



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Diferencias Pronósticas entre el Microcarcinoma Papilar de  
Tiroides Familiar y Esporádico. Estudio Multicéntrico Estratificado  
Nacional Español.

**D. Daniel Cabañó Muñoz**  
**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

Diferencias Pronósticas entre el Microcarcinoma Papilar de Tiroides Familiar y Esporádico. Estudio Multicéntrico Estratificado Nacional Español.

Autor: D. Daniel Cabañó Muñoz

Director/es: D. Antonio Ríos Zambudio, D. José Manuel Rodríguez González y D. José Ruiz Pardo.





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Daniel Cabañó Muñoz

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Diferencias Pronósticas entre el Microcarcinoma Papilar de Tiroides Familiar y Esporádico. Estudio Multicéntrico Estratificado Nacional Español.

y dirigida por,

D./Dña. Antonio Ríos Zambudio

D./Dña. José Manuel Rodríguez González

D./Dña. José Ruiz Pardo

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de septiembre de 2024

Fdo.: Daniel Cabañó Muñoz

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

# Agradecimientos:

Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de manera significativa a la realización de esta tesis doctoral.

- Al **Dr. Antonio Ríos Zambudio**, por su invaluable colaboración, su indispensable aportación y su constante estímulo, que han enriquecido este proyecto y han contribuido a su excelencia académica.
- Al **Dr. José Manuel Rodríguez González**, por sus conocimientos en cirugía endocrina y su apoyo constante en la realización de esta tesis doctoral.
- Al **Dr. José Ruiz Pardo** por su orientación, apoyo y sabiduría impartida a lo largo de este arduo proceso. Sus conocimientos, paciencia y guía han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.
- A mis compañeros de trabajo y a todos aquellos que de una manera u otra han formado parte de este proceso, les estaré eternamente agradecido. Su contribución, ha sido fundamental en la culminación de este trabajo. Sin su colaboración y apoyo, la realización de esta tesis no habría sido posible.
- A los pacientes, la verdadera razón de nuestro trabajo.



A todas las Unidades de Cirugía Endocrina y a los profesionales de las mismas que han colaborado en el proyecto:

- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). Dres. Antonio Ríos Zambudio y José Manuel Rodríguez González.
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela). Dr. José Antonio Puñal Rodríguez.
- Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Dres. Pablo Moreno Lorente y Magaly Argüello Morales.
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Dres. Enrique Mercader Cidoncha y Iñaki Amunategui Prats.
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). Dres. Eduardo Ferrero Herrero, Sonsoles Guadalix Iglesias y José Ignacio Martínez Pueyo.
- Hospital Virgen de la Salud (Toledo). Dres. Miguel Ángel Morlán López y Jara Hernández Gutiérrez.
- Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés). Dres. Javier Martín Ramiro, Victoria Alcaraz Lázaro y Rosa Serrano García.
- Hospital Rey Juan Carlos (Móstoles). Dr. Manuel Durán Poveda.
- Hospital de la Princesa (Madrid). Dr. José Miguel Bravo Lifante.
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). Dres. Daniel Casanova Rituerto y Gonzalo Gutiérrez Fernández.
- Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona). Dra. María Pilar Salvador Egea.
- Hospital de Santa Lucía (Cartagena). Dras. Nuria María Torregrosa y María Dolores Balsalobre.
- Hospital de Basurto (Bilbao). Dra. Amaia Expósito Rodríguez.
- Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo). Dra. Gloria Martínez Fernández.
- Hospital General Universitario de Alicante (Alicante). Dra. Ana María Carrión Tomás.
- Hospital Universitario de Burgos (Burgos). Dr. Oscar Vidal Doce.
- Hospital General Básico Santa Ana (Motril). Dr. Francisco Herrera Fernández
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). Dres. Nuria Muñoz Pérez y Jesús María Villar del Moral.
- Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Dr. Joaquín Gómez Ramírez.
- Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara). Dra. Cristina Sabater Maroto.
- Hospital Povisa (Vigo). Dr. Carlos José Magdalena López.

- Hospital Arnau de Vilanova (Lleida). Dra. Susana Ros López.
- Hospital General Universitario de Albacete (Albacete). Dr. Pedro Cascales Sánchez.
- Hospital General Obispo Polanco (Teruel). Dra. Marta González Pérez

A mis padres, **Agustín y Cristina**, por el inmenso amor, apoyo y sacrificio brindado a lo largo de mi trayectoria académica. Su aliento inquebrantable, comprensión y dedicación han sido mi mayor inspiración y motivación. A ellos les debo mi más profundo agradecimiento por creer en mí y por su inconmensurable apoyo en cada paso de este camino.



# ÍNDICE

*“Si no conozco una cosa, la investigaré”*

Louis Pasteur (1822-1895). Químico y microbiólogo francés.



---

# **1. INTRODUCCIÓN** **21**

## **1.1. GENERALIDADES**

1.1.1. Concepto de microcarcinoma papilar familiar de tiroides	23
1.1.2. Prevalencia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides	24
1.1.3. Etiopatogenia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides	25
1.1.4. Screening del microcarcinoma papilar familiar de tiroides	28
1.1.5. Histopatología del microcarcinoma papilar familiar de tiroides	29
1.1.6. Pronóstico del microcarcinoma papilar familiar de tiroides	31
1.1.6.1. Estadificación	31
1.1.6.2. Riesgo de recurrencia	34
1.1.6.3. Recurrencia	37

## **1.2. DIFERENCIAS ENTRE EL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR Y ESPORÁDICO DE TIROIDES**

1.2.1. Estudios comparativos	38
1.2.2. Diferencias en el manejo terapéutico	38
1.2.2.1. Tratamiento conservador (vigilancia activa).	38
1.2.2.2. Tratamiento quirúrgico (cirugía tiroidea y linfadenectomía)	39
1.2.2.3. Tratamiento adyuvante con radioyodo	42
1.2.3. Diferencias sociopersonales	43

1.2.4. Diferencias histopatológicas	44
1.2.5. Diferencias pronósticas	47
<b>1.3. PROYECTO NACIONAL ESPAÑOL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS SOBRE EL CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES (CPFT - AEC RÍOS)</b>	
1.3.1. Inicio del proyecto	49
1.3.2. Bases del proyecto	49
1.3.3. Primera fase del proyecto CPFT - AEC Ríos	51
1.3.4. Segunda fase del proyecto CPFT - AEC Ríos	53
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>55</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>59</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODO</b>	<b>63</b>
4.1. Tipo de estudio	65
4.2. Población a estudio	65
4.2.1. Definición de población a estudio	65
4.2.2. Criterios de inclusión	66
4.2.3. Criterios de exclusión	66

---

4.3. Estratificación de los grupos	66
4.3.1. Grupo de casos	66
4.3.2. Grupo control	67
4.3.3. Protocolo de recogida de datos	67
4.3.4. Unidades de cirugía endocrina participantes en el proyecto	76
4.3.5. Período de estudio	78
4.3.6. Protocolización de los resultados	78
4.4. Análisis a realizar y variables a estudio	79
4.4.1. Diferencias terapéuticas entre casos y controles	79
4.4.2. Diferencias histopatológicas entre casos y controles	79
4.4.3. Diferencias pronósticas entre casos y controles	81
4.4.3.1. Estadificación	81
4.4.3.2. Riesgo de recurrencia	83
4.4.3.3. Persistencia de la enfermedad	85
4.4.3.4. Recidiva de la enfermedad	85
4.4.3.5. Supervivencia libre de enfermedad	86
4.5. Método estadístico	86
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>87</b>
5.1. Casuística	89
5.2. Estratificación del grupo control	89
5.3. Descripción de los grupos a estudio	99
5.4. Diferencias terapéuticas entre los casos y controles	101

5.5. Diferencias histopatológicas entre casos y controles	103
5.5.1. Multifocalidad	103
5.5.2. Bilateralidad	104
5.5.3. Invasión vascular	104
5.5.4. Extensión extratiroidea	104
5.5.5. Metástasis linfáticas	105
5.5.6. Variantes histológicas	106
5.6. Diferencias pronósticas entre los casos y los controles	107
5.6.1. Estadificación	107
5.6.2. Riesgo de recurrencia	108
5.6.3. Persistencia de la enfermedad	108
5.6.4. Recidiva de la enfermedad	109
5.6.5. Supervivencia libre de enfermedad	109
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>119</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>123</b>

## Abreviaturas:

AEC: Asociación Española de Cirujanos.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AJCE: Asociación Japonesa de Cirugía Endocrina.

ATA: American Thyroid Association.

BMN: bocio multinodular.

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides.

CFT: carcinoma folicular de tiroides.

CPT: carcinoma papilar de tiroides.

CPET: carcinoma papilar esporádico de tiroides.

CPFT: carcinoma papilar familiar de tiroides.

CNMT: carcinoma no medular de tiroides.

CNMFT: carcinoma no medular familiar de tiroides.

ETA: European Thyroid Association.

I<sup>131</sup>: radioyodo.

mCi: milicurio.

mCPT: microcarcinoma papilar de tiroides.

mCPET: microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.

mCPFT: microcarcinoma papilar familiar de tiroides.

MEN: multiple endocrine neoplasia.

PAAF: punción por aspiración con aguja fina.

PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con TC.

SLAT: Sociedad Latinoamericana de tiroides.

T4l: tiroxina libre.

TC: tomografía computarizada.

Tg: tiroglobulina.

TSH: human thyroid-stimulating hormone o thyrotropin.



# 1. INTRODUCCIÓN

*“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra”.*

Claude Bernard (1813-1878). Fisiólogo francés.



## **1.1. GENERALIDADES.**

### **1.1.1. CONCEPTO DE MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.**

El microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT) se define como el carcinoma papilar de tiroides (CPT) cuyo tamaño es igual o menor de un centímetro <sup>(1)</sup>.

Sin embargo, el concepto de carcinoma papilar familiar de tiroides (CPFT) no está consensuado, habiéndose descrito tres posibles definiciones, todas ellas en ausencia de síndrome genético conocido con afectación tiroidea ni exposición alta a radiación ionizante previamente <sup>(2-11)</sup>. A continuación, se detallan las tres posibles definiciones del CPFT:

- Primera definición: CPT que tiene lugar en 2 o más familiares de primer grado <sup>(2, 3-7)</sup>.
- Segunda definición: CPT que tiene lugar en tres o más familiares de primer grado <sup>(8, 9)</sup>. Así, Charkes ND <sup>(9)</sup> refiere que, en las familias con 2 miembros de primer grado afectados, el 62-69% de los casos serán esporádicos y, en las familias con 3 miembros o más de primer grado afectados, menos del 6% tendrán uno o más casos esporádicos y menos del 0,15% tendrán 2 o más casos esporádicos.
- Tercera definición: existencia de bocio multinodular (BMN) en al menos 3 familiares de primer o segundo grado de un paciente con CPT, debido a la alta prevalencia de patología tiroidea benigna en estas familias <sup>(10, 11)</sup>.

A su vez, el CPFT se encuadra dentro del concepto más genérico de carcinoma no medular familiar de tiroides (CNMFT), que se define como aquel carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) que ocurre en 2 o más familiares de primer grado, fundamentalmente de variante histopatológica papilar (aunque también podría ser folicular) y, además, en ausencia de síndrome genético conocido con afectación tiroidea ni exposición alta a radiación ionizante previamente <sup>(12, 13)</sup>.

Actualmente, la definición más aceptada y utilizada del CPFT es la que incluye familias con 2 o más miembros de primer grado afectados, siempre en ausencia de síndrome genético conocido con afectación tiroidea ni exposición alta a radiación ionizante previamente <sup>(3-7)</sup>.

### **1.1.2. PREVALENCIA DEL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.**

La prevalencia del mCPT, tanto en su forma esporádica como familiar, se ha incrementado en la última década <sup>(14-16)</sup>. Este incremento se ha debido principalmente a dos aspectos. En primer lugar, dicha prevalencia se ha incrementado debido a la mejora de las técnicas de imagen, sobre todo a la ecografía cervical de alta resolución <sup>(17)</sup>. En segundo lugar, este incremento también ha sido debido al aumento de los casos incidentales <sup>(18)</sup>, principalmente en pacientes intervenidos por enfermedades tiroideas presumiblemente benignas <sup>(19)</sup>.

En líneas generales, cuando se analiza la prevalencia del CPFT respecto al total de CPT, en la mayoría de las series se sitúa en torno al 5-15% <sup>(20-23)</sup>.

Del mismo modo, cuando se analiza la prevalencia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides (mCPFT) respecto a total de mCPT, esta oscila entre el 5,9% y el 16,9% <sup>(24, 25, 26, 27, 28)</sup>, tal y como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Prevalencia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides respecto al total de microcarcinomas papilares de tiroides.

Estudio	Año	Prevalencia del mCPFT respecto al mCPT
Lupoli et al. <sup>(24)</sup>	1999	5,9% (n = 7 / 119)
Lee YM et al. <sup>(25)</sup>	2014	8,7% (n = 27 / 275)
Sung TY et al. <sup>(26)</sup>	2015	16,9% (n = 94 / 556)
Lee CR et al. <sup>(27)</sup>	2017	6,3% (n = 133 / 2103)
Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>	2019	14,7% (n = 43 / 291)

Por último, cuando se estudia la prevalencia en el mCPFT respecto al total de CPFT, la prevalencia oscila entre el 23,9% y el 58,3% <sup>(25, 26, 29)</sup>, tal y como puede observarse en la tabla 2.

**Tabla 2.** Prevalencia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides respecto al total de carcinomas papilares familiares de tiroides.

Estudio	Año	Prevalencia del mCPFT respecto al CPFT
Lee YM et al. <sup>(25)</sup>	2014	23,9% (n = 27 / 113)
Sung TY et al. <sup>(26)</sup>	2015	39,5% (n = 94 / 238)
Cao J et al. <sup>(26)</sup>	2016	58,3% (n = 217 / 372)

### 1.1.3. ETIOPATOGENIA DEL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.

El CPFT es una enfermedad genética en la que no se conocen exactamente los genes implicados en su desarrollo. A diferencia de lo observado en ciertas neoplasias tiroideas hereditarias, como el cáncer medular de tiroides, donde se han identificado diversas mutaciones genéticas que influyen en la agresividad del cáncer, en el CPFT no se ha establecido un patrón hereditario definido, ya que tiene base genética poco conocida, compleja y heterogénea, en la que intervienen varios genes y loci con un modelo de herencia monogénico o poligénico <sup>(30-33)</sup>. Así, en las tablas 3 y 4 se resumen los loci

cromosómicos y los genes susceptibles asociados al desarrollo del CNMFT no asociado a síndromes genéticos, datos extraídos de la revisión realizada por Sánchez-Ares M et al. <sup>(30)</sup>.

**Tabla 3.** Regiones cromosómicas asociadas al cáncer no medular familiar de tiroides no asociado a síndromes genéticos <sup>(30)</sup>.

<b>Localización</b>	<b>Nombre y símbolo propuestos</b>	<b>Hallazgos tiroideos</b>
1q21	CPT familiar con neoplasia papilar renal (fPTC/PRN)	BMN, CPT
2q21	Carcinoma de tiroides no medular 3 (NMTC3)	CPT
8p23.1-p22	Neoplasia epitelial de tiroides familiar (FTEN)	CPT
8q24.22	Papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 1 (PTCSC1)	BMN, PTC
14q	Bocio multinodular 1 (MNG1)	BMN, CPT, CFT
14.13.3	Papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3 (PTCSC3)	CPT
19p13.2	Tumor de tiroides con células oxifílicas (TCO)	BMN, CPT, CCH, CFT, nódulos oncocíticos

BMN: bocio multinodular; CCH: carcinoma de células de Hürthle; CFT: carcinoma folicular de tiroides; CPT: carcinoma papilar de tiroides.

**Tabla 4.** Genes susceptibles asociados al cáncer no medular familiar de tiroides no asociado a síndromes genéticos <sup>(30)</sup>.

Gen	Localización	Hallazgos tiroideos
WDR77	1p13.2	CPT
BROX	1q41	CPT
PLEKHG5	1p36.31	CPT
ANXA3	4q21.21	CPT, CCH
SAPCD1	6p21.33	CPT
POT1	7q31.33	BMN, CPT, ACH, CCH
FOXE1/TTF2	9q22.33	CPT, CFT
HABP2	10q25.3	AFT, CPT
SRGAP1	12q14.2	CPT
NTN4	12q22	CPT, CCH
C14orf93/RTFC	14q11.2	CPT
NKX2-1/TTF1	14q13.3	BMN, CPT
SERPINA1	14q32.13	CPT
DUOX2	15q21.1	CPT
MAP2K5	15q23	CPT
SRRM2	16p13.3	CPT
P2RX5	17p13.2	CPT
FKBP10	17q21.2	CPT
NDUFA13	19p13.11	Nódulos oncocíticos CPT (variante de células de Hürthle)
TIMM44	19p13.2	Nódulos oncocíticos, AFT, CPT (incluye variante de células oncocíticas), CCH
NOP53	19q13.33	BMN, CPT, CCH
PLCB1	20p12.3	BMN, CPT
CHEK2	22q12.1	CPT

ACH: adenoma de células de Hürthle; AFT: adenoma folicular de tiroides; BMN: bocio multinodular; CCH: carcinoma de células de Hürthle; CFT: carcinoma folicular de tiroides; CPT: carcinoma papilar de tiroides.

#### **1.1.4. SCREENING DEL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.**

Es aceptado por la mayoría de los grupos la necesidad de programas de screening para realizar un diagnóstico precoz del CPFT en su fase de microcarcinoma. Todo ello, es debido a que la forma familiar del CPT parece tener mayor agresividad y peor pronóstico que la forma esporádica <sup>(34)</sup>.

A pesar de que se han hecho varias campañas de screening por diferentes grupos, no hay consenso en varios aspectos:

1. Edad a partir de la cual debe realizarse el screening a un familiar sin patología tiroidea conocida de un paciente con CPFT. De este modo, Musholt TJ et al. <sup>(35)</sup> sugieren que el screening debería empezar 5-10 años antes que el caso más joven diagnosticado de CPFT en la familia o en familiares mayores de 20 años. Por otro lado, Ríos A et al. <sup>(2)</sup>, recomiendan el inicio del screening a partir de los 11 años en familiares de primer y segundo grado. También, Sadowski SM et al. <sup>(36)</sup>, recomiendan el screening a partir de los 10 años en familiares de primer grado, incluyendo la generación anterior al caso índice.
2. Periodicidad del screening. Algunos autores han propuesto el screening anual en familias con CPFT <sup>(2, 36, 37)</sup>, ya que existe una alta frecuencia de CPT en familiares de primer grado, con una enfermedad más avanzada al diagnóstico y un peor pronóstico <sup>(38)</sup>.
3. Protocolo de screening. En el cribado de un tumor en su fase más inicial, la exploración física podría carecer de utilidad, ya que no permite detectar tumores milimétricos. Sin embargo, es necesario realizar una historia clínica completa y una exploración física adecuada, las cuales generalmente serán normales. Un análisis de la función tiroidea, principalmente con la determinación de tirotrópina (TSH), permite el diagnóstico de alteraciones funcionales tiroideas en su fase subclínica. Además, en los últimos años, la ecografía de alta resolución se ha convertido en la mejor prueba de cribado en la patología tiroidea <sup>(2)</sup>.

Dentro de los programas de screening, hay que destacar los resultados de varios estudios. Así, en el estudio americano de Klubo-Gwiedzinska J et al. <sup>(37)</sup>, se detectaron un 4,7% de pacientes con CDT en familias con 2 miembros de primer grado afectados y un 22,7% de pacientes con CDT en familias con tres miembros de primer grado afectados, motivo por el que recomiendan el screening en familias con tres o más miembros de primer grado afectados. Por otro lado, en el estudio español de Ríos A et al. <sup>(2)</sup>, con el screening se detectaron un 5,5% de pacientes con CPFT en familias con 2 o más miembros de primer grado afectados, sobre todo en estadios tempranos (el 71,4% de los casos en fase de microcarcinoma).

Una vez establecido el diagnóstico de nódulo tiroideo, se procede con la aplicación del protocolo diagnóstico correspondiente de cada centro.

### **1.1.5. HISTOPATOLOGÍA DEL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.**

En cuanto a las características morfológicas macroscópicas y microscópicas que definen el CPT, estas no difieren entre las formas esporádica y familiar <sup>(39-43)</sup>.

Sin embargo, se han descrito diferencias en cuanto a la prevalencia de factores de mayor agresividad del mCPFT respecto al esporádico:

- Multifocalidad. En los estudios realizados hasta la fecha, la multifocalidad es más prevalente en la forma familiar del mCPT que en la esporádica (36,9-50,7% vs. 29,4-38,7%) <sup>(27-29)</sup>.
- Bilateralidad. Comparando en la literatura científica la forma familiar del mCPT con la esporádica, la bilateralidad es también más frecuente en la forma familiar (32,6-44,5% vs. 16,5-26,5%) <sup>(28, 29)</sup>.

- Extensión extratiroidea. En los estudios publicados existe un porcentaje prácticamente similar de extensión extratiroidea en las formas familiar y esporádica del mCPT (5,5-53% vs. 6,9-46,4%) <sup>(27-29)</sup>.
- Metástasis linfáticas. En los dos estudios que comparan la frecuencia de metástasis linfáticas en la forma familiar y esporádica del mCPT, se concluye que existe mayor frecuencia de metástasis linfáticas en la forma familiar del mCPT (30,2% vs. 14,9%) <sup>(28)</sup>, concretamente en el compartimento central (36,2% vs. 24,2%) <sup>(27)</sup>.

Por otro lado, dentro de la forma familiar del CPT, hay dos estudios <sup>(26, 29)</sup> que comparan los factores histopatológicos de mal pronóstico dependiendo del tamaño tumoral, como se ve reflejado en la tabla 5.

**Tabla 5.** Análisis comparativo de las variables histopatológicas del carcinoma papilar familiar de tiroides en función del tamaño (microcarcinoma o no) en los estudios de Sung et al. <sup>(26)</sup> y Cao et al. <sup>(29)</sup>.

	Sung TY et al., 2015 <sup>(26)</sup>		Cao J et al., 2016 <sup>(29)</sup>	
	Retrospectivo, cohortes		Retrospectivo, cohortes	
	mCPFT (n=94)	CPFT (n=144)	mCPFT (n=217)	CPFT (n=155)
<b>Multifocalidad</b>	34%	47,9%*	50,7%	60,6%
<b>Bilateralidad</b>	20,2%	31,3%	40,5%	49%
<b>Invasión capsular</b>	-	-	26,3%	54,2%*
<b>Extensión extratiroidea</b>	37,2%	61,8%*	5,5%	25,2%*
<b>Metástasis linfáticas en el compartimento central</b>	48,9%	60,4%*	-	-

\*: diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

## 1.1.6. PRONÓSTICO DEL MICROCARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES.

### 1.1.6.1. ESTADIFICACIÓN.

Existen múltiples sistemas para estadificar el CPT <sup>(44)</sup>, los cuales se enumeran a continuación:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (**EORTC**).
- Clínica Lahey (Age, Metastases, Extent, Size (**AMES**)).
- Universidad de Chicago (**Clinical Class**).
- Clínica Mayo (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size (**MACIS**)).
- Universidad Estatal de Ohio (**OCU**).
- Noguchi Thyroid Clinic Staging System (**Noguchi**).
- Memorial Sloan Kettering (Grade, Age, Metastases, Extent, Size (**GAMES**)).
- Universidad de Münster (**Münster**).
- National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (**NTCTCS**).
- University of Alabama and M.D. Anderson (**UAB&MDA**).
- **Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca** (Murcia).
- Cancer Institute Hospital in Tokyo (**CIH**).
- **Ankara Oncology Training and Research Hospital** (Ankara).
- AJCC/UICC TNM Staging System (**TNM**).
- Karolinska Hospital and Institute (DNA ploidy, Age, Metastases, Extent, Size (**DAMES**)).
- Universidad de Bergen (Sex, Age, Grade (**SAG**)).
- Clínica Mayo (Age, Grade, Extent, Size (**AGES**)).

Actualmente, la mayoría de los grupos utiliza el sistema de estadificación TNM (Tumor / Nodos / Metastases) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su octava edición (tablas 6-9) <sup>(45, 46)</sup>. De este modo, en cuanto a la categoría T, el mCPFT podría ser T1a, T3b e incluso T4a y T4b en tiroides de gran tamaño con tumores periféricos, tal como se aprecia en la tabla 6.

**Tabla 6.** Descripción de la categoría T del carcinoma papilar de tiroides según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Tumor primario</b>	<b>Descripción</b>
<b><i>T<sub>x</sub></i></b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b><i>T<sub>0</sub></i></b>	No hay evidencia del tumor primario.
<b><i>T<sub>1</sub></i></b>	Tumor $\leq 2$ cm y limitado a la glándula tiroides.
<b><i>T<sub>1a</sub></i></b>	Tumor $\leq 1$ cm y limitado a la glándula tiroides
<b><i>T<sub>1b</sub></i></b>	Tumor $> 1$ cm pero $\leq 2$ cm, y limitado a la glándula tiroides.
<b><i>T<sub>2</sub></i></b>	Tumor $> 2$ cm pero $\leq 4$ cm, y limitado a la glándula tiroides.
<b><i>T<sub>3</sub></i></b>	Tumor $> 4$ cm o extensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos.
<b><i>T<sub>3a</sub></i></b>	Tumor $> 4$ cm.
<b><i>T<sub>3b</sub></i></b>	Extensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos con tumor de cualquier tamaño.
<b><i>T<sub>4</sub></i></b>	Extensión extratiroidea más allá de la musculatura infrahioidea.
<b><i>T<sub>4a</sub></i></b>	Extensión extratiroidea invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
<b><i>T<sub>4b</sub></i></b>	Extensión extratiroidea invadiendo fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos.

Respecto a la categoría N, el mCPFT puede estadificarse en todas sus categorías, como aparece en la tabla 7.

**Tabla 7.** Descripción de la categoría N del carcinoma papilar de tiroides según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Ganglios linfáticos</b>	<b>Descripción</b>
<b><i>Nx</i></b>	No se puede evaluar ganglios linfáticos
<b><i>N0</i></b>	No hay evidencia de metástasis ganglionares
<b><i>N0a</i></b>	Uno o más ganglios confirmados benignos
<b><i>N0b</i></b>	Sin evidencia clínica ni radiológica de afectación ganglionar.
<b><i>N1</i></b>	Metástasis ganglionares.
<b><i>N1a</i></b>	Metástasis en el nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngea o mediastino superior). Unilateral o bilateral.
<b><i>N1b</i></b>	Metástasis unilateral, bilateral o contralateral de los niveles I, II, III, IV, V o retrofaríngeo.

También, el mCPFT, aunque es excepcional, puede diagnosticarse asociado a enfermedad metastásica a distancia, como queda reflejado en la tabla 8.

**Tabla 8.** Descripción de la categoría M del CPT según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Metástasis a distancia</b>	<b>Descripción</b>
<b><i>M0</i></b>	No hay evidencia de metástasis a distancia
<b><i>M1</i></b>	Metástasis a distancia

Debido a la variabilidad de presentación del mCPFT, este puede diagnosticarse en todos los estadios de la enfermedad, siendo los estadios III y IV excepcionalmente raros (tabla 9).

**Tabla 9.** Estadio tumoral del carcinoma papilar de tiroides según la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Edad</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estadio</b>
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M0	<b>I</b>
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>II</b>
≥ 55 años	T1	N0/Nx	M0	<b>I</b>
≥ 55 años	T1	N1	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T2	N0/Nx	M0	<b>I</b>
≥ 55 años	T2	N1	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T3a/T3b	Cualquier N	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T4a	Cualquier N	M0	<b>III</b>
≥ 55 años	T4b	Cualquier N	M0	<b>IVA</b>
≥ 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>IVB</b>

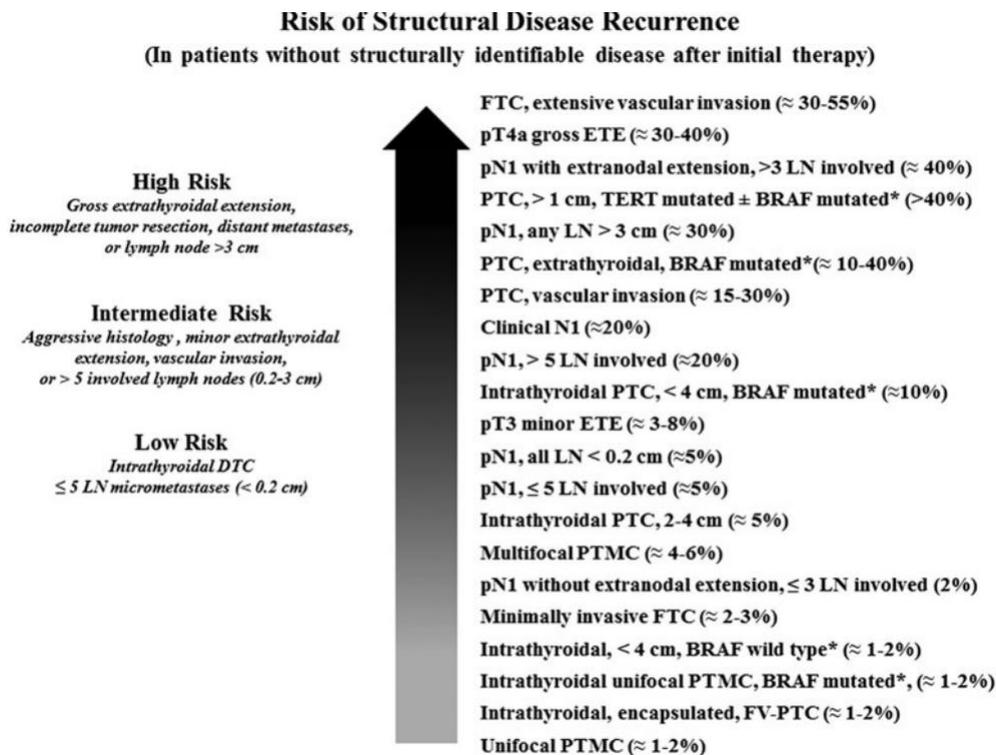
#### 1.1.6.2 RIESGO DE RECURRENCIA.

Se han desarrollado sistemas de clasificación de riesgo de recurrencia para determinar el tratamiento y las pautas de seguimiento de los pacientes con CPT. Actualmente, la clasificación más empleada para valorar el riesgo de recurrencia es la clasificación de la American Thyroid Association (ATA), que clasifica a los pacientes en tres categorías: bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo de recurrencia, tal como queda reflejado en la tabla 10 <sup>(47)</sup>.

**Tabla 10.** Riesgo de recurrencia del carcinoma papilar de tiroides según la American Thyroid Association <sup>(47)</sup>.

<b>Riesgo de recurrencia</b>	<b>Descripción</b>
<b>Bajo</b>	<p>CPT (con una de las siguientes características):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin metástasis local o a distancia.</li> <li>▪ Tumor macroscópico resecado.</li> <li>▪ Sin evidencia de invasión locorregional.</li> <li>▪ El tumor no presenta histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares).</li> <li>▪ Si se administra radioyodo (<math>I^{131}</math>), no hay focos metastásicos fuera del lecho tiroideo en la gammagrafía.</li> <li>▪ Sin invasión vascular.</li> <li>▪ N0 o N1 (<math>\leq 5</math> adenopatías con micrometástasis (<math>&lt; 0,2</math> cm)).</li> </ul> <p>CPT de variante folicular, encapsulado e intratiroideo.            CFT, bien diferenciado, intratiroideo y con invasión capsular.            mCPT intratiroideo, unifocal o multifocal, incluidos mutación BRAF-V600E.</p>
<b>Intermedio</b>	<p>Invasión microscópica de los tejidos peritiroideos.            Foco metastásico en el cuello en la primera gammagrafía tras tratamiento.            Histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares).            CPT con invasión vascular.            N1 (<math>&gt; 5</math> adenopatías metastásicas de 0,2-3 cm).            mCPT multifocal, con extensión extratiroidea y BRAF-V600E mutado.</p>
<b>Alto</b>	<p>Invasión macroscópica del tejido peritiroideo.            Resección incompleta del tumor.            Metástasis a distancia.            Tiroglobulina sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia.            N1 con cualquier ganglio <math>&gt; 3</math> cm.            CFT con invasión vascular extensa (<math>&gt; 4</math> focos).</p>

De forma gráfica, en la figura 1 se detalla el riesgo de recurrencia en pacientes sin enfermedad estructural identificable tras el tratamiento inicial.



**Figura 1.** Riesgo de recurrencia en pacientes sin enfermedad estructuralmente identificable después del tratamiento inicial <sup>(47)</sup>.

Aunque la clasificación del riesgo de recurrencia más utilizada en la actualidad es la de la ATA, existen otras dos clasificaciones del riesgo de recurrencia que son de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) <sup>(48)</sup> y de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT) <sup>(49)</sup>. Estas clasificaciones son muy similares y clasifican a los pacientes según el riesgo de recurrencia de la siguiente manera: riesgo muy bajo de recurrencia (unifocal, intratiroideo, T1aN0M0), riesgo bajo de recurrencia (T1bN0M0, T2N0M0 o T1N0M0 multifocal) y riesgo alto de recurrencia (cualquier T3 o T4, cualquier N1 o cualquier M1). Las categorías de muy bajo riesgo y bajo riesgo de la ETA y la SLAT se clasifican como riesgo bajo en la ATA, mientras que la categoría de riesgo alto se clasifica en la ATA en riesgo intermedio (extensión extratiroidea microscópica y N1 (> 5 adenopatías metastásicas de 0,2-3 cm)) y riesgo alto (extensión extratiroidea macroscópica, N1 (cualquier con adenopatía > 3 cm), M1 y resección tumoral incompleta).

### 1.1.6.3. RECURRENCIA.

El porcentaje de recurrencias del mCPFT descrito en la literatura científica presenta grandes variaciones, oscilando desde el 2,1% hasta el 42,8% <sup>(24, 26-29, 50)</sup>, como puede verse en la tabla 11.

**Tabla 11.** Tasa de recurrencia del microcarcinoma papilar familiar de tiroides.

Estudio (año)	n	Seguimiento medio	Recurrencia (%)
Ríos A et al. (2022) <sup>(50)</sup>	94	73,3 ± 59,3 meses	13,8%
Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup>	43	Mediana: 8,4 años.	<b>A los 12-24 meses:</b> Bioquímica: 16,3% Estructural: 13,9% <b>Al final del seguimiento:</b> Bioquímica: 10,5% Estructural: 7,9%
Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup>	133	Mediana: 67 meses	4,5%
Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup>	217	34,9 meses	7,3%
Sung TY et al. (2015) <sup>(26)</sup>	94	118 ± 42,9 meses	2,1%
Lupoli G et al. (1999) <sup>(24)</sup>	7	Mediana: 60 meses	42,8%

Esta variabilidad en la recurrencia del mCPFT se ve condicionada fundamentalmente por dos aspectos: el tiempo de seguimiento de los pacientes y la falta de homogeneidad en la definición de recurrencia en los diferentes estudios publicados. Así, hay autores que consideran recurrencia la presencia de enfermedad clínica, radiológica o bioquímica (incremento de la tiroglobulina sérica con anticuerpos antitiroglobulina negativos) después de los 6 meses posteriores a un tratamiento radical completo <sup>(50)</sup>. Por otro lado, Capezzone M et al. <sup>(28)</sup> habla de respuesta bioquímica incompleta / indeterminada y respuesta estructural incompleta en dos períodos de tiempo (a los 12-24 meses del tratamiento inicial y al final del seguimiento). Finalmente, Sung TY et al. <sup>(26)</sup>, Lee CR et al. <sup>(27)</sup> y Cao J et al. <sup>(29)</sup> únicamente consideran la recurrencia estructural si esta es radiológicamente aparente y confirmada histopatológicamente.

Muy pocos trabajos analizan los factores de riesgo de recurrencia en el mCPFT, entre los que destacan el tamaño tumoral, la variante histopatológica esclerosante difusa y los riesgos de recurrencia intermedio y alto de la clasificación de la ATA, como se muestra en el análisis multivariante del grupo español de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) (proyecto CPFT - AEC Ríos) <sup>(50)</sup>.

## **1.2. DIFERENCIAS ENTRE MICROCACINOMA PAPILAR FAMILIAR Y ESPORÁDICO DE TIROIDES.**

### **1.2.1. ESTUDIOS COMPARATIVOS.**

Existen un total de 8 estudios que estudian el mCPFT <sup>(24-29, 50, 51)</sup>. De estos, cuatro comparan la forma familiar con la forma esporádica del mCPT. A continuación, se analizan las diferencias en cuanto al manejo terapéutico, variables sociopersonales, características histopatológicas y pronóstico entre las formas familiar y esporádica del mCPT.

### **1.2.2. DIFERENCIAS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO.**

#### **1.2.2.1 Tratamiento conservador (vigilancia activa).**

Durante la última década, la vigilancia activa se ha aplicado en algunos pacientes con mCPT, sobre todo en países asiáticos. Así, según el consenso de la Asociación Japonesa de Cirugía Endocrina (AJCE) <sup>(52)</sup>, los pacientes candidatos a vigilancia activa son aquellos con mCPT T1aN0M0 de bajo riesgo. Durante la vigilancia activa, se recomienda la cirugía cuando el tumor alcanza los 13 mm, aparecen metástasis linfáticas, existe otra patología tiroidea o paratiroidea que precise intervención quirúrgica o por preferencia del paciente.

Por otro lado, los pacientes que serían candidatos a cirugía inmediata sin vigilancia activa según la AJCE, serían los siguientes: pacientes con presencia de metástasis linfáticas o metástasis a distancia, invasión clínica aparente del nervio recurrente laríngeo o de la tráquea, diagnóstico de una variante histológica agresiva en la citología, tumores adheridos a la tráquea o posible invasión, tumores localizados a lo largo del nervio recurrente laríngeo, asociación de otra patología tiroidea o paratiroidea que requiera cirugía y la edad menor 20 años <sup>(52)</sup>.

Además, en una revisión sistemática de 2016 realizada por Alhashemi A et al. <sup>(53)</sup>, se documentó durante la vigilancia activa (5-6,5 años) del CPT de bajo riesgo (T1a o T1b, N0, M0) un incremento del tamaño tumoral  $\geq 3$  mm en el 4,6-5%, una aparición de metástasis linfáticas del 0,9-1,5% y una realización de tiroidectomía en el 8,7-15,5%. No hubo metástasis a distancia ni pacientes fallecidos debido a la enfermedad.

En otra revisión sistemática publicada en 2022 por Orlando G et al. <sup>(54)</sup>, con un seguimiento medio de 18 meses - 6,2 años, durante la vigilancia activa el incremento del volumen tumoral se produjo en el 2,5% - 23,2%, la aparición de adenopatías metastásicas en el 1,3-15,7% y la realización de cirugía en el 11,1-20,4%.

Por último, hay que destacar que las directrices de la ATA en 2015 <sup>(47)</sup> reconocieron la vigilancia activa como una alternativa a la cirugía inmediata en pacientes con mCPT sin invasión local ni metástasis linfáticas, en pacientes con alto riesgo quirúrgico debido a su gran comorbilidad y en pacientes con una expectativa de vida relativamente corta. Sin embargo, en los casos familiares se desestima el tratamiento conservador debido al peor pronóstico de la enfermedad.

#### **1.2.2.2. Tratamiento quirúrgico (cirugía tiroidea y linfadenectomía).**

En la guía de la ATA de 2015 <sup>(47)</sup>, se establece que, si se opta por la cirugía en pacientes con mCPT sin extensión extratiroidea ni afectación ganglionar, el procedimiento quirúrgico inicial debería ser la lobectomía tiroidea, a menos que haya indicaciones claras para extirpar el lóbulo contralateral. Así, la lobectomía

por sí sola es un tratamiento suficiente para carcinomas pequeños, unifocales e intratiroides en ausencia de radiación previa en la cabeza y el cuello, carcinoma familiar de tiroides y/o metástasis linfáticas cervicales clínicamente detectables. Por lo tanto, esta guía recomienda la tiroidectomía total en el mCPFT y la lobectomía en el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides (mCPET), siempre y cuando no existan metástasis linfáticas, extensión extratiroidea ni multifocalidad.

Entre los estudios que analizan el porcentaje lobectomías y tiroidectomías totales en el tratamiento de las formas familiar y esporádica del mCPT, se encuentra el estudio chino de Cao J et al. <sup>(29)</sup> que utiliza para su manejo terapéutico las guías de la Asociación China de Tiroides. En este estudio, el porcentaje de tiroidectomías totales en la forma familiar del mCPT fue superior al de la esporádica (47% vs 36,1%), con diferencias significativas, tal y como se describe en la tabla 12.

En el otro trabajo que estudia estas variables, el estudio coreano de Lee CR et al. <sup>(27)</sup>, la indicación de tiroidectomía total está determinada por la presencia de bilateralidad, multifocalidad, extensión extratiroidea y metástasis linfáticas. Además, el porcentaje de tiroidectomías totales en los pacientes con mCPFT fue superior frente a la forma esporádica del mCPT (73,8% vs 66,5%), aunque sin llegar a existir diferencias significativas (tabla 12).

**Tabla 12.** Cirugía tiroidea en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup></b>		<b>Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)
<b>Tiroidectomía:</b>				
Lobectomía	53%	63,9%	26,2%	33,5%
Total	<b>47%</b>	36,1%	73,8%	66,5%
<b>p</b>	<b>0,019 *</b>		0,152	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

La linfadenectomía terapéutica del compartimento central (nivel VI) debe acompañar a la tiroidectomía total en pacientes con metástasis ganglionares clínicamente afectadas (cN1) diagnosticadas preoperatoriamente, tal como se describe en la guía de la ATA <sup>(47)</sup>.

Sin embargo, en cuanto a la linfadenectomía profiláctica del compartimento central (ipsilateral o bilateral), existe controversia. Aunque con un grado de recomendación débil, la guía de la ATA <sup>(47)</sup> considera la linfadenectomía profiláctica del compartimento central en pacientes con CPT y ganglios linfáticos clínicamente no afectados (cN0) cuando existen tumores avanzados (T3 y T4), en pacientes con ganglios laterales clínicamente afectados (cN1b) o, si la información que aporta su realización será usada para planificar los pasos posteriores en el tratamiento. De este modo, la cirugía tiroidea sin linfadenectomía profiláctica del compartimento central es apropiada para el CPT pequeño (T1 y T2) y no invasivo. Por ello, no se puede concluir que se deba añadir una linfadenectomía profiláctica en función de si el mCPT es familiar o esporádico. Sin embargo, el mCPFT presenta mayor porcentaje de metástasis linfáticas al diagnóstico (30,2% vs. 14,9%), por lo que cabría esperar un porcentaje mayor de linfadenectomías terapéuticas <sup>(28)</sup>.

Respecto a la linfadenectomía terapéutica del compartimento lateral, las guía de la ATA <sup>(47)</sup> recomienda su realización en pacientes con metástasis ganglionares laterocervicales diagnosticadas con biopsia.

En el estudio chino de Cao J et al. <sup>(29)</sup>, el porcentaje de linfadenectomías fue similar en el mCPT familiar y esporádico. Por otro lado, en el estudio realizado por el grupo coreano liderado por Lee CR et al. <sup>(27)</sup>, se realizó una linfadenectomía profiláctica a todos los pacientes. Sin embargo, el único estudio que compara la realización de linfadenectomía terapéutica y profiláctica fue el de Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, en el que se describe un mayor porcentaje de linfadenectomía terapéutica en el grupo de pacientes con mCPFT (20,9% vs. 6,9%), tal y como se describe en la tabla 13.

**Tabla 13.** Linfadenectomía en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) Retrospectivo, cohortes <sup>(29)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) Retrospectivo, cohortes <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Linfadenectomía:</b>				
No	5,9%	5,2%	62,8%	75,8%
Sí:	94,1%	94,8%	37,2%	24,2%
Profiláctica			16,3%	17,3%
Terapéutica			<b>20,9%</b>	6,9%
<b>p</b>	NS		<b>0,007 *</b>	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### 1.2.2.3. Tratamiento adyuvante con radioyodo.

Uno de los cambios de paradigma que se ha llevado cabo en las últimas dos décadas, es el referente al tratamiento adyuvante, es decir, a la ablación de restos tiroideos con radioyodo ( $I^{131}$ ). En la guía de la ATA <sup>(47)</sup>, no se recomienda rutinariamente después de la tiroidectomía total en pacientes con mCPT con bajo riesgo de recurrencia. Sin embargo, en los pacientes con riesgo de recurrencia intermedio puede ser considerado y en los que presentan riesgo de recurrencia alto es recomendable tras la cirugía tiroidea.

Respecto a los estudios publicados hasta la fecha que comparan las formas familiar y esporádica del mCPT, existe una gran discrepancia en cuanto a la ablación de restos tiroideos con  $I^{131}$  tras la tiroidectomía total. Así, en los estudios coreano y europeo de Lee et al. <sup>(27)</sup> y Capezzone M et al. <sup>(28)</sup> respectivamente, no existieron diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, en el trabajo chino de Cao et al. <sup>(29)</sup>, existe un mayor porcentaje de pacientes tratados con  $I^{131}$  tras la cirugía tiroidea en el grupo del mCPFT (33,2% vs 16,1%), tal y como se describe en la tabla 14.

**Tabla 14.** Ablación de restos tiroideos con I<sup>131</sup> en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup></b>		<b>Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Radioyodo (I<sup>131</sup>):</b>						
No	66,8%	83,9%	28,8%	37,2%	25,6%	35,9%
Sí	<b>33,2%</b>	16,1%	71,2%	62,8%	74,4%	64,1%
<b>p</b>	<b>&lt; 0,001 *</b>		0,101		0,200	

\*: diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

### 1.2.3. DIFERENCIAS SOCIOPERSONALES.

El CPFT suele diagnosticarse en pacientes más jóvenes (<sup>55-58</sup>). Sin embargo, en los dos trabajos que comparan la **edad de presentación** de las formas familiar y esporádica del mCPT, no existen diferencias significativas, pero sí que se establece una leve tendencia en el diagnóstico del mCPFT en pacientes más jóvenes, tal y como se ve reflejado en la tabla 15.

**Tabla 15.** Edad en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Lee CR et al. (2017) Retrospectivo, cohortes <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) Retrospectivo, cohortes <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Edad (años)</b>	46,8±10,7	48±11,2	45,0±14,0	47,4±14,5
<b>p</b>	0,278		0,400	

Respecto al **sexo**, aunque en el estudio europeo de Capezzone et al. <sup>(28)</sup> la prevalencia en hombres y mujeres es similar, el estudio coreano liderado por Lee CR et al. <sup>(27)</sup> encuentra un mayor porcentaje de pacientes varones en el grupo del mCPFT respecto al esporádico (18,1% vs 12,2%), Estas diferencias se describen en la tabla 16.

**Tabla 16.** Sexo en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Mujer</b>	81,9%	87,8%	74,4%	73,4%
<b>Varón</b>	<b>18,1%</b>	12,2%	25,6%	26,6%
<b>p</b>	<b>0,041 *</b>		0,800	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

## 1.2.4. DIFERENCIAS HISTOPATOLÓGICAS.

### a) MULTIFOCALIDAD TUMORAL.

Respecto a la multifocalidad, existieron diferencias entre los diferentes estudios publicados <sup>(27-29)</sup>, siendo el porcentaje significativamente mayor en el grupo del mCPFT en el estudio de Cao J et al. <sup>(29)</sup>, con una frecuencia de multifocalidad tumoral del 50,7% respecto a la forma esporádica, que presentó una frecuencia del 38,7%. Sin embargo, en los otros dos trabajos que estudian la presencia de multifocalidad (Lee CR et al. <sup>(27)</sup> y Capezzone et al. <sup>(28)</sup>) no existieron diferencias, aunque la forma familiar del mCPT presentó una mayor tendencia a presentar multifocalidad tumoral, como se observa en la tabla 17.

**Tabla 17.** Multifocalidad tumoral en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup></b>		<b>Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Multifocalidad:</b>						
No	49,3%	61,3%	63,1%	68,9%	60,5%	70,6%
Sí	<b>50,7%</b>	38,7%	36,9%	31,1%	39,5%	29,4%
<b>p</b>	<b>0,011 *</b>		0,146		0,100	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### b) BILATERALIDAD TUMORAL.

Tanto en el estudio chino de Cao et al. <sup>(29)</sup> como en el europeo de Capezzone et al. <sup>(28)</sup>, los pacientes con mCPFT presentaron un mayor porcentaje de bilateralidad tumoral respecto al esporádico, con cifras del 40,5% y 32,6% respectivamente, como se aprecia en la tabla 18.

**Tabla 18.** Bilateralidad tumoral en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Bilateralidad:</b>				
No	59,5%	73,5%	67,4%	83,5%
Sí	<b>40,5%</b>	26,5%	<b>32,6%</b>	16,5%
<b>p</b>	<b>0,002 *</b>		<b>0,010 *</b>	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### c) EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA.

No hay evidencia de que exista una mayor frecuencia de extensión extratiroidea en los pacientes con mCPFT respecto al esporádico en las publicaciones que estudian esta variable <sup>(27-29)</sup>. Los porcentajes descritos en la literatura se observan en la tabla 19.

**Tabla 19.** Extensión extratiroidea en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup></b>		<b>Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=217)	mCPET (n=230)	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Extensión extratiroidea:</b>						
No	94,5%	93%	47%	53,6%	68,2%	76,2%
Sí	5,5%	7%	53%	46,4%	37,2%	23,8%
<b>p</b>	NS		0,127		0,080	

NS: no significativo

**d) METÁSTASIS LINFÁTICAS.**

Respecto a la presencia de metástasis linfáticas, tanto en el grupo coreano de Lee CR et al. <sup>(27)</sup> como en el grupo europeo de Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, se observa una mayor prevalencia de metástasis linfáticas en el mCPFT respecto al esporádico. En el estudio europeo, el porcentaje de metástasis linfáticas en el mCPFT se encuentra cercano al 30%, el doble que en el esporádico. Por otro lado, el estudio coreano diferencia entre afectación ganglionar central y lateral, con una frecuencia de metástasis linfáticas centrales que supera el 36% en el mCPFT, tal y como se describe en la tabla 20.

**Tabla 20.** Metástasis linfáticas en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Lee CR et al.</b> <b>(2017) <sup>(27)</sup></b>		<b>Capezzone M et al.</b> <b>(2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=149)	mCPET (n=2265)	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Metástasis linfáticas:</b>				
Totales	-	-	<b>30,2%</b>	14,9%
Centrales	<b>36,2%</b>	24,2%	-	-
Laterales	2,7%	4,2%	-	-
<b>p</b>	<b>Centrales: 0,002 *</b> Laterales: 0,520		<b>0,002 *</b>	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### 1.2.5. DIFERENCIAS PRONÓSTICAS

En el único estudio publicado en el que se compara el riesgo de recurrencia de la ATA <sup>(28)</sup> entre las formas familiar y esporádica del mCPT, se concluye que en la forma familiar existe una mayor probabilidad de presentar un riesgo de recurrencia intermedio respecto al esporádico (51,2% vs 30,6%), como se observa en la tabla 21.

**Tabla 21.** Riesgo de recurrencia de la ATA en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

	<b>Capezzone M et al.</b> <b>(2019) <sup>(28)</sup></b>	
	mCPFT (n=43)	mCPET (n=248)
<b>Riesgo de recurrencia:</b>		
Bajo	48,8%	69,4%
Intermedio	<b>51,2%</b>	30,6%
<b>p</b>	<b>0,030 *</b>	

\*: diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Por último, cuando se compara el porcentaje de recurrencias en los estudios publicados en la literatura científica <sup>(26-29)</sup>, existe una clara discrepancia de resultados y una importante heterogeneidad a la hora de definir la recurrencia. De este modo, en el estudio asiático de Lee CR et al. <sup>(27)</sup>, se considera recidiva si esta es radiológicamente aparente y, si es necesario, confirmada histopatológicamente. En los trabajos de Sung et al. <sup>(26)</sup> y Cao et al. <sup>(29)</sup>, se define recidiva como aquella con confirmación histopatológica. Por otro lado, el grupo de Capezzone et al. <sup>(28)</sup> diferencia entre respuesta bioquímica incompleta/indeterminada (incremento de la tiroglobulina sérica con anticuerpos antitiroglobulina negativos) y estructural (confirmada histopatológicamente). De los 3 estudios asiáticos, 2 presentan una tasa de recidiva mayor en el mCPFT respecto al esporádico (7,3% vs. 1,3% <sup>(29)</sup> y 4,5% vs. 0,6% <sup>(27)</sup>), mientras que otro <sup>(26)</sup> no encuentra diferencias. En el estudio europeo de Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, no existen diferencias en el porcentaje de recurrencias al final del periodo de seguimiento (8,4 años), si bien el tamaño muestral del grupo del mCPFT es muy reducido (tabla 22).

**Tabla 22.** Recurrencia en el microcarcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

Estudio (año)	mCPFT/mCPET	mCPFT	mCPET	p
Sung TY et al. (2015) <sup>(26)</sup>	94 /462	2,1%	2,6%	NS
Cao J et al. (2016) <sup>(29)</sup>	217 /230	<b>7,3%*</b>	1,3%	0,001
Lee CR et al. (2017) <sup>(27)</sup>	133 / 1970	<b>4,5%*</b>	0,6%	0,001
Capezzone M et al. (2019) <sup>(28)</sup>	43 / 248	Bioquímica: 10,5% Estructural: 7,9%	Bioquímica: 8,1% Estructural: 5,5%	0,720

\*: diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

### **1.3. PROYECTO NACIONAL ESPAÑOL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS SOBRE EL CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES (CPFT - AEC RÍOS).**

#### **1.3.1. INICIO DEL PROYECTO.**

El proyecto surge en 2015 desde la sección de cirugía endocrina de la AEC para avanzar en el conocimiento y mejorar el manejo diagnóstico y terapéutico del CPFT en España.

El proyecto pasa a denominarse “CPFT - AEC Ríos”, que corresponde al proyecto sobre el CPFT, avalado por la AEC, coordinado y dirigido por el Dr. Ríos, vocal de la sección de cirugía endocrina de la AEC y cirujano endocrino del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

#### **1.3.2. BASES DEL PROYECTO.**

Este proyecto tiene como bases generales las siguientes:

1. Fomentar la colaboración en investigación entre las diferentes unidades de cirugía endocrina españolas.
2. Fomentar la colaboración de los cirujanos endocrinos en investigación del CPFT.

Para ello, se garantiza el reconocimiento del trabajo y colaboración en este proyecto de cada uno de los autores. Se establecen una serie de criterios objetivos en función del grado de implicación y de los casos aportados, para garantizar y establecer un orden de importancia. La colaboración puntual o la aportación de casos aislados no implica el reconocimiento en la autoría en el trabajo, pero sí su agradecimiento.

3. Priorización de la autoría frente al medio de difusión de los resultados.

No se aceptará la publicación o difusión de los resultados en ninguna revista o medio que limite a los autores a un número no representativo del proyecto.

4. Fomentar la realización de tesis doctorales con la colaboración de las diferentes unidades de cirugía endocrina españolas.

Para ello, se favorece la selección de doctorandos en diferentes unidades de cirugía endocrina. Dada la complejidad para la realización de este objetivo, se consensuó que todos los doctorandos se matricularan en el programa de doctorado de la Universidad de Murcia a través de la Escuela Internacional de Doctorado, a la cual pertenece el director de este proyecto.

5. Fomentar la codirección de tesis doctorales por profesores de diferentes centros nacionales.

Aunque no es vinculante, se favorecerá que las tesis doctorales sean coordinadas por tres directores. Uno de ellos, el directo del proyecto; el segundo, un profesor del centro colaborador de donde es el doctorando y un tercer director que corresponde a un profesor del centro que mayor número de casos ha aportado al proyecto y que iría cambiando a medida que se desarrollen más tesis doctorales.

6. Fomentar la realización de trabajos de calidad de investigación en CPFT.

Se priorizarán los trabajos del proyecto que se puedan publicar en revistas Q1 y especialmente los que puedan tener opciones a ser publicados en revistas Q1-D1.

7. Presentar trabajos de investigación en la revista Cirugía Española.

Dado que es un proyecto de la AEC, uno de los objetivos generales de dicha asociación es la de fomentar la publicación de trabajos científicos en la revista Cirugía Española (Órgano oficial de la Asociación Española de Cirujanos y de la Sociedad Española de Cirugía Torácica). Dicho objetivo general es asumido entre todas las unidades de cirugía endocrina del territorio nacional.

### **1.3.3. PRIMERA FASE DEL PROYECTO CPFT - AEC Ríos (Análisis de los diferentes puntos de controversia en el carcinoma papilar familiar de tiroides).**

#### **1.3.3.1. Periodos de desarrollo.**

- a. Recogida de datos del 2015 a 2018.
- b. Proyecto abierto para completar seguimiento desde 2018 hasta 2022.

#### **1.3.3.2. Objetivo principal de la primera fase.**

Desarrollar un protocolo de recogida de datos sobre CPFT que incluya todos los aspectos de controversia y permita obtener una base de datos española del CPFT.

#### **1.3.3.3. Participantes.**

Todas las unidades de cirugía endocrina de España fueron invitadas a participar en esta fase del proyecto.

#### **1.3.3.4. Objetivos específicos.**

Esta primera fase consta de 16 objetivos específicos. Cada uno de ellos responde a un punto de controversia sobre el CPFT. Todos estos objetivos están diseñados para poder elaborar con sus resultados un trabajo científico para enviar a revistas de impacto. Cinco de dichos objetivos se han propuesto para tesis doctoral acorde a las bases generales del proyecto. Se favorece la colaboración con la universidad y con el alumnado de medicina para la realización de trabajos de fin de grado y trabajos fin de máster.

#### **1.3.3.5. Producción científica de la primera fase del proyecto CPFT - AEC Ríos.**

En septiembre de 2024, el proyecto está finalizado en esta primera fase con los siguientes resultados en cuanto a producción científica y tesis doctorales.

a) Publicaciones en revistas:

Publicaciones:

1. Ríos A, Rodríguez MA, Puñal JA, Moreno P, Mercader E, Ferrero E, et al. Biological behavior of familial papillary thyroid microcarcinoma: Spanish multicenter study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407:3631-42. DOI: 10.1007/s00423-022-02704-4.
2. Ríos A, Puñal-Rodríguez JA, Moreno P, Mercader-Cidoncha E, Ferrero-Herrero E, Durán M, et al. Protocolization of multicenter clinical studies in the digital era. Is useful data centralization by a data-manager? *Cir Esp (Engl Ed).* 2023;101:755-64. DOI: 10.1016/j.cireng.2023.02.010.
3. Ríos A, Ruiz-Pardo J, Balaguer-Román A, Puñal JA, Moreno P, Mercader E, et al. Is unicentric familial papillary thyroid microcarcinoma different from multicentric? *Endocrine.* 2023;82:613-21. DOI: 10.1007/s12020-023-03455-y.

Trabajos enviados a publicar: 3.

Trabajos en proceso de elaboración: 10.

b) Tesis doctorales:

Presentadas y leídas:

1. Factores pronósticos en el microcarcinoma papilar familiar de tiroides: estudio multicéntrico español. Autora: María Ángeles Rodríguez González.
2. Factores de riesgo de recidiva del carcinoma papilar familiar de tiroides en España. Autor: Iñaki Amunategui Prats.
3. Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides. Autor: Amaro Camacho Luna.

En proceso: 2.

c) Trabajos fin de grado y trabajos fin de máster:

Trabajo fin de grado presentados: 3.

Trabajos fin de grado y trabajos fin de máster ofertados: 4.

### **1.3.4. SEGUNDA FASE DEL PROYECTO CPFT - AEC Ríos (Análisis comparativo entre el carcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides).**

#### **1.3.4.1. Periodos de desarrollo.**

- a. Recogida de datos del 2018 a 2022.

- b. Proyecto abierto para completar seguimiento desde 2023 en adelante.

#### **1.3.4.2. Objetivo principal de la segunda fase.**

Analizar las diferencias entre el carcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides.

#### **1.3.4.3. Participantes.**

Las mismas unidades de cirugía endocrina de la fase 1.

#### **1.3.4.4. Objetivos específicos.**

Esta segunda fase consta de 12 objetivos específicos. Cada uno de ellos responde a un estudio comparativo entre el carcinoma papilar familiar y esporádico de tiroides. Todos estos objetivos están diseñados para poder elaborar con sus resultados un trabajo científico para enviar a revistas de impacto. Tres de dichos objetivos se han propuesto para tesis doctoral acorde a las bases generales del proyecto. Se favorece la colaboración con la universidad y con el alumnado de medicina para la realización de trabajos de fin de grado y trabajo fin de master.

#### **1.3.4.5. Producción científica de la segunda fase del proyecto CPFT - AEC Ríos.**

En septiembre de 2024, el proyecto está en su segunda fase y aún está abierta en la fase de actualización del seguimiento, si bien algunos de los objetivos han sido cerrados para comenzar el análisis de datos. La tesis que aquí se presenta corresponde al objetivo específico número tres de esta segunda fase (objetivo 19 del global del proyecto).

## 2. JUSTIFICACIÓN

*“Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos como descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos”.*

William Lawrence Bragg (1890 - 1971). Premio Nobel de física.



El CPFT presenta un pronóstico menos favorable en comparación con el esporádico <sup>(5, 25, 26, 55, 57-59)</sup>. Por ello, existe una tendencia a optar por la vigilancia activa como posible estrategia terapéutica ante la forma esporádica del mCPT, mientras que en la forma familiar se prefiere una actitud terapéutica más agresiva debido a su posible peor pronóstico <sup>(47)</sup>.

En España, el proyecto nacional sobre CPFT desarrollado a través de la sección de cirugía endocrina de la AEC (CPFT - AEC Ríos), en su primera fase (“Análisis de los diferentes puntos de controversia en el carcinoma papilar familiar de tiroides”), analizó 94 casos en España, mostrando que el mCPFT presentaba una serie de rasgos histológicos de mayor agresividad. Así, en el estudio multicéntrico español publicado a finales de 2022 <sup>(50)</sup>, se analizaron 94 pacientes con mCPFT con un seguimiento medio de 73,3 meses. En este, se detectaron un 56% de multifocalidad, un 30% de bilateralidad y un 7,4% de invasión vascular, es decir, factores de mal pronóstico en un alto porcentaje de casos. Además, los principales factores de riesgo de recurrencia obtenidos en el análisis multivariante fueron el tamaño tumoral, la variante histológica esclerosante difusa y el riesgo de recurrencia intermedio y alto de la ATA, tal y como también puede comprobarse en la tesis doctoral realizada por María Ángeles Rodríguez González, cuyo título es “Factores pronósticos en el microcarcinoma papilar familiar de tiroides: estudio multicéntrico español”.

Sin embargo, el comportamiento biológico del mCPT en general es variable en los diferentes estudios analizados <sup>(60-101)</sup>, existiendo pocos estudios que comparen dentro de una misma área geográfica las formas familiar y esporádica del mCPT <sup>(26-29)</sup>.

De los únicos cuatro artículos publicados que comparan el pronóstico del mCPT familiar y esporádico en cuanto a recidivas se refiere, tres de ellos fueron realizados en Asia: dos en Corea del Sur (Seúl) <sup>(26, 27)</sup> y uno en China <sup>(29)</sup>. Estos estudios muestran porcentajes de recidiva dispares. Así, el porcentaje de recidiva del mCPFT oscila entre el 2,1% y el 7,3%, mientras que el del esporádico varía entre el 0,6% y el 2,6%.

Si se analizan los datos de Seúl proporcionados por dos centros diferentes (*Asan Medical center - University of Ulsan College of Medicine* y *Yonsei University College of Medicine - Eulji General Hospital - Eulji University School of Medicine*), dichos datos

son contradictorios. En el primero de los centros, el del grupo liderado por Sung TY et al. <sup>(26)</sup>, el porcentaje de recidiva fue superior en la forma esporádica del mCPT que en el familiar (2,1% vs. 2,6%), mientras que, en el segundo, el del grupo liderado por Lee CR et al. <sup>(27)</sup>, el porcentaje de recidivas del mCPFT fue significativamente mayor (4,5% vs. 0,6%), con diferencias significativas.

Fuera de Asia, solamente existe un estudio realizado en Europa, concretamente por el grupo italiano de la Universidad de Siena, liderado por Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, donde se describe un porcentaje de recidiva estructural del mCPT familiar y esporádico al final del seguimiento del 7,9% y del 5,5% respectivamente. Además, este estudio diferencia entre recidiva estructural (los porcentajes anteriormente descritos) y recidiva bioquímica (10,5% en el familiar vs. 8,1% en el esporádico).

Los trabajos publicados hasta la fecha, son en su mayoría estudios de cohortes retrospectivos <sup>(26-28)</sup> y solo uno es de casos y controles <sup>(29)</sup>. Por otro lado, el único estudio europeo <sup>(28)</sup> que se puede asemejar a nuestro medio en España, presenta una muestra de mCPFT muy reducida, con un total de 43 casos. Esto hace que la variación en muy pocos casos en cuanto a recidiva se refiere, pudiera impactar de forma importante en el porcentaje y en las conclusiones de dicho estudio.

Por todo ello, este sigue siendo un campo de investigación abierto donde existen muchas dudas y datos contradictorios. Debido a que es una patología poco prevalente, es necesario seguir colaborando y realizando estudios multicéntricos para obtener conclusiones de relevancia clínica.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

*“Un científico debe tomarse la libertad de plantear cualquier cuestión, de dudar de cualquier afirmación, de corregir errores”.*

*Robert Oppenheimer (1904-1967). Físico estadounidense.*



### **3.1. HIPÓTESIS.**

1. “El microcarcinoma papilar familiar de tiroides tiene características histopatológicas más agresivas (multifocalidad, bilateralidad, invasión vascular y metástasis linfáticas) que el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides”.
2. “El microcarcinoma papilar familiar de tiroides tiene peor pronóstico (mayor porcentaje de recidivas y menor supervivencia libre de enfermedad) que el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides”.

### **3.2. OBJETIVOS.**

1. Analizar y comparar el porcentaje de multifocalidad entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
2. Analizar y comparar el porcentaje de bilateralidad entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
3. Analizar y comparar el porcentaje de invasión vascular entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
4. Analizar y comparar el porcentaje de extensión extratiroidea entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
5. Analizar y comparar el porcentaje de metástasis linfáticas entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
6. Analizar y comparar el porcentaje de persistencias entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.

7. Analizar y comparar el porcentaje de recidivas entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
  
8. Analizar y comparar la supervivencia libre de enfermedad entre el microcarcinoma papilar familiar de tiroides y el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.

## **4. PACIENTES Y MÉTODO**

*"Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto y pensar lo que nadie más ha pensado".*

Albert Szent-Györgyi (1893-1986). Fisiólogo húngaro.



## **4.1. TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio de casos y controles, multicéntrico, estratificado por edad, sexo y tamaño tumoral, de ámbito nacional español.

Avalado por la sección de Cirugía Endocrina de la AEC.

Este proyecto representa el objetivo 3 de la fase 2 del proyecto nacional sobre el Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides avalado por la AEC (Proyecto CPFT - AEC Ríos)

## **4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

### **4.2.1. DEFINICIÓN DE POBLACIÓN A ESTUDIO.**

#### **a) Grupo de casos.**

La población a estudio del grupo de casos la componen los pacientes intervenidos de mCPFT.

Se define mCPT como aquel carcinoma papilar igual o menor de 1 cm en el análisis histopatológico de la pieza de tiroidectomía <sup>(1)</sup>.

Respecto al concepto utilizado para definir el mCPFT, este se define como aquel que tiene lugar en familias con dos o más miembros de primer grado diagnosticados de CPT. Se excluyen en esta definición los pacientes con exposición previa a radiación ionizante y aquellos con síndromes genéticos familiares que asocian cáncer de tiroides (síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN), poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Gardner, síndrome de Cowden, Complejo de Carney, Síndrome de Werner y síndrome DICER1) <sup>(26-29)</sup>.

**b) Grupo control.**

La población a estudio del grupo control la componen los pacientes diagnosticados de mCPET.

Se acepta como mCPET aquel que no cumple la definición en el anterior apartado ni se asocia a síndromes genéticos.

**4.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Se incluyen los pacientes que cumplen los siguientes criterios:

- Tener una historia clínica completa.
- Confirmación histológica de mCPT.
- Recibir tratamiento con intención curativa.

**4.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Se excluyen los pacientes que presentan alguno de los siguientes criterios:

- Incumplimiento del protocolo de seguimiento.
- Seguimiento inferior a un año.

**4.3. ESTRATIFICACIÓN DE LOS GRUPOS.**

**4.3.1. GRUPO DE CASOS.**

Pacientes diagnosticados de mCPFT. Estos pacientes fueron seleccionados de la fase 1 del proyecto nacional sobre CPFT (CPFT - AEC Ríos), con actualización de su seguimiento.

#### **4.3.2. GRUPO CONTROL.**

El grupo control se compuso solicitando a cada grupo participante en el proyecto nacional que había aportado casos para el grupo a estudio, dos casos esporádicos por cada caso familiar de mCPT que tuvieron un **seguimiento** similar +/- 6 meses.

La estratificación para seleccionar estos casos se realizó en función de:

1. Sexo: mismo sexo de los casos esporádicos que el caso familiar.
2. Edad: misma edad +/- 5 años.
3. Tamaño: mismo tamaño +/- 2 mm.

En el caso de que la unidad de cirugía endocrina que aportó el caso familiar no pudo aportar los casos esporádicos, estos fueron aportados por otra unidad diferente que participó en el proyecto.

#### **4.3.3. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.**

Para la recogida de datos, se utilizó el protocolo diseñado por el director del proyecto nacional sobre CPFT (CPFT - AEC Ríos) para la fase 1, como puede verse en el Anexo I.

## ANEXO 1. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



### DATOS DE LA FAMILIAS

<b>CENTRO DE PROCEDENCIA</b>	
<b>Nº DE CASOS EN LA FAMILIA</b>	
<b>FAMILIARES 1º GRADO AFECTOS</b>	1.-Padre 2.-Madre 3.-Hermanos. Cuantos: 4.-Hijos. Cuantos:
<b>FAMILIARES 2º GRADO AFECTOS</b>	1.-Abuelo 2.-Abuela 3.-Tíos. Cuantos:
<b>ENFERMEDADES GENETICAS FAMILIARES CONOCIDAS</b>	1.-No 2.-Sí. Cuales:
<b>PROVINCIA DE RESIDENCIA</b>	

### DATOS EPIDEMIOLOGICOS

<b>NOMBRE</b>	
<b>EDAD (años)</b>	
<b>SEXO</b>	1.-Varón 2.-Mujer
<b>ALERGIAS MEDICAMENTOSAS</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIABETES</b>	1.-No 2.-Pre-diabetes o Intolerancia a Carbohidratos 3.-Diabetes no Insulino-dependiente 4.-Diabetes Insulino-dependiente
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>CARDIOPATIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>OTRAS ENFERMEDADES</b>	1.-No 2.- 3.- 4.-
<b>CIRUGIAS PREVIAS</b>	1.-No 2.- 3.- 4.-

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**MOTIVO DE CONSULTA y CLINICA**

<b>MOTIVO DE CONSULTA</b>	
<b>ASINTOMATICO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>BULTOMA CERVICAL</b>	1.-No 2.-Sí. Desde cuando:
<b>DISFONIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DISFAGIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DISNEA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>MOLESTIAS CERVICALES</b>	1.-No 2.-Sí
<b>CLINICA NERVIOSA</b>	1.-No 2.-Síndrome de Claude-Bernard Horner 3.-Otro:
<b>OTRA SINTOMATOLOGIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>EXPLORACION TIROIDEA</b>	1.-Normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Difuso 4.-Bocio Multinodular 5.-Otro:
<b>EXPLORACION CERVICAL</b>	1.-Normal 2.-Adenopatías. Localización: 3.-Otro hallazgo:
<b>EXPLORACION SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD</b>	1.-No 2.-Sí. Razón:

**ESTUDIO PREOPERATORIO**

<b>TSH</b>	
<b>T4 LIBRE</b>	
<b>CALCEMIA PREOPERATORIA</b>	
<b>ANTICUERPOS ANTTIROIDEOS</b>	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
<b>ANTICUERPOS TSI</b>	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
<b>ECOGRAFÍA</b>	1.-No 2.-Sí

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



<b>DIAGNOSTICO ECOGRAFICO</b>	0.-No Realizada 1.-Tiroides normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Multinodular 4.-Sospecho de malignidad 5.-Otro. Cual:
<b>HALLAZGOS ECOGRÁFICOS DEL NODULO (MARCAR LOS QUE PROCEDAN)</b>	1.-No 2.-Degeneración Coloide 3.-Morfología: a.-Redondo b.-Oval c.-Irregular 4.-Márgenes del Nódulo a.-Lisos b.-Macrolobulados c.-Microlobulados e.-Mal Definidos 5.-Orientación del eje mayor con la piel a.-Paralelo b.-Perpendicular 6.-Tamaño Tumoral: 7.-Ecoestructura: a.-Anecoica b.-Hiperecoica c.-Hipoecoica d.-Isoecoica 8.-Coloide Espeso 9.-Calcificaciones a.-No b.-Macrocalcificaciones c.-Microcalcificaciones 10.-Hallazgos Acústicos Posteriores al Nódulo a.-Ninguno b.-Realce Posterior c.-Sombra Posterior 11.-Características con Doppler Color y Energía a.-Vasos Rectos desde Perifería hasta Centro b.-Vascularización con Distribución Caótica
<b>ELASTOGRAFÍA TIROIDEA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIAGNOSTICO ELASTOGRAFICO DEL NODULO</b>	No Realizada Patrón 1 Patrón 2 Patrón 3 Patrón 4 Patrón 5

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



<b>TAC</b>	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
<b>RNM</b>	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
<b>PAAF</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIAGNOSTICO DE LA PAAF - BETHESDA</b>	I – No diagnóstica o Insatisfactoria II – Benigna III – Indeterminada IV – Neoplasia Folicular V – Sospechosa de Malignidad VI – Malignidad

**CIRUGIA: Fecha:**

<b>NUMERO DE NODULOS</b>	
<b>LOCALIZACIÓN DEL NODULO TUMORAL</b>	1.-Derecho a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior 2.-Izquierdo 3.-Izquierdo a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior
<b>TAMAÑO NÓDULO MAYOR (mm)</b>	
<b>TECNICA QUIRURGICA TIROIDEA</b>	1.-Hemitiroidectomía 2.-Tiroidectomía Subtotal 3.-Técnica de Dunhill 4.-Tiroidectomía Total 5.-Otra. Cual:
<b>LINFADENECTOMÍA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>LINFADENECTOMÍA CENTRAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
<b>LINFADENECTOMÍA LATROCERVICAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



<b>IDENTIFICACIÓN DE PARATIROIDES</b>	No 1 2 3 4
<b>IDENTIFICACION NERVIOS RECURRENTES</b>	1.-No 2.-Nervio Recurrente Derecho 3.-Nervio Recurrente Izquierdo 4.-Ambos Nervios Recurrentes
<b>UTILIZACIÓN DE NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>UTILIDAD DEL NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA</b>	1.-No se utilizó 2.-No funcionó 3.-Identificó los dos nervios 4.-Hubo pérdida de señal. Indicar:
<b>DRENAJES</b>	1.-No 2.-Sí

**HISTOLOGÍA**

<b>VARIANTE DE CARCINOMA PAPILAR</b>	1.-Carcinoma Papilar Clásico Encapsulado 2.-Variante Folicular 3.-Variante de Células Claras 4.-Variante de Células Altas 5.-Variante de Células Columnares 6.-Variante de Esclerosis Difusa 7.-Variante Sólida o Trabecular
<b>TAMAÑO TUMORAL (mm). SI SON VARIOS EL DE MAYOR TAMAÑO</b>	
<b>MULTIFOCALIDAD</b>	1.-Foco único tumoral 2.-Varios Focos. Cuantos:
<b>BILATERALIDAD</b>	1.-Sí 2.-No. Indicar en que lado:
<b>INVASION VASCULAR</b>	1.-No 2.-Sí
<b>INVASION LINFATICA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>INVASION LINFATICA. LOCALIZACIÓN</b>	1.-No 2.-Vaciamiento Central: nº ganglios 3.-Vaciamiento Latero-Cervical Derecho: nº ganglios 4.-Vaciamiento Latero-Cervical Izquierdo: nº ganglios
<b>TIROIDITIS ASOCIADA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>OTROS HALLAZGOS HISTOLOGICOS</b>	1.-No 2.-

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**POSTOPERATORIO INMEDIATO**

<b>COMPLICACIONES</b>	1.-No 2.-Sí
<b>SANGRADO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO PROFILACTICO PARA PREVENIR HIPOCALCEMIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual?:
<b>CALCEMIA POSTOPERATORIA</b>	
<b>PARALISIS RECURRENCIAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
<b>REINTERVENCIÓN URGENTE</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>CAUSA REINTERVENCIÓN URGENTE</b>	1.-No 2.-Hematoma Sofocante 3.-Disnea – Parálisis Recurrential Bilateral 4.-Otra. ¿Cuál?:
<b>DIAS INGRESADO</b>	

**ESTADIAJE**

<b>ESTADIO TNM</b>	I II III IV
--------------------	----------------------

**VALORACION POST-OPERATORIA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE**

<b>¿REINTERVENCIÓN PARA COMPLETAR CIRUGIA?</b>	1.-No 2.-Sí. Técnica Realizada:
<b>TRATAMIENTO CON YODO 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?:

**SECUELAS DEFINITIVAS AL AÑO**

<b>HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO</b>	1.-No 2.-Sí. Tto que precisa: Indicar niveles de Calcio y PTH si se tienen:
<b>PARALISIS RECURRENCIAL DEFINITIVA</b>	1.-No 2.-Sí.
<b>TRAQUEOTOMIA DEFINITIVA</b>	1.-No 2.-Sí

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**SEGUIMIENTO**

<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)</b>	
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS LA CIRUGIA (CON O SIN I131)</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo
<b>RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí.
<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses) HASTA LA RECIDIVA</b>	
<b>MORTALIDAD</b>	1.-No 2.-Sí, relacionada con la enfermedad 3.-Sí, por otros motivos ajenos:
<b>SE HA DETECTADO ALGUNA ALTERACIÓN GENETICA EN LA FAMILIA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Cuál?:

**TRATAMIENTO RECIDIVA**

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**TRATAMIENTO RECIDIVA**

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

**TRATAMIENTO RECIDIVA**

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

#### **4.3.4. UNIDADES DE CIRUGÍA ENDOCRINA PARTICIPANTES EN EL PROYECTO.**

En el inicio del proyecto matriz de esta tesis, se realizó un contacto con todas las unidades de cirugía endocrina por parte del director del proyecto, el Dr. Ríos, y posteriormente, institucional a través de la secretaría de la AEC, con la finalidad de facilitar la documentación necesaria para participar en el proyecto.

Al inicio de este proyecto (objetivo 3 de la fase 2 del proyecto nacional del CPFT (CPFT - AEC Ríos)), habían aceptado su participación 30 unidades de cirugía endocrina. De ellas, 24 son las que habían presentado casos de mCPFT.

A continuación, se enumeran los 24 centros participantes que aportaron casos de microcarcinoma papilar familiar de tiroides:

- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela).
- Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona).
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).
- Hospital Virgen de la Salud (Toledo).
- Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés).
- Hospital Rey Juan Carlos (Móstoles).
- Hospital de la Princesa (Madrid).
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).
- Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona).
- Hospital de Santa Lucía (Cartagena).
- Hospital de Basurto (Bilbao).
- Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo).
- Hospital General Universitario de Alicante (Alicante).
- Hospital Universitario de Burgos (Burgos).
- Hospital General Básico Santa Ana (Motril).
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada).
- Fundación Jiménez Díaz (Madrid).
- Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara).
- Hospital Povisa (Vigo).
- Hospital Arnau de Vilanova (Lleida).
- Hospital General Universitario de Albacete (Albacete).
- Hospital General Obispo Polanco (Teruel).

#### **4.3.5. PERÍODO DE ESTUDIO.**

El período de estudio corresponde a la segunda fase del proyecto nacional de CPFT (CPFT - AEC Ríos) que fue desde 2019-2022.

Durante este periodo, el plan de trabajo en cuanto al establecimiento de los grupos de casos y controles fue el siguiente:

- Grupo de casos: se actualiza el seguimiento de los pacientes ya recogidos durante la primera fase del proyecto y se pueden añadir casos nuevos.
- Grupo control: se solicitan los controles a los centros participantes en el proyecto que han proporcionado casos de mCPFT.

La información proporcionada para cada caso fue el protocolo de recogida de datos completo (Anexo I) y el árbol genealógico que confirmaba los casos de mCPFT. La información se obtuvo de los pacientes y de su historia familiar.

#### **4.3.6. PROTOCOLIZACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

Todos los casos proporcionados en este estudio fueron evaluados por el mismo investigador (director del proyecto) para confirmar la validez de cada caso. Una vez aceptada su validez, se formalizó el caso y, cualquier duda o contradicción existentes en cuanto a dicho caso, se consultó para resolverla.

Una vez formalizado cada caso, se protocolizó en la base de datos (IBM SPSS statistics 20.0, Armonk, New York, USA). Se completó la base protocolizando cada caso con los dos controles correspondientes.

#### 4.4. ANÁLISIS A REALIZAR Y VARIABLES A ESTUDIO.

Se realizaron los siguientes análisis:

##### 4.4.1. DIFERENCIAS TERAPÉUTICAS ENTRE CASOS Y CONTROLES.

##### 4.4.2. DIFERENCIAS HISTOPATOLÓGICAS ENTRE CASOS Y CONTROLES.

Se comparan las siguientes variables histopatológicas entre ambos grupos:

- a) **Multifocalidad tumoral.** Se define como la presencia de más de un foco tumoral en el parénquima tiroideo. Cada foco tumoral debe ser  $\leq 1$  cm. Se estudia de dos formas:
  1. Variable cuantitativa continua que expresa el número de focos.
  2. Variable dicotómica:
    - Tumor unifocal.
    - Tumor multifocal.
  
- b) **Bilateralidad tumoral.** Se define como la presencia del mCPT en ambos lóbulos tiroideos. Cada foco tumoral también debe ser  $\leq 1$  cm. El tumor puede ser:
  1. Unilateral.
  2. Bilateral.
  
- c) **Invasión vascular.** Se define como la presencia de células tumorales en el interior de vasos sanguíneos. Puede existir:
  1. Ausencia de invasión vascular.
  2. Presencia de invasión vascular.

- d) **Extensión extratiroidea.** Se define como afectación de estructuras adyacentes al tiroides por las células tumorales (grasa peritiroidea, músculos pretiroideos, etc...). Puede haber:
1. Ausencia de extensión extratiroidea.
  2. Presencia de extensión extratiroidea:
    - Microscópica o mínima. Se define como aquella que se produce microscópicamente más allá de la glándula tiroides.
    - Macroscópica o grosera. Se define aquella que se produce macroscópicamente más allá de la glándula tiroides.
- e) **Metástasis linfáticas.** Se define como la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos analizados en el examen histopatológico. Puede haber:
1. Ausencia de adenopatías metastásicas.
  2. Presencia de adenopatías metastásicas.
- f) **Variantes histológicas del mCPT:**
1. Variante papilar clásica.
  2. Variante folicular.
  3. Variante de células claras.
  4. Variante de células altas.
  5. Variante de células columnares.
  6. Variante esclerosis difusa.
  7. Variante sólida.
  8. Variante mixta.

#### 4.4.3. DIFERENCIAS PRONÓSTICAS ENTRE CASOS Y LOS CONTROLES

Se comparan las siguientes variables en ambos grupos:

##### 4.4.3.1. ESTADIFICACIÓN.

La estadificación se realiza mediante la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>. Se definen de los siguientes parámetros:

- T: tamaño y extensión tumoral. Se describe en la tabla 23.

**Tabla 23.** Descripción de la categoría T del CPT según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Tumor primario</b>	<b>Descripción</b>
<i>T<sub>x</sub></i>	No se puede evaluar el tumor primario.
<i>T<sub>0</sub></i>	No hay evidencia del tumor primario.
<i>T<sub>1</sub></i>	Tumor ≤ 2 cm y limitado a la glándula tiroides.
<i>T<sub>1a</sub></i>	Tumor ≤ 1 cm y limitado a la glándula tiroides
<i>T<sub>1b</sub></i>	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm, y limitado a la glándula tiroides.
<i>T<sub>2</sub></i>	Tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm, y limitado a la glándula tiroides.
<i>T<sub>3</sub></i>	Tumor > 4 cm o extensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos.
<i>T<sub>3a</sub></i>	Tumor > 4 cm.
<i>T<sub>3b</sub></i>	Extensión extratiroidea invadiendo músculos infrahioideos con tumor de cualquier tamaño.
<i>T<sub>4</sub></i>	Extensión extratiroidea más allá de la musculatura infrahioidea.
<i>T<sub>4a</sub></i>	Extensión extratiroidea invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
<i>T<sub>4b</sub></i>	Extensión extratiroidea invadiendo fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos.

- N: afectación linfática. Se describe en la tabla 24.

**Tabla 24.** Descripción de la categoría N del CPT según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Ganglios linfáticos</b>	<b>Descripción</b>
<b>Nx</b>	No se puede evaluar ganglios linfáticos
<b>N0</b>	No hay evidencia de metástasis ganglionares
<b>N0a</b>	Uno o más ganglios confirmados benignos
<b>N0b</b>	Sin evidencia clínica ni radiológica de afectación ganglionar.
<b>N1</b>	Metástasis ganglionares.
<b>N1a</b>	Metástasis en el nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngea o mediastino superior). Unilateral o bilateral.
<b>N1b</b>	Metástasis unilateral, bilateral o contralateral de los niveles I, II, III, IV, V o retrofaríngeo.

- M: metástasis a distancia. Se describe en la tabla 25.

**Tabla 25.** Descripción de la categoría M del CPT según la clasificación TNM de la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Metástasis a distancia</b>	<b>Descripción</b>
<b>M0</b>	No hay evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

Se realiza un análisis conjunto de las variables T, N y M comparando los casos y los controles.

- Estadio: se describe a continuación en la tabla 26.

**Tabla 26.** Estadio tumoral del CPT según la AJCC en su 8ª edición <sup>(45, 46)</sup>.

<b>Edad</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estadio</b>
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M0	<b>I</b>
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>II</b>
≥ 55 años	T1	N0/Nx	M0	<b>I</b>
≥ 55 años	T1	N1	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T2	N0/Nx	M0	<b>I</b>
≥ 55 años	T2	N1	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T3a/T3b	Cualquier N	M0	<b>II</b>
≥ 55 años	T4a	Cualquier N	M0	<b>III</b>
≥ 55 años	T4b	Cualquier N	M0	<b>IVA</b>
≥ 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>IVB</b>

#### 4.4.3.2. RIESGO DE RECURRENCIA.

El riesgo de recurrencia se evaluó según la clasificación de la ATA <sup>(47)</sup>. Se divide en:

- 1.-) Riesgo bajo de recurrencia.
- 2.-) Riesgo intermedio de recurrencia.
- 3.-) Riesgo alto de recurrencia.

En la tabla 27 describen las características de los pacientes para la clasificación del riesgo de recurrencia establecido por la ATA.

**Tabla 27.** Riesgo de recurrencia de la ATA.

<b>Riesgo de recurrencia</b>	<b>Descripción</b>
<b>Bajo</b>	<p>CPT (con una de las siguientes características):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sin metástasis local o a distancia.</li> <li>▪ Tumor macroscópico resecado.</li> <li>▪ Sin evidencia de invasión locorregional.</li> <li>▪ El tumor no presenta histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares).</li> <li>▪ Si se administra radioyodo (<math>I^{131}</math>), no hay focos metastásicos fuera del lecho tiroideo en la gammagrafía.</li> <li>▪ Sin invasión vascular.</li> <li>▪ N0 o N1 (<math>\leq 5</math> adenopatías con micrometástasis (<math>&lt; 0,2</math> cm)).</li> </ul> <p>CPT de variante folicular, encapsulado e intratiroideo.            CFT, bien diferenciado, intratiroideo y con invasión capsular.            mCPT intratiroideo, unifocal o multifocal, incluidos mutación BRAF-V600E.</p>
<b>Intermedio</b>	<p>Invasión microscópica de los tejidos peritiroideos.            Foco metastásico en el cuello en la primera gammagrafía tras tratamiento.            Histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares).            CPT con invasión vascular.            N1 (<math>&gt; 5</math> adenopatías metastásicas de 0,2-3 cm).            mCPT multifocal, con extensión extratiroidea y BRAF-V600E mutado.</p>
<b>Alto</b>	<p>Invasión macroscópica del tejido peritiroideo.            Resección incompleta del tumor.            Metástasis a distancia.            Tiroglobulina sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia.            N1 con cualquier ganglio <math>&gt; 3</math> cm.            CFT con invasión vascular extensa (<math>&gt; 4</math> focos).</p>

#### 4.4.3.3. PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Se define persistencia como la evidencia clínica, bioquímica o radiológica (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con I<sup>131</sup> o PET-TC) de la enfermedad en los primeros 6 meses tras la cirugía.

#### 4.4.3.4. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.

Se define recidiva como la evidencia clínica, bioquímica o radiológica (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con I<sup>131</sup> o PET-TC) de la enfermedad a partir de los primeros 6 meses tras la cirugía. Cuando se analiza, no se cuentan en el total de pacientes aquellos que presentaron una persistencia.

En los casos de lobectomía o tiroidectomía total sin ablación de restos tiroideos con I<sup>131</sup> se considera recidiva:

- a) La recidiva estructural locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada mediante PAAF, biopsia o cirugía.
- b) La recidiva estructural a distancia debe ser confirmada mediante PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I<sup>131</sup> o PET-TC de cuerpo entero.

En los casos de tiroidectomía total y ablación de restos tiroideos con I<sup>131</sup> se considera recidiva:

- a) La recidiva bioquímica se define como cualquier medición repetida de tiroglobulina suprimida ( $\geq 1$  ng/ml) o estimulada con TSH ( $\geq 10$  ng/ml), así como la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, siempre en ausencia de enfermedad estructural.

- b) La recidiva estructural locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada mediante PAAF, biopsia o cirugía.
  
- c) La recidiva estructural a distancia debe ser confirmada mediante PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I<sup>131</sup> o PET-TC de cuerpo entero.

#### **4.4.3.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.**

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se define como el tiempo desde que el paciente es intervenido del mCPT hasta que se detecta una recidiva. Se mide en meses. En caso de persistencia de la enfermedad, la SLE es de 0 meses.

### **4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS statistics 20.0, Armonk, New York, USA.

Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias y porcentajes, siendo comparadas mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher cuando es apropiado.

Las variables cuantitativas continuas se expresan mediante medias +/- desviación estándar y son comparadas mediante el test de la t de student para datos independientes.

Para el análisis de la SLE se empleó el método de Kaplan-Meier. Para comparar la SLE entre los grupos de casos y controles se utilizó el test de Log-Rank.

Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## **5. RESULTADOS**

*“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”.*

Isaac Newton (1642-1727). Físico y matemático inglés.



## **5.1. CASUÍSTICA.**

En esta tesis, se incluyeron un total de 102 pacientes con mCPFT en el grupo de casos. El grupo control contó con 204 pacientes con mCPT esporádico.

Confirmaron su participación las 24 unidades que en el proyecto inicial habían presentado casos de mCPFT (tesis doctoral realizada por María Ángeles Rodríguez González, cuyo título es “Factores pronósticos en el microcarcinoma papilar familiar de tiroides: estudio multicéntrico español”).

## **5.2. ESTRATIFICACIÓN DEL GRUPO CONTROL.**

Tras la selección del grupo de casos, que constó de 102 pacientes, se realizó la estratificación del grupo control, tal y como se muestra en la tabla 28.

**Tabla 28.** Estratificación del grupo control.

	<b>Grupo de casos</b>	<b>Grupo control</b>	
	<b>Caso 1</b>	<b>Control 1</b>	<b>Control 2</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	46	46	46
<b>Tamaño (mm)</b>	7	7	6
	<b>Caso 2</b>	<b>Control 3</b>	<b>Control 4</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	45	45	48
<b>Tamaño (mm)</b>	6	5	6
	<b>Caso 3</b>	<b>Control 5</b>	<b>Control 6</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	48	48	48
<b>Tamaño (mm)</b>	9	9	7
	<b>Caso 4</b>	<b>Control 7</b>	<b>Control 8</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	33	36	37
<b>Tamaño (mm)</b>	10	9	10
	<b>Caso 5</b>	<b>Control 9</b>	<b>Control 10</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	32	32	33
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	10
	<b>Caso 6</b>	<b>Control 11</b>	<b>Control 12</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	56	60	59
<b>Tamaño (mm)</b>	7	8	8
	<b>Caso 7</b>	<b>Control 13</b>	<b>Control 14</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	53	52	53
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	9
	<b>Caso 8</b>	<b>Control 15</b>	<b>Control 16</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	50	49
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 9</b>	<b>Control 17</b>	<b>Control 18</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	37	37	37
<b>Tamaño (mm)</b>	9	9	9
	<b>Caso 10</b>	<b>Control 19</b>	<b>Control 20</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	33	38	38
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 11</b>	<b>Control 21</b>	<b>Control 22</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	40	40	40
<b>Tamaño (mm)</b>	6	6	7

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 12	Control 23	Control 24
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	28	28	23
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 13</b>	<b>Control 25</b>	<b>Control 26</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	48	47	49
<b>Tamaño (mm)</b>	3	4	4
	<b>Caso 14</b>	<b>Control 27</b>	<b>Control 28</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	42	41	46
<b>Tamaño (mm)</b>	3	2	3
	<b>Caso 15</b>	<b>Control 29</b>	<b>Control 30</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	38	38	39
<b>Tamaño (mm)</b>	5	5	5
	<b>Caso 16</b>	<b>Control 31</b>	<b>Control 32</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	46	49
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 17</b>	<b>Control 33</b>	<b>Control 34</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	57	59	59
<b>Tamaño (mm)</b>	2	2	2
	<b>Caso 18</b>	<b>Control 35</b>	<b>Control 36</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	60	61	60
<b>Tamaño (mm)</b>	6	6	6
	<b>Caso 19</b>	<b>Control 37</b>	<b>Control 38</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	41	41	40
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	8
	<b>Caso 20</b>	<b>Control 39</b>	<b>Control 40</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	39	40	39
<b>Tamaño (mm)</b>	10	8	9
	<b>Caso 21</b>	<b>Control 41</b>	<b>Control 42</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	45	45	40
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	8
	<b>Caso 22</b>	<b>Control 43</b>	<b>Control 44</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	39	34	38
<b>Tamaño (mm)</b>	3	2	2

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 23	Control 45	Control 46
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	38	37	37
<b>Tamaño (mm)</b>	5	5	4
	<b>Caso 24</b>	<b>Control 47</b>	<b>Control 48</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	35	36	35
<b>Tamaño (mm)</b>	7	5	7
	<b>Caso 25</b>	<b>Control 49</b>	<b>Control 50</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	69	65	70
<b>Tamaño (mm)</b>	3	3	3
	<b>Caso 26</b>	<b>Control 51</b>	<b>Control 52</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	61	61	56
<b>Tamaño (mm)</b>	2	1	3
	<b>Caso 27</b>	<b>Control 53</b>	<b>Control 54</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	51	51	55
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	7
	<b>Caso 28</b>	<b>Control 55</b>	<b>Control 56</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	30	31	30
<b>Tamaño (mm)</b>	6	4	6
	<b>Caso 29</b>	<b>Control 57</b>	<b>Control 58</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	52	53	50
<b>Tamaño (mm)</b>	5	3	5
	<b>Caso 30</b>	<b>Control 59</b>	<b>Control 60</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	28	30	32
<b>Tamaño (mm)</b>	6	4	5
	<b>Caso 31</b>	<b>Control 61</b>	<b>Control 62</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	42	45	47
<b>Tamaño (mm)</b>	6	5	7
	<b>Caso 32</b>	<b>Control 63</b>	<b>Control 64</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	34	35	34
<b>Tamaño (mm)</b>	5	4	5
	<b>Caso 33</b>	<b>Control 65</b>	<b>Control 66</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	38	39	38
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	7

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 34	Control 67	Control 68
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	55	60	56
<b>Tamaño (mm)</b>	5	5	7
	<b>Caso 35</b>	<b>Control 69</b>	<b>Control 70</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	37	37	39
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	7
	<b>Caso 36</b>	<b>Control 71</b>	<b>Control 72</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	42	39	44
<b>Tamaño (mm)</b>	6	6	6
	<b>Caso 37</b>	<b>Control 73</b>	<b>Control 74</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	37	42	42
<b>Tamaño (mm)</b>	9	10	8
	<b>Caso 38</b>	<b>Control 75</b>	<b>Control 76</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	47	47	47
<b>Tamaño (mm)</b>	4	3	4
	<b>Caso 39</b>	<b>Control 77</b>	<b>Control 78</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	53	48
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 40</b>	<b>Control 79</b>	<b>Control 80</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	43	40	43
<b>Tamaño (mm)</b>	4	3	5
	<b>Caso 41</b>	<b>Control 81</b>	<b>Control 82</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	53	58	58
<b>Tamaño (mm)</b>	2	2	3
	<b>Caso 42</b>	<b>Control 83</b>	<b>Control 84</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	41	44	41
<b>Tamaño (mm)</b>	7	7	7
	<b>Caso 43</b>	<b>Control 85</b>	<b>Control 86</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	38	39	37
<b>Tamaño (mm)</b>	5	5	4
	<b>Caso 44</b>	<b>Control 87</b>	<b>Control 88</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	23	19	23
<b>Tamaño (mm)</b>	10	8	9

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 45	Control 89	Control 90
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	45	46	50
<b>Tamaño (mm)</b>	3	2	2
	<b>Caso 46</b>	<b>Control 91</b>	<b>Control 92</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	70	74	71
<b>Tamaño (mm)</b>	10	9	10
	<b>Caso 47</b>	<b>Control 93</b>	<b>Control 94</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	27	30	32
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 48</b>	<b>Control 95</b>	<b>Control 96</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	30	30	35
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 49</b>	<b>Control 97</b>	<b>Control 98</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	53	49	50
<b>Tamaño (mm)</b>	4	5	3
	<b>Caso 50</b>	<b>Control 99</b>	<b>Control 100</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	35	36	35
<b>Tamaño (mm)</b>	6	5	4
	<b>Caso 51</b>	<b>Control 101</b>	<b>Control 102</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	40	40	41
<b>Tamaño (mm)</b>	3	3	3
	<b>Caso 52</b>	<b>Control 103</b>	<b>Control 104</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	34	36	34
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	8
	<b>Caso 53</b>	<b>Control 105</b>	<b>Control 106</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	41	43	38
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	9
	<b>Caso 54</b>	<b>Control 107</b>	<b>Control 108</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	29	27	29
<b>Tamaño (mm)</b>	5	4	5
	<b>Caso 55</b>	<b>Control 109</b>	<b>Control 110</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	28	33	33
<b>Tamaño (mm)</b>	9	9	8

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 56	Control 111	Control 112
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	36	36	36
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 57</b>	<b>Control 113</b>	<b>Control 114</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	28	30	33
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	9
	<b>Caso 58</b>	<b>Control 115</b>	<b>Control 116</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	33	37	38
<b>Tamaño (mm)</b>	10	9	9
	<b>Caso 59</b>	<b>Control 117</b>	<b>Control 118</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	25	29	30
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	7
	<b>Caso 60</b>	<b>Control 119</b>	<b>Control 120</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	60	59	64
<b>Tamaño (mm)</b>	9	9	10
	<b>Caso 61</b>	<b>Control 121</b>	<b>Control 122</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	28	29	25
<b>Tamaño (mm)</b>	7	6	7
	<b>Caso 62</b>	<b>Control 123</b>	<b>Control 124</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	58	59	62
<b>Tamaño (mm)</b>	7	6	8
	<b>Caso 63</b>	<b>Control 125</b>	<b>Control 126</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	38	38	40
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	8
	<b>Caso 64</b>	<b>Control 127</b>	<b>Control 128</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	30	31	35
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	7
	<b>Caso 65</b>	<b>Control 129</b>	<b>Control 130</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	38	39	40
<b>Tamaño (mm)</b>	2	2	1
	<b>Caso 66</b>	<b>Control 131</b>	<b>Control 132</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	25	23	25
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 67	Control 133	Control 134
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	33	34	37
<b>Tamaño (mm)</b>	7	7	7
	<b>Caso 68</b>	<b>Control 135</b>	<b>Control 136</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	19	23	24
<b>Tamaño (mm)</b>	4	3	3
	<b>Caso 69</b>	<b>Control 137</b>	<b>Control 138</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	52	49
<b>Tamaño (mm)</b>	8	6	7
	<b>Caso 70</b>	<b>Control 139</b>	<b>Control 140</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	49	49
<b>Tamaño (mm)</b>	5	5	5
	<b>Caso 71</b>	<b>Control 141</b>	<b>Control 142</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	32	29	34
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	10
	<b>Caso 72</b>	<b>Control 143</b>	<b>Control 144</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	32	34	37
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 73</b>	<b>Control 145</b>	<b>Control 146</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	28	33	29
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 74</b>	<b>Control 147</b>	<b>Control 148</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	27	27	32
<b>Tamaño (mm)</b>	7	5	7
	<b>Caso 75</b>	<b>Control 149</b>	<b>Control 150</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	24	26	24
<b>Tamaño (mm)</b>	6	5	5
	<b>Caso 76</b>	<b>Control 151</b>	<b>Control 152</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	26	28	31
<b>Tamaño (mm)</b>	10	9	9
	<b>Caso 77</b>	<b>Control 153</b>	<b>Control 154</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	57	57	54
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	8

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 78	Control 155	Control 156
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	25	27	30
<b>Tamaño (mm)</b>	6	6	5
	<b>Caso 79</b>	<b>Control 157</b>	<b>Control 158</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	52	56	57
<b>Tamaño (mm)</b>	5	3	5
	<b>Caso 80</b>	<b>Control 159</b>	<b>Control 160</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	34	29	33
<b>Tamaño (mm)</b>	5	3	3
	<b>Caso 81</b>	<b>Control 161</b>	<b>Control 162</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	51	54	52
<b>Tamaño (mm)</b>	8	7	8
	<b>Caso 82</b>	<b>Control 163</b>	<b>Control 164</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	54	53	58
<b>Tamaño (mm)</b>	6	6	7
	<b>Caso 83</b>	<b>Control 165</b>	<b>Control 166</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	34	34	32
<b>Tamaño (mm)</b>	7	6	7
	<b>Caso 84</b>	<b>Control 167</b>	<b>Control 168</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	28	33	31
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	9
	<b>Caso 85</b>	<b>Control 169</b>	<b>Control 170</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	35	39	39
<b>Tamaño (mm)</b>	9	10	8
	<b>Caso 86</b>	<b>Control 171</b>	<b>Control 172</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	38	37	38
<b>Tamaño (mm)</b>	9	9	10
	<b>Caso 87</b>	<b>Control 173</b>	<b>Control 174</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	32	37	37
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 88</b>	<b>Control 175</b>	<b>Control 176</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	56	55	58
<b>Tamaño (mm)</b>	3	2	3

Tabla 28 (continuación). Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 89	Control 177	Control 178
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	45	45	44
<b>Tamaño (mm)</b>	8	10	8
	<b>Caso 90</b>	<b>Control 179</b>	<b>Control 180</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	53	58	56
<b>Tamaño (mm)</b>	8	6	8
	<b>Caso 91</b>	<b>Control 181</b>	<b>Control 182</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	50	49
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	9
	<b>Caso 92</b>	<b>Control 183</b>	<b>Control 184</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	47	47	47
<b>Tamaño (mm)</b>	10	9	10
	<b>Caso 93</b>	<b>Control 185</b>	<b>Control 186</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino
<b>Edad (años)</b>	44	40	39
<b>Tamaño (mm)</b>	9	10	10
	<b>Caso 94</b>	<b>Control 187</b>	<b>Control 188</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	49	50	51
<b>Tamaño (mm)</b>	3	3	3
	<b>Caso 95</b>	<b>Control 189</b>	<b>Control 190</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	25	29	30
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8
	<b>Caso 96</b>	<b>Control 191</b>	<b>Control 192</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	27	32	32
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	<b>Caso 97</b>	<b>Control 193</b>	<b>Control 194</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	45	46	50
<b>Tamaño (mm)</b>	5	6	4
	<b>Caso 98</b>	<b>Control 195</b>	<b>Control 196</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	31	36	34
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	8
	<b>Caso 99</b>	<b>Control 197</b>	<b>Control 198</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	30	32	33
<b>Tamaño (mm)</b>	8	8	8

**Tabla 28 (continuación).** Estratificación del grupo control.

	Grupo de casos	Grupo control	
	Caso 100	Control 199	Control 200
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	48	49	47
<b>Tamaño (mm)</b>	5	4	6
	Caso 101	Control 201	Control 202
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	29	31	30
<b>Tamaño (mm)</b>	10	10	10
	Caso 102	Control 203	Control 204
<b>Sexo</b>	Femenino	Femenino	Femenino
<b>Edad (años)</b>	37	36	35
<b>Tamaño (mm)</b>	9	8	8

### 5.3. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS ESTUDIO.

Tanto en el grupo de casos (n=102) como en el grupo control (n=204), el sexo masculino supuso el 21,6 % de los pacientes. La edad media de ambos grupos, al haber una muestra estratificada, fue muy similar (40 años en el grupo casos y 41 años en el grupo control). Estos valores quedan reflejados en la tabla 29.

**Tabla 29.** Sexo y edad en los grupos de casos y controles.

	Casos (mCPFT) (n=102)	Controles (mCPET) (n=204)
<b>Sexo:</b>		
Femenino	78,4% (n=80)	78,4% (n=160)
Masculino	21,6% (n=22)	21,6% (n=44)
<b>Edad (años)</b>	40,3 ± 11	41,5 ± 10,7

Respecto a la exploración física, el grupo de casos de mCPFT presentó un mayor porcentaje de exploración normal (29,4%) respecto al esporádico (6,4%). En el grupo de casos, el hallazgo más frecuente en la exploración física cervical fue el nódulo tiroideo en el 48% de los casos, mientras que en el grupo control el hallazgo más frecuente en la exploración física fue el bocio multinodular en un 57,8% de los pacientes, tal y como se observa en la tabla 30.

**Tabla 30.** Datos de la exploración física en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Exploración tiroidea:</b>			
Normal	29,4% (n=30)	6,4% (n=13)	
Nódulo tiroideo	48% (n=49)	24% (n=49)	<b>&lt; 0,001</b>
Bocio multinodular	19,6% (n=20)	57,8% (n=118)	
Bocio difuso	3% (n=3)	11,8% (n=24)	
<b>Adenopatías palpables:</b>			
No	90,2% (n=92)	96,1% (n=196)	<b>0,039</b>
Sí	9,8% (n=10)	3,9% (n=8)	

El 28,5% del grupo de casos presentó hipotiroidismo en el momento del diagnóstico respecto al 18,1% del grupo control. Sin embargo, en el grupo control existió un mayor porcentaje de hipertiroidismo (24%) respecto al grupo de casos (7,8%), tal y como se describe en la tabla 31 junto a los valores medios de TSH y T4l.

**Tabla 31.** Funcionalidad tiroidea y datos analíticos en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Funcionalidad tiroidea:</b>			
Eutiroidismo	63,7% (n=65)	54,9% (n=118)	<b>0,001</b>
Hipotiroidismo	28,5% (n=29)	18,1% (n=37)	
Hipertiroidismo	7,8% (n=8)	24% (n=49)	
<b>TSH (μUI/ml)</b>	5,3 ± 7,5	1,7 ± 1,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>T4l (ng/dl)</b>	1,4 ± 1,6	1,8 ± 1,7	0,079

#### 5.4. DIFERENCIAS TERAPÉUTICAS ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES.

La indicación quirúrgica más frecuente en el grupo del mCPFT fue la sospecha de malignidad en el 84% y la segunda el bocio intratorácico en casi el 13% de los casos. Sin embargo, la indicación quirúrgica en el grupo control fue más variada, con casi un 32% de los pacientes intervenidos por sospecha de malignidad y aproximadamente un 40% de los casos por bocio. Estos datos se ven reflejados en la tabla 32.

**Tabla 32.** Indicación quirúrgica en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT)</b> <b>(n=102)</b>	<b>Controles (mCPET)</b> <b>(n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Indicación quirúrgica:</b>			
Sospecha de malignidad	84,3% (n=86)	31,9% (n=65)	<b>&lt; 0,001</b>
Nódulo tiroideo	0%	13,2% (n=27)	
Adenoma tóxico	1% (n=1)	13,2% (n=27)	
Bocio	0%	27,9% (n=57)	
Bocio intratorácico	12,7% (n= 13)	11,8% (n=24)	
Hiperparatiroidismo primario	1% (n=1)	2% (n=4)	
Cancerofobia	1% (n=1)	0%	

En cuanto al tratamiento, el tipo de cirugía tiroidea fue similar en ambos grupos, realizando una tiroidectomía total en aproximadamente un 87% de los pacientes en el grupo de casos y en casi un 84% en el grupo de controles. Los porcentajes de los tipos de cirugía tiroidea se expresan en la tabla 33.

**Tabla 33.** Cirugía tiroidea en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT)</b> <b>(n=102)</b>	<b>Controles (mCPET)</b> <b>(n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Cirugía tiroidea:</b>			
Tiroidectomía total	87,2% (n=89)	83,8% (n=171)	0,669
Técnica de Dunhill	1% (n=1)	0,5% (n=1)	
Lobectomía	11,8% (n=12)	15,7% (n=32)	

En los pacientes con mCPFT, se realizó linfadenectomía del compartimento central (VI) en el 27,5% de los casos (n=28), 17 unilaterales y 11 bilaterales, y linfadenectomía del compartimento lateral (II-V) en el 6,9% (n=7), 4 unilaterales y 3 bilaterales.

En los pacientes con mCPET, se realizó linfadenectomía del compartimento central (VI) en el 15,2% de los casos (n=31), 18 unilaterales y 13 bilaterales, y linfadenectomía del compartimento lateral (II-V) en el 6,9% (n=14), 12 unilaterales y 2 bilaterales.

Todos estos datos se desglosan en la tabla 34.

**Tabla 34.** Linfadenectomía en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Linfadenectomía:</b>			
No	72,5% (n=74)	84,8% (n=173)	<b>0,010</b>
Sí:	27,5% (n=28)	15,2% (n=31)	
Central:	27,5% (n=28)	15,2% (n=31)	
Unilateral	16,7% (n=17)	8,8% (n=18)	
Bilateral	10,8% (n=11)	6,4% (n=13)	
Lateral:	6,9% (n=7)	6,9% (n=14)	
Unilateral	3,9% (n=4)	5,9% (n=12)	
Bilateral	2,9% (n=3)	1% (n=2)	

El 85% de los pacientes (n=87) del grupo con mCPFT recibieron tratamiento adyuvante con I<sup>131</sup>, en comparación con un 43% de los pacientes (n=88) del grupo control. La dosis acumulada en la forma familiar del mCPT fue mayor, con una media de aproximadamente 130 mCi. Estos datos del tratamiento adyuvante y la dosis acumulada de I<sup>131</sup> se detallan a continuación, en la tabla 35.

**Tabla 35.** Tratamiento adyuvante con I<sup>131</sup> en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Radioyodo (I<sup>131</sup>):</b>			
No	14,7% (n=15)	56,9% (n=116)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	85,3% (n=87)	43,1% (n=88)	
<b>Dosis acumulada I<sup>131</sup> (mCi)</b>	129,7 ± 93,5	55,6 ± 82,5	<b>&lt; 0,001</b>

## 5.5. DIFERENCIAS HISTOPATOLÓGICAS ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES.

### 5.5.1. MULTIFOCALIDAD.

El grupo de casos de mCPFT presentó un mayor porcentaje de multifocalidad respecto al grupo control, con cifras del 55,9% y 31,9% respectivamente.

Además de mayor multifocalidad, el grupo de casos también presentó mayor número de focos tumorales, tal y como se observa en la tabla 36.

**Tabla 36.** Multifocalidad tumoral en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Multifocalidad:</b>			
No	44,1% (n= 45)	68,1% (n=139)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	55,9% (n=57)	31,9% (n=65)	
<b>Número de focos</b>	2 ± 1,3	1,6 ± 1,1	<b>0,003</b>

### 5.5.2. BILATERALIDAD.

El grupo del mCPFT tuvo significativamente mayor presencia de bilateralidad respecto al grupo control (29,4% vs. 19,1%;  $p = 0,042$ ). Estas diferencias se expresan en la tabla 37.

**Tabla 37.** Bilateralidad tumoral en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Bilateralidad:</b>			
No	70,6% (n=72)	80,9% (n=165)	<b>0,042</b>
Sí	29,4% (n=30)	19,1% (n=39)	

### 5.5.3. INVASIÓN VASCULAR.

Respecto a la invasión vascular, esta fue significativamente mayor en el grupo de casos respecto al grupo control (8,8% vs. 0,5%;  $p < 0,001$ ), tal y como se observa en la tabla 38.

**Tabla 38.** Invasión vascular en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Invasión vascular:</b>			
No	91,2% (n=93)	99,5% (n=203)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	8,8% (n=9)	0,5% (n=1)	

### 5.5.4. EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA.

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la extensión extratiroidea del tumor, ni cuando esta variable se divide en extensión extratiroidea mínima y grosera, tal y como puede verse en la tabla 39.

**Tabla 39.** Extensión extratiroidea en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Extensión extratiroidea:</b>			
No	84,3% (n=86)	88,2% (n=180)	0,337
Sí	15,7% (n=16)	11,8% (n=24)	
<b>Extensión extratiroidea mínima:</b>			
No	88,2% (n=90)	89,2% (n=182)	0,797
Sí	11,8% (n=12)	10,8% (n=22)	
<b>Extensión extratiroidea grosera:</b>			
No	96,1% (n=98)	99% (n=202)	0,080
Sí	3,9% (n=4)	1% (n=2)	

### 5.5.5. METÁSTASIS LINFÁTICAS.

El grupo de casos de mCPFT tuvo mayor presencia de metástasis linfáticas respecto al grupo control (19,6% vs. 11,3%;  $p = 0,048$ ), tal y como se describe en la tabla 40.

**Tabla 40.** Metástasis linfáticas en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Metástasis linfáticas:</b>			
No	80,4% (n=82)	88,7% (n=181)	<b>0,048</b>
Sí	19,6% (n=20)	11,3% (n=23)	

**5.5.6. VARIANTES HISTOLÓGICAS.**

La variante histológica más frecuente, tanto en la forma familiar como en la forma esporádica, fue la variante papilar clásica con un 64,7% y 51,5% de los casos respectivamente.

Sin embargo, en el grupo de casos de mCPFT, existieron variantes histológicas de mayor agresividad, como son la variante esclerosante difusa (3,9%) y la variante de células altas (2%), mientras que en el grupo control, no hubo ningún caso de este tipo de variantes. Por lo tanto, en el grupo de casos existió mayor probabilidad de presentar variantes histológicas de mayor agresividad. Estos datos están reflejados en la tabla 41.

**Tabla 41.** Variantes histológicas en los grupos de casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=102)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Variante histológica:</b>			
Papilar clásica	64,7% (n=66)	51,5% (n=105)	
Folicular	25,4% (n=26)	47% (n=96)	
Mixta	2% (n=2)	0,5% (n=1)	
Células altas	2% (n=2)	0	<b>&lt; 0,001</b>
Células claras	2% (n=2)	0	
Esclerosante difusa	3,9% (n=4)	0	
Sólida	0	1% (n=2)	

## 5.6. DIFERENCIAS PRONÓSTICAS ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES.

### 5.6.1. ESTADIFICACIÓN.

Cuando se analizan los datos de forma independiente de los pacientes en cuanto a la estadificación según la clasificación TNM, no se encontraron diferencias, tal y como se observa en la tabla 42. El estadio más frecuente en ambos grupos fue el I, con un porcentaje cercano al 99% en ambos grupos.

**Tabla 42.** Estadificación en el grupo casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT)</b> <b>(n=102)</b>	<b>Controles (mCPET)</b> <b>(n=204)</b>	<b>p</b>
<b>TNM:</b>			
<b>T :</b>			
T1a	96,1% (n=98)	99% (n=202)	0,098
T3	3,9% (n=4)	1% (n=2)	
<b>N :</b>			
N0	80,4% (n=82)	88,7% (n=181)	0,094
N1a	12,7% (n=13)	5,9% (n=12)	
N1b	6,9 (n=7)	5,4% (n=11)	
<b>M:</b>			
M0	102	204	1,000
M1	0	0	
<b>Estadio:</b>			
I	99% (n=100)	98,5% (n=201)	1,000
II	1% (n=2)	1,5% (n=3)	

### 5.6.2. RIESGO DE RECURRENCIA.

En cuanto al riesgo de recurrencia, la frecuencia de alto riesgo de recurrencia fue significativamente mayor en el grupo de los casos respecto al grupo control (6,8% vs. 1,5%;  $p = 0,018$ ). Estos datos aparecen reflejados en la tabla 43.

**Tabla 43.** Riesgo de recurrencia en el grupo casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT)</b> <b>(n=102)</b>	<b>Controles (mCPET)</b> <b>(n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Riesgo de recurrencia (ATA):</b>			
Riesgo bajo	73,6% (n=74)	79,4% (n=162)	<b>0,018</b>
Riesgo intermedio	19,6% (n=20)	19,1% (n=39)	
Riesgo alto de recurrencia	6,8% (n=8)	1,5% (n=3)	

### 5.6.3. PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Un total de 5 pacientes presentaron persistencia de la enfermedad en el grupo del mCPFT, lo que supone casi un 5% de los pacientes. Por otro lado, solo un paciente presentó persistencia de la enfermedad en el grupo control, tal y como se describe en la tabla 44.

**Tabla 44.** Persistencias de la enfermedad en el grupo casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT)</b> <b>(n=102)</b>	<b>Controles (mCPET)</b> <b>(n=204)</b>	<b>p</b>
<b>Persistencias:</b>			
No	95,1% (n=97)	99,5% (n=203)	<b>0,017</b>
Sí	4,9% (n=5)	0,5% (n=1)	

#### 5.6.4. RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD.

Tras un seguimiento medio de  $122,7 \pm 46,6$  meses [36-259 meses], 11 pacientes con mCPFT presentaron recidiva de la enfermedad, lo que supuso alrededor de un 11% de los casos. En cambio, en casi un 3% de los pacientes del grupo control, concretamente un total de 6 enfermos, se detectó recidiva de la enfermedad. Estos datos en cuanto a la recidiva de la enfermedad se pueden observar en la tabla 45.

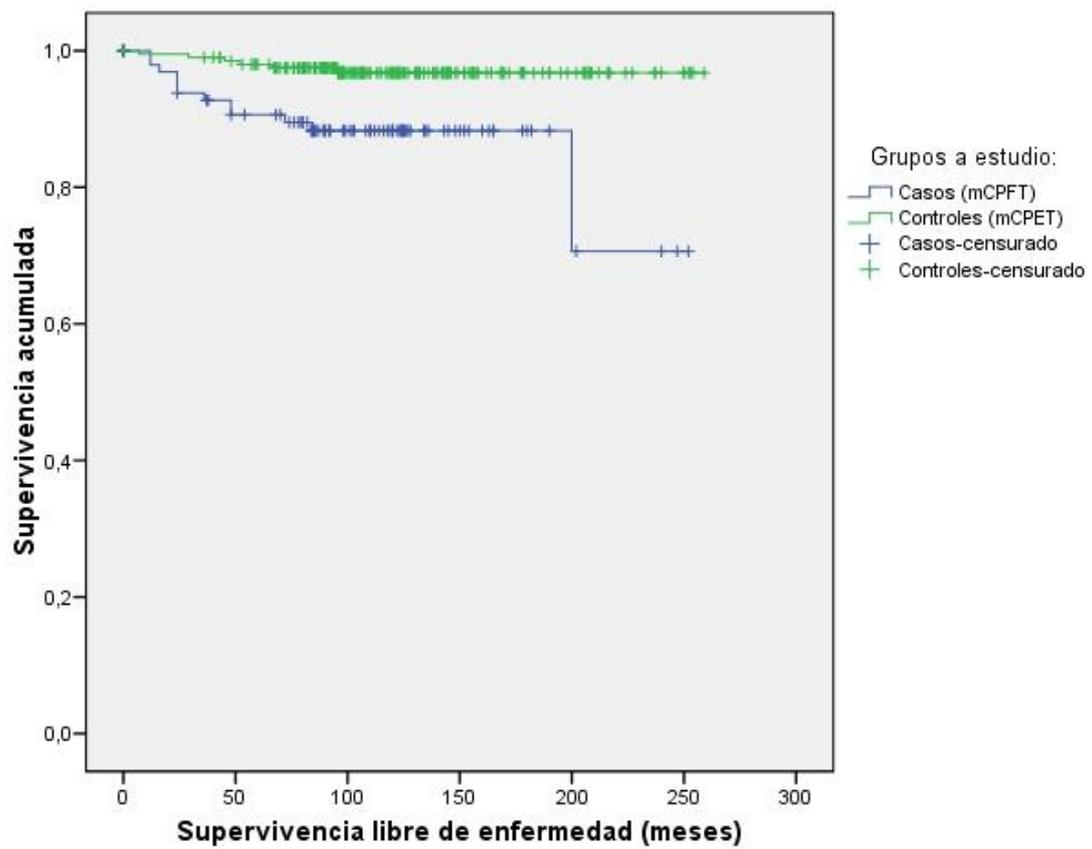
**Tabla 45.** Recidivas de la enfermedad en el grupo casos y controles.

	<b>Casos (mCPFT) (n=97)</b>	<b>Controles (mCPET) (n=203)</b>	<b>p</b>
<b>Seguimiento medio</b> (meses)	124,3 $\pm$ 48,8	119,6 $\pm$ 42	0,377
<b>Recidivas:</b>			
No	89,2% (n=86)	97,1% (n=197)	<b>0,003</b>
Sí	10,8% (n=11)	2,9% (n=6)	

#### 5.6.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

La SLE fue significativamente menor en el grupo de casos de mCPFT (test log rank con  $p < 0,001$ ) respecto al grupo control. Concretamente, la SLE a 5 y 10 años fue del 86,1% y 84,9% respectivamente en el grupo casos y de 97% y 96,3% en el grupo control. La curva de supervivencia según el método de Kaplan-Meier que compara los datos del grupo casos frente al grupo control se expresa en la figura 2. En esta curva, la recurrencia de la enfermedad es considerada como evento.

No hubo mortalidad durante el seguimiento de los pacientes en el estudio debido a la enfermedad.



**Figura 2.** Supervivencia libre de enfermedad en los grupos de casos y controles.

## **6. DISCUSIÓN**

*“Ciencia es todo aquello sobre lo cual siempre cabe discusión”.*

José Ortega y Gasset (1883-1955). Filósofo español.



Actualmente, la ATA recomienda un tratamiento más agresivo en el mCPFT, desaconsejando la lobectomía en estos casos <sup>(47)</sup>.

La lobectomía tiroidea por sí sola, es un tratamiento suficiente para carcinomas pequeños, unifocales e intratiroides, en ausencia de radiación previa en cabeza y cuello, carcinoma familiar tiroideo o metástasis ganglionares cervicales clínicamente detectables. Por lo tanto, la ATA recomienda la tiroidectomía total en el mCPFT y la lobectomía en el mCPET siempre y cuando no existan metástasis ganglionares, extensión extratiroidea ni indicaciones claras de reseca el lóbulo tiroideo contralateral <sup>(47)</sup>.

La cirugía tiroidea sin linfadenectomía profiláctica del compartimento central es apropiada para los carcinomas papilares de tiroides pequeños (T1 y T2), no invasivos y sin afectación clínica ganglionar (cN0) <sup>(47)</sup>. Por ello, no podemos concluir que se deba añadir una linfadenectomía profiláctica en función de si el mCPT es familiar o esporádico. Sin embargo, el mCPFT presenta un mayor porcentaje de metástasis ganglionares al diagnóstico, por lo que cabe esperar un porcentaje mayor de linfadenectomías terapéuticas <sup>(28)</sup>.

Respecto al tratamiento adyuvante (ablación de restos tiroideos con I<sup>131</sup>) tras la cirugía tiroidea, la guía de la ATA <sup>(47)</sup> expone que en pacientes con riesgo de recurrencia intermedio puede ser considerado y, en los que presentan un alto riesgo de recurrencia es recomendable después de la cirugía tiroidea.

En este sentido, la serie nacional española que se presenta en este estudio, con la inclusión de 30 unidades de cirugía endocrina de las cuales 24 han aportado datos, se confirma esta tendencia de tratamiento más agresivo en la forma familiar del mCPT en la mayoría de los grupos. De tal forma, en España se realizan más linfadenectomías y un mayor porcentaje de tratamiento adyuvante con I<sup>131</sup> (con una mayor dosis acumulada por paciente) en el mCPFT que en la forma esporádica del mCPT del mismo tamaño en pacientes de la misma edad y el mismo sexo, tal y como puede verse en las tablas 34 y 35.

A pesar de todas estas recomendaciones terapéuticas de mayor agresividad, que pueden verse en la introducción de esta tesis, solamente hay 4 estudios previos a este proyecto que comparen la forma familiar y esporádica del mCPT (3 estudios asiáticos <sup>(26, 27, 29)</sup> y uno europeo <sup>(28)</sup>), con muestras reducidas en el grupo de casos de mCPFT. Así, solamente dos estudios sobrepasan el centenar de casos incluidos <sup>(27, 29)</sup>.

Todo esto, puede justificar la heterogeneidad de los resultados y la discrepancia entre las series. El único estudio europeo publicado hasta la presentación de esta tesis <sup>(28)</sup>, presenta una muestra de 43 pacientes con mCPFT, por lo que una recidiva representa un aumento importante del porcentaje que supone recidiva. Así, en dicho estudio publicado por Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, que presenta un alto porcentaje de recidivas en el grupo del mCPFT, solamente un total de 3 pacientes presentaron recidiva de la enfermedad al final del seguimiento. Esto significa que, si solamente otros tres pacientes más con mCPFT hubieran presentado recidiva, la conclusión del estudio podría haber sido diferente.

Por todo ello, a pesar de que haya recomendaciones oficiales, el grado de recomendación es muy bajo y es necesario estudios multicéntricos como el que aquí se presenta, con más de 100 casos en el grupo de mCPFT, que representa la mayor serie europea al respecto y la tercera a nivel mundial. Además, el mCPFT, que es una patología poco frecuente, presenta un desafío para la recopilación de una muestra de este tamaño.

También, en los cuatro estudios previos a esta tesis que comparan el mCPT familiar y esporádico, solamente hay un estudio de casos y controles <sup>(29)</sup>, siendo los otros tres <sup>(26-28)</sup> de cohortes retrospectivos, con resultados dispares entre ellos. Por lo tanto, cuando comparan un caso con otro no son grupos comparables y proporcionados. Debido a que solamente el estudio de Cao J et al. <sup>(29)</sup> es un estudio de casos y controles, aunque con unas condiciones particulares, y los otros tres de cohortes retrospectivos, la disparidad de resultados en dichos estudios está más que justificada.

Por ejemplo, el grupo de Lee CR et al. <sup>(27)</sup> tiene un porcentaje de recidiva del 4,5% en el mCPFT y un 0,6% en la forma esporádica. Llama la atención que, en el mismo país y ciudad, dos años antes, otros autores (Sung TY et al. <sup>(26)</sup>) describen un porcentaje de recidiva del mCPFT del 2,1%, siendo todavía mayor en la forma esporádica del mCPT.

Por otro lado, el único estudio europeo, liderado por Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, presenta en el mCPFT un porcentaje de recidiva estructural del 7,9% y bioquímica del 10,5%, cifras superiores a nuestros resultados, que reflejan un 10,8% de recurrencias. Además, este trabajo del 2019 <sup>(28)</sup> presenta un porcentaje de recidivas mayor en la forma esporádica del mCPT respecto al de esta tesis, con una recidiva estructural del 5,5% y bioquímica del 8,1%, valores mayores al del estudio que se presenta en esta tesis, donde se describe un porcentaje de recidivas del 2,9%. Sin embargo, hay que recordar que en este estudio solamente se consideró como recidiva las respuestas estructural y bioquímica incompletas de la ATA, no considerando la respuesta indeterminada de la ATA como recidiva <sup>(47)</sup>.

También, hay que señalar que este trabajo multicéntrico español es uno de los primeros estudios que compara casos de mCPFT con dos controles de mCPET emparejados por tamaño, edad y sexo.

Con la situación de emparejamiento de casos y controles en cuanto a tamaño, edad y sexo, esta tesis doctoral muestra que el porcentaje de recidivas en el mCPFT es muy superior a la del esporádico (10,8% vs. 2,9%). Por lo tanto, nuestro estudio avalaría la mayor agresividad de la forma familiar respecto a la esporádica.

Comparando estos datos con el estudio europeo de Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, el porcentaje de recidivas que representa el mCPFT y el mCPET es mayor respecto al que se presenta en esta serie española. Sin embargo, en comparación con los estudios asiáticos <sup>(26, 27, 29)</sup>, el porcentaje de recidivas que se presenta en esta tesis es más alto. Sung TY et al. <sup>(26)</sup> describen un 2,1%, Lee CR et al. <sup>(27)</sup> un 4,5% y el estudio chino de Cao J et al. <sup>(29)</sup> llega al 7,3%, situándose la serie española por encima del 10%. Hay que recordar que, en la metodología, el grupo español ha considerado como recidiva tanto la estructural diagnosticada en pruebas de imagen y con confirmación histopatológica como la bioquímica, dada las implicaciones pronósticas y la afectación en la calidad de vida de los pacientes (seguimiento más estricto, efectos del I<sup>131</sup>, estrés por el seguimiento).

También, destaca que la SLE a los 10 años es inferior al 85% en la forma familiar del mCPT, cifra menor a la forma esporádica del mCPT, que presenta un 96,3%.

Otro aspecto a tener en cuenta, que en los estudios previos no se han analizado, es el porcentaje de persistencia de la enfermedad tras el tratamiento inicial con intención curativa, que en nuestra serie es del 4,1% en la forma familiar del mCPT frente al 1,5% en la forma esporádica.

Todos estos hechos acerca de mCPT familiares y esporádicos estratificados por edad, sexo y tamaño, que además presentan un mismo estadio evolutivo según el TNM y, muestran diferencias en cuanto a porcentajes de persistencia, recidiva y SLE, son datos que refuerzan la hipótesis de que el mCPFT es un tumor con peor pronóstico y por lo tanto debe presentar un protocolo terapéutico más agresivo, debiendo excluirse de los protocolos de vigilancia activa.

Además, el análisis histopatológico y sus diferencias entre el mCPT familiar y esporádico refuerzan este hecho. Así, el mCPFT, presenta hallazgos histológicos de mayor agresividad, sobre todo multifocalidad, bilateralidad, invasión vascular y metástasis linfáticas.

La multifocalidad en el mCPT esporádico ha sido un factor de riesgo independiente asociado a recurrencia de la enfermedad en varios estudios <sup>(69, 72, 74, 81, 85, 87, 89, 101)</sup>, sin embargo, en la forma familiar, todavía no ha podido ser documentado como tal debido a que solamente existe un estudio en el que se describen los factores asociados a recurrencia <sup>(50)</sup>. Además, el mCPFT multifocal, parece presentar un pronóstico similar al unifocal <sup>(51)</sup>. En este estudio, al igual que en el de Cao J et al. <sup>(29)</sup>, el porcentaje de multifocalidad fue significativamente mayor en los pacientes con mCPFT respecto a aquellos con mCPT esporádico. Por el contrario, en los estudios de Lee CR <sup>(27)</sup> et al. y Capezzone M et al. <sup>(28)</sup> no se objetivaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a multifocalidad se refiere.

En cuanto a la bilateralidad, aunque en la forma esporádica del mCPT también se ha asociado a recurrencia de la enfermedad <sup>(93)</sup>, en el familiar todavía no <sup>(50)</sup>. Sin embargo, cuando se comparan ambos grupos, el grupo del mCPFT, al igual que en este estudio, presentó significativamente un mayor porcentaje de bilateralidad <sup>(28, 29)</sup>.

La invasión vascular, todavía no ha sido analizada en los estudios que comparan ambas formas de mCPT, siendo este trabajo el primero que analiza dicha variable en ambos grupos. Sin embargo, la invasión vascular sí que se ha comparado en tres estudios que comparan el CPT familiar y esporádico independientemente del tamaño tumoral, no existiendo diferencias en dos estudios <sup>(4, 102)</sup> y siendo el porcentaje de invasión vascular significativamente mayor en los pacientes con CPT esporádico en otro estudio <sup>(7)</sup>. Al contrario, en este trabajo se evidenció un porcentaje de invasión vascular significativamente mayor en el grupo del mCPFT.

Respecto a la extensión extratiroidea, aunque en el mCPT esporádico se ha asociado a recurrencia de la enfermedad en varios estudios <sup>(70, 71, 79-81, 85, 95)</sup>, en el familiar no ha podido demostrarse dicha asociación <sup>(50)</sup>. Por otro lado, en este estudio no existieron diferencias en cuanto a extensión extratiroidea entre ambos grupos, ni cuando esta se desglosa en grosera o macroscópica y mínima o microscópica. Del mismo modo, los estudios de Lee CR <sup>(27)</sup> et al., Capezzone M et al. <sup>(28)</sup> y Cao J et al. <sup>(29)</sup> tampoco encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a extensión extratiroidea.

La presencia de metástasis linfáticas, ha sido descrita ampliamente como factor de riesgo independiente asociado a la recurrencia de la forma esporádica del mCPT <sup>(69-71, 74-78, 82-84, 88, 94-98, 101)</sup>, sin embargo, en la forma familiar no <sup>(50)</sup>. En este estudio, el porcentaje de pacientes con mCPFT con afectación ganglionar fue significativamente mayor respecto a los pacientes con la forma esporádica del mCPT, si bien hay que tener en cuenta que en los pacientes con mCPFT se realizaron significativamente un mayor número de linfadenectomías cervicales, por lo que en el grupo control del mCPT esporádico podrían haber sido infradiagnosticadas algunas adenopatías subclínicas con micrometástasis en el estudio preoperatorio. Del mismo modo, en el estudio de Lee CR et al. <sup>(27)</sup> existió un porcentaje mayor de pacientes con mCPFT y metástasis linfáticas centrales, y en el estudio de Capezzone M et al. <sup>(28)</sup>, un mayor porcentaje de pacientes con mCPFT y metástasis linfáticas (centrales y laterales). Por otro lado, hay que señalar en los estudios de Sung TY et al. <sup>(26)</sup> y Cao J et al. <sup>(29)</sup> no se analizó esta variable en ambos grupos.

En cuanto a los subtipos histológicos, la variante esclerosante difusa ha sido documentada como un factor de riesgo independiente asociado a recurrencia del mCPFT

<sup>(50)</sup>. En este trabajo, la variante papilar clásica y la esclerosante difusa, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de casos de mCPFT. Sin embargo, la variante folicular fue significativamente mayor en el grupo control. Además, hay que añadir que en ningún estudio publicado que compare las formas familiar y esporádica del mCPT <sup>(27-29)</sup> se han analizado los subtipos histológicos.

A pesar de los puntos fuertes de este proyecto (estudio multicéntrico, segundo estudio de casos y controles que compara el mCPT familiar y esporádico, así como ser el primer estudio que compara las variables invasión vascular, subtipos histológicos y porcentaje de persistencias entre los grupos anteriormente mencionados) y de representar una de las mayores series a nivel mundial de una patología infrecuente, es evidente que presenta limitaciones.

La primera, es que para obtener una muestra representativa es necesario incluir datos de múltiples centros, lo que aporta más heterogeneidad al estudio. Sin embargo, es necesario realizarlo de esta manera, ya que sería imposible recoger datos de un solo centro de una patología tan poco prevalente, necesitando un periodo de estudio demasiado amplio para alcanzar un tamaño muestral adecuado.

Hay que recordar, que los centros incluidos en este estudio están vinculados a la Asociación Española de Cirujanos y los protocolos de actuación basados en guías clínicas son similares en todos ellos. Aun así, es posible encontrar variaciones en cuanto al protocolo de actuación entre los centros que participan en el estudio.

Por último, tal y como se ha comentado previamente, al no haber realizado linfadenectomía cervical en la mayoría de los pacientes, se puede haber infradiagnosticado la presencia de adenopatías subclínicas con micrometástasis, siendo las metástasis linfáticas uno de los principales factores pronósticos del mCPT.

## **7. CONCLUSIONES**

*“No hay noche, por larga que sea, que no encuentre el día”.*

William Shakespeare (1564-1616). Dramaturgo, actor y poeta inglés.



1. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides es tratado en España de manera más agresiva (mayor porcentaje de linfadenectomías, mayor porcentaje de pacientes con tratamiento adyuvante con radioyodo y mayor dosis acumulada) que el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides del mismo tamaño en pacientes de la misma edad y el mismo sexo.
2. A igualdad de estadio tumoral, el microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de recidivas que el microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
3. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de multifocalidad respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
4. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de bilateralidad respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
5. El microcarcinoma papilar de familiar tiroides presenta un mayor porcentaje de invasión vascular respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
6. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides no presenta un mayor porcentaje de extensión extratiroidea respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
7. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de metástasis linfáticas respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
8. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de persistencias respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
9. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta un mayor porcentaje de recidivas respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.
10. El microcarcinoma papilar familiar de tiroides presenta una menor supervivencia libre de enfermedad respecto al microcarcinoma papilar esporádico de tiroides.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

*“Lo que caracteriza al hombre de ciencia no es la posesión del conocimiento o de verdades irrefutables, sino la búsqueda desinteresada e incesante de la verdad”.*

Karl Raimund Popper (1902-1994). Filósofo austriaco.



1. Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48:199-213. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.10.006.
2. Ríos A, Rodríguez JM, Navas D, Cepero A, Torregrosa NM, Balsalobre MD, et al. Family Screening in Familial Papillary Carcinoma: The Early Detection of Thyroid Disease. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2564-70. DOI: 10.1245/s10434-016-5149-8.
3. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2009;145:100-5. DOI: 10.1016/j.surg.2008.08.004.
4. Pinto AE, Silva GL, Henrique R, Menezes FD, Teixeira MR, Leite V, et al. Familial vs sporadic papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study showing similar clinical/prognostic behaviour. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:321-7. DOI: 10.1530/EJE-13-0865.
5. Lei S, Wang D, Ge J, Liu H, Zhao D, Li G, et al. Single-center study of familial papillary thyroid cancer in China: surgical considerations. *World J Surg Oncol.* 2015;13:115-23. DOI: 10.1186/s12957-015-0519-4.
6. Jiwang L, Zhendong L, Shuchun L, Bo H, Yanguo L. Clinicopathologic characteristics of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35:234-42.
7. Sezer H, Demirkol MO, Yazici D, Kapran Y, Alagöl MF. The clinicopathologic characteristics of familial and sporadic papillary thyroid carcinoma in Turkish patients. *Turk J Med Sci.* 2020;50:360-8. DOI: 10.3906/sag-1907-94.
8. Zhang YB, Wang XX, Zhang XW, Li ZJ, Liu J, Xu ZG, et al. Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis of 117 Families. *Chin Med J (Engl).* 2018;131:395-401. DOI: 10.4103/0366-6999.225054.

9. Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*. 2006;16:181-6. DOI: 10.1089/thy.2006.16.181.
10. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Watanabe S, Ogawa T, et al. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2004;28:1099-102. DOI: 10.1007/s00268-004-7676-x.
11. Rosario PW, Calsolari MR. Should a family history of papillary thyroid carcinoma indicate more aggressive therapy in patients with this tumor? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:812-16. DOI: 10.1590/0004-2730000003350.
12. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:943-50. DOI: 10.1007/s40618-020-01435-x.
13. Orois A, Mora M, Halperin I, Oriola J. Familial non medullary thyroid carcinoma: Beyond the syndromic forms. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68:260-9. DOI: 10.1016/j.endien.2020.08.013.
14. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1057-62. DOI: 10.5858/2006-130-1057-PTCAO.
15. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212. DOI: 10.1155/2013/965212.
16. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S1-9. DOI: 10.1038/modpathol.2010.129.
17. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic? *Int J Surg Pathol*. 2014;22:113-9. DOI: 10.1177/1066896913517394.

18. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Trolle W, Pedersen HB, et al; Danish Thyroid Cancer Group. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. *Thyroid*. 2013;23:1159-64. DOI: 10.1089/thy.2012.0595.
19. Carlini M, Giovannini C, Castaldi F, Mercadante E, Dell'Avanzato R, Zazza S, et al. High risk for microcarcinoma in thyroid benign diseases. Incidence in a one year period of total thyroidectomies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24:231-6.
20. Navas-Carrillo D, Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P, Orenes-Piñero E. Familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical, molecular and genetic findings. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846:468-76. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.09.002.
21. Nixon IJ, Suárez C, Simo R, Sanabria A, Angelos P, Rinaldo A, et al. The impact of family history on non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1455-63. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.006.
22. Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. *Nat Rev Cancer*. 2023;23:631-50. DOI: 10.1038/s41568-023-00598-y.
23. de Carlos Artajo J, Irigaray Echarri A, García Torres J, Pineda Arribas JJ, Ernaga Lorea A, Eguílaz Esparza N, et al. Clinical characteristics and prognosis of familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69:262-70. DOI: 10.1016/j.endien.2022.03.003.
24. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet*. 1999;353(9153):637-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08004-0.

25. Lee YM, Yoon JH, Yi O, Sung TY, Chung KW, Kim WB, et al. Familial history of non-medullary thyroid cancer is an independent prognostic factor for tumor recurrence in younger patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2014;109:168-73. DOI: 10.1002/jso.23447.
26. Sung TY, Lee YM, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ. Surgical Management of Familial Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Institution Study of 94 Cases. *World J Surg*. 2015;39:1930-5. DOI: 10.1007/s00268-015-3064-y.
27. Lee CR, Park S, Kang SW, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, et al. Is familial papillary thyroid microcarcinoma more aggressive than sporadic form? *Ann Surg Treat Res*. 2017;92:129-35. DOI: 10.4174/astr.2017.92.3.129.
28. Capezzone M, Secchi C, Fralassi N, Cantara S, Brillì L, Ciuoli C, et al. Should familial disease be considered as a negative prognostic factor in micropapillary thyroid carcinoma? *J Endocrinol Invest*. 2019;42:1205-13. DOI: 10.1007/s40618-019-01039-0.
29. Cao J, Chen C, Chen C, Wang QL, Ge MH. Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma--a large-scale, matched, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:598-606. DOI: 10.1111/cen.12859.
30. Sánchez-Ares M, Cameselle-García S, Abdulkader-Nallib I, Rodríguez Carnero G, Beiras-Sarasquete C, Puñal-Rodríguez JA, et al. Susceptibility Genes and Chromosomal Regions Associated With Non-Syndromic Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma: Some Pathogenetic and Diagnostic Keys. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 28;13:829103. DOI: 10.3389/fendo.2022.829103.132.
31. Jiang YJ, Xia Y, Han ZJ, Hu YX, Huang T. Chromosomal localization of mutated genes in non-syndromic familial thyroid cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1286426. DOI: 10.3389/fonc.2024.1286426.

32. Miasaki FY, Fuziwara CS, Carvalho GA, Kimura ET. Genetic Mutations and Variants in the Susceptibility of Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes (Basel)*. 2020;11:1364. DOI: 10.3390/genes11111364.
33. Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari MR. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022;20:9. DOI: 10.1186/s13053-022-00215-3.
34. Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, et al. Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R253-62. DOI: 10.1530/EJE-14-0960.
35. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg*. 2000;24:1409-17. DOI: 10.1007/s002680010233.
36. Sadowski SM, He M, Gesuwan K, Gulati N, Celi F, Merino MJ, et al. Prospective screening in familial nonmedullary thyroid cancer. *Surgery*. 2013;154:1194-8. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.019.
37. Klubo-Gwiedzinska J, Yang L, Merkel R, Patel D, Nilubol N, Merino MJ, et al. Results of Screening in Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017;27:1017-24. DOI: 10.1089/thy.2016.0668.
38. Zhou YM, Luo H, Gou JX, Zhao WJ, Dai WY, Zhu J, et al. Second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma: A meta-analysis on the clinicopathologic features and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2248-56. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.09.005.
39. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: today and tomorrow. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5:573-84. DOI: 10.1586/14737159.5.4.573.

40. Sheils O. Molecular classification and biomarker discovery in papillary thyroid carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5:927-46. DOI: 10.1586/14737159.5.6.927.
41. Albores-Saavedra J, Wu J. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2006;17:1-18. DOI: 10.1385/ep:17:1:1.
42. Khanafshar E, Lloyd RV. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:90-7. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182026da6.
43. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011;5:51-6. DOI: 10.1007/s12105-010-0236-9.
44. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* 2007 Mar;245(3):366-78. doi: 10.1097/01.sla.0000250445.92336.2a.
45. Tuttle RM Md, Haugen BR Md, Perrier N. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? *Thyroid* 2017. DOI: 10.1089/thy.2017.0102.
46. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:55. DOI: 10.3322/caac.21439.
47. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.

48. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803. DOI: 10.1530/eje.1.02158.
49. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:884-7. DOI: 10.1590/s0004-27302009000700014.
50. Ríos A, Rodríguez MA, Puñal JA, Moreno P, Mercader E, Ferrero E, et al. Biological behavior of familial papillary thyroid microcarcinoma: Spanish multicenter study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407:3631-42. DOI: 10.1007/s00423-022-02704-4.
51. Ríos A, Ruiz-Pardo J, Balaguer-Román A, Puñal JA, Moreno P, Mercader E, et al. Is unicentric familial papillary thyroid microcarcinoma different from multicentric? *Endocrine.* 2023;82:613-21. DOI: 10.1007/s12020-023-03455-y.
52. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid.* 2021;31:183-92.
53. Alhashemi A, Goldstein DP, Sawka AM. A systematic review of primary active surveillance management of low-risk papillary carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:11-7.
54. Orlando G, Scerrino G, Corigliano A, Vitale I, Tutino R, Radellini S, et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma: Active Surveillance Against Surgery. Considerations of an Italian Working Group From a Systematic Review. *Front Oncol.* 2022;12:859461.

55. Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, et al. Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery*. 2000;128:1043-50. DOI: 10.1067/msy.2000.110848.
56. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21:367-71. DOI: 10.1089/thy.2010.0256.
57. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid*. 2012;22:3-8. DOI: 10.1089/thy.2011.0192.
58. Tavarelli M, Russo M, Terranova R, Scollo C, Spadaro A, Sapuppo G, et al. Familial Non-Medullary Thyroid Cancer Represents an Independent Risk Factor for Increased Cancer Aggressiveness: A Retrospective Analysis of 74 Families. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:117. DOI: 10.3389/fendo.2015.00117.
59. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg*. 2002;26:897-902. DOI: 10.1007/s00268-002-6615-y.
60. Ruiz J, Ríos A, Rodríguez JM, Paredes M, Soriano V, Oviedo MI, et al. Incidental versus clinical diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. Long-term prognosis. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67:317-25. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.09.012.
61. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Wat-kinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21,329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2834-43. DOI: 10.1210/jc.2013-2118.

- 
62. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Cha-ritoudis G, Karakostas E, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thy-roid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck*. 2014;36:564-70. DOI: 10.1002/hed.23333.
  63. Elliott MS, Gao K, Gupta R, Chua EL, Gargya A, Clark J. Management of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *J Laryngol Otol*. 2013;127 Suppl 2:S17-23. DOI: 10.1017/S0022215113000455.
  64. Dunki-Jacobs E, Grannan K, McDonough S, Engel AM. Clinica-ly unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: A common finding with favorable biology? *Am J Surg*. 2012;203:140-4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.12.008.
  65. Xu YN, Wang JD. Surgical treatment of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *G Chir*. 2010;31:205-9.
  66. Pisanu A, Reccia I, Nardello O, Uccheddu A. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: Differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. *World J Surg*. 2009;33:460-8. DOI: 10.1007/s00268-008-9870-8.
  67. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C. Incidental and nonin-cidental papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2287-92. DOI: 10.1245/s10434-008-9958-2.
  68. Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary microcar-cinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg*. 2006;30:759-66. DOI: 10.1007/s00268-005-0363-8.
  69. Carvalho AY, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive Factors of Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinomas: Analysis of 2,538 Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25:e585-e593. DOI: 10.1055/s-0040-1722253.

70. Feng JW, Ye J, Wu WX, Qu Z, Qin AC, Jiang Y. Management of cN0 papillary thyroid microcarcinoma patients according to risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:1807-17. DOI: 10.1007/s40618-020-01326-1.
71. Wang X, Lei J, Wei T, Zhu J, Li Z. Clinicopathological characteristics and recurrence risk of papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2371-7. DOI: 10.2147/CMAR.S198451.
72. Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, Kim M, Park S, Oh HS, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:25-31. DOI: 10.1530/EJE-17-0160.
73. Xue S, Wang P, Liu J, Chen G. Total thyroidectomy may be more reasonable as initial surgery in unilateral multifocal papillary thyroid microcarcinoma: a single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2017;15:62. DOI: 10.1186/s12957-017-1130-7.
74. Choi SY, Cho JK, Moon JH, Son YI. Metastatic Lymph Node Ratio of Central Neck Compartment Has Predictive Values for Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016;9:75-9. DOI: 10.21053/ceo.2016.9.1.75.
75. Gschwandtner E, Klatter T, Swietek N, Bures C, Kober F, Ott J, et al. Increase of papillary thyroid microcarcinoma and a plea for restrictive treatment: A retrospective study of 1,391 prospective documented patients. *Surgery.* 2016;159:503-11. DOI: 10.1016/j.surg.2015.06.015.
76. Usluogullari CA, Onal ED, Ozdemir E, Ucler R, Kiyak G, Ersoy PE, et al. A retrospective analysis of prognostic factors predictive of lymph-node metastasis and recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2015;40:15-22.

77. Cho SY, Lee TH, Ku YH, Kim HI, Lee GH, Kim MJ. Central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma can be stratified according to the number, the size of metastatic foci, and the presence of desmoplasia. *Surgery*. 2015;157:111-8. DOI: 10.1016/j.surg.2014.05.023.
78. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:125-31. DOI: 10.1245/s10434-014-3899-8.
79. Pisanu A, Saba A, Podda M, Reccia I, Uccheddu A. Nodal metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2015;48:575-81. DOI: 10.1007/s12020-014-0350-7.
80. Kim WY, Kim HY, Son GS, Bae JW, Lee JB. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2014;10:50-5. DOI: 10.4103/0973-1482.131366.
81. Ardito G, Avenia N, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: proposal of treatment based on histological prognostic factors evaluation. *Ann Ital Chir*. 2014;85:1-5.
82. Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Korean Med Sci*. 2014;29:48-52. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.48.
83. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck*. 2014;36:564-70. DOI: 10.1002/hed.23333.

84. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini E. Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol.* 2013;38:269-79.
85. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin Nucl Med.* 2013;38:25-8. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318279bc65.
86. Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, Haudebourg J, Sudaka A, Benisvy D, et al. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129:175-8. DOI: 10.1016/j.anorl.2011.11.003.
87. Mantinan B, Rego-Iraeta A, Larrañaga A, Fluiters E, Sánchez-Sobrino P, Garcia-Mayor RV. Factors influencing the outcome of patients with incidental papillary thyroid microcarcinoma. *J Thyroid Res.* 2012;2012:469397. DOI: 10.1155/2012/469397.
88. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:267-75. DOI: 10.1530/EJE-12-0105.
89. Cho JK, Kim JY, Jeong CY, Jung EJ, Park ST, Jeong SH, et al. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *J Korean Surg Soc.* 2012;82:281-7. DOI: 10.4174/jkss.2012.82.5.281.
90. Kuo SF, Chao TC, Chang HY, Hsueh C, Yang CH, Lin JD. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2011;110:511-7. DOI: 10.1016/S0929-6646(11)60077-6.

- 
91. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1916-23. DOI: 10.1245/s10434-011-1556-z.
  92. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J Surg*. 2010;34:1214-21. DOI: 10.1007/s00268-009-0375-x.
  93. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:118-24. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2010.02085.x.
  94. Pisanu A, Reccia I, Nardello O, Uccheddu A. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. *World J Surg*. 2009;33:460-8. DOI: 10.1007/s00268-008-9870-8.
  95. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid*. 2009;19:707-16. DOI: 10.1089/thy.2008.0270.
  96. Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Kim WG, Gong G, Ryu JS, et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:296. DOI: 10.1186/1471-2407-8-296.
  97. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol*. 2008;97:221-5. DOI: 10.1002/jso.20935.
  98. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg*. 2008;32:747-53. DOI: 10.1007/s00268-007-9453-0.

99. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:1144-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.07.001.
  
100. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2171-8. DOI: 10.1210/jc.2005-2372.
  
101. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31-40. DOI: 10.1002/cncr.11442.
  
102. Muallem Kalmovich L, Jabarin B, Koren S, Or K, Marcus E, Tkacheva I, et al. Is Familial Nonmedullary Thyroid Cancer A More Aggressive Type of Thyroid Cancer? *Laryngoscope.* 2021;131:E677-E681. DOI: 10.1002/lary.28989.



