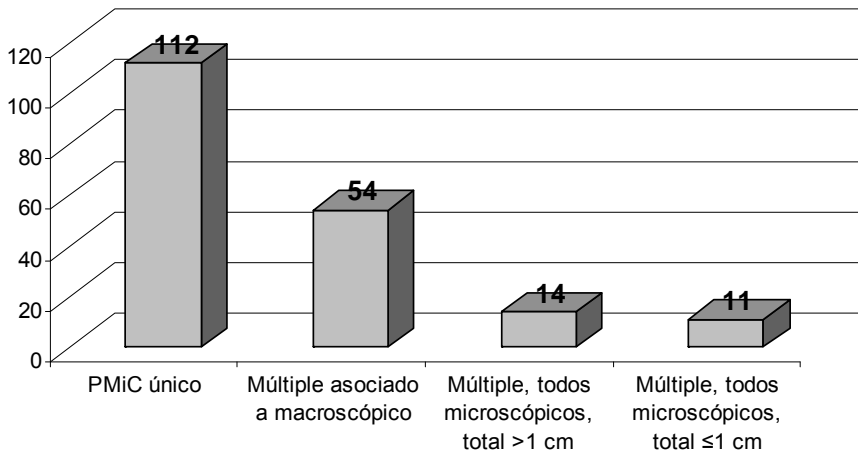


Figura 30B

En relación con el subtipo anatomopatológico de los 191 microcarcinomas, se especificó en 82 (42,9%) casos: 56 (29,3%) fueron de la variante folicular (3 encapsulados y 1 con metaplasia ósea), 22 (11,5%) de tipo clásico, 3 (1,6%) de la variante sólida, 3 (1,6%) de células oncocíticas, 2 (1,05%) de tipo cribiforme-morular, 2 (1,05%) de células altas, y 1 (0,5%) de células columnares (Figuras 31A y 31B).

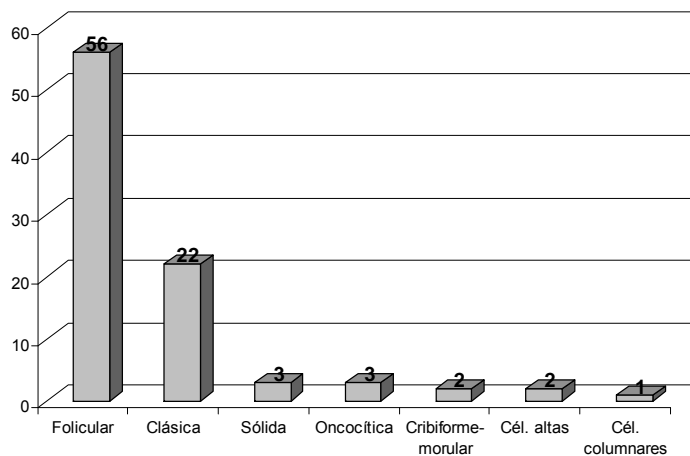


Figura 31A

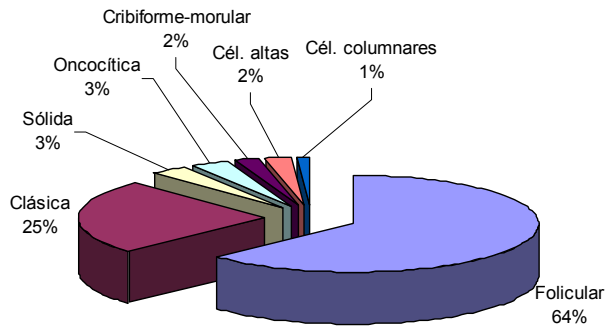


Figura 31B

Se confirmó invasión vascular en 7 casos (3,7%). Aunque el tumor se describe en la periferia de la glándula en 12 (6,3%) casos, sólo se encontró invasión de la cápsula tiroidea en 6 (3,1%) casos (Figura 32).

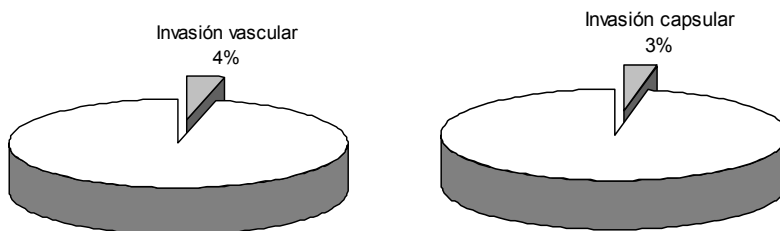


Figura 32

En 19 (9,9%) casos se identificó afectación de los márgenes quirúrgicos por el tumor. En todos estos casos se realizó tiroidectomía total y tratamiento con yodo ablativo postcirugía (Figura 33).

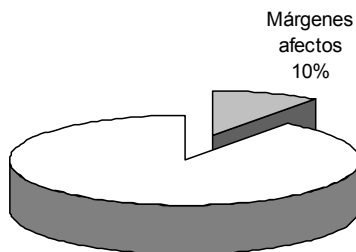


Figura 33

La patología tiroidea asociada que se describe es la siguiente: en 134 (70,2%) casos hay datos de bocio multinodular, en 89 (46,6%) casos coexiste algún adenoma folicular (10 oncocíticos), en 62 (32,5%) casos se presenta tiroiditis linfocítica y en 7 (3,7%) hay datos de hiperplasia hiperfuncionante de enfermedad de Graves. En 57 (29,8%) de los pacientes hay además algún tipo de carcinoma tiroideo o metastásico coexistente con el microcarcinoma (50 de ellos carcinoma papilar de más de un centímetro).

Estadio tumoral

De acuerdo con el sistema TNM, y según el tamaño del carcinoma tiroideo (microcarcinoma u otro), el estadio tumoral (T) se distribuyó de la siguiente forma: 139 (72,8) T1a, 22 (11,5%) T1b, 18 (9,4%) T2, 11 (5,8%) T3 y 1 (0,5%) T4 (Figura 34).

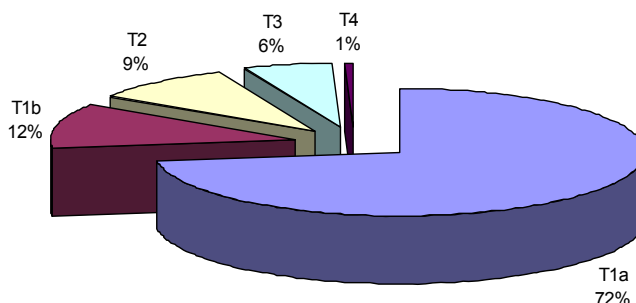


Figura 34A

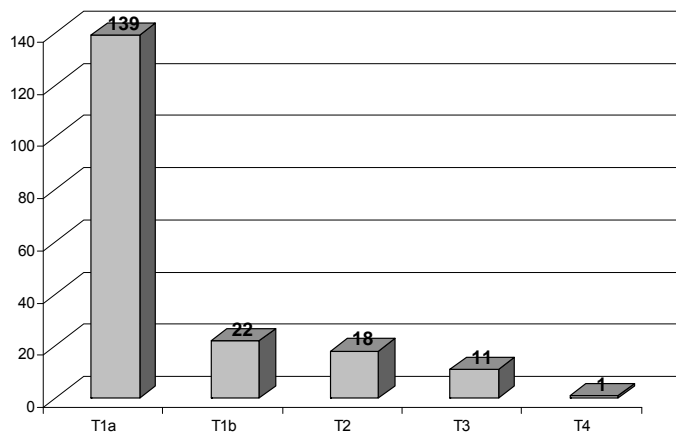


Figura 34B

Catorce (7,3%) pacientes presentaron metástasis ganglionares N1 (7,3%). Dos (1,05%) pacientes tenían metástasis a distancia (M1) (a pulmón y hueso en un caso y sólo a hueso en el otro caso). Estos 2 únicos pacientes con metástasis fueron los únicos casos de microcarcinoma papilar con fallecimiento relacionado con el tumor (Figura 35).

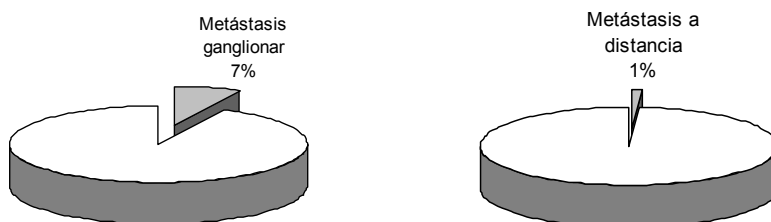


Figura 35

El estadio TNM del total de microcarcinomas se distribuyó de la siguiente forma: 171 (89,5%) de los pacientes en estadio I, 9 (4,7%) en estadio II, 8 (4,2%) en estadio III y 3 (1,6%) en estadio IV (Figura 36).

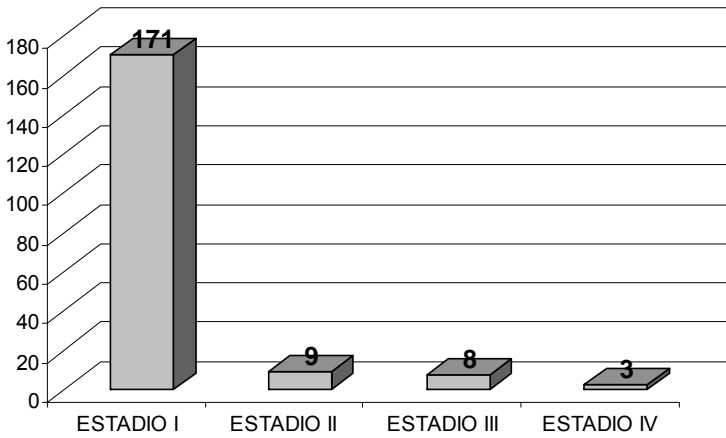


Figura 36A

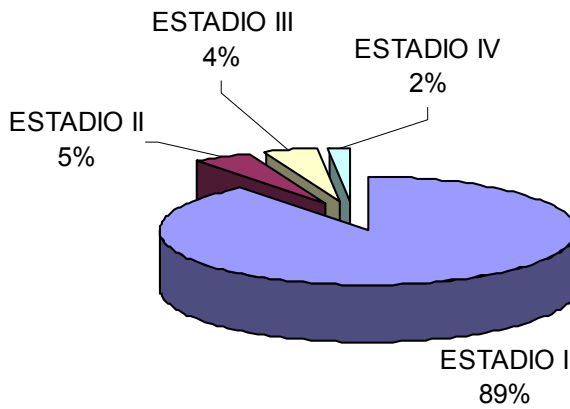


Figura 36B

Hospitalización

Los pacientes permanecieron ingresados en el hospital durante un periodo de 2 hasta 33 días (media: 5,2 y mediana: 4) (Figura 37A).

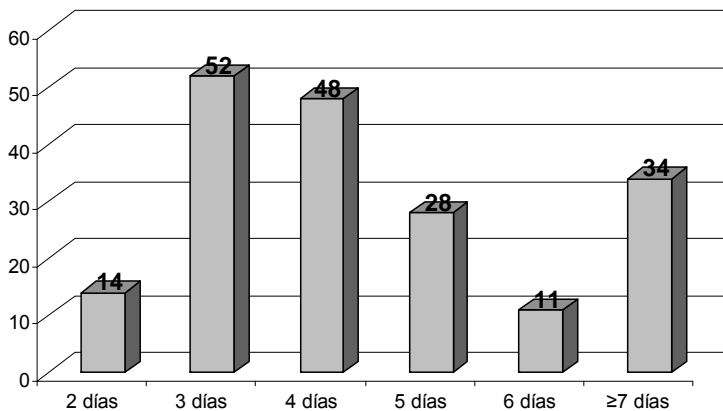


Figura 37A

El tiempo de hospitalización postoperatorio varió desde 1 hasta 18 días (media: 3,6 y mediana 3) (Figura 37B).

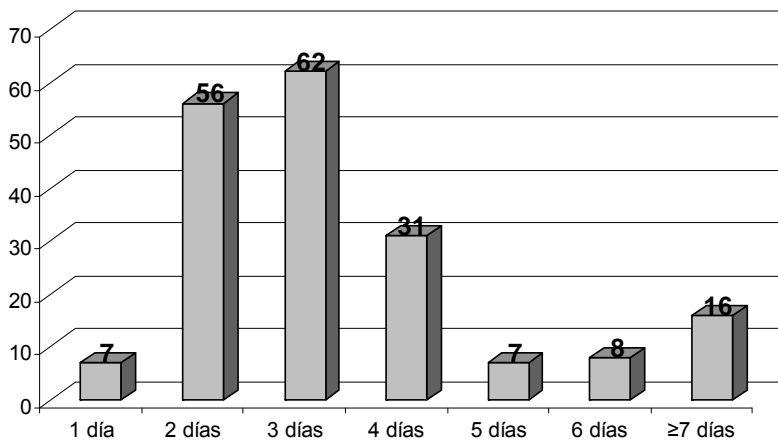


Figura 37B

Al comparar el tiempo de estancia postoperatoria entre los pacientes que sufrieron complicaciones postquirúrgicas y los que no las tuvieron se obtuvieron los siguientes resultados: una media de 5,3 días (mediana de 4) en pacientes con complicaciones, y una

media de 3,3 días (mediana 3) en pacientes sin complicaciones; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 37C).

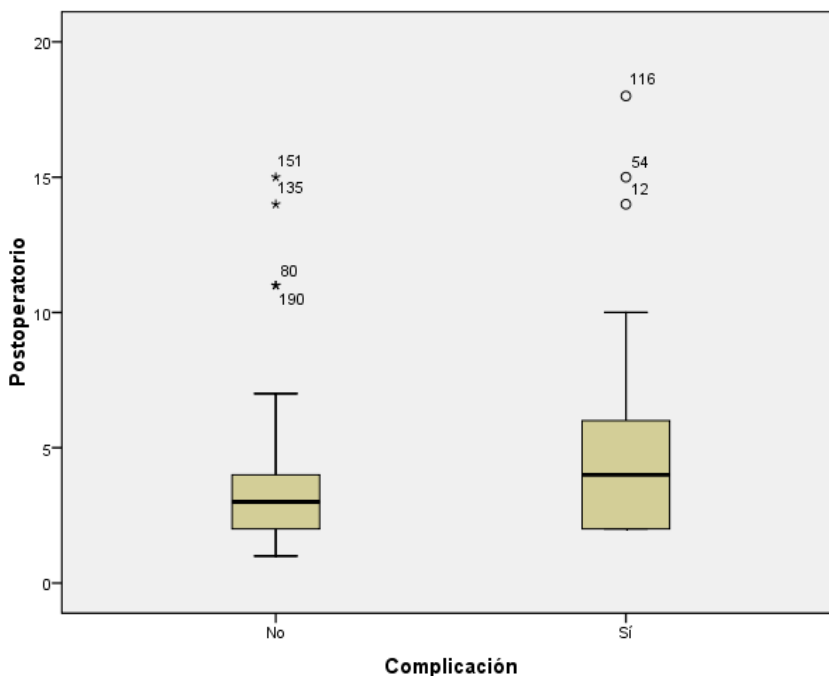


Figura 37C

La duración de la estancia postoperatoria de los pacientes según el servicio quirúrgico de origen fue: Cirugía General del Hospital Clínico Universitario (140 pacientes; media: 3,5 días y mediana: 3), Cirugía General del Hospital Provincial de Conxo (22 pacientes; media: 2,9 días y mediana: 3), Otorrinolaringología (25 pacientes; media: 4,3 días y mediana: 3) y Cirugía Pediátrica (1 paciente con 15 días de estancia postoperatoria). Los otros 3 casos se remitieron en consulta al Servicio de Anatomía Patológica (Figura 38).

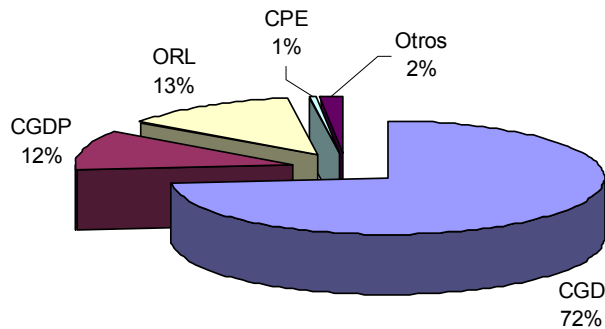


Figura 38

Intervención quirúrgica

En cuanto a la técnica quirúrgica: en 96 (54,2%) casos se realizó una tiroidectomía bilateral de inicio (subtotal en 10 [5,6%] de estos casos, en cuatro [2,3%] con resección de paratiroides y en otro [0,6%] caso asociado a exéresis de quiste tirogloso), en 45 (25,4%) casos se practicó una lobectomía derecha e istmectomía, y en 35 (19,8%) casos se realizó una lobectomía izquierda e istmectomía. En un caso (0,6%) sólo se resecó el conducto tirogloso (Figura 39). Además, en 51 casos se llegó a una tiroidectomía total bilateral tras una segunda intervención. Tras el seguimiento, 147 (77%) de los pacientes tenía una tiroidectomía total.

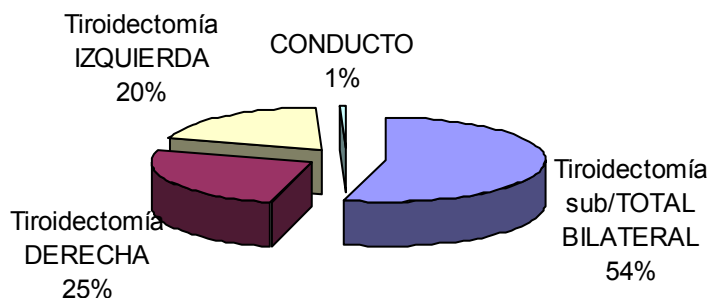


Figura 39

En 24 (12,5%) de los pacientes se realizó algún tipo de exéresis de ganglios linfáticos cervicales, ya fuese durante las tiroidectomías o en un tiempo posterior (Figura 40).

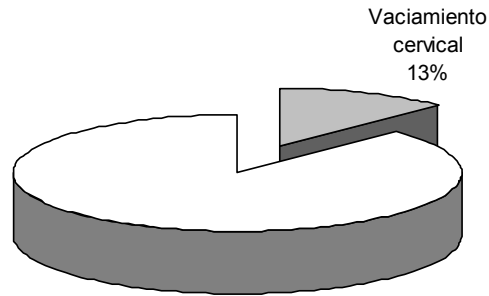


Figura 40

Tratamiento postquirúrgico

En 160 (83,8%) pacientes fue necesario un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, y en 33 (17,3%) casos también fue necesario el tratamiento con calcio (Figura 41).

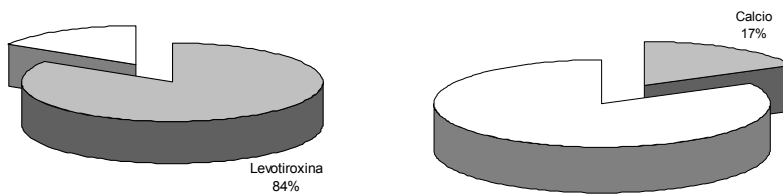


Figura 41

Además, en 75 (39,3%) casos se realizó tratamiento ablativo con yodo radiactivo (Figura 42).

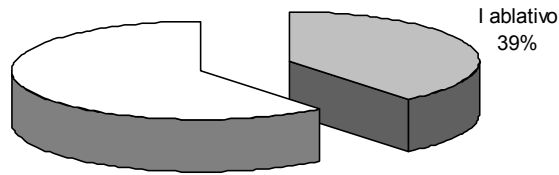


Figura 42

Complicaciones postquirúrgicas

Hubo complicaciones postoperatorias en 26 (13,6%) pacientes: 11 (5,8%) hipoparatiroidismos en forma de hipocalcemias sintomáticas y 6 (3,1%) hipocalcemias transitorias; 7 (3,7%) pacientes con algún tipo de lesión nerviosa (1 lesión del nervio espinal, 4 con parálisis de una cuerda vocal y 2 con parálisis recurrencial bilateral, corregidas quirúrgicamente); 2 (1,05%) sangrados postoperatorios que precisaron revisión quirúrgica; y 1 (0,5%) caso de infección que precisó revisión quirúrgica a los 4 días de la intervención (Figura 43). De los 26 pacientes con complicaciones postoperatorias, 23 (88,5%) se habían sometido a una tiroidectomía total bilateral en uno o dos tiempos. Diecisiete (65,4%) de ellos precisaron tras la intervención tratamiento con levotiroxina, y 11 (42,3%) calcio oral.

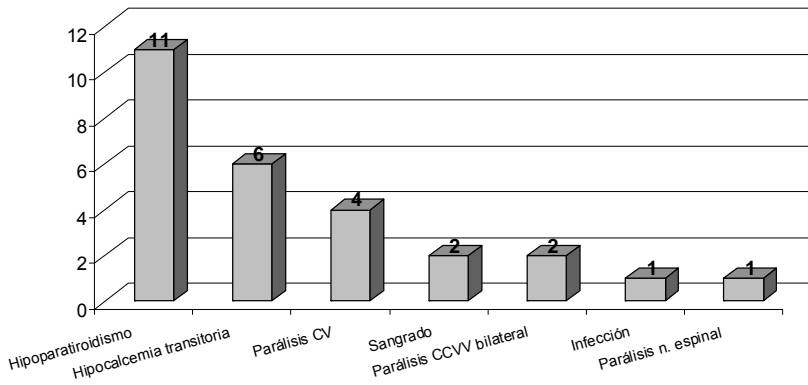


Figura 43

Como complicaciones postquirúrgicas no directamente relacionadas con la cirugía se produjeron: 2 casos de tirotoxicosis secundaria al tratamiento hormonal y un paciente con opresión cervical transitoria sin hallazgos patológicos que lo justificasen.

Morbimortalidad

Se produjo recidiva tumoral a nivel ganglionar en 5 (2,6%) de los 191 pacientes, el tiempo medio desde la tiroidectomía hasta el diagnóstico de la recidiva fue 40,6 meses (rango 13-74) (Figura 44).

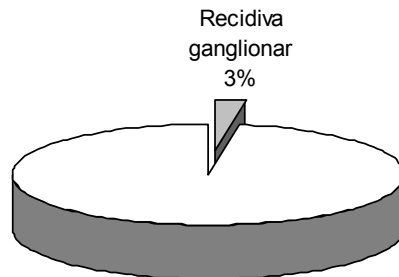


Figura 44

Tras el seguimiento se detectó el fallecimiento de 3 de los pacientes, pero sólo 2 (1,05%) en relación con el microcarcinoma papilar. Un paciente falleció a causa de un glioblastoma multiforme diagnosticado con posterioridad a la tiroidectomía (26 meses después). Los 2 pacientes fallecidos en relación con el tumor tiroideo lo hicieron a los 14 y 48 meses de la tiroidectomía, con metástasis óseas (vertebrales, ilíacas, etc.) en ambos casos y además pulmonares en el primero de ellos (Figura 45).

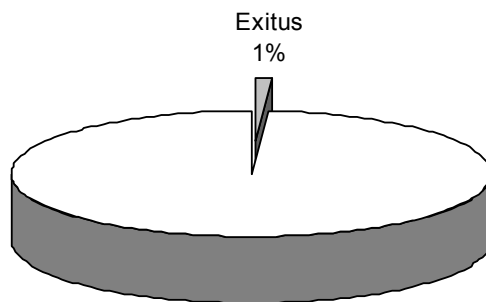
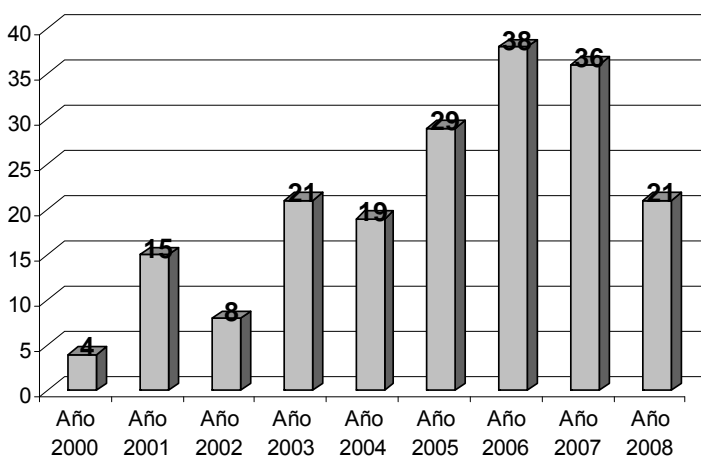


Figura 45

Incidencia anual

Al considerar el grupo de carcinomas papilares en relación con el número de tiroidectomías por año (2000-2008) vemos que la incidencia es significativamente mayor ($p = 0,02$) a partir del año 2005 (Figura 46) con una tendencia en ascenso leve poco significativa. La incidencia de microcarcinomas se representa en la Figura 46A, que muestra un mayor número de microcarcinomas (PMiC) en los últimos años (2005-2008) con una tendencia claramente ascendente (pasando de un porcentaje de 7,8% a 16% entre el primer periodo de estudio y el segundo). Al comparar el

número de microcarcinomas papilares en relación con el número de tiroidectomías por año vemos que la incidencia es significativamente mayor ($p < 0,01$) a partir del año 2005, llegando casi a duplicar el porcentaje previo (Tabla III, Figuras 46B y 46C). La incidencia de los microtumores (PMiT) aumentó también significativamente ($p < 0,01$) a partir del año 2005, y esta incidencia permanece constante desde entonces (3,4% frente a 9,6% los últimos años) (Figura 46). La tendencia ascendente de los PMiC no-PMiT no queda tan demostrada (pasando de 4,6% a 6,4%).



NOTA: en el año 2008 sólo se consideraron los pacientes hasta el mes de junio.

Figura 46A

Tabla III. Número de tiroidectomías, carcinomas tiroideos, papilares, microcarcinomas y microtumores por año.

Año	PIEZAS DE TIROIDECTOMÍA	CARCINOMAS TIROIDEOS	CPT	PMiC	PMiT
2000	137	25	15	4	1
2001	190	41	24	15	9
2002	163	35	21	8	2
2003	162	49	35	21	10
2004	202	48	34	19	7
2005	182	52	35	29	17
2006	262	61	54	38	26
2007	200	71	56	36	19
2008	130	36	32	21	12
TOTAL	1628	418	306	191	103

PMiC, microcarcinoma papilar; PMiT, microtumor papilar; CPT, carcinoma papilar de tiróides.

Los carcinomas papilares “macroscópicos” (mayores de un centímetro de diámetro mayor) siguen una tendencia relativamente estable a lo largo del tiempo (Figura 46D).

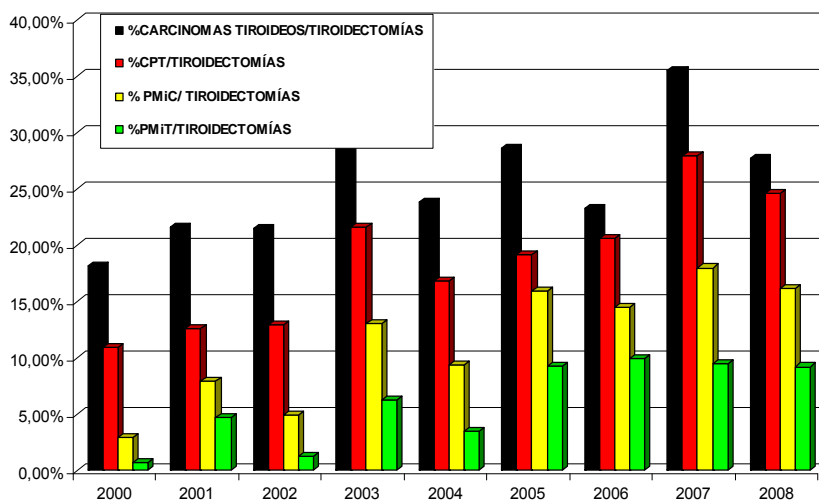


Figura 46B

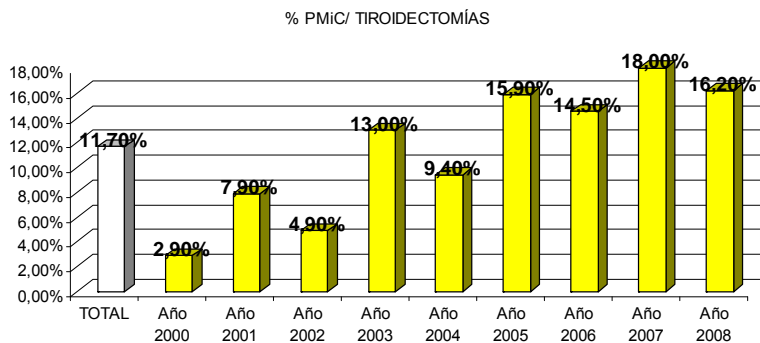


Figura 46C

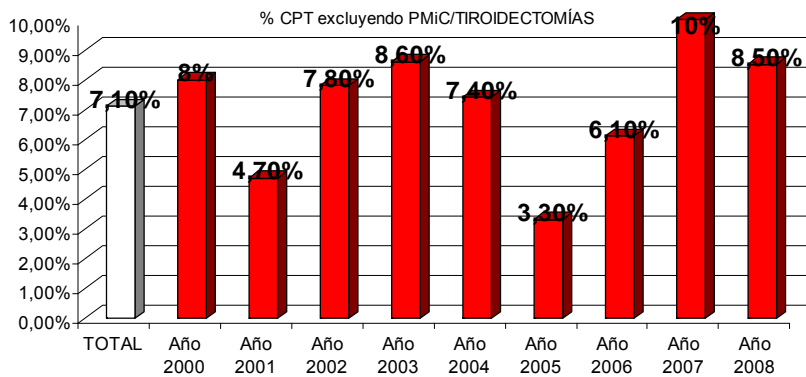
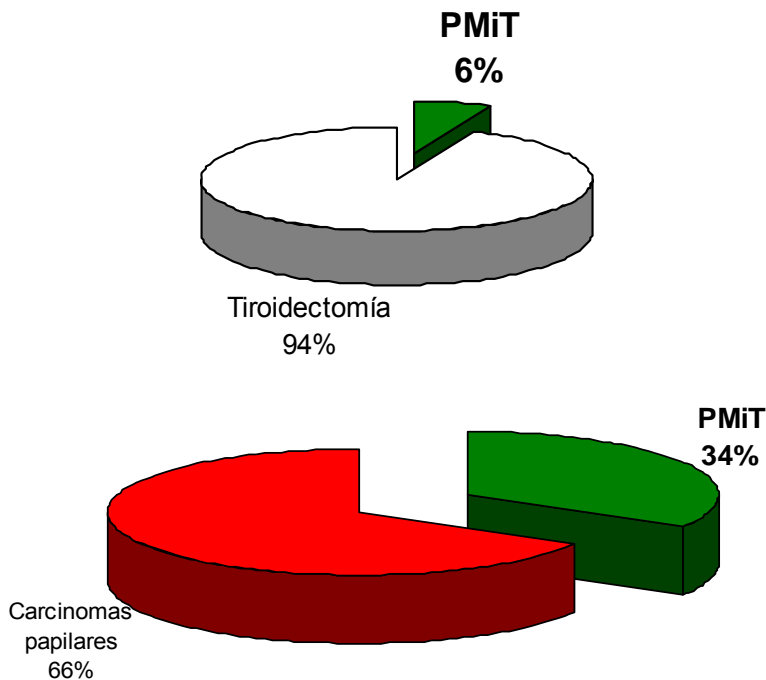


Figura 46D

5.2. MICROTUMOR PAPILAR DE TIROIDES (PMiT) EN NUESTRO MEDIO

Criterios de selección del grupo

Desde el 1 de enero de 2000 hasta el 9 de junio de 2008 se realizaron 1628 tiroidectomías totales o parciales (1315 en mujeres y 313 en varones). En este grupo de tiroidectomías se identificaron 306 casos de carcinoma papilar, 191 casos de microcarcinoma papilar (PMiC) y 103 casos de microtumor papilar de tiroides (PMiT) de acuerdo con los criterios de “*the Porto proposal*”. Los 103 casos de PMiT representaron el 6,3% de las tiroidectomías, el 33,7% de los carcinomas papilares y el 53,9% de los PMiC (Figura 47).



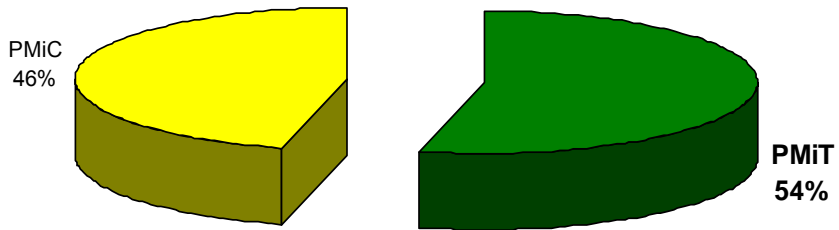


Figura 47

Sexo y edad

Los PMiT se presentaron en nuestra serie en 17 (16,5%) varones y 86 (83,5%) mujeres (Figura 48).

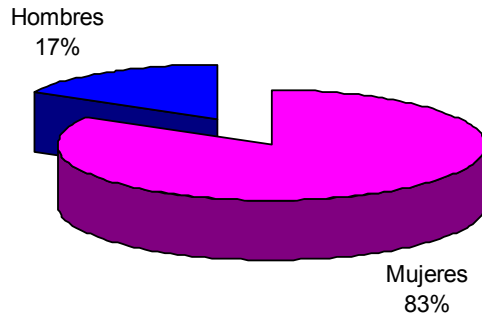


Figura 48

Considerando el número de tiroidectomías realizadas en varones (313) y en mujeres (1315), el porcentaje de PMiT en relación con el sexo fue del 5,4% en los varones y de un 6,5% en las mujeres (Figura 49).

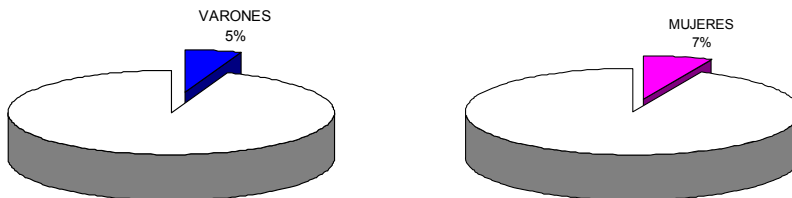


Figura 49

El rango de edad osciló desde los 22 hasta los 80 años (media: 51,7 y mediana: 52). Por sexos, en los varones la edad media fue de 47,8 años (mediana: 48); y en las mujeres la edad media fue de 52,5 (mediana: 53) (Figura 50).

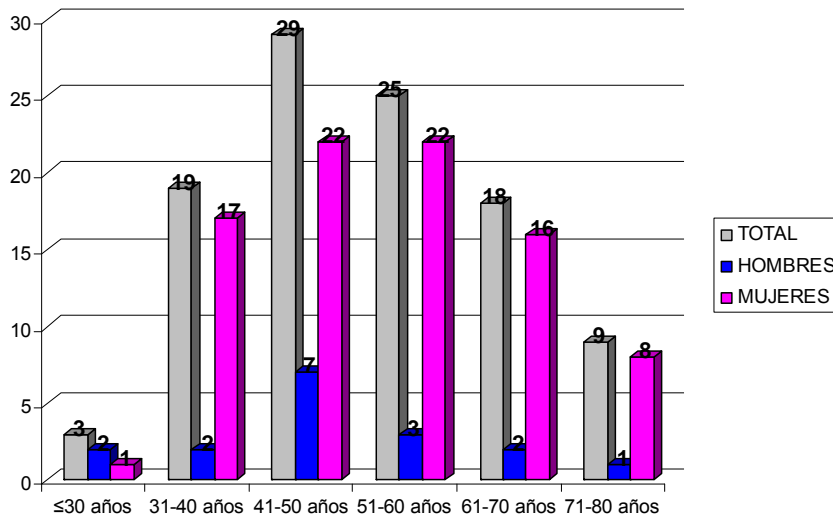


Figura 50

Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea

En 6 (5,8%) de los pacientes había antecedentes familiares de patología tiroidea: bocio en 5 (4,9%) casos (uno de ellos con síndrome de Pendred) y 1 paciente (1%) con neoplasia endocrina múltiple MEN1 (Figura 51).

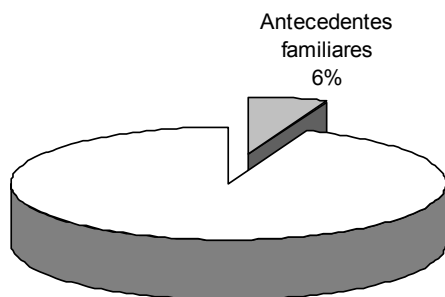


Figura 51

En lo que se refiere a otros antecedentes que pudieran estar relacionados con patología de la glándula, en 2 (1,9%) de los casos hubo previamente al diagnóstico tratamiento quimioterápico (por un carcinoma de mama y un carcinoma ovárico), en 1 (0,9%) de estos pacientes radioterapia adicional. La serie incluía también a 2 (1,9%) pacientes inmunosuprimidas, por sendos trasplantes hepático (enfermedad de Wilson) y renal (nefropatía diabética).

Indicación quirúrgica

Las indicaciones para la intervención quirúrgica fueron: bocio multinodular (47 pacientes, 45,6%); nódulo tiroideo único (45 pacientes, 43,9%); enfermedad de Graves (8 pacientes, 7,8%) y patología paratiroidea (3 pacientes, 2,9%) (Figura 52).

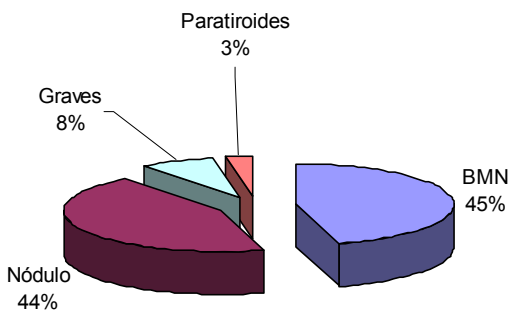


Figura 52

Pruebas complementarias

En 78 (75,7%) de los pacientes se realizó una biopsia por punción aspiración con aguja fina (PAAF) como prueba preoperatoria (Figura 53).

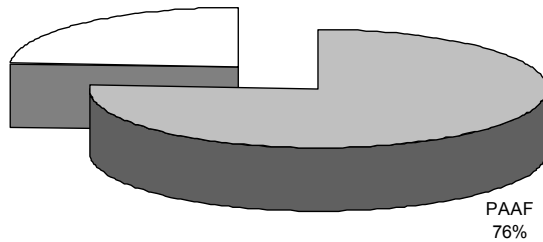


Figura 53

La citología mediante PAAF había sido informada como: bocio nodular en 47 (60,3%) pacientes; lesión folicular en 26 (33,3%); un (1,3%) caso de carcinoma papilar, variante folicular; tiroiditis en 2 (2,6%) casos; y material insuficiente y/o ausencia de atipia en 2 (2,6%) casos (Figura 54).

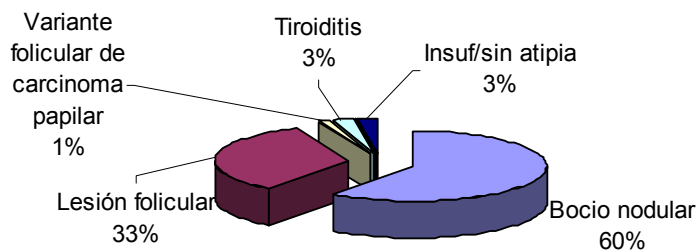


Figura 54

La radiografía de tórax preoperatoria demostró datos de patología tiroidea en 2 (1,9%) de los casos: desviación traqueal y bocio nodular.

En relación con la función tiroidea y según los datos analíticos en el momento de la cirugía había: 74 (71,8%) pacientes eutiroideos, 23 (22,3%) hipertiroideos, y 6 (5,8%) hipotiroideos (Figura 55).

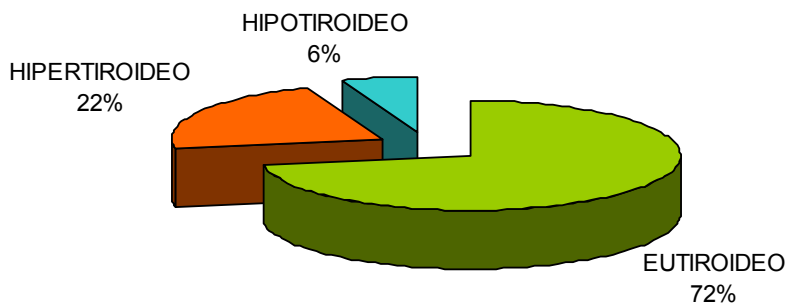


Figura 55

Además, en 3 (2,9%) de los pacientes había datos de hiperparatiroidismo en el momento de la intervención (Figura 56).

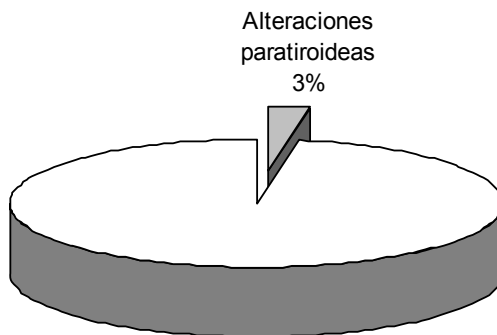


Figura 56

En 10 (9,7%) pacientes se realizó una tomografía computarizada cérvico-torácica y en otro una imagen por resonancia magnética cervical. Las pruebas de imagen demostraron en 5 (50%) casos tiroides intratorácico, 4 (40%) desviaciones traqueales, 3 (30%) bocios, 2 (20%) estenosis traqueales y en 1 (10%) caso un nódulo (Figura 57).

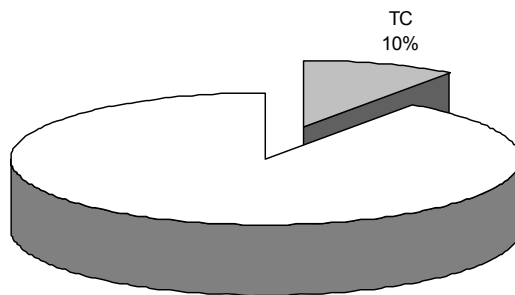
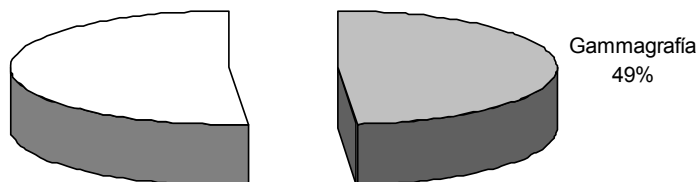


Figura 57

En 50 (48,5%) pacientes se realizó una gammagrafía con Tc-99m preoperatoria (Figura 58). Los diagnósticos fueron: frías en 14 (28%) casos, hipocaptación en 9 (18%), hipercaptación en 7 (14%), normal en 5 (10%), caliente en 5 (10%), hiper e hipocaptación en 3 (6%), captación anulada en 2 (4%), hipertrofia difusa en 2 (4%), adenoma de paratiroides en 2 (4%) y quiste tirogloso en 1 (2%) caso.



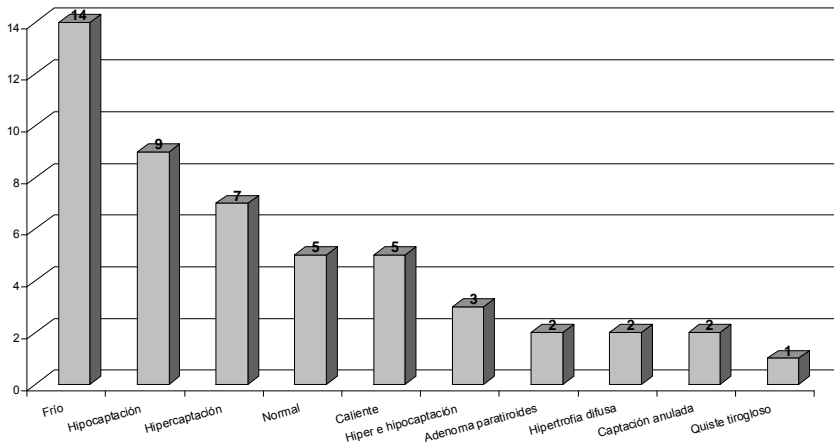
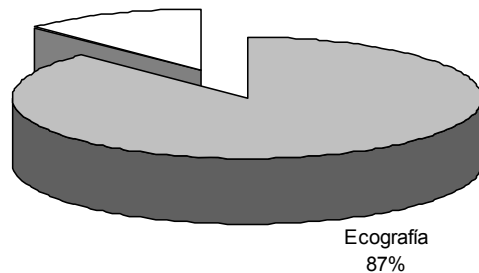


Figura 58

En 90 (87,4%) pacientes se realizó una ecografía tiroidea previamente a la cirugía (Figura 59), que se informó como nódulos en 72 (80%) casos, adenopatías en 14 (15,6%), nódulo único en 12 (13,3%), bocio multinodular en 10 (11,1%), desplazamiento traqueal en 2 (2,2%), lesión paratiroidea en 2 (2,2%), pseudoquiste tiroideo en 1 (1,1%) y quiste tirogloso en 1 (1,1%).



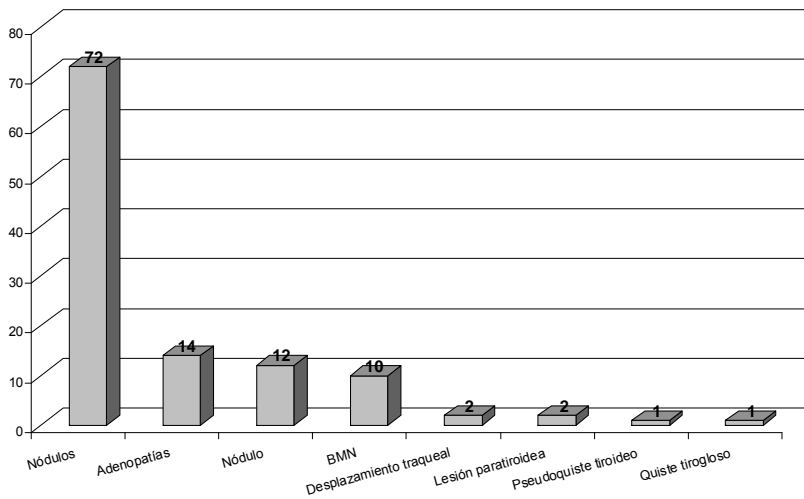


Figura 59

Localización del tumor

La lesión tumoral se localizó en lóbulo derecho en 59 (57,3%) casos, en el izquierdo en 38 (36,9%) y en el istmo en 1 (0,9%) caso (Figura 60).

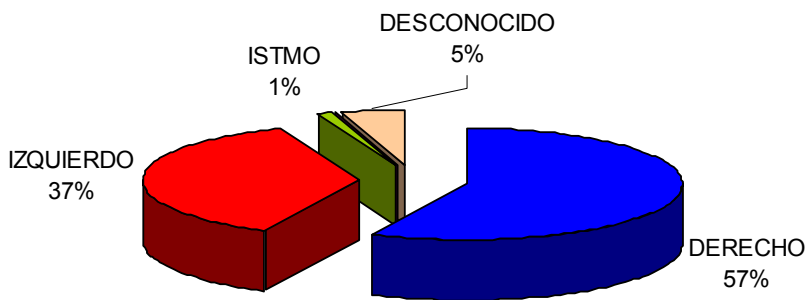


Figura 60

Anatomía Patológica

El tamaño de los PMiT osciló entre 0,03 cm y 1 cm (media: 0,33 y mediana: 0,3). Del total de PMiT, 74 (71,8%) de los casos

son menores de 0,5 cm y 29 (28,2%) de los PMiT son $\geq 0,5$ cm de diámetro (Figura 61).

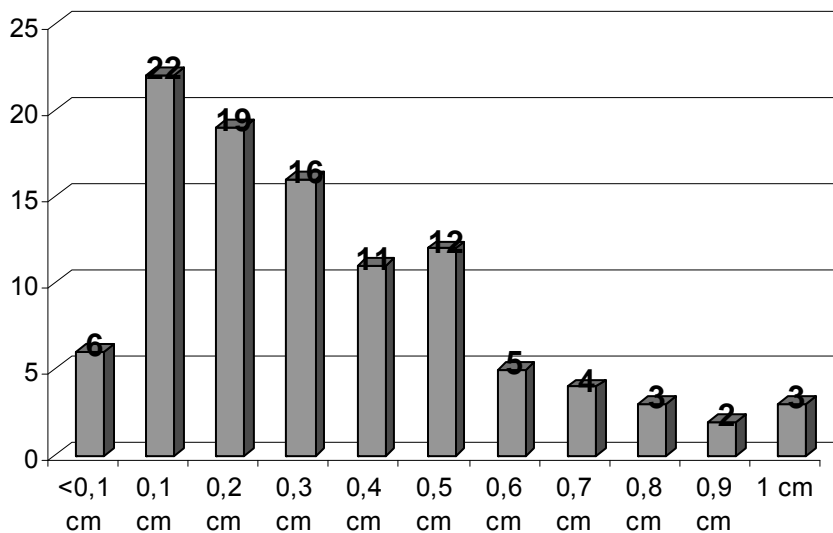


Figura 61

Dentro del total de 191 microcarcinomas, en 25 (13,1%) casos el tumor tenía de 2 a 8 focos neoplásicos (“*microcarcinoma papilar multicéntrico/multifocal*”), y en 11 (5,8%), la suma de todos los focos tumorales era inferior o igual a 1 cm (“*PMiT multicéntricos*”). De esos 11 casos, 10 fueron hallazgos incidentales y uno se diagnosticó tras la aparición de metástasis de carcinoma de células foliculares (con patrón folicular) en hueso ilíaco (“*PMiC oculto*”). Los otros 10 “*PMiT multicéntricos e incidentales*” estaban constituidos por 2 a 4 focos de microtumor por caso, con un tamaño tumoral total de entre 0,25 y 1 cm (media: 0,62; mediana: 0,55), 6 de los casos eran bilaterales, y en 4 el subtipo histológico era folicular. Los pacientes eran 1 varón y 9 mujeres con una edad media de 48,8 años (rango 30-65, mediana: 49,5); 8 eutiroideos y 2

hipertiroideos. En 6 de los 10 casos, la PAAF estaba informada como bocio nodular, y en uno además se indicó una lesión folicular adicional. Se realizó tiroidectomía total bilateral en 9 pacientes (2 tiempos en 3 casos) y en el caso restante se realizó una lobectomía derecha e istmectomía; en 3 casos se practicó vaciamiento cervical y en 7 de ellos se administró yodo radiactivo tras la cirugía. En un caso se produjo parálisis de hemilaringe derecha como complicación postquirúrgica. Como patología tiroidea asociada había: bocio multinodular en 6 casos, tiroiditis linfocitaria en 6, adenoma folicular en 5, y microcarcinoma medular multifocal en 2 pacientes con MEN2a. En ninguno de estos “PMiT multicéntricos e incidentales” se evidenció invasión vascular, afectación de márgenes quirúrgicos o de la cápsula tiroidea, metástasis ganglionar o a distancia, recidiva o muerte por el tumor.

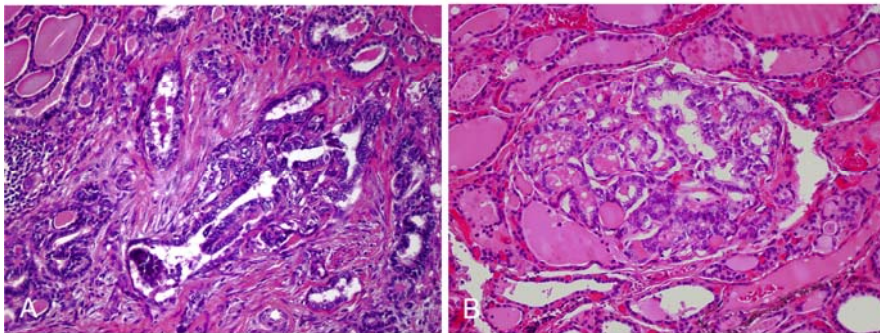


Figura 62: MICROCARCINOMA PAPILAR. Este microcarcinoma papilar de arquitectura papilar (clásico) de más de 2 mm de diámetro se acompaña de un estroma desmoplásico (A, hematoxilina-eosina, x200). En este caso de microcarcinoma papilar de menos de 1 mm de diámetro hay un patrón de crecimiento folicular y no hay esclerosis del estroma (B, hematoxilina-eosina, x200).

En relación con el subtipo anatomopatológico de los 103 PMiT, se especificó en 35 (34%) casos: 23 (22,3%) fueron de la variante folicular (3 encapsulados y 1 con metaplasia ósea), 10 (9,7%) de tipo clásico, 1 (1%) de la variante sólida, y 1 (1%) de células oncocíticas (Figuras 63A y 63B).

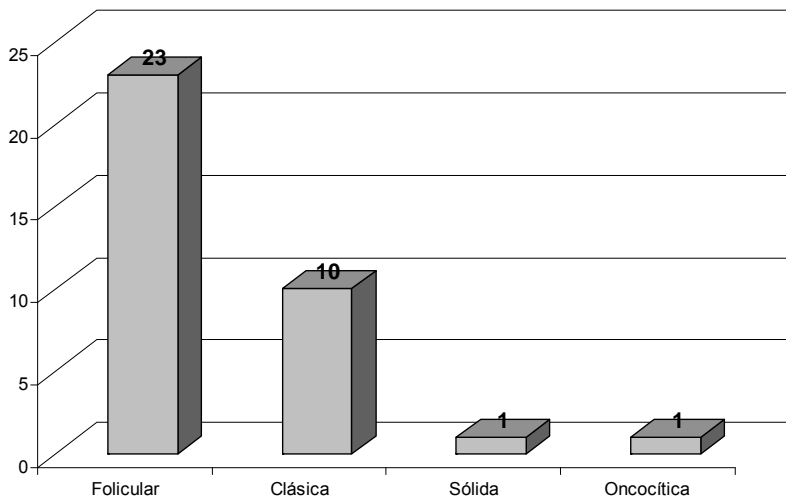


Figura 63A

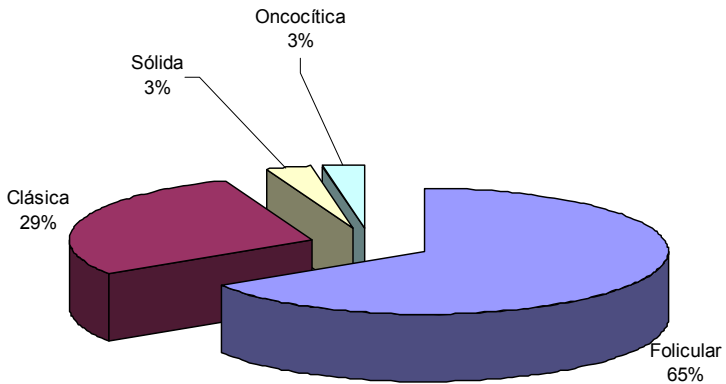


Figura 63B

Por definición (“*the Porto proposal*”) no hubo ningún caso de PMiT con invasión vascular ni de la cápsula tiroidea. No obstante, en 6 casos el PMiT se describió en la periferia de la glándula, y en 4 de ellos se completó tiroidectomía bilateral, pero ninguno de estos 6 casos se trató con yodo radiactivo. En 2 (1,9%) PMiT se identificó afectación de los márgenes quirúrgicos y en ambos casos se realizó tiroidectomía total y tratamiento ablativo con yodo radiactivo (Figura 64).

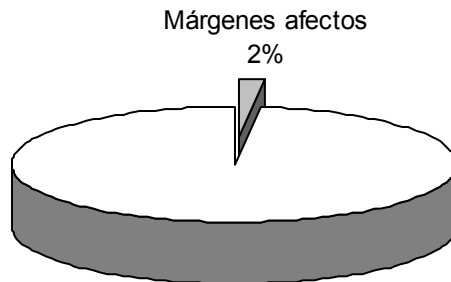


Figura 64

La patología tiroidea asociada a los PMiT fue la siguiente: en 73 (70,9%) casos bocio multinodular, en 67 (65%) casos adenoma folicular [10 (9,7%) oncocíticos], en 30 (29,1%) tiroiditis linfocítica, y en 7 (6,8%) enfermedad de Graves.

Estadio tumoral

De acuerdo con la definición de PMiT, ningún paciente tenía metástasis ganglionares ni a distancia en el momento del diagnóstico ni había invasión de la cápsula tiroidea. Por definición, todos los PMiT fueron T1a, N0 y M0; todos fueron estadio I.

Hospitalización

Los pacientes permanecieron ingresados en el hospital durante un periodo de 2 hasta 33 días (media: 5,4 y mediana: 4) (Figura 65A).

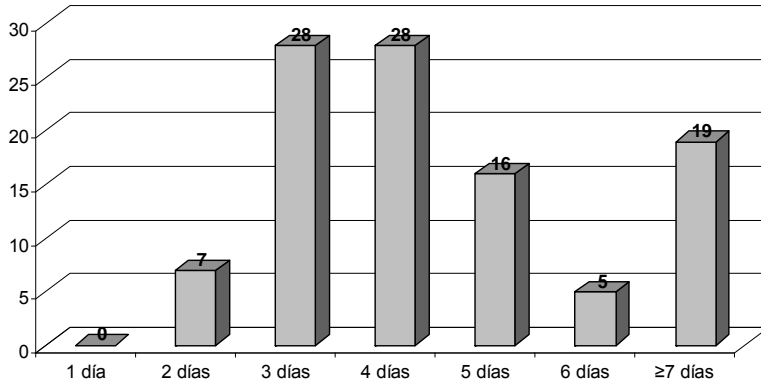


Figura 65A

El tiempo de hospitalización posoperatorio varió desde 1 hasta 15 días (media: 3,5 y mediana: 3) (Figura 65B).

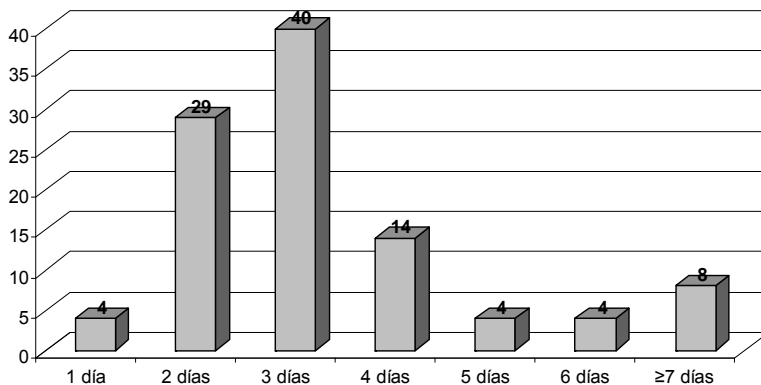


Figura 65B

Al comparar el tiempo de estancia postoperatoria en relación con las complicaciones postquirúrgicas se obtuvieron los

siguientes resultados: una media de 7,4 días (mediana de 6, rango 2-15 días) en pacientes con complicaciones, y una media de 3,1 días (mediana 3, rango 1-11 días) en pacientes sin complicaciones; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Según el servicio quirúrgico de origen, la duración de la estancia postoperatoria de los pacientes fue: Cirugía General del Hospital Clínico Universitario (74 pacientes, media: 3,1 días y mediana: 3), Cirugía General del Hospital Provincial (16 pacientes, media: 3,9 días y mediana: 3,5), y Otorrinolaringología (13 pacientes, media: 5,1 días y mediana: 3) (Figura 66).

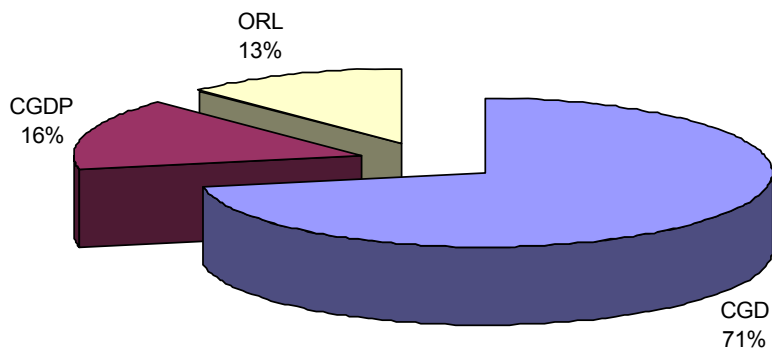


Figura 66

Intervención quirúrgica

En cuanto a la técnica quirúrgica: en 52 (57,1%) casos se realizó una tiroidectomía total bilateral de inicio (subtotal en 10 [11%] de estos casos, en 1 [1,1%] con resección de ganglios pretiroideos y paratiroides, y en otro caso [1,1%] con exéresis de quiste tirogloso); en 20 (22%) casos la técnica fue lobectomía izquierda e istmectomía, y en 19 (20,9%) lobectomía derecha e

istmectomía (Figura 67). Además, en 12 casos se llegó a una tiroidectomía total bilateral tras una segunda intervención, por lo que tras el seguimiento, 64 (62,1%) de los pacientes tenía una tiroidectomía total.

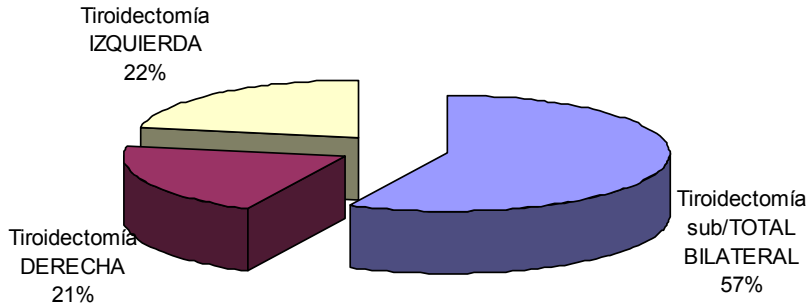


Figura 67

Tratamiento postquirúrgico

En 78 (75,7 %) pacientes fue necesario el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y en 12 (11,6%) casos además el tratamiento con calcio (Figura 68).

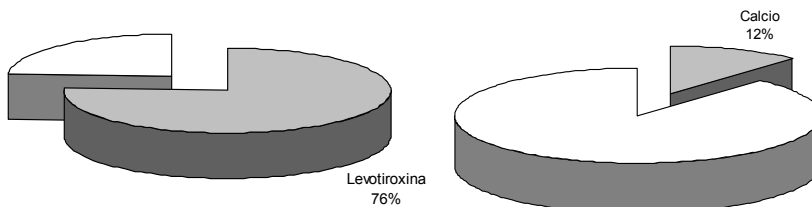


Figura 68

Tras la intervención, en 5 (4,9%) casos se realizó tratamiento con yodo radiactivo (Figura 69). En estos 5 pacientes se realizó tiroidectomía total bilateral; los PMiT correspondían a: 1

caso de 1 cm, de patrón clásico y con cuerpos de psammoma; 1 caso de 1 cm de la variante folicular encapsulada que también tenía márgenes afectos; 1 caso de 0,8 cm de tipo clásico; 1 caso de 0,5 cm que contactaba con el margen quirúrgico; y otro caso de 0,3 cm, clásico, asociado a tiroiditis de Hashimoto.

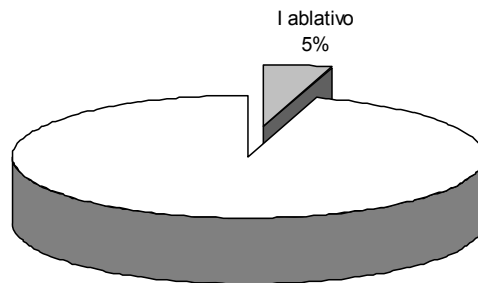


Figura 69

Complicaciones postquirúrgicas

Se registraron complicaciones postoperatorias en 9 (8,7%) pacientes: 4 (3,9%) hipocalcemias sintomáticas transitorias (tras 3 tiroidectomías bilaterales y una unilateral); 1 (1%) caso de hipoparatiroidismo permanente en un paciente con carcinoma de paratiroides y paratiroidectomía total; 1 (1%) sangrado postoperatorio que precisó revisión quirúrgica (en un paciente con tiroidectomía total bilateral por bocio multinodular eutiroideo endotorácico); 1 (1%) paciente con infección por *Staphylococcus aureus* que precisó revisión quirúrgica a los 4 días de la intervención por dolor y edema local; 1 (1%) disfonía por parálisis recurrential izquierda (mujer de 69 años con tiroidectomía total bilateral por bocio multinodular) que recuperó la voz

posteriormente; 1 (1%) parálisis recurrencial bilateral en una mujer de 64 años que precisó una cordotomía por láser a los 9 meses de la tiroidectomía (Figura 70). Estas complicaciones se presentaron en 2 varones y 7 mujeres, con edades entre 29 y 75 años (media: 53,7 y mediana: 54) que fueron sometidos a tiroidectomía total bilateral excepto en uno de los casos en que se realizó una lobectomía derecha con istmectomía.

Como complicaciones postquirúrgicas no directamente relacionadas con la cirugía se produjeron: 1 caso de opresión cervical transitoria sin hallazgos patológicos que lo explicasen; 1 caso de tirotoxicosis pero secundaria al tratamiento hormonal; y 1 caso de estenosis traqueal en una paciente con traqueotomía por un síndrome de Guillain-Barré.

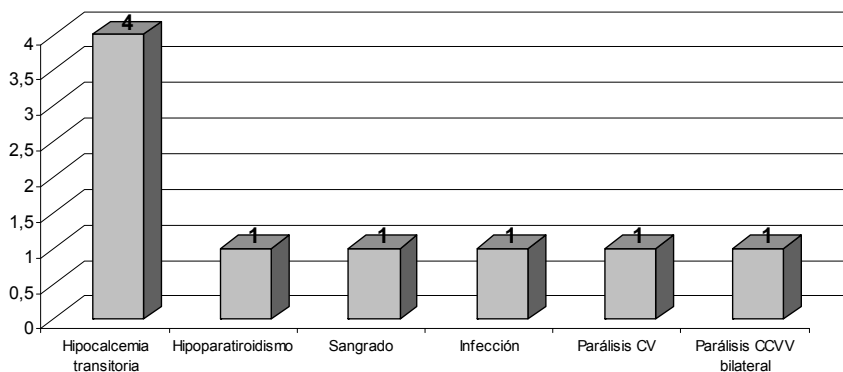


Figura 70

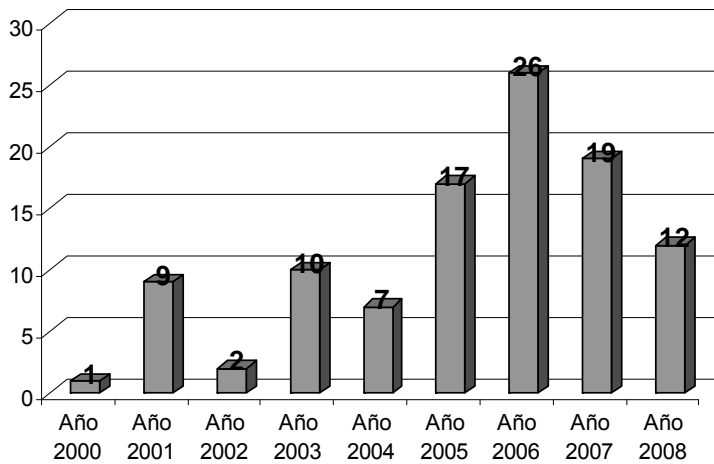
Morbimortalidad

No hubo durante el seguimiento ningún dato de afectación ganglionar o de metástasis a distancia y sólo se produjo un (1%) único fallecimiento en este grupo de microtumor papilar por una

causa no relacionada con el PMiT. El caso de *exitus* correspondió a una mujer de 61 años con un glioblastoma multiforme diagnosticado posteriormente a la tiroidectomía.

Incidencia anual

En relación con la incidencia de los microtumores papilares, se detectó desde el año 2005 (inclusive) hasta 2008 un aumento significativo ($p < 0,01$) que casi dobla el porcentaje de PMiT en relación con el número de tiroidectomías (Figuras 46B, 71A y 71B).



NOTA: en el año 2008 sólo se consideraron los pacientes hasta el mes de junio.

Figura 71A

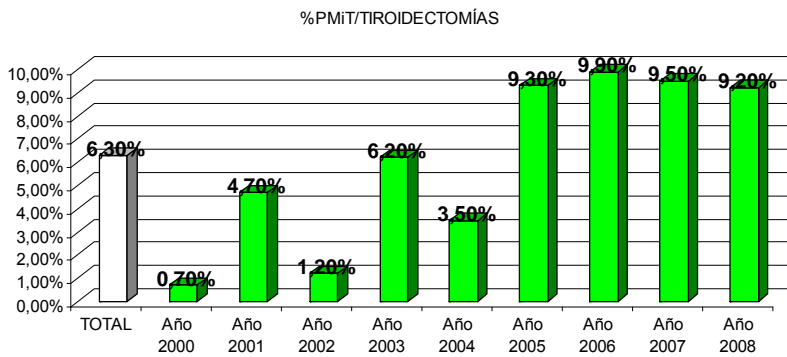


Figura 71B

5.3. MICROCARCINOMAS NO MICROTUMORES

(PMiC no-PMiT)

Criterios de selección del grupo

Desde el 1 de enero de 2000 hasta el 9 de junio de 2008 se realizaron 1628 tiroidectomías totales o parciales (1315 en mujeres y 313 en varones), en este grupo de tiroidectomías se identificaron 306 casos de carcinoma papilar y 191 casos de microcarcinoma papilar (PMiC). Al excluir de este grupo de 191 PMiC los casos de microtumor papilar (PMiT), se seleccionaron 88 (46,1%) casos de “PMiC no-PMiT” (Figura 72).

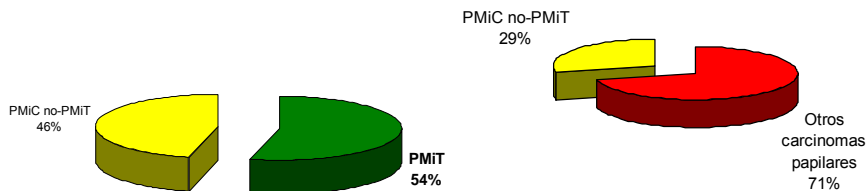


Figura 72

Del total de 88 casos de PMiC no-PMiT, en 79 (89,8%) había coexistencia con más de un foco de tumor, en ocasiones mayor de 1 cm (tumor “*macroscópico*”). La multifocalidad ha sido la causa más frecuente para excluir los microcarcinomas (PMiC) del grupo de microtumores (PMiT) (Figura 73).

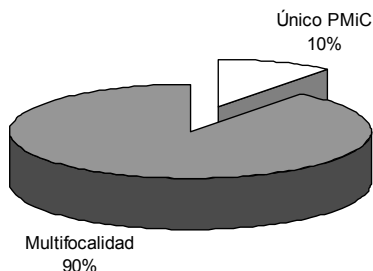


Figura 73

Del total de 88 casos de PMiC no-PMiT, en 54 (61,4%) casos al menos alguno de los tumores era mayor de un centímetro de diámetro (Figura 74). En 68 (77,3%) pacientes la suma de los tamaños de los microtumores era superior a un centímetro (Figura 74).

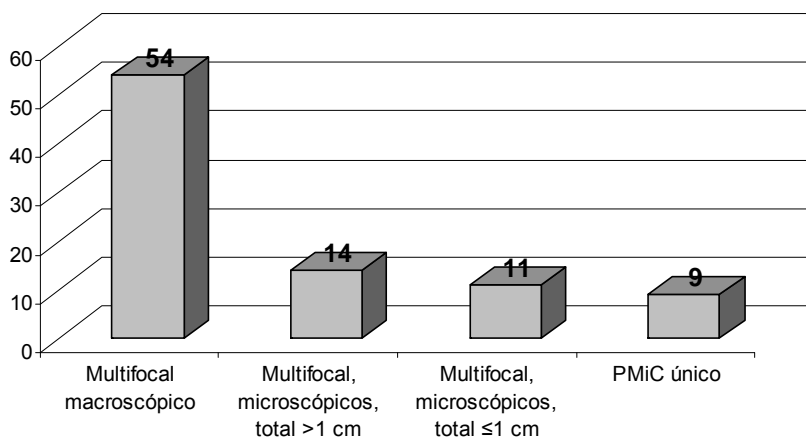


Figura 74

Del total de 88 casos de PMiC no-PMiT, 14 (15,9%) casos eran multicéntricos y la suma de diámetros de los microcarcinomas era superior a 1 cm (“*PMiC no-PMiT multicéntrico*”) (Figura 74). En 11 (12,5%) casos multicéntricos, la suma del diámetro de los focos tumorales era ≤ 1 cm; en este grupo uno de los casos se diagnosticó a partir de una metástasis ósea (“*PMiC no-PMiT*”).

multicéntrico oculto”) y los otros 10 casos fueron incidentales (“*PMiT multicéntricos*”). En otros 9 (10,2%) casos existía un tumor único (Figura 74) que no fue considerado PMiT por: coexistencia con síndrome de MEN (3 casos), falta de información clínica (2 casos), localización en el conducto tirogloso (1 caso), coexistencia con metástasis tiroidea de un carcinoma renal de células claras (1 caso), edad inferior a 19 años (1 caso), y PAAF de adenopatía cervical positiva para carcinoma papilar (1 caso). El PMiC no-PMiT localizado en el conducto tirogloso medía 0,5 cm, la paciente no fue sometida a tiroidectomía y se encuentra correctamente tras un seguimiento de 65 meses.

Sexo y edad

Del total de los 88 PMiC no-PMiT, 17 (19,3%) casos se presentaron en varones y 71 (80,7%) en mujeres (Figura 75).

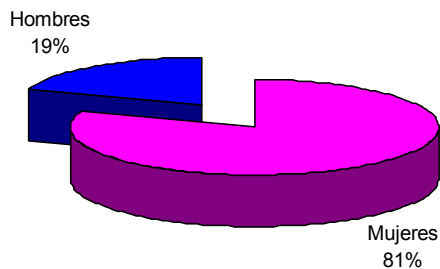


Figura 75

El rango de edad osciló desde los 18 hasta los 84 años (media: 46,6 y mediana: 47; en varones con media: 40,1 y mediana: 40; y en mujeres con media: 48,2 y mediana: 48) (Figura 76).

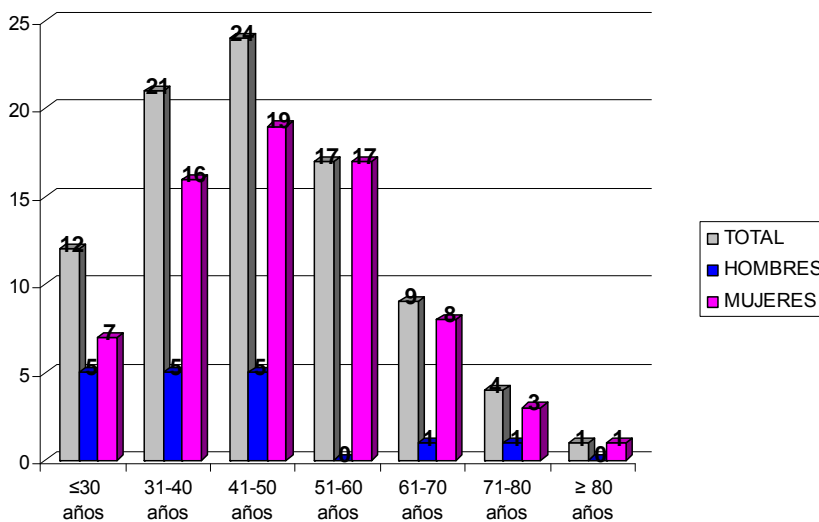


Figura 76

Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea

En 13 pacientes (15,1%) había antecedentes familiares de patología tiroidea: 6 (7,0%) bocio; 4 (4,6%) neoplasia endocrina múltiple (3 MEN2a y 1 MEN1), 2 (2,3%) poliposis adenomatosa familiar (FAP) y 1 (1,2%) caso de síndrome de Cowden. Otro paciente tenía hiperplasia atípica de células C sin mutación germinal de *RET* (Figura 77).

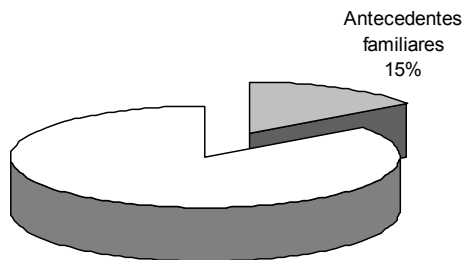


Figura 77

En lo que se refiere a otros antecedentes que pudieran estar relacionados con la patología de la glándula: en 2 pacientes hubo radioterapia previa al diagnóstico (1 caso de enfermedad de Hodgkin y 1 caso de astrocitoma cerebeloso en la paciente con síndrome de Cowden); en otro caso había antecedentes tratamiento quimioterápico; y en otros 2 tratamiento inmunosupresor (un trasplantado renal y una nefropatía con lupus).

Indicación quirúrgica

Las indicaciones para la intervención quirúrgica fueron: 33 (38,4%) bocio multinodular; 26 (30,2%) hemitiroidea previa con neoplasia tiroidea maligna; 12 (14%) nódulo tiroideo único, 8 (9,3%) adenopatías cervicales sugestivas de carcinoma metastásico; 3 (3,5%) patología paratiroidea; 2 (2,3%) antecedentes familiares de MEN con elevación de la calcitonina sérica; 1 (1,2%) enfermedad de Graves, y 1 (1,2%) quiste tirogloso (Figura 78). Los otros 2 microcarcinomas corresponden a 2 casos remitidos en consulta de otras instituciones.

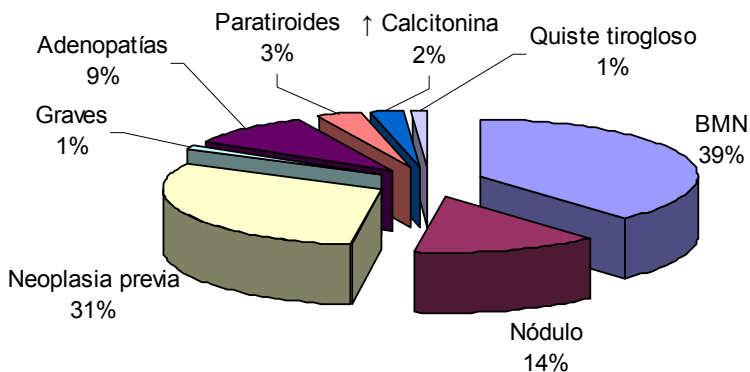


Figura 78

En 18 (20,4%) casos el microcarcinoma no fue un hallazgo casual (incidental): 9 pacientes tenían PAAF que indicaba carcinoma papilar, 5 tenían datos clínicos sugestivos de neoplasia, 2 tenían metástasis ganglionares con PAAF de carcinoma papilar, y 2 casos tenían metástasis a distancia.

Pruebas complementarias

En 62 (72,1%) de los pacientes se realizó una biopsia por punción aspiración con aguja fina (PAAF) preoperatoria (Figura 79).

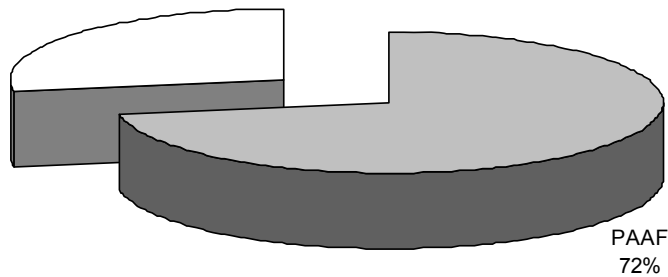


Figura 79

La citología mediante PAAF había sido informada como: bocio nodular en 27 (43,5%) pacientes; lesión folicular en 13 (21,0%); carcinoma papilar en 9 (14,5%); tiroiditis en 4 (6,4%); metástasis ganglionar cervical de carcinoma papilar en 2 (3,2%); tumor oxifílico en 1 (1,6%), metástasis de carcinoma renal en 1 (1,6%); quiste tirogloso en 1 (1,6%), y material insuficiente y/o ausencia de atipia en 4 (6,4%) casos (Figura 80).

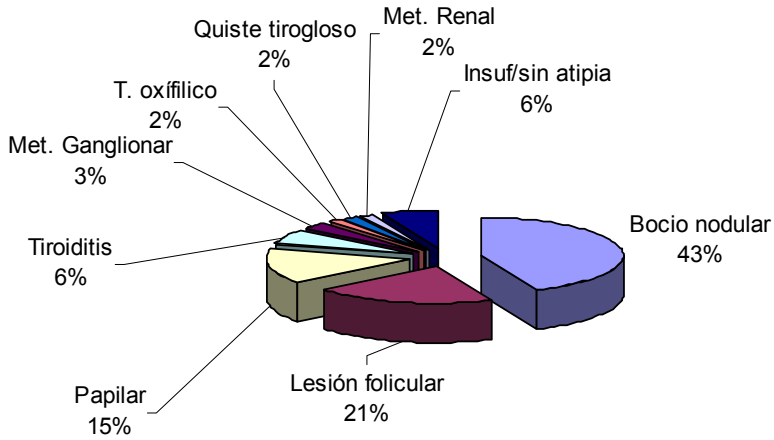


Figura 80

La radiografía de tórax del protocolo preoperatoria demostró datos de patología tiroidea en dos (2,3%) casos: uno con desviación traqueal y otro con bocio nodular.

En relación con la función tiroidea y según los datos analíticos en el momento de la cirugía había: 73 (83%) pacientes eutiroideos, 14 (15,9%) hipertiroideos, y 1 (1,1%) hipotiroideo (Figura 81).

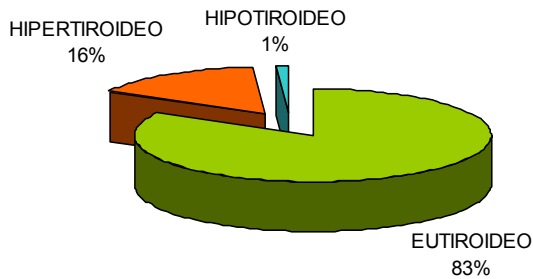


Figura 81

Además, 5 de los pacientes fueron intervenidos por hiperparatiroidismo (5,7%), y otro (con síndrome de Cowden) presentaba hipopituitarismo previo a la intervención por cirugía de un astrocitoma (Figura 82).

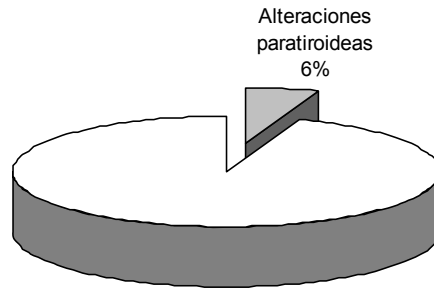


Figura 82

En nueve (10,2%) pacientes se realizó una tomografía computerizada cérvico-torácica y además un PET en uno de ellos (en la paciente con carcinoma renal y PAAF de lesión metastásica) (Figura 83). La TC se informó como nódulos en 3 (33,3%) casos, bocio intratorácico en 2 (22,2%), bocio en otros 2 (22,2%), tráquea desplazada en 1 (11,1%) caso y estenosis traqueal en otro (11,1%).

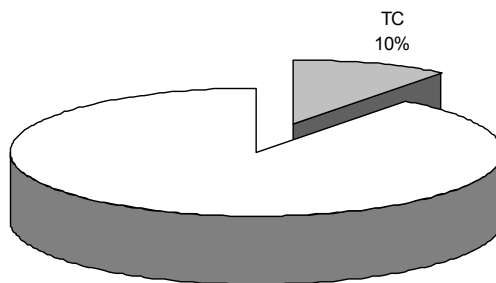


Figura 83

En 40 (45,4%) pacientes se realizó gammagrafía preoperatoria con Tc-99m (Figura 84). El diagnóstico gammagráfico fue: frío en 13 (32,5%), normal en 6 (15%), hipocaptación en 4 (10%), adenoma paratiroideo en 4 (10%), hipertrofia difusa en 4 (10%), hiper e hipocaptación en 3 (7,5), captación anulada en 2 (5%), caliente en 2 (5%) e hipercaptación en 2 (5%).

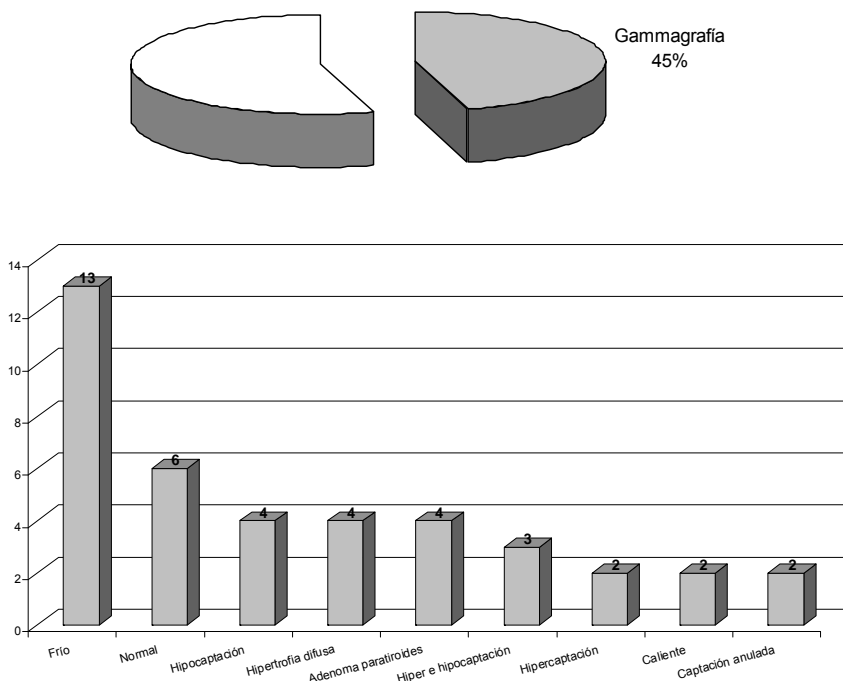


Figura 84

En 74 (84,1%) pacientes se realizó una ecografía tiroidea previamente a la cirugía (Figura 85). El diagnóstico ecográfico fue: nódulos en 52 (70,3%) casos, adenopatías en 12 (16,2%), nódulo único en 8 (10,8%), bocio multinodular en 8 (10,8%), y lesión con aspecto de carcinoma en 1 (1,3%).

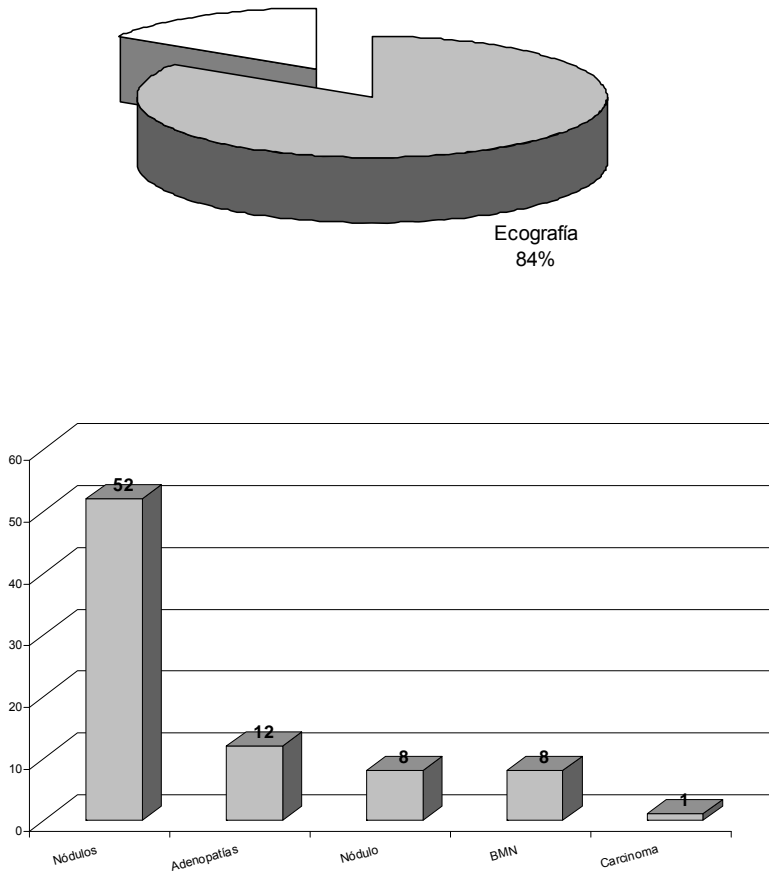


Figura 85

Localización del tumor

El PMiC no-PMiT se localizó en: lóbulo derecho en 29 (34,1%) casos, lóbulo izquierdo en 21 casos (24,7%), en ambos lóbulos en 35 (41,2%), y en un quiste tirogloso en 1 (1,2%) caso (Figura 86).

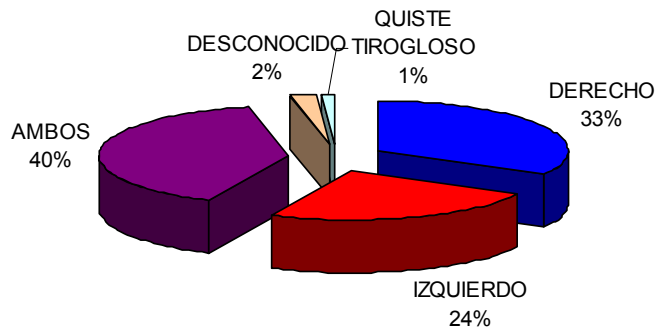


Figura 86

Anatomía Patológica

Los PMiC no-PMiT fueron únicos en 31 (35,2%) casos. En 26 (29,5%) había 2 focos de tumor, en 13 (14,8%) casos 3 focos tumorales, en 9 (10,2%) 4 focos tumorales, en 4 (4,5%) 5 focos, y en 5 (5,7%) 6 o más focos de tumor (Figura 87).

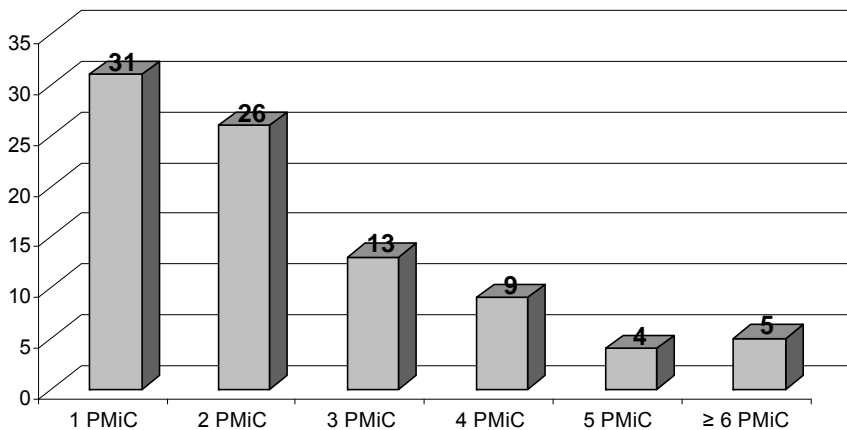


Figura 87

El tamaño de los PMiC no-PMiT únicos osciló desde 0,035 cm hasta 1 cm (media: 0,33 y mediana: 0,2). Del total de esos 31

microcarcinomas únicos, 21 (67,7%) de los casos son menores de 0,5cm y 10 (32,3%) de ellos son $\geq 0,5$ cm de diámetro (Figura 88).

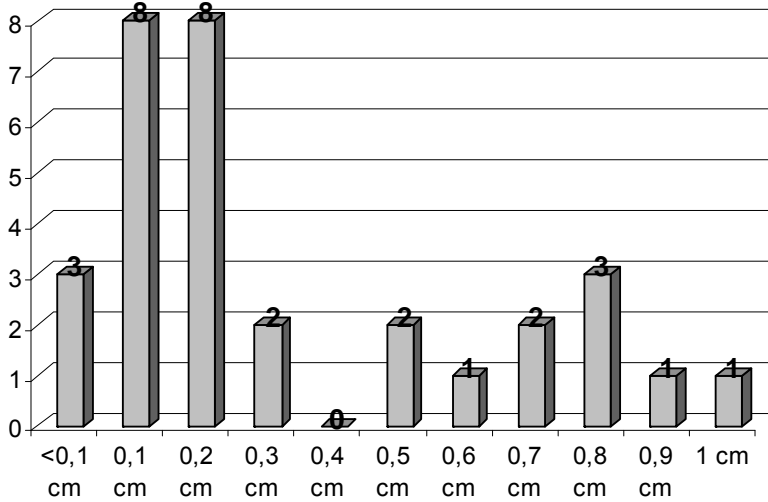


Figura 88

El subtipo anatomopatológico de los PMiC no-PMiT se especificó en 54 (61,3%) casos: 33 (37,5%) casos fueron de la variante folicular, 12 (13,6%) de tipo clásico, 2 (2,3%) de la variante sólida, 2 (2,3%) de células oncocíticas, 2 (2,3%) de tipo cribiforme-morular, 2 (2,3%) de células altas, y 1 (1,1%) de células columnares (Figuras 89A y 89B).

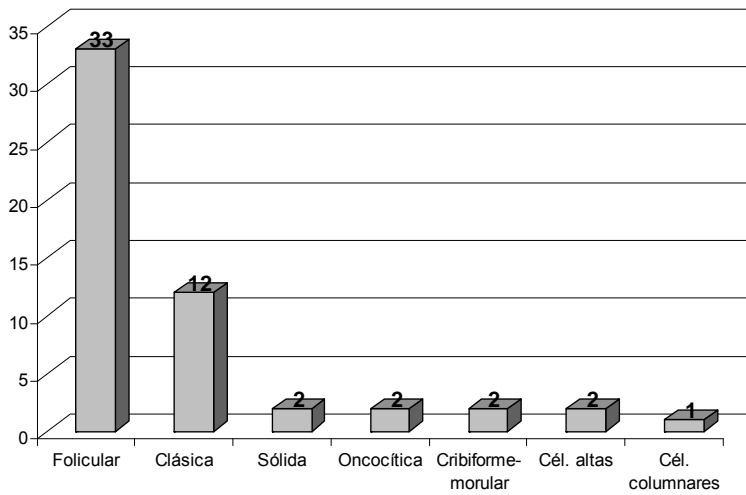


Figura 89A

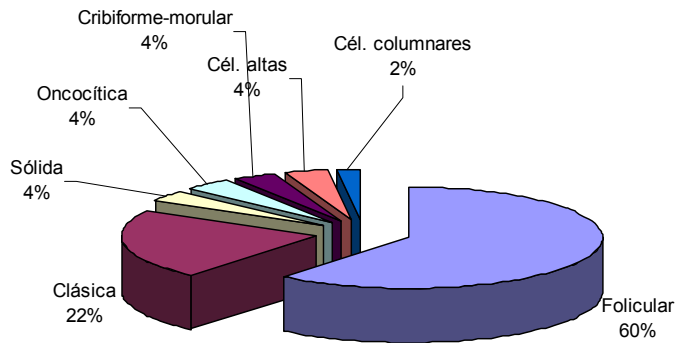


Figura 89B

En siete (8%) casos el estudio anatomopatológico demostró invasión vascular. Aunque se describe el tumor “cerca” de la cápsula tiroidea en 6 casos, sólo había clara invasión de la cápsula tiroidea en 6 (6,8%) casos (Figura 90).

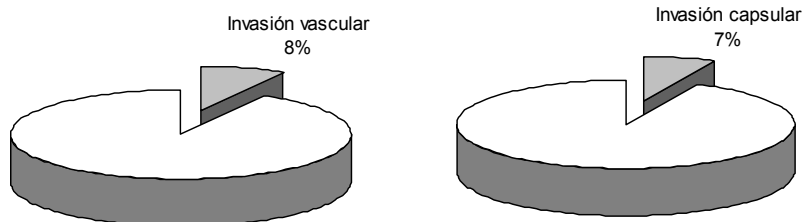


Figura 90

En 17 (19,3%) casos se identificó afectación del margen quirúrgico por el tumor, y en todos ellos se realizó terapia ablativa con yodo, salvo en un caso localizado en el conducto tirogloso (Figura 91).

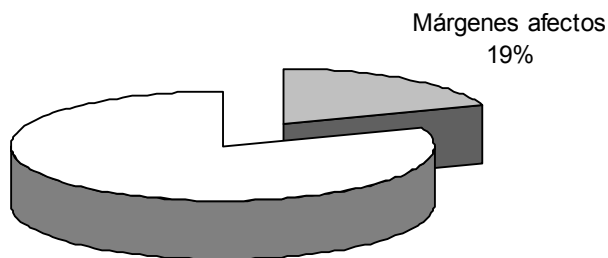


Figura 91

La patología tiroidea asociada a los PMiC no-PMiT fue la siguiente: en 61 (69,3%) casos bocio multinodular, en 32 (36,4%) casos tiroiditis linfocítica y en 22 (25%) casos algún adenoma folicular. En 57 casos (64,8%) hay otro carcinoma tiroideo o metastásico coexistente con el PMiC no-PMiT: en 50 casos un carcinoma papilar mayor de 1 cm, en 4 casos carcinoma folicular (1 de células de Hürthle), en 2 carcinoma medular, y en 1 caso metástasis de carcinoma renal de células claras.

Estadio tumoral

De acuerdo con el sistema TNM, en función del tamaño del carcinoma tiroideo considerando el conjunto de los tumores que coexisten en la glándula, el estadio tumoral (T) se distribuyó de la siguiente forma: 36 (40,9%) T1a, 22 (25%) T1b, 18 (20,4%) T2, 11 (12,5%) T3 y 1 (1,1%) T4 (Figura 92).

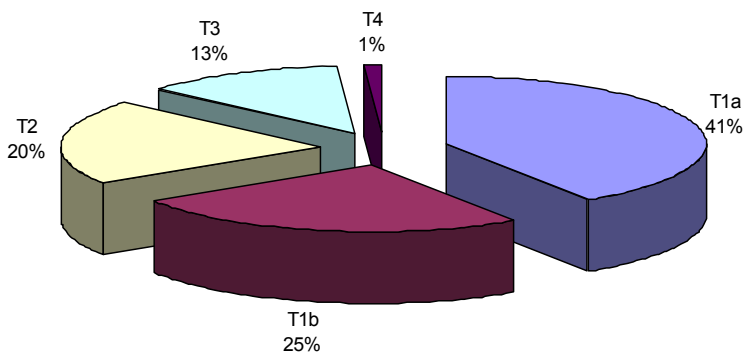


Figura 92

Catorce (15,9%) pacientes presentaron metástasis ganglionares N1; y 2 (2,3%) pacientes tenían metástasis a distancia M1 (a hueso ilíaco en una mujer de 84 años con 2 focos de PMiC no-PMiT [variante folicular] que falleció por el tumor 48 meses después de la tiroidectomía; y metástasis óseas y pulmonares en una mujer de 54 años intervenida 10 años antes por carcinoma papilar de tiroides que mostró 3 focos de PMiC no-PMiT [con células columnares] en la pieza de hemitiroidectomía actual y falleció por el tumor a los 14 meses de la segunda intervención) (Figura 93).

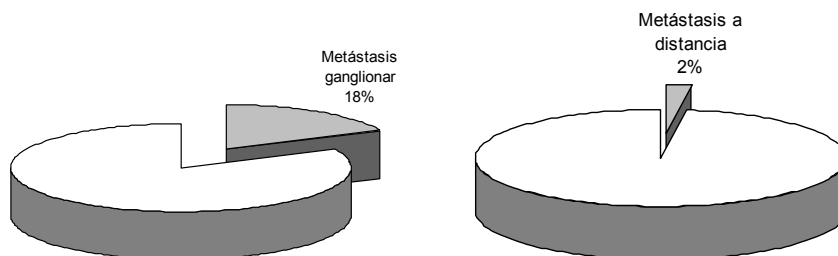


Figura 93

El estadio TNM de los PMiC no-PMiT se distribuyó de la siguiente forma: 68 (77,2%) de los pacientes en estadio I, 9 (10,2%) pacientes en estadio II, 8 (9,1%) en estadio III y 3 (3,4%) en estadio IV (Figura 94).

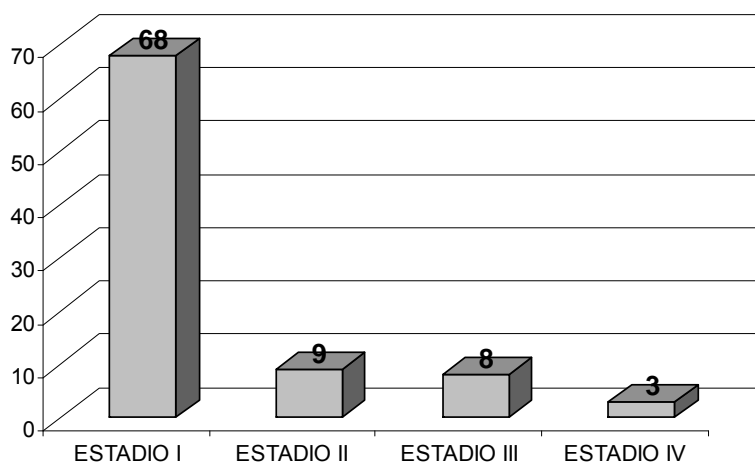


Figura 94A

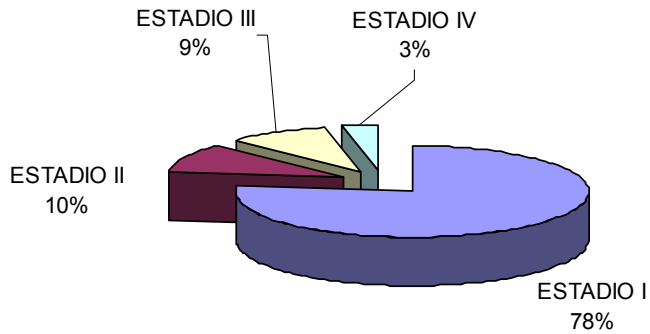


Figura 94B

Hospitalización

Los pacientes permanecieron ingresados en el hospital durante un periodo de 2 a 21 días (media: 5 y mediana: 4) (Figura 95A).

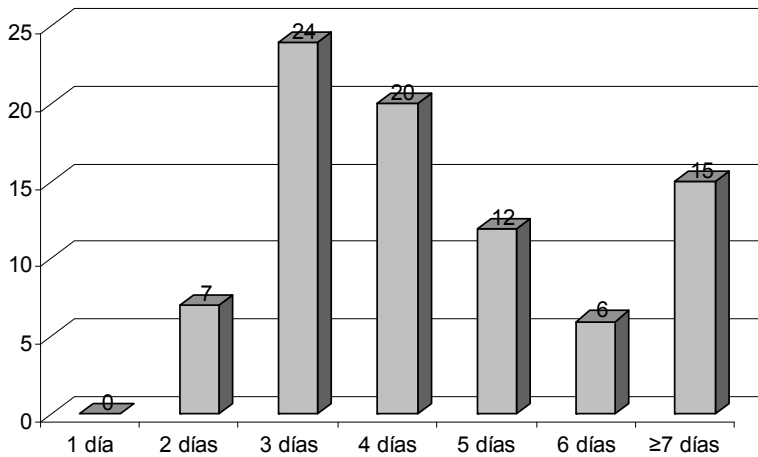


Figura 95A

El tiempo de hospitalización postoperatorio varió desde 1 hasta 18 días (media: 3,8 y mediana: 3) (Figura 95B).

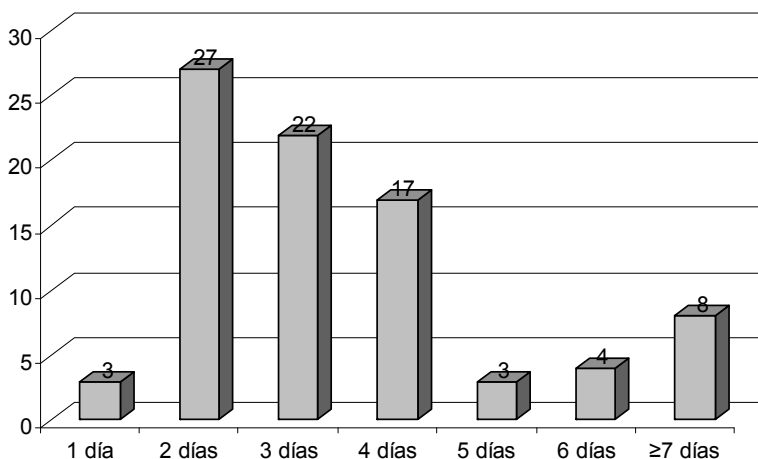


Figura 95B

Al comparar el tiempo de estancia postoperatoria entre los pacientes que sufrieron complicaciones postquirúrgicas y los que no las tuvieron se han obtenido los siguientes resultados: una media de 4,2 días (mediana de 3) en pacientes con complicaciones, y una media de 3,8 días (mediana 3) en pacientes sin complicaciones; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La duración de la estancia postoperatoria de los pacientes según el servicio quirúrgico de origen fue: Cirugía General del Hospital Clínico Universitario (66 pacientes, media: 3,4 días y mediana: 3), Cirugía General del Hospital Provincial (6 pacientes, media: 3,3 y mediana: 3), Otorrinolaringología (12 pacientes, media: 4,8 y mediana: 4) y Cirugía Pediátrica, un único caso (15 días de estancia postoperatoria). Los otros 3 pacientes corresponden a casos remitidos en consulta al Servicio de Anatomía Patológica (Figura 96).

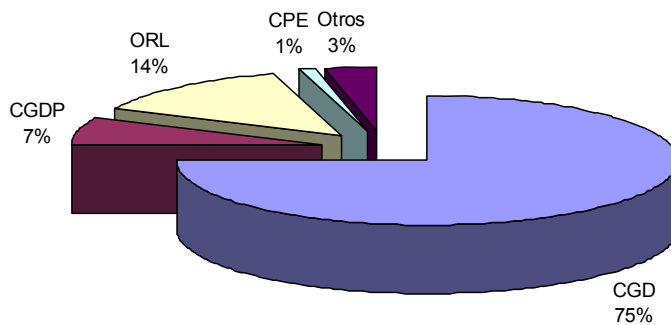


Figura 96

Intervención quirúrgica

En cuanto a la técnica quirúrgica: en 44 (51,2%) casos se realizó una tiroidectomía total bilateral de inicio (en 3 [3,5%] casos con paratiroidectomía asociada), en 26 (30,2%) lobectomía derecha e istmectomía, en 15 (17,4%) lobectomía izquierda e istmectomía y en 1 (1,2%) caso se resecó únicamente el conducto tirogloso (Figura 97). Además, en 39 casos se llegó a una tiroidectomía total bilateral tras una segunda intervención, por lo que en todos menos en 3 casos (1 quiste tirogloso y 2 casos con lobectomía e istmectomía) los enfermos fueron sometidos a tiroidectomía total bilateral.

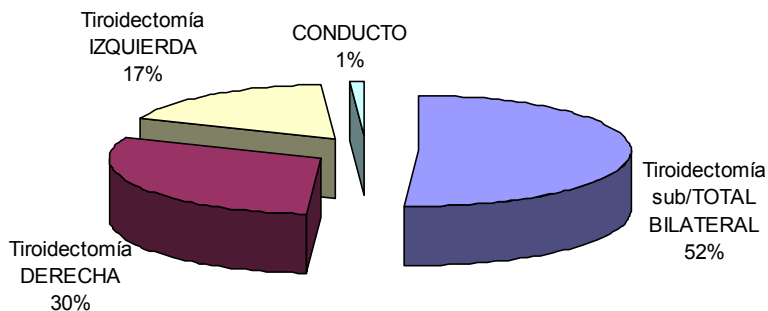


Figura 97

En 16 (18,2%) pacientes se realizó vaciamiento cervical de alguno de los compartimentos en la segunda intervención, pero al final del seguimiento se realizó un vaciamiento cervical en 24 (27,3%) casos ante la presencia de adenopatías sospechosas (Figura 98).

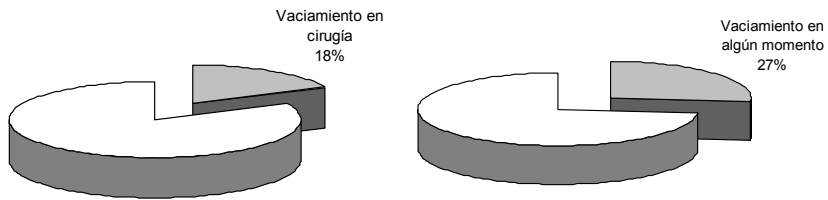


Figura 98

Tratamiento postquirúrgico

En 82 pacientes fue necesario continuar con un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (96,5%) y en 21 se tuvo que añadir calcio (24,7%) (Figura 99).

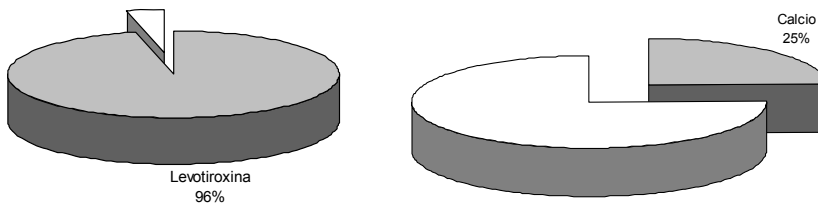


Figura 99

Y además, en 70 (79,6%) casos se decidió dar tratamiento con yodo radiactivo (Figura 100).

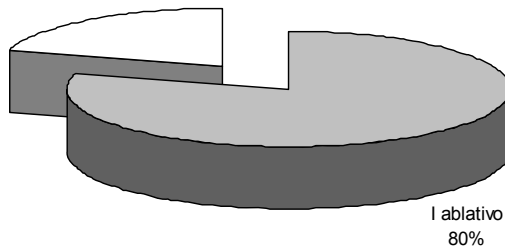


Figura 100

Cabe destacar que además, en uno (1,1%) de los casos, con 8 focos de PMiC no-PMiT e infiltración de tejidos blandos peritiroideos en una mujer de 35 años, se decidió tratamiento postoperatorio con yodo radiactivo y con radioterapia externa.

Complicaciones postquirúrgicas

Hubo complicaciones postoperatorias en 17 (19,3%) pacientes: 10 (11,4%) casos con hipoparatiroidismo permanente (2 con paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario); 2 (2,3%) casos de hipocalcemia transitoria; 5 (5,7%) pacientes con algún tipo de lesión nerviosa: en un caso T4 N1 había lesión del nervio espinal e hipoparatiroidismo, en 3 pacientes parálisis de la cuerda vocal derecha tras tiroidectomías bilaterales, en 1 caso parálisis bilateral; y en otro caso (1,1%) sangrado postoperatorio que precisó revisión quirúrgica por hematoma compresivo cervical (Figura 101). En todos los casos, excepto uno, al final del tratamiento los pacientes tenían una tiroidectomía total bilateral. Todos (100%) los pacientes precisaron tratamiento postquirúrgico con T4, en 11 (64,7%) fue

necesario mantener el tratamiento con calcio oral, y en 14 (82,3%) se administró yodo radiactivo postoperatorio.

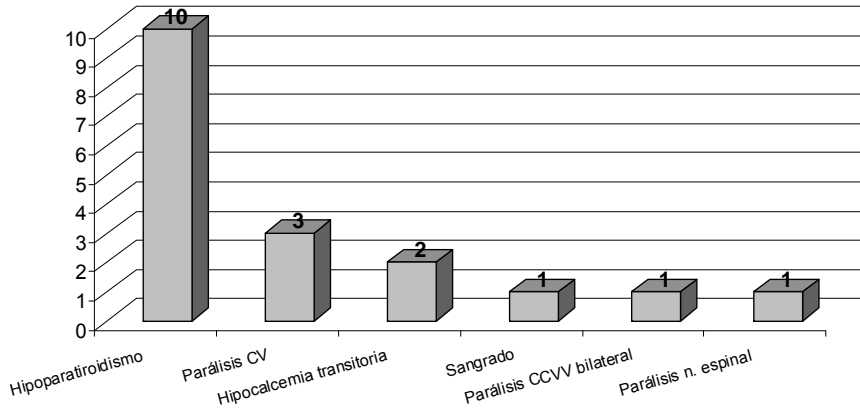


Figura 101

Como complicaciones postquirúrgicas no directamente relacionadas con la cirugía se produjo una tirotoxicosis tras tratamiento de sustitución con levotiroxina.

Morbimortalidad

Entre los 88 PMiC no-PMiT se produjo recidiva ganglionar del tumor en 5 (5,7%) pacientes (Figura 102).

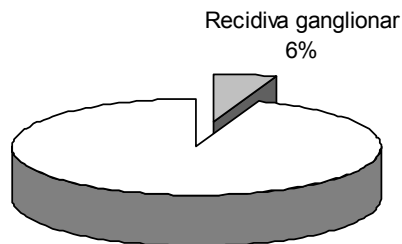


Figura 102

Tras el seguimiento se detectó el fallecimiento de 2 (2,3%) pacientes: una mujer de 84 años con metástasis en hueso ilíaco y 2 focos de PMiC no-PMiT (variante folicular) que falleció por el tumor 48 meses después de la tiroidectomía; y una mujer de 54 años (intervenida 10 años antes por carcinoma papilar de tiroides) con metástasis óseas y pulmonares que mostró 3 focos de PMiC no-PMiT (con células columnares) en la pieza de hemitiroidectomía actual y falleció por el tumor a los 14 meses de la segunda intervención (Figura 103).

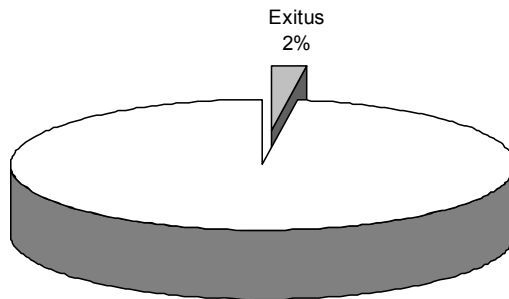
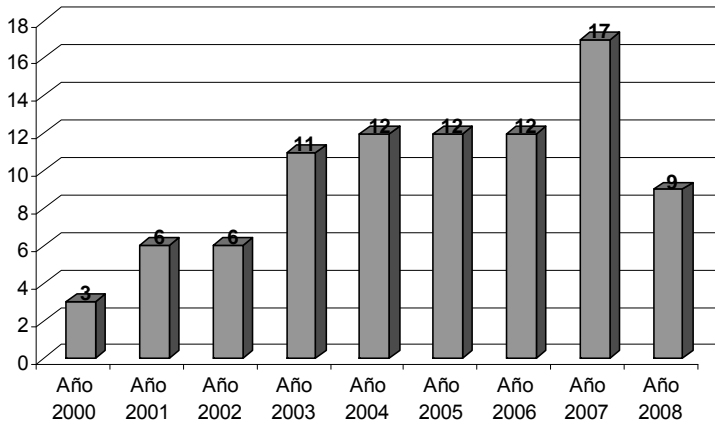


Figura 103

Incidencia anual

La incidencia de PMiC no-PMiT aumentó levemente desde el año 2003, pero no se evidenciaron diferencias significativas ($p = 0,09$) al comparar el porcentaje de los tumores en relación con las tiroidectomías previamente a 2005 con los años posteriores (Figuras 46B, 104A y 104B).



NOTA: en el año 2008 sólo se consideraron los pacientes hasta el mes de junio.

Figura 104A

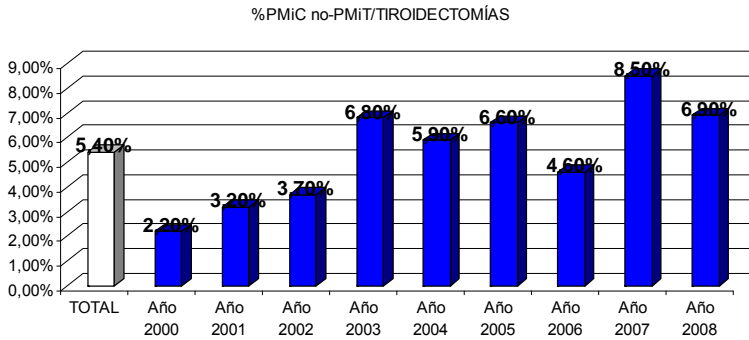


Figura 104B

5.4. COMPARACIÓN ENTRE PMiT Y PMiC no-PMiT

En este apartado se refieren los datos más importantes que resultan de comparar los resultados del grupo de PMiT en relación con el grupo de PMiC no-PMiT.

Sexo y edad

El porcentaje de varones con PMiT en relación con las tiroidectomías fue del 5,4% y del 5,4 % en PMiC no-PMiT mientras que en las mujeres fue del 6,5% y 5,4% respectivamente, por lo que no se encontraron diferencias significativas en relación con el sexo de los pacientes (Tabla IV).

La edad media de los pacientes con PMiT es de 51,7 años, ligeramente superior a la del grupo de PMiC no-PMiT (46,6), y esta diferencia fue significativa ($p < 0,01$) (Figura 105).

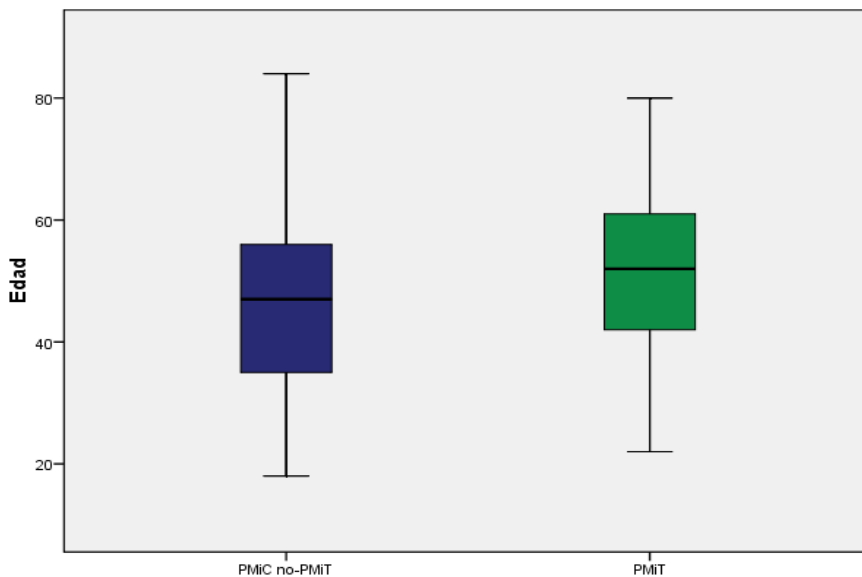


Figura 105

Posibles factores predisponentes a enfermedad tiroidea

Hay más del doble (14,7% versus 5,8%) de antecedentes familiares de enfermedades tiroideas en el grupo de PMiC no-PMiT en comparación con el de PMiT. La mayoría corresponden a bocio nodular. En relación con la predisposición familiar a cáncer tiroideo, mientras que en el grupo de PMiT sólo había un caso con MEN1, los otros 7 casos de riesgo familiar (3 casos de MEN2a, 1 caso de MEN1, 2 casos de FAP y 1 caso de síndrome de Cowden) pertenecían al grupo de PMiC no-PMiT.

Indicación quirúrgica

El bocio multinodular y el nódulo tiroideo fueron indicación de la cirugía en el 45,6% y 43,9% de los casos de PMiT mientras que estos porcentajes fueron del 38,4% y 14% respectivamente en la serie de PMiC no-PMiT. Las adenopatías (9,3%) y la cirugía tiroidea previa por carcinoma tiroideo (30,2%) fueron una indicación quirúrgica solamente en el grupo de los PMiC no-PMiT (Figura 106).

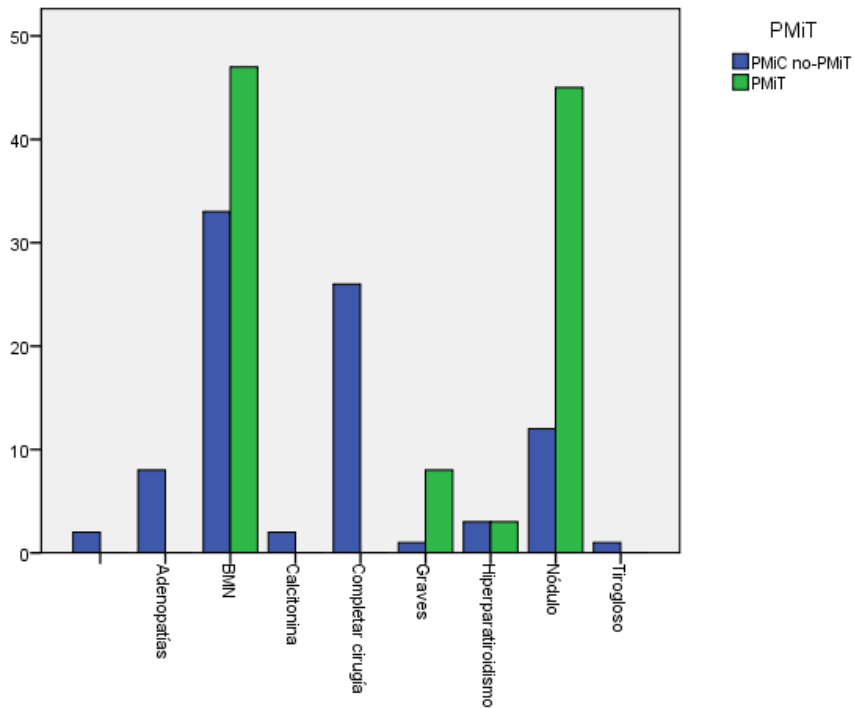


Figura 106

Pruebas complementarias

Tanto en PMiT como en PMiC no-PMiT se realizó una PAAF preoperatoria en más del 70% de los pacientes (75,7% *versus* 72,1%). El diagnóstico citológico de bocio nodular (60,3% y 43,5%) y de lesión folicular (33,3% y 21%) fue el más frecuente en ambos grupos; sin embargo, el diagnóstico de carcinoma primario o metastásico fue más común (19,3% *versus* 1,3%) en el grupo de PMiC no-PMiT (Figura 107).

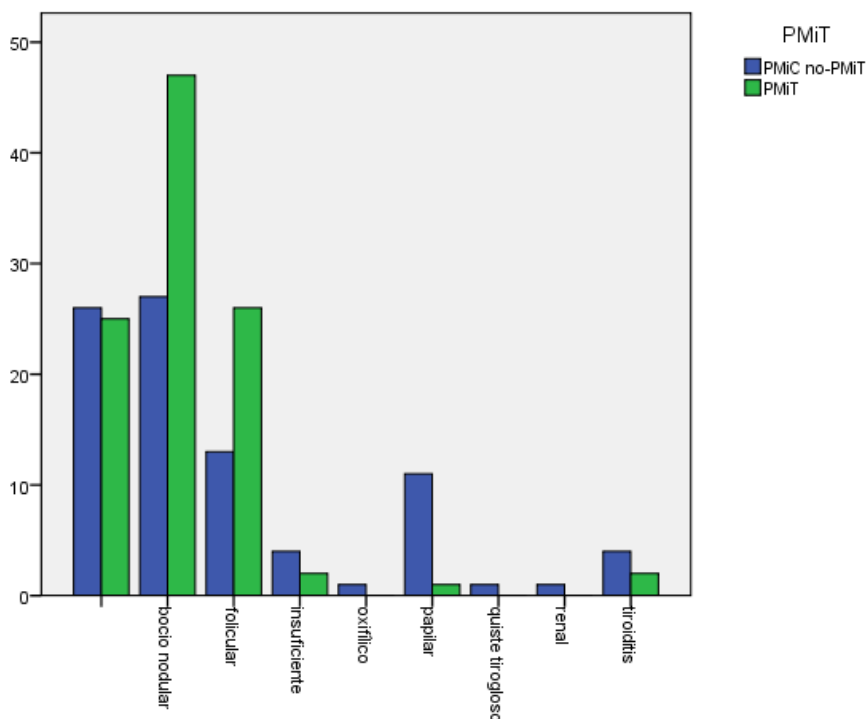


Figura 107

La ecografía se realizó en más del 80% de los pacientes en ambos grupos. Los hallazgos radiológicos preoperatorios incluyendo la tomografía computerizada cérvico-torácica y la ecografía, así como los datos funcionales analíticos y gammagráficos fueron similares en ambos grupos. El número de pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo fue también similar en las dos series (3 casos con PMiT y 5 con PMiC no-PMiT).

Localización del tumor

Tanto los casos de PMiT (57,3%) como los de PMiC no-PMiT (34,1%) fueron más frecuentes en el lóbulo tiroideo derecho aunque estas diferencias no son significativas ($p = 0,00$, pero grupos

demasiado pequeños). Por definición, sólo había tumores multicéntricos en el grupo de PMiC no-PMiT.

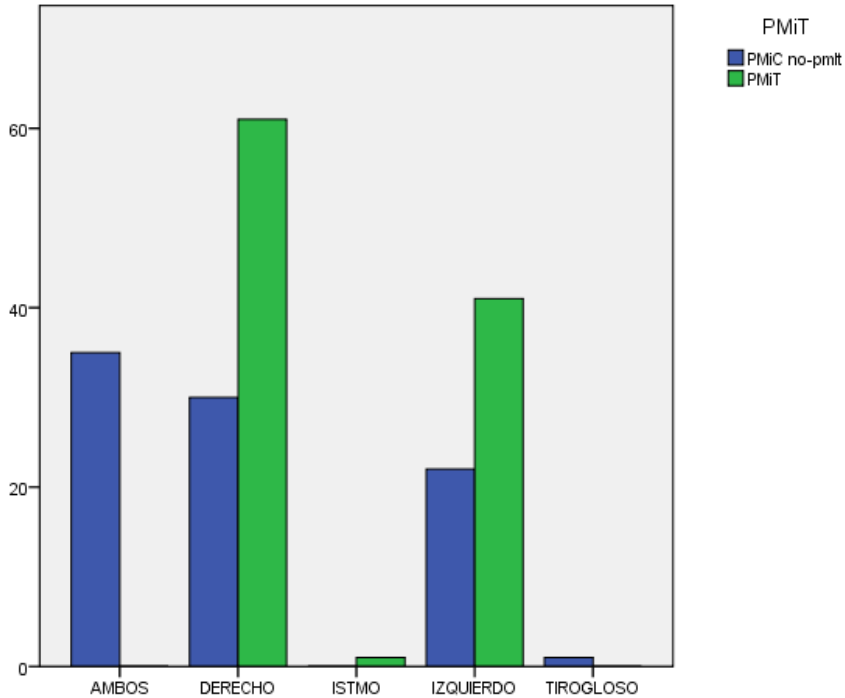


Figura 108

Anatomía Patológica

No se apreciaron diferencias en el tamaño de microcarcinomas de ambos grupos ($p = 0,97$) (Figura 109). Al correlacionar el tamaño tumoral con la edad de los pacientes no se evidenció ninguna asociación significativa ($p = 0,86$) (Figura 110). Al comparar edad con el subtipo histológico tumoral no se encontró ninguna asociación significativa ($p = 0,51$) (Figura 111). Al comparar el tamaño con el subtipo histológico, no se encontró un menor diámetro tumoral en el subtipo folicular de microcarcinoma papilar en comparación con el subtipo clásico ($p = 0,95$) si

suponemos que todos los PMiC en los que no consta son papilares clásicos (Figura 112).

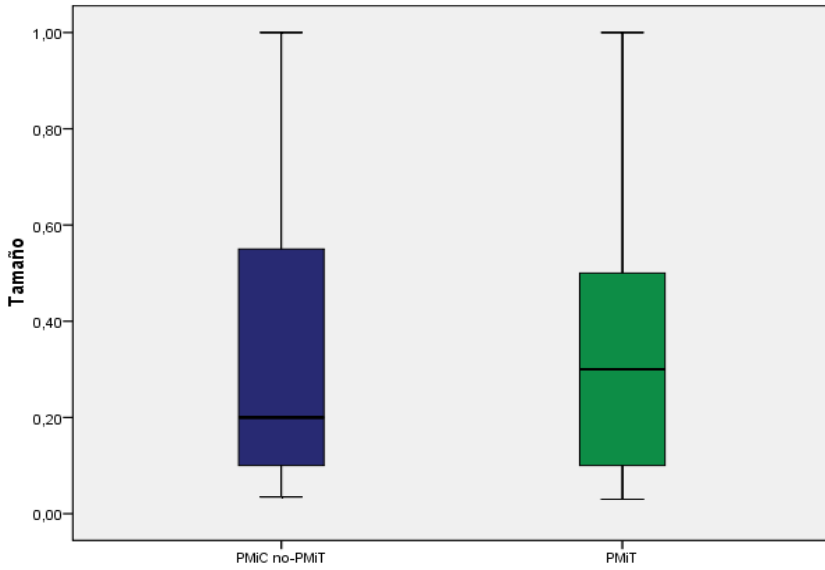


Figura 109

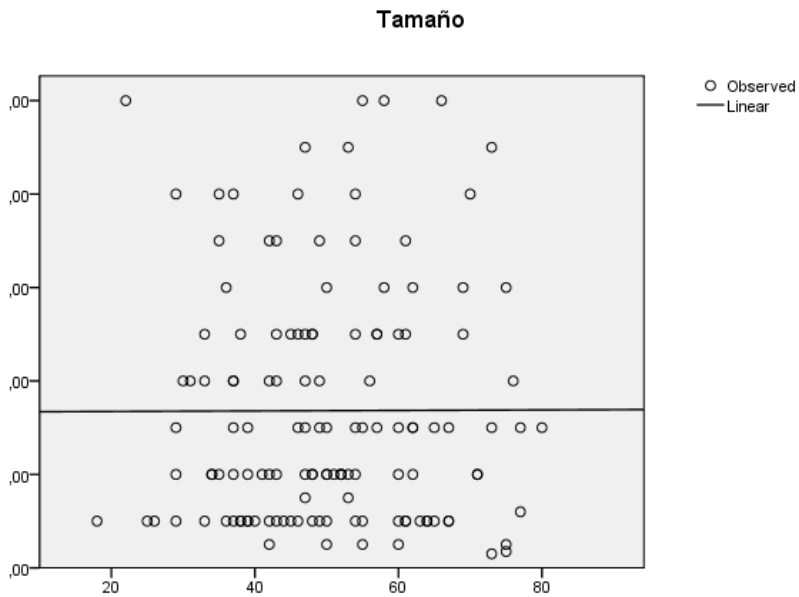


Figura 110

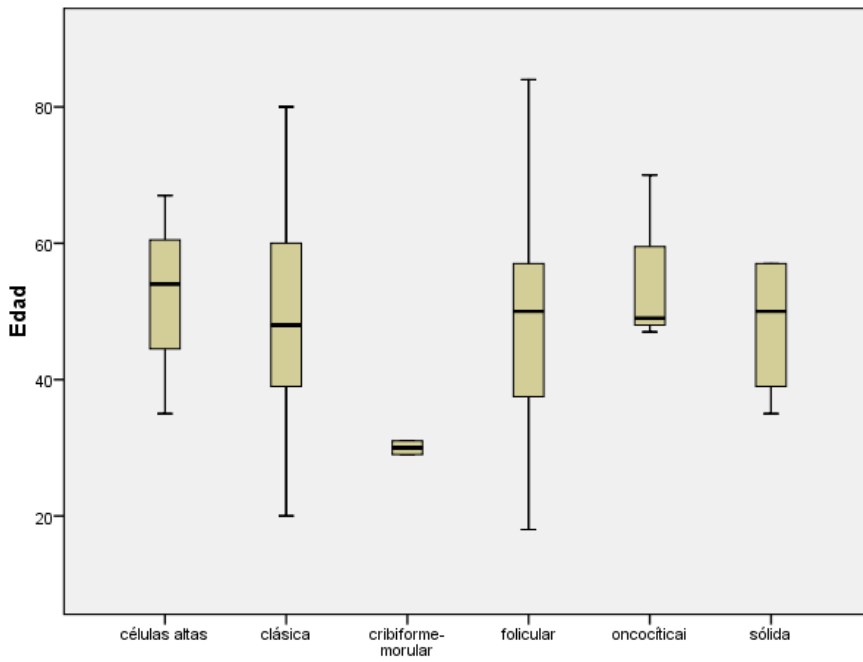


Figura 111

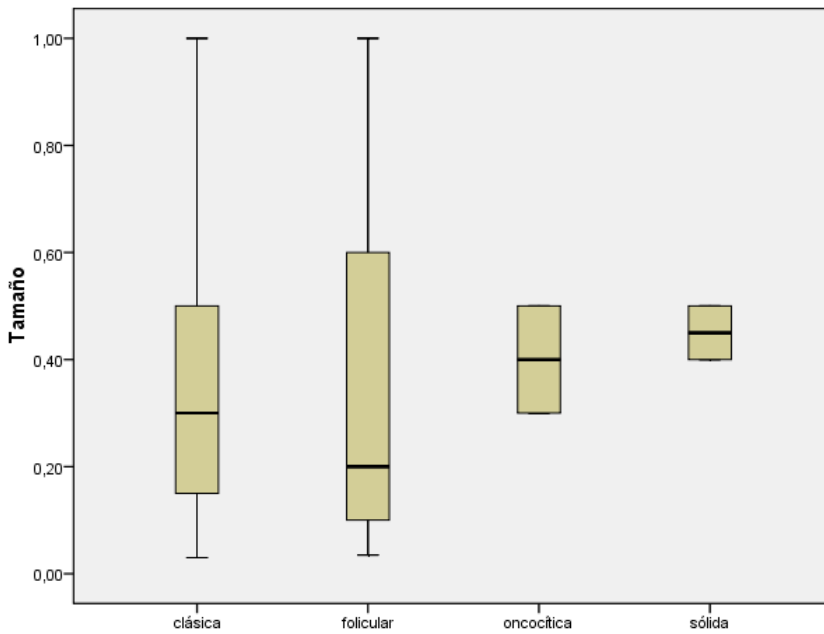


Figura 112

Estadio tumoral

Por definición, todos los PMiT son estadio I, en comparación con un 77,3% en estadio I del grupo de PMiC no-PMiT. Es de destacar la ausencia de metástasis ganglionares y a distancia en el grupo de PMiT frente a un 15,9% y 2,3% respectivamente en la serie de PMiC no-PMiT.

Hospitalización

Al comparar el grupo de PMiT con el grupo de PMiC no-PMiT no se encontraron diferencias significativas en la estancia global (media de 5,4 [rango 2-33] *versus* media 5 [rango 2-21]), la estancia postoperatoria (media de 3,5 [rango 1-15] *versus* media 3,8 [rango 1-18]), la estancia en relación con las complicaciones, ni en la estancia según el servicio quirúrgico de referencia.

Intervención quirúrgica

Al comparar el tipo de cirugía realizada en los pacientes con PMiT y los PMiC no-PMiT, se encontró que la tiroidectomía total se había realizado en casi todos (94,3%) los pacientes con PMiC no-PMiT, pero sólo en el 62,1% de los pacientes con PMiT ($p = 0,00$) (Figura 113).

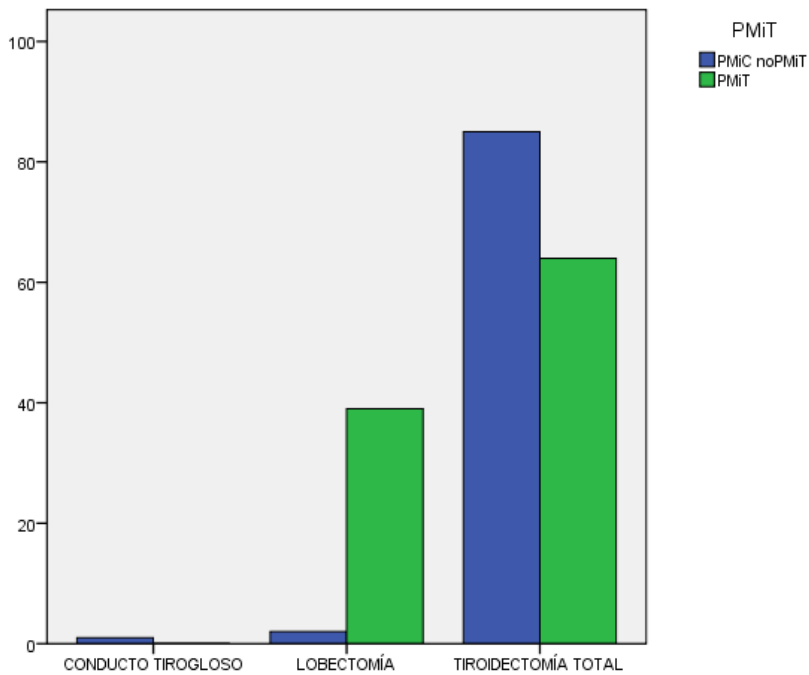


Figura 113

En ninguno de los pacientes con PMiT se realizó vaciamiento cervical frente al 27,3% en el grupo de PMiC no-PMiT, por presencia de adenopatías sospechosas de malignidad.

Tratamiento postquirúrgico

En el 24,7% de los pacientes con PMiC no-PMiT se tuvo que añadir tratamiento con calcio postcirugía, en comparación con un 11,6% de los pacientes con PMiT ($p = 0,02$, con datos insuficientes para significación). Fueron muy significativas ($p = 0,00$) las diferencias en cuanto a tratamiento ablativo con yodo radiactivo posteriormente a la intervención, que osciló de un 4,9%

de pacientes en el grupo de PMiT frente a un 79,6% de pacientes con PMiC no-PMiT (Figura 114).

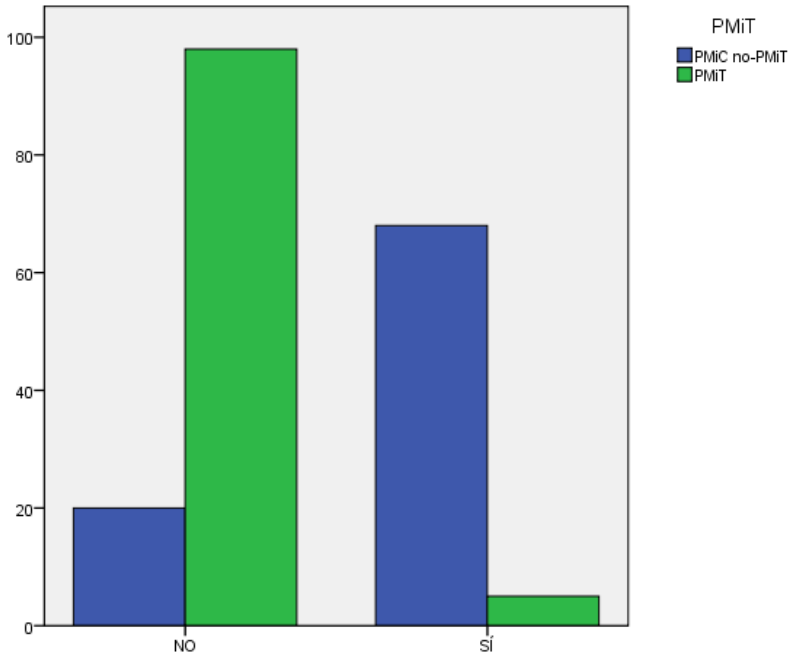


Figura 114

Complicaciones postquirúrgicas

Hubo complicaciones postoperatorias en el 8,7% de los PMiT y el 19,3% de los pacientes con PMiC no-PMiT. En ambos grupos, la complicación más frecuente fue la hipocalcemia, en general transitoria, pero a veces asociada a un hipoparatiroidismo permanente (doble porcentaje en el grupo de las PMiC no-PMiT). En ambos grupos las complicaciones más graves se produjeron tras tiroidectomía total bilateral.

Morbimortalidad

Es de destacar la ausencia de metástasis ganglionares cervicales al diagnóstico y de metástasis a distancia en el grupo de PMiT frente a 14 (15,9%) y 2 (2,3%) casos respectivamente en la serie de PMiC no-PMiT. Además, en 5 (5,7%) casos de PMiC no-PMiT hubo recidiva ganglionar tumoral, que no se presentaron en el grupo de los PMiT.

Durante el periodo de estudio (2000-2012) se detectó un 2% de mortalidad en el grupo de PMiC no-PMiT (dos pacientes tenían metástasis a distancia en el momento de la tiroidectomía). El único fallecimiento en el grupo de PMiT no estaba relacionado con el microtumor, sino con un glioblastoma multiforme diagnosticado a posteriori.

Incidencia anual

En relación con el periodo de estudio (2000-2008), al comparar el número de microcarcinomas papilares en relación con el número de tiroidectomías por año vemos que la incidencia es significativamente mayor ($p < 0,01$) a partir del año 2005, llegando casi a duplicar el porcentaje previo en este segundo periodo (Tabla III, Figuras 46B y 46C). La incidencia de los microtumores (PMiT) también aumentó significativamente ($p < 0,01$) a partir del año 2005, y su incidencia permanece constante desde entonces (Figura 46). En el grupo de PMiC no-PMiT no se ha demostrado un incremento significativo en los últimos años.

Tabla IV. Porcentaje y principales características clínicas y patológicas del conjunto de microcarcinomas papilares (PMiC), microtumores papilares (PMiT) y microcarcinomas que no se incluyen en el grupo de los microtumores (PMiC no-PMiT).

	PMiC n=191	PMiC no- PMiT n=88	PMiT n=103
% del total de tiroidectomías	191/1628 ^a (11,7%)	88/1628 ^a (5,4%)	103/1628 ^a (6,3%)
% del total de carcinomas	191/418 ^b (45,7%)	88/418 ^b (21,1%)	103/418 ^b (24,7%)
% del total de ca. papilares	191/306 ^c (62,4%)	88/306 ^c (28,8%)	103/306 ^c (33,7%)
Edad (años)	49,37±13,44 (18-84)	46,62±13,901 (18-84)	51,72±12,64 (20-80)
Sexo			
Varón	34/313 (10,9%)	17/313 (5,4%)	17/313 (5,4%)
Mujer	157/1315 (11,9%)	71/1315 (5,4%)	86/1315 (6,5%)
Tiroidectomía total bilateral	147/191 (77,0%)	83/88 (94,3%)	64/103 (62,1%)
¹³¹ I	75/191 (39,3%)	70/88 (79,6%)	5/103 (4,9%)
Tamaño tumoral (cm)	0,334±0,255	0,332±0,299	0,335±0,242
Invasión cápsula tiroidea	6/191 (3,1%)	6/88 (6,8%)	0/103
Invasión vascular	7/191 (3,7%)	7/88 (8,0%)	0/103
Patología tiroidea asociada			
BMN	134/191 (70,2%)	61/88 (69,3%)	73/103 (70,9%)
Adenoma folicular	79/191 (41,4%)	22/88 (25,0%)	57/103 (53,3%)
Carcinoma tiroideo o metastásico	57/191 (29,8%)	57/88 (64,8%)	0/103
Estadio			
I	171/191 (89,5%)	68/88 (77,3%)	103/103 (100%)
II	9/191 (4,7%)	9/88 (10,2%)	0/103
III	8/191 (4,2%)	8/88 (9,1%)	0/103
IV	3/191 (1,6%)	3/88 (3,4%)	0/103
Subtipo histológico			
Variante folicular	56/191 (29,3%)	33/88 (37,5%)	23/103 (22,3%)
Variante clásica	22/191 (11,5%)	12/88 (13,6%)	10/103 (9,7%)
Metástasis ganglionar*	14/191 (7,3%)	14/88 (15,9%)	0/103
Metástasis a distancia*	2/191 (1,04%)	2/88 (2,3%)	0/103
Mortalidad*	2/190 (1,05%)	2/88 (2,3%)	0/102♦

1628^a, número total de tiroidectomías en el periodo de estudio; 418^b, número total de carcinomas de tiroides en el periodo de estudio; 306^c, número total de carcinomas papilares de tiroides en el periodo de estudio; BMN, bocio multinodular.

* Seguimiento medio de 83,6 meses (rango 48-146).

♦ Uno de los pacientes falleció a causa de glioblastoma a los 26 meses de la tiroidectomía.

5.5. ANEXO: TABLAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Sexo

Sexo * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Sexo	HOMBRE	17	17	34
	MUJER	71	86	157
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,257 ^a	1	,612		
Continuity Correction ^b	,100	1	,751		
Likelihood Ratio	,256	1	,613		
Fisher's Exact Test				,705	,375
N of Valid Cases	191				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,66.

b. Computed only for a 2x2 table

Edad

Descriptives

Sexo		Statistic	Std. Error	
Edad	HOMBRE	Mean	43,94	2,382
		95% Confidence Interval for Mean		
		Lower Bound	39,10	
		Upper Bound	48,79	
		5% Trimmed Mean	43,67	
		Median	43,50	
		Variance	192,845	
		Std. Deviation	13,887	
		Minimum	18	
		Maximum	76	
		Range	58	
		Interquartile Range	14	
		Skewness	,268	
	Kurtosis	,036	,788	
MUJER		Mean	50,55	1,045
		95% Confidence Interval for Mean		
		Lower Bound	48,48	
		Upper Bound	52,61	
		5% Trimmed Mean	50,29	
		Median	50,00	
		Variance	171,416	
		Std. Deviation	13,093	
		Minimum	25	
		Maximum	84	
		Range	59	
		Interquartile Range	21	
		Skewness	,205	
	Kurtosis	-,623	,385	

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Edad	191	18	84	49,37	13,441
Valid N (listwise)	191				

Group Statistics

Sexo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad MUJER	157	50,55	13,093	1,045
HOMBRE	34	43,94	13,887	2,382

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Edad Equal variances assumed	,005	,943	2,639	189	,009	6,607	2,503	1,668	11,545
Equal variances not assumed			2,540	46,563	,014	6,607	2,601	1,373	11,840

Descriptives

PMiT		Statistic	Std. Error	
Edad No-PMiT	Mean	46,62	1,482	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	43,68	
		Upper Bound	49,57	
	5% Trimmed Mean	46,27		
	Median	47,00		
	Variance	193,226		
	Std. Deviation	13,901		
	Minimum	18		
	Maximum	84		
	Range	66		
	Interquartile Range	21		
	Skewness	,323	,257	
	Kurtosis	-,278	,508	
PMiT	Mean	51,72	1,245	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	49,25	
		Upper Bound	54,19	
	5% Trimmed Mean	51,60		
	Median	52,00		
	Variance	159,636		
	Std. Deviation	12,635		
	Minimum	22		
	Maximum	80		
	Range	58		
	Interquartile Range	19		
	Skewness	,144	,238	
	Kurtosis	-,629	,472	

Case Processing Summary

PMiT		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Edad	No-PMiT	88	100,0%	0	,0%	88	100,0%
	PMiT	103	100,0%	0	,0%	103	100,0%

Tests of Normality

PMiT		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Edad	No-PMiT	,073	88	,200 [*]	,984	88	,371
	PMiT	,057	103	,200 [*]	,986	103	,348

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Group Statistics

PMiT		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad	No-PMiT	88	46,62	13,901	1,482
	PMiT	103	51,72	12,635	1,245

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Edad Equal variances assumed	,527	,469	2,652	189	,009	-5,093	1,921	8,883	1,304
Edad Equal variances not assumed			2,632	177,664	,009	-5,093	1,935	8,913	1,274

Indicación quirúrgica

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Indicación * PMiT	191	100,0%	0	0,0%	191	100,0%

Indicación * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Indicación	Adenopat	8	0	8
	BMN	33	47	80
	Calciton	2	0	2
	Completa	26	0	26
	Graves	1	8	9
	Hiperpar	3	3	6
	Nódulo	12	0	12
	NC	2	0	2
	Nodulo	0	45	45
	Tiroglos	1	0	1
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,034E2	9	,000
Likelihood Ratio	140,565	9	,000
N of Valid Cases	191		

a. 12 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Pruebas complementarias

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
PAAF * PMiT	191	100,0%	0	0,0%	191	100,0%

PAAF * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
PAAF		26	25	51
	bocio nodular	27	47	74
	folicular	13	26	39
	insuficiente	4	2	6
	oxifilico	1	0	1
	papilar	11	0	11
	quiste tirogloso	1	0	1
	renal	1	0	1
	tiroiditis	4	2	6
	variante folicular d	0	1	1
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25,068 ^a	9	,003
Likelihood Ratio	30,885	9	,000
N of Valid Cases	191		

a. 12 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Función * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Función	EU	73	74	147
	HIPER	14	23	37
	HIPO	1	6	7
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,618 ^a	2	,099
Likelihood Ratio	5,001	2	,082
N of Valid Cases	191		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,23.

Localización del tumor

Lado * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Lado		3	1	4
	2	34	0	34
	?	1	4	5
	derecho	29	59	88
	istmo	0	1	1
	izquierdo	21	38	59
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	52,069 ^a	5	,000
Likelihood Ratio	65,719	5	,000
N of Valid Cases	191		

a. 6 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Anatomía Patológica

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Tamaño	No-PMiT	31	35,2%	57	64,8%	88	100,0%
	PMiT	103	100,0%	0	,0%	103	100,0%

Descriptives

PMiT			Statistic	Std. Error	
Tamaño	No-PMiT	Mean	,3324	,05376	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,2226	
			Upper Bound	,4422	
		5% Trimmed Mean	,3135		
		Median	,2000		
		Variance	,090		
		Std. Deviation	,29931		
		Minimum	,04		
		Maximum	1,00		
		Range	,96		
		Interquartile Range	,50		
		Skewness	,948	,421	
		Kurtosis	-,596	,821	
PMiT	PMiT	Mean	,3347	,02379	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	,2875	
			Upper Bound	,3818	
		5% Trimmed Mean	,3161		
		Median	,3000		
		Variance	,058		
		Std. Deviation	,24144		
		Minimum	,03		
		Maximum	1,00		
		Range	,97		
		Interquartile Range	,40		
		Skewness	1,011	,238	
		Kurtosis	,430	,472	

Group Statistics

APmicros cópica		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad	folicula	53	49,49	13,516	1,857
	papilar	4	52,75	14,818	7,409

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Edad	Equal variances assumed	,003	,956	,463	55	,646	-3,259	7,047	17,382	10,863
	Equal variances not assumed			,427	3,388	,695	-3,259	7,638	26,067	19,548

Group Statistics

APmicros cópica		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Tamaño	folicula	36	,3354	,30457	,05076
	papilar	3	,7333	,37859	,21858

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Tamaño Equal variances assumed	,060	,807	2,143	37	,039	-,39792	,18570	-,77418	-,02165
Equal variances not assumed			1,773	2,221	,205	-,39792	,22440	1,27690	,48107

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
A.márgenes * PMiT	191	100,0%	0	0,0%	191	100,0%

A.márgenes * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
A.márgenes	FALSO	17	2	19
	VERDADER	71	101	172
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15,995 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	14,114	1	,000		
Likelihood Ratio	17,633	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	191				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,75.

b. Computed only for a 2x2 table

Estadio tumoral

T * M.Ganglionar * PMiT Crosstabulation

Count

PMiT		M.Ganglionar		
		FALSO	VERDADER	Total
No-micro	T	1	0	1
	T1a	24	2	26
	T1b	15	3	18
	T2	23	5	28
	T3	11	3	14
	T4	0	1	1
	Total	74	14	88
PMiT	T	T1a	103	103
	Total	103		103

Hospitalización

Servicio		Statistic	Std. Error		
Postoperatorio	CGD	Mean	3,54	,222	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,10	
			Upper Bound	3,98	
		5% Trimmed Mean	3,15		
		Median	3,00		
		Variance	6,859		
		Std. Deviation	2,619		
		Minimum	1		
		Maximum	18		
		Range	17		
		Interquartile Range	2		
		Skewness	3,127	,206	
		Kurtosis	11,704	,408	
		CGDP	CGDP	Mean	2,91
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			2,52	
	Upper Bound			3,29	
5% Trimmed Mean	2,90				
Median	3,00				
Variance	,753				
Std. Deviation	,868				
Minimum	1				
Maximum	5				
Range	4				
Interquartile Range	1				
Skewness	,187			,491	
Kurtosis	,996			,953	
ORL	ORL			Mean	4,28
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,42	
			Upper Bound	5,14	
		5% Trimmed Mean	4,08		
		Median	3,00		
		Variance	4,377		
		Std. Deviation	2,092		
		Minimum	2		
		Maximum	11		
		Range	9		
		Interquartile Range	3		
		Skewness	1,525	,464	
		Kurtosis	2,990	,902	

a. Postoperatorio is constant when Servicio = CPE. It has been omitted.

b. There are no valid cases for Postoperatorio when Servicio = 10769506709432110000000000,000. Statistics cannot be computed for this level.

Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Postoperatorio	CGD	139	99,3%	1	,7%	140	100,0%
	CGDP	22	100,0%	0	,0%	22	100,0%
	CPE	1	100,0%	0	,0%	1	100,0%
	ORL	25	100,0%	0	,0%	25	100,0%

Descriptives

PMiT			Statistic	Std. Error	
Estancia	No-PMiT	Mean	5,02	,366	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4,30	
			Upper Bound	5,75	
		5% Trimmed Mean	4,54		
		Median	4,00		
		Variance	11,277		
		Std. Deviation	3,358		
		Minimum	2		
		Maximum	21		
		Range	19		
		Interquartile Range	3		
		Skewness	2,627	,263	
		Kurtosis	8,028	,520	
	PMiT	Mean	5,37	,449	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4,48	
			Upper Bound	6,26	
		5% Trimmed Mean	4,64		
		Median	4,00		
		Variance	20,784		
		Std. Deviation	4,559		
		Minimum	2		
		Maximum	33		
		Range	31		
		Interquartile Range	2		
		Skewness	3,741	,238	
		Kurtosis	16,870	,472	

Group Statistics

	PMiT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Estancia	PMiT	103	5,37	4,559	,449
	No-PMiT	84	5,02	3,358	,366

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Estancia	Equal variances assumed	,881	,349	,578	185	,564	,345	,598	-,834	1,524
	Equal variances not assumed			,595	183,211	,552	,345	,580	-,799	1,489

Descriptives

PMiT			Statistic	Std. Error
Postoperatorio No-PMiT	Mean		3,77	,312
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,15	
		Upper Bound	4,40	
	5% Trimmed Mean		3,33	
	Median		3,00	
	Variance		8,201	
	Std. Deviation		2,864	
	Minimum		1	
	Maximum		18	
	Range		17	
	Interquartile Range		2	
	Skewness		3,017	,263
	Kurtosis		10,696	,520
	PMiT	Mean		3,50
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	3,06	
		Upper Bound	3,95	
5% Trimmed Mean			3,19	
Median			3,00	
Variance			5,252	
Std. Deviation			2,292	
Minimum			1	
Maximum			15	
Range			14	
Interquartile Range			2	
Skewness			2,906	,238
Kurtosis			10,429	,472

Group Statistics

	PMiT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Postoperatorio	PMiT	103	3,50	2,292	,226
	No-PMiT	84	3,77	2,864	,312

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Postoperatorio	Equal variances assumed	1,096	,297	,713	185	,476	-,269	,377	1,013	-,475
	Equal variances not assumed			,698	157,404	,486	-,269	,386	1,030	-,493

Group Statistics

	Complicac	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Postoperatorio	Sí	26	5,35	4,399	,863
	No	161	3,35	2,010	,158

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Postoperatorio	Equal variances assumed	27,287	,000	3,825	185	,000	1,998	,522	,968	3,029
	Equal variances not assumed			2,278	26,709	,031	1,998	,877	,197	3,799

Complicac		Statistic	Std. Error	
Postoperatorio	Mean	3,35	,158	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,03	
		Upper Bound	3,66	
	5% Trimmed Mean	3,11		
	Median	3,00		
	Variance	4,041		
	Std. Deviation	2,010		
	Minimum	1		
	Maximum	15		
	Range	14		
	Interquartile Range	2		
	Skewness	3,047	,191	
	Kurtosis	12,818	,380	
	Sí	Mean	5,35	,863
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	3,57	
		Upper Bound	7,12	
5% Trimmed Mean		4,87		
Median		4,00		
Variance		19,355		
Std. Deviation		4,399		
Minimum		2		
Maximum		18		
Range		16		
Interquartile Range		4		
Skewness		1,705	,456	
Kurtosis		2,257	,887	

Intervención quirúrgica

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Qx * PMiT	191	100,0%	0	0,0%	191	100,0%

Qx * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Qx		2	0	2
	CONDUCTO TIROGLOSO	1	0	1
	derecha	2	19	21
	izquierda	0	20	20
	subtotal	0	10	10
	total	44	42	86
	total (1+1)	39	12	51
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	60,296 ^a	6	,000
Likelihood Ratio	75,569	6	,000
N of Valid Cases	191		

a. 5 cells (35,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Total * PMiT Crosstabulation

Count				
		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Total		2	0	2
	CONDUCTO TIROGLOSO	1	0	1
	total	83	64	147
	unilateral	2	39	41
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	37,902 ^a	3	,000
Likelihood Ratio	46,298	3	,000
N of Valid Cases	191		

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Tratamiento postquirúrgico

T4 * PMiT Crosstabulation

Count				
		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
T4		4	1	5
	no	2	24	26
	si	82	78	160
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	19,457 ^a	2	,000
Likelihood Ratio	22,790	2	,000
N of Valid Cases	191		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,30.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Calcio * PMiT	191	100,0%	0	0,0%	191	100,0%

Calcio * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Calcio		4	1	5
	no	63	90	153
	si	21	12	33
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,890 ^a	2	,019
Likelihood Ratio	8,024	2	,018
N of Valid Cases	191		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,30.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Yodo * PMiT	191	100,0%	0	,0%	191	100,0%

Yodo * PMiT Crosstabulation

Count		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Yodo		4	1	5
	no	16	97	113
	si	68	5	73
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,138E2	2	,000
Likelihood Ratio	129,966	2	,000
N of Valid Cases	191		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,30.

Complicaciones postquirúrgicas

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Complicac * PMiT	191	100,0%	0	,0%	191	100,0%

Complicac * PMiT Crosstabulation

Count				
		PMiT		
		No-PMiT	PMiT	Total
Complicac		71	94	165
	Sí	17	9	26
	Total	88	103	191

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,517 ^a	1	,034		
Continuity Correction ^b	3,663	1	,056		
Likelihood Ratio	4,539	1	,033		
Fisher's Exact Test				,037	,028
N of Valid Cases	191				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,98.

b. Computed only for a 2x2 table

Discusión

6. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides constituye aproximadamente el 1% de los cánceres humanos, representa el tumor maligno más frecuente del sistema endocrino y constituye un auténtico desafío para cirujanos, endocrinólogos, patólogos y oncólogos²². El cáncer tiroideo es más frecuente en jóvenes y adultos de edad media, con unos 122000 nuevos casos por año en todo el mundo²². La supervivencia global de los cánceres tiroideos a 5 años es de 97,3%¹³⁶. Se ha detectado un incremento mundial en la incidencia del cáncer de tiroides^{126,137-139}, siendo de hecho, el cáncer que más rápidamente está aumentando su incidencia tanto en hombres como en mujeres¹³⁶. El aumento en la incidencia es mayor en los estadios precoces de la enfermedad, mujeres, adultos jóvenes y las formas diferenciadas (papilar y folicular)^{106,126,128,138}, aunque también en las variantes agresivas de carcinomas tiroideos diferenciados¹⁴⁰. Este aumento de la incidencia se debe principalmente a los carcinomas papilares generalmente menores de 2 cm^{126,137,139,141}, y ha sido atribuido a un aumento en la tasa de detección por el uso más frecuente de pruebas de imagen¹⁴¹. Otros autores han vinculado este incremento de cáncer tiroideo a las exposiciones a yodo radiactivo procedente de centrales nucleares^{142,143}. No obstante, en Galicia se ha confirmado un aumento tanto de los microcarcinomas papilares como de los carcinomas papilares mayores de 1 cm de diámetro¹²⁹.

Entre los tumores epiteliales tiroideos, predominan los de origen folicular sobre los de células C, y la mayoría tiene un pronóstico favorable. Pueden ser causados por factores ambientales,

genéticos y hormonales^{130,131,159}. Debido a la dependencia de la glándula tiroidea del yodo de la dieta, esta es especialmente vulnerable a los efectos genotóxicos del yodo radiactivo y de los efectos no genotóxicos (estimulación por la TSH) que resultan de la deficiencia de yodo. El desastre de Chernobyl, ha puesto claramente de manifiesto que los carcinomas papilares son los más estrechamente relacionados con la radiación, y que los niños más pequeños son especialmente susceptibles a sus efectos^{47,142-144}. Las neoplasias tiroideas ocurren también con agregación familiar y en el seno de diferentes síndromes de cáncer hereditario^{145,146}.

Tal como se recoge en la clasificación de tumores tiroideos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²², los datos clínicos, morfológicos y los estudios moleculares apoyan la separación clásica del carcinoma tiroideo en 4 grupos principales: papilar, folicular, medular e indiferenciado (anaplásico). Otros tipos de tumores raros como el carcinoma escamoso, el mucoepidermoide, el carcinoma mucinoso, el tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico (SETTLE) y el carcinoma con diferenciación de tipo tímico (CASTLE) no pueden ser incluidos como subgrupos de los tipos principales y por ello se tratan como entidades individualizadas²². Los carcinomas pobremente diferenciados a veces pueden mostrar características que sugieren desdiferenciación a partir de un carcinoma folicular o papilar, sin embargo, existe un consenso para considerarlos como un grupo por su significado clínico^{49,147}. De la misma forma, por su histogénesis desconocida, se ha preferido mantener a los carcinomas mixtos de células foliculares-medulares como una entidad independiente en la

más reciente clasificación de la OMS²². Aunque tradicionalmente se consideraba a los tumores oncocíticos dentro del grupo de los carcinomas foliculares, o como un grupo individualizado, en base a los nuevos datos de la biología molecular, es mejor considerar a estos tumores como subtipos oncocíticos de las principales categorías de tumores tiroideos^{22,148}. Así, por ejemplo, si un tumor oncocítico muestra morfología nuclear característica de carcinoma papilar, deberá ser clasificado como una variante oncocítica de carcinoma papilar.

El carcinoma papilar (CPT) es un tumor epitelial maligno con diferenciación de células foliculares y que tiene rasgos nucleares característicos²². Aunque es infrecuente antes de los 15 años, representa el tumor tiroideo maligno pediátrico más frecuente. La mayoría de los CPT se presenta en adultos entre los 20 y 50 años con una relación mujer: hombre de 4:1. Por encima de los 50 años el predominio en las mujeres es menos evidente²². Como ya se ha mencionado, la incidencia del CPT se ha incrementado en todo el mundo^{106,128,137,139,140,160}. Afortunadamente, a pesar del aumento en la incidencia de CPT, la supervivencia global es excelente (superior al 90%), particularmente en pacientes menores de 45 años, con aproximadamente 0,5 muertes por 100000 habitantes^{22,130,138,139}.

El aumento de la incidencia del CPT se debe tanto al incremento de microcarcinomas papilares como de los CPT mayores de 1 cm de diámetro, lo que también ha sido confirmado en Galicia¹²⁹. La prevalencia del CPT en series tanto de autopsia como en piezas quirúrgicas extirpadas por otra causa oscila del 5 al 35%, y esta variación se ha atribuido a las variaciones en la

minuciosidad de la técnica de muestreo^{91,105,120}. Un estudio reciente realizado en Santiago de Compostela detectó un 28,9% de CPT en tiroides de autopsia, todos ellos menores de 1 cm (Cameselle-Teijeiro J, 2012, comunicación personal).

El CPT suele presentarse como una masa tiroidea típicamente fría en la gammagrafía con yodo radiactivo o como una adenopatía cervical. En las áreas con insuficiencia de yodo en la dieta es frecuente el bocio multinodular y el CPT puede aparecer como un nódulo incidental en el seno de una hiperplasia multinodular. Sin embargo, en las áreas con ingesta adecuada de yodo, el CPT suele presentarse como un nódulo solitario palpable en una glándula tiroidea normal. Estudios diagnósticos (TC, IRM, ecografías) realizados por traumatismos, enfermedades vasculares de la carótida o por otras indicaciones, han revelado numerosos nódulos tiroideos incidentales no palpables que cuando son cáncer se corresponden en prevalencia con los cánceres incidentales encontrados en piezas de tiroidectomías y de autopsia^{91,104,105,119-122}. Dado que incluso los CPT grandes de pacientes jóvenes tienen una supervivencia superior al 98% a los 20 años, se considera que la importancia clínica de estos carcinomas no palpables es despreciable²².

El tamaño del CPT oscila desde menos de 1 a varios centímetros de diámetro y es frecuente la multicentricidad. Muchos tumores muestran cambios quísticos e incluso pueden ser totalmente quísticos. A veces el tumor primario puede ser sólido y las metástasis ganglionares quísticas. El CPT puede aparecer también en el 1,5% de los quistes del conducto tirogloso^{149,150}, a veces

asociado a un CPT sincrónico en la glándula tiroides¹⁵¹. En los pacientes con CPT en el conducto tirogloso sometidos a tiroidectomía¹⁴⁹ la prevalencia de carcinoma en la glándula (“carcinoma oculto”) fue del 26,7%, no diferente del porcentaje del carcinoma incidental descrito en series de autopsia^{91,104,1053,119-123}.

El CPT tiende a diseminarse por los vasos linfáticos y de ahí que en el momento de su presentación existan ya metástasis ganglionares en un porcentaje significativo de casos²². En relación con el pronóstico se ha demostrado la importancia de especificar si la invasión vascular en un tumor dado es invasión linfática o de vasos sanguíneos¹⁵²; mientras que en el CPT las metástasis ganglionares suelen tener un curso indolente, la invasión de vasos sanguíneos puede asociarse con diseminación hematógena y un pobre pronóstico en los cánceres tiroideos¹⁵². Además, es frecuente encontrar en la glándula tiroides múltiples focos tumorales microscópicos, separados topográficamente del tumor principal, como resultado de diseminación linfática intraglandular o, menos frecuente, por origen multifocal. Las células del CPT son inmunoreactivas para citoqueratinas, tiroglobulina y para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y negativas para marcadores de diferenciación neuroendocrina (sinaptofisina y cromogranina)²².

Algunos CPT muestran características especiales que permiten su caracterización como variantes específicas. De acuerdo con la clasificación de la OMS²², se han reconocido las siguientes variantes (subtipos): microcarcinoma papilar (PMiC), variante folicular (macrofolicular, folicular encapsulada, folicular difusa [multinodular]), variante oncócica (de células de Hürthle u

oxifilica), variante de células claras, variante esclerosante difusa, variante de células altas, variante de células columnares, variante sólida, variante cribiforme-morular, variante con estroma de tipo fascitis, y otras variantes de CPT combinado con varias formas tumorales.

El microcarcinoma papilar (PMiC) se ha definido como aquel CPT cuyo diámetro es igual o menor de 1 cm y es detectado de forma casual (incidental)²². A diferencia de otros estudios que utilizan sólo el tamaño como único criterio, esta definición de PMiC es más estricta, pues pretende limitar esta categoría a los verdaderos tumores “ocultos”, que son frecuentes en autopsias y que carecen de importancia clínica². El PMiC es la forma más frecuente de CPT y representa el grupo de CPT que está aumentando más rápidamente^{126,137,139,141}. En piezas de tiroidectomía extirpadas por lesiones tiroideas benignas se encontraron PMiC en hasta el 24,1% de los tiroides⁹¹. Un estudio reciente en Austria se demostró un 2,7% de PMiC en piezas de tiroidectomía¹⁵³. Por otra parte, algunos trabajos han encontrado una mayor prevalencia de PMiC incidental en hombres que en mujeres (24% y 10,5% vs. 14,9% y 6,6% respectivamente), en contraste con lo que ocurre con el cáncer tiroideo clínico, y por ello se ha sugerido que la iniciación de la carcinogénesis no sería sexualmente dimórfica, pero sí lo sería la promoción del crecimiento tumoral^{91,154}. Debido a su pequeño tamaño, normalmente pasa desapercibido en el examen macroscópico. En niños, estos tumores pueden tener un comportamiento más agresivo, no obstante, en adultos raramente presentan metástasis en ganglios linfáticos cervicales¹⁵³. En algunas

ocasiones, un PMiC puede presentarse clínicamente con una adenopatía metastásica de gran tamaño, en estos casos el perfil inmunohistoquímico suele mostrar pérdida de la expresión de p27²⁶, expresión aumentada de la ciclina D1^{25,27} y de S100A4¹⁵⁵, que reflejan la agresividad biológica de estos casos. Más recientemente, la reacción desmoplásica del estroma ha sido propuesta como un indicador de PMiC invasivo asociado a metástasis ganglionares¹⁵⁶; según estos autores, los microtumores sin datos de invasión, (por ejemplo, sin desmoplasia), no deberían considerarse “carcinomas” sino “neoplasias” tiroideas intraepiteliales. Un estudio reciente estableció que la expresión de receptores de estrógenos-alfa y de receptores de andrógenos con negatividad para los receptores de estrógenos-beta representaría un indicador de mayor agresividad biológica de los carcinomas tiroideos bien diferenciados, incluyendo aquellos casos menores de 1 cm¹⁵⁹. Se ha descrito mutación de *BRAF* en el 43% de los PMiC con patrón papilar o mixto papilar-folicular¹⁵⁷.

El PMiC con frecuencia se localiza cerca de la cápsula y suele ser no encapsulado y esclerosante, aunque existen formas encapsuladas. Los tumores más pequeños (<1 mm) suelen tener un patrón folicular y carecen de esclerosis estromal mientras que los de mayor tamaño (media de 2 mm) suelen mostrar un llamativo estroma desmoplásico. Los PMiC con patrón papilar puro o predominante son los tumores de mayor tamaño y los menos frecuentes (media de 5 mm). Estudios previos a la clasificación actual de los tumores tiroideos²², habían considerado a los CPT menores de 1 cm de diámetro como una variante de CPT^{91,103,104},

que ha sido referida en la literatura como CPT “oculto”, CPT “pequeño”, CPT “latente”, “tumor tiroideo no encapsulado” o “carcinoma esclerosante oculto”.

Debido la falta de repercusión clínica de la mayoría de los PMiC¹⁵³, se ha propuesto el término de “microtumor papilar” (PMiT) en lugar de microcarcinoma (PMiC)¹⁰⁰. En esta propuesta realizada en la ciudad de Oporto (“*the Porto proposal*”), los autores especificaron una serie de condiciones adicionales para el diagnóstico de PMiT (por ejemplo: edad \geq 19 años, menos de dos PMiC, ausencia de invasión de la cápsula tiroidea y/o de invasión vascular, ausencia de células altas, tumor bien definido y ausencia de metástasis), con objeto de excluir de la definición de microtumor papilar a aquellos tumores que mostrasen algún dato de comportamiento agresivo. La utilización del término microtumor papilar (PMiT) en lugar de microcarcinoma papilar tiene ventajas obvias, pues no estigmatizaría a los pacientes con la palabra “carcinoma” y evitaría tratamientos adicionales innecesarios.

A pesar de los beneficios aparentes de “*the Porto proposal*”¹⁰⁰, el concepto de PMiT parece estar todavía poco extendido entre la comunidad científica y no resulta un término familiar para cirujanos, patólogos ni endocrinólogos. Tras revisión reciente de la literatura (PubMed, 15/06/2012), sólo las dos publicaciones de Trimboli¹⁵⁸ y Asioli et al.¹⁰¹ hacen referencia a “*the Porto proposal*”, y además, apoyan su adopción. Según Trimboli¹⁵⁸, el uso de la ecografía de alta resolución ha aumentado la detección de pequeños nódulos tiroideos y de PMiC, pero debido a que no hay evidencias de progresión de los PMiC, este investigador ha sugerido

que el término PMiT es más apropiado que el de PMiC para designar a estas lesiones de baja agresividad. Asioli et al.¹⁰¹ han revisado una serie de 50 PMiT consecutivos diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario de Turín (Italia) entre marzo de 2003 y agosto de 2007. En dicho estudio se pudo comprobar que la nueva terminología fue bien aceptada por los clínicos y pacientes de la institución, y que tras un seguimiento medio de 31,6 meses confirmó la nula repercusión clínica del PMiT.

Esta tesis ha pretendido realizar un estudio de validación de “*the Porto proposal*” de acuerdo con la experiencia de nuestra institución. A partir de las 1628 tiroidectomías realizadas entre enero de 2000 y junio de 2008 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), se encontraron 418 cánceres tiroideos, de los cuales 306 (73,2%) eran carcinomas papilares, 191 (45,7%) PMiC y 103 (24,7%) PMiT. El área sanitaria de nuestra institución (<http://www.sergas.es>) atiende a 393962 habitantes, por lo que podemos establecer que la incidencia aproximada de cáncer de tiroides en nuestro medio es de unos 12 casos por 100000 habitantes/año. Diversos estudios han mostrado un incremento en la incidencia del cáncer tiroideo en los últimos años, con cifras que oscilan en Estados Unidos del 3,6 en 1973 al 8,7 en 2002 publicado por Davies et al.¹³⁸, y del 4,3 en 1974 al 11,1 en 2006 por Cramer et al.¹²⁶. En Europa, la incidencia fue de 12,9 en mujeres y de 5 en varones en 2004¹⁶¹. En Italia, Dal Maso et al.¹⁶², encontraron una incidencia de 8,2 en mujeres y de 3,1 en varones en el período 1991-1995, y de 17,6 y 5,7 respectivamente en 2001-2005. En la provincia de Parma (Italia), Ceresini et al.¹⁴⁰ publicaron unas tasas

de incidencia que se incrementaron desde el 12,6 en el período 1998-2003 a 21,3 en 2004-2009, con un aumento significativo en el número de casos de la variante de células altas de CPT y de carcinoma de células de Hürthle. En nuestra Comunidad, en el área de Vigo, Rego-Iraeta et al¹²⁹, publicaron una incidencia ajustada por edad de 1,56 para las mujeres y de 0,33 para los hombres entre 1978-1985, que se incrementó al 8,23 y 2,65 respectivamente en el período 1994-2001. En nuestra serie, la incidencia fue de 10,05 en el primer período (2000-2004) y de 15,96 en 2005-2008); este incremento fue básicamente a expensas del carcinoma papilar, más específicamente en relación con el PMiC que pasó aparecer en el 7,8% de las tiroidectomías al 16% en dichos períodos. En este sentido, debemos destacar que el grupo de PMiT tal como ha sido definido en la “*Porto proposal*”¹⁰⁰, representó el grupo que más aumentó al comparar los dos períodos del estudio ($p < 0,01$).

Si se excluyen las elevadas cifras de incidencia referidas por Ceresini et al.¹⁴⁰ en Parma, nuestros datos coinciden con los publicados a nivel mundial^{138,126,129,161,162}, tanto en lo que se refiere a la incidencia como al incremento de la misma, y son ligeramente superiores a las cifras comunicadas en el sur de nuestra Comunidad¹²⁹. En relación con el aumento en la incidencia de cáncer, se ha descrito que en animales de experimentación una dieta baja en yodo se relaciona con mayor desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides^{163,164}. La dieta deficitaria en yodo induciría una proliferación de las células foliculares tiroideas y daría lugar a bocio como un mecanismo de compensación¹³⁰. Así, la incidencia de carcinoma folicular es mayor en las áreas de déficit de yodo que

en las áreas con dieta rica en yodo^{22,165}. Por el contrario, el CPT es el tipo más frecuente de cáncer de tiroides en las regiones con suficiente yodo en la dieta^{22,165}. Curiosamente, en modelos animales, la suplementación con yodo provoca que los cánceres tiroideos cambien su morfología de folicular a CPT, indicando que uno de los papeles del yodo en la carcinogénesis tiroidea es modular la morfología tumoral más que la iniciación del cáncer^{130,166}. Nuestra Comunidad ha sido tradicionalmente considerada una zona de bocio endémico y aunque estudios más recientes¹⁶⁷ demuestran una yoduria baja, compatible con una ingesta insuficiente de yodo en la población escolar de áreas rurales del interior de Galicia, el incremento en la incidencia de cáncer de tiroides en nuestro área sanitaria y en el área de Vigo es a expensas del CPT. Por otra parte, la prevalencia del CPT se incrementa tras la introducción de la profilaxis con yodo¹³⁷, por lo que el papel de la ingesta de yodo en relación con la incidencia del cáncer tiroideo no es claro. Otras causas que se han vinculado al incremento del cáncer tiroideos han sido la exposición a yodo radiactivo procedente de centrales nucleares^{142,143,144}, a radiación yatrogénica por terapia^{168,169} o pruebas de imagen¹⁷⁰, a un aumento en la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico^{141,171}, y también a un cambio en los criterios de diagnóstico histológico^{33,34,160}. En nuestra serie sólo 3 pacientes tenían antecedentes de irradiación previa por enfermedad de Hodgkin, carcinoma de mama y un astrocitoma cerebeloso. En nuestro estudio, el mayor incremento de CPT fue en el grupo de PMiC, sin un aumento significativo en el número de CPT mayores de 1 cm, lo que sugiere que son el resultado de una mejora en la

detección de los carcinomas. Esta mejora en la detección puede resultar tanto del aumento en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas¹⁷¹, como de la minuciosidad del muestreo de la glándula extirpada^{91,105,120}. El 86,8% de nuestros pacientes con PMiC tenía una ecografía previa y el 73,3% una punción con aguja fina, además, nuestro centro es referencia en patología tiroidea. Otros estudios también han confirmado el aumento de CPT a expensas de los microcarcinomas^{126,137,139,141}. Dado que en algunas publicaciones se describe un aumento tanto de los microcarcinomas papilares como de los carcinomas papilares mayores de 1 cm de diámetro^{126,129}, no se puede excluir un aumento real aunque en menor proporción de los CPT.

En nuestro medio los pacientes con PMiC se presentaron con una edad media de 49,4 años (rango: 18-84) y una relación mujer-hombre de 4,6:1; el discreto incremento de la media y del rango de edad en los pacientes con PMiC de nuestra serie en comparación con el CPT en general²², sería atribuible al subgrupo de PMiT (edad media 51,7; rango: 20-80) cuya prevalencia se mantiene de una forma más constante desde la cuarta hasta la octava década (Figura 50). En una serie de autopsia de adultos jóvenes la prevalencia de carcinoma oculto fue menor que la publicadas para sujetos mayores de 40 años¹⁷². Una serie de PMiC en tiroides de autopsia ha descrito un ligero aumento en la prevalencia asociada a la edad¹²⁰. No obstante, la ausencia de incremento significativo en la prevalencia de PMiC en relación con la edad de los pacientes de nuestra institución ha sido un fenómeno también detectado en otros estudios^{91,103}, y sugiere que tras la

carcinogénesis debe haber un defecto en la promoción del crecimiento neoplásico y/o involución tumoral

Curiosamente, al analizar la proporción de PMiC y PMiT en relación al número de tiroidectomías, se observó que el porcentaje de varones y de mujeres con PMiC (10,9% y 11,9%) y con PMiT (5,4% y 6,5%) no mostró diferencias significativas. La ausencia de diferencias en el sexo de los pacientes con carcinomas menores de 1 cm ha sido publicada también por otros autores,^{103,105,119} diversos estudios^{91,104,154} han encontrado incluso un predominio de microcarcinomas en varones, mientras que una publicación¹²⁰ mostró un predominio significativo en mujeres. Nuestros datos en relación con el sexo (y la edad) indican que el PMiC sería una neoplasia diferente del CPT clínico; específicamente, la ausencia de un predominio de PMiC en mujeres concuerda con la hipótesis expuesta por Fink et al⁹¹ de que en el cáncer tiroideo la iniciación de la carcinogénesis no es sexualmente dimórfica, mientras que los promotores del crecimiento tumoral sí lo serían. En nuestra opinión, la prevalencia del PMiC reflejaría en cáncer tiroideo asociado a mutaciones genéticas, de los cuales, solo un menor porcentaje, estimulado en su crecimiento por diferentes promotores, quizás hormonales, se transformaría en CPT clínicamente relevante. La expresión de receptores hormonales de estrógenos y progesterona en el CPT^{173,174,175}, y la descripción reciente de una asociación entre la expresión de receptores de estrógenos-alfa y mayor agresividad del PMiC apoyan esta hipótesis¹⁵⁹.

Más del 70% de los PMiC y PMiT se diagnosticaron en pacientes eutiroideos, un 19,4% en hipertiroideos, un 3,7% en hipotiroideos, y un 4,2% asociados a hiperparatiroidismo.

El diámetro medio de los PMiC fue de 0,33 cm (mediana: 0,2; rango: 0,04-1 cm) y no mostró diferencias significativas con el grupo de PMiT (media: 0,33 cm; mediana: 0,3 cm; rango: 0,03-1 cm), con el 69,6% de los PMiC menores de 0,5 cm. En 41,4% de los casos el PMiC era multifocal y en el 18,3% bilateral. El 89,5% de los casos de PMiC, y por definición, el 100% de los PMiT estaban en estadio I. Del total de PMiC examinados, se estableció el subtipo histológico en el 42,9% de los casos, con un predominio de la variante folicular (29,3%), seguido por el microcarcinoma papilar clásico (11,5%), la variante sólida (1,6%), la variante oncocítica (1,6%), la variante cribiforme-morular (1,05%), la variante de células altas (1,05%), y un caso (1,05%) de la variante de células columnares. Al considerar los PMiT, el predominio de estos subtipos se mantuvo respectivamente en un 22,3% de casos de la variante folicular y un 9,7% del CPT clásico. El mayor porcentaje de casos de la variante folicular en relación con los CPT clínicos ya había sido reconocido previamente²², y sugiere que estos tumores “diminutos” representarían carcinomas “in situ”.

Aunque el 14,3% de los PMiC tenían metástasis ganglionares cervicales en el momento del diagnóstico, tras un seguimiento medio de 83,6 meses (rango: 48-146), sólo 2 (1,05%) pacientes fallecieron a causa del tumor; estos 2 pacientes ya tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, en ambos casos con tumores multifocales y en uno de ellos se trataba de la

variante de células columnares. La variante de células columnares del CPT es sobradamente reconocida como una forma agresiva de CPT^{22,43,44,45}, y por ello ha sido considerada criterio de exclusión de PMiT en la “*Porto Proposal*”¹⁰⁰. En el grupo de los PMiT el tratamiento fue menos agresivo que en el PMiC, con un porcentaje de tiroidectomías totales (62,1% versus 77%) y de ablación con yodo radiactivo (4,9% versus 39,3%); estas diferencias son todavía más obvias al comparar los casos de PMiT con el grupo de PMiC no-PMiT (Tabla IV). A pesar del tratamiento menos agresivo, todos los pacientes con PMiT estaban vivos y bien sin metástasis ganglionares ni a distancia al final de dicho seguimiento. Podemos por tanto concluir, que nuestros datos confirman la validez de la “*Porto proposal*” y la utilidad del concepto de microtumor papilar para evitar tratamientos innecesarios, minimizar el estrés psicológico generado por el diagnóstico de carcinoma y posibilitar el mantenimiento de una póliza de seguro de vida.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

1. El microcarcinoma papilar de tiroides (PMiC) es un tumor frecuente en nuestro medio que apareció en el 11,7% de 1628 piezas de tiroidectomía total o parcial realizadas por procesos benignos y malignos extirpadas entre enero de 2000 y junio de 2008. Esta neoplasia afecta con igual frecuencia a mujeres (11,9 %) que a hombres (10,9%), suele ser un hallazgo casual (94,3%) en pacientes eutiroideos (77%), excepcionalmente da metástasis ganglionares linfáticas (7,3%) o a distancia (1,04%) y generalmente no afecta a la supervivencia.
2. El microtumor papilar de tiroides (PMiT) aparece en el 6,3% de todas las tiroidectomías realizadas en nuestro medio. Esta neoplasia afecta con igual frecuencia a mujeres (6,5%) que a hombres (5,4%), es por definición un hallazgo casual, que suele encontrarse en pacientes eutiroideos (71,8%), y que no requiere tratamiento adicional tras la tiroidectomía por su comportamiento inocuo desde el punto de vista clínico.
3. La ausencia de diferencias en relación con el sexo de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides y microtumor papilar sugiere que estas neoplasias son biológicamente diferentes del carcinoma papilar clínico.

4. El término microtumor papilar de tiroides de la denominada “*the Porto proposal*” hace referencia a un subgrupo de microcarcinoma papilar que tendría un comportamiento biológico benigno, similar al de las enfermedades tiroideas benignas. Nuestros hallazgos en relación con el microtumor papilar tras un seguimiento de 83,6 (rango 48-146) meses y un tratamiento generalmente menos agresivo que en el carcinoma papilar clínico (hemitiroidectomía en el 37,9% de los casos y ¹³¹I sólo en el 4,9% de los casos), indican que se trata de una neoplasia benigna desde el punto de vista clínico. Nuestros datos confirman la validez de “*the Porto proposal*” y la utilidad del concepto de microtumor papilar para evitar tratamientos innecesarios, minimizar el estrés psicológico generado por el diagnóstico de carcinoma y posibilitar el mantenimiento de una póliza de seguro de vida.

5. La incidencia del microtumor papilar ha aumentado significativamente en los cuatro últimos años del periodo de estudio. Este aumento en la incidencia, que se mantiene en un porcentaje constante, es al menos en parte debido a un incremento en el diagnóstico y podría ser responsable del aumento en el número de carcinomas papilares.

Bibliografía

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Wharton T. Adenographia (Translated from the Latin by Stephen Freer). Oxford: Clarendon Press, 1996.
2. Nikiforof YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds.). Diagnostic surgical pathology and molecular genetics of the thyroid. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
3. Brunicardi F (ed.). Schwartz Principios de cirugía. 8ª ed. México: McGraw-Hill, 2005.
4. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. Endocrinología y Metabolismo. México: McGraw-Hill, 1983.
5. Kameda Y, Nishimaki T, Miura M, Jiang SX, Guillemot F. Mash1 regulates the development of C cells in mouse thyroid glands. *Dev Dyn* 2007;236:262-70.
6. Rouvière H, Delmas A (eds.). Anatomía humana: Descriptiva, Topográfica y Funcional. 11ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson, 2005.
7. Townsend CM (ed.). Sabiston Tratado de Patología quirúrgica. 16ª ed. México: McGraw-Hill, 2003.
8. Young B, Heath JW (eds.). Wheater's Histología funcional. 4ª ed. Churchill Livingstone, 2000.
9. Brown RA, Al-Moussa M, Beck J. Histometry of normal thyroid in man. *J Clin Pathol* 1986;39:475-82.
10. Balibrea J (ed.). Patología quirúrgica. Madrid: Marbán, 2002.
11. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds.). Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México: McGraw-Hill, 2008.

12. Henry MM, Thompson JN. Cirugía Clínica. Barcelona: Masson, 2005.
13. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1999.
14. Campillo-Soto A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, Soria-Aledo V, Giménez-Bascuñana A, Miquel Perelló J, Aguayo-Albasini JL. Utilidad de la biopsia intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo. *Cir Esp* 2006;79:176-9.
15. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
16. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. Manual de Oncología Clínica. 5ª ed. Barcelona: Doyma, 1992.
17. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006.
18. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, Kuchinskaya E, Agate L, Shavrova E, Astachova L, Chiovato L, Pinchera A. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 1998;352:763-6.

19. Lips CJ, Landsvater RM, Höppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM, van Gils AP, de Wit MJ, Zewald RA, Berends MJ, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828-35.
20. Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, Sweet JD, Thompson NW. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? *Surgery* 1995;118:257-63; discussion 263-4.
21. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105-13.
22. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds.). *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004.
23. Mazzaferri EL. Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 1991;66:105-11.
24. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH (eds.). *Histological typing of thyroid tumors. WHO International Histological Classification of Tumors, 2nd ed.* Berlin: Springer-Verlag, 1988.
25. Khoo ML, Bealsey NJ, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1814-18.

26. Khoo ML, Freeman JL, Witterick IJ, Irish JC, Rotstein LE, Gullane PJ, Asa SL. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:253-7.
27. Khoo ML, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1810-3.
28. Hay ID. Nodal metastases from papillary thyroid carcinoma. *Lancet* 1986;2:1283.
29. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Vinagre J, Soares P. Molecular pathology of thyroid tumors: diagnostic and prognostic relevance. *Int J Surg Pathol* 2010;18(3 Suppl):209S-212S.
30. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991;22:1195-205.
31. Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, Livolsi VA. Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. *Endocr Pract* 2010;16:952-9.
32. Ivanova R, Soares P, Castro P, Sobrinho-Simões M. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Arch* 2002;440:418-24.

33. Chan JKC. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:16-8.
34. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to “overdiagnose” the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:19-21.
35. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Ito M, Rosai J, Sidorov Y, Thomas GA. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:181-3.
36. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, Garcia-Rostan G, Oliveira MC. Hürthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol* 2005;13:29-35.
37. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992;16:669-74; discussion 774-5.
38. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simões M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92:1892-8.

39. Ludvíková M, Ryska A, Korabecná M, Rydlová M, Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology* 2001;39:17-24.
40. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol* 2005;16:331-48.
41. Ostrowski ML, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996;20:964-74.
42. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48-56.
43. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986;85:77-80.
44. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82:740-53.
45. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:739-49.

46. Akslen LA, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar-cell features. *Am J Clin Pathol* 1990;94:442-5.
47. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid* 2008;18:847-52.
48. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005;115:94-101.
49. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 2010;23:1269-78.
50. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma--cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol* 2010;38:890-6.
51. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, Ruíz-Ponte C, Soares P, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 2009;131:134-42.

52. Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Loidi L, Suarez-Peñaranda J, Baltar J, Sobrinho-Simoes M. Somatic but not germline mutation of the APC gene in a case of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115:486-93.
53. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, Sano T. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol* 2003;199:58-67.
54. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Asa SL, Bapat BV. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-35.
55. Schuetze D, Hoschar AP, Seethala RR, Assaad A, Zhang X, Hunt JL. The T1799A BRAF mutation is absent in cribriform-morular variant of papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:803-5.
56. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58:685-9.
57. Naganuma H, Iwama N, Nakamura Y, Ohtani N, Ohtani H, Takaya K, Sakai N. Papillary carcinoma of the thyroid gland forming a myofibroblastic nodular tumor: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2002;52:54-8.

58. Leal II, Carneiro FP, Basílio-de-Oliveira CA, Magalhães AV, Barbosa TW, da Silva FP, de Castro Montenegro FS. Papillary carcinoma with nodular fasciitis-like stroma--a case report in pregnancy. *Diagn Cytopathol* 2008;36:139-41.
59. Ashfaq R, Vuitch F, Delgado R, Albores-Saavedra J. Papillary and follicular thyroid carcinomas with an insular component. *Cancer* 1994;73:416-23.
60. Albores-Saavedra J, Housini I, Vuitch F, Snyder WH 3rd. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. *Cancer* 1997;80:1110-6.
61. Rufini V, Salvatori M, Fadda G, Pinnarelli L, Castaldi P, Maussier ML, Galli G. Thyroid carcinomas with a variable insular component: prognostic significance of histopathologic patterns. *Cancer* 2007;110:1209-17.
62. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-28.
63. Woenckhaus C, Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Abdulkader I, Reyes-Santías R, Sobrinho-Simões M. Spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2004;45:424-7.
64. Cameselle Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. Problemas en el diagnóstico y controversias. *Rev Esp Patol* 2003;36:373-82.
65. Ruíz-García J, Ruíz de Almodóvar JM, Olea N, Pedraza V. Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991;32:395-8.

66. Zafón C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr* 2009;56:176-86.
67. Mitsutake N, Knauf JA, Mitsutake S, Mesa C Jr, Zhang L, Fagin JA. Conditional BRAFV600E expression induces DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells. *Cancer Res* 2005;65:2465-73.
68. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
69. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, Yamashita S. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4393-7.
70. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003;22:4578-80.
71. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res* 2003;63:4561-7.

72. Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, Romei C, Cirello V, Cavaliere A, Faviana P, Mannavola D, Moretti S, Rossi S, Sculli M, Bottici V, Beck-Peccoz P, Pacini F, Pinchera A, Santeusano F, Elisei R. Correlation between B-RAF V600E mutation and clinic-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:455-64.
73. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62.
74. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP, Sidransky D, Westra WH. Mutational analysis of BRAF in the fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res* 2004;10:2761-5.
75. Thyroid. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87-96.
76. Edis AJ. Surgical treatment for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1977;57:533-42.
77. Lundgren CI, Dickman PW, Zedenius J, Hall P. Are possible risk factors for differentiated thyroid cancer of prognostic importance? *Thyroid* 2006;16:659-66.
78. Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpção LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003;200:85-91.

79. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, Dickey RA, Duick DS, Garber JR, Hay ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA; Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
80. Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:407-14.
81. Ward LS, Morari EC, Leite JL, Bufalo NE, Guilhen AC, Araujo PP, Tincani AJ, Assumpção LV, Matos PS. Identifying a risk profile for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:713-22.
82. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104:954-62.
83. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133:419-25.
84. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
85. Staunton MD. Thyroid cancer: a multivariate analysis on influence of treatment on long-term survival. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:613-21.

86. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164:671-6.
87. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:115-39.
88. Rodríguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, Aranda F. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg* 1997;163:255-9.
89. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-61.
90. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg* 1994;219:587-93; discussion 593-5.
91. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 1996;9:816-20.
92. Burman KD. Micropapillary thyroid cancer: should we aspirate all nodules regardless of size? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2043-6.
93. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce EN, Braverman LE, Degli Uberti EC. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2171-8.

94. Chan EK, Sepkovic DW, Yoo Bowne HJ, Yu GP, Schantz SP. A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:893-900.
95. Ward LS, Assumpção LV. The impact of gender in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:752; author reply 752-3.
96. Vivacqua A, Bonofiglio D, Albanito L, Madeo A, Rago V, Carpino A, Musti AM, Picard D, Andò S, Maggiolini M. 17beta-estradiol, genistein, and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through the G protein-coupled receptor GPR30. *Mol Pharmacol* 2006;70:1414-23.
97. Piersanti M, Ezzat S, Asa SL. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol* 2003;14:183-91.
98. Choi YJ, Park YL, Koh JH. Prevalence of thyroid cancer at a medical screening center: pathological features of screen-detected thyroid carcinomas. *Yonsei Med J* 2008;49:748-56.
99. Lee J, Rhee Y, Lee S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC, Kim SI, Park CS, Lim SK. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients. *Endocr J* 2006;53:627-32.
100. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simões M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003;11:249-51.
101. Asioli S, Odasso C, Macrì L, Palestini N, Bussolati G. Merits of the PMiT (papillary microtumor) terminology in the definition of a subset of incidental papillary microcarcinomas of the thyroid. *Int J Surg Pathol* 2009;17:378-83.

102. Fardella C, Jiménez M, González H, León A, Goñi I, Cruz F, Solar A, Torres J, Mosso L, González G, Rodríguez JA, Campusano C, López JM, Arteaga E. Características de presentación del microcarcinoma papilar de tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años. *Rev Med Chil* 2005;133:1305-10.
103. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;65:1773-9.
104. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
105. Martínez-Tello FJ, Martínez-Cabruja R, Fernández-Martín J, Lasso-Oria C, Ballestín-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993;71:4022-9.
106. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, Lippi F, Grasso L, Basolo F, Bevilacqua G, Miccoli P, Di Coscio G, Vitti P, Pacini F, Pinchera A. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1516-27.
107. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999;46:209-16.

108. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998;22:731-7.
109. Zafón C, Baena JA, Castellví J, Obiols G, Monroy G, Mesa J. Differences in the Form of Presentation between Papillary Microcarcinomas and Papillary Carcinomas of Larger Size. *J Thyroid Res* 2010;2011:639156.
110. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3710-2.
111. Hubert JP Jr, Kiernan PD, Beahrs OH, McConahey WM, Woolner LB. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 1980;115:394-8.
112. Corrales Hernández JJ, Martín Iglesias D, Gómez Alfonso FJ. Microcarcinoma papilar de tiroides. ¿Es necesario el tratamiento con ¹³¹I tras la cirugía? Argumentos a favor. *Endocrinol Nutr* 2006;56:390-8.
113. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2010. Disponible en www.jnccn.org.
114. Rosário PW, Fagundes TA, Purisch S. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:855-60.

115. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1043-8.
116. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology, Third Series, Fascicle 5*, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992, pp 96-100.
117. Hazard JB, Crile G Jr, Dempsey WS. Nonencapsulated sclerosing tumors of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9:1216-31.
118. Klinck GH, Winship T. Occult sclerosing carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1955;8:701-6.
119. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975;36:1095-9.
120. Sobrinho-Simões MA, Sambade MC, Gonçalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer* 1979;43:1702-6.
121. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. *Cancer* 1981;47:319-23.
122. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In DeGroot LJ (ed.): *Radiation-associated thyroid carcinoma*. Grune & Stratton, New York, 1977, pp 123-135.

123. Sampson RJ. Prevalence and significance of occult thyroid cancer. In DeGroot LJ (ed.): Radiation-associated thyroid carcinoma. Grune & Stratton, New York, 1977, pp 137-153.
124. Patchefsky AS, Keller IB, Mansfield CM. Solitary vertebral column metastasis from occult sclerosing carcinoma of the thyroid gland: report of a case. *Am J Clin Pathol* 1970;53:596-601.
125. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46; discussion 1146-7.
126. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* 2010;148:1147-52; discussion: 1152-3.
127. Wei SF, Gao M, Qian BY, Li YG, Zhang Y, Chen WY, Zheng XQ, Li XL, Yu Y, Cui Y. Analysis of variation trends of thyroid cancer treated in Tianjin Cancer Hospital form 1954 to 2009. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2011;33:613-5.
128. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, Mitchell D. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:899-906.
129. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantiñán B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in Northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:333-40.

130. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:292-306.
131. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Rocha AS, Trovisco V, Castro P, Preto A, Lima J, Soares P. Intragenic mutations in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:333-62,viii.
132. Tanriover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, Gündogmus UN. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev* 2011;20:308-12.
133. Zhou YL, Gao EL, Zhang W, Yang H, Guo GL, Zhang XH, Wang OC. Factors predictive of papillary thyroid microcarcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2012;10:67.
134. Devore J, Peck R. *Statistics. The exploration and Analysis of Data*. 2nd ed. California: Duxbury Press, 1993.
135. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Boston: Brooks/Cole, 2010.
136. Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jun 14. doi: 10.3322/caac.21149.
137. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002;12:141-9.
138. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.

139. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P; le réseau FRANCIM. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71:95-101.
140. Ceresini G, Corcione L, Michiara M, Sgargi P, Teresi G, Gilli A, Usberti E, Silini E, Ceda GP. Thyroid cancer incidence by histological type and relate variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer* 2012. doi: 10.1002/cncr.27591.
141. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177:1357-61.
142. Lund E, Galanti MR. Incidence of thyroid cancer in Scandinavia following fallout from atomic bomb testing: an analysis of birth cohorts. *Cancer Causes Control* 1999;10:181-7.
143. Mangano JJ. Geographic variation in U.S. thyroid cancer incidence and a cluster near nuclear reactors in New Jersey, New York, and Pennsylvania. *Int J Health Serv* 2009;39:643-61.
144. Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:75-81.
145. Cameselle-Teijeiro J. The pathologist's role in familial nonmedullary thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2010;18(3 Suppl):194S-200S.
146. Prazeres H, Torres J, Soares P, Sobrinho-Simões M. The familial counterparts of follicular cell--derived thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2010;18:233-42.

147. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simões M, Bussolati G, Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256-64.
148. Máximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simões M. The biology and the genetics of Hürthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer* 2012 Apr 18. doi: 10.1530/ERC-11-0354.
149. Patel SG, Escrig M, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Management of well-differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. *J Surg Oncol* 2002;79:134-9; discussion 140-1.
150. Kwon JK, Lee SM, Lee HM, Lee JC. Papillary thyroid carcinoma arising from a primary thyroglossal duct cyst with cervical node metastases. *Thyroid* 2012;22:330-1.
151. Şıklar Z, Berberoğlu M, Yağmurlu A, Hacıhamdioğlu B, Erdeve SS, Fitöz S, Kır M, Öçal G. Synchronous occurrence of papillary carcinoma in the thyroid gland and thyroglossal duct in an adolescent with congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:30-3.
152. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011;24:1545-52.

153. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, Krotla G, Koperek O, Birner P. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-- further evidence of a very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3430-6.
154. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001;12:23-31.
155. Min HS, Choe G, Kim SW, Park YJ, Park do J, Youn YK, Park SH, Cho BY, Park SY. S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Mod Pathol* 2008;21:748-55.
156. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology* 2011;58:919-24.
157. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, Máximo V, Botelho T, Moreira S, Meireles AM, Magalhães J, Abrosimov A, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 2005;446:589-95.
158. Trimboli P. [The thyroid papillary microcarcinoma, a frequent scenario with a not well known biological behaviour]. *Recenti Prog Med* 2009;100:1-3.

159. Magri F, Capelli V, Rotondi M, Leporati P, La Manna L, Ruggiero R, Malovini A, Bellazzi R, Villani L, Chiovato L. Expression of estrogen and androgen receptors in differentiated thyroid cancer: an additional criterion to assess the patient's risk. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:463-471.
160. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, Bouchardy C. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14:13-7.
161. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
162. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, Cirilli C, Zanetti R, Vercelli M, Ferretti S, Stracci F, De Lisi V, Busco S, Tagliabue G, Budroni M, Tumino R, Giacomin A, Franceschi S; AIRTUM Working Group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011;22:957-63.
163. Fortner JG, George PA, Sternberg SS. Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster. *Endocrinology* 1960;6:364-76.
164. Schaller RT Jr, Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer* 1966;19:1063-80.
165. Harach HR, Escalante D A, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr. Pathol* 2002;13:175-181.

166. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kato R, Adachi M, Inoue S, Kato S, Nakayama I. Effects of dietary iodine on chemical induction of thyroid carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:705-12.
167. Santiago MI, Fernández S, Ríos M, Fluiters E, Hervada X, Iglesias T. Excreción urinaria de yodo en escolares de Galicia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:498-505.
168. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, Tan C, Sklar C. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003;97:2397-403.
169. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
170. Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* 2006;60:67-9.
171. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. *World J Surg* 2009;33:2567-71.
172. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Hum Pathol* 1988;19:689-96.
173. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Fedorowicz A, Pach D. Factors connected with the female sex seem to play an important role in differentiated thyroid cancer. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:961-5.

174. Kumar A, Klinge CM, Goldstein RE. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors alpha and beta. *Int J Oncol* 2010;36:1067-80.
175. Rajoria S, Suriano R, George AL, Shanmugam A, Jussim C, Shin EJ, Moscatello AL, Geliebter J, Carpi A, Tiwari RK. Estrogen activity as a preventive and therapeutic target in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2012;66:151-8.

Índice de abreviaturas, figuras y tablas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACTH: *Adrenocorticotropic hormone* (hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina).
- AMPc: adenosín monofosfato cíclico.
- BMN: bocio multinodular.
- CMTF: carcinoma medular de tiroides familiar.
- CPT: carcinoma papilar de tiroides.
- DNA: *Deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico).
- DIT: diiodotirosina.
- ET: *encapsulated tumors* (tumores encapsulados).
- FAP: poliposis adenomatosa familiar.
- FSN: *fibrosclerotic nodules* (nódulos fibroescleróticos).
- GTP: guanosina trifosfato.
- IRM: imagen por resonancia magnética.
- MEN: *multiple endocrine neoplasia* (neoplasia endocrina múltiple).
- MIT: monoiodotirosina.
- NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.
- NEST: *nonencapsulated sclerosing tumors* (tumores esclerosantes no encapsulados).
- NIS: *sodium-iodide symporter*, bomba de yoduro. TBG: *thyroxine-binding globuline* (globulina fijadora de tiroxina).
- NST: *nonsclerosing tumors* (tumores no esclerosantes).
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PAAF: biopsia por punción aspiración con aguja fina.
- PET: tomografía por emisión de positrones.

- PMiC: *papillary microcarcinoma of the thyroid* (microcarcinoma papilar de tiroides).
- PMiC no-PMiT: microcarcinoma papilar de tiroides que no cumple los criterios para ser considerado microtumor según “*the Porto proposal*”.
- PMiT: *papillary microtumor of the thyroid* (microtumor papilar de tiroides).
- RTK: receptores con actividad tirosincinasa.
- SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
- TBPA: *thyroxine-binding prealbumin* (transtiretina o prealbúmina fijadora de tiroxina).
- TC: tomografía computerizada.
- Tg: tiroglobulina.
- TRH: hormona liberadora de la tiotropina.
- TR α y TR β : receptores de hormona tiroidea alfa y beta.
- TSH: hormona estimulante de la tiroides.
- TTF-1: factor de transcripción tiroideo 1.
- T3: triyodotironina.
- T4: tiroxina o tetrayodotironina.
- WHO: *World Health Organization* (OMS: Organización Mundial de la Salud).

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Gammagrafía tiroidea	37
- Figura 2: Ecografía tiroidea	37
- Figura3: Adenoma folicular	39
- Figura 4: Carcinoma papilar	42
- Figura 5: Carcinoma folicular	53
- Figura 6: Carcinoma medular	55
- Figura 7: Carcinoma pobremente diferenciado (insular)	55
- Figura 8: Carcinoma indiferenciado (anaplásico)	56
- Figura 9: Vía de señalización de MAPK	63
- Figura 10: Microcarcinoma papilar	83
- Figura 11: Formularios de recogida de datos	118
- Figura 12: Porcentaje de CPT/tiroidectomías	135
- Figura 13: Porcentaje de PMiC/CPT	135
- Figura 14: Porcentaje de PMiT/CPT	136
- Figura 15: Porcentaje de PMiT/tiroidectomías	136
- Figura 16: Relación varones/mujeres en PMiC	137
- Figura 17: Sexo de pacientes con PMiC en relación con tiroidectomías	137
- Figura 18: Edad del grupo PMiC	138
- Figura 19: Diferencia de edad varones/mujeres con PMiC	139
- Figura 20: Antecedentes familiares de PMiC	140
- Figura 21: Indicaciones quirúrgicas de PMiC	141
- Figura 22: PAAF de PMiC	141
- Figura 23: Diagnóstico citológico de PMiC	142
- Figura 24: Función tiroidea de pacientes con PMiC	143
- Figura 25: Alteraciones paratiroideas en pacientes con PmiC	143
- Figura 26: TC en pacientes con PMiC	144
- Figura 27: Gammagrafía en pacientes con PMiC	144
- Figura 28: Ecografía en pacientes con PMiC	145
- Figura 29: Localización de PMiC	146

- Figura 30: Tamaño de PMiC	147
- Figura 31: Subtipo histológico de PMiC	148
- Figura 32: Invasión vascular y capsular de PMiC	149
- Figura 33: Afectación de margen quirúrgico de PMiC	150
- Figura 34: Estadio tumoral T de PMiC	150
- Figura 35: Metástasis ganglionar y a distancia de PMiC	151
- Figura 36: Estadio tumoral TNM de PMiC	152
- Figura 37: Hospitalización de pacientes con PMiC	153
- Figura 38: Servicio de origen de pacientes con PMiC	155
- Figura 39: Intervención quirúrgica de pacientes con PMiC	155
- Figura 40: Vaciamiento cervical de pacientes con PMiC	156
- Figura 41: Tratamiento postoperatorio de pacientes con PMiC	156
- Figura 42: Ablación con yodo radiactivo en pacientes con PMiC	157
- Figura 43: Complicaciones en pacientes con PMiC	158
- Figura 44: Recidiva ganglionar en pacientes con PMiC	158
- Figura 45: Exitus en pacientes con PMiC	159
- Figura 46: Incidencia anual en pacientes con PMiC	160
- Figura 47: Porcentaje de PMiT/tiroidectomías, CPT, PMiC	163
- Figura 48: Relación varones/mujeres en PMiT	164
- Figura 49: Sexo de pacientes con PMiT en relación con tiroidectomías	164
- Figura 50: Edad del grupo PMiT	165
- Figura 51: Antecedentes familiares de PMiT	166
- Figura 52: Indicaciones quirúrgicas de PMiT	166
- Figura 53: PAAF de PMiT	167
- Figura 54: Diagnóstico citológico de PMiT	167
- Figura 55: Función tiroidea de pacientes con PMiT	168
- Figura 56: Alteraciones paratiroideas en pacientes con PMiT	168
- Figura 57: TC en pacientes con PMiT	169
- Figura 58: Gammagrafía en pacientes con PMiT	169
- Figura 59: Ecografía en pacientes con PMiT	170
- Figura 60: Localización de PMiT	171
- Figura 61: Tamaño de PMiT	172
- Figura 62: Microcarcinoma papilar	173

- Figura 63: Subtipo histológico de PMiT	174
- Figura 64: Afectación de margen quirúrgico de PMiT	175
- Figura 65: Hospitalización de pacientes con PMiT	176
- Figura 66: Servicio de origen de pacientes con PMiT	177
- Figura 67: Intervención quirúrgica de pacientes con PMiT	178
- Figura 68: Tratamiento postoperatorio de pacientes con PMiT	178
- Figura 69: Ablación con yodo radiactivo en pacientes con PMiT	179
- Figura 70: Complicaciones en pacientes con PMiT	180
- Figura 71: Incidencia anual en pacientes con PMiT	181
- Figura 72: Porcentaje de PMiC no-PMiT/CPT, PMiC	183
- Figura 73: Multifocalidad de PMiC no-PMiT	184
- Figura 74: Multifocalidad y tamaño de PMiC no-PMiT	184
- Figura 75: Relación varones/mujeres en PMiC no-PMiT	185
- Figura 76: Edad del grupo PMiC no-PMiT	186
- Figura 77: Antecedentes familiares de PMiC no-PMiT	186
- Figura 78: Indicaciones quirúrgicas de PMiC no-PMiT	187
- Figura 79: PAAF de PMiC no-PMiT	188
- Figura 80: Diagnóstico citológico de PMiC no-PMiT	189
- Figura 81: Función tiroidea de pacientes con PMiC no-PMiT	189
- Figura 82: Alteraciones paratiroideas en pacientes con PMiC no-PMiT	190
- Figura 83: TC en pacientes con PMiC no-PMiT	190
- Figura 84: Gammagrafía en pacientes con PMiC no-PMiT	191
- Figura 85: Ecografía en pacientes con PMiC no-PMiT	192
- Figura 86: Localización de PMiC no-PMiT	193
- Figura 87: Número de PMiC en la pieza	193
- Figura 88: Tamaño de PMiC no-PMiT	194
- Figura 89: Subtipo histológico de PMiC no-PMiT	195
- Figura 90: Invasión vascular y capsular de PMiC no-PMiT	196
- Figura 91: Afectación de margen quirúrgico de PMiC no-PMiT	196
- Figura 92: Estadio tumoral T de PMiC no-PMiT	197
- Figura 93: Metástasis ganglionar y a distancia de PMiC no-PMiT	197
- Figura 94: Estadio tumoral TNM de PMiC no-PMiT	198
- Figura 95: Hospitalización de pacientes con PMiC no-PMiT	199

- Figura 96: Servicio de origen de pacientes con PMiC no-PMiT	201
- Figura 97: Intervención quirúrgica de pacientes con PMiC no-PMiT	201
- Figura 98: Vaciamiento cervical de pacientes con PMiC no-PMiT	202
- Figura 99: Tratamiento postoperatorio de pacientes con PMiC no-PMiT	202
- Figura 100: Ablación con yodo en pacientes con PMiC no-PMiT	203
- Figura 101: Complicaciones en pacientes con PMiC no-PMiT	204
- Figura 102: Recidiva ganglionar en pacientes con PMiC no-PMiT	204
- Figura 103: Exitus en pacientes con PMiC no-PMiT	205
- Figura 104: Incidencia anual en pacientes con PMiC no-PMiT	206
- Figura 105: Edad del grupo PMiC no-PMiT versus PMiT	207
- Figura 106: Indicaciones quirúrgicas de PMiC no-PMiT versus PMiT	209
- Figura 107: Diagnóstico citológico de PMiC no-PMiT versus PMiT	210
- Figura 108: Localización de PMiC no-PMiT versus PMiT	211
- Figura 109: Tamaño de PMiC no-PMiT versus PMiT	212
- Figura 110: Relación tamaño y edad de PMiC no-PMiT	212
- Figura 111: Relación edad-subtipo histológico de PMiC no-PMiT	213
- Figura 112: Relación tamaño-subtipo histológico de PMiC no-PMiT	213
- Figura 113: Intervención quirúrgica de PMiC no-PMiT versus PMiT	215
- Figura 114: Ablación con yodo en PMiC no-PMiT versus PMiT	216

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla I: Clasificación histológica de tumores tiroideos de la OMS	38
- Tabla II: Subtipos histopatológicos de carcinoma papilar (OMS, 2004)	42
- Tabla III: Incidencia anual de carcinoma tiroideo, CPT, PMiC y PMiT	161
- Tabla IV: Características de PMiC, PMiC no-PMiT y PMiT	218