



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Factores Pronósticos en el
Microcarcinoma Papilar de Tiroides**

D. José Ruiz Pardo

2017

Agradecimientos:

- Al **Profesor Pascual Parrilla Paricio**, por el que siento gran admiración y profundo respeto. Para mí ha sido un ejemplo a seguir por su forma apasionada de vivir la medicina, y especialmente la cirugía, por su insaciable espíritu científico e investigador, que no conoce límites, así como por su lado humano, siempre al lado del paciente. Realmente ha sido un auténtico privilegio poder aprender y formarme como profesional a su lado.
- Al **Dr. Pablo Ramírez Romero**, por su constante e incesante estímulo para la investigación, así como por la visión crítica de la ciencia que me ha proporcionado.
- Al **Dr. José Manuel Rodríguez González**, por su apoyo incondicional y confianza, así como por sus conocimientos, enseñanzas y consejos transmitidos en cirugía endocrina. Me gustaría destacar su lado solidario, siempre ayudando a aquellos que menos tienen y más necesitan, así como agradecerle la oportunidad que me brindó de poder vivir una de las mejores experiencias de mi vida, la cooperación internacional. Sin él, la realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible.
- Al **Dr. Antonio Ríos Zambudio**, por su apoyo incondicional y confianza. Él despertó mi interés por la investigación biomédica, enseñándome el método científico, así como su forma ordenada, metodológica y crítica de llevar a cabo una investigación científica. Me causa profunda admiración su constante, incesante y desinteresada contribución al conocimiento científico. Sin él, la realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible.
- Al resto de compañeros, de los cuales he aprendido mucho y sin duda seguiré aprendiendo. Gracias por vuestro cariño.
- A los pacientes, la verdadera razón de nuestro trabajo.

A mis padres, José y María Pilar, porque sin el cariño y educación recibidos nunca hubiera podido llegar hasta aquí. Siempre me habéis enseñado que sin esfuerzo, superación y responsabilidad es difícil alcanzar metas. Gracias por vuestro consejo y apoyo en cada una de las decisiones importantes tomadas a lo largo de la vida.

A Clara, mi novia y futura esposa, por todo el amor, cariño y apoyo mostrados, que me hacen ser mejor persona y mejor profesional día tras día.

Abreviaturas:

¹H-NMR spectroscopy: proton nuclear magnetic resonance spectroscopy.

AGES: Age, Grade, Extent, Size.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AMES: Age, Metastases, Extent, Size.

Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina.

Anti-TPO: anticuerpos antitiroperoxidasa.

ARFI: acoustic radiation force impulse.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

ATA: American Thyroid Association.

AUS: atypia of undetermined significance.

BMN: bocio multinodular.

BPA: bisphenol A.

BRAF: B isoform of RAF kinase.

CDKN-1B: cyclin-dependent kinase inhibitor 1B.

CIH: Cancer Institute Hospital in Tokyo.

CK-19: cytokeratin 19.

COX-2: cyclooxygenase 2.

CPT: carcinoma papilar de tiroides.

CT: cáncer de tiroides.

DAMES: DNA ploidy, Age, Metastases, Extent, Size.

E: especificidad.

EGFR: epidermal growth factor receptor.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

ERAP2: endoplasmic reticulum aminopeptidase 2.

ESES: European Society of Endocrine Surgeons.

ETA: European Thyroid Association.

FLUS: follicular lesion of undetermined significance.

FN-1: fibronectina 1.

FNs: fibronectinas.

FOXP3: forkhead box P3.

GAL-3: galectina 3.

GAMES: Grade, Age, Metastases, Extent, Size.

GBq: gigabequerelio.

HBME-1: Hector Battifora mesothelial antigen-1.

HRMAS spectroscopy: high resolution magic angle spin spectroscopy.

I¹³¹: yodo 131.

IC: intervalo de confianza.

IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase.

ILE: intervalo libre de enfermedad.

IMC: índice de masa corporal.

kPa: kilopascal.

LT4: levotiroxina.

MACIS: Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size.

MALT: mucosa associated lymphoid tissue.

mCi: milicurio.

MCPT: microcarcinoma papilar de tiroides.

MEN 2: multiple endocrine neoplasia type 2.

MMP-9: matrix metalloproteinase 9.

NIS: sodium-iodine symporter.

NQO2: NRH Quinone Oxidoreductase 2.

NQO1: NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1.

NTCTCS: National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study.

OCU: Ohio State University.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: punción por aspiración con aguja fina.

PAX 8: paired box gene 8.

PBDEs: polybrominated diphenyl ethers.

PCB: polychlorinated biphenyls.

PCR: polymerase chain reaction.

PET-TC: positron emission tomography combined with computed tomography.

PHAHs: polyhalogenated aromatic hydrocarbons.

PHTS: PTEN hamartoma tumor syndrome.

rhTSH: recombinant human thyroid-stimulating hormone.

RM: resonancia magnética.

S: sensibilidad.

SAG: Sex, Age, Grade.

SLAT: Sociedad Latinoamericana de tiroides.

SUV: standardized uptake value.

T3L: triyodotironina libre.

T4L: tiroxina libre.

TC: tomografía computarizada.

TCCC: Thyroid Cancer Care Collaborative.

Tg: tiroglobulina.

TGF-beta3: transforming growth factor beta 3.

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System.

TKIs: tyrosine-kinase inhibitors.

TPO: tiroperoxidasa.

Treg cells: regulatory T cells.

TROP-2: trophoblast cell surface antigen 2.

TSH: human thyroid-stimulating hormone o thyrotropin.

TTF-1: thyroid transcription factor 1.

TTF-2: thyroid transcription factor 2.

UAB&MDA: University of Alabama and M.D. Anderson.

VAR: virtual touch tissue imaging area ratio.

VEGF: vascular endothelial growth factor.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

ÍNDICE

“Si no conozco una cosa, la investigaré”

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

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Definición de microcarcinoma papilar de tiroides	3
1.2. Epidemiología.....	3
1.3. Etiología	6
1.4. Clínica	9
1.5. Comportamiento biológico.....	10
1.6. Diagnóstico.....	11
1.6.1. Valores analíticos	12
1.6.2. Ecografía.....	12
1.6.3. Elastografía.....	18
1.6.4. Punción por aspiración con aguja fina y citología.....	20
1.6.4.1. Indicaciones de la punción del nódulo tiroideo	20
1.6.4.2. Clasificación de Bethesda.....	20
1.6.5. Otras pruebas de imagen	22
1.6.6. Laringo-traqueoscopia y esófagoscopia	22
1.6.7. Otros métodos diagnósticos.....	23
1.7. Histopatología.....	23
1.7.1. Subtipos histológicos	25
1.7.2. Inmunohistoquímica	32
1.8. Estadificación	36

1.9. Factores pronósticos	38
1.9.1. Factores pronósticos estáticos	38
1.9.2. Factores pronósticos dinámicos.....	39
1.10. Factores de riesgo.....	40
1.10.1. Factores de riesgo clínicos.....	40
1.10.2. Factores de riesgo histológicos.....	41
1.10.3. Factores de riesgo moleculares.....	43
1.10.3.1. Mutación BRAF	43
1.10.3.2. Otras alteraciones moleculares	44
1.11. Tratamiento	47
1.11.1. Vigilancia activa.....	48
1.11.2. Tratamiento quirúrgico	53
1.11.2.1. Tiroidectomía total	54
1.11.2.2. Técnicas parciales.....	55
1.11.2.3. Linfadenectomía	58
1.11.3. Terapia metabólica con yodo-131	61
1.11.4. Terapia de supresión de tirotropina	63
1.11.5. Inhibidores de la tirosin-kinasa.....	63
1.11.6. Radioterapia de haz externo	63
1.11.7. Cirugía mínimamente invasiva.....	64
1.11.7.1. Cirugía endoscópica	64
1.11.7.2. Cirugía robótica	64
1.11.8. Otros tratamientos poco agresivos.....	65

1.12. Seguimiento 65

1.12.1. Exploración física 65

1.12.2. Medición de tiroglobulina 65

1.12.3. Pruebas de imagen 67

1.12.3.1. Ecografía cervical 67

1.12.3.2. Gamagrafía con yodo-131 68

1.12.3.3. Otras pruebas de imagen 68

1.13. Riesgo de recurrencia 69

1.13.1. Sistemas para estratificar el riesgo de recurrencia 69

1.13.2. Clasificaciones del riesgo de recurrencia 70

1.14. Tratamiento de las recurrencias 72

1.14.1. Recurrencia locorregional 72

1.14.1. Metástasis a distancia 72

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 73

3. PACIENTES Y MÉTODO 79

3.1. Población a estudio 81

3.2. Diagnóstico histopatológico del microcarcinoma papilar ... 82

3.2.1. Diagnóstico histopatológico 82

3.2.2. Variables histopatológicas 84

3.2.3. Subtipos histológicos 86

3.3. Protocolo de estudio de los pacientes con diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides 89

3.3.1. Valoración del tratamiento quirúrgico inicial.....	89
3.3.1.1. Microcarcinoma papilar de diagnóstico incidental.....	89
3.3.1.2. Microcarcinoma papilar con diagnóstico clínico preoperatorio	90
3.3.2. Estadía de la enfermedad	90
3.3.3. Valoración del riesgo de recurrencia	92
3.3.4. Valoración del tratamiento con yodo-131	93
3.3.5. Valoración de la terapia de supresión de tiotropina	93
3.3.6. Criterios de curación y detección de recidivas	93
3.3.6.1. Criterios de curación.....	93
3.3.6.2. Persistencia de la enfermedad.....	94
3.3.6.3. Recidiva de la enfermedad	96

3.4. Variables a estudio y comparación de grupos..... 97

3.4.1. Descripción general del microcarcinoma papilar de tiroides	97
3.4.1.1. Microcarcinoma papilar con signos de agresividad	97
3.4.1.2. Descripción de las persistencias	97
3.4.1.3. Descripción de las recidivas	97
3.4.2. Comparación del microcarcinoma papilar incidental y con diagnóstico clínico	98
3.4.3. Valoración del microcarcinoma papilar localmente invasivo	99
3.4.4. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas	100
3.4.4.1. Análisis global	100
3.4.4.2. Análisis del compartimento central (VI)	101
3.4.4.3. Análisis del compartimento lateral (I-V).....	102

3.5. Método estadístico..... 103

4. RESULTADOS.....105

4.1. Descripción de la serie 107

4.1.1. Datos sociopersonales, clínicos y diagnósticos	107
4.1.2. Tratamiento quirúrgico del microcarcinoma papilar	109
4.1.2.1. Indicaciones quirúrgicas	109
4.1.2.2. Técnica quirúrgica	110
4.1.3. Estudio histopatológico	112
4.1.3.1. Análisis histológico del microcarcinoma papilar	112
4.1.3.2. Patología benigna acompañante	115
4.1.4. Estadíaaje	115
4.1.5. Riesgo de recurrencia	116
4.1.6. Terapia metabólica con yodo-131	116
4.1.7. Terapia de supresión de tirotrópina	117
4.1.8. Seguimiento	117

4.2. Comparación del microcarcinoma papilar incidental y con diagnóstico clínico 121

4.3. Valoración del microcarcinoma papilar localmente invasivo..... 131

4.4. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas 140

4.4.1. Análisis global	140
4.4.2. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas centrales	147
4.4.3. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas laterales	150

5. DISCUSIÓN.....	153
6. CONCLUSIONES.....	177
7. BIBLIOGRAFÍA.....	181

1. INTRODUCCIÓN

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

Claude Bernard (1813-1878). Fisiólogo francés.

1.1. DEFINICIÓN DE MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES.

El microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) ha sido denominado de varias formas a lo largo del tiempo. Los términos usados en el pasado para denominar a este tumor tiroideo incluyen: carcinoma oculto de tiroides, carcinoma papilar latente, carcinoma papilar pequeño, tumor tiroideo no encapsulado, carcinoma esclerosante oculto, carcinoma tiroideo insignificante/minúsculo/pequeño, microcarcinoma, carcinoma micropapilar o incidentaloma. Además también ha habido discrepancia en cuanto a su tamaño, pudiendo medir hasta 15 mm ⁽¹⁾.

Finalmente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el MCPT es el carcinoma papilar cuyo tamaño es ≤ 1 cm ⁽²⁾, siendo esta definición la más extendida actualmente.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia endocrina más frecuente, representando el 1% de todas las neoplasias ⁽³⁾. En Estados Unidos, el CT representa el 1-1,5% de todos los casos de cáncer que se diagnostican cada año ⁽⁴⁾, y su incidencia se ha triplicado, pasando de 4,3 casos por 100000 personas-año en 1980 a 12,9 casos por 100000 personas-año en 2008 ⁽⁵⁾.

La incidencia del CT se ha incrementado en todo el mundo en las últimas 3 décadas, fundamentalmente a expensas del carcinoma papilar de tiroides (CPT) ⁽⁴⁾. El CPT representa el 80-85% de todas las neoplasias de tiroides en países con dietas suficientes en yodo ⁽⁶⁾. La mayoría se diagnostican entre la tercera y quinta década de la vida ⁽⁶⁾, con una edad media de 40-45 años ⁽⁷⁾, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 2-4:1 ⁽⁶⁾.

En Estados Unidos, la incidencia del CPT se ha incrementado 3,2 veces, con una incidencia de 2,88 casos por 100000 personas-año en 1973-1974 a 9,25 casos por 100000 personas-año en 2005-2006 ⁽⁸⁾.

En España, concretamente en la Región de Murcia, también se ha observado un incremento de la incidencia del CPT desde el año 1984 al 2008. Desde el año 1984 al año 1988, la incidencia fue de 1,47 casos por 100000 personas-año, siendo en varones de 0,73 casos por 100000 personas-año y en mujeres de 2,20 casos por 100000 personas-año. Desde el año 2004 al año 2008 la incidencia fue de 5,58 casos por 100000 personas-año, siendo en varones de 2,31 casos por 100000 personas-año y en mujeres de 8,93 casos por 100000 personas-año ⁽⁹⁾.

La mortalidad del CT en Europa es de 0,3-0,4 por 100000 habitantes, cifra similar en la mayoría de países del continente ⁽¹⁰⁾.

La incidencia del MCPT está aumentando debido a la extensión y generalización de las pruebas de imagen, sobre todo de la ecografía cervical, al incremento de las tiroidectomías realizadas por patología tiroidea presumiblemente benigna, al análisis más preciso y minucioso de las piezas quirúrgicas de tiroidectomía, así como a su detección en autopsias, circunstancias que ponen de manifiesto CPT ocultos. Por estas razones, algunos autores piensan que es un incremento aparente y posiblemente no real de la incidencia, ya que hay un sobrediagnóstico de CPT ocultos, indolentes y asintomáticos, que probablemente han estado presentes durante años ^(4, 7, 11).

Así pues, la incidencia del MCPT es la que más se ha incrementado en Estados Unidos, concretamente un 441% entre 1983 y 2006, es decir, un 19,3% al año (de 0,79 casos por 100000 personas-año en 1983-1984 a 3,48 casos por 100000 personas-año en 2005-2006) ⁽⁸⁾.

En Europa, la incidencia del MCPT también se está incrementado ⁽¹²⁾. Así, en Dinamarca en el año 1996, la incidencia del MCPT fue de 0,35 por 100000 habitantes por año, duplicándose en el año 2008 (0,74 por 100000 habitantes por año). Este aumento fue fundamentalmente a expensas de los casos incidentales ⁽¹³⁾. También, en Dinamarca, se ha documentado una prevalencia de MCPT del 9,1% en los pacientes sometidos a cirugía tiroidea ⁽¹⁴⁾.

En España, concretamente en la Región de Murcia, las tasas de MCPT se duplicaron en los varones y se cuadruplicaron en las mujeres entre 1996-1998 y 2004-2008⁽⁹⁾.

La prevalencia del MCPT respecto al CT es del 30% (20-42%)⁽¹⁵⁾. Existe un riesgo aumentado de MCPT en pacientes intervenidos por enfermedades tiroideas presumiblemente benignas, pudiendo alcanzar una frecuencia que oscila desde el 1,3% hasta el 21,6%⁽¹⁶⁾. Además, en las autopsias se ha documentado una prevalencia de MCPT del 2-35,6% según las series^(17, 18).

La edad media al diagnóstico del MCPT suele oscilar entre los 41,9 años y 55 años, siendo más frecuente en mujeres (83%), con una relación de 4,85:1⁽¹⁹⁾.

Por último, cabe destacar que no ha habido cambios considerables en cuanto a las características del MCPT en un período de aproximadamente 30 años, desde 1982 a 2010. Únicamente, desde 2001 a 2010 se ha podido apreciar un mayor porcentaje de multifocalidad y de la variante folicular no encapsulada⁽²⁰⁾.

1.3. ETIOLOGÍA.

Los factores etiológicos del CPT no están bien establecidos, habiéndose propuesto varios ⁽⁴⁾:

- **Exógenos:**
 - **Radiación.** La exposición a la radiación ionizante es un factor de riesgo para desarrollar cáncer bien documentado. La glándula tiroides podría ser irradiada más que otros tejidos debido a su localización en el cuerpo y su capacidad para concentrar yodo. La exposición a la radiación está incrementada en:
 - **Pruebas diagnósticas**, como la radiografía y la tomografía computarizada (TC). Además el uso de contrastes yodados incrementa la radiación absorbida por el tiroides en más del 35%.
 - **Procedimientos terapéuticos**, como la radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello, que representa una fuente adicional de radiación.
 - **Catástrofes naturales**, como por ejemplo, el accidente nuclear de Chernobyl, donde se ha evidenciado mayor incidencia de CT en pacientes expuestos a la radiación.
 - El uso de **yodo 131 (I^{131})** en el tratamiento del hipertiroidismo se ha asociado con un incremento del CT.
 - **Dieta, estilo de vida y contaminación medioambiental.** La influencia de la dieta, el estilo de vida y la contaminación medioambiental en el desarrollo del CT no ha sido estudiada detalladamente, por lo que la evidencia de un posible efecto en el desarrollo del CT es débil y no confirmada. Se han propuesto los siguientes factores etiológicos:

- Factores dietéticos que interfieren con la organificación del yodo y la síntesis de hormonas tiroideas, como los **vegetales crucíferos** (coliflor, brócoli, coles de Bruselas, etc...), que podrían incrementar el riesgo de padecer CT.
- Los **nitratos**, contaminantes frecuentes del agua en áreas de intensa industria agrícola, se han encontrado en algunos vegetales y comida procesada. Estos nitratos, podrían competir con el yodo en su captación por la glándula tiroides, comportándose como potenciales disruptores hormonales y/o carcinógenos.
- En las últimas décadas, la población ha sido expuesta a contaminantes medioambientales como el asbesto, benceno, formaldehído, pesticidas, **bisfenol A (BPA)**, **bifenilos policlorados (PCB)**, e hidrocarburos aromáticos polihalogenados (PHAHs). Estos contaminantes podrían actuar como carcinógenos. Particularmente, los **éteres de difenilo polibromados (PBDEs)**, podrían inducir una proliferación anormal de las células tiroideas, favoreciendo un estado precanceroso.
- **Ingesta de yodo.** La deficiencia de yodo provoca un incremento de la TSH, un factor de crecimiento de las células foliculares de la glándula tiroides. En animales, se ha demostrado un claro incremento del CT tras una deficiencia larga de yodo en la dieta, situación que produce un aumento de la TSH. Esta situación no ha podido comprobarse en seres humanos. Por otro lado, existe un incremento paralelo de yodo en la dieta a nivel mundial y del CPT con mutación del gen BRAF^{V600E}, pero esta relación causal no ha podido ser comprobada.

- **Endógenos:**
 - **Tiroiditis autoinmune.** La tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto, la causa de hipotiroidismo primario más frecuente en el mundo occidental, ha aumentado en las últimas dos décadas, paralelamente al incremento de la ingesta de yodo. La tiroiditis autoinmune podría influir en el riesgo de desarrollar cáncer, no sólo aumentando los niveles de TSH, sino debido al proceso autoinmune por sí mismo, ya que se producirían citoquinas proinflamatorias y un estrés oxidativo, circunstancias que pudieran dar lugar a un proceso de carcinogénesis.
 - **Obesidad y resistencia a la insulina.** Una fuerte correlación entre obesidad, riesgo de cáncer y mortalidad ha sido demostrada en varios tumores, entre ellos el CT. La insulina regula la expresión de los genes tiroideos y estimula la proliferación y diferenciación de las células tiroideas, por lo que la resistencia a la insulina así como la hiperinsulinemia, pudieran ser factores de riesgo para desarrollar un CT.
 - **Factores genéticos.** Los factores etiológicos para desarrollar CPT pueden ser familiares, asociados o no a síndromes genéticos⁽²¹⁾:
 - No asociados a síndromes genéticos:
 - Carcinoma tiroideo papilar familiar.
 - Carcinoma tiroideo papilar familiar asociado a neoplasia papilar renal.
 - Carcinoma tiroideo no medular familiar tipo 1.
 - Bocio multinodular familiar.
 - Asociados a síndromes genéticos:
 - Poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Gardner.
 - Síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS).
 - Síndrome de Peutz–Jeghers.
 - Complejo de Carney.

- Síndrome de Werner.
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (síndrome MEN 2) ⁽²²⁾. Se ha documentado la presencia de CPT en estos pacientes, sin evidenciar patología en las células C del tiroides. Sin embargo, se necesitan más estudios para correlacionar genética e histología.

1.4. CLÍNICA.

El CPT tiene diversas formas de presentación. La mayoría de las veces se presenta como un nódulo tiroideo. En raras ocasiones, presentan adenopatías cervicales palpables, disnea por infiltración de la laringe y/o tráquea, disfagia por infiltración del esófago o disfonía por infiltración del nervio recurrente laríngeo. Las metástasis a distancia como forma de presentación son un hallazgo excepcionalmente inusual ⁽³⁾.

Los nódulos tiroideos son frecuentes, su prevalencia en la población general es alta y los porcentajes dependen del modo de detección: 2-6% si se detectan por palpación, 19-35% si se detectan por ecografía y 8-65% si se detectan en autopsias. Los nódulos tiroideos son descubiertos clínicamente a la palpación por el propio paciente, durante una exploración clínica por parte del médico, o incidentalmente en pruebas de imagen como la ecografía cervical, la TC, la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET-TC). Últimamente, con el aumento de la sensibilidad (S) de las pruebas diagnósticas, se está incrementando la frecuencia del diagnóstico incidental de los nódulos tiroideos. A pesar de que su diagnóstico es frecuente, su significado clínico reside principalmente en descartar malignidad (4-6,5% de los nódulos tiroideos), pero también en evaluar su estado funcional y si causan síntomas por compresión de estructuras adyacentes ⁽²³⁾.

El MCPT suele localizarse habitualmente a nivel de la glándula tiroides (lóbulos derecho, izquierdo e istmo), aunque también se ha descrito a nivel del lóbulo piramidal ⁽²⁴⁾, en el tejido tiroideo ectópico sublingual y submandibular ⁽²⁵⁾, en el quiste tirogloso ⁽²⁶⁾ y en el estruma ovárico ⁽²⁷⁾. Su diámetro máximo suele ser mayor de 5 mm en el

35,2-79% de los casos, con un tamaño medio que oscila entre los 4,1 mm y 8 mm de diámetro ⁽¹⁹⁾.

En cuanto a la clínica, el MCPT suele ser un tumor asintomático, siendo su diagnóstico incidental en la mayoría de los casos, sobre todo en pacientes que se intervienen por una enfermedad tiroidea presumiblemente benigna ⁽²⁸⁾, o incluso en el análisis histopatológico de una linfadenectomía mediastínica realizada debido a un carcinoma epidermoide de pulmón ⁽²⁹⁾.

Por el contrario, aunque con menos frecuencia, el MCPT también pueden dar clínica y presentarse como un nódulo tiroideo ⁽³⁰⁾, como una adenopatía cervical quística en una enfermedad de Graves ^(31, 32), simulando un quiste branquial ⁽³³⁾, coexistiendo con un linfoma MALT de tiroides en un paciente con tiroiditis de Hashimoto ⁽³⁴⁾, como una masa adenopática cervical ⁽³⁵⁾ o mediastínica ⁽³⁶⁾, con disfonía por afectación del nervio recurrente ⁽³⁷⁾, o incluso como una masa de pared torácica ⁽³⁸⁾.

Aunque las metástasis a distancia son infrecuentes, éstas han sido documentadas ^(39, 40). Se han descrito metástasis óseas en el cráneo ⁽⁴¹⁻⁴³⁾, en las costillas ⁽⁴⁴⁾ y en el pubis ⁽⁴⁵⁾, así como metástasis cerebrales ^(46, 47), renales ⁽⁴⁸⁾, pulmonares ^(42, 45) y pleurales ⁽⁴⁹⁾.

1.5. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO.

Cuando se compara el MCPT con el CPT > 1cm, el MCPT tiene significativamente menor frecuencia de bilateralidad, menor presencia de invasión capsular, menor frecuencia de invasión extracapsular, menor presencia adenopatías metastásicas, menor cifra de recurrencias y mortalidad, pero mayor frecuencia de diagnóstico incidental ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Por otro lado, en el MCPT con invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas y/o mutación BRAF^{V600E}, la presencia de recurrencias fue similar al CPT > 1 cm ⁽⁵³⁾. Además, el MCPT no incidental tiene características agresivas y recurrencias similares al carcinoma CPT > 1 cm ⁽⁵⁴⁾.

El MCPT multifocal respecto al CPT > 1 cm, presenta menor frecuencia de invasión extracapsular, menor frecuencia de adenopatías metastásicas y menor porcentaje de recurrencias. Sin embargo, no existen diferencias significativas respecto a mortalidad se refiere ⁽⁵⁵⁾.

Por otro lado, existen estudios que documentan que el MCPT no debería considerarse como un simple CT indolente, ya que los perfiles de expresión genética no difieren de los CPT > 1 cm ^(52, 56), ni tampoco como un CT latente, ya que cuando se compara con el CPT detectado en autopsias, el MCPT tiene lugar en pacientes más jóvenes (47,3 vs. 64,5 años), es más frecuente en mujeres (relación hombres-mujeres 1:10 vs. 1:1), presenta mayor tamaño tumoral (> 5mm vs. < 1-3 mm) y mayor frecuencia de adenopatías metastásicas (33,4% vs. 10%) ⁽⁵⁷⁾.

Finalmente, en lo que respecta al MCPT familiar, que representa el 6,2% de todos los MCPT, presenta mayor porcentaje de adenopatías metastásicas (36,2% vs. 24,2%) y recurrencias (4,5% vs. 0,6%) respecto al MCPT esporádico ⁽⁵⁸⁾.

1.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico del CPT puede ser incidental o clínico. El diagnóstico incidental del MCPT tiene lugar tras realizar pruebas de imagen a nivel cervical por otro motivo, como por ejemplo la ecografía Doppler de vasos cervicales, o como un hallazgo casual en las piezas quirúrgicas de tiroidectomía ⁽⁵⁹⁾, representando el 1,3-21,6% de los pacientes intervenidos por una enfermedad tiroidea presumiblemente benigna ^(16, 60, 61). En los pacientes sometidos a tiroidectomía por enfermedad de Graves se ha descrito una frecuencia de MCPT del 2,2-4,2% ^(62, 63). El diagnóstico clínico se realiza después de realizar una ecografía y punción por aspiración con aguja fina (PAAF) en el estudio de nódulos tiroideos sospechosos de malignidad o adenopatías cervicales patológicas ^(4, 64). Además, en el CPT familiar, el screening permite la detección temprana de enfermedad maligna, la mayoría MCPT, así como enfermedades tiroideas benignas ⁽⁶⁵⁾.

1.6.1. VALORES ANALÍTICOS.

En cuanto al estudio analítico, se debe realizar una medición de TSH, preferiblemente asociada a mediciones de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L), para descartar alteraciones tiroideas como son el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. La medición de anticuerpos antitiroideos, particularmente los anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO), no es útil en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos ⁽⁶⁶⁾. Tampoco, la medición de tiroglobulina (Tg) sérica tiene un papel relevante en la evaluación de los nódulos tiroideos ⁽⁶⁷⁾.

1.6.2. ECOGRAFÍA.

La ecografía tiroidea es una prueba de imagen no invasiva, que debería realizarse en todos los pacientes con sospecha clínica de nódulos tiroideos, así como en aquellos en los cuales los nódulos tiroideos se hayan descubierto de manera incidental en otras pruebas de imagen, como por ejemplo, en una ecografía Doppler de troncos supraaórticos, TC, RM o PET-TC.

Existen características ecográficas asociadas a malignidad de los nódulos tiroideos, como son: la hipoecogenicidad, la ausencia de halo, los bordes irregulares y/o espiculados, el diámetro anteroposterior mayor que el transversal, la ecoestructura heterogénea, la consistencia sólida, las microcalcificaciones, la vascularización central y la vascularización caótica (figura 1) ⁽⁶⁸⁾.

Rios *et al.* ⁽⁶⁹⁾, documentan los siguientes hallazgos ecográficos asociados a malignidad en el nódulo tiroideo: el nódulo solitario, la sombra acústica posterior, la hipoecogenicidad, los márgenes irregulares, la morfología no oval, la ausencia de degeneración coloide intranodular, el ángulo perpendicular entre el eje del nódulo y la piel, la presencia de microcalcificaciones y la vascularización caótica (figura 2), pero de todos estos hallazgos ecográficos, únicamente la hipoecogenicidad, la presencia de microcalcificaciones y la vascularización caótica intranodular fueron factores de riesgo independientes asociados a malignidad del nódulo tiroideo. El tamaño no fue un factor de riesgo asociado a malignidad del nódulo tiroideo.

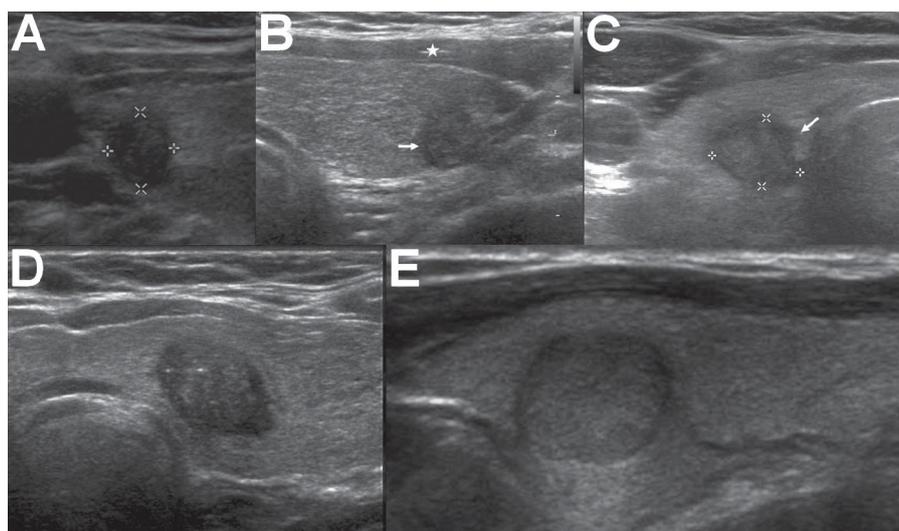


Figura 1. Hallazgos ecográficos del nódulo tiroideo sugestivos de malignidad. **A:** mayor diámetro anteroposterior que transversal; **B:** marcada hipoeogenicidad; **C:** márgenes espiculados o microlubulados; **D:** microcalcificaciones; **E:** nódulo sólido. Fuente: "Moon *et al*; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. Korean J Radiol. 2011;12:1-14".

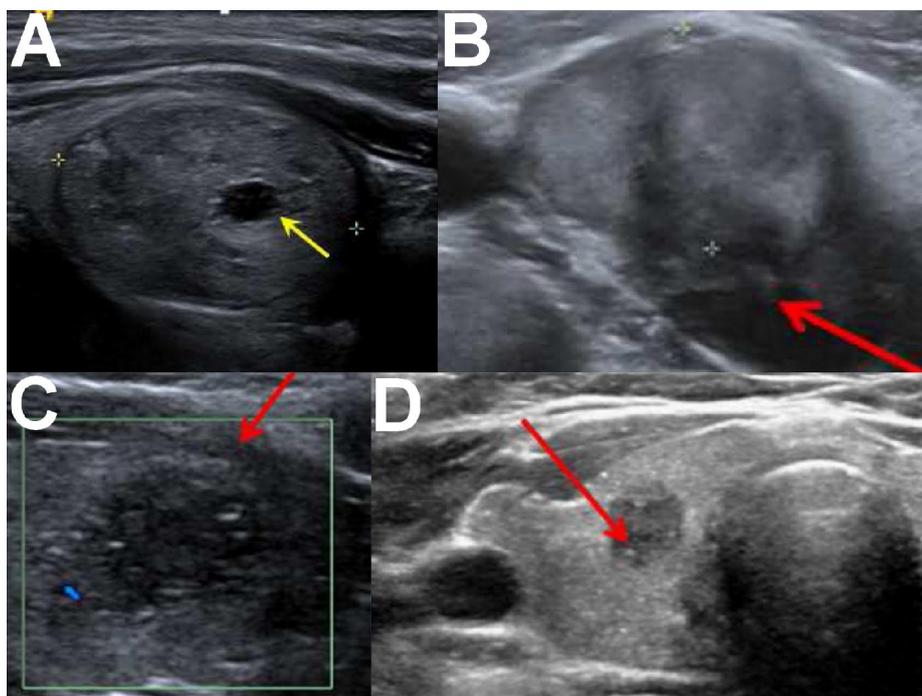


Figura 2. Hallazgos ecográficos del nódulo tiroideo. **A:** presencia de degeneración coloide intranodular; **B:** sombra acústica posterior; **C:** márgenes mal definidos; **D:** microcalcificaciones. Fuente: "Rios *et al*. Ultrasonographic risk factors of malignancy in thyroid nodules. Langenbecks Arch Surg. 2016;401:839-49".

Los nódulos tiroideos pueden mostrar un patrón ecográfico muy diverso, que muchas veces dificulta una catalogación segura con respecto a la sospecha de malignidad. Por ello, Horvath *et al.* ⁽⁷⁰⁾, en el año 2009, propusieron un sistema de evaluación de los nódulos tiroideos denominado TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), inspirado en el sistema de evaluación de nódulos mamarios BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System). En el año 2011, Kwak *et al.* ⁽⁷¹⁾ complementaron esta clasificación agregando un subtipo, el IVc. Posteriormente autores como Fernández Sánchez ⁽⁷²⁾, o nuevamente Horvath *et al.* ⁽⁷³⁾, en una validación prospectiva del sistema TIRADS, han propuesto nuevas variaciones de dicho sistema en dependencia de los hallazgos ecográficos.

A continuación, se describe el sistema TIRADS más actualizado, la validación prospectiva del sistema TIRADS realizada por Horvath *et al.* ⁽⁷³⁾:

- **TIRADS 1:** glándula tiroides normal.
- **TIRADS 2:** lesión benigna. *Riesgo de malignidad:* 0%.
- **TIRADS 3:** nódulos probablemente benignos. *Riesgo de malignidad:* < 5%.
- **TIRADS 4:** nódulos sospechosos de malignidad. *Riesgo de malignidad:* 5-95%.
 - **TIRADS 4a:** riesgo de malignidad del 5-10%.
 - **TIRADS 4b:** riesgo de malignidad del 11-65%.
 - **TIRADS 4c:** riesgo de malignidad del 66-95%.
- **TIRADS 5:** nódulos probablemente malignos. *Riesgo de malignidad:* > 95%.
- **TIRADS 6:** malignidad confirmada con biopsia.

La ecografía cervical de alta resolución puede detectar y guiar la PAAF de lesiones de hasta 1 mm de diámetro máximo ⁽⁷⁴⁾. Además, la detección de hallazgos ecográficos sugestivos de malignidad ha sido similar en MCPT ≤ 5 mm y > 5 mm ⁽⁷⁵⁾.

El MCPT suele manifestarse en la ecografía como nódulos sólidos e hipoecogénicos. Los bordes bien definidos en ecografía se correlacionan con unos bordes bien definidos en la histología, con o sin pseudo-cápsula fibrosa intacta. La mitad del MCPT con bordes mal definidos e imprecisos en la ecografía, presentan un margen irregular más que infiltración en el tejido tiroideo adyacente. Los MCPT con signo del halo indican la presencia de una pseudo-cápsula fibrosa intacta ⁽⁷⁶⁾.

Cuando se comparan los hallazgos ecográficos en pacientes con MCPT y en pacientes con CPT > 1 cm, en los MCPT se observan unos límites más imprecisos, una relación longitud/anchura ≥ 1 , menor flujo sanguíneo, menores cambios quísticos, mayor hipoecogenicidad y menor presencia de adenopatías metastásicas ⁽⁷⁷⁾.

En cuanto a los hallazgos ecográficos de malignidad en el MCPT, se han descrito los siguientes factores independientes de riesgo de malignidad: la relación del diámetro anteroposterior/transversal ≥ 1 y los bordes infiltrativos ⁽⁷⁸⁾.

Además, la ecografía cervical se ha mostrado útil en detectar malignidad a nivel del lóbulo tiroideo contralateral en pacientes diagnosticados de MCPT unilateral, con una S del 86,7%, especificidad (E) del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100%, valor predictivo negativo (VPN) del 98,3% y precisión diagnóstica del 98,5% ⁽⁷⁹⁾. Los siguientes factores de riesgo independientes asociados a malignidad del lóbulo tiroideo contralateral en el MCPT han sido descritos: la ausencia de márgenes bien definidos, la presencia de un nódulo probablemente benigno en el lóbulo contralateral ⁽⁸⁰⁾ y la hipoecogenicidad en nódulos indeterminados ⁽⁸¹⁾.

En lo que respecta a la determinación de la invasión extracapsular del MCPT, la ecografía no tiene una buena S (46,2%), pero sí una buena E (97,5%), VPP (85,7%), VPN (84,6%) y precisión diagnóstica (84,8%)⁽⁸²⁾, siendo el contacto del perímetro tumoral con la cápsula tiroidea > 25% un factor predictivo de la invasión extracapsular⁽⁸³⁾.

En tumores ≤ 5 mm, la multifocalidad fue un factor predictivo de adenopatías metastásicas⁽⁸⁴⁾. Las calcificaciones detectadas en la ecografía, también fueron otro hallazgo predictivo de adenopatías metastásicas⁽⁸⁵⁾. También, se ha visto que el análisis ecográfico de la textura del MCPT no se asocia con la presencia de adenopatías metastásicas, por lo tanto no es un parámetro útil para predecirlas⁽⁸⁶⁾.

Entre los factores ecográficos de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas centrales del MCPT, destacan: la presencia de adenopatías patológicas⁽⁸⁷⁾, las microcalcificaciones^(87, 88), los márgenes irregulares⁽⁸⁷⁾, el diámetro > 7 mm⁽⁸⁷⁾, la isocaptación o hipercaptación de contraste⁽⁸⁸⁾, la presencia de adenopatías patológicas laterales^(89, 90), la bilateralidad^(89, 90) y el tamaño incrementado⁽⁹⁰⁾. Por el contrario, hay estudios que no identifican hallazgos ecográficos correlacionados con la presencia de adenopatías metastásicas centrales⁽⁹¹⁾.

Entre los factores ecográficos de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas laterales del MCPT, destacan: las adenopatías patológicas centrales^(90, 92, 93), la localización en el polo superior del tiroides^(90, 92, 93, 94), el tamaño incrementado⁽⁹⁰⁾, los bordes mal definidos e imprecisos^(93, 95), la invasión extracapsular⁽⁹⁶⁾, la multifocalidad⁽⁹⁶⁾, el tamaño > 0,55 cm⁽⁹⁶⁾, la presencia de flujo sanguíneo⁽⁹⁶⁾, las calcificaciones^(92, 93, 94), la localización subcapsular⁽⁹⁴⁾, el contacto del perímetro tumoral > 25% con la cápsula tiroidea⁽⁹²⁾ y la tiroiditis de Hashimoto⁽⁹³⁾. Además, se ha creado un índice de puntuación que correlaciona las características ecográficas del MCPT con la presencia de adenopatías metastásicas laterales (tabla 1)⁽⁹³⁾.

Tabla 1. Índice de puntuación según factores ecográficos para predecir la presencia de adenopatías metastásicas laterales, de Zeng et al ⁽⁹³⁾.

Hallazgos	Características	Puntos
Metástasis ganglionares centrales	Si	1
	No	0
Tiroiditis de Hashimoto	Sí	1
	No	0
Márgenes mal definidos	Sí	1
	No	0
Localización del tumor	Alta	1
	Baja/media/istmo	0
Calcificaciones	Microcalcificaciones	2
	Otras calcificaciones	1
	Ausencia	0

Cuando se obtiene una puntuación > 2 , este sistema tiene una S del 82,3%, E del 83,3%, VPP del 72,9% y VPN del 89,6% para la detección de adenopatías metastásicas laterales ⁽⁹³⁾.

Respecto a los hallazgos ecográficos de los ganglios linfáticos cervicales en pacientes con MCPT, la forma redondeada, los cambios quísticos, las calcificaciones, la pérdida de ecogenicidad del hilio graso y la vascularización anormal, fueron factores independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas ⁽⁹⁷⁾.

Cuando existen otras patologías tiroideas benignas, los siguientes hallazgos ecográficos del nódulo tiroideo han sido asociados con el MCPT: la forma irregular, la relación del diámetro anteroposterior/transversal ≥ 1 , los límites imprecisos, los márgenes borrosos, la hipoecogenicidad interna heterogénea y las microcalcificaciones ⁽⁹⁸⁾. También, en dependencia de la positividad de la mutación BRAF, se ha documentado que la determinación de la invasión extracapsular macroscópica depende del tamaño tumoral y los hallazgos en la ecografía (afectación de la cápsula tiroidea). Así pues, en pacientes sin la mutación BRAF, el tamaño tumoral $< 0,7$ cm y el contacto $> 50\%$ del diámetro con la cápsula tiroidea pero sin destruirla, tienen un VPN del

100% para la detección de invasión extracapsular macroscópica. En los pacientes con la mutación BRAF, el tamaño tumoral $< 0,5$ cm y el contacto $< 50\%$ del diámetro con la cápsula tiroidea pero sin destruirla, tienen un VPN para invasión extracapsular macroscópica del 92,4% y 100% respectivamente ⁽⁹⁹⁾.

Por último, hay que destacar que la ecografía con contraste puede mejorar la precisión diagnóstica. El contraste se lava más rápido en el MCPT que en el parénquima tiroideo adyacente, y el pico de intensidad del realce es menor comparado con la intensidad irregular del parénquima adyacente ⁽¹⁰⁰⁾.

1.6.3 ELASTOGRAFÍA.

La elastografía es una modalidad diagnóstica que añade información estructural de los tejidos a las propiedades morfológicas que muestra la ecografía ⁽¹⁰¹⁾. Ha demostrado ser una técnica reproducible, que puede ser usada en la práctica clínica diaria ⁽¹⁰²⁾.

La elastografía mediante la técnica acoustic radiation force impulse (ARFI), cuando se utiliza una velocidad de onda de corte $> 2,5$ m/s, tiene la misma S y E que la PAAF en el diagnóstico de nódulos tiroideos malignos (85,71% y 96,12% respectivamente). Esta prueba diagnóstica no es invasiva, no tiene problemas de reproductibilidad, y es útil en el diagnóstico de nódulos tiroideos, con un VPP y VPN altos (82,8% y 96,88% respectivamente), por lo que podría ser integrada en las máquinas de ecografía convencionales para incrementar la precisión diagnóstica de los nódulos tiroideos. Además, la elastografía podría disminuir la biopsia de los nódulos tiroideos benignos y facilitar el seguimiento de los mismos ⁽¹⁰³⁾.

Cuando se combina la ecografía convencional con la elastografía por onda de corte en 2 dimensiones en el diagnóstico de los nódulos tiroideos, los nódulos más altos que anchos, las microcalcificaciones y una velocidad de la onda de corte $> 34,5$ kPa, fueron factores de riesgo independientes para predecir la presencia de un MCPT. Cuando se añade la elastografía a la ecografía convencional, la S, E, precisión diagnóstica, VPP y VPN aumentan al 95,7%,

94,5%, 94,9%, 89,8 y 97,7% respectivamente, valores superiores a la ecografía convencional sin la elastografía (89,1%, 90,1%, 89,9, 82% y 93,2%)⁽¹⁰⁴⁾.

En la elastografía, un Rago score ≥ 3 tiene una S del 94%, E del 90% y una precisión diagnóstica del 92,5% para predecir malignidad en un MCPT⁽¹⁰⁵⁾. Como factores de riesgo independientes para predecir la presencia de un MCPT, también destacan un Rago score ≥ 4 y una velocidad de la onda de corte $> 3,1$ m/s⁽¹⁰⁶⁾. Por otra parte, un Rago score de 4-5 fue un factor de riesgo independiente asociado a la presencia de invasión extracapsular⁽¹⁰⁷⁾. Además, se ha demostrado la utilidad de la elastografía en el diagnóstico del MCPT en pacientes con tiroiditis de Hashimoto⁽¹⁰⁸⁾.

Se ha creado un modelo predictivo de adenopatías metastásicas centrales en dependencia de los hallazgos morfológicos y estructurales evidenciados en la ecografía y elastografía respectivamente⁽¹⁰⁹⁾. La puntuación de este modelo es la siguiente: 1,5 puntos si existe escaso flujo interno, 1,6 puntos si existen múltiples focos sospechosos de malignidad en la ecografía, 1,7 puntos si existe un virtual touch tissue imaging area ratio (VAR) > 1 , y 3 puntos si existe afectación capsular. Se establecieron 5 categorías:

- Categoría **I** ($<1,5$ puntos): riesgo de adenopatías metastásicas centrales del 3,4%.
- Categoría **II** (1,5-3,0 puntos): riesgo de adenopatías metastásicas centrales del 13,3%.
- Categoría **III** (3,1-4,7 puntos): riesgo de adenopatías metastásicas centrales del 54,2%.
- Categoría **IV** (4,8-6,3 puntos): riesgo de adenopatías metastásicas centrales del 72,2%.
- Categoría **V** (6,4-7,8 puntos): riesgo de adenopatías metastásicas centrales del 100%.

1.6.4. PUNCIÓN POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA Y CITOLOGÍA.

1.6.4.1. Indicaciones de la punción del nódulo tiroideo.

Tradicionalmente, cualquier nódulo tiroideo ≥ 1 cm debería ser puncionado mediante PAAF para realizar un examen citológico, a menos que se demuestre que es hiperfuncionante con cifras bajas de TSH ⁽⁶⁶⁾.

Los nódulos < 1 cm tienen un muy bajo riesgo de morbimortalidad, incluso si son malignos, por eso solamente se indica una PAAF si existen hallazgos subjetivos de malignidad en la ecografía o antecedentes personales de CT. En caso de presentar un BMN, la PAAF debería realizarse en los nódulos dominantes determinados por los resultados de la ecografía y/o la gammagrafía tiroidea. La PAAF es el “gold standard” para realizar el diagnóstico diferencial, a pesar de tener varias limitaciones como son la muestra inadecuada o insuficiente, y las neoplasias foliculares ⁽⁶⁶⁾.

La guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) de 2015 ⁽¹¹⁰⁾, en cuanto a la indicación de punción de nódulos tiroideos, no recomienda la punción de los nódulos puramente quísticos, o nódulos < 1 cm, incluso con características ecográficas sospechosas de malignidad, siempre y cuando no existan hallazgos de alto riesgo de malignidad, como son la presencia de adenopatías cervicales y/o la invasión extracapsular. Se recomienda la PAAF en nódulos ≥ 1 cm con hallazgos ecográficos con sospecha de malignidad alta-intermedia y en nódulos $\geq 1,5$ cm con hallazgos ecográficos de baja sospecha de malignidad. La punción de nódulos ≥ 2 cm con muy baja sospecha ecográfica de malignidad podría considerarse.

1.6.4.2. Clasificación de Bethesda.

Los hallazgos citológicos se clasifican según la **clasificación de Bethesda** ⁽¹¹¹⁾.

- **Categoría 1:** no diagnóstica, insatisfactoria. *Riesgo de malignidad:* 1-4%.
- **Categoría 2:** lesión benigna. *Riesgo de malignidad:* 0-3 %.
- **Categoría 3:** atipia de significado indeterminado (AUS), lesión folicular de significado indeterminado (FLUS). *Riesgo de malignidad:* 5-15%.
- **Categoría 4:** neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular. *Riesgo de malignidad:* 15-30%.
- **Categoría 5:** lesión sospechosa de malignidad. *Riesgo de malignidad:* 60-75%.
- **Categoría 6:** lesión maligna. *Riesgo de malignidad:* 97-99%. En la citología puede evidenciarse de una capa de células con núcleos grandes e inclusiones intranucleares (figura 3) ⁽¹¹²⁾.

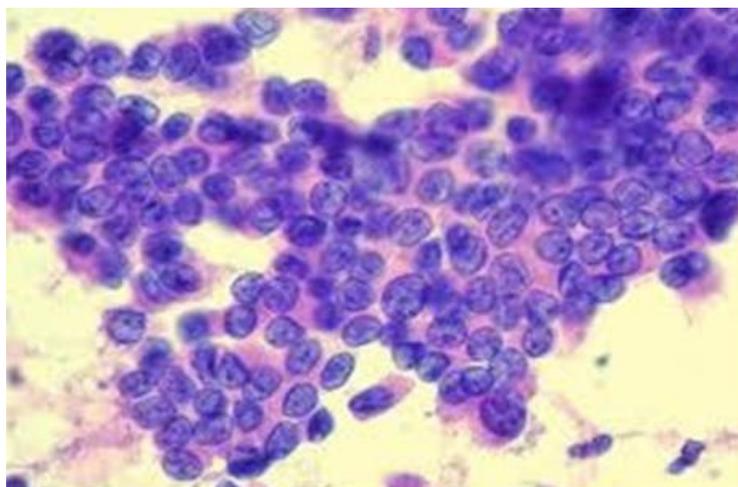


Figura 3. Frotis de una capa de células tiroideas con núcleos grandes e inclusiones intranucleares, compatible con la categoría VI de la clasificación de Bethesda (400x). Tinción hematoxilina-eosina. Fuente: "Garg et al. To Establish Bethesda System for Diagnosis of Thyroid Nodules on the Basis of Fnac with Histopathological Correlation. J Clin Diagn Res. 2015;9:EC17-21".

En el estudio publicado por Liu *et al.* ⁽¹¹³⁾, respecto al CT diagnosticado en las piezas de tiroidectomía realizada por nódulos tiroideos de las categorías 3, 4, 5 y 6 de la clasificación de Bethesda, el 71% de los pacientes con citología Bethesda 3 preoperatoria se correspondieron con la variante folicular del CPT, el 39% de los pacientes con citología Bethesda 4 preoperatoria se correspondieron con la variante folicular del CPT, el 63% de los pacientes con citología Bethesda 5 preoperatoria se correspondieron con la variante folicular del CPT, y el 51% de los pacientes con citología Bethesda 6 preoperatoria se correspondieron con la variante clásica del CPT.

1.6.5. OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN.

La **TC**, la **RM** y la **PET-TC** no están indicadas como procedimientos diagnósticos de rutina, pero pueden ser necesarias en pacientes seleccionados con evidencia clínica de extensión locorregional y/o metástasis a distancia ⁽¹¹⁴⁾.

En cuanto a la **TC**, no ha demostrado más precisión diagnóstica que la ecografía en el diagnóstico del MCPT, con invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas, ni combinando ambas pruebas diagnósticas ⁽¹¹⁵⁾.

La **PET-TC** ha correlacionado su positividad con la invasión extracapsular y la presencia de adenopatías metastásicas centrales del MCPT ⁽¹¹⁶⁾, que en combinación con un tamaño tumoral > 6 mm medido por ecografía y un SUVmax > 2,8 tiene una S y E para detectar adenopatías metastásicas centrales del 67,5% y 70,6% respectivamente ⁽¹¹⁷⁾. Por el contrario, en otros estudios ⁽¹¹⁸⁾, no se ha encontrado relación entre los hallazgos ecográficos y los de la PET-TC con la presencia de invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas.

1.6.6. LARINGO-TRAQUEOSCOPIA Y ESOFAGOSCOPIA.

Estas dos pruebas podrían estar indicadas en la evaluación de un CPT localmente invasivo, con signos y síntomas de invasión extracapsular (disfonía, disnea y disfagia) ⁽⁶⁶⁾.

1.6.7. OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

Por último, hay que mencionar la **espectroscopia** como un nuevo método diagnóstico no invasivo recientemente documentado. Esta prueba ha puesto de manifiesto cambios metabólicos en el parénquima tiroideo y el plasma de pacientes con MCPT. En la espectroscopia de alta resolución con giro en ángulo mágico (HRMAS), que se utilizó para medir los cambios metabólicos en el tejido tiroideo de los pacientes con MCPT, se ha visto una menor cantidad de ácidos grasos y una mayor cantidad de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, lactato, serina, cistina, lisina, glutamina/glutamato, taurina, leucina, alanina, isoleucina y valina. En la espectroscopia con resonancia magnética nuclear protónica (¹H-NMR), que se utilizó para medir los cambios metabólicos en el plasma de los pacientes con MCPT, se ha visto una menor cantidad de aminoácidos como valina, tirosina, prolina, lisina y leucina, así como un aumento de glucosa, manosa, piruvato y 3-hidroxiacetato ⁽¹¹⁹⁾.

1.7. HISTOPATOLOGÍA.

El aspecto macroscópico del CPT es bastante variable. Las lesiones pueden aparecer en cualquier lugar dentro de la glándula tiroidea. Los CPT típicos miden más de 1,0-1,5 cm, generalmente 2-3 cm, aunque pueden alcanzar un gran tamaño. Estas lesiones son firmes y por lo general de color blanco, con una apariencia invasiva. Las calcificaciones lesionales son una característica común. Algunos CPT pueden parecerse a una cicatriz debido a la amplia esclerosis. Además, la formación de quistes puede ser observada, variando desde cambios quísticos focales hasta una lesión completamente quística, donde el diagnóstico de CPT puede ser difícil debido a la poca cantidad de tumor sólido. La necrosis e inflamación aguda en ausencia de una PAAF previa, no son características típicas del CPT, y sugieren una lesión de alto grado ⁽¹²⁰⁾.

Microscópicamente, los CPT comparten ciertas características. Las papilas neoplásicas contienen un eje central de tejido fibrovascular (a veces simplemente fibroso) recubierto por una o de vez en cuando varias filas de células con núcleos ovales amontonados. Los cuerpos de psammoma, que representan los restos de papilas

necróticas, se diferencian de las calcificaciones distróficas por la presencia de láminas. Estas estructuras están formadas por áreas focales de infarto en el extremo de las papilas, donde se deposita calcio en las células necróticas. El progresivo infarto de la papila, con el consiguiente depósito de calcio, hace que se formen láminas. Los cuerpos de psammoma suelen estar presentes en los ejes de las papilas o en el estroma del tumor, pero no dentro de los folículos neoplásicos, y en raras ocasiones, pueden verse en patología benigna de la glándula tiroidea⁽¹²⁰⁾.

Los núcleos de las células del CPT se han descrito como claros, en vidrio deslustrado, vacíos o en “ojo de la huérfana Annie”. Estos núcleos, que son más grandes y ovalados que los núcleos de las células foliculares normales, contienen cromatina hipodensa. En el CPT, estos núcleos a menudo se superponen entre sí. Las inclusiones intranucleares de citoplasma también se encuentran con frecuencia. Otra característica de los núcleos son las hendiduras nucleares, aunque su mera presencia no es diagnóstica de un CPT⁽¹²⁰⁾.

La mayoría de estos tumores están compuestos predominantemente o focalmente por áreas papilares. Un gran número también presentará áreas foliculares. Las células tumorales son generalmente cuboidales. Los núcleos claros se encuentran en más del 80% de estas lesiones, las inclusiones intranucleares en aproximadamente un 80-85%, y las hendiduras nucleares en casi todos los casos. Las mitosis suelen ser excepcionales. Los cuerpos de psammoma se encuentran aproximadamente en el 40-50% de los CPT, pero su presencia en el resto del parénquima tiroideo normal puede ser indicativa de que probablemente un CPT esté presente en otra localización de la glándula tiroidea. El hallazgo de cuerpos de psammoma en un ganglio linfático cervical es una fuerte evidencia de la presencia de un CPT⁽¹²⁰⁾.

La diferenciación escamosa puede verse en el 15-45% de los CPT. Casi todos los CPT muestran áreas de desmoplasia, ya sea en las porciones centrales del tumor o en las zonas periféricas. Incluso, en lesiones encapsuladas, la esclerosis puede verse en las áreas de penetración capsular. En raras ocasiones se aprecia un intenso infiltrado linfocitario, que se localiza en los focos invasivos del tumor y no es indicativo de la presencia de una tiroiditis crónica subyacente⁽¹²⁰⁾.

El CPT invade los vasos linfáticos dentro de la glándula tiroidea, lo que se traduce en una alta incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos locorreionales. También, puede presentar multifocalidad dentro de la glándula tiroidea. La invasión venosa puede ser identificada en hasta un 7%. Las metástasis en los ganglios linfáticos locorreionales son frecuentes ($\geq 50\%$) y las metástasis a distancia en los pulmones y los huesos ocurren en 5-7% de los casos ⁽¹²⁰⁾.

1.7.1. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

Existen varios subtipos histológicos del CPT ⁽¹²⁰⁻¹²⁴⁾ que se detallan a continuación:

- **Variante clásica o convencional.** Se caracteriza por neoformaciones papilares, donde las papilas neoplásicas contienen un eje central de tejido fibrovascular (a veces simplemente fibroso) recubierto por una, o de vez en cuando varias capas de células con núcleos ovals amontonados. Los núcleos de las células tumorales presentan un aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, un tamaño grande, un contorno irregular, inclusiones, hendiduras profundas y/o un nucleolo pequeño (figura 4).

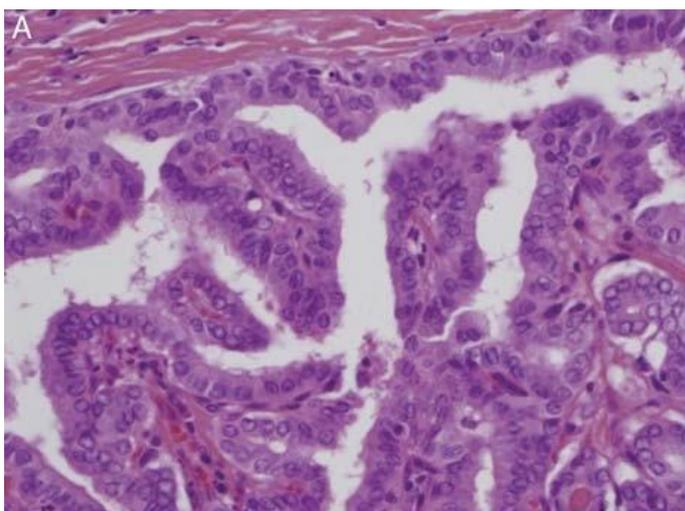


Figura 4. Variante **clásica** con arquitectura papilar y típicos núcleos claros, solapados, hendiduras e inclusión ocasional.

Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:90-7".

- **Variante folicular.** Este subtipo histológico está compuesto por folículos de varios tamaños, cuyo coloide es más oscuro e hipereosinofílico. Se diferencia de las neoplasias foliculares por los hallazgos citológicos, como son los núcleos ovalados, amontonados, con cromatina clara, hendiduras e inclusiones intranucleares, así como la presencia de cuerpos de psammoma, papilas abortivas, folículos elongados o irregulares, tinción oscura del coloide e histiocitos multinucleados en la luz folicular (figura 5).

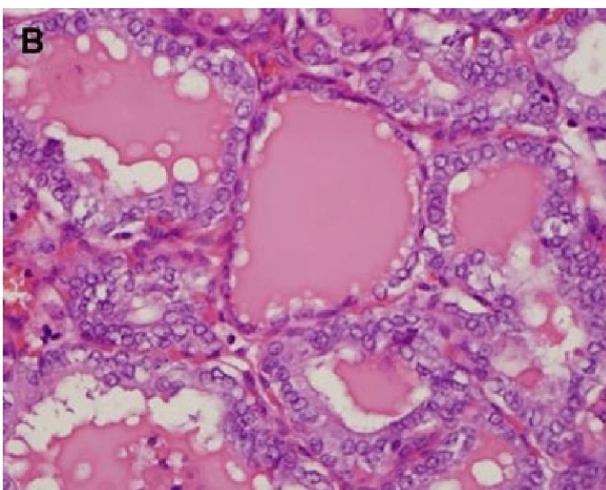


Figura 5. Variante **folicular.** Los folículos están cubiertos de células con núcleos irregulares y agrandados, con hallazgos citológicos de CPT. El coloide es oscuro y festoneado. Fuente: "Lloyd et al. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol. 2011;5:51-6."

- **Variante de células altas.** Este subtipo histológico, que suele tener lugar en personas mayores, se caracteriza por estar compuesto de células 2-3 veces más altas que anchas, con un citoplasma altamente eosinofílico. Además, este tumor es mayor que el CPT convencional, teniendo más necrosis, mitosis e invasión extracapsular (figura 6).

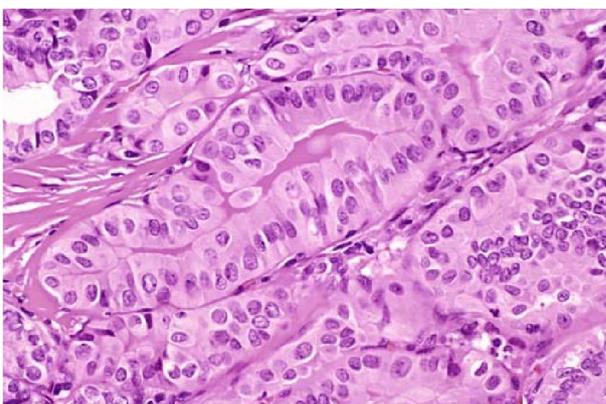


Figura 6. Variante de **células altas.** Las células son 2-3 veces más altas que anchas y los hallazgos citológicos son de CPT. Fuente: "Albores-Saavedra et al. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. Endocr Pathol. 2006;17:1-18"

- **Variante de células columnares.** Este subtipo histológico es infrecuente. Se trata de tumores generalmente grandes, que miden más de 6 cm y están formados por células columnares pseudoestratificadas. Los núcleos celulares son hipercromáticos, la estratificación nuclear es un hallazgo característico, y en ocasiones pueden aparecer vacuolas supranucleares y subnucleares. Las mitosis son frecuentes y la presencia de cuerpos de psammoma es inusual. Las células columnares son normalmente positivas para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) (figura 7).

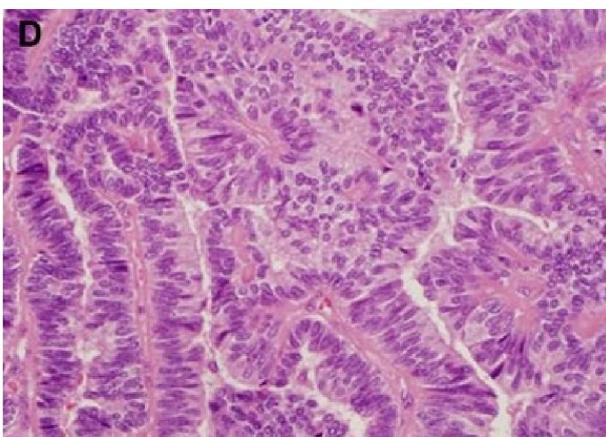


Figura 7. Variante de **células columnares.** Las células pseudoestratificadas tienen núcleos más grandes que están solapados. Fuente: "Lloyd et al. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Patol. 2011;5:51-6".

- **Variante macrofolicular.** Este subtipo histológico es muy infrecuente. Está compuesto por grandes macrofolicúlos y los hallazgos citológicos del CPT están magnificados (figura 8).

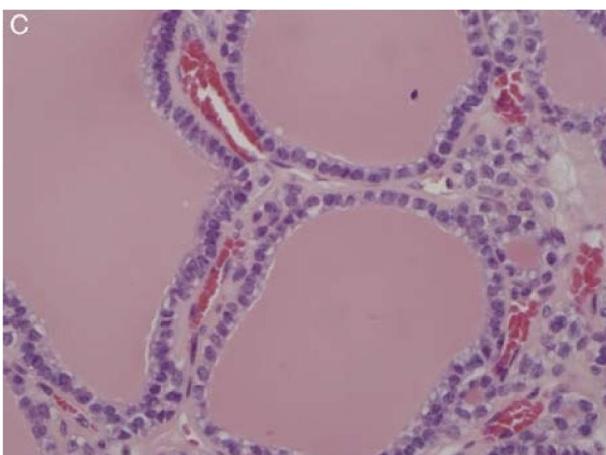


Figura 8. Variante **macrofolicular.** Se observan macrofolicúlos rodeados de células con hallazgos clásicos del CPT. Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante oncocítica.** Este subtipo histológico, macroscópicamente tiene un característico color marrón, similar al tumor folicular de células de Hürthle. Las células tienen un citoplasma rico en mitocondrias, lo que les da un aspecto oxifílico. Suele darse en mujeres de mediana edad con tiroiditis de Hashimoto (figura 9).

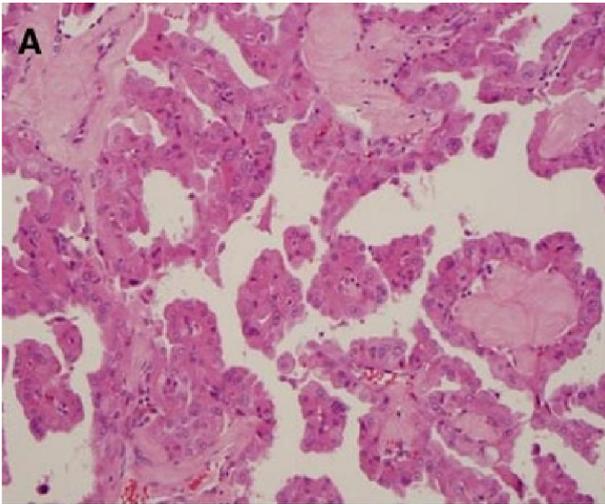


Figura 9. Variante **oncocítica**, con células grandes que muestran un abundante citoplasma intensamente eosinofílico y hallazgos de CPT.

Fuente: "Lloyd et al. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol. 2011;5:51-6".

- **Variante de células claras.** Este subtipo histológico destaca por la presencia de un citoplasma claro, debido a la acumulación de mitocondrias, glucógeno y mucina. En localizaciones metastásicas, debe diferenciarse del carcinoma renal de células claras, donde la presencia de Tg y TTF-1 serán necesarias para realizar un diagnóstico diferencial (figura 10).

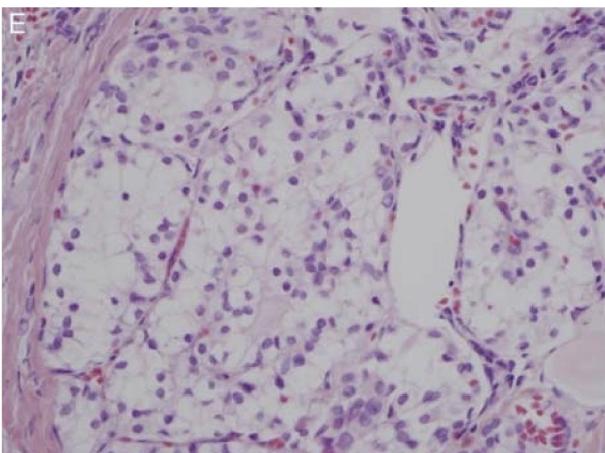


Figura 10. Variante de **células claras**, con abundante citoplasma claro y vacuolado, que se asemeja a un carcinoma renal de células claras.

Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante Whartin-like.** Este subtipo histológico se denomina así por su parecido con el tumor de Whartin de las glándulas salivales. Suele producirse en mujeres con tiroiditis de Hashimoto. Las células tumorales tienen un abundante citoplasma eosinófilo y el eje de las papilas contiene un infiltrado linfoplasmocitario (figura 11).

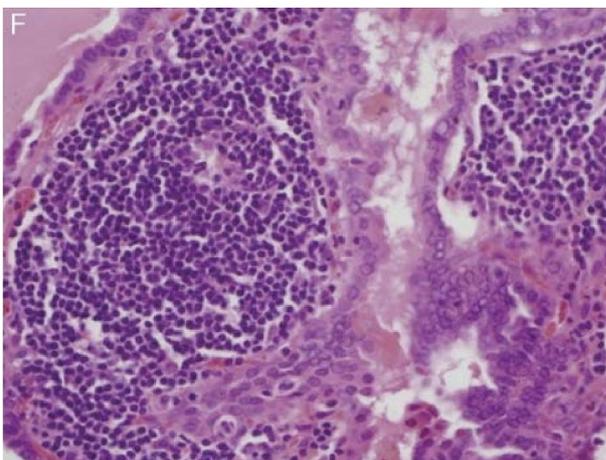


Figura 11. Variante **Whartin-like**, con estructuras papilares de base amplia y agregados linfoides.

Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante cribiforme-morular.** Este subtipo histológico está asociado al síndrome de poliposis adenomatosa familiar y al síndrome de Gardner. Normalmente, engloba a los dos lóbulos tiroideos. Tiene un patrón cribiforme, con áreas sólidas y de células fusiformes, además de mórulas escamosas (figura 12).

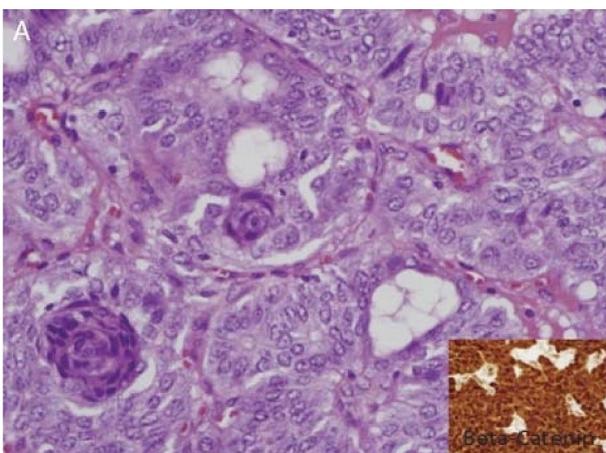


Figura 12. Variante **cribiforme-morular**, que muestra una combinación de patrones cribiforme y escamoso (con positividad para b-catenina). Fuente: "Khanafshar et al.

The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante esclerosante difusa.** Este subtipo histológico tiene lugar en pacientes jóvenes, de 15 a 30 años, presenta una extensa metaplasia escamosa, abundantes cuerpos de psammoma, fibrosis estromal y una prominente infiltración linfocitaria. Es un tumor que infiltra el tiroides de manera difusa, afectando a los dos lóbulos. (figura 13).

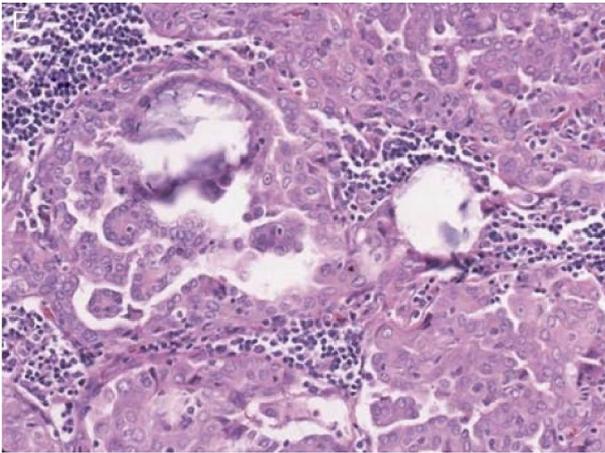


Figura 13. Variante **esclerosante difusa**, donde los cuerpos de psammoma son frecuentes.

Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante con estroma tipo fascitis o fibromatosis.** Este subtipo histológico se caracteriza por la presencia de un estroma desmoplásico, con la formación de nódulos no encapsulados bien definidos, pareciéndose a una fascitis nodular o fibromatosis (figura 14).

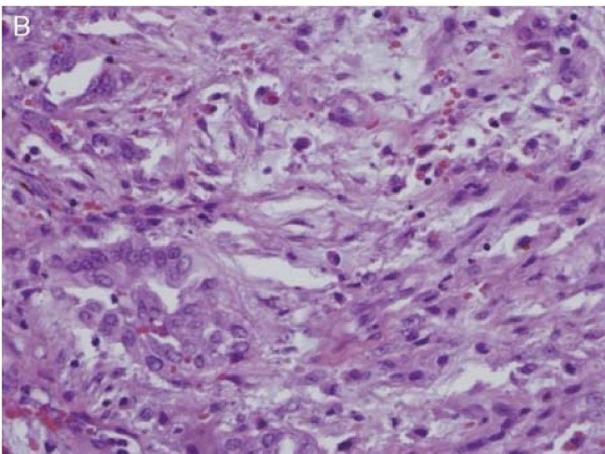


Figura 14. CPT con **estroma tipo fascitis nodular**, compuesto por células fusiformes con un fondo mucoide. Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7".

- **Variante con núcleos en clavo.** Este subtipo histológico infrecuente, destaca por su gran agresividad y mortalidad asociada por enfermedad metastásica. Se caracteriza por la presencia de células con pérdida de la polaridad, con núcleos prominentes e incremento de la actividad mitótica (figura 15).

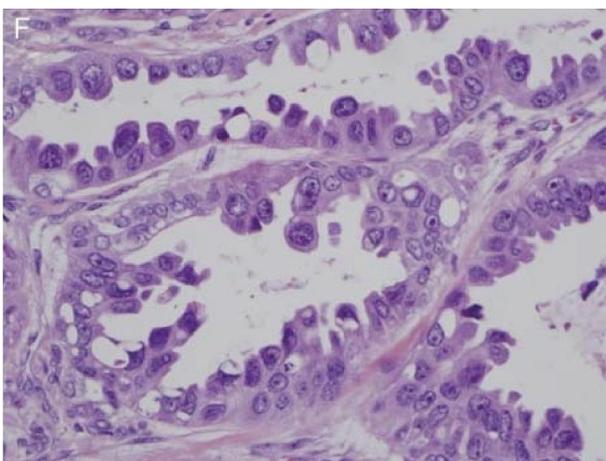


Figura 15. Variante de **células en clavo**, que muestra células características con núcleos pleomórficos abultados.

Fuente: "Khanafshar et al. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:90-7".

- **Variante sólida.** Este subtipo histológico se caracteriza por un crecimiento sólido $> 50\%$ de la masa tumoral. Es más frecuente en niños con historia previa de exposición a la radiación. En un tercio de los casos presenta invasión vascular e invasión extracapsular (figura 16).

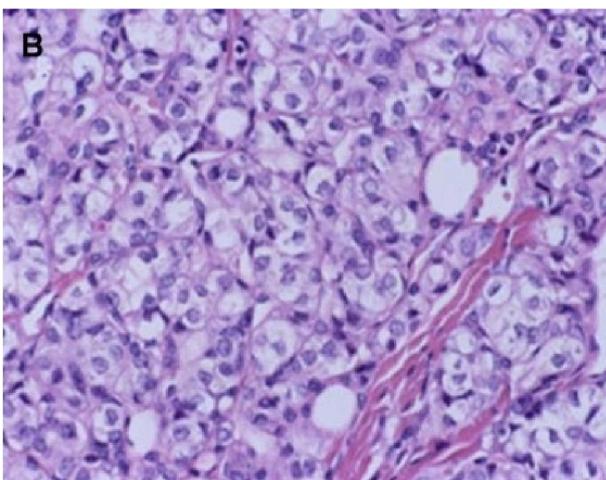


Figura 16. Variante **sólida**, con sábanas de células tumorales con abundante citoplasma y características nucleares del CPT, incluida la inclusión citoplasmática en los núcleos. Fuente: "Lloyd et al. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011;5:51-6".

- **Variante con patrón insular.** El CPT puede tener un patrón insular focal (<50%) o difuso (>50%), siendo los hallazgos nucleares de las células similares a los del CPT convencional.
- **Variante combinada con carcinoma medular.** El CPT supone < 25% de esta combinación, siendo las áreas mayoritarias de carcinoma medular ricas en amiloide.
- **Variante combinada con carcinoma anaplásico.** Este subtipo histológico consta de un CPT con focos de células indiferenciadas, predominando el componente diferenciado.
- **Variante combinada con carcinoma mucoepidermoide.** La variante folicular del CPT ocasionalmente puede combinarse con un carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia. Normalmente se producen en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto.
- **Variante combinada con carcinoma escamoso.** Este subtipo histológico tiene un curso clínico agresivo. Las células escamosas son moderadamente o pobremente diferenciadas.

Los subtipos histológicos del carcinoma papilar de tiroides más agresivos son los siguientes: variante de células altas, variante de células columnares, variante esclerosante difusa, variante sólida/trabecular y variante insular⁽¹²⁵⁾.

1.7.2. INMUNOHISTOQUÍMICA.

En cuanto a la **inmunohistoquímica** del CPT se refiere, los siguientes marcadores^(123, 124, 126-130) han sido descritos:

- **TTF-1.** Este factor de transcripción se expresa en aproximadamente en el 100% de los CPT.

- **Factor de transcripción tiroideo 2 (TTF-2).** Se expresa aproximadamente en el 100% de los CPT.
- **Paired Box Gene 8 (PAX 8).** Este factor de transcripción, que se expresa durante la organogénesis tiroidea, forma parte de la familia de los factores de transcripción paired box (PAX). Se expresa en casi el 100% de los CPT.
- **Tiroglobulina (Tg).** Esta glicoproteína sintetizada en los tirocitos y secretada a los folículos, constituye la mayor parte del coloide. Se expresa en el 100% de los CPT.
- **Hector Battifora Mesothelial-1 (HBME-1).** Es un antígeno de membrana, y su sobreexpresión en un nódulo tiroideo es sugestiva de malignidad, con una S del 87,3% para el diagnóstico de CPT.
- **Citoqueratina 19 (CK-19).** Esta citoqueratina de bajo peso molecular, tiene una S del 82,2% para el diagnóstico del CPT.
- **Antígeno de superficie de las células trofoblásticas 2 (TROP-2).** Esta glicoproteína transmembrana se expresa en el 90% de los CPT.
- **Galectina-3 (GAL-3).** Esta proteína, forma parte de la familia de las lectinas de origen animal de unión a β -galactosidasa, y tiene una S del 87,5% para el diagnóstico del CPT.
- **Tiroperoxidasa (TPO).** Esta enzima tiroidea, se expresa en el tejido tiroideo normal, y su ausencia tiene una S del 90% para el diagnóstico del CPT, así como una E del 88%.
- **Proteína CD44v6.** Esta glicoproteína situada en la superficie de la membrana celular se sobreexpresa en el CPT.

- **E-cadherina.** Esta molécula de adhesión celular transmembrana dependiente de calcio, es indispensable para una función epitelial normal. Su pérdida de expresión indica desdiferenciación, progresión y diseminación metastásica.
- **Fibronectinas (FNs).** Son proteínas de la matriz extracelular producidas por los fibroblastos. Las fibronectinas oncofetales, isoformas de la fibronectina, se expresan en el CPT. La fibronectina 1 (FN-1) se sobreexpresa en el 96% de los CPT.
- **Inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina (CDKN-1B).** Esta enzima codificada por el gen p27^{Kip1} se expresa menos en neoplasias tiroideas.
- **Ciclina-D1.** Esta proteína nuclear que regula la subunidad de las quinasas dependientes de ciclina (CK4 y CK6), controla la progresión de las fases G1/S del ciclo celular. Se sobreexpresa en el CT agresivo.
- **β-catenina.** Esta proteína multifuncional es importante en la adhesión celular y en la transducción de la señal celular. Se ha evidenciado su expresión en el 67 % de los CPT, y en algunas series, en tumores pobremente diferenciados.
- **Proteína bcl-2.** Esta proteína antiapoptótica se expresa de manera intensa en el CPT.
- **Proteína supresora de tumores p53.** Esta proteína es codificada por el gen supresor de tumores TP53, y mutaciones en este gen pueden dar lugar a un acúmulo de la proteína p53, detectada por inmunohistoquímica. Su expresión ha sido documentada en CT pobremente diferenciados e indiferenciados, siendo rara su expresión en CT bien diferenciados.

- **Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).** Su sobreexpresión es proporcional a la severidad del CT avanzado.
- **Isoforma B de la quinasa RAF (BRAF).** Esta proteína, implicada en la señalización del EGFR, está codificada por el oncogen BRAF, que se encuentra mutado en aproximadamente el 50% del CPT.
- **Proteína CD56.** La ausencia de esta glicoproteína de membrana situada en la superficie de las células epiteliales, es característica en el CPT.
- **Ki67.** Este marcador es uno de los más importantes utilizados en inmunohistoquímica para medir el índice de proliferación celular. En el CPT su expresión es baja, probablemente por la lenta evolución del tumor.
- **Proteína p63.** Este factor de transcripción, que participa en los procesos de proliferación y diferenciación celular, no suele expresarse en el CPT.
- **Ciclooxigenasa 2 (COX-2), metaloproteínasa de la matriz extracelular (MMP-9) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).** Se sobreexpresa en el CPT de pacientes ≥ 45 años, con estadio tumoral III-IV y un diámetro tumoral ≥ 2 cm.

1.8. ESTADIFICACIÓN.

En cuanto a la estadificación del CPT, se clasifica según el **sistema TNM** del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición (año 2010) ⁽¹³¹⁾:

- **T (tamaño del tumor):**
 - **Tx:** no se puede evaluar el tumor primario.
 - **T0:** no hay evidencia del tumor primario.
 - **T1:** el tumor mide ≤ 2 cm y se limita a la glándula tiroides.
 - **T1a:** el tumor mide ≤ 1 cm y se limita a la glándula tiroides.
 - **T1b:** el tumor mide > 1 cm pero ≤ 2 cm, y se limita a la glándula tiroides.
 - **T2:** el tumor mide > 2 cm pero ≤ 4 cm, y se limita a la glándula tiroides.
 - **T3:** el tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, invasión mínima hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos peritiroideos).
 - **T4:**
 - **T4a:** enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
 - **T4b:** enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

- **N (afectación ganglionar):**
 - **Nx:** no se pueden valorar los ganglios linfáticos locorreionales.
 - **N0:** no hay metástasis en los ganglios linfáticos locorreionales.
 - **N1:** metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
 - **N1a:** metástasis ganglionares en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos o delfianos).
 - **N1b:** metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V), o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII).

- **M (metástasis a distancia):**
 - **M0:** no hay metástasis a distancia.
 - **M1:** hay metástasis a distancia.

- **Sistema de clasificación por etapas:**
 - **En pacientes < 45 años:**
 - **Etapas I:** cualquier T, cualquier N, M0.
 - **Etapas II:** cualquier T, cualquier N, M1.

 - **En pacientes ≥ 45 años:**
 - **Etapas I:** T1N0M0.
 - **Etapas II:** T2N0M0.
 - **Etapas III:** T3N0M0, T1N1aM0, T2N1aM0, T3N1aM0.

- **Etapa IV:**
 - **Etapa IVa:** T4aN0M0, T4aN1aM0, T1N1bM0, T2N1bM0, T3N1bM0, T4aN1bM0.
 - **Etapa IVb:** T4b, cualquier N, M0.
 - **Etapa IVc:** cualquier T, cualquier N, M1.

1.9. FACTORES PRONÓSTICOS.

Ito *et al.* ⁽¹³²⁾, en un trabajo publicado en 2014, dividen los factores pronósticos del CPT en estáticos y dinámicos.

1.9.1. FACTORES PRONÓSTICOS ESTÁTICOS.

- **Edad.** La edad es un factor pronóstico importante documentado en la literatura científica, aunque existe controversia entre los distintos estudios publicados, ya que hay estudios que afirman que los pacientes mayores tienen mayor riesgo de recurrencia y mortalidad que los pacientes jóvenes, y otros sin embargo, revelan que los pacientes jóvenes tienen más riesgo de recurrencia que los de mediana edad. Entre los puntos de corte establecidos, también existe discrepancia entre unos estudios y otros, pudiendo ser de 45 años, 50 años, 55 años, 40 y 60 años, 30 y 60 años, 35 y 62,5 años, 40 años para los hombres o 50 años para las mujeres. ⁽¹³²⁾.
- **Sexo.** El sexo masculino podría ser un factor de mal pronóstico ya que podría influir en el intervalo libre de enfermedad (ILE) ⁽¹³²⁾.
- **Tamaño tumoral.** Los tumores > 4 cm tienen mayor riesgo de mortalidad ⁽¹³²⁾.
- **Invasión extracapsular.** La invasión extracapsular extensa es un factor de mal pronóstico muy importante ⁽¹³²⁾.

- **Metástasis ganglionares.** No solamente la afectación ganglionar metastásica es un factor de mal pronóstico, sino que el número y el tamaño de las adenopatías metastásicas también ⁽¹³²⁾. Entre los factores de riesgo de afectación ganglionar central destacan: la edad < 45 años, el sexo masculino, el tamaño > 1 cm, la multifocalidad, la localización del tumor en la zona central y en el polo inferior del tiroides, la invasión linfovascular, la invasión capsular y la invasión extracapsular. ⁽¹³³⁾.
- **Metástasis a distancia.** Es el factor predictor de mortalidad relacionado con la enfermedad más importante en pacientes con CPT ⁽¹³²⁾.
- **Índice de proliferación celular (ki67).** Un alto índice de proliferación celular indica un alto nivel de actividad en un carcinoma. A pesar de que el Ki67 es generalmente bajo en el CPT, los pacientes con un ki67 alto tienen más riesgo de recurrencia y mortalidad ⁽¹³²⁾.
- **Carcinomas pobremente diferenciados.** Aunque su frecuencia es mínima, el CPT con pobre diferenciación se asocia a un mal pronóstico ⁽¹³²⁾.
- **Variantes agresivas.** Los subtipos histopatológicos de células altas, células columnares y esclerosante difuso se asocian a un mal pronóstico ⁽¹³²⁾.
- **Mutación V600E en el gen BRAF.** Muchos estudios muestran que el CPT con esta mutación es más agresivo y se asocia a un mal pronóstico, aunque hay otros estudios que demuestran que esta mutación no afecta al pronóstico ⁽¹³²⁾.

1.9.2. FACTORES PRONÓSTICOS DINÁMICOS.

- La **medición sérica postoperatoria de tiroglobulina.** Su aumento en pacientes sometidos a tiroidectomía total y ablación de restos tiroideos con I¹³¹, es indicativo de persistencia o recurrencia ⁽¹³²⁾.

- La **medición sérica postoperatoria de anticuerpos anti-Tg**. Su positividad en pacientes sometidos a tiroidectomía total, ablación de restos tiroideos con I^{131} y Tg negativa, podría ser indicativa de persistencia o recidiva ⁽¹³²⁾.

1.10. FACTORES DE RIESGO.

1.10.1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS.

Los siguientes factores clínicos podrían influir en el desarrollo y agresividad del MCPT:

- **MCPT familiar**. Tiene un comportamiento más agresivo, con mayor frecuencia de multifocalidad, bilateralidad, invasión vascular, adenopatías metastásicas y recurrencias, por lo tanto, se recomienda un tratamiento más agresivo ^(134, 135).
- **Raza**. La raza negra podría tener significativamente mayor riesgo de desarrollar un MCPT respecto a otros grupos raciales ⁽¹³⁶⁾.
- **Gestación**. Se ha visto que el embarazo podría influir en el MCPT, incrementando su tamaño, por lo que se recomienda un seguimiento más estrecho durante la gestación ^(137,138).
- **Índice de masa corporal (IMC)**. El $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ se ha asociado con mayor frecuencia de invasión extracapsular del MCPT ⁽¹³⁹⁾.
- **Hiperparatiroidismo primario**. En regiones donde el bocio es endémico, el MCPT ocurre en asociación con el hiperparatiroidismo primario en mayor proporción (10,9%) cuando se compara con la población general ⁽¹⁴⁰⁾.

- **Talasemia.** Se ha visto que los pacientes con talasemia presentan un 8,6% de nódulos tiroideos y un 5,1% de MCPT, por lo que se podría recomendar un seguimiento más estrecho ⁽¹⁴¹⁾.
- **Concentración plasmática de TSH.** Aunque existen estudios donde no se aprecia asociación entre la concentración de TSH y la progresión del MCPT ^(142, 143), existen otros en los que se concluye que la TSH podría jugar algún papel en la progresión de los MCPT ya existentes ⁽¹⁴⁴⁾. Así pues, en el estudio de Gao *et al.* ⁽⁸⁷⁾, una TSH > 2,5 mUI/L fue un factor de riesgo independiente para desarrollar adenopatías metastásicas centrales.

1.10.2. FACTORES DE RIESGO HISTOPATOLÓGICOS.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos del MCPT, se han visto varios factores que podrían influir en la agresividad y el pronóstico de estos tumores:

- **Tiroiditis de Hashimoto.** La coexistencia de una tiroiditis de Hashimoto, parece implicar una menor incidencia de invasión extracapsular del MCPT ⁽¹⁴⁵⁾. Sin embargo, parece no tener ningún efecto sobre la presencia de adenopatías metastásicas ^(145, 146) y la recurrencia del tumor ⁽¹⁴⁵⁾.
- **Fibrosis peritumoral e infiltrado inflamatorio.** La ausencia de fibrosis peritumoral o infiltrado inflamatorio podría estar relacionada con la progresión clínica de un MCPT ⁽¹⁴⁷⁾.
- **Reacción desmoplásica estromal.** La reacción desmoplásica estromal del MCPT es un indicador de mal pronóstico, ya que se ha asociado con mayor frecuencia de adenopatías metastásicas, mayor diámetro tumoral, mayor presencia de infiltración peritumoral, mayor frecuencia de invasión vascular y mayor presencia de invasión extracapsular ⁽¹⁴⁸⁾.

- **Densidad de vasos linfáticos.** La alta densidad de vasos linfáticos peritumorales en el MCPT se ha asociado con mayor proporción de adenopatías metastásicas ⁽¹⁴⁹⁾.
- **Relación neutrófilos/linfocitos.** La relación neutrófilos/linfocitos elevada en el plasma de pacientes con bocio podría ser un indicador de MCPT incidental ⁽¹⁵⁰⁾.
- **Variantes agresivas.** La variante de células altas se ha asociado con un mayor tamaño tumoral, una mayor frecuencia de multifocalidad, una mayor cantidad de adenopatías, una mayor presencia de invasión extracapsular cuando el diámetro es > 7 mm, y una mayor proporción de adenopatías metastásicas en los tumores multifocales. Por el contrario, la variante esclerosante difusa únicamente se ha asociado a mayor frecuencia de adenopatías metastásicas ⁽¹⁵¹⁾.
- **Tamaño tumoral.** Se ha visto que el MCPT con un diámetro máximo tumoral > 5 mm se ha asociado con el sexo masculino ⁽¹⁵²⁾, la presencia de multifocalidad ⁽¹⁵³⁾, la presencia de bilateralidad ⁽¹⁵³⁾, la presencia de invasión capsular ^(153, 154), la presencia de invasión extracapsular ⁽¹⁵²⁾, y la presencia de metástasis ganglionares centrales y laterales ⁽¹⁵³⁾.
- **Focalidad.** El MCPT multifocal se ha asociado fundamentalmente con la hiperplasia nodular concomitante ⁽¹⁵⁵⁾. En tumores multifocales, el descenso de la ratio del diámetro tumoral (diámetro máximo del foco tumoral más grande / suma de los diámetros máximos de cada foco tumoral) se ha asociado la invasión capsular (S del 94,2% y E del 94,7%), la invasión extracapsular (S del 100% y E del 88%) y la presencia de adenopatías metastásicas (S del 100% y E del 86,2%) ⁽¹⁵⁶⁾. Además, los tumores multifocales se correlacionan significativamente con la recurrencia tumoral ⁽¹⁵⁷⁾. También, los pacientes con MCPT multifocal, cuya suma de los focos mide más de

10 mm, tienen similar riesgo de comportamiento histopatológico agresivo (invasión capsular, invasión extracapsular y adenopatías metastásicas) que aquellos CPT que miden más de 10 mm ⁽¹⁵⁸⁾. Del mismo modo, también cabe destacar, que en el MCPT multifocal, se ha visto que la suma de los diámetros máximos de los focos, tiene mayor significado pronóstico que el diámetro del foco de mayor tamaño, es decir, el MCPT cuya suma de los diámetros de los focos es mayor de 1 cm, tiene significativamente un mayor porcentaje de invasión extracapsular y adenopatías metastásicas respecto al MCPT multifocal con suma de diámetros ≤ 1 cm o al MCPT unifocal ⁽¹⁵⁹⁾.

- **Lateralidad.** El MCPT bilateral se ha asociado con la hiperplasia nodular ⁽¹⁵⁵⁾, el tamaño tumoral ≥ 5 mm ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾, la presencia de adenopatías metastásicas ⁽¹⁶¹⁾, y la presencia de nódulos tiroideos contralaterales en la evaluación preoperatoria ^(162, 163).
- **Invasión capsular.** El MCPT con invasión capsular se ha asociado con pacientes > 45 años ⁽¹⁶⁴⁾ o < 45 años ⁽¹⁶⁵⁾ según los estudios, con tumores mayores de 5 mm ^(164, 165), con el diagnóstico clínico ^(164, 165) y con la presencia de adenopatías metastásicas ⁽¹⁶⁵⁾.

1.10.3. FACTORES DE RIESGO MOLECULARES.

1.10.3.1. MUTACIÓN BRAF^{V600E}.

Aunque existen pocos estudios publicados donde no se asocia la mutación BRAF^{V600E} con la agresividad y factores de mal pronóstico del MCPT ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾, la mayoría sí lo hacen ⁽¹⁷⁰⁻¹⁸⁷⁾.

La mutación BRAF^{V600E} se ha detectado en el 37,5 - 71,3% de los MCPT ⁽¹⁶⁶⁻¹⁷⁷⁾, y hasta en el 92,6% de la variante histológica de células altas ⁽¹⁷⁸⁾.

Entre los factores con los que se ha asociado la mutación BRAF^{V600E} del MCPT, destacan: la multifocalidad ^(176, 177, 181), la bilateralidad ^(172, 183), la invasión extracapsular ^(170, 171, 175-178, 180-182, 187), las adenopatías metastásicas centrales ^(170-172, 174, 176, 177, 180, 182, 184, 187) o laterales ⁽¹⁸¹⁾, el mayor tamaño tumoral ⁽¹⁸⁵⁾, los estadios tumorales más avanzados ^(170, 176-178, 180, 181, 187), la variedad clásica y de células altas ^(171, 175, 177), los bordes tumorales infiltrativos ^(171, 175), la desmoplasia estromal, fibrosis y esclerosis ⁽¹⁷¹⁾, los cambios quísticos ⁽¹⁷¹⁾, el alto riesgo según la clasificación de la ATA ⁽¹⁷⁵⁾, la recurrencia ⁽¹⁸⁶⁾, el diagnóstico clínico ⁽¹⁷⁵⁾, y la tiroiditis autoinmune ⁽¹⁸⁷⁾. Además, se ha documentado una menor expresión de los genes codificadores del cotransportador unidireccional sodio/iodo (NIS) y TPO ⁽¹⁸⁵⁾.

1.10.3.2. OTRAS ALTERACIONES MOLECULARES.

- **GAL-3.** Esta proteína se expresa en el 45,7% de los MCPT y su expresión no se asocia a un mal pronóstico ⁽¹⁸⁸⁾.
- **Aminopeptidasa 2 del retículo endoplasmático (ERAP2).** Su expresión en el MCPT podría asociarse a la presencia de adenopatías metastásicas cervicales ⁽¹⁸⁹⁾.
- **Ki67.** Su mayor expresión en el MCPT se relaciona con un mayor tamaño tumoral, la presencia de adenopatías metastásicas ⁽¹⁹⁰⁾ y una mayor agresividad ⁽¹⁹¹⁾.
- **Factor de crecimiento transformador beta 3 (TGFbeta3).** Su positividad inmunohistoquímica es un indicador potencial de MCPT agresivo, con adenopatías metastásicas ⁽¹⁹¹⁾.
- **EGFR.** Su ausencia en el MCPT se correlaciona con la invasión extracapsular y la presencia de adenopatías metastásicas ⁽¹⁹²⁾.

- **COX-2.** Su ausencia en el MCPT se correlaciona con multifocalidad y bilateralidad ⁽¹⁹²⁾.
- **Proteína adaptadora Crk-like.** Su expresión en el MCPT es mayor en pacientes con adenopatías metastásicas ⁽¹⁹³⁾.
- **Indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) e infiltración de linfocitos T reguladores que expresan forkhead box P3 (Treg cells FOXP3+).** La expresión de la indolamina 2,3 dioxigenasa se encuentra en el 31% de los MCPT y se asocia a invasión extracapsular y multifocalidad. La alta infiltración por linfocitos T reguladores FOXP3+ se ha asociado con invasión extracapsular, multifocalidad y adenopatías metastásicas ⁽¹⁹⁴⁾.
- **E-cadherina.** Se expresa en el 78,5% de los MCPT. Los tumores que expresan E-cadherina tienen menor tamaño (< 5 mm) que aquellos que no la expresan. Además en los tumores donde se ha perdido la expresión de E-cadherina se ha observado mayor porcentaje de adenopatías metastásicas (70,6%) ⁽¹⁹⁵⁾.
- **HGF y c-MET.** La activación de la secuencia HGF/c-Met en el MCPT se ha asociado a la presencia de adenopatías metastásicas subclínicas en el compartimento cervical central ⁽¹⁹⁶⁾.
- **Polimorfismos de NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 (NQO1) and NRH quinona oxidoreductasa 2 (NQO2).** Determinados polimorfismos de estas enzimas se han asociado con la presencia de invasión extracapsular (NQO1*2) y adenopatías metastásicas (homocigoto para el alelo I29 (I29/I29) de NQO2) en el MCPT ⁽¹⁹⁷⁾.

- **Cotransportador unidireccional sodio/yodo y receptor de TSH.** Se ha visto su alta expresión en el MCPT con adenopatías cervicales metastásicas subclínicas ⁽¹⁹⁸⁾.
- **Proteína bcl-2.** Se expresa en el 75% de los MCPT, siendo su expresión más alta en los tumores encapsulados sin esclerosis que en tumores no encapsulados sin esclerosis, por lo que su ausencia podría estar relacionada con la progresión del tumor ⁽¹⁹⁹⁾.
- **Ciclina D1.** Se ha expresado tanto en el tumor primario como en las adenopatías metastásicas de los pacientes con MCPT de mal pronóstico, es decir, con recurrencia y mortalidad debida a la enfermedad ⁽²⁰⁰⁾.
- **Ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor de TSH en sangre periférica.** El análisis del ARNm del receptor de TSH en sangre periférica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), podría incrementar el diagnóstico del MCPT en pacientes con nódulo tiroideo, ya que se ha evidenciado un significativo mayor nivel de ARNm del receptor de TSH en pacientes con MCPT que en los pacientes con nódulos tiroideos benignos ^(189, 190). Un punto de corte de 0,71 ng/microg de ARN total tuvo una S del 76,5% y una E del 79,4% ⁽²⁰¹⁾. También, en pacientes ≥ 45 años, la positividad de este marcador se ha asociado con mayor afectación de los ganglios linfáticos ⁽²⁰²⁾.
- **Recuento de células epiteliales en sangre periférica.** Podría ser útil en la identificación y el seguimiento del MCPT ⁽²⁰³⁾.

1.11. TRATAMIENTO.

El tratamiento del CPT va a depender fundamentalmente del estadio tumoral, pero también del riesgo de recurrencia. Entre las diferentes opciones terapéuticas se incluyen: la cirugía (lobectomía, tiroidectomía subtotal y tiroidectomía subtotal), la terapia metabólica con I^{131} para realizar la ablación de restos tiroideos, la terapia de supresión de TSH, las terapias moleculares con varios inhibidores de la tirosina-kinasa (TKIs) y la radioterapia de haz externo⁽²⁰⁴⁾.

En cuanto al tratamiento del MCPT se refiere, existen varias opciones terapéuticas que varían desde la simple observación⁽²⁰⁵⁾, con el principio de “primum non nocere”⁽²⁰⁶⁾, hasta la tiroidectomía total con linfadenectomía y ablación de restos tiroideos con I^{131} ⁽²⁰⁷⁾. A pesar de las diferentes modalidades terapéuticas, no hay consenso acerca de cuáles son las mejores⁽²⁰⁸⁻²¹⁰⁾. Debido al incremento de la incidencia del MCPT, podría ser necesaria la creación de nuevas guías y documentos de consenso que aborden el MCPT de manera independiente al resto de neoplasias tiroideas⁽²¹¹⁾.

Debido a esta falta de consenso, se podría estar sobretratando el MCPT, ya que al 73,4% de los pacientes se les realiza una tiroidectomía total y al 31,3% se les administra I^{131} , con una supervivencia específica por la enfermedad a 5 y 10 años del 99,6 y 99,3% respectivamente, sin diferencias entre los pacientes sometidos a tiroidectomía total y lobectomía. Además, en Estados Unidos, la supervivencia global en los pacientes sometidos a cirugía tiroidea es similar a la de la población general⁽²¹²⁾.

En cuanto a la toma de decisiones en el manejo del MCPT, pueden llegar a ser grandes decisiones para un tumor pequeño. Se ha visto que el mayor tamaño y la multifocalidad del MCPT son dos características del tumor que llevan al cirujano a realizar una tiroidectomía total. A su vez, según el tamaño del MCPT, se ha visto una mayor derivación al especialista en Endocrinología si éste es mayor. También, la multifocalidad, el diagnóstico clínico, la remisión a Endocrinología y la edad más joven, han sido factores asociados a la administración de I^{131} . Por último, la realización de una tiroidectomía total así como la derivación del paciente a Endocrinología se han asociado a mayor frecuencia de terapia de supresión de TSH⁽²¹³⁾.

Además, se han visto diferencias en la manera de tratar el MCPT entre los cirujanos, en dependencia del entrenamiento quirúrgico así como del lugar de trabajo ⁽²¹⁴⁾.

Debido a que el MCPT tiene una biología similar al resto de CPT podría estar justificado realizar el mismo tratamiento ⁽²¹⁵⁾. Por otro lado, en los pacientes donde el MCPT es un hallazgo incidental en el análisis histopatológico de la pieza de tiroidectomía, el tratamiento conservador podría estar justificado ⁽²¹⁶⁾. Los pacientes con 2 o más factores de riesgo, como son la edad > 45 años, sexo masculino, raza afroamericana o minoritaria, invasión extracapsular, adenopatías metastásicas y metástasis a distancia, tienen una mayor mortalidad asociada al cáncer, motivo por el que podrían recomendarse tratamientos más agresivos ⁽²¹⁷⁾. Además, los pacientes con MCPT > 5 mm, edad > 45 años, presencia de multifocalidad, bilateralidad y/o invasión extracapsular, tienen mayor frecuencia de metástasis ganglionares centrales subclínicas, motivo por el que también podrían recomendarse tratamientos más agresivos ⁽²¹⁸⁾.

1.11.1. VIGILANCIA ACTIVA.

Debido a que más del 70% de los MCPT diagnosticados no cambian de tamaño e incluso lo disminuyen respecto al tamaño inicial, el 10,2% aumentan su tamaño por encima de 1 cm y la aparición de adenopatías metastásicas en el compartimento lateral es del 1,2% durante el seguimiento, se ha considerado la observación de los mismos como una estrategia terapéutica ⁽²¹⁹⁾.

Otra razón por la cual se considera la vigilancia activa de estos tumores como una estrategia terapéutica, es el riesgo de complicaciones permanentes tras la cirugía, que no puede descender del 1-3%, incluso en los hospitales terciarios con gran volumen de pacientes y cirujanos experimentados ⁽²²⁰⁾.

Sugitani *et al.* ⁽²²¹⁾, también ponen de manifiesto que tras una media de 5 años de seguimiento, el 90% de los MCPT no cambian de tamaño durante el seguimiento, el 3% disminuyen su tamaño y únicamente el 7% incrementan su tamaño. Además, durante el seguimiento, no se ha observado invasión extracapsular ni metástasis a distancia. Únicamente en el 1% se evidenciaron

metástasis ganglionares aparentes. En el 4% de estos pacientes, en los cuales se utiliza la cirugía como tratamiento debido al incremento del tamaño tumoral durante el seguimiento, no se han identificado recurrencias.

Ito *et al.* ⁽²²²⁾, documentan un crecimiento de 3 mm o más en el 6,4 y 15,9% de los MCPT sometidos a observación a los 5 años y 10 años de seguimiento respectivamente. Además, durante el seguimiento, el 32% de los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica por varias razones: diagnóstico posterior de CPT familiar, aumento de tamaño, edad joven, sospecha de multifocalidad, localización del tumor cercana a la cara posterior del tiroides, adenopatías metastásicas de nueva aparición, coexistencia con otras enfermedades tiroideas y elección del paciente. En estos pacientes intervenidos no se observaron recurrencias durante el seguimiento.

Durante el seguimiento observacional de pacientes con MCPT subclínico de bajo riesgo, se ha visto que en pacientes ≥ 60 años, estos tumores tienen un menor crecimiento, una menor aparición de metástasis ganglionares y una menor progresión a enfermedad clínica. Por el contrario, en pacientes < 40 años estos tumores tienen un mayor crecimiento, una mayor aparición de metástasis ganglionares y una mayor progresión a enfermedad clínica, y a pesar de ello, podría no ser demasiado tarde para realizar la cirugía ⁽²²³⁾.

Cuando se compara la observación (con o sin cirugía posterior) con la cirugía inmediata en el tratamiento del MCPT de bajo riesgo, la observación tiene menores eventos desfavorables y complicaciones respecto al tratamiento quirúrgico, como son: la parálisis recurrencial transitoria (0,6% vs. 4,1%), el hipoparatiroidismo transitorio (2,8 vs. 16,7%), el hipoparatiroidismo definitivo (0,08% vs. 1,6%), el hematoma postquirúrgico (0% vs. 0,5%), el tratamiento sustitutivo con LT4 (20,7 vs. 66,1%) y la cicatriz quirúrgica (8% vs. 100%). Respecto a las recurrencias y mortalidad relacionada con la enfermedad, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos (0,08% vs. 0,5%) y (0,3% vs. 0,5%) respectivamente. Debido a la menor presencia de complicaciones y a la similar tasa de recurrencias y mortalidad relacionada con

la enfermedad, la observación de los MCPT de bajo riesgo pudiera ser considerada como el tratamiento de elección en estos pacientes ^(224, 225).

Por otro lado, en pacientes ≥ 65 años, la tiroidectomía inmediata parece proporcionar una mejoría en la supervivencia respecto a los pacientes en los que se realiza observación, aunque se necesitan estudios prospectivos de gran calidad para evaluar estos resultados ⁽²²⁶⁾. Otros estudios, sin embargo, documentan que retrasar la cirugía > 12 meses desde el diagnóstico del MCPT, no se ha asociado a mayor porcentaje de recurrencias ni a menor ILE ⁽²²⁷⁾.

Se ha propuesto un sistema de estratificación del riesgo, con la finalidad de evaluar a los pacientes con MCPT más apropiados para realizar una vigilancia activa o ser sometidos a cirugía inicialmente ⁽²²⁸⁾:

- **Paciente ideal:**

- Características del tumor y ecografía cervical: nódulo tiroideo solitario, márgenes bien definidos, rodeado de ≥ 2 mm de parénquima tiroideo normal, sin evidencia de invasión extracapsular, ecografía previa en la que se documente estabilidad de la lesión, ausencia de adenopatías patológicas y/o ausencia de metástasis a distancia.
- Características del paciente: pacientes mayores de 60 años, que acepten el seguimiento activo, que entiendan que la cirugía pudiera ser necesaria en un futuro, que cumplan los planes de seguimiento, con apoyo familiar y social, y/o con una comorbilidad potencialmente mortal.
- Características del equipo médico: equipo multidisciplinar con gran experiencia, disponibilidad de ecografía cervical de alta resolución, recopilación de datos de manera prospectiva y/o existencia de protocolos para asegurar un seguimiento apropiado.

- **Paciente apropiado:**

- Características del tumor y ecografía cervical: multifocalidad, localización subcapsular no adyacente al nervio recurrente laríngeo, sin evidencia de invasión extracapsular, márgenes mal definidos, hallazgos ecográficos que pueden conllevar un seguimiento dificultoso (tiroiditis, adenopatías no específicas, nódulos tiroideos múltiples de naturaleza benigna), y/o MCPT con avidez por la fluorodesoxiglucosa.
- Características del paciente: pacientes de mediana edad (18-59 años), con una fuerte historia familiar de CPT, y/o embarazo.
- Características del equipo médico: endocrinólogo con experiencia, cirujano con experiencia en cirugía tiroidea, y/o presencia de ecografía cervical disponible habitualmente.

- **Paciente inapropiado:**

- Características del tumor y ecografía cervical: evidencia de citología agresiva, localización subcapsular adyacente al nervio recurrente laríngeo, evidencia de invasión extracapsular, evidencia clínica de invasión del nervio recurrente laríngeo o la tráquea, adenopatías metastásicas en la evaluación inicial o durante el seguimiento, enfermedad metastásica a distancia y/o aumento del tamaño ≥ 3 mm.
- Características del paciente: pacientes jóvenes (< 18 años), que no vayan a cumplir el seguimiento y/o no acepten el seguimiento activo.
- Características del equipo médico: ecografía cervical no disponible y/o poca experiencia en el manejo del CT.

Durante la observación del MCPT asintomático, en la ecografía de control, la presencia de macrocalcificaciones o calcificaciones en cáscara de huevo, así como la pérdida de vascularización, son signos de “no progresión”⁽²²⁹⁾. Por el contrario, un índice de proliferación celular (Ki67) alto (> 5%), la presencia de multifocalidad y la presencia de cuerpos de psammoma podrían ser indicadores de progresión del MCPT⁽²³⁰⁾. También, se ha documentado que los cambios en el volumen tumoral del MCPT tienen mayor sensibilidad para detectar la progresión tumoral que los cambios en el diámetro máximo del tumor⁽²³¹⁾.

Para pacientes con MCPT incidental, la observación no sólo ahorra costes en los primeros 16 años de seguimiento, sino que también es una medida coste-efectiva a partir de entonces, siendo independiente de la edad del paciente, las complicaciones o la tasa de progresión del MCPT⁽²³²⁾.

Aunque la observación del MCPT puede ser una estrategia segura y factible, es necesario la creación de protocolos, la educación de los pacientes y los profesionales sanitarios, el conocimiento de las diferencias culturales y la situación clínica del paciente, así como el conocimiento del impacto psicológico y la calidad de vida que esta estrategia produce en el paciente⁽²³³⁾.

En Estados Unidos, donde los pacientes son más propensos al cambio de lugar de residencia y a experimentar cambios en la cobertura del seguro de salud, un mecanismo de transferencia de información entre los médicos es necesario para mantener un adecuado seguimiento del MCPT a largo plazo. Problemas de calidad de vida pueden surgir en pacientes con MCPT sometidos a una vigilancia activa, ya que estos pacientes pueden experimentar ansiedad de vivir con cáncer. Educar a los pacientes y a los médicos es fundamental, para asegurar que los pacientes sean seleccionados de manera apropiada y entiendan su situación clínica. Para que los protocolos de vigilancia activa se implementen con éxito, será importante⁽²³⁴⁾:

- Proporcionar una continuidad de la atención sanitaria a medida que los pacientes cambian de médicos u hospitales.
- Almacenar los datos de las ecografías en un formato detallado y uniforme para identificar y documentar los cambios fácilmente.
- Educar a los médicos y los pacientes acerca de los criterios de inclusión y exclusión para llevar a cabo un seguimiento apropiado.
- Evaluar la calidad de vida del paciente durante la vigilancia activa.
- Realizar investigaciones sobre los resultados de los pacientes sometidos a vigilancia activa.

Por estas razones, en Estados Unidos se ha desarrollado una herramienta online, el Thyroid Cancer Care Collaborative (TCCC) (www.thyroidccc.org), que almacena información clínica del paciente, permitiendo que pueda ser transferida al médico que el paciente designe. Se recopila información ecográfica para facilitar el seguimiento del MCPT de bajo riesgo, proporcionando un punto de referencia para los médicos y verificar así que los pacientes están siendo seleccionados apropiadamente. Además, el portal de pacientes del TCCC ofrece acceso a sus registros de salud y al material educativo acerca del manejo del CT, incluyendo la vigilancia activa. También, se está trabajando en módulos adicionales para registrar la calidad de vida durante la vigilancia activa. El TCCC también puede ayudar a implementar los protocolos vigilancia activa ⁽²³⁴⁾.

1.11.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cirugía del CT debería llevarse a cabo por cirujanos experimentados que formen parte de equipos multidisciplinares especializados en el tratamiento del CT, que operen un gran número de pacientes con CT anualmente, incluyendo tanto las intervenciones iniciales como las recurrencias ⁽⁶⁶⁾.

Las opciones quirúrgicas incluyen la lobectomía con o sin istmectomía, la tiroidectomía subtotal, la tiroidectomía casi total (se deja un remanente de tejido tiroideo < 1 g adyacente al nervio recurrente) y la tiroidectomía total, con o sin linfadenectomía ⁽²⁰⁴⁾. En los nódulos solitarios < 1 cm con CT bien diferenciado sin evidencia de metástasis ganglionares y sin historia de radiación cervical previa, podría realizarse una lobectomía con o sin istmectomía, aunque la tiroidectomía total o casi total son realizadas más frecuentemente ⁽⁶⁶⁾.

1.11.2.1. TIROIDECTOMÍA TOTAL.

La tiroidectomía total se prefiere sobre la lobectomía con o sin istmectomía por varias razones. Se ha demostrado que el 50% de los pacientes sometidos a lobectomía requieren terapia sustitutiva con levotiroxina (LT4) en el postoperatorio inmediato, y en la mayoría de estos pacientes ésta será requerida de por vida ⁽²³⁵⁾. También se ha documentado una cifra más alta de recurrencias del CPT en pacientes sometidos a lobectomía más istmectomía ^(236, 237). Además, los CPT pueden ser multifocales y bilaterales, pudiendo dejar tumor residual en el lóbulo tiroideo contralateral tras completar la lobectomía. Por otro lado, en caso de que se desarrolle enfermedad a nivel contralateral en el futuro, se evita una posible segunda cirugía adicional ⁽¹¹⁴⁾. Por último, la tiroidectomía total facilita la ablación de restos tiroideos con I¹³¹ y permite un seguimiento adecuado del paciente, con mediciones séricas de Tg más reales ^(238, 239).

La tiroidectomía total o casi total es el tratamiento quirúrgico inicial para muchos autores, pudiendo asociar un vaciamiento ganglionar central y/o ablación de restos tiroideos con I¹³¹ ⁽²⁴⁰⁻²⁴⁹⁾. Por ejemplo, Xue *et al.* ⁽²⁴⁹⁾, en pacientes con MCPT unilateral y multifocal recomiendan la tiroidectomía total de inicio, ya que cuando se realiza una lobectomía se observa un mayor porcentaje de recurrencias respecto a los pacientes sometidos a tiroidectomía total (26% vs. 5%), la mayoría (93,3%) en el lóbulo tiroideo contralateral, así como un menor ILE.

1.11.2.2. TÉCNICAS PARCIALES.

En cuanto a la lobectomía como tratamiento inicial del MCPT, existe controversia respecto a su indicación. Si la indicación de realizar una lobectomía en pacientes con MCPT se basa en evitar el hipotiroidismo postquirúrgico, se ha visto que los niveles preoperatorios de TSH podrían predecir su aparición ^(250, 251).

Donatini *et al.* ⁽²⁵²⁾, defienden la lobectomía como una estrategia quirúrgica efectiva inicial en el manejo del MCPT, debido a su menor tasa de complicaciones postquirúrgicas como el hipoparatiroidismo transitorio o la parálisis recurrencial transitoria, a pesar de su número de recurrencias (7,3%). De la misma forma, otros autores como Gershinsky *et al.* ⁽²⁵³⁾, consideran que la lobectomía podría ser una opción terapéutica en pacientes con MCPT unifocal sin afectación de los ganglios linfáticos locorreregionales, a pesar de su importante número de recurrencias (10%).

Ding *et al.* ⁽²⁵⁴⁾, defienden la lobectomía con istmectomía como el tratamiento del MCPT por su menor frecuencia de complicaciones respecto a la tiroidectomía total y subtotal, así como por no presentar diferencias significativas en cuanto a recurrencias, supervivencia y mortalidad. Del mismo modo, Dobrinja *et al.* ⁽²⁵⁵⁾, también consideran la lobectomía como tratamiento inicial del MCPT, ya que no existen diferencias significativas respecto a recurrencias, ILE y supervivencia a 5 años.

Debido a que la presencia de un MCPT multifocal es un factor de riesgo asociado a afectación del lóbulo contralateral, Connor *et al.* ⁽²⁵⁶⁾, plantean que debería ofrecerse la opción de completar la tiroidectomía a los pacientes con MCPT multifocal.

También, se ha documentado que la invasión extracapsular microscópica podría no ser una indicación absoluta para completar la tiroidectomía en pacientes a los que se les ha realizado una lobectomía

inicialmente, ya que aunque estos pacientes tienen una mayor presencia de multifocalidad, no existen diferencias significativas respecto al porcentaje de recurrencias con respecto a los pacientes que no tienen afectación extracapsular ⁽²⁵⁷⁾.

Con respecto al vaciamiento central unilateral profiláctico asociado a la lobectomía, se ha documentado una menor recurrencia locorregional en los pacientes en los que se ha realizado este tipo de vaciamiento ganglionar ⁽²⁵⁸⁾. Además, la recurrencia locorregional y la mortalidad son similares en pacientes con lobectomía y vaciamiento ganglionar central que en pacientes con tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar central, por lo que no se debería completar la tiroidectomía sistemáticamente, a menos que la recurrencia sea detectada durante el seguimiento ⁽²⁵⁹⁾. Por otro lado, en los pacientes con MCPT a los que se les han realizado una lobectomía y un vaciamiento central ipsilateral profiláctico, y además han tenido afectación metastásica de los ganglios linfáticos, no se recomienda completar la tiroidectomía debido a su menor recurrencia en comparación con los pacientes sin afectación ganglionar ⁽²⁶⁰⁾.

En cuanto a completar la tiroidectomía en pacientes con MCPT diagnosticado de manera incidental, es decir, en pacientes intervenidos por una enfermedad tiroidea presumiblemente benigna, se ha visto que al completar la tiroidectomía en pacientes con tumores de 1-5 mm y sin invasión extracapsular, no se ha evidenciado un incremento significativo de hallazgos patológicos asociados a morbimortalidad debida al cáncer, como son el incremento de tamaño, la multifocalidad, la bilateralidad, la invasión extracapsular o la presencia de adenopatías metastásicas ⁽²⁶¹⁾.

En un meta-análisis publicado por Macedo y Mittal ⁽²⁶²⁾, la tiroidectomía total se asoció con menores tasas de recurrencia del MCPT, posiblemente debido a una disección ganglionar más completa del compartimento central en el momento de la cirugía inicial. No se pudo establecer una correlación definitiva entre la extensión de la resección de

la glándula tiroides y las tasas de supervivencia a largo plazo, debido al pequeño número de casos de mortalidad. Sin embargo, hubo una tendencia hacia menores tasas de mortalidad en el grupo de pacientes sometidos a tiroidectomía total. Otros factores que deberían tenerse en cuenta en la planificación de la resección tiroidea son: la multifocalidad, la afectación locorregional, la forma de presentación y la edad en el momento del diagnóstico. Por el contrario, en otro meta-análisis publicado por Yi *et al.* ⁽²⁶³⁾, se evidenció que la recurrencia del MCPT no se reduce con la tiroidectomía total, por lo que la tiroidectomía “no total” (tiroidectomía casi total, tiroidectomía subtotal y lobectomía) podría ser también una buena opción para el tratamiento inicial del MCPT.

Debido a que la mayoría de recurrencias del MCPT en pacientes sometidos inicialmente a lobectomía se producen en el lóbulo tiroideo contralateral (84,6%), el seguimiento postoperatorio es muy importante, ya que la detección precoz de la recidiva en el lóbulo contralateral, permite que los pacientes sometidos inicialmente a lobectomía a los que se les ha completado la tiroidectomía, tengan el mismo ILE que aquellos pacientes a los que inicialmente se les realizó una tiroidectomía total ⁽²⁶⁴⁾. Además, también se ha documentado que a pesar de que la recidiva en pacientes sometidos a lobectomía ocurre en el lóbulo tiroideo contralateral, no existen diferencias significativas en cuanto a la recurrencia locorregional se refiere, motivo por el cual se recomienda la lobectomía de inicio y seguimiento, ya que completar la tiroidectomía si fuera necesario podría realizarse de manera segura en cualquier otro momento ⁽²⁶⁵⁾. Otros autores ⁽²⁶⁶⁾, tampoco recomiendan completar la tiroidectomía sistemáticamente, sobre todo si el diagnóstico es incidental.

También, mención aparte, hay que hablar del tratamiento del MCPT familiar. Se ha documentado que el MCPT familiar respecto al CPT familiar, tiene menor frecuencia de multifocalidad (34% vs. 47,9%), menor presencia de invasión extracapsular (37,2% vs. 61,8%), menor presencia de adenopatías metastásicas centrales (48,9% vs. 60,4%), y menor cifra de recurrencias (2,1% vs. 14,6%). Por el contrario, el MCPT

familiar, no difiere del MCPT esporádico, con una tasa de recurrencias parecida (2,1% vs. 2,6%). Por este motivo, la lobectomía con vaciamiento ganglionar central ipsilateral podría ser una buena técnica quirúrgica para su tratamiento ⁽²⁶⁷⁾.

1.11.2.3. LINFADENECTOMÍA.

En cuanto al vaciamiento ganglionar cervical central, no está indicado de rutina, sobre todo en tumores no invasivos T1 y T2. Si existe evidencia clínica de adenopatías patológicas se debería realizar un vaciamiento ganglionar central y del resto de niveles ganglionares laterales que estuvieran afectados ⁽²⁰⁴⁾.

La Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos (ESES), recomienda el vaciamiento ganglionar central profiláctico en tumores T3-T4, en pacientes ≥ 45 años o ≤ 15 años, de sexo masculino, en tumores multifocales o bilaterales, y en pacientes con afectación ganglionar de los compartimentos laterales ⁽²⁶⁸⁾.

En los pacientes con MCPT, la linfadenectomía se recomienda si las adenopatías son clínicamente evidentes ⁽²⁴⁰⁻²⁴⁵⁾, si existen factores de riesgo como la invasión extracapsular, el patrón histológico “sólido”, la multifocalidad y la ausencia de cápsula tumoral ⁽²⁴⁶⁾, o si debuta con adenopatías metastásicas ⁽²⁴⁷⁾. En pacientes donde no se han diagnosticado adenopatías metastásicas, ni son palpables, si hay previsión de administrar I¹³¹, podría no ser esencial realizar la linfadenectomía ⁽²⁴⁵⁾.

La realización del vaciamiento ganglionar central profiláctico en el MCPT está discutida. Algunos autores ^(248, 269, 270) defienden la realización sistemática del vaciamiento ganglionar central, debido al alto porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares en el compartimento central (37,5-48,1%). Además, permite una adecuada estadificación del MCPT y ayuda a planificar la ablación de restos tiroideos con I¹³¹.

Caliskman *et al.* ⁽²⁷¹⁾, defienden la realización del vaciamiento ganglionar central ipsilateral de rutina, incluso en pacientes sin evidencia clínica ni radiológica de adenopatías, ya que en el 25,9% de los casos existen metástasis ganglionares, siendo además un procedimiento seguro y factible que permite una correcta estadificación del tumor.

En cuanto a las recurrencias se refiere, se ha visto que el vaciamiento ganglionar central disminuye significativamente la cifra de recurrencias y aumenta significativamente el tiempo hasta la reintervención por recurrencias ⁽²⁷²⁾. Por el contrario, otros autores ⁽²⁷³⁾ han observado las mismas recurrencias con similar control locorregional de la enfermedad, en pacientes en los cuales se ha realizado una tiroidectomía total con o sin vaciamiento central ganglionar profiláctico.

Wada *et al.* ⁽²⁷⁴⁾, únicamente recomiendan la linfadenectomía terapéutica en pacientes con MCPT y adenopatías palpables, ya que se ha visto una recurrencia del 16,7% en estos pacientes. Por el contrario, en los pacientes en los que se realizó una linfadenectomía profiláctica se ha documentado un 0,43% de recurrencias, y en los pacientes en los que no se realizó una linfadenectomía profiláctica un 0,65% de recurrencias, motivo por el cual no recomiendan la linfadenectomía profiláctica.

Besic *et al.* ⁽²⁷⁵⁾, en el MCPT diagnosticado de manera incidental en el análisis histopatológico del tiroides en pacientes que se intervienen por enfermedad tiroidea presumiblemente benigna, no recomiendan el vaciamiento ganglionar central debido a la ausencia de recurrencias. En los pacientes con MCPT de bajo riesgo (sin adenopatías preoperatorias), el vaciamiento ganglionar no sería de obligado cumplimiento ya que la recurrencia es del 2%, salvo que se detecten adenopatías durante la cirugía. Por último, en los pacientes con MCPT de alto riesgo (con adenopatías preoperatorias), se debería realizar una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar debido al alto riesgo de recurrencia (10%).

El gran problema de los vaciamientos ganglionares centrales son las complicaciones postoperatorias como el hipoparatiroidismo transitorio (9-41,2%), la parálisis recurrencial transitoria (1,5-3,4%), el hipoparatiroidismo definitivo (0,3-5,9%), la parálisis recurrencial permanente (0,3-0,8%) y/o la hemorragia (0,1-0,8%)⁽²⁷¹⁻²⁷⁴⁾. A pesar de que estos pacientes tienen más complicaciones respecto a los que no se les ha realizado vaciamiento ganglionar central, únicamente el hipoparatiroidismo transitorio y la mayor cifra de glándulas paratiroides trasplantadas fueron los dos eventos adversos significativamente mayores en los pacientes a los que se les realizó un vaciamiento ganglionar central⁽²⁷²⁾.

También hay que resaltar que en un 7,7% de pacientes existen “skip metastasis”, es decir, la presencia de adenopatías metastásicas en los compartimentos laterales sin metástasis ganglionares en el compartimento central, por lo tanto, no solamente debe realizarse una evaluación preoperatoria de las adenopatías del compartimento central, sino que también, deben evaluarse minuciosamente las cadenas ganglionares laterocervicales para calcular la extensión de la cirugía del MCPT⁽²⁷⁶⁾.

Por último, aunque existe gran controversia en cuanto a las indicaciones y beneficios de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el CPT, cabe señalar que su uso con nanopartículas de carbono podría resultar un método factible y reproducible, pudiendo seleccionar mejor a los pacientes con MCPT que podrían beneficiarse de un vaciamiento ganglionar cervical⁽²⁷⁸⁾. Otros autores⁽²⁷⁸⁾, documentan que la simple biopsia de adenopatías del compartimento central, tiene una S, E y precisión diagnóstica del 100% para el diagnóstico de adenopatías metastásicas del MCPT, pero serían necesarios más estudios prospectivos de gran tamaño muestral para corroborar dicho hallazgo.

1.11.3. TERAPIA METABÓLICA CON YODO-131.

La ablación de restos tiroideos con I^{131} después de la tiroidectomía total, se realiza para destruir el tejido tiroideo residual, ya sea normal o patológico, y así incrementar la S y E de la medición de los valores de Tg. Se ha documentado que los pacientes sometidos a ablación de restos tiroideos con I^{131} tienen menos recurrencias que los pacientes que no han recibido I^{131} ^(238, 279), aunque este beneficio en pacientes de bajo riesgo no está tan claro ⁽²⁸⁰⁾.

Esta terapia con I^{131} es recomendada rutinariamente por la ATA en pacientes con alto riesgo de recurrencia, debiendo ser valorada en pacientes con riesgo intermedio de recurrencia ⁽¹¹⁰⁾. No se aconseja en pacientes con bajo riesgo de recurrencia.

La European Thyroid Association (ETA) indica la ablación de restos tiroideos con I^{131} en casos con metástasis a distancia, resección tumoral incompleta, o en pacientes con resección tumoral completa pero alto riesgo de recurrencia, como son los tumores que se extienden más allá de la cápsula tiroides (T3-T4) o presentan afectación ganglionar. Podría indicarse en pacientes sin vaciamiento ganglionar, con edad < 18 años, tumores T1(> 1 cm)-T2N0M0, o histología desfavorable (células altas, células columnares y esclerosante difuso). No estaría indicada en pacientes con cirugía completa, histología favorable, tumores unifocales T1(≤ 1 cm)N0M0 y sin invasión extracapsular ⁽⁶⁶⁾.

La Sociedad Latinoamericana de Tiroides (SLAT) recomienda la administración de I^{131} en pacientes de alto riesgo de recurrencia (adenopatías metastásicas e invasión extracapsular) y valorar su uso en pacientes de bajo riesgo (MCPT multifocal), mientras que no recomienda su utilización en pacientes de muy bajo riesgo (MCPT unifocal) ⁽¹¹⁴⁾.

En el MCPT, los factores de riesgo que requieren tratamientos más agresivos son: la multifocalidad, la infiltración de la cápsula tiroidea, las adenopatías metastásicas locorregionales, las metástasis a distancia y la histología desfavorable ⁽²⁸¹⁾.

La ablación de restos tiroideos con I^{131} en pacientes sometidos a tiroidectomía total se ha propuesto cuando el MCPT se acompaña de adenopatías metastásicas^(240-243, 247), o cuando existen factores de riesgo como son: edad < 45 años, sexo masculino, multifocalidad, subtipos histológicos desfavorables, tamaño > 5 mm, invasión capsular, invasión vascular, invasión extracapsular y ausencia de cápsula tumoral^(241-243, 246).

Los MCPT pT3N1, considerados de alto riesgo, necesitan tratamientos más agresivos (dosis de 3,7 GBq o 100 mCi). Los MCPT pT3N0 se comportan como los pT2N0 en cuanto a recurrencias se refiere, por lo que podrían ser tratados de manera similar, con una baja dosis de I^{131} (1,1 GBq o 30 mCi)⁽²⁸²⁾.

Kim *et al.*⁽²⁸³⁾, afirman que en los pacientes con MCPT de bajo riesgo (resección completa, no T3, sin adenopatías metastásicas ni metástasis a distancia) y riesgo intermedio (microT3, multifocalidad y adenopatías cervicales), la ablación de restos tiroideos con I^{131} no previene las recurrencias. Por el contrario, existen otros estudios⁽²⁸⁴⁾, donde la ablación de restos tiroideos con I^{131} en pacientes con MCPT con variantes histológicas agresivas, multifocalidad, invasión extracapsular, invasión linfovascular, tamaño tumoral > 5 mm, y adenopatías metastásicas locorregionales, mejora el ILE. Además, en los pacientes con invasión de la cápsula tiroidea e invasión vascular, la ablación de restos tiroideos con I^{131} , no solamente es beneficiosa en el manejo del MCPT, sino que mejora la S de la medición Tg, permitiendo un seguimiento más fácil y seguro⁽²⁸⁵⁾.

Otros autores como Kwon *et al.*⁽²⁸⁶⁾, defienden que la ablación de restos tiroideos con I^{131} no tiene efectos terapéuticos en pacientes con MCPT a los que se les ha realizado una tiroidectomía total, ya que no reduce la cifra de recurrencias ni aumenta el ILE, por lo que en pacientes sin adenopatías metastásicas o metástasis a distancia, la tiroidectomía total podría ser suficiente.

Aunque se está observando una reducción significativa de la administración de I^{131} en pacientes con MCPT, todavía se podría estar sobreatando este tumor⁽²⁸⁷⁾.

1.11.4. TERAPIA DE SUPRESIÓN DE TIROTROPINA.

La finalidad de la terapia supresora de TSH después del tratamiento quirúrgico inicial es doble. El primer objetivo es corregir el hipotiroidismo postquirúrgico, consiguiendo un nivel adecuado de hormona tiroidea en sangre. El segundo objetivo es inhibir el crecimiento dependiente de TSH de las células tumorales residuales, consiguiendo niveles de TSH en sangre ≤ 1 mUI/L ^(288, 289). Para ello la LT4 es el fármaco de elección ⁽⁶⁶⁾. Esta terapia de supresión está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y osteoporosis ⁽¹¹⁴⁾.

La terapia de supresión de TSH se ha asociado con un incremento en la supervivencia ⁽²⁹⁰⁾. Según la SLAT, en pacientes con un bajo riesgo de recurrencia y sin evidencia de recidiva locorregional o metástasis a distancia, los niveles séricos de TSH pueden mantenerse entre 0,4 y 1,0 mUI/L. Los pacientes con un alto riesgo de recurrencia, deberían mantener unos niveles séricos de TSH $\leq 0,1$ mUI/L. En pacientes con un muy bajo riesgo de recurrencia, no es necesaria la supresión de niveles de TSH ⁽¹¹⁴⁾.

1.11.5. INHIBIDORES DE LA TIROSINA-KINASA.

Los inhibidores de la tirosina-kinasa como el sorafenib y vandetanib se indican en tumores avanzados que no responden a la terapia con I¹³¹ ⁽²⁰⁴⁾.

1.11.6. RADIOTERAPIA DE HAZ EXTERNO.

La radioterapia de haz externo se indica como tratamiento paliativo, para el control del dolor, como tratamiento inicial o de las recurrencias de tumores irresecables o localmente avanzados, y en los casos en los que se presume que tras la cirugía va a existir enfermedad residual microscópica o macroscópica, siempre y cuando no haya habido respuesta a la terapia con I¹³¹. También está indicada en el tratamiento de las metástasis óseas y cerebrales ^(66, 114, 291, 292).

1.11.7. CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA.

1.11.7.1. CIRUGÍA ENDOSCÓPICA.

El abordaje endoscópico axilar parece ser seguro y factible respecto al abordaje abierto convencional en el tratamiento quirúrgico del MCPT ⁽²⁹³⁻²⁹⁹⁾. Aunque el tiempo quirúrgico ha sido significativamente mayor ⁽²⁹³⁻²⁹⁷⁾ y el número de ganglios linfáticos extirpados significativamente menor ^(293, 294) en los pacientes intervenidos mediante abordaje endoscópico, no se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a estancia hospitalaria ^(294, 296), complicaciones postquirúrgicas ^(294, 298) y recurrencias tras un seguimiento de 5 años ^(298, 299). Respecto a complicaciones postquirúrgicas, otros estudios ⁽²⁹⁷⁾, sí documentan una mayor frecuencia de parálisis recurrencial transitoria en pacientes intervenidos mediante abordaje endoscópico, En cuanto a la satisfacción por los resultados estéticos, fueron significativamente mejores en los pacientes intervenidos mediante cirugía endoscópica ⁽²⁹⁵⁻²⁹⁸⁾.

1.11.7.2. CIRUGÍA ROBÓTICA.

Ya ha comenzado a realizarse cirugía robótica en el tratamiento quirúrgico del MCPT, mostrándose segura y factible respecto a la cirugía abierta convencional, aunque con un tiempo quirúrgico significativamente mayor ^(300, 301) y un número de ganglios linfáticos extirpados significativamente menor ⁽³⁰⁰⁾. También, la cirugía robótica tiene sus beneficios, como el menor dolor postoperatorio y los mejores resultados estéticos ⁽³⁰¹⁾. Además, la cirugía robótica podría solucionar las limitaciones de la cirugía endoscópica convencional ⁽³⁰²⁾.

1.11.8. OTROS TRATAMIENTOS POCO AGRESIVOS.

En cuanto al tratamiento percutáneo guiado por ecografía, la ablación percutánea por láser ⁽³⁰³⁻³⁰⁵⁾, por microondas ⁽³⁰⁶⁾ o por radiofrecuencia ⁽³⁰⁷⁾, han sido procedimientos que han demostrado ser seguros y factibles en el tratamiento del MCPT. Sus indicaciones estarían restringidas a tumores únicos, pacientes con alta comorbilidad y elevado riesgo quirúrgico, o pacientes que rechazan la intervención quirúrgica, siempre y cuando no exista multifocalidad, adenopatías metastásicas o metástasis a distancia. Además, ya existen estudios en los cuales se evalúa el tratamiento percutáneo de las adenopatías metastásicas del CPT, pudiendo representar una opción terapéutica no quirúrgica factible, efectiva y segura, con una tasa de complicaciones muy baja ⁽³⁰⁸⁾.

1.12. SEGUIMIENTO.

El seguimiento de los pacientes con MCPT debe ser adecuado, para detectar posibles persistencias o recidivas de la enfermedad ⁽³⁰⁹⁾. Por este motivo, se han empleado distintas estrategias de seguimiento ⁽⁶⁶⁾.

1.12.1. EXPLORACIÓN FÍSICA.

La exploración física no tiene mucha sensibilidad para la detección de enfermedad persistente o recurrente a nivel cervical ⁽⁶⁶⁾.

1.12.2. MEDICIÓN DE TIROGLOBULINA.

La Tg es un marcador muy útil en el seguimiento de los pacientes con CPT. Después de una tiroidectomía total y/o ablación de restos tiroideos con I¹³¹, cualquier nivel detectable de Tg debe alertar acerca de una posible persistencia o recidiva ⁽⁶⁶⁾.

En ocasiones, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) puede dar falsos negativos en la determinación de tiroglobulina en sangre, motivo por el que debe medirse la concentración de estos anticuerpos. Los anticuerpos anti-Tg irán descendiendo hasta desaparecer en pacientes con remisión completa, por lo que su persistencia o reaparición en pacientes con Tg indetectable, debería alertarnos acerca de una posible recidiva ⁽⁶⁶⁾.

En pacientes de muy bajo riesgo de recurrencia (MCPT unifocal) no es necesario realizar una medición de Tg tras estimulación de TSH, pero en pacientes de bajo riesgo (MCPT multifocal) y alto riesgo (invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas) de recurrencia sí. Un valor de Tg > 2 ng/ml tras estimulación de la TSH tiene una alta S para detectar pacientes con persistencia o recurrencia de la enfermedad ^(114, 310).

- Manejo de pacientes con niveles positivos de Tg y gammagrafía negativa:

La administración de una alta dosis de I¹³¹ y la posterior gammagrafía realizada a los 3-5 días podría poner de manifiesto los focos neoplásicos desapercibidos en las gammagrafías realizadas anteriormente. Si sigue sin haber captación, no se recomienda volver a administrar una nueva dosis de I¹³¹ ^(66, 114, 311, 312). Otras pruebas de imagen que deberían considerarse serían: la TC, la RM o la PET-TC ⁽⁶⁶⁾.

- Manejo de pacientes con Tg indetectable y anti-Tg positivos:

Se debe realizar una monitorización con ecografía y gammagrafía con I¹³¹. La desaparición de estos anticuerpos en pacientes con Tg indetectable, es considerada como una evidencia de remisión ^(66, 114, 313).

1.12.3. PRUEBAS DE IMAGEN.

1.12.3.1. ECOGRAFÍA CERVICAL.

La ecografía cervical en combinación con la medición de tiroglobulina con estimulación de la TSH ha demostrado tener una alta S en la detección de metástasis ganglionares cervicales. En metástasis ganglionares > 5 mm, la combinación con una PAAF para citología y medición de Tg en el fluido de aspiración, puede mejorar la E de la ecografía ^(66, 114).

En pacientes con MCPT de muy bajo riesgo (T1a unifocal) que no han recibido ablación con I¹³¹ y tienen antiTg negativos, la ecografía cervical tiene una alta S para detectar adenopatías metastásicas cervicales, más que la gammagrafía con I¹³¹ y la medición de tiroglobulina estimulada con rhTSH, motivo por el cual debería considerarse la primera herramienta en el seguimiento inicial del MCPT ⁽³¹⁴⁾.

En pacientes en los que únicamente se ha realizado una lobectomía para el tratamiento del MCPT, el seguimiento a intervalos cortos con ecografía no tiene ningún beneficio, ya que las recurrencias en el remanente tiroideo (1,5%) se producen muy a largo plazo (mínimo a los 90 meses de seguimiento) ⁽³¹⁵⁾. En la misma línea, también están autores como Baek *et al.* ⁽³¹⁶⁾, que defienden que la ecografía de seguimiento en pacientes con MCPT sometidos a tiroidectomía a intervalos de 1-2 años podría ser innecesaria debido al bajo riesgo de recurrencias, que ocurren con un intervalo medio de 42,9 meses. Además, el seguimiento a corto plazo con ecografía cervical y la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía inicial, son factores predictivos independientes para obtener una alta cifra acumulativa de resultados falsos positivos ⁽³¹⁷⁾. Por todo esto, es recomendable la realización de la ecografía cervical en intervalos largos, para obtener así mayor rentabilidad.

1.12.3.2. GAMMAGRAFÍA CON I¹³¹.

La gammagrafía con I¹³¹ pone de manifiesto la presencia de focos de captación fuera de la celda tiroidea en pacientes con niveles positivos de Tg tras la estimulación de TSH. Las adenopatías metastásicas locorregionales son mejor evaluadas con la ecografía cervical que con la gammagrafía ^(66, 114).

1.12.3.3. OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN.

Otras pruebas de imagen complementarias son la **TC cervical y torácica**, la **RM**, y la **PET-TC**, que podrían ser útiles en la evaluación de focos neoplásicos situados a nivel cervical posterior y mediastínico en pacientes con niveles altos de Tg sin captación de I¹³¹ ^(66, 114, 318-320).

1.13. RIESGO DE RECURRENCIA.

1.13.1. SISTEMAS PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO DE RECURRENCIA.

Se han descrito varios **sistemas para estratificar el riesgo de recurrencia** del CPT ⁽³²¹⁾:

- 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**)).

1.13.2. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA.

Existen varias clasificaciones del CPT según su riesgo de recurrencia: la clasificación de la **ATA** ⁽¹¹⁰⁾, la clasificación de la **ETA** ⁽⁶⁶⁾ y la clasificación de la **SLAT** ⁽¹¹⁴⁾.

- Clasificación de la **ATA** (2015):
 - **Riesgo bajo:** pacientes con tumor intratiroideo sin evidencia de invasión extracapsular, ni invasión vascular, ni metástasis a distancia, ni invasión de tejidos ni estructuras locorregionales, ni variantes histológicas agresivas (células altas, de células en clavo, o células columnares), ni captación de I¹³¹ fuera de la celda tiroidea en la primera gammagrafía post-tratamiento, sin adenopatías metastásicas clínicas o con ≤ 5 adenopatías con micrometástasis ($< 0,2$ cm de diámetro máximo).
 - **Riesgo intermedio:** pacientes con invasión extracapsular microscópica en los tejidos blandos peritiroideos, captación de I¹³¹ en el cuello en la primera gammagrafía post-tratamiento, invasión vascular, variantes agresivas del tumor (células altas, de células en clavo, o células columnares), con adenopatías metastásicas clínicas o > 5 adenopatías patológicas con todas adenopatías afectadas < 3 cm de diámetro máximo, CPT < 1 cm multifocal con invasión extracapsular y mutación de BRAF^{V600E}.
 - **Riesgo alto:** pacientes con afectación extratiroidea macroscópica en los tejidos blandos peritiroideos, resección incompleta del tumor, metástasis a distancia o valores postoperatorios inapropiados de Tg sugestivos de metástasis a distancia, y adenopatías metastásicas con diámetro máximo ≥ 3 cm.

- Clasificación de la **ETA** (2006):
 - **Muy bajo riesgo:** pacientes con tumores unifocales T1 (≤ 1 cm) N0M0 y sin extensión más allá de la cápsula tiroidea.
 - **Bajo riesgo:** pacientes con tumores T1 (>1 cm) N0M0 o T2N0M0 o multifocales T1(≤ 1 cm)N0M0.
 - **Alto riesgo:** cualquier tumor T3 y T4, o cualquier T si es N1 o M1.

- Clasificación de la **SLAT** (2009):
 - **Muy bajo riesgo:** pacientes con tumor T1 ≤ 1 cm unifocal, sin extensión más allá de la cápsula tiroidea y sin metástasis ganglionares (N0) ni a distancia (M0).
 - **Bajo riesgo:** pacientes con tumores unifocales o multifocales (T1 > 1 cm, multifocales T1 ≤ 1 cm o T2), sin invasión local o metástasis a distancia (N0M0), en los cuales todo el tumor ha sido eliminado macroscópicamente, sin invasión de los tejidos y estructuras locorregionales, sin invasión vascular, sin captación de I¹³¹ fuera de la celda tiroidea en la primera gammagrafía post-tratamiento, y con hallazgos histológicos no agresivos.
 - **Alto riesgo:** pacientes > 45 años con grandes tumores (T3 y T4) o cualquier T con metástasis ganglionares regionales (N1), carcinoma residual después de la cirugía (cuello, sitios a distancia, o ambos) o enfermedad persistente, invasión extracapsular mínima (T3), metástasis a distancia (M1) en cualquier edad, o histología agresiva del tumor (por ejemplo, CPT de células altas, de células columnares o de tipo insular).

1.14. TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS.

1.14.1. RECURRENCIA LOCORREGIONAL.

Cuando las recurrencias locorregionales son detectadas, la cirugía en combinación con I^{131} es el tratamiento de elección, controlando y respetando las estructuras vitales siempre que sea posible. Cuando la escisión quirúrgica completa no sea posible, la radioterapia de haz externo puede estar indicada en tumores que no capten I^{131} (66, 114).

1.14.2. METÁSTASIS A DISTANCIA.

- **Metástasis pulmonares.** En caso de metástasis nodulares únicas se recomienda la exéresis quirúrgica si son de fácil acceso. Si existen metástasis multinodulares o difusas, el tratamiento con I^{131} debería ser de elección (66, 114, 322).
- **Metástasis óseas.** Las metástasis óseas deberían ser tratadas cuando sea posible con una combinación de cirugía y I^{131} si es captado por las células tumorales. La radioterapia de haz externo se aplicará como tratamiento paliativo, para control del dolor o cuando las células metastásicas no capten I^{131} (66, 114, 323, 324).
- **Metástasis cerebrales.** Dependiendo de su accesibilidad, la cirugía está recomendada en este caso, seguida de la administración de I^{131} . Si las metástasis cerebrales son irresecables y no tienen avidéz por el I^{131} , la radioterapia de haz externo debería considerarse como tratamiento paliativo (66, 114, 325).

2. 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.

El CPT ha sufrido un incremento en su diagnóstico en las últimas décadas, sobre todo a expensas del MCPT ⁽⁸⁾.

Independientemente de un posible aumento real de la incidencia y/o prevalencia del MCPT, existen una serie de factores que pueden explicar el aumento de su diagnóstico, como son ^(4, 7, 11):

- a) La generalización de las pruebas diagnósticas de imagen a nivel tiroideo, sobre todo la ecografía de alta resolución, que ha aumentado de manera significativa el diagnóstico de nódulos tiroideos ^(4, 7, 11).
- b) Las pruebas de seguimiento de patología cervicotorácica, como la TC o la RM, o las pruebas de imagen utilizadas en la estadificación y seguimiento de otros tumores, como es el caso de la PET-TC, que también han aumentado el diagnóstico de nódulos tiroideos ⁽³²⁶⁻³³²⁾.
- c) El análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas tiroideas más preciso, realizando cortes histológicos de la pieza cada 2-3 mm, lo que permite el diagnóstico incidental del MCPT que previamente no se diagnosticaba ⁽¹⁾.

Este aumento del número de MCPT a tratar ^(4, 7, 8, 11) junto con el curso indolente que suelen presentar ^(219, 333), conlleva muchas dudas respecto al manejo y tratamiento de estos pacientes.

En primer lugar, la detección del MCPT incidental y con diagnóstico clínico ha cambiado. Así pues, existe un aumento del MCPT con diagnóstico incidental ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾, debido al análisis histológico de la pieza quirúrgica más minucioso y preciso ⁽¹⁾, pero también existe un aumento del MCPT con diagnóstico clínico, ya que la ecografía de alta resolución permite guiar la PAAF en nódulos tiroideos cada vez más pequeños, y de este modo, realizar un diagnóstico clínico preoperatorio que antes no se realizaba ^(74, 75). Por lo tanto, se van a encontrar más MCPT con diagnóstico clínico preoperatorio que clásicamente eran de diagnóstico incidental, y más MCPT de diagnóstico incidental que antes podían pasar desapercibidos en el análisis histopatológico.

Por todo ello, se van a encontrar dos escenarios bien diferenciados:

- a) Por un lado, el MCPT diagnosticado antes de la cirugía, donde se tendrá que decidir si operar o no, y en caso de operar qué técnica realizar.
- b) El MCPT como hallazgo casual tras una cirugía por patología tiroidea presumiblemente benigna. En dicho caso, se tendrá que decidir si la técnica quirúrgica realizada es suficiente o se debe completar.

En este contexto tan variable, hay que tener en cuenta que la mayoría de los MCPT tienen un curso indolente, permaneciendo estables durante muchos años ^(28, 219). Sin embargo, existen otros que se comportan de manera agresiva, pudiendo manifestarse con invasión extracapsular ^(151, 152, 156, 158, 170, 171, 175-178, 180, 181), metástasis ganglionares ^(30-32, 35, 36) o incluso metástasis a distancia ⁽³⁹⁻⁴⁹⁾.

Así, en cuanto al tratamiento, inicialmente fue discutido por las complicaciones asociadas a la cirugía. Sin embargo, con la creación de las unidades de Cirugía Endocrina, donde la cirugía tiroidea se realiza con una baja tasa de complicaciones ⁽³³⁴⁾, la discusión se plantea sobre cuál es la técnica más efectiva con la mínima resección.

Existe gran controversia entre las distintas estrategias terapéuticas a seguir. Respecto al tratamiento quirúrgico, se discute qué técnica es mejor: la lobectomía ⁽²⁵⁰⁻²⁶⁷⁾, la tiroidectomía subtotal o la tiroidectomía total ⁽²⁴⁰⁻²⁴⁸⁾. En los casos en los que se ha realizado una lobectomía, sigue existiendo controversia en cuanto a la indicación de completar la tiroidectomía se refiere. Además, la realización del vaciamiento ganglionar profiláctico sigue siendo controvertida, ya que hay autores que no defienden su realización sistemática ⁽²⁶⁹⁻²⁷¹⁾ y en cambio otros sí ^(274, 275). También, existe controversia en cuanto a la administración de I¹³¹ ^(281, 286, 287) para realizar la ablación de restos tiroideos en los pacientes a los que se les ha realizado una tiroidectomía total.

Incluso en determinados grupos, sobre todo asiáticos, se plantea la observación sin cirugía ⁽²¹⁹⁻²³⁴⁾, simplemente un seguimiento activo del tumor, vigilando periódicamente sus características morfológicas y citológicas mediante ecografía y PAAF respectivamente. También, otros tratamientos poco agresivos han sido

documentados recientemente, como por ejemplo la ablación percutánea con láser, radiofrecuencia o microondas ⁽³⁰³⁻³⁰⁷⁾, cuya indicación actual es para pacientes con MCPT donde la cirugía tiroidea está contraindicada por la gran comorbilidad que presentan.

Por último, todavía no ha sido posible identificar y diferenciar claramente factores de mal pronóstico, y en consecuencia realizar tratamientos más o menos agresivos, minimizando la morbimortalidad quirúrgica, las persistencias, recurrencias y mortalidad relacionada con la enfermedad. Aunque se han descrito factores pronósticos (edad, sexo, tamaño, focalidad, variantes histológicas, etc...) asociados a determinadas características agresivas del MCPT (invasión extracapsular y/o presencia de adenopatías metastásicas) ^(151-153, 156, 158, 161), todavía no están claros, ya que existen diferencias entre los distintos estudios publicados ⁽¹⁵¹⁻¹⁶⁵⁾.

- En base a lo anterior planteamos la siguiente **hipótesis**:

“Existen factores clínicos, diagnósticos e histopatológicos que permiten identificar el microcarcinoma papilar de tiroides con comportamiento agresivo”.

- En relación a la hipótesis descrita nos planteamos los siguientes **objetivos**:
 - Analizar el porcentaje de MCPT que presentan un comportamiento agresivo, es decir, con invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas.
 - Analizar las persistencias de la enfermedad tras el tratamiento inicial.
 - Analizar la tasa de recurrencias y el intervalo libre de enfermedad en los pacientes con MCPT que cumplen criterios de curación.
 - Analizar el MCPT con diagnóstico incidental y el MCPT diagnosticado clínicamente.

- Analizar los factores clínicos e histopatológicos asociados al MCPT localmente invasivo.
- Analizar los factores clínicos e histopatológicos asociados al MCPT con adenopatías metastásicas.

3. 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.

3.1. Población a estudio.

La población a estudio la constituyen los pacientes con diagnóstico histopatológico de microcarcinoma papilar de tiroides (carcinoma papilar ≤ 1 cm ⁽²⁾) intervenidos en el Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, durante el periodo comprendido entre enero de 1995 a diciembre de 2014.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con cirugía tiroidea y diagnóstico histopatológico de MCPT en la pieza quirúrgica.
- Disponibilidad de las muestras histopatológicas.

- **Criterios de exclusión:**

- Cirugía tiroidea previa a la cirugía del diagnóstico del MCPT.
- Presencia de otras patologías tiroideas o extratiroideas neoplásicas malignas sincrónicas.
- Localización ectópica del MCPT (sublingual, quiste tirogloso, struma ovarii, etc...).
- Pérdida del paciente durante el seguimiento antes del año.

3.2. Diagnóstico histopatológico del microcarcinoma papilar de tiroides.

3.2.1. Diagnóstico histopatológico.

El diagnóstico de MCPT se realiza de acuerdo a la definición de la OMS ⁽²⁾, que lo define como un tumor maligno epitelial ≤ 1 cm que evidencia diferenciación celular folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares, así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucleolo pequeño y pseudoinclusiones).

Para realizar el diagnóstico de MCPT se utiliza la tinción de hematoxilina y eosina, identificando neoformaciones papilares y a veces foliculares. Las papilas neoplásicas contienen un eje central de tejido fibrovascular (a veces simplemente fibroso) recubierto por una o varias capas de células con núcleos ovales amontonados. Los núcleos poseen un aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, son grandes, de contorno irregular, con hendiduras profundas, nucleolo pequeño y pseudoinclusiones (figuras 17 y 18). En caso de presentar estructuras foliculares, los folículos están recubiertos de células neoplásicas con núcleos de características similares a los descritos anteriormente.

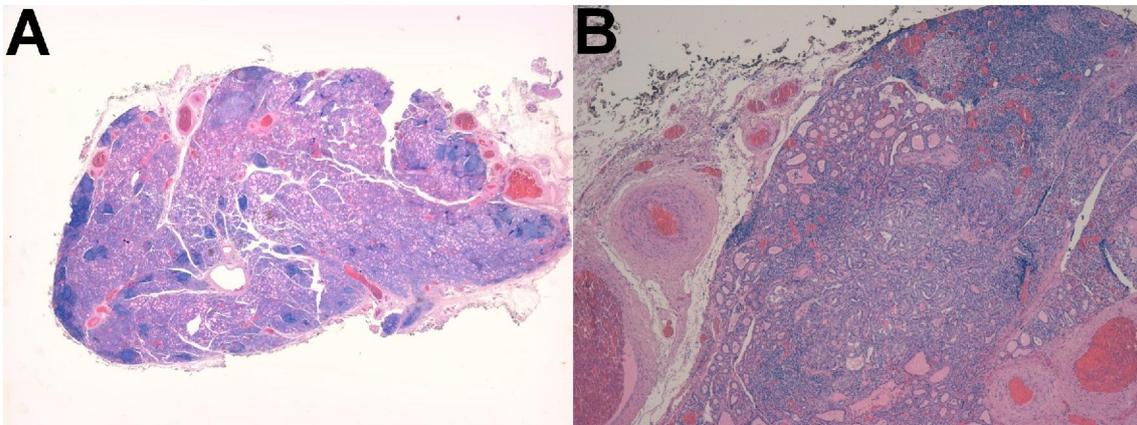


Figura 17. MCPT. A: vista panorámica; B: imagen a 100x. Tinción hematoxilina-eosina.

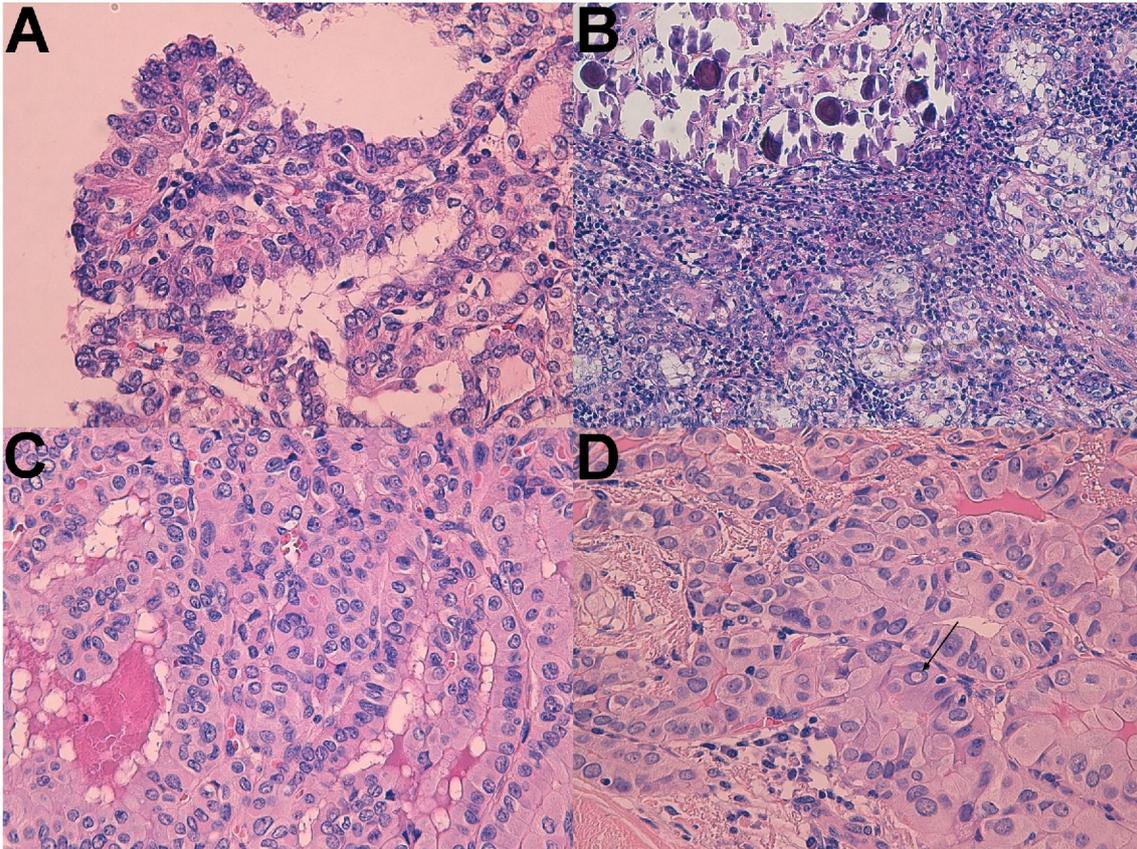


Figura 18. Características microscópicas del MCPT. A: papilas y revestimiento epitelial con núcleos de aspecto esmerilado o con aclaramiento de la cromatina (400x); B: microcalcificaciones y cuerpos de psamoma (200x); C: hendiduras nucleares (400x); D: pseudoinclusiones (400x). Tinción hematoxilina-eosina.

En cuanto a la inmunohistoquímica, se realizan las determinaciones de Tg, TTF-1 (figura 19) y calcitonina. Las determinaciones de Tg y del TTF-1 se realizan para confirmar el origen epitelial tiroideo del tumor, y la calcitonina se determina para excluir la presencia de un carcinoma medular de tiroides.

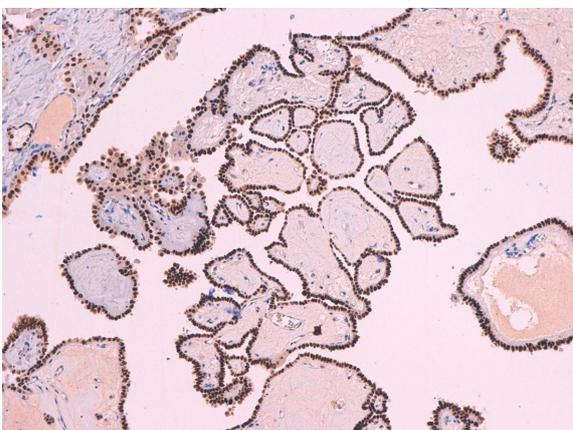


Figura 19. Inmunohistoquímica positiva para TTF-1 en el núcleo de las células tumorales del MCPT (200x).

Por lo tanto, la positividad de Tg y TFF-1, y la ausencia de calcitonina en la inmunohistoquímica, así como la presencia del resto de características histopatológicas descritas anteriormente confirman el diagnóstico del MCPT.

3.2.2. Variables histopatológicas.

Una vez diagnosticado el MCPT se analizan las siguientes variables histopatológicas:

- **Tamaño del tumor.** El tamaño se define por el diámetro máximo de la lesión y se mide en milímetros. En caso de tumores multifocales el tamaño lo define el foco con mayor diámetro.
- **Focalidad.** El tumor se considera unifocal si tiene un solo foco y multifocal si tiene más de un foco. El diámetro máximo de cada uno los focos tumorales debe medir ≤ 10 mm, aunque la suma de todos los diámetros máximos de los focos sume > 10 mm.
- **Lateralidad.** El tumor se considera unilateral si solamente ocupa un lóbulo tiroideo y bilateral si es multifocal y ocupa ambos lóbulos tiroideos. Cuando el tumor es multifocal y ocupa un lóbulo tiroideo y el istmo se considera unilateral.
- **Encapsulación.** Se define como la presencia de cápsula peritumoral parcial o total (figura 20).

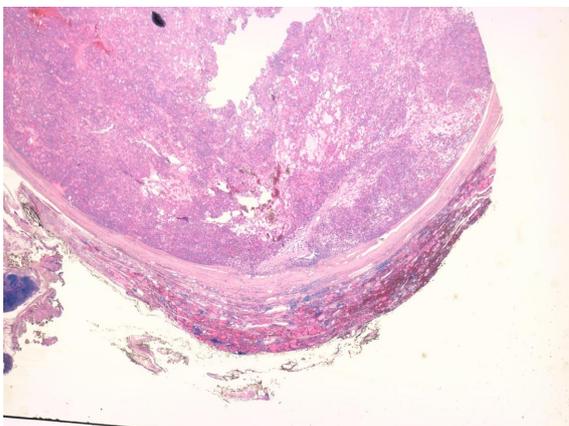


Figura 20. Vista panorámica de la encapsulación del MCPT (200x).
Tinción hematoxilina-eosina.

- **Necrosis tumoral**. Se define como la necrosis de diferentes áreas del tumor.
- **Invasión capsular tiroidea**. Se define como la invasión de la cápsula tiroidea pero sin sobrepasarla (figura 21).

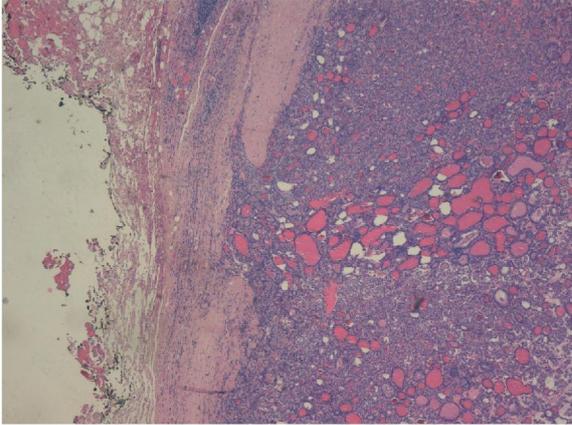


Figura 21. Invasión capsular del MCPT (200x). Tinción hematoxilina-eosina.

- **Invasión extracapsular**. Se define como la invasión más allá de la cápsula tiroidea. Puede ser mínima, es decir, a los músculos pretiroideos o al tejido adiposo peritiroideo, o puede invadir estructuras vecinas como el nervio recurrente laríngeo, la laringe, la tráquea o el esófago (figura 22).

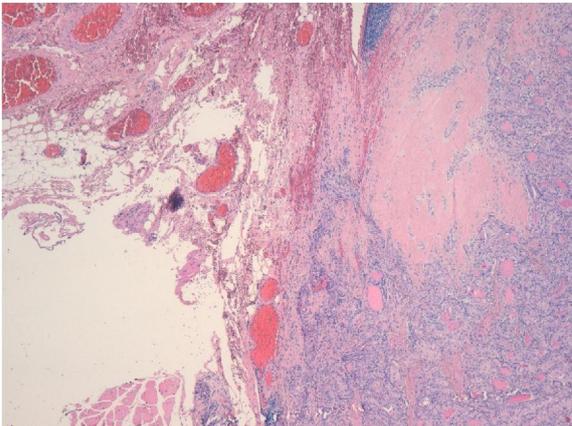


Figura 22. Invasión extracapsular mínima del MCPT a la grasa peritiroidea (200x). Tinción hematoxilina-eosina.

- **Invasión vascular**. Se define como la invasión microscópica de vasos sanguíneos.
- **Invasión perineural**. Se define como la invasión microscópica del perineuro.

- **Afectación ganglionar.** Se define como la presencia de adenopatías metastásicas en el análisis histopatológico (figura 23). Si la metástasis ganglionar mide $< 0,2$ cm se consideran micrometástasis. Si las adenopatías afectadas son las del compartimento lateral (niveles I-V) sin estar afectadas las del compartimento central (nivel VI) se denominan “skip metastasis”.

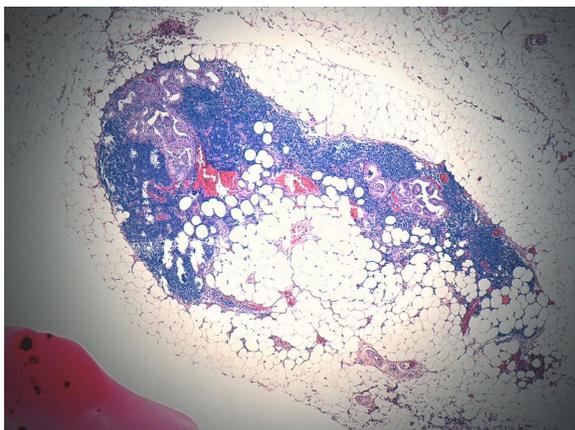


Figura 23. Adenopatía metastásica del MCPT (200x).
Tinción hematoxilina-eosina.

3.2.3. Subtipos histológicos.

El MCPT se clasificó en los siguientes subtipos histológicos:

- **Variante clásica.** Se caracteriza por la presencia de neoformaciones papilares, donde las papilas neoplásicas contienen un eje central de tejido fibrovascular (a veces simplemente fibroso), recubierto normalmente por una, y ocasionalmente, por varias capas de células con núcleos ovales amontonados.
- **Variante folicular.** Está compuesta casi exclusivamente por folículos de pequeño-mediano tamaño, sin apenas papilas (figura 24). Las papilas son abortivas, los folículos elongados con forma irregular, el coloide oscuro y existen histiocitos multinucleados en la luz folicular. También es frecuente la existencia de cuerpos de psammoma. Los núcleos celulares son ovales, están amontonados (sin polaridad con el folículo), la cromatina es clara o pálida, las hendiduras son llamativas y existen pseudoinclusiones nucleares.

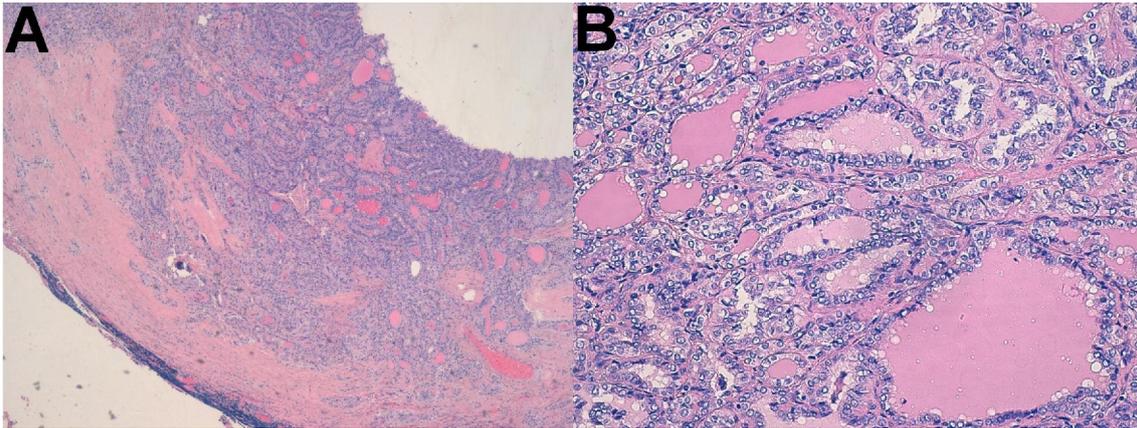


Figura 24. Variante folicular del MCPT. A: variante folicular encapsulada del MCPT (200x); B: variante folicular del MCPT, donde se aprecian folículos alargados con forma irregular, así como coloide más oscuro. Los núcleos son ovales, contienen cromatina clara y no presentan polaridad con el folículo (400x).

Tinción hematoxilina eosina.

- **Variante de células altas.** Se caracteriza porque más del 50% de las células tumorales son 2-3 veces más altas que anchas, con un citoplasma altamente eosinofílico.
- **Variante oncocítica.** Está compuesta por células con un citoplasma rico en mitocondrias y oxífilico.
- **Variante de células columnares.** Se caracteriza por estar compuesta por células columnares pseudoestratificadas, con núcleos celulares hipercromáticos, donde la estratificación nuclear es un hallazgo característico, y citoplasma escaso y claro, pudiendo presentar vacuolas supranucleares y subnucleares.
- **Variante esclerosante difusa.** Está compuesta por una extensa metaplasia escamosa, abundantes cuerpos de psammoma, fibrosis estromal y una prominente infiltración linfocítica.
- **Variante sólida.** Existe un crecimiento sólido de más del 50% de la masa tumoral. Se compone de sábanas de células tumorales con abundante citoplasma.

- **Variante de células claras**. Se caracteriza por la presencia de un citoplasma claro, debido a la acumulación de mitocondrias, glucógeno y mucina.
- **Variante cribiforme-morular**. Está compuesta por áreas sólidas y células fusiformes, además de mórulas escamosas.
- **Variante de patrón insular**. Se caracteriza por la presencia de un patrón insular focal (<50%) o difuso (>50%), siendo los hallazgos nucleares de las células similares a los del CPT convencional.
- **Variante macrofolicular**. Está compuesta por grandes macrofoliculos en más del 50% del tumor.
- **Variante con núcleos en clavo**. Se caracteriza por la presencia de células con un alto índice de relación núcleo/citoplasma y núcleos localizados apicalmente que producen una protuberancia hacia la superficie, de ahí el término “hobnail” o “en clavo”. Existe generalmente pérdida de polaridad y cohesión celular.
- **Variante estroma tipo fascitis o fibromatosis**. Está compuesta por un estroma desmoplásico, con la formación de nódulos no encapsulados bien definidos, pareciéndose a una fascitis nodular o fibromatosis.
- **Variante Whartin-like**. Se caracteriza por su parecido con el tumor de Whartin de las glándulas salivales, con células que presentan abundante citoplasma eosinófilico. El eje de las papilas contiene un infiltrado linfoplasmocitario.
- **Variante combinada con carcinoma medular**. El CPT supone menos del 25% de esta combinación, siendo las áreas mayoritarias de carcinoma medular ricas en amiloide.

- **Variante combinada con carcinoma anaplásico**. Se caracteriza por la presencia de CPT con focos de células indiferenciadas, predominando el componente diferenciado.
- **Variante combinada con carcinoma mucoepidermoide**. Está compuesta por la combinación de CPT y carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia.
- **Variante combinada con carcinoma escamoso**. Se caracteriza por la combinación de CPT y células escamosas que son moderadamente o pobremente diferenciadas.

3.3. Protocolo de estudio de los pacientes con diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides.

3.3.1. Valoración del tratamiento quirúrgico inicial.

3.3.1.1. Microcarcinoma papilar de diagnóstico incidental.

Se define el **diagnóstico incidental** del MCPT como el diagnóstico realizado por el patólogo de manera casual en las piezas de tiroidectomía, en pacientes que se intervienen por una enfermedad presumiblemente benigna, o el diagnóstico intraoperatorio por biopsia en pacientes intervenidos por una enfermedad presumiblemente benigna:

- a) En los casos de MCPT de diagnóstico incidental en la pieza de tiroidectomía, la técnica quirúrgica se decide en función de la patología tiroidea benigna que presenta el paciente. Posteriormente, en dependencia de las características del MCPT, se decide si la técnica quirúrgica es suficiente.

b) En los casos de MCPT de diagnóstico incidental intraoperatorio, la técnica quirúrgica se realiza en función del tamaño y la valoración intraoperatoria de adenopatías.

3.3.1.2. Microcarcinoma papilar con diagnóstico clínico preoperatorio.

Se define el **diagnóstico clínico** del MCPT como el diagnóstico que se realiza en el estudio de un nódulo tiroideo ≤ 1 cm, con PAAF sospechosa o positiva para malignidad (categorías V o VI de la clasificación de Bethesda), o en el estudio de una adenopatía positiva para malignidad en la PAAF.

En estos casos, la técnica quirúrgica se indica según las características ecográficas del MCPT y la presencia de adenopatías cervicales sospechosas o positivas para malignidad.

3.3.2. Estadiaje de la enfermedad.

El estadiaje del MCPT se realiza según **sistema TNM** de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición ⁽³⁵⁾:

- **T (tamaño del tumor):**
 - **Tx:** no se puede evaluar el tumor primario.
 - **T0:** no hay evidencia del tumor primario.
 - **T1:** el tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita a la glándula tiroides.
 - **T1a:** el tumor mide ≤ 1 cm y se limita a la glándula tiroides.
 - **T1b:** el tumor mide > 1 cm pero ≤ 2 cm, y se limita a la glándula tiroides.
 - **T2:** el tumor mide > 2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor, y se limita a la glándula tiroides.

- **T3:** el tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, invasión mínima hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos peritiroideos).
- **T4:**
 - **T4a:** enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
 - **T4b:** enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
- **N (afectación ganglionar):**
 - **Nx:** no se pueden valorar los ganglios linfáticos locorreionales.
 - **N0:** no hay metástasis en los ganglios linfáticos locorreionales.
 - **N1:** metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
 - **N1a:** metástasis hasta nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o delfianos).
 - **N1b:** metástasis ganglionares cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V), o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII).
- **M (metástasis a distancia):**
 - **M0:** no hay metástasis a distancia.
 - **M1:** hay metástasis a distancia.
- **Sistema de clasificación por etapas:**
 - **En pacientes < 45 años:**
 - **Etapa I:** cualquier T, cualquier N, M0.
 - **Etapa II:** cualquier T, cualquier N, M1.

- **En pacientes ≥ 45 años:**
 - **Etapa I:** T1N0M0.
 - **Etapa II:** T2N0M0.
 - **Etapa III:** T3N0M0, T1N1aM0, T2N1aM0, T3N1aM0.
 - **Etapa IV:**
 - **Etapa IVa:** T4aN0M0, T4aN1aM0, T1N1bM0, T2N1bM0, T3N1bM0, T4aN1bM0.
 - **Etapa IVb:** T4b, cualquier N, M0.
 - **Etapa IVc:** cualquier T, cualquier N, M1.

3.3.3. Valoración del riesgo de recurrencia.

El riesgo de recurrencia del MCPT es evaluado según clasificación de la SLAT de 2009 ⁽¹¹⁴⁾:

- **Muy bajo riesgo de recurrencia:** pacientes con tumor T1 ≤ 1 cm unifocal, sin extensión más allá de la cápsula tiroidea y sin metástasis ganglionares (N0) ni a distancia (M0).
- **Bajo riesgo de recurrencia:** pacientes con tumor T1 ≤ 1 cm multifocal, sin metástasis ganglionares ni a distancia (N0M0).
- **Alto riesgo de recurrencia:** pacientes con metástasis ganglionares regionales (N1), carcinoma residual después de la cirugía (cuello, sitios a distancia, o ambos), enfermedad persistente, extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea, es decir, invasión de los tejidos y estructuras locorregionales (T3-T4), invasión vascular, metástasis a distancia (M1), histología agresiva del tumor (por ejemplo, CPT de células altas, de células columnares, tipo insular, etc...), o captación de I¹³¹ fuera de la celda tiroidea en la primera gammagrafía post-tratamiento.

3.3.4. Valoración del tratamiento con I¹³¹.

Una vez realizado el estadiaje de la enfermedad se valora la ablación de restos tiroideos con I¹³¹ en función de la valoración del riesgo de recurrencia:

- a) En los pacientes con muy bajo riesgo de recurrencia no se administra I¹³¹.
- b) En los pacientes con bajo riesgo de recurrencia se valora cada caso individualmente, analizando los riesgos y beneficios de la administración de I¹³¹ (100 mCi).
- c) En los pacientes con alto riesgo de recurrencia siempre se administra I¹³¹ (100 mCi).

3.3.5. Valoración de la terapia de supresión de tiotropina.

La terapia de supresión de la TSH se realiza con LT4 en función de la valoración del riesgo de recurrencia, siempre y cuando no esté cocontraindicada:

- a) En los pacientes con muy bajo riesgo de recurrencia no se realiza la supresión de TSH.
- b) En los pacientes con bajo riesgo de recurrencia y sin evidencia de recidiva locorregional o metástasis a distancia, se realiza la supresión de TSH, manteniendo los niveles de TSH entre 0,4 y 1,0 mUI/L.
- c) En los pacientes con alto riesgo de recurrencia, se realiza la supresión de TSH, manteniendo los niveles de TSH \leq 0,1 mUI/L durante al menos 5 años.

3.3.6. Criterios de curación y detección de recidivas.

3.3.6.1. Criterios de curación.

Se considera que el paciente cumple criterios de curación cuando:

- En casos de lobectomía o tiroidectomía total sin ablación de restos tiroideos con I¹³¹, tras 6 meses desde la intervención quirúrgica cuando:
 - No existe evidencia de enfermedad activa.
 - La ecografía cervical es normal.

- En casos de tiroidectomía total con ablación de restos tiroideos con I¹³¹, tras 6 meses desde la intervención quirúrgica cuando:
 - No existe evidencia clínica de enfermedad activa.
 - Existen 1-2 rastreos con I¹³¹ negativos.
 - La Tg es menor de 2 ng/ml tras la retirada de LT4 o tras estimulación con rhTSH y los anti-Tg son negativos.
 - La ecografía cervical es normal.

3.3.6.2. Persistencia de la enfermedad.

Se define **persistencia** como la presencia de evidencia clínica, bioquímica o radiológica de enfermedad (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con I¹³¹ o PET-TC) en los primeros 6 meses después de la cirugía.

La **persistencia local** se define como la persistencia en el lecho quirúrgico, en los 6 meses posteriores a la cirugía. Si se completa la tiroidectomía en los primeros 6 meses después de la lobectomía inicial, y se evidencia un MCPT, se considera como parte de la cirugía inicial, es decir, como una tiroidectomía total y no como una persistencia.

La **persistencia regional** se define como la persistencia que tiene lugar en los ganglios linfáticos cervicales.

La **persistencia a distancia** se define como la persistencia con presencia de metástasis a distancia.

En pacientes a los que se les realiza una lobectomía o una tiroidectomía total sin ablación de restos tiroideos con I¹³¹, se considera persistencia:

- a) La medición de Tg y anti-Tg no tiene ningún valor.
- b) La persistencia locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada por el análisis histopatológico después de una PAAF, biopsia o cirugía. Si no se confirma mediante análisis histopatológico no se considera persistencia.
- c) La persistencia a distancia debe ser confirmada mediante análisis histológico después de realizar una PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I¹³¹ o PET-TC de cuerpo entero.

En pacientes a los que se les realiza una tiroidectomía total y ablación de restos tiroideos con I¹³¹, se considera persistencia:

- a) Cualquier medición repetida de Tg estimulada con rhTSH o tras la retirada de la terapia de supresión de la TSH > 2 ng/ml.
- b) La persistencia locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada por el análisis histopatológico después una PAAF, biopsia o cirugía. Si no se confirma mediante análisis histopatológico no se considera persistencia.
- c) La persistencia a distancia debe ser confirmada mediante análisis histológico después de realizar una PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I¹³¹ o PET-TC de cuerpo entero.

3.3.6.3. Recidiva de la enfermedad.

Se define **recidiva** como la presencia de evidencia clínica, bioquímica o radiológica de enfermedad (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con I¹³¹ o PET-TC) a partir de los 6 meses siguientes a la cirugía.

La **recidiva local** se define como la recidiva en el lecho quirúrgico o en el remanente tiroideo en los pacientes sometidos a lobectomía, a partir de los 6 meses posteriores a la cirugía.

La **recidiva regional** se define como la recidiva que tiene lugar en los ganglios linfáticos cervicales.

La **recidiva a distancia** se define como la recidiva con presencia de metástasis a distancia.

En pacientes a los que se les realiza una lobectomía o una tiroidectomía total sin ablación de restos tiroideos con I¹³¹, se considera recidiva:

- a) La medición de Tg y anti-Tg no tienen ningún valor.
- b) La recidiva locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada por el análisis histopatológico después de una PAAF, biopsia o cirugía. Si no se confirma mediante análisis histopatológico no se considera recidiva.
- c) La recidiva a distancia debe ser confirmada mediante análisis histopatológico después de realizar una PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I¹³¹ o PET-TC de cuerpo entero.

En pacientes a los que se les realiza una tiroidectomía total y ablación de restos tiroideos con I¹³¹, se considera recidiva:

- a) Cualquier medición repetida de Tg estimulada o tras la retirada de la terapia de supresión de TSH > 2 ng/ml.
- b) La recidiva locorregional evidenciada por pruebas de imagen (ecografía, gammagrafía, TC o PET-TC) tiene que ser confirmada por el análisis histopatológico después una PAAF, biopsia o cirugía. Si no se confirma mediante análisis histopatológico no se considera recurrencia.
- c) La recidiva a distancia debe ser confirmada mediante análisis histopatológico después de realizar una PAAF, biopsia o cirugía, y/o mediante gammagrafía de I¹³¹ o PET-TC de cuerpo entero.

3.4. Variables a estudio y comparación entre grupos.

3.4.1. Descripción general del microcarcinoma papilar.

3.4.1.1. Microcarcinoma papilar con signos de agresividad.

Se define MCPT con signos de agresividad a aquel que presenta invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas.

3.4.1.2. Descripción de las persistencias.

3.4.1.3. Descripción de las recidivas.

Se define **supervivencia global** como el periodo transcurrido desde que el paciente es intervenido hasta que finaliza el seguimiento. Se mide en meses.

Se define **intervalo libre de enfermedad** como el periodo comprendido entre la intervención quirúrgica hasta que se detecta una persistencia o recidiva. Se mide en meses.

Se define **mortalidad asociada a la enfermedad** como aquella que se produce a consecuencia de la progresión del MCPT.

3.4.2. Comparación del microcarcinoma papilar incidental y con diagnóstico clínico.

- **VARIABLES DEPENDIENTES:**
 - Tipo de diagnóstico: incidental versus clínico.

- **VARIABLES INDEPENDIENTES:**
 - Edad. Se mide en años, calculando la edad media. Además se establece como punto de corte los 45 años, de acuerdo a la AJCC en su séptima edición.
 - Sexo: hombre o mujer.
 - Antecedentes familiares de CPT.
 - Función tiroidea: hipotiroidismo, eutiroidismo o hipertiroidismo. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo se consideraron tanto si fueron clínicos o subclínicos.
 - IMC. Se mide en Kg/m².
 - Valores analíticos preoperatorios:
 - TSH. Se mide en uUI/ml.
 - T4l. Se mide en ng/dl.

- Variables histopatológicas: tamaño, focalidad, lateralidad, encapsulación, invasión extracapsular, afectación de los márgenes de resección y adenopatías metastásicas. En cuanto al tamaño tumoral, se ha calculado el punto de corte a partir del cual se alcanza una buena sensibilidad y especificidad.
- Persistencias.
- Recidivas.
- Supervivencia global.
- ILE.

3.4.3. Valoración del microcarcinoma papilar localmente invasivo.

- **Variable dependiente:**
 - Invasión extracapsular.
- **Variables independientes:**
 - Edad.
 - Sexo.
 - Antecedentes familiares de carcinoma papilar de tiroides.
 - Función tiroidea: hipotiroidismo, eutiroidismo o hipertiroidismo.
 - IMC.

- Valores analíticos preoperatorios de T4l y TSH.
- Variables histopatológicas: tamaño, focalidad, lateralidad, encapsulación y adenopatías metastásicas.
- Persistencias.
- Recidivas.
- Supervivencia global.
- ILE.

3.4.4. Valoración del microcarcinoma papilar metastático.

3.4.4.1. Análisis global.

- **Variable dependiente:**
 - Afectación metastásica ganglionar.
- **Variables independientes:**
 - Edad.
 - Sexo.
 - Antecedentes familiares de carcinoma papilar de tiroides.
 - Función tiroidea: hipotiroidismo, eutiroidismo o hipertiroidismo.
 - IMC.

- Valores analíticos preoperatorios de T4l y TSH.
- Variables histopatológicas: tamaño, focalidad, lateralidad, encapsulación, invasión extracapsular, afectación de los márgenes de resección.
- Persistencias.
- Recidivas.
- Supervivencia global.
- ILE.

3.4.4.2. Microcarcinoma papilar con afectación del compartimento central (VI).

- **Variable dependiente:**

- Afectación ganglionar metastásica central.

- **Variables independientes:**

- Tamaño tumoral.
- Focalidad.
- Lateralidad.
- Encapsulación.
- Invasión extracapsular.
- Afectación de los márgenes de resección.

- Adenopatías metastásicas laterales.

3.4.4.3. Microcarcinoma papilar con afectación del compartimento lateral (I-V).

- **Variables dependientes:**

- Afectación ganglionar metastásica lateral.

- **Variables independientes:**

- Tamaño tumoral.
- Focalidad.
- Lateralidad.
- Encapsulación.
- Invasión extracapsular.
- Afectación de los márgenes de resección.
- Adenopatías metastásicas centrales.

3.5. Método estadístico.

Los datos se analizan mediante el programa estadístico SPSS[®] versión 17.0 para Windows[®] (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Para variables categóricas, los datos se expresan mediante frecuencias y porcentajes, y son comparados mediante el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando es apropiado.

Para variables cuantitativas continuas, los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Se comprueba la distribución normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de los grupos son comparadas mediante el test de la t de Student para datos independientes cuando siguen una distribución normal. En el caso de que las variables cuantitativas no sigan una distribución normal, se utiliza una prueba no paramétrica para su comparación, el test de la U de Mann-Whitney.

El análisis multivariante se realiza mediante una regresión logística binaria, para evaluar las asociaciones independientes de todos los factores que son estadísticamente significativos en el análisis bivariante. Los resultados se expresan como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de p.

El método de Kaplan Meier es utilizado para analizar la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad, y el test log rank se usa para comparar la supervivencia entre grupos.

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

4. RESULTADOS

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

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

4.1. Descripción de la serie.

De todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de MCPT, 161 cumplieron los criterios de selección.

4.1.1. Datos sociopersonales, clínicos y diagnósticos.

La edad media fue de $46,2 \pm 13,2$ años (16-81) y el 80,7% (n=130) eran mujeres (figura 25).

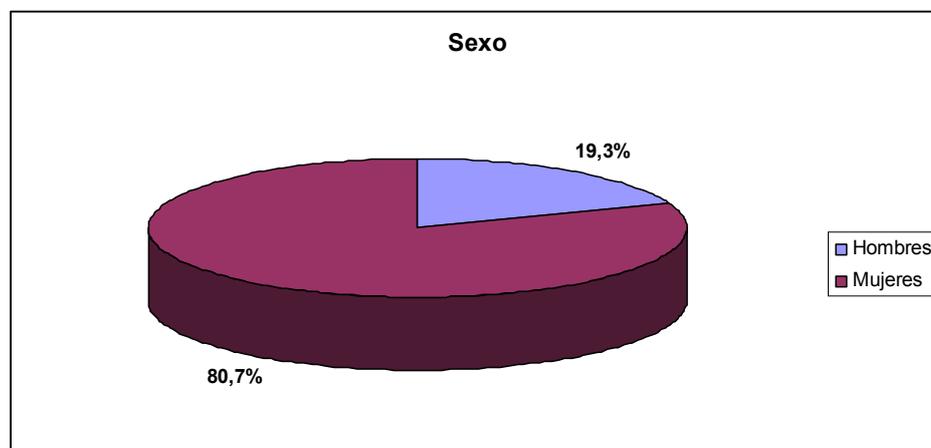


Figura 25. Sexo.

El 3,1% (n=5) tuvo antecedentes familiares de CPT. El IMC medio fue de $28,3 \pm 5$ kg/m² (19,4-47,7). En cuanto a comorbilidad se refiere, el 19% (n=29) tuvo hipertensión arterial, el 5,6% (n=9) diabetes mellitus, el 7,5% (n=12) patología cardíaca, el 9,9% (n=16) patología pulmonar, el 0,6% (n=1) patología renal y el 0,6% (n=1) patología hepática.

Respecto al riesgo quirúrgico, el 51% (n=82) tuvieron una puntuación de I en la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), el 36,6% (n=59) de II, el 9,3% (n=15) de III y el 3,1% (n=5) de IV (figura 26).

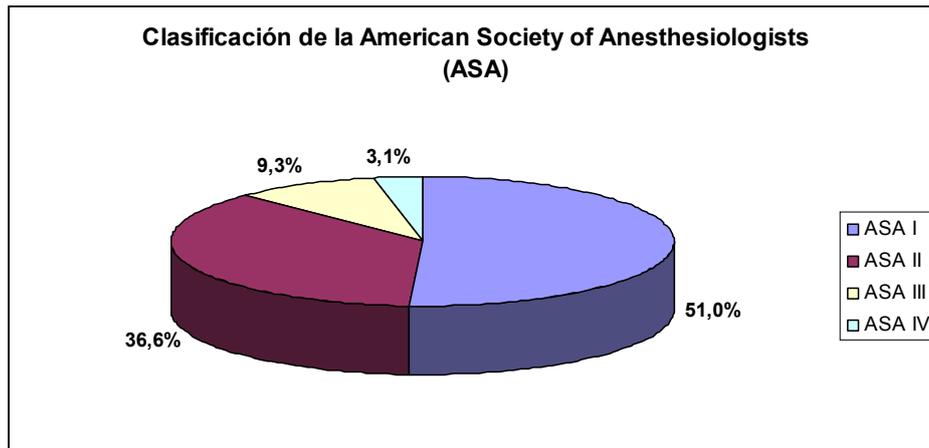


Figura 26. Clasificación de el ASA.

La función tiroidea fue eutiroides en el 70,8% (n=114), hipertiroides en el 18% (n=29) e hipotiroides en el 11,2% (n=18) (figura 27). Los valores analíticos medios de TSH fueron de $1,5 \pm 1,4$ uUI/ml (0,002-6,6) y de T4I de $1,4 \pm 0,8$ ng/dl (0,5-8,3).

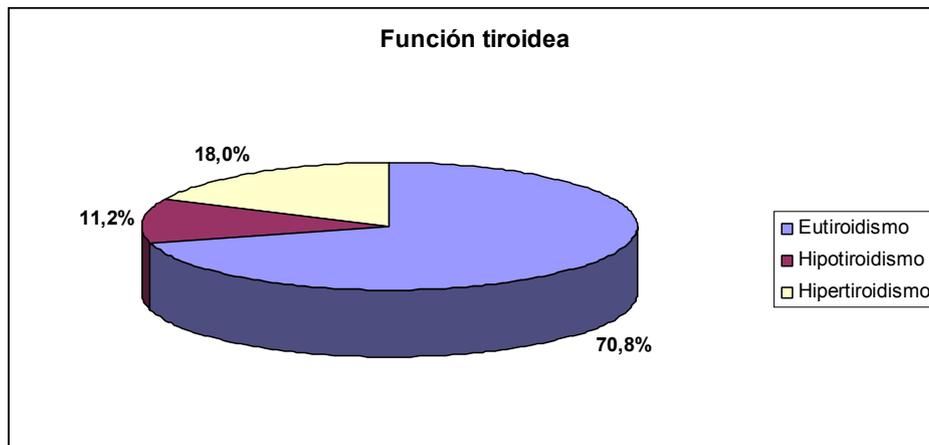


Figura 27. Función tiroidea.

El diagnóstico fue incidental en el 81,4% (n=131) y clínico en el 18,6% (n=30) (figura 28). En los pacientes con diagnóstico clínico, el MCPT fue diagnosticado mediante PAAF de un nódulo tiroideo en el 73,3% (n=22), y mediante PAAF de una adenopatía regional metastásica en el 26,7% (n=8).

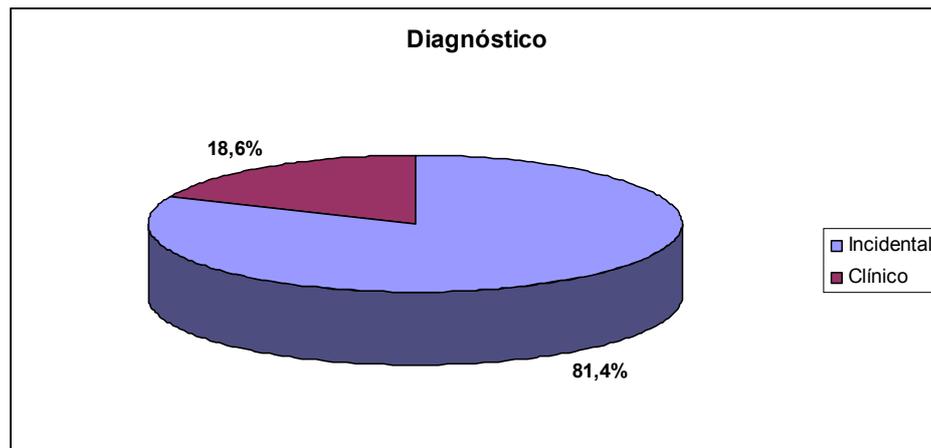


Figura 28. Diagnóstico.

4.1.2. Tratamiento quirúrgico del microcarcinoma papilar.

4.1.2.1. Indicaciones quirúrgicas.

Las indicaciones quirúrgicas (figura 29) fueron:

- Malignidad por MCPT (categorías V y VI de la clasificación de Bethesda) en el 18,6% (n=30) de los casos.
- Enfermedad tiroidea presumiblemente benigna en el 81,4% (n=131) de los casos:
 - Nódulo tiroideo: 17,4% (n=28).
 - BMN: 35,4% (n=57).
 - Bocio intratorácico: 8,1% (n=13).
 - Bocio tóxico: 9,9% (n=16).
 - Enfermedad de Graves: 8,1% (n=13).
 - Tiroidectomía profiláctica en el síndrome MEN 2A: 1,2% (n=2).
 - Hiperparatiroidismo primario: 1,2% (n=2).

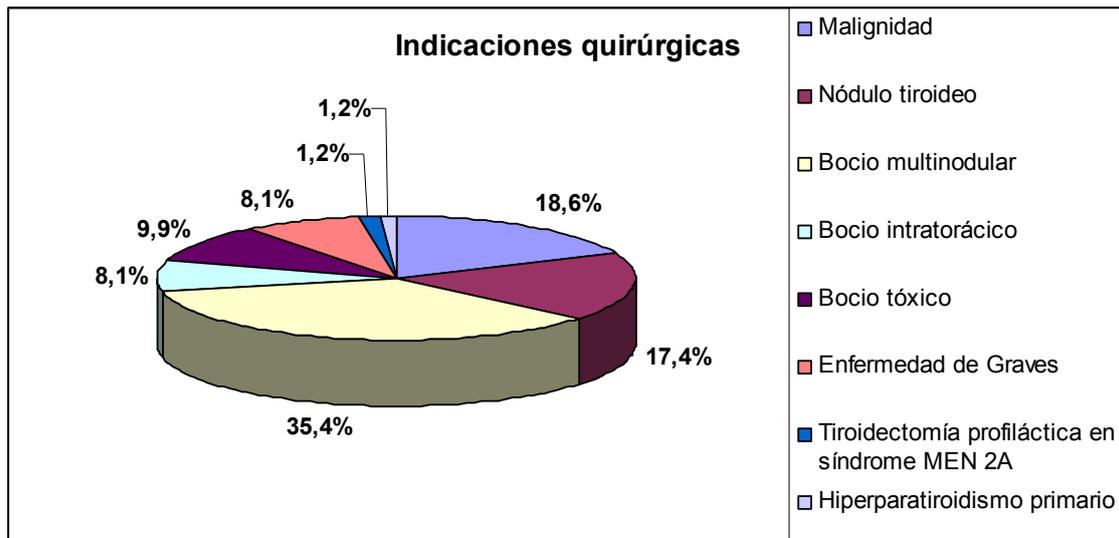


Figura 29. Indicaciones quirúrgicas.

4.1.2.2. Técnica quirúrgica.

En el 85,1% (n=137) se realizó inicialmente una tiroidectomía total y en el 14,9% (n=24) una lobectomía (figura 30).

De los pacientes a los que inicialmente se les realizó una lobectomía (n=24), en el 54,2% (n=13) se completó la tiroidectomía (figura 30).

Respecto al vaciamiento ganglionar cervical, éste se realizó en el 13,7% (n=22). En el 100% (n=22) se realizó un vaciamiento central (compartimento VI), siendo ipsilateral en el 54,5% (n=12) y bilateral en el 45,5% (n=10). En el 40,9% (n=9) se realizó un vaciamiento lateral (compartimentos II-IV), siendo ipsilateral en el 77,8% (n=7) y bilateral en el 22,2% (n=2) (figura 30).

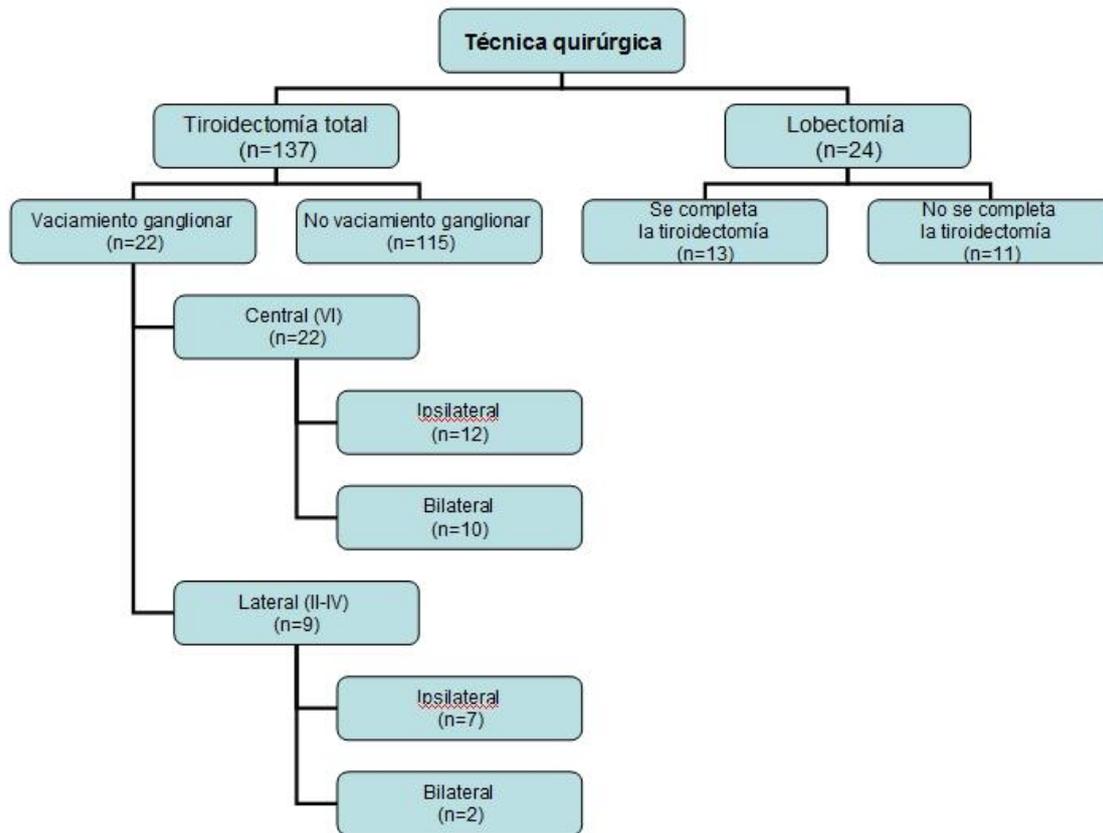


Figura 30. Técnica quirúrgica.

Únicamente se realizó vaciamiento ganglionar en 2 pacientes (1,5%) con MCPT diagnosticados incidentalmente (n=131), siendo negativos para malignidad. En los pacientes con MCPT diagnosticado incidentalmente (n=131), hubo afectación ganglionar en el 0,7% (n=1), diagnosticada en diferido al analizar la exéresis algunas adenopatías aisladas sospechosas de malignidad en el compartimento central, pero no se realizó un vaciamiento ganglionar central reglado.

De los pacientes con MCPT diagnosticado de manera clínica (n=30), se realizó vaciamiento ganglionar cervical en el 66,6% (n=20) de los casos. En el 33,3% (n=10) no se realizaron vaciamientos ganglionares y no se apreciaron adenopatías patológicas durante el seguimiento. En los pacientes con diagnóstico clínico en los que se realizó vaciamiento cervical (n=20), existieron adenopatías metastásicas en el 70% (n=14) de los casos.

4.1.3. Estudio histopatológico.

4.1.3.1. Análisis histológico del microcarcinoma papilar.

En el análisis histológico del MCPT, el tamaño medio fue de 5,3 \pm 2,8 mm (0,7-10). En el 27,3% (n=44) de los pacientes, el MCPT fue multifocal, en el 15,5% (n=25) bilateral y en el 16,8% (n=27) encapsulado (tabla 2). Respecto a los subtipos histológicos, el 51% (n=82) tuvo un subtipo papilar clásico, el 47,2% (n=76) un subtipo folicular, el 0,6% (n=1) un subtipo oncocítico, el 0,6% (n=1) un subtipo de células altas y el 0,6% (n=1) un subtipo sólido (figura 31). Ningún MCPT tuvo necrosis tumoral, invasión vascular ni invasión perineural.

En el 4,3% (n=7) se evidenció invasión capsular, en el 11,2% (n=18) invasión extracapsular mínima, y en el 4,3% (n=7) afectación de los márgenes de resección. En el 9,3% (n=15) hubo adenopatías metastásicas, de las cuales el 46,7% (n=7) fueron micrometástasis. Las metástasis ganglionares fueron centrales (compartimento VI) en el 73,3% (n=11) y laterales (compartimentos II-IV) en 46,6% (n=7) (tabla 2).

En ningún caso hubo invasión extracapsular a la laringe, tráquea, nervio laríngeo recurrente o esófago. Tampoco existieron metástasis a distancia al diagnóstico.

El MCPT agresivo, es decir, aquel que presentó invasión extracapsular y/o presencia de adenopatías metastásicas, representó el 16,1% (n=26) de todos los MCPT.

Tabla 2. Características histopatológicas del MCPT.

Variables histopatológicas	n (%)
Focalidad	
Unifocal	117 (72,7%)
Multifocal	44 (27,3%)
Lateralidad	
Unilateral	136 (84,5%)
Bilateral	25 (15,5%)
Encapsulación	
No	134 (83,2%)
Sí	27 (16,8%)
Subtipos histopatológicos	
Papilar clásico	82 (51%)
Folicular	76 (47,2%)
Oncocítico	1 (0,6%)
Células altas	1 (0,6%)
Sólido	1 (0,6%)
Invasión capsular	
No	154 (95,7%)
Sí	7 (4,3%)
Invasión extracapsular (T3)	
No	143 (88,8%)
Sí	18 (11,2%)
Márgenes de resección	
No afectados	154 (95,7%)
Afectados	7 (4,3%)
Adenopatías metastásicas	
No	146 (90,7%)
Sí	15 (9,3%)
Centrales	11 (73,3%)
Laterales	7 (46,6%)

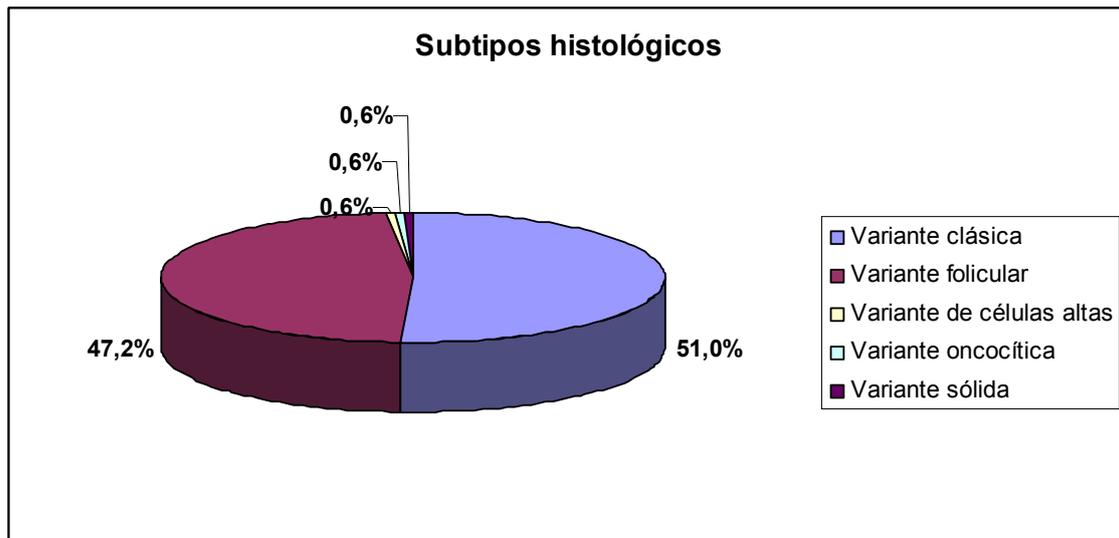


Figura 31. Subtipos histológicos.

En los pacientes con skip metastasis (n=4), la edad media fue de $38,5 \pm 10,8$ años, siendo el 75% (n=3) mujeres. El diagnóstico fue clínico en todos los casos. El tamaño medio fue de $6 \pm 1,1$ mm, siendo el tumor multifocal en el 75% (n=3), bilateral en el 50% (n=2), y de los subtipos papilar clásico en el 50% (n=2) y folicular en el 50% (n=2). No hubo invasión extracapsular o afectación de los márgenes de resección.

En los pacientes sometidos inicialmente a lobectomía (n=24), la tiroidectomía se completó en el 56% (n=13), fundamentalmente por multifocalidad, que tuvo lugar en el 61,5% (n= 8). En el 38,5% (n=5) de los pacientes en los que se completó la tiroidectomía, se evidenció malignidad en el lóbulo contralateral, teniendo todos estos pacientes multifocalidad en el la pieza de lobectomía previa.

4.1.3.2. Patología benigna acompañante.

El 87% (n=140) de los pacientes con MCPT tuvieron patología benigna tiroidea y/o paratiroidea acompañante:

- Nódulo coloide: 3,1% (n=5).
- Adenoma folicular: 10,6% (n=17%).
- Hiperplasia nodular: 58,4% (n=94).
- Hiperplasia difusa (enfermedad de Graves): 8,7% (n=14).
- Tiroiditis linfocítica crónica (Hashimoto): 15,5% (n=25).
- Adenoma atípico: 0,6% (n=1).
- Adenoma de células de Hürthle: 0,6% (n=1).
- Hiperplasia papilar florida: 0,6% (n=1).
- Adenoma de paratiroides: 1,2% (n=2).

4.1.4. Estadíaje.

Respecto a la clasificación TNM, el 83,9% (n=135) era T1N0M0, el 5% (n=8) T1N1M0, el 7,4% (n=12) T3N0M0, y el 3,7% (n=6) T3N1M0. En la clasificación por etapas, el 88,8% (n=143) tuvo una etapa I, y el 11,2% (n=18) una etapa III (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación TNM y clasificación por etapas del MCPT.

Estadíaje	n (%)
Clasificación TNM	
T1N0M0	135 (83,9%)
T1N1M0	8 (5%)
T3N0M0	12 (7,4%)
T3N1M0	6 (3,7%)
Clasificación por etapas	
Etapa I	143 (88,8%)
Etapa III	18 (11,2%)

4.1.5. Riesgo de recurrencia.

Según la clasificación de la SLAT, el 65,2% (n=105) de los tumores fueron de muy bajo riesgo de recurrencia, el 17,4% (n=28) de bajo riesgo de recurrencia y el 17,4% (n=28) de alto riesgo de recurrencia (figura 32).

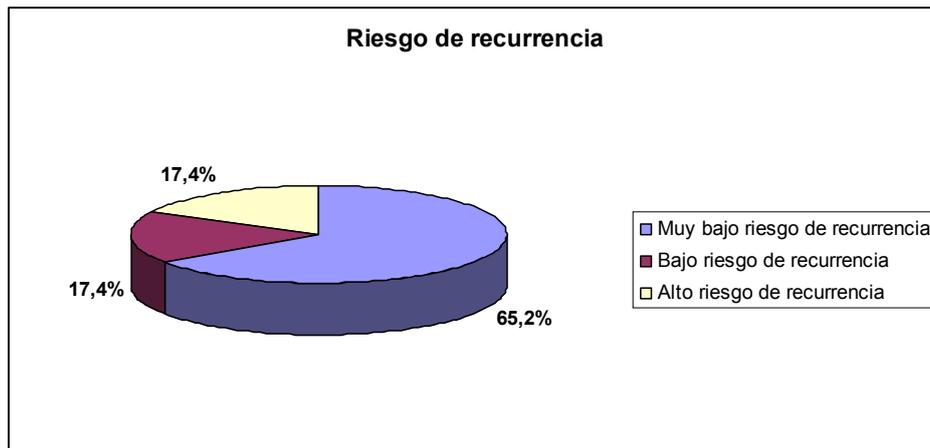


Figura 32. Riesgo de recurrencia según la clasificación de la SLAT.

4.1.6. Terapia metabólica con yodo-131.

En el 42,2% (n=51) de los pacientes se realizó ablación de restos tiroideos con I^{131} . Si se clasifican los pacientes según el riesgo de recurrencia, el 100% (n=28) de los de alto riesgo, el 82,1% (n=23) de los de bajo riesgo, y ninguno de los de muy bajo riesgo recibieron tratamiento con I^{131} (figura 33).

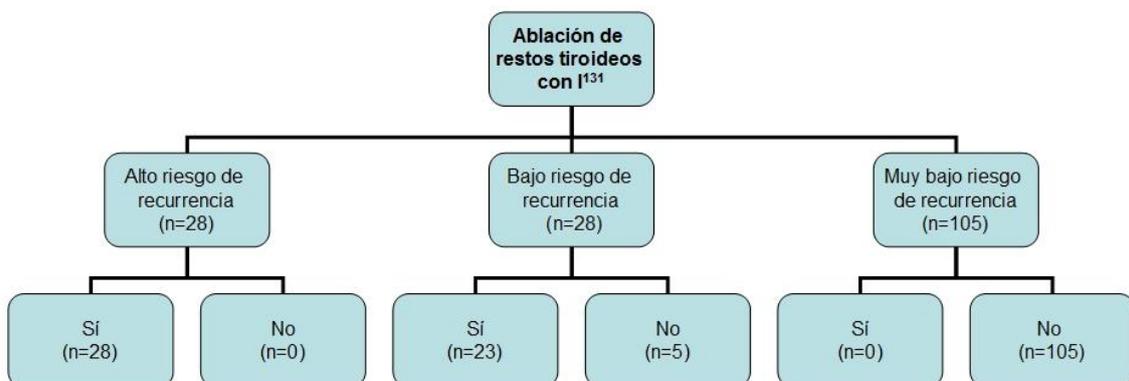


Figura 33. Ablación de restos tiroideos con I^{131} .

4.1.7. Terapia de supresión de tirotropina.

Todos los pacientes con alto riesgo de recurrencia (n=28) y con bajo riesgo de recurrencia (n=28) recibieron terapia de supresión de TSH con levotiroxina, manteniendo los niveles de TSH $\leq 0,1$ mU/L en los pacientes con alto riesgo de recurrencia y entre 0,4 y 1,0 mU/L en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia. En ningún paciente con muy bajo riesgo de recurrencia se realizó terapia de supresión de TSH.

4.1.8. Seguimiento.

Todos los pacientes cumplieron los criterios de curación a los 6 meses de la cirugía y no existieron persistencias de la enfermedad.

Durante un seguimiento medio de $108,1 \pm 64,7$ meses (21-259), hubo un 0,6% (n=1) de recurrencias.

La supervivencia global media fue de $108,1 \pm 64,7$ meses (21-259) y el ILE medio fue de $107,6 \pm 64,4$ meses (21-259). Únicamente el 3,1% de los pacientes (n=5) falleció por causas ajenas a la enfermedad, pero ninguno debido al MCPT.

No existieron diferencias significativas respecto al ILE según el riesgo de recurrencia (muy bajo riesgo $111,6 \pm 6,2$ meses vs. bajo riesgo $109,4 \pm 13,1$ vs. alto riesgo $105,2 \pm 13$ meses; $p = 0,958$) (figura 34).

En los pacientes sometidos a lobectomía a quienes no se les completó la tiroidectomía (n=11), no se encontraron recidivas a nivel del remanente tiroideo durante un seguimiento medio de $104,8 \pm 58,5$ meses.

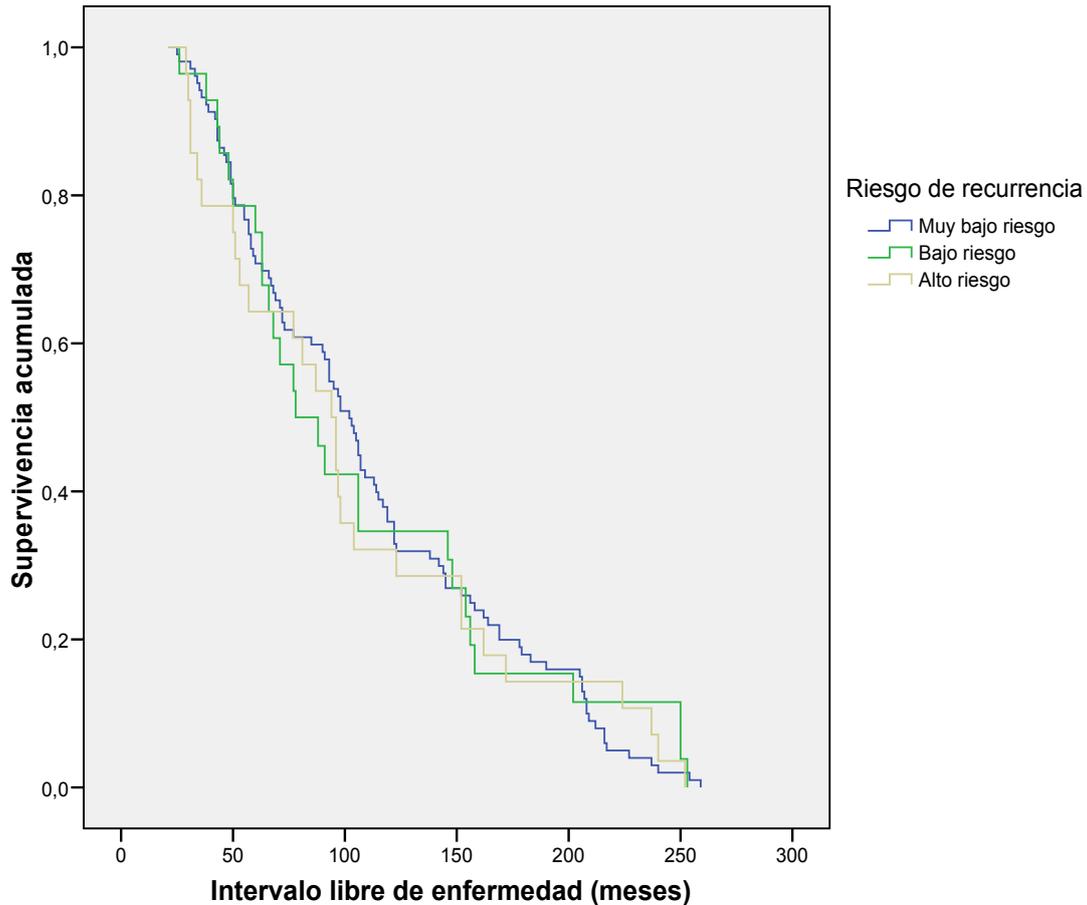


Figura 34. ILE según el riesgo de recurrencia.

La paciente con recidiva fue una mujer de 44 años diagnosticada clínicamente de MCPT en el estudio de un nódulo tiroideo. Se realizó tiroidectomía total más vaciamiento central ipsilateral. En el análisis histopatológico se evidenció un MCPT de variante clásica, unifocal, de 8 mm de diámetro máximo, con invasión extracapsular mínima (T3), y con 3/11 adenopatías positivas para malignidad.

Después de un ILE de 96 meses, la paciente ha sido reintervenida en 2 ocasiones realizando un vaciamiento lateral ipsilateral y un vaciamiento supraclavicular ipsilateral respectivamente, siendo los dos vaciamientos positivos para malignidad. Tras 173 meses de seguimiento, la paciente presenta adenopatías metastásicas a nivel infraclavicular izquierdo y metástasis pulmonares izquierdas (figuras 35 y 36).

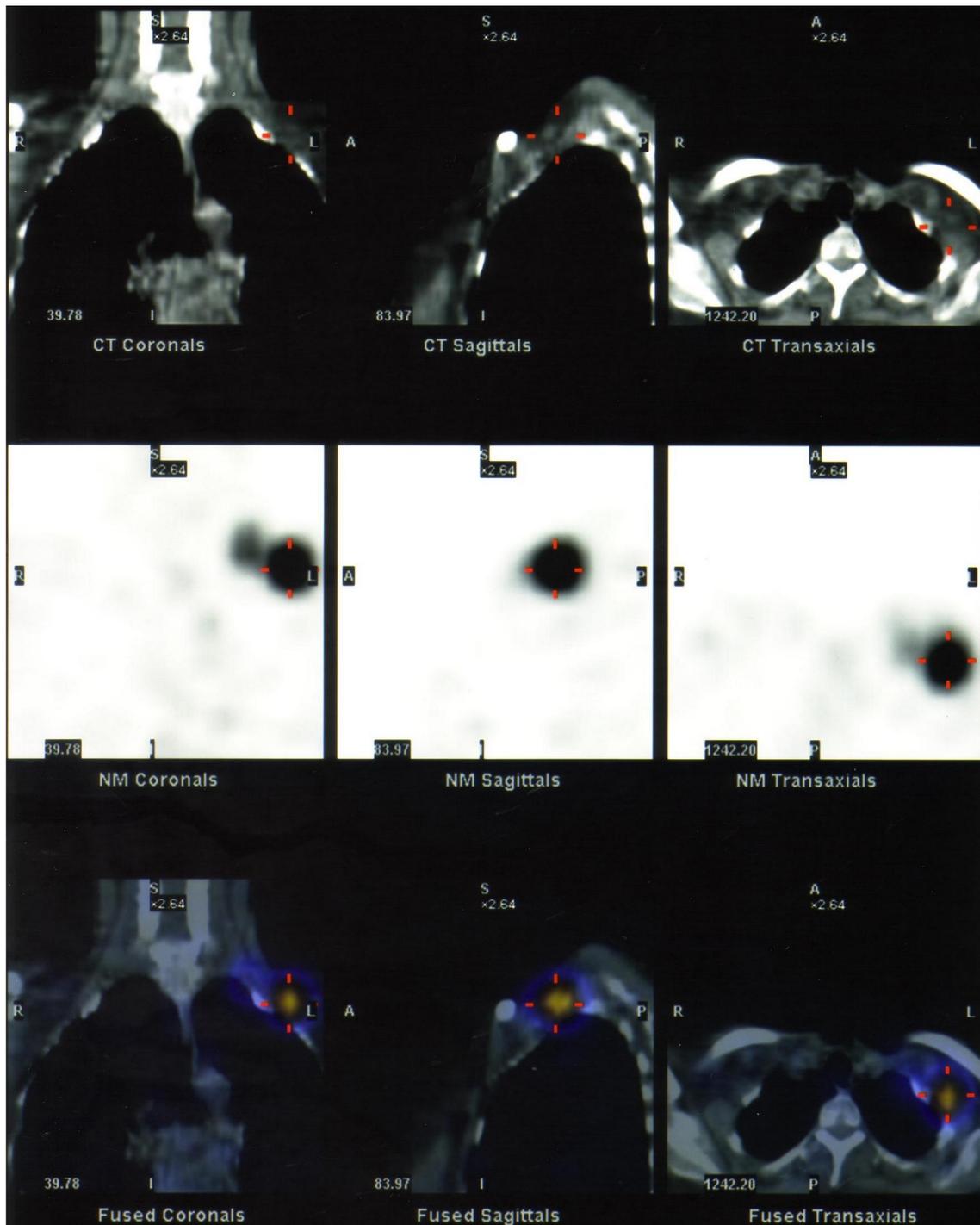


Figura 35. Gammagrafía con SPECT-TC, en la que se evidencia una captación más intensa a nivel infraclavicular izquierdo, compatible con recidiva a ese nivel.

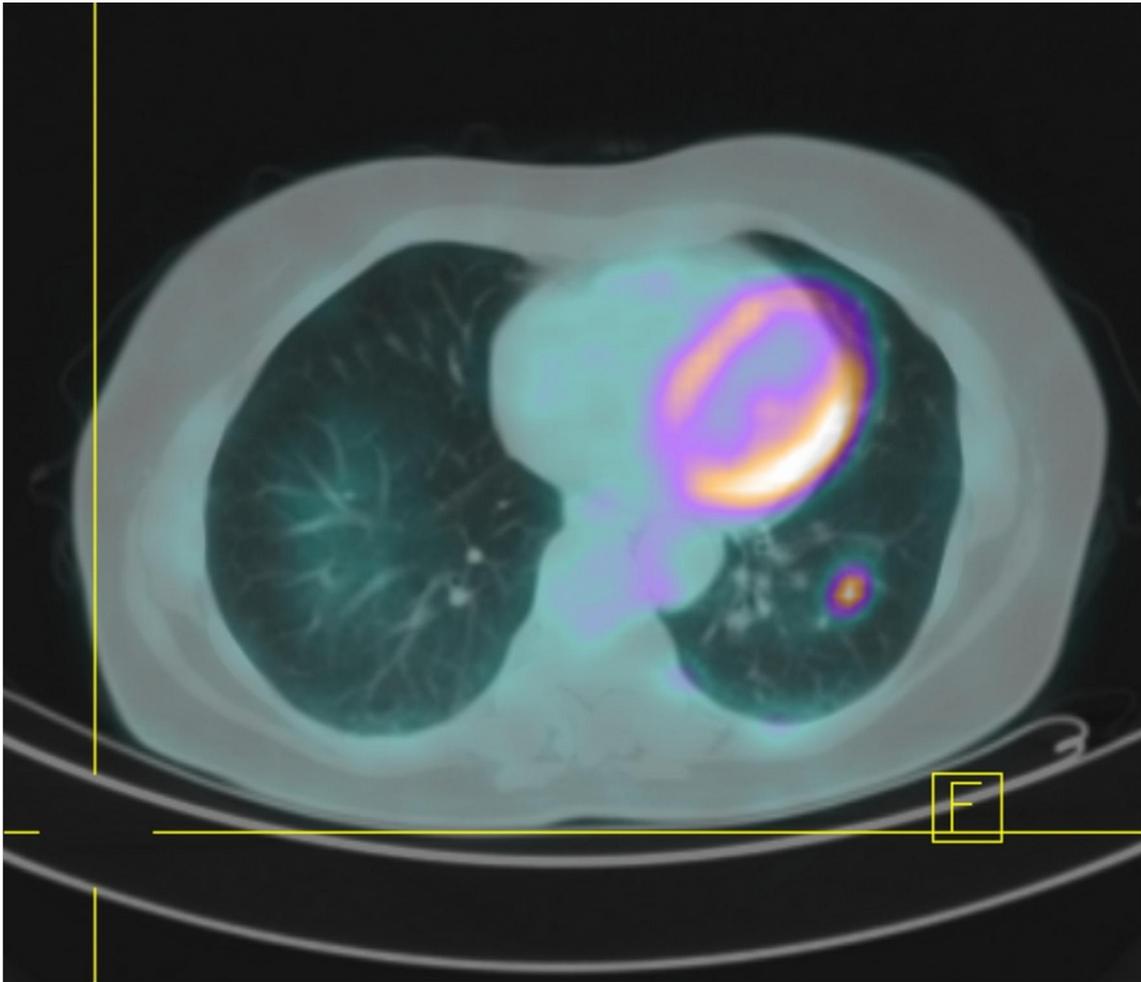


Figura 36. PET-TC en la que se evidencia un incremento patológico del metabolismo glicídico (SUVmax de 6,1) a nivel de una lesión de 1,2 cm en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo.

4.2. Comparación del microcarcinoma papilar incidental y con diagnóstico clínico.

4.2.1. Análisis bivalente.

4.2.1.1. Variables sociopersonales y clínicas.

Los pacientes con MCPT y diagnóstico clínico, tuvieron (tabla 4):

- Mayor frecuencia de antecedentes familiares de CPT (10% vs. 1,5%; $p = 0,045$).
- Mayor frecuencia de hipotiroidismo (23,3% vs. 8,4%; $p = 0,047$) y mayor concentración plasmática media de TSH ($2,3 \pm 1,4$ vs. $1,4 \pm 1,3$ uUI/ml; $p = 0,004$).
- Menor frecuencia de hipertiroidismo (0% vs. 22,1%; $p = 0,004$).

Tabla 4. Comparación de variables sociopersonales y clínicas según el tipo de diagnóstico del MCPT.

Variab les sociopersonales y clínicas	Diagnóstico incidental del MCPT (n=131)	Diagnóstico clínico del MCPT (n=30)	p
Edad < 45 años			
No	73 (55,7%)	16 (53,3%)	0,812
Sí	58 (44,3%)	14 (46,7%)	
Sexo			
Hombre	24 (18,3%)	7 (23,3%)	0,530
Mujer	107 (81,7%)	23 (76,7%)	
Antecedentes familiares			
No	129 (98,5%)	27 (90%)	0,045
Sí	2 (1,5%)	3 (10%)	
IMC (kg/m²)	28,1 ± 5,1	29 ± 4,7	0,448
Analítica			
T4l (ng/dl)	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,7	0,449
TSH (uUI/ml)	1,4 ± 1,3	2,3 ± 1,4	0,004
Eutiroidismo			
No	40 (30,5%)	7 (23,3%)	0,434
Sí	91 (69,5%)	23 (76,7%)	
Hipotiroidismo			
No	120 (91,6%)	23 (76,7%)	0,047
Sí	11 (8,4%)	7 (23,3%)	
Hipertiroidismo			
No	102 (87,9%)	30 (100%)	0,004
Sí	29 (22,1%)	0	

4.2.1.2. Variables terapéuticas y estadiaje.

Los pacientes con MCPT y diagnóstico clínico tuvieron (tabla 5):

- Mayor frecuencia de vaciamentos ganglionares realizados (66,7% vs. 1,5%; $p < 0,001$).
- Mayor etapa tumoral (etapa III 33,3% vs. 6,1%; $p < 0,001$).
- Mayor riesgo de recurrencia (alto riesgo 60% vs. 7,6%; $p < 0,001$).
- Mayor administración de I^{131} (70% vs. 22,9%; $p < 0,001$).

Tabla 5. Comparación entre variables de tratamiento y estadiaje según el tipo de diagnóstico del MCPT.

Variables de tratamiento y estadiaje	Diagnóstico incidental del MCPT (n=131)	Diagnóstico clínico del MCPT (n=30)	p
Intervención quirúrgica			
Lobectomía	11 (8,4%)	0	0,220
Tiroidectomía total	120 (91,6%)	30 (100%)	
Vaciamiento ganglionar			
No	129 (98,5%)	10 (33,3%)	< 0,001
Sí	2 (1,5%)	20 (66,7%)	
Etapa			
I	123 (93,9%)	20 (66,7%)	< 0,001
III	8 (6,1%)	10 (33,3%)	
Riesgo de recurrencia			
Muy bajo riesgo	98 (74,8%)	7 (23,3%)	<0,001
Bajo riesgo	23 (17,6%)	5 (16,7%)	
Alto riesgo	10 (7,6%)	18 (60%)	
Ablación con I^{131}			
No	101 (77,1%)	9 (30%)	<0,001
Sí	30 (22,9%)	21 (70%)	

4.2.1.3. Variables histopatológicas.

Como puede verse en la tabla 6, los pacientes con MCPT y diagnóstico clínico tuvieron:

- Mayor tamaño tumoral medio ($7,5 \pm 2,1$ vs. $4,8 \pm 2,7$ mm; $p < 0,001$) y mayor frecuencia de tamaño tumoral ≥ 7 mm (73,3% vs. 26%; $p < 0,001$).
- Mayor presencia de multifocalidad (46,7% vs. 22,9%; $p = 0,008$).
- Mayor frecuencia de encapsulación (30% vs. 13,7%; $p = 0,032$).
- Mayor presencia de invasión extracapsular mínima (T3) (33,3% vs. 6,1%; $p < 0,001$).
- Mayor presencia de márgenes de resección afectados (13,3% vs. 2,3%; $p = 0,023$).
- Mayor frecuencia de adenopatías metastásicas (46,7% vs. 0,8%; $p < 0,001$).

En los pacientes con diagnóstico clínico e hipotiroidismo, la frecuencia de tiroiditis linfocítica crónica fue significativamente mayor que en los pacientes que no tuvieron hipotiroidismo (71,4% vs. 21,7%; $p = 0,026$).

Tabla 6. Comparación de variables histopatológicas según el tipo de diagnóstico del MCPT.

Variables histopatológicas	Diagnóstico incidental del MCPT (n=131)	Diagnóstico clínico del MCPT (n=30)	p
Tamaño tumoral ≥ 7 mm			
No	97 (74%)	8 (26,7%)	< 0,001
Sí	34 (26%)	22 (73,3%)	
Focalidad			
Unifocal	101 (77,1%)	16 (53,3%)	0,008
Multifocal	30 (22,9%)	14 (46,7%)	
Lateralidad			
Unilateral	114 (87%)	22 (73,3%)	0,090
Bilateral	17 (13%)	8 (26,7%)	
Encapsulado			
No	113 (86,3%)	21 (70%)	0,032
Sí	18 (13,7%)	9 (30%)	
Subtipo histológico			
Clásico	61 (46,6%)	21 (70%)	0,225
Folicular	67 (51,1%)	9 (30%)	
Sólido	1 (0,8%)	0	
Oncocítico	1 (0,8%)	0	
Células Altas	1 (0,8%)	0	
Invasión capsular			
No	127 (96,9%)	27 (90%)	0,121
Sí	4 (3,1%)	3 (10%)	
Invasión extracapsular (T3)			
No	123 (93,9%)	20 (66,7%)	< 0,001
Sí	8 (6,1%)	10 (33,3%)	
Márgenes de resección			
No afectados	128 (97,7%)	26 (86,7%)	0,023
Afectados	3 (2,3%)	4 (13,3%)	
Metástasis ganglionares			
No	130 (99,2%)	16 (53,3%)	< 0,001
Sí	1 (0,8%)	14 (46,7%)	

4.2.1.4. Seguimiento.

Durante el seguimiento se detectó una recidiva en un paciente con diagnóstico clínico, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos (0 vs. 3,3%; $p=0,337$) (tabla 7).

Tabla 7. Seguimiento de los pacientes con MCPT según el tipo de diagnóstico del MCPT.

Variables de seguimiento	Diagnóstico incidental del MCPT (n=131)	Diagnóstico clínico del MCPT (n=30)	p
Supervivencia global (Estimación de la media \pm error típico (meses))	114,9 \pm 5,5	92,1 \pm 13	0,144
ILE (Estimación de la media \pm error típico (meses))	114,9 \pm 5,5	89,1 \pm 12,6	0,086
Persistencia	0	0	-
Recidiva	0	1 (3,3%)	0,337

En cuanto a la supervivencia global media e ILE medio no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 7) (figuras 37 y 38).

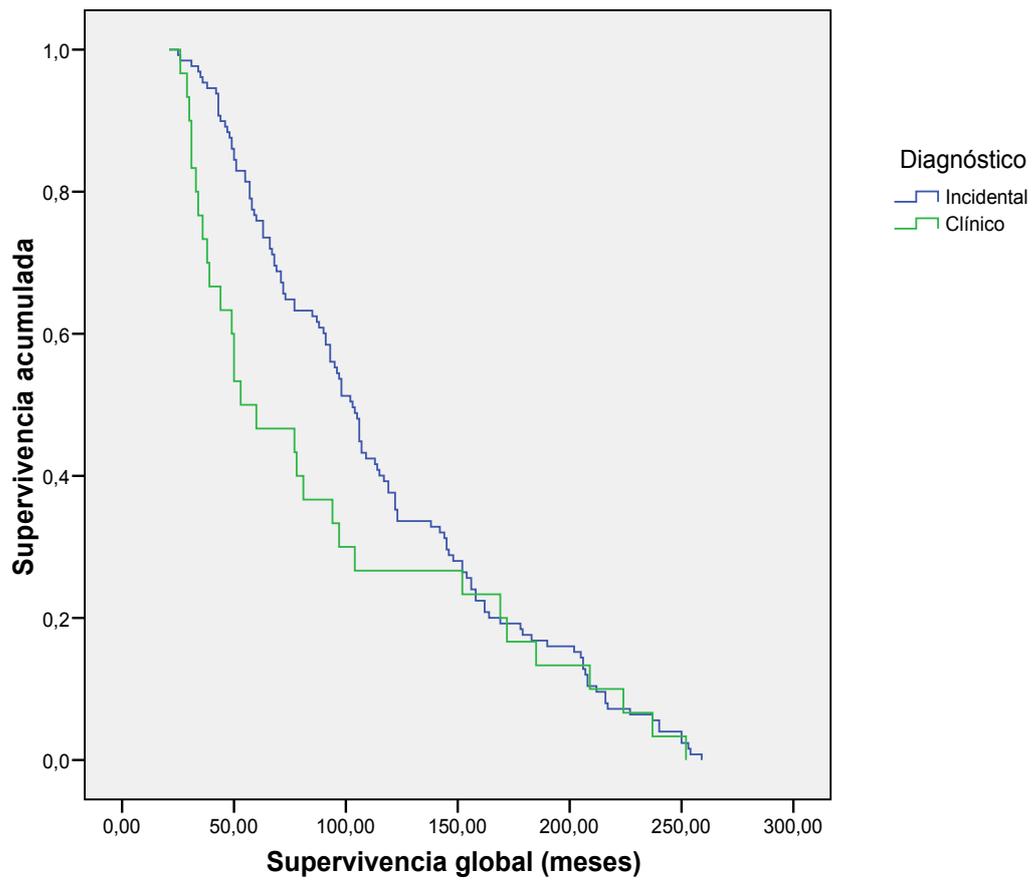


Figura 37. Supervivencia global según el tipo de diagnóstico.

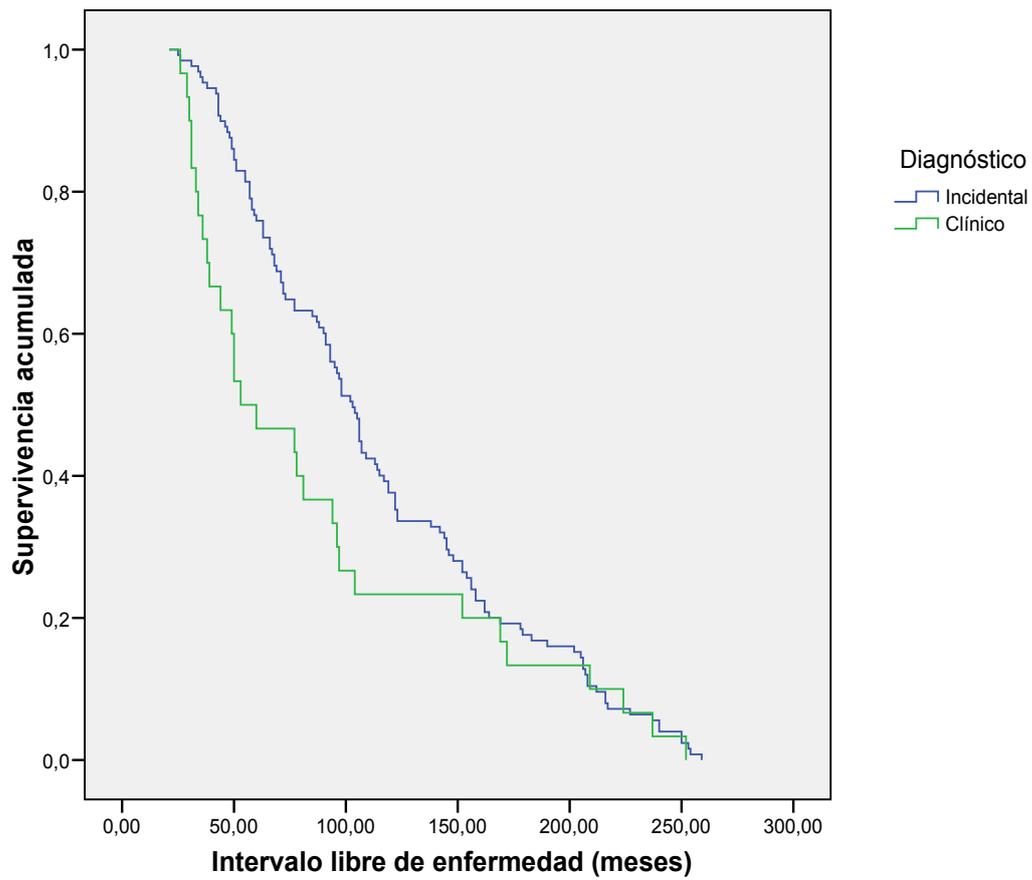


Figura 38. ILE según el tipo de diagnóstico.

4.2.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante (tabla 8), los factores de riesgo independientes asociados al diagnóstico clínico del MCPT fueron:

- **Hipotiroidismo.** Los pacientes con MCPT que presentaron hipotiroidismo tuvieron una probabilidad 5,2 veces mayor de ser diagnosticados clínicamente (odds ratio 5,245, IC 95% 1,295 – 21,235; $p = 0,020$).
- **Tamaño tumoral.** Los pacientes con MCPT cuyo tamaño fue ≥ 7 mm tuvieron una probabilidad 7,3 veces mayor de ser diagnosticados clínicamente (odds ratio 7,318, IC 95% 1,675 – 31,975; $p = 0,008$).
- **Adenopatías metastásicas.** Los pacientes con MCPT y presencia de adenopatías metastásicas tuvieron una probabilidad 221,6 veces mayor de ser diagnosticados clínicamente (odds ratio 221,699, IC 95% 17,995 – 2731,389; $p < 0,001$).

Tabla 8. Análisis multivariante de los factores asociados al diagnóstico clínico del MCPT.

Variables	Coefficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds Ratio (IC del 95%)	p
Antecedentes familiares				
No (n=156)			1	
Sí (n=5)	2,018	1,294	7,523 (0,596 - 95,014)	0,119
Hipotiroidismo				
No (n=143)			1	
Sí (n= 18)	1,657	0,713	5,245 (1,295 – 21,235)	0,020
Tumor ≥ 7 mm				
No (n= 105)			1	
Sí (n=56)	1,990	0,752	7,318 (1,675 – 31,975)	0,008
Encapsulación				
No (n=134)			1	
Sí (n= 27)	1,256	0,702	3,511 (0,888 – 13,888)	0,073
Multifocalidad				
No (n=117)			1	
Sí (n=44)	0,156	0,683	1,169 (0,307 – 4,455)	0,820
Invasión extracapsular T3				
No (n=143)			1	
Sí (n= 18)	1,205	1,010	3,335 (0,461 – 24,145)	0,233
Márgenes de resección				
No afectados (n=153)			1	
Afectados (n=7)	0,423	1,499	1,526 (0,081-28,830)	0,778
Adenopatías metastásicas				
No (n=146)			1	
Sí (n=15)	5,401	1,281	221,699 (17,995-2731,389)	< 0,001

4.3. Valoración del microcarcinoma papilar de tiroides localmente invasivo.

4.3.1. Análisis bivalente.

4.3.1.1. Variables sociopersonales y clínicas.

Los pacientes con MCPT e invasión extracapsular mínima (T3), en el análisis bivalente, tuvieron significativamente (tabla 9):

- Mayor edad media ($52,6 \pm 8,1$ vs. $45,4 \pm 13,5$ años; $p = 0,003$) y edad ≥ 45 años (77,8% vs. 52,4%; $p = 0,042$).

Tabla 9. Comparación de variables sociopersonales y clínicas en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3) del MCPT.

VARIABLES SOCIOPERSONALES, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS	MCPT sin invasión extracapsular (n=143)	MCPT con invasión extracapsular (n=18)	p
Edad < 45 años			
No	75 (52,4%)	14 (77,8%)	0,042
Sí	68 (47,6%)	4 (22,2%)	
Sexo			
Hombre	27 (18,9%)	4 (22,2%)	0,753
Mujer	116 (81,1%)	14 (77,8%)	
Antecedentes familiares			
No	138 (96,5%)	18 (100%)	1,000
Sí	5 (3,5%)	0	
IMC (kg/m²)	28,1 \pm 4,9	29,8 \pm 5,9	0,239
Función tiroidea			
Hipotiroidismo	16 (11,2%)	2 (11,1%)	0,399
Eutiroidismo	99 (69,2%)	15 (83,3%)	
Hipertiroidismo	28 (19,6%)	1 (5,6%)	
Analítica			
T4l (ng/dl)	1,44 \pm 0,89	1,49 \pm 0,86	0,856
TSH(uUI/ml)	1,54 \pm 1,45	1,93 \pm 0,90	0,344

4.3.1.2. Variables de tratamiento y estadiaje.

Los pacientes con MCPT e invasión extracapsular mínima (T3), en el análisis bivalente, tuvieron (tabla 10):

- Mayor frecuencia de vaciamentos ganglionares realizados (44,4% vs. 9,8%; p = 0,001).
- Mayor etapa tumoral III (77,8% vs. 2,8%; p < 0,001).
- Mayor ablación de restos tiroideos con I¹³¹ (100% vs. 23,1%; p < 0,001).

Tabla 10. Comparación de variables de tratamiento y estadiaje en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3) del MCPT.

Variables de tratamiento y estadiaje	MCPT sin invasión extracapsular (n=143)	MCPT con invasión extracapsular (n=18)	p
Intervención quirúrgica			
Lobectomía	11 (7,7%)	0	0,614
Tiroidectomía total	132 (92,3%)	18 (100%)	
Vaciamento ganglionar			
No	129 (90,2%)	10 (55,6%)	0,001
Sí	14 (9,8%)	8 (44,4%)	
Etapa			
I	139 (97,2%)	4 (22,2%)	< 0,001
III	4 (2,8%)	14 (77,8%)	
Ablación con I¹³¹			
No	110 (76,9%)	0	< 0,001
Sí	33 (23,1%)	18 (100%)	

4.3.1.3. Variables histopatológicas.

Los pacientes con MCPT e invasión extracapsular mínima (T3), en el análisis bivalente, tuvieron (tabla 11):

- Mayor tamaño tumoral medio ($7,9 \pm 2,3$ vs. $5 \pm 2,7$ mm; $p < 0,001$) y mayor frecuencia tamaño tumoral ≥ 8 mm (61,1% vs. 20,3%; $p = 0,001$).
- Mayor presencia de bilateralidad (44,4% vs. 11,9%; $p = 0,002$).
- Mayor presencia de adenopatías metastásicas (38,9% vs. 5,6%; $p < 0,001$).

Tabla 11. Comparación de variables histopatológicas en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3) del MCPT.

Variables histopatológicas	MCPT sin invasión extracapsular (n=143)	MCPT con invasión extracapsular (n=18)	p
Tamaño \geq 8 mm			
No	114 (79,7%)	7 (38,9%)	0,001
Sí	29 (20,3%)	11 (61,1%)	
Lateralidad			
Unilateral	126 (88,1%)	10 (55,6%)	0,002
Bilateral	17 (11,9%)	8 (44,4%)	
Focalidad			
Unifocal	107 (74,8%)	10 (55,6%)	0,097
Multifocal	36 (25,2%)	8 (44,4%)	
Encapsulado			
No	117 (81,8%)	17 (94,4%)	0,313
Sí	26 (18,2%)	1 (5,6%)	
Subtipo histológico			
Clásico	71 (49,7%)	11 (61,1%)	0,623
Folicular	69 (48,3%)	7 (38,9%)	
Sólido	1 (0,7%)	0	
Oncocítico	1 (0,7%)	0	
Células Altas	1 (0,7%)	0	
Adenopatías metastásicas			
No	135 (94,4%)	10 (61,1%)	< 0,001
Sí	8 (5,6%)	7 (38,9%)	

4.3.1.4. Seguimiento.

Respecto a la supervivencia global media e ILE medio, únicamente hubo diferencias en éste último, que fue significativamente menor en los pacientes con invasión extracapsular mínima (T3) ($p = 0,037$) (tabla 12).

Tabla 12. Seguimiento del MCPT en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3).

Variables de seguimiento	MCPT sin invasión extracapsular (n=143)	MCPT con invasión extracapsular (n=18)	p
Supervivencia global (Estimación de la media \pm error típico (meses))	113,1 \pm 5,6	91 \pm 11,7	0,085
ILE (Estimación de la media \pm error típico (meses))	113,1 \pm 5,6	86,1 \pm 10,3	0,037
Persistencia	0	0	-
Recidiva	0	1 (5,6%)	0,112

En las figuras 39 y 40 se observan los gráficos de supervivencia global e ILE entre ambos grupos respectivamente.

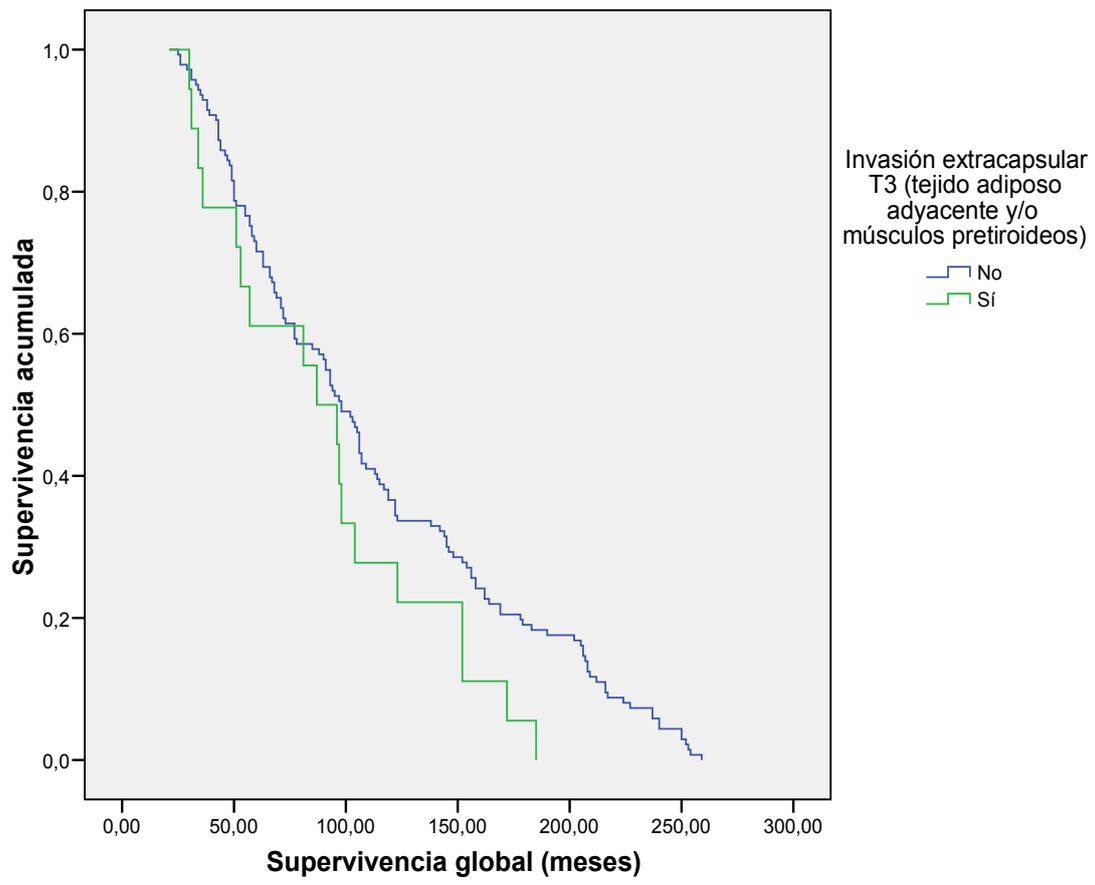


Figura 39. Supervivencia global en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3).

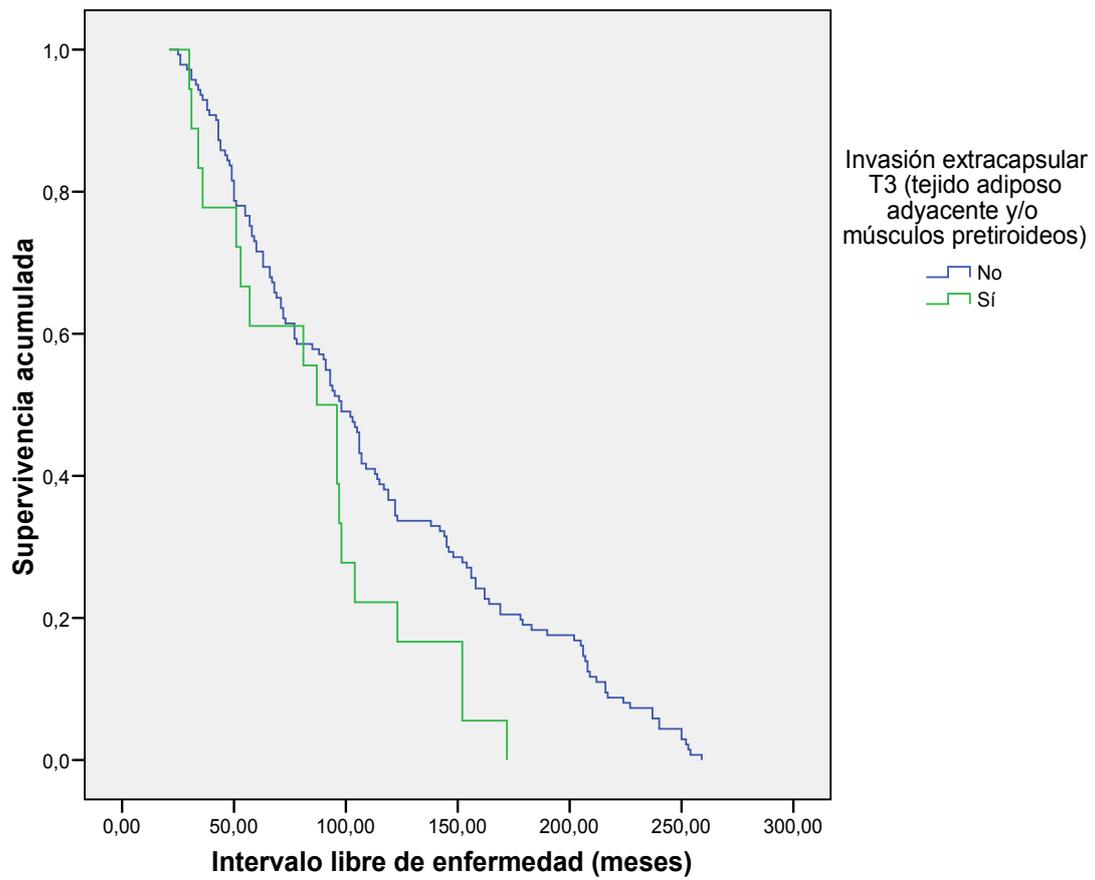


Figura 40. ILE en dependencia de la presencia o no de invasión extracapsular mínima (T3).

4.3.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante (tabla 13), los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de invasión extracapsular mínima (T3) fueron:

- **Edad.** Los pacientes con MCPT y edad ≥ 45 años tuvieron una probabilidad 4,3 veces mayor de presentar invasión extracapsular mínima (odds ratio 4,383, IC 95% 1,051 – 18,283; $p = 0,043$).
- **Tamaño tumoral.** Los pacientes con MCPT y tamaño tumoral ≥ 8 mm tuvieron una probabilidad 5,9 veces mayor de presentar invasión extracapsular mínima (odds ratio 5,913, IC 95% 1,795 – 19,481; $p = 0,003$).
- **Bilateralidad del tumor.** Los pacientes con MCPT bilateral tuvieron una probabilidad 4,4 veces mayor de presentar invasión extracapsular mínima (odds ratio 4,430, IC 95% 1,294 – 15,173; $p = 0,018$).
- **Adenopatías metastásicas.** Los pacientes con MCPT y adenopatías metastásicas tuvieron una probabilidad 12,5 veces mayor de presentar invasión extracapsular mínima (odds ratio 12,588, IC 95% 2,919 – 54,280; $p = 0,001$).

Tabla 13. Análisis multivariante de los factores asociados a la invasión extracapsular mínima (T3) del MCPT.

Variab les	C oeficiente de regresión (β)	E rror estándar	O dds Ratio (IC del 95%)	p
Edad \geq 45 años			1	
No (n=72)				
Sí (n=89)	1,478	0,729	4,383 (1,051-18,283)	0,043
Tamaño \geq 8 mm			1	
No (n=121)				
Sí (n= 40)	1,777	0,608	5,913 (1,795-19,481)	0,003
Bilateralidad			1	
No (n=136)				
Sí (n= 25)	1,489	0,628	4,430 (1,294-15,173)	0,018
Metástasis ganglionares			1	
No (n=146)				
Sí (n=15)	2,533	0,746	12,588 (2,919-54,280)	0,001

4.4. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas.

4.4.1. Análisis global.

4.4.1.1. Análisis bivariante.

4.4.1.1.1. Variables sociopersonales y clínicas.

No existieron diferencias respecto a edad, sexo, antecedentes familiares, IMC, función tiroidea y valores analíticos de TSH y T4l en los pacientes sin y con adenopatías metastásicas (tabla 14).

Tabla 14. Comparación de variables sociopersonales y clínicas del MCPT según la presencia o no de adenopatías metastásicas.

Variab sociopersonales y clínicas	MCPT sin adenopatías metastásicas (n=146)	MCPT con adenopatías metastásicas (n=15)	p
Edad (años)	46,1 ± 13,2	47 ± 13,2	0,818
Sexo:			
Hombre	27 (18,5%)	4 (26,7%)	0,492
Mujer	119 (81,5%)	11 (73,3%)	
Antecedentes familiares			
No	142 (97,3%)	14 (93,3%)	0,391
Sí	4 (2,7%)	1 (6,7%)	
IMC (kg/m2)	28,1 ± 4,8	29,9 ± 6,6	0,263
Función tiroidea:			
Eutiroidismo	68,5% (n=100)	93,3% (n=14)	0,107
Hipotiroidismo	11,6% (n=17)	6,7% (n=1)	
Hipertiroidismo	19,9% (n=29)	0% (n=0)	
Analítica			
T4l (ng/dl)	1,4 ± 0,8	1,4 ± 1	0,904
TSH(uUI/ml)	1,5 ± 1,4	1,6 ± 0,7	0,938

4.4.1.1.2. Variables histopatológicas.

Los pacientes con MCPT y adenopatías metastásicas, en el análisis bivalente, tuvieron (tabla 15):

- Mayor tamaño tumoral medio ($7 \pm 2,3$ mm vs. $5,1 \pm 2,8$ mm; $p = 0,015$) y mayor frecuencia de tamaño tumoral ≥ 7 mm (60% vs. 32,2%; $p = 0,031$).
- Mayor presencia de multifocalidad (60% vs. 24%; $p=0,005$).
- Mayor presencia de bilateralidad (40% vs. 13%; $p = 0,015$).
- Mayor presencia de invasión extracapsular mínima (T3) (46,7% vs. 7,5%; $p < 0,001$).
- Mayor presencia de márgenes de resección afectados (20% vs. 2,7%; $p = 0,018$).

Tabla 15. Comparación de variables histopatológicas del MCPT según la presencia o no de adenopatías metastásicas.

Variables histopatológicas	MCPT sin adenopatías metastásicas (n=146)	MCPT con adenopatías metastásicas (n=15)	p
Tamaño ≥ 7 mm			
No	99 (67,8%)	6 (40%)	0,031
Sí	47 (32,2%)	9 (60%)	
Focalidad			
Unifocal	111 (76%)	6 (40%)	0,005
Multifocal	35 (24%)	9 (60%)	
Lateralidad			
Unilateral	127 (87%)	9 (60%)	0,015
Bilateral	19 (13%)	6 (40%)	
Encapsulado			
No	120 (82,2%)	14 (93,3%)	0,470
Sí	26 (17,8%)	1 (6,7%)	
Subtipo histológico			
Clásico	72 (49,3%)	10 (66,7%)	0,467
Folicular	71 (48,6%)	5 (33,3%)	
Sólido	1 (0,7%)	0	
Oncocítico	1 (0,7%)	0	
Células Altas	1 (0,7%)	0	
Invasión capsular			
No	139 (95,8%)	15 (100%)	1,000
Sí	7 (4,8%)	0	
Invasión extracapsular T3			
No	135 (92,5%)	8 (53,3%)	<0,001
Sí	11 (7,5%)	7 (46,7%)	
Márgenes de resección			
No afectados	142 (97,3%)	12 (80%)	0,018
Afectados	4 (2,7%)	3 (20%)	

4.4.1.1.3. Seguimiento.

En cuanto a la supervivencia global media e ILE medio no hubo diferencias entre ambos grupos (tabla 16) (figuras 41 y 42).

Tabla 16. Seguimiento del MCPT según la presencia o no de adenopatías metastásicas.

Variables de seguimiento	MCPT sin adenopatías metastásicas (n=146)	MCPT con adenopatías metastásicas (n=15)	p
Supervivencia global (Estimación de la media \pm error típico (meses))	109,7 \pm 5,3	118,7 \pm 20,3	0,577
ILE (Estimación de la media \pm error típico (meses))	109,7 \pm 5,3	112,8 \pm 19,8	0,764
Persistencia	0	0	-
Recidiva	0	1 (6,7%)	0,093

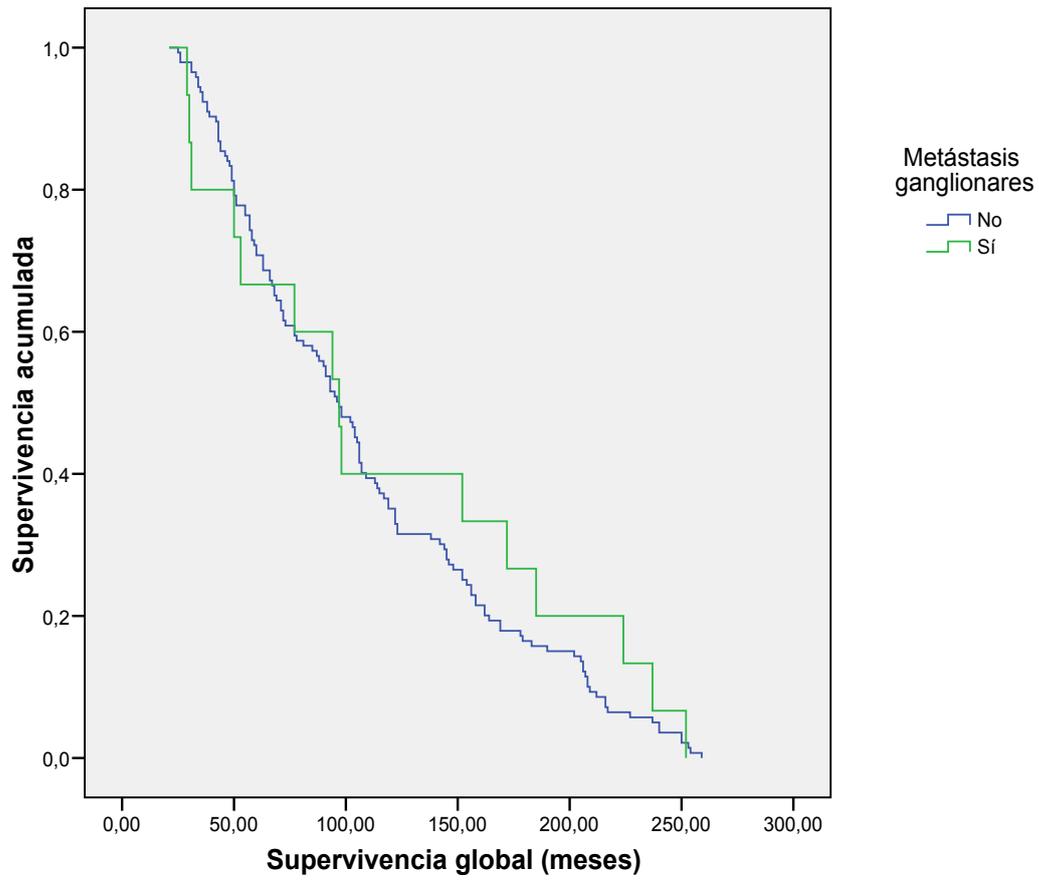


Figura 41. Supervivencia global según la presencia de adenopatías metastásicas.

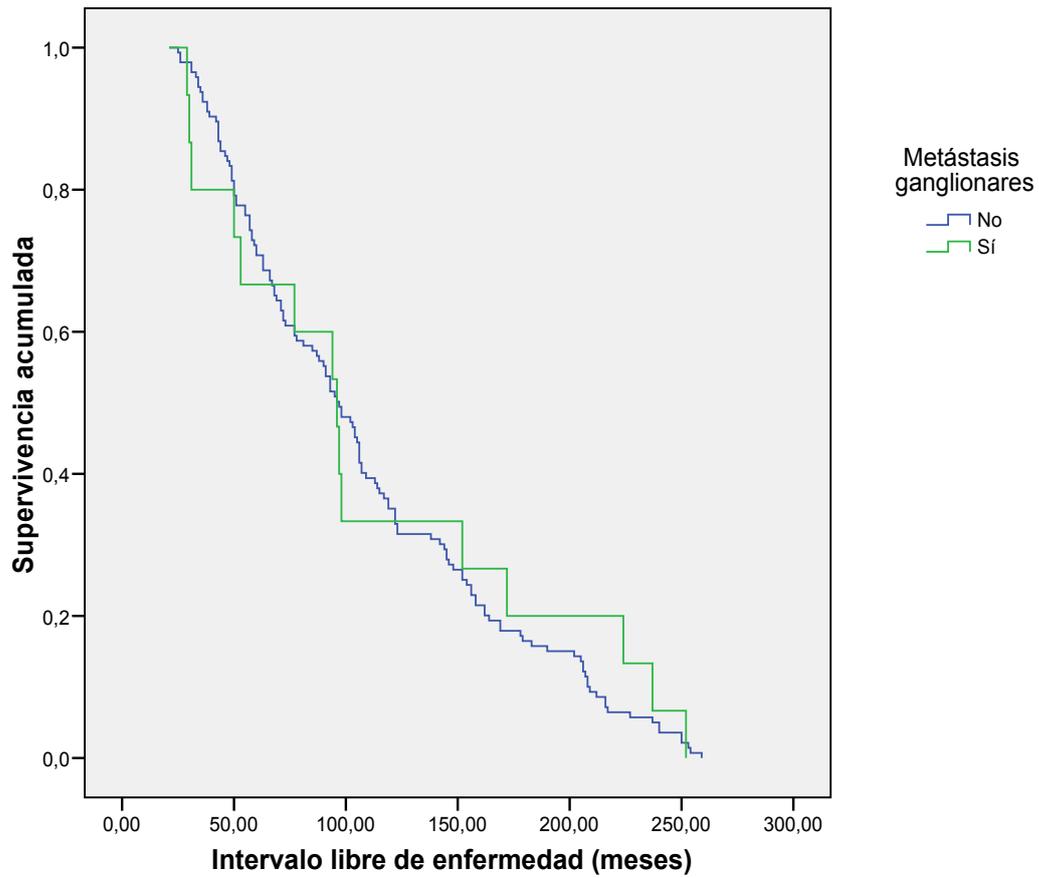


Figura 42. ILE según la presencia de adenopatías metastásicas.

4.4.1.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante (tabla 17), los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas fueron:

- **Multifocalidad.** Los pacientes con MCPT multifocal tuvieron una probabilidad 5,2 veces mayor de presentar adenopatías metastásicas (odds ratio 5,284, IC 95% 1,056 – 26,443; p = 0,043).
- **Invasión extracapsular mínima (T3).** Los pacientes con MCPT e invasión extracapsular mínima tuvieron una probabilidad 7,6 veces mayor de presentar adenopatías metastásicas (odds ratio 7,687, IC 95% 1,405 – 42,050; p = 0,019).

Tabla 17. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de adenopatías metastásicas.

Variables	Coefficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds Ratio (IC del 95%)	p
Tumor ≥ 7 mm				
No (n=105)			1	
Sí (n=56)	0,480	0,643	1,616 (0,458-5,705)	0,456
Multifocalidad				
No (n=117)			1	
Sí (n=44)	1,665	0,822	5,284 (1,056-26,443)	0,043
Bilateralidad				
No (n=136)			1	
Sí (n= 25)	0,468	0,928	1,579 (0,259-9,845)	0,614
Invasión extracapsular mínima (T3)				
No (n=143)			1	
Sí (n=18)	2,040	0,867	7,687 (1,405-42,050)	0,019
Márgenes de resección				
No afectados (n=154)			1	
Afectados (n=7)	0,444	1,051	1,559 (0,199-12,219)	0,673

4.4.2. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas centrales .

4.4.2.1. Análisis bivalente.

Los pacientes con MCPT y adenopatías metastásicas centrales, en el análisis bivalente, tuvieron (tabla 18):

- Mayor tamaño tumoral medio ($7,4 \pm 2,5$ vs. $5,2 \pm 2,5$ mm; $p = 0,012$) y mayor frecuencia de tamaño tumoral ≥ 8 mm (54,5% vs. 22,7%; $p = 0,028$).
- Mayor presencia de invasión extracapsular (T3) (63,9% vs. 7,3%; $p < 0,001$).
- Mayor presencia de márgenes de resección afectados (27,3% vs. 2,7%; $p = 0,007$).
- Mayor frecuencia de adenopatías metastásicas laterales (27,3% vs. 2,7%; $p = 0,007$).

Tabla 18. Comparación de variables histopatológicas del MCPT según la presencia o no de adenopatías metastásicas centrales.

Variab les histopatológicas	MCPT sin adenopatías metastásicas centrales (n=150)	MCPT con adenopatías metastásicas centrales (n=11)	p
Tamaño ≥ 8 mm			
No	116 (77,3%)	5 (45,5%)	0,028
Sí	34 (22,7%)	6 (54,5%)	
Focalidad			
Unifocal	112 (74,7%)	5 (45,5%)	0,072
Multifocal	38 (25,3%)	6 (54,5%)	
Lateralidad			
Unilateral	129 (86%)	7 (63,6%)	0,070
Bilateral	21 (14%)	4 (36,4%)	
Encapsulado			
No	124 (82,7%)	10 (90,9%)	0,692
Sí	26 (17,3%)	1 (9,1%)	
Subtipo histológico			
Clásico	74 (49,3%)	8 (72,7%)	0,365
Folicular	73 (48,6%)	3 (27,3%)	
Sólido	1 (0,7%)	0	
Oncocítico	1 (0,7%)	0	
Células Altas	1 (0,7%)	0	
Invasión extracapsular mínima (T3)			
No	139 (92,7%)	4 (36,1%)	< 0,001
Sí	11 (7,3%)	7 (63,9%)	
Márgen de resección			
No afectados	146 (97,3%)	8 (72,7%)	0,007
Afectados	4 (2,7%)	3 (27,3%)	
Adenopatías metastásicas laterales			
No	146 (97,3%)	8 (72,7%)	0,007
Sí	4 (2,7%)	3 (27,3%)	

4.4.2.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas centrales fueron (tabla 19):

- **Invasión extracapsular mínima (T3).** Los pacientes con MCPT e invasión extracapsular mínima tuvieron una probabilidad 18,2 veces mayor de presentar adenopatías metastásicas centrales (odds ratio 18,276, IC 95% 2,505 – 105,770; p = 0,003).
- **Adenopatías metastásicas laterales.** Los pacientes con MCPT y adenopatías metastásicas laterales tuvieron una probabilidad 20,4 veces mayor de presentar adenopatías metastásicas centrales (odds ratio 20,451, IC 95% 2,526 – 165,568; p = 0,005).

Tabla 19. Análisis multivariante de los factores asociados a la presencia de adenopatías metastásicas centrales del MCPT.

VARIABLES	Coefficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds Ratio (IC del 95%)	p
Tumor \geq 8 mm				
No (n=121)			1	
Sí (n= 40)	1,078	0,867	2,938 (0,537-16,070)	0,214
Invasión extracapsular Mínima (T3)				
No (n=143)			1	
Sí (n= 18)	2,790	0,955	16,276 (2,505-105,770)	0,003
Márgenes de resección				
No afectados (n=154)			1	
Afectados (n=7)	0,012	1,192	1,012 (0,098-10,478)	0,992
Adenopatías metastásicas laterales				
No (n=154)			1	
Sí (n=7)	3,018	1,067	20,451 (2,526,165,568)	0,005

4.4.3. Valoración del microcarcinoma papilar con adenopatías metastásicas laterales .

4.4.3.1. Análisis bivalente.

Los pacientes con MCPT y adenopatías metastásicas laterales, en el análisis bivalente, tuvieron (tabla 20):

- Mayor frecuencia de multifocalidad (85,7% vs. 24,7%; $p = 0,002$).
- Mayor frecuencia de bilateralidad (57,1% vs. 13,6%; $p = 0,012$).
- Mayor frecuencia de márgenes de resección afectados (28,6% vs. 3,2%; $p = 0,031$).
- Mayor frecuencia de adenopatías metastásicas centrales (42,9% vs. 5,2%; $p = 0,007$).

Tabla 20. Comparación de variables histopatológicas del MCPT según la presencia o no de adenopatías metastásicas laterales.

Variables histopatológicas	MCPT sin adenopatías metastásicas laterales (n=154)	MCPT con adenopatías metastásicas laterales (n=7)	p
Tamaño del tumor (mm)	5,3 ± 2,9	6,2 ± 2,2	0,376
Focalidad			
Unifocal	116 (75,3%)	1 (14,3%)	0,002
Multifocal	38 (24,7%)	6 (85,7%)	
Lateralidad			
Unilateral	133 (86,4%)	3 (42,9%)	0,012
Bilateral	21 (13,6%)	4 (57,1%)	
Encapsulado			
No	127 (82,5%)	7 (100%)	0,602
Sí	27 (17,5%)	0	
Subtipo histológico			
Clásico	79 (51,4%)	3 (42,9%)	0,748
Folicular	72 (46,8)	4 (57,1%)	
Sólido	1 (0,6%)	0	
Oncocítico	1 (0,6%)	0	
Células Altas	1 (0,6%)	0	
Invasión extracapsular mínima (T3)			
No	138 (89,6%)	5 (71,4%)	0,177
Sí	16 (10,4%)	2 (28,6%)	
Márgenes de resección			
No afectados	149 (96,8%)	5 (71,4%)	0,031
Afectados	5 (3,2%)	2 (28,6%)	
Adenopatías metastásicas centrales			
No	146 (94,8%)	4 (57,1%)	0,007
Sí	8 (5,2%)	3 (42,9%)	

4.4.3.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante (tabla 21), el único factor de riesgo independiente asociado a la presencia de adenopatías metastásicas laterales fue:

- **Multifocalidad.** Los pacientes con MCPT multifocal tuvieron una probabilidad 14,7 veces mayor de presentar adenopatías metastásicas laterales (odds ratio 14,789, IC 95% 1,135 – 192,634; p = 0,040).

Tabla 21. Análisis multivariante de los factores asociados a la presencia de adenopatías metastásicas laterales del MCPT.

Variables	Coefficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds Ratio (IC del 95%)	p
Multifocalidad				
No (n=117)			1	
Sí (n= 44)	2,694	1,310	14,789 (1,135-192,634)	0,040
Bilateralidad				
No (n=136)			1	
Sí (n= 25)	0,001	1,042	1,001 (0,130-7,709)	1,000
Márgenes de resección				
No afectados (n=154)			1	
Afectados (n=7)	1,689	1,326	5,416 (0,402-72,883)	0,203
Adenopatías metastásicas centrales				
No (n= 150)			1	
Sí (n=11)	1,700	1,023	5,474 (0,736-40,682)	0,097

5. DISCUSIÓN

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

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

5.1. RECIDIVAS, SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD DEL MICROCARCINOMA PAPILAR.

Las recurrencias del MCPT varían según los estudios documentados en la literatura científica, oscilando entre un 0,4-19%, con una media de seguimiento de 3-17,2 años y una mediana de seguimiento de 2-16 años. Esta variabilidad, depende de los criterios que se establezcan para definirlos ^(165, 227, 251, 335-368). Entre los factores de riesgo independientes para el desarrollo de recurrencias del MCPT descritos en la literatura destacan: el diagnóstico clínico, el sexo masculino, la edad < 45 años, el tamaño > 5-8 mm según las series, la suma de diámetros de los focos tumorales > 1cm, la ausencia de cápsula tumoral, la multifocalidad, la bilateralidad, la invasión capsular, la invasión extracapsular, la presencia de adenopatías metastásicas, el número de adenopatías metastásicas ≥ 4 , la ratio de adenopatías metastásicas (ganglios metastásicos/total de ganglios aislados) > 0,44, la ausencia de enfermedades tiroideas autoinmunes (ausencia de enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), el patrón histológico sólido, el aumento de Tg estimulada, la ausencia de terapia metabólica con I^{131} y la mayor duración del seguimiento (tabla 22) ^(165, 227, 251, 335-342, 346-368).

En el estudio que se presenta en esta tesis, no se han podido analizar los factores asociados a la recurrencia del MCPT, debido a la presencia de un único caso de recidiva, que supuso el 0,6% de los casos durante un seguimiento medio de 9 años. La baja tasa de recurrencias la atribuimos al alto porcentaje de pacientes con MCPT y diagnóstico incidental (81,4%), que como se ha visto, tiene un comportamiento indolente y menos agresivo que el MCPT diagnosticado clínicamente, así como al tratamiento más agresivo de los pacientes con MCPT diagnosticado clínicamente, que al presentar mayor frecuencia de invasión extracapsular y/o con adenopatías metastásicas, se han realizado significativamente más vaciamientos ganglionares y se ha administrado I^{131} con más frecuencia.

Tabla 22. Recurrencias del MCPT documentadas en la literatura científica.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Recurrencia n (%)	Factores de recurrencia (análisis multivariante)
Jeon MJ, 2017, retrospectivo ⁽²²⁷⁾	6217	88 (1,4%)	- Sexo masculino. - Multifocalidad.
Xue S, 2017, retrospectivo ⁽²⁵¹⁾	97	17 (17,5%)	- Sexo masculino. - Suma de diámetros de los focos tumorales > 1 cm.
Choi SY, 2016, retrospectivo ⁽³⁶⁷⁾	573	15 (2,6%)	- Multifocalidad. - Ratio de adenopatías metastásicas (adenopatías metastásicas/total de ganglios aislados) > 0,44 en el compartimento central. - Incremento de tiroglobulina estimulada.
Gschwandter E, 2016, retrospectivo ⁽³⁴⁶⁾	1391	5 (0,4%)	- Edad joven. - Diagnóstico no incidental. - Localización subcapsular. - Incremento del tamaño sumando todos los microcarcinomas. - Adenopatías metastásicas al diagnóstico.
Usluogullari CA, 2015, retrospectivo ⁽³⁴¹⁾	248	10 (4%)	- Adenopatías metastásicas.
Cho SY, 2015, retrospectivo ⁽³⁴⁷⁾	336	16 (4,8%)	- Número de adenopatías metastásicas ≥ 3 . - Focos metastáticos $\geq 0,2$ cm. - Presencia de desmoplasia.
Kim KJ, 2015, retrospectivo ⁽³⁴⁸⁾	1661	36 (2,1%)	- Adenopatías metastásicas centrales.
Pisanu A, 2015, retrospectivo ⁽³⁴⁰⁾	219	4 (1,82%)	- Invasión extracapsular.
Kim WY, 2014, retrospectivo ⁽³³⁶⁾	325	4 (1,2%)	- Invasión extracapsular.
Ardito G, 2014, retrospectivo ⁽³⁴⁹⁾	149	28 (18,8%)	- Multifocalidad. - Ausencia de cápsula tumoral. - Patrón sólido. - Invasión extracapsular.

Tabla 22 (continuación). Recurrencias del MCPT documentadas en la literatura científica.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Recurrencia n (%)	Factores de recurrencia (análisis multivariante)
Lee J, 2014, retrospectivo ⁽³⁵⁰⁾	2018	41 (2%)	- Adenopatías metastásicas. - Adenopatías metastásicas centrales ≥ 4 en pacientes sin adenopatías laterales.
Vasileiadis I, 2014, retrospectivo ⁽¹⁶⁵⁾	339	5 (1,5%)	- Adenopatías al diagnóstico.
Pedrazzini L, 2013, retrospectivo ⁽³⁵¹⁾	231	15 (6,5%)	- Edad < 45 años. - Adenopatías metastásicas al diagnóstico.
Ardito G, 2013, retrospectivo ⁽³⁵²⁾	149	28 (19%)	- Multifocalidad. - Ausencia de cápsula tumoral. - Patrón sólido. - Invasión extracapsular.
Riss JC, 2012, retrospectivo ⁽³⁴²⁾	160	10 (6,25%)	- Tamaño > 5 mm.
Mantinan B, 2012, retrospectivo ⁽³⁵³⁾	91	8 (8,8%)	- Multifocalidad.
Buffet C, 2012, retrospectivo ⁽³⁵⁴⁾	1669	68 (4,1%)	- Sexo masculino. - Multifocalidad. - Adenopatías metastásicas.
Cho JK, 2012, retrospectivo ⁽³⁵⁵⁾	527	17 (3,2%) En < 45 años: 2% En > 45 años: 4%	- En < 45 años: sexo masculino, multifocalidad. - En > 45 años: multifocalidad, adenopatías metastásicas.
Kuo SF, 2011, retrospectivo ⁽³⁵⁶⁾	325	10/61 (16,4%) multifocales	- Tamaño ≥ 7 mm. - Estadio tumoral avanzado.
Moon HJ, 2011, retrospectivo ⁽³³⁷⁾	288	12 (4,2%)	- No se evidenciaron.
Lombardi CP, 2010, retrospectivo ⁽³³⁵⁾	933	9/287 (3,1%)	- Duración del seguimiento. - Número de adenopatías extirpadas en la primera intervención.
Giordano D, 2009, retrospectivo ⁽³⁵⁷⁾	97	9 (9%)	- Bilateralidad. - Invasión capsular.

Tabla 22 (continuación). Recurrencias del MCPT documentadas en la literatura científica.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Recurrencia n (%)	Factores de recurrencia (análisis multivariante)
Pisanu A, 2009, retrospectivo ⁽³⁶⁸⁾	149	3 (2%)	- Adenopatías metastásicas al diagnóstico.
Mercante G, 2009, retrospectivo ⁽³⁵⁸⁾	445	17 (3,8%)	- Invasión extracapsular. - Adenopatías metastásicas al diagnóstico.
Roti E, 2008, meta-análisis de 17 artículos ⁽³⁵⁹⁾	-	-	- Edad < 45 años. - Diagnóstico clínico. - Multifocalidad. - Adenopatías metastásicas al diagnóstico.
Hay ID, 2008, retrospectivo ⁽³⁶⁰⁾	900	A los 20 años: 6% A los 40 años: 8%	- No análisis multivariante. - Análisis univariante: - Multifocalidad. - Adenopatías metastásicas.
Kim TY, 2008, retrospectivo ⁽³⁶¹⁾	293	14 (5%)	- Sexo masculino. - Adenopatías metastásicas.
Besic N, 2008, retrospectivo ⁽³⁶²⁾	228	7 (3%)	- Tamaño ≥ 7 mm. - Adenopatías metastásicas.
Noguchi S, 2008, retrospectivo ⁽³⁶³⁾	2070	73 (3,5%)	- Tamaño ≥ 6 mm. - Adenopatías con macrometástasis. - Adhesión al esófago. - Sin acompañamiento de enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto).
Pelizzo MR, 2006, retrospectivo ⁽³⁶⁴⁾	403	24 (5,9%)	- No se evidenciaron.
Roti E, 2006, retrospectivo ⁽³³⁸⁾	243	4 (1,6%)	- Tumor ≥ 8 mm.
Chow SM, 2003, retrospectivo ⁽³⁶⁵⁾	203	12 (5,9%)	- Multifocalidad. - Adenopatías metastásicas. - No recibir I ¹³¹ .

Tabla 22 (continuación). Recurrencias del MCPT documentadas en la literatura científica.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Recurrencia n (%)	Factores de recurrencia (análisis multivariante)
Sugitani I, 1999, retrospectivo ⁽³³⁹⁾	178	13 (7,3%)	- No análisis multivariante. - Análisis univariante: diagnóstico clínico, adenopatías clínicas, número de adenopatías, mayor grado de esclerosis, afectación del nervio recurrente.
Hay ID, 1992, retrospectivo ⁽³⁶⁶⁾	535	6% a los 20 años	- No análisis multivariante. - Análisis univariante: adenopatías metastásicas, realización de lobectomía.

El MCPT, incluso teniendo factores de agresividad, como son el diagnóstico clínico, la invasión extracapsular y la presencia de adenopatías metastásicas, tiene un excelente pronóstico a largo plazo. Cuando se compara la supervivencia global y el ILE entre los pacientes con diagnóstico incidental y clínico, así como en los pacientes sin y con adenopatías metastásicas, se observa que no existieron diferencias significativas entre los grupos, pero hay que tener en cuenta que los pacientes con diagnóstico clínico así como los que tienen adenopatías metastásicas, tienen significativamente mayor frecuencia de tratamientos más agresivos realizados, es decir, mayor frecuencia de vaciamientos ganglionares cervicales y mayor frecuencia de ablación de restos tiroideos con I¹³¹. Pero cuando se compara la supervivencia global y el ILE en los pacientes sin y con invasión extracapsular mínima T3, se aprecia que aunque los pacientes con invasión extracapsular casi tienen una supervivencia global significativamente menor, sí tienen un ILE significativamente menor. Esto se explica porque casi el 89% de los pacientes con invasión extracapsular mínima (T3) fueron intervenidos a partir de 2005, por lo tanto, tienen un menor tiempo de seguimiento.

Respecto a la mortalidad asociada con el MCPT, se ha documentado un cifra de 0-2,2% según las series ^(352, 353, 357, 360, 365). Si se analiza la mortalidad según el tipo de diagnóstico, en los pacientes con diagnóstico incidental representa el 0-2,4% y en los pacientes con diagnóstico clínico el 0-13% ^(338, 339, 369-374). En esta tesis, ningún paciente falleció debido a la enfermedad durante el seguimiento, lo que pone de manifiesto el buen pronóstico del MCPT a largo plazo.

5.2. MICROCARCINOMA PAPILAR CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

El MCPT con diagnóstico incidental representa el 1,3-21,6% del total de tiroidectomías realizadas por enfermedad presumiblemente benigna según las series publicadas ^(16, 60, 61, 375). Así pues, en esta tesis, el MCPT de diagnóstico incidental representó más del 80% de los casos, la mayoría identificados en el análisis histopatológico tras la realización de una lobectomía o una tiroidectomía total por patología tiroidea presumiblemente benigna.

En la tabla 16 ^(165, 335-339, 369-374, 368, 376), se resumen los principales estudios documentados en la literatura científica en la que se compara el MCPT de diagnóstico incidental con el de diagnóstico clínico.

En esta tesis, a pesar de que el MCPT de diagnóstico clínico tuvo mayor frecuencia de antecedentes familiares de CPT, mayor frecuencia de hipotiroidismo, mayor tamaño tumoral, mayor presencia de cápsula tumoral, mayor frecuencia de multifocalidad, mayor presencia de invasión extracapsular, mayor frecuencia de márgenes de resección afectados y mayor frecuencia de adenopatías metastásicas, únicamente la presencia de hipotiroidismo, el tamaño tumoral ≥ 7 mm y la presencia de adenopatías metastásicas fueron factores de riesgo independientes asociados al diagnóstico clínico del MCPT.

En cuanto al hipotiroidismo se refiere, se puede pensar que fue un factor asociado al diagnóstico clínico del MCPT debido a que el 71,4% de los pacientes con hipotiroidismo presentaron una tiroiditis linfocítica crónica autoinmune de Hashimoto, patología en la cual se realizaron más ecografías cervicales durante el seguimiento de la misma, y de este modo fue más fácil realizar un diagnóstico clínico del MCPT.

Respecto al tamaño tumoral del MCPT, en concordancia con la mayoría de estudios publicados en la literatura científica ^(165, 368-373), el mayor tamaño tumoral se asoció al diagnóstico clínico del MCPT. Este hecho podría explicarse porque cuando el MCPT es de mayor tamaño, permite que sea detectado clínicamente con más facilidad,

ya sea a la palpación si es superficial o mediante ecografía. Por el contrario, existen otros estudios ^(338, 374), donde no existen diferencias entre el tamaño tumoral y el tipo de diagnóstico.

Por otro lado, el diagnóstico clínico del MCPT se ha asociado con la presencia de invasión extracapsular en algunos estudios publicados en la literatura ^(335, 370, 373), pero en esta tesis no se ha evidenciado dicha asociación en el análisis multivariante, tal y como muestran otros estudios ^(338, 368, 374, 376).

La presencia de adenopatías metastásicas, del mismo modo que en la mayoría de artículos publicados ^(165, 368-371, 373, 374, 376), se asoció al diagnóstico clínico del MCPT. En esta tesis, el estudio de adenopatías metastásicas permitió diagnosticar el MCPT hasta en el 26% de los casos donde el MCPT se diagnosticó clínicamente. En cambio, existen otros estudios ⁽³³⁸⁾, donde no existen diferencias entre la presencia de adenopatías metastásicas y el tipo de diagnóstico.

En la literatura científica, respecto al MCPT con diagnóstico clínico, también se ha asociado una mayor presencia de multifocalidad ^(165, 369, 372, 373) y un mayor número de recurrencias ^(339, 369, 372-374). En esta tesis, por el contrario, no se ha evidenciado asociación en el análisis multivariante entre la multifocalidad, las recurrencias y el tipo de diagnóstico.

Tabla 23. Diferencias entre el MCPT con diagnóstico incidental y clínico documentadas en la literatura.

Estudio, año y tipo	N		Edad media (años)		Sexo (varones) (%)		Tamaño medio (mm)		Multifocal (%)		Invasión extracapsular (%)		Adenopatías metastásicas (%)		Recurrencia (%)	
	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Mehanna H ⁽³⁶⁹⁾ , 2014, meta-análisis	854	2669	47,2	49,2	13,9	14,6	4,6	6,9 ^(*)	18,5	29,7 ^(*)	-	-	2,6	30 ^(*)	0	7,9 ^(*)
Vasileiadis I ⁽¹⁶⁵⁾ , 2014, retrospectivo	258	81	50,8	49,8	16,3	23,5	3,1	6,6 ^(*)	29,5	55,5 ^(*)	-	-	4,7	33,3 ^(*)	0,3	4,9
Elliot MS ⁽³⁷⁰⁾ , 2013, retrospectivo	116	112	25 ^(B)	42 ^(B) (*)	20,7	15,2 (**)	2,4	7 ^(*)	22,2	35,4 (**)	2,5	12,5 (*)	0	17,8 (*)	-	-
Dunki-Jacobs E ⁽³⁷⁶⁾ , 2012, retrospectivo	55	40	-	-	-	-	-	-	32,1	35 ^(**)	3,6	12,5 (**)	5,5	30 ^(*)	-	-
Xu YN ⁽³⁷¹⁾ , 2010, retrospectivo	54	123	49,6	44,4 (*)	20,3	12,2 (**)	3	7 ^(*)	7,4	7,3 (**)	-	-	0	26 ^(*)	0	0,8 (**)
Pisanu A ⁽³⁶⁸⁾ , 2009, retrospectivo	73	76	52,5	49,5 (**)	20,5	10,5 (**)	4,2	7,5 ^(*)	32,9	47,3 (**)	1,4	7,8 (**)	AC: 1,4 AL: 0	AC: 13,1 ^(*) AL: 21 ^(*)	0	3,9 (**)
Lin JD ⁽³⁷²⁾ , 2008, retrospectivo	126	209	42,3	43,4 (**)	9,5	4,4 ^(*)	4	6 ^(*)	9,5	24,9 (*)	-	-	-	-	1,6	9,6 ^(*)
Lo CY ⁽³⁷³⁾ , 2006, retrospectivo	75	110	48	45 ^(**)	16	22,7 (**)	4,5	7,3 ^(*)	12	32 ^(*)	0	17,6 (*)	0	39 ^(*)	0	11,8 (*)
Roti E ⁽³³⁸⁾ , 2006, retrospectivo	52	191	62 ^(D)	71 ^(D) (**)	12	21 ^(**)	5	5 ^(**)	19	36 ^(**)	15	18 ^(**)	4	16 ^(**)	-	-
Ortiz S ⁽³⁷⁴⁾ , 2003, retrospectivo	53	30	67,9 (F)	80 ^(F) (**)	13,2	20 ^(**)	4	7 ^(**)	32	50 ^(**)	0	3,3 (**)	0	53 ^(*)	0	23 ^(*)
Sugitani I ⁽³³⁹⁾ , 1999, retrospectivo	148	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	30 ^(*)

AC: adenopatías metastásicas centrales; AL: adenopatías metastásicas laterales; B: % en menores de 45 años; C: diagnóstico clínico; D: % en mayores de 45 años; F: % en menores de 50 años; I: diagnóstico incidental. *: significativo (p < 0,05); **: no significativo (p > 0,05).

5.3. MICROCARCINOMA PAPILAR LOCALMENTE INVASIVO.

La invasión extracapsular del MCPT tiene lugar en el 9,6-30,9% de los casos según diversos estudios ⁽³³⁵⁻³³⁷⁾. En esta tesis, la invasión extracapsular mínima (T3) representó más del 11%. Aunque en la literatura científica se ha descrito la invasión del MCPT al nervio recurrente laríngeo ⁽³³⁹⁾ o al esófago ⁽³⁶³⁾, en este trabajo no se han evidenciado tumores T4, es decir, aquellos con invasión al nervio recurrente, laringe, tráquea o esófago, ya que es muy difícil que tumores tiroideos ≤ 1 cm puedan invadir dichas estructuras, a no ser que se sean muy periféricos.

En esta tesis, la edad ≥ 45 años fue un factor de riesgo independiente asociado a la invasión extracapsular mínima, dato que no ha podido demostrarse en otros estudios, donde la invasión extracapsular se asoció con la edad < 45 años ⁽³³⁵⁾ o no se asoció a ningún rango de edad ^(336, 337).

Respecto a los factores histopatológicos, el MCPT de mayor tamaño se asoció con la presencia de invasión extracapsular mínima, hallazgo en concordancia con otros estudios publicados ^(152, 335-337). Esto podría explicarse porque cuando el MCPT se sitúa en la periferia de la glándula tiroidea, si es de mayor tamaño, tiene más probabilidad de invadir la cápsula tiroidea sobrepasándola e infiltrando la grasa peritiroidea o la musculatura pretiroidea. Aunque la multifocalidad del MCPT no se asoció con la presencia invasión extracapsular mínima, la presencia de bilateralidad sí, ya que todos los MCPT multifocales con invasión extracapsular fueron bilaterales. Sin embargo, en la literatura científica, la multifocalidad del MCPT, ya fuera unilateral o bilateral, se ha asociado con la presencia de invasión extracapsular ⁽³³⁶⁾. Por otro lado, la presencia de adenopatías metastásicas, se ha asociado con la invasión extracapsular mínima en diversos estudios publicados ⁽³³⁵⁻³³⁷⁾, tal y como se muestra en este trabajo.

Por lo tanto, en pacientes ≥ 45 años, con un tamaño tumoral ≥ 8 mm, afectación tiroidea bilateral y presencia de adenopatías metastásicas, sería conveniente descartar minuciosamente la presencia de invasión extracapsular del MCPT, ya sea preoperatoriamente en la ecografía o en el análisis histopatológico en los casos incidentales.

5.4. MICROCARCINOMA PAPILAR METASTÁSICO.

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis ⁽³⁷⁷⁾ en el que se analizan los factores de riesgo de adenopatías metastásicas en pacientes con MCPT, pero sin diferenciar entre adenopatías metastásicas centrales y laterales, concluyendo que los pacientes con MCPT que presentan mayor tamaño tumoral, mayor frecuencia de multifocalidad, mayor frecuencia de invasión capsular y/o mayor porcentaje de invasión linfovascular, tienen un riesgo significativamente mayor de presentar adenopatías metastásicas. Del mismo modo, en esta tesis, cuando no se diferencian adenopatías metastásicas centrales y laterales, la multifocalidad y la invasión extracapsular también fueron factores de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas.

En cuanto a la presencia de adenopatías metastásicas centrales, se ha documentado en la literatura una cifra de 5,6-51,5% según las series ^(90, 91, 160, 164, 165, 335, 338, 340-343, 368, 378-408). Esta cifra depende de la realización o no de vaciamientos ganglionares, ya que en ocasiones, si no se realizan vaciamientos ganglionares puede pasar desapercibida la presencia de adenopatías subclínicas con micrometástasis. En la tabla 24 ^(90, 91, 160, 164, 165, 335, 338, 340-343, 368, 378-408), se resumen los principales estudios publicados de factores asociados a la presencia de adenopatías metastásicas centrales.

En esta tesis, el 6,8% de los pacientes tuvieron adenopatías metastásicas centrales, una cifra menor respecto a otros estudios, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes tuvieron un diagnóstico incidental del MCPT (81,3%), que tal y como se ha visto anteriormente, se asocia significativamente con una menor presencia de adenopatías metastásicas. Además, en la mayoría los pacientes con diagnóstico incidental, no se realizaron vaciamientos ganglionares cervicales, hecho que puede subestimar la presencia de adenopatías metastásicas microscópicas y subclínicas.

Cai *et al.* ⁽³⁸⁰⁾, han creado el siguiente modelo predictivo de adenopatías metastásicas centrales, en función de los factores de riesgo independientes asociados a la afectación ganglionar del compartimento central: el tamaño > 5 mm (1,75 puntos), la localización en el polo inferior del tiroides (2 puntos), la invasión extracapsular (1,55

puntos), los márgenes mal definidos (1,45 puntos), la visualización de adenopatías incrementadas de tamaño (1,75 puntos) y el contacto mayor del 25% con la cápsula tiroidea (1,5 puntos). Una puntuación mayor de 5 puntos sería indicativa de la presencia adenopatías metastásicas en el compartimento central.

Respecto a la invasión extracapsular, ésta se asoció con la presencia de adenopatías metastásicas centrales en el análisis multivariante, tal y como muestran varios estudios descritos en la literatura científica ^(91, 335, 340, 343, 380-385, 388, 390, 396, 397, 399, 405-407). Este hallazgo podría explicarse por la infiltración del tejido linfograsso peritiroideo, circunstancia que favorecería la diseminación a los ganglios regionales del compartimento central.

En la literatura científica se han publicado dos estudios ^(91, 390), donde la presencia de adenopatías metastásicas laterales se asoció con la presencia de adenopatías metastásicas centrales en el análisis multivariante. Del mismo modo, en esta tesis también se ha demostrado esta asociación. Esto podría explicarse porque el 27,3% de los pacientes con adenopatías centrales tuvieron adenopatías metastásicas laterales, y únicamente el 2,7% de pacientes sin adenopatías metastásicas centrales tuvieron adenopatías metastásicas laterales.

El tamaño tumoral incrementado se ha asociado con la presencia de adenopatías metastásicas centrales en distintos estudios publicados, sobre todo cuando miden más de 5 mm ^(91, 164, 342, 343, 373, 379-387, 390, 392, 395), de 6 mm ⁽³⁹⁶⁾, de 7 mm ^(160, 389, 398, 403) o de 8 mm ⁽³⁴⁰⁾. Por el contrario, en esta tesis, el tamaño tumoral ≥ 8 mm no se asoció con la presencia de adenopatías metastásicas centrales en el análisis multivariante.

Además, en la literatura científica, se han evidenciado los siguientes factores de riesgo independientes para el desarrollo de adenopatías metastásicas centrales: los márgenes mal definidos y el contacto $> 25\%$ con la cápsula tiroidea en la ecografía cervical, el sexo masculino, la edad < 45 años, la falta o parcialidad de encapsulación, la multifocalidad, la bilateralidad, la invasión capsular, la variante histopatológica clásica, la mutación BRAF^{V600E} y la mutación hTERT (tabla 24) ^(90, 91, 160, 164, 165, 335, 338, 340-343, 368, 378-408).

Por lo tanto, en los pacientes con invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas en el compartimento lateral (niveles II-IV) podría ser conveniente plantear la realización de un vaciamiento central. Además, podría no ser prioritario plantear la realización de un vaciamiento ganglionar central únicamente en función del tamaño o la multifocalidad del MCPT.

Tabla 24. Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio, año y tipo	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Yuan J, 2017, retrospectivo ⁽³⁷⁸⁾	295	125 (42,4%)	- Edad < 45 años. - Multifocalidad.
Yu X, 2017, retrospectivo ⁽³⁷⁹⁾	917	344 (37,5%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tamaño tumoral > 5 mm. - Multifocalidad. - Adenopatías patológicas centrales vistas en la ecografía.
Tao Y, 2017, retrospectivo ⁽⁴⁰⁸⁾	66	34 (51,5%)	- Pérdida de polaridad. - Pérdida de cohesión celular.
Liu LS, 2016, meta-análisis ⁽³⁴³⁾	4573	1480 (32,3%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tamaño tumoral > 5 mm. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular. - Invasión linfovascular.
Wang WH, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰³⁾	1204	395 (32,8%)	- Edad ≤ 43 años. - Sexo masculino. - Tamaño tumoral ≥ 7 mm. - Multifocalidad. - Microcalcificaciones.
Zhang L, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁴⁾	1226	438 (35,7%)	- Sexo masculino. - Tamaño tumoral > 5 mm. - Multifocalidad.

Tabla 24 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Lin DZ, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁵⁾	31017	2135 (6,9%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Variante clásica. - Incremento del tamaño tumoral. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Kim SK, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁶⁾	5656	2124 (37,6%)	- Sexo masculino. - Variante clásica. - Tamaño tumoral. - Multifocalidad. - Bilateralidad. - Invasión extracapsular.
Siddiqui S, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁷⁾	273	24/128 (19%)	- Edad < 45 años. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Cai YF, 2016, retrospectivo ⁽³⁸⁰⁾	498	252 (50,6%)	- Localización en polo inferior. - Tamaño > 5 mm. - Contacto > 25% con la cápsula tiroidea. - Márgenes mal definidos. - Invasión extracapsular. - Ganglios linfáticos aumentados de tamaño.
Qu N, 2015, meta-análisis ⁽³⁸¹⁾	8345	2445 (29,3%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tumor > 5 mm. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Chang YW, 2015, retrospectivo ⁽³⁸²⁾	613	239 (39%)	- Sexo masculino. - Tumor ≥ 5 mm. - Multifocalidad. - Invasión capsular. - Invasión extracapsular.

Tabla 24 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Xiang Y, 2015, retrospectivo ⁽³⁸³⁾	392	159 (40,6%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tumor > 5 mm. - Localización en polo inferior. - Multifocalidad con diámetro total > 10 mm. - Invasión extracapsular.
Lu ZZ, 2015, retrospectivo ⁽³⁸⁴⁾	1990	645 (32,4%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tumor > 5 mm. - Multifocalidad. - Bilateralidad. - Invasión extracapsular. - Mutación BRAF ^{V600E} . - Mutación hTERT.
Kim JY, 2015, retrospectivo ⁽³⁸⁵⁾	428	96 (22,4%)	- Tumor > 5 mm. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Xiang D, 2015, retrospectivo ⁽³⁸⁶⁾	949	299 (31,5%)	- Edad < 50 años. - Sexo masculino. - Localización en la parte media del tercio medio del tiroides. - Tamaño > 5 mm. - Multifocalidad en el lóbulo afectado. - Invasión capsular.
Pisanu A, 2015, retrospectivo ⁽³⁴⁰⁾	219	24 (10,9%)	- Tamaño > 8 mm. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Usluogullari CA ⁽³⁴¹⁾ , 2015, retrospectivo	248	-	- Diagnóstico clínico. - Tiroglobulina $\geq 7,98$ ng/ml.

Tabla 24 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Shin HJ, 2014, retrospectivo ⁽⁹⁰⁾	588	140 (23,8%)	- Adenopatías metastásicas laterales. - Bilateralidad. - Tamaño incrementado.
Xu D, 2014, retrospectivo ⁽³⁸⁷⁾	507	156/402 (38,8%)	- Tumor > 5 mm. - Bilateralidad. - Invasión capsular.
Singhal S, 2014, retrospectivo ⁽³⁸⁸⁾	30926	1704 (5,6%)	- Multifocalidad. - Variante clásica. - Invasión extracapsular. - Metástasis a distancia.
Park JP, 2014, retrospectivo ⁽³⁸⁹⁾	193	63 (32,6%)	- Tamaño > 7 mm. - Multifocalidad.
Yang Y, 2014, retrospectivo ⁽³⁹⁰⁾	291	133 (45,7%)	- Sexo masculino. - Tamaño > 5 mm. - Invasión extracapsular. - Adenopatías metastásicas laterales. - Mutación BRAF ^{V600E} .
Cupisti K, 2014, retrospectivo ⁽³⁹¹⁾	116	21 (18%)	- Sexo masculino. - Tumor no encapsulado o parcialmente encapsulado.
Liu Z, 2014, meta-análisis ⁽³⁹²⁾	1928	593 (30,7%)	- Tumor \geq 0,5 cm. - Multifocalidad. - Invasión capsular.
Vasileiadis I, 2014, retrospectivo ⁽³⁷³⁾	339	39 (15,5%)	- Diagnóstico clínico. - Tumor > 5 mm. - Multifocalidad. - Bilateralidad. - Invasión capsular.

Tabla 24 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Kim KE, 2013, retrospectivo ⁽⁹¹⁾	483	139 (28,8%)	- Tumor > 5 mm. - Bilateralidad. - Invasión extracapsular. - Adenopatías metastásicas laterales.
Zhao Q, 2013, retrospectivo ⁽³⁹³⁾	212	79 (37,2%)	- Edad ≤ 45 años. - Sexo masculino. - Infiltración local. - Multifocalidad con diámetro total > 10 mm.
Zhao Q, 2013, meta-análisis ⁽³⁹³⁾	1798	-	- Multifocalidad.
Dzepina D, 2012, retrospectivo ⁽³⁹⁴⁾	321	58 (18,2%)	- Sexo masculino. - Bilateralidad.
Kim BY, 2012, retrospectivo ⁽³⁹⁵⁾	160	61 (38,1%)	- Sexo masculino. - Tamaño tumoral ≥ 5 mm.
Zhou YL, 2012, retrospectivo ⁽¹⁶⁰⁾	211	60/122 (49,2%)	- Edad < 50 años. - Sexo masculino. - Tumor ≥ 7 mm.
Riss JC, 2012, retrospectivo ⁽³⁴²⁾	160	46 (28,7%)	- Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Tamaño > 5 mm.
Zhang L, 2012, retrospectivo ⁽³⁹⁶⁾	1066	452 (42,4%)	- Edad ≤ 45 años. - Sexo masculino. - Tamaño > 6 mm. - Invasión extracapsular. - Multifocalidad.
Vasileiadis I, 2012, retrospectivo ⁽¹⁶⁴⁾	276	23 (8,3%)	- Tumor > 5 mm. - Multifocalidad. - Bilateralidad. - Invasión capsular.
Caliskan M, 2012, retrospectivo ⁽³⁹⁷⁾	842	218 (25,9%)	- Tamaño tumoral incrementado. - Invasión extracapsular.

Tabla 24 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas centrales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Lee KJ, 2011, retrospectivo ⁽³⁹⁸⁾	275	100 (36,4%)	- Tamaño tumoral > 7 mm.
Lombardi CP, 2010, retrospectivo ⁽³³⁵⁾	933	62 (6,6%)	- Multifocalidad. - Invasión extracapsular. - Número de adenopatías extirpadas.
So YK, 2010, retrospectivo ⁽³⁹⁹⁾	551	202 (37%)	- Sexo masculino. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Lim YC, 2009, retrospectivo ⁽⁴⁰⁰⁾	86	27 (31,3%)	- <u>Factores de afectación ganglionar ipsilateral (análisis univariante):</u> sexo masculino, tumor > 5mm. - <u>Factores de afectación ganglionar central contralateral (análisis multivariante):</u> adenopatías metastásicas ipsilaterales.
Pisanu A, 2009, retrospectivo ⁽³⁶⁸⁾	149	16 (10,7%)	- Diagnóstico clínico. - Invasión capsular.
Roh JL, 2008, retrospectivo ⁽⁴⁰¹⁾	72	29 (40,3%)	- Sin factores asociados.
Jacquot-Laperrière S, 2007, retrospectivo ⁽⁴⁰²⁾	57	17 (29,8%)	No análisis multivariante. <u>Análisis univariante:</u> - Sexo masculino. - Distancia < 1 mm a la cápsula tiroidea. - Infiltración capsular. - Infiltración del parénquima adyacente. - Infiltración vascular.
Roti E, 2006, retrospectivo ⁽³³⁸⁾	243	32 (13,1%)	- Diagnóstico clínico. - Variante folicular. - Ausencia de tiroiditis de Hashimoto.

La presencia de adenopatías metastásicas laterales se ha documentado en un 3-49,6% según las series publicadas ^(90, 92, 93, 94, 96, 386, 396, 405-411). Como se ha comentado anteriormente, esta frecuencia depende de la realización o no de vaciamientos ganglionares del compartimento lateral, ya que en los casos donde no se realizan podría pasar desapercibida la presencia de adenopatías subclínicas con micrometástasis. En la tabla 25 ^(90, 93, 94, 96, 386, 396, 405-410), se resumen los principales estudios publicados de factores de riesgo asociados a la presencia de adenopatías metastásicas laterales.

En esta tesis, el 4,3% de los pacientes desarrolló adenopatías metastásicas laterales, una cifra baja respecto a otros estudios publicados ^(90, 92, 93, 94, 96, 386, 396, 405-411), pero tal y como se ha hecho referencia anteriormente, hay que tener en cuenta que la mayoría de los MCPT son incidentales, lo que implica una significativa menor presencia de adenopatías metastásicas, así como la baja cifra de vaciamientos ganglionares cervicales realizados, hecho que podría subestimar la presencia de adenopatías metastásicas microscópicas y subclínicas.

En el trabajo que se presenta en esta tesis, únicamente la presencia de multifocalidad fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de adenopatías metastásicas laterales, hallazgo también evidenciado en varios estudios publicados ^(96, 396, 405, 406). Sin embargo, la bilateralidad no se asoció en el análisis multivariante a la presencia de adenopatías metastásicas, al contrario de lo que documentan otros estudios ⁽³⁹⁶⁾. Por lo tanto, en pacientes con MCPT multifocal, podría ser conveniente valorar minuciosamente las cadenas ganglionares laterales (niveles II-IV).

En contraposición a la mayoría de estudios publicados, donde se asocia la presencia de adenopatías centrales a la presencia de adenopatías metastásicas laterales en el análisis multivariante ^(90, 92, 93, 386, 396, 406, 408, 410, 411), en esta tesis no se ha evidenciado dicha relación. Este hallazgo, podría explicarse debido a que el 57% de los pacientes con adenopatías metastásicas laterales tuvieron "skip metastasis", es decir, metástasis ganglionares en el compartimento lateral sin estar afectado el compartimento central. Aun así, en presencia de adenopatías metastásicas laterales los autores siguen recomendando la realización del vaciamiento ganglionar central ⁽²⁶⁸⁾.

Por último, en los diferentes estudios publicados, se han documentado otros factores de riesgo independientes asociados a la presencia de adenopatías metastásicas laterales, como son: la localización en el polo superior ^(90, 92-94, 386, 409) o el tercio medio ⁽³⁸⁶⁾ del tiroides, la localización subcapsular ⁽⁹⁴⁾, el sexo masculino ^(94, 96, 405, 406, 411), la edad < de 45 ⁽⁴⁰⁵⁾, 47 ⁽⁹⁶⁾ o 50 ^(94, 96) años, el tamaño > 5 mm ^(96, 386, 406), la variante clásica ⁽⁴⁰⁵⁾, la pérdida de polaridad y cohesión celular ⁽⁴⁰⁸⁾, la invasión capsular ⁽⁴⁰⁹⁾, el contacto > 25% del perímetro tumoral con la cápsula tiroidea ⁽⁹²⁾, la invasión extracapsular ^(96, 396, 405-407, 410), la presencia de calcificaciones ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾, los márgenes mal definidos ⁽⁹³⁾ y la presencia de tiroiditis de Hashimoto ^(93, 410) (tabla 25).

Tabla 25. Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas laterales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Jeon MJ, 2017, retrospectivo ⁽⁹⁴⁾	395	196 (49,6%)	- Edad < 50 años. - Sexo masculino. - Localización en el polo tiroideo superior. - Localización subcapsular. - Presencia de microcalcificaciones.
Zhao C, 2017, retrospectivo ⁽⁹⁶⁾	521	218 (41,8%)	- Sexo masculino. - Edad < 47 años. - Tamaño > 0,55 cm. - Flujo sanguíneo tumoral. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular.
Liu Z, 2017, retrospectivo ⁽⁴⁰⁹⁾	366	62 (16,9%)	- Invasión capsular. - Localización en polo tiroideo superior.
Tao Y, 2017, retrospectivo ⁽⁴⁰⁸⁾	66	30 (45,4%)	- Pérdida de polaridad. - Pérdida de cohesión celular. - Adenopatías metastásicas centrales.

Tabla 25 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas laterales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Lin DZ, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁵⁾	31017	1684 (5,4%)	<ul style="list-style-type: none"> - Edad < 45 años. - Sexo masculino. - Variante clásica. - Incremento del tamaño tumoral. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular. - Metástasis a distancia.
Kim SK, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁶⁾	5656	518 (9,1%)	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino. - Tamaño tumoral > 5 mm. - Multifocalidad. - Invasión extracapsular. - Adenopatías metastásicas centrales.
Siddiqui S, 2016, retrospectivo ⁽⁴⁰⁷⁾	273	18/67 (27%)	<ul style="list-style-type: none"> - Invasión extracapsular.
Xiang D, 2015, retrospectivo ⁽³⁸⁶⁾	949	299 (31,5%)	<ul style="list-style-type: none"> - Localización en el polo tiroideo superior. - Localización en la parte media del tercio medio del tiroides. - Tamaño > 5 mm. - Adenopatías metastásicas centrales.
Shin HJ, 2014, retrospectivo ⁽⁹⁰⁾	588	26 (4,4%)	<ul style="list-style-type: none"> - Localización en polo superior. - Tamaño incrementado. - Adenopatías metastásicas centrales.
Zeng RC, 2014, retrospectivo ⁽⁴¹⁰⁾	141	43 (30,5%)	<ul style="list-style-type: none"> - Tiroiditis de Hashimoto - Invasión extracapsular. - Adenopatías metastásicas centrales ≥ 2.
Zeng RC, 2012, retrospectivo ⁽⁹³⁾	176	62 (35,2%)	<ul style="list-style-type: none"> - Adenopatías metastásicas centrales. - Tiroiditis de Hashimoto. - Localización en polo superior. - Márgenes mal definidos. - Calcificaciones.

Tabla 25 (continuación). Factores asociados al MCPT con adenopatías metastásicas laterales documentados en la literatura.

Estudio (autor, año y tipo)	N	Afectación ganglionar n (%)	Factores de afectación ganglionar (análisis multivariante)
Kim YS, 2012, retrospectivo ⁽⁴¹¹⁾	490	- (3%)	- Sexo masculino. - Tamaño tumoral incrementado. - T4. - Adenopatías centrales patológicas.
Zhang L, 2012, retrospectivo ⁽³⁹⁶⁾	1066	100 (9,3%)	- Invasión extracapsular. - Multifocalidad. - Bilateralidad. - Adenopatías metastásicas centrales.
Kwak JY, 2009, retrospectivo ⁽⁹²⁾	671	25 (3,7%)	- Localización en polo superior. - Contacto > 25% con la cápsula tiroidea. - Calcificaciones. - Adenopatías metastásicas centrales.

6. CONCLUSIONES

“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.

1. El microcarcinoma papilar de tiroides con comportamiento agresivo, es decir, aquel con invasión extracapsular y/o adenopatías metastásicas, supone el 16% de todos los microcarcinomas papilares de tiroides.

2. El microcarcinoma papilar de tiroides tiene un buen pronóstico a largo plazo, sin persistencias, con una baja cifra de recurrencias y ausencia de mortalidad debida a la enfermedad.

3. El microcarcinoma papilar de tiroides con alto riesgo de recurrencia, presenta un pronóstico a largo plazo similar al resto de microcarcinomas papilares de tiroides, si bien precisa tratamientos más agresivos.

4. El microcarcinoma papilar de tiroides es un hallazgo incidental en más del 80% de los casos.

5. El diagnóstico clínico del microcarcinoma papilar de tiroides se asocia con el hipotiroidismo, el tamaño tumoral ≥ 7 mm y la presencia de adenopatías metastásicas.

6. El microcarcinoma papilar de tiroides localmente invasivo se asocia con la edad ≥ 45 años, el tamaño tumoral ≥ 8 mm, la bilateralidad y la presencia de adenopatías metastásicas.

7. La presencia de adenopatías metastásicas del microcarcinoma papilar de tiroides se asocia con la multifocalidad y la invasión extracapsular mínima.

7. 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. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:423-38.
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. eds. *Tumor of Endocrine Organs.* Lyon, France: IARC Press, World Health Organization. *Classification of Tumours;* 2004:56–66.
3. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1057-62.
4. 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.
5. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid.* 2013;23:103-10.
6. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S1-9.
7. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(6 Suppl):3-9.
8. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery.* 2010;148:1147-52; discussion 1152-3.
9. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Trend pattern of the incidence of thyroid cancer in Murcia Region (Spain) from 1984 to 2008. *Gac Sanit.* 2014;28:397-400. Spanish.

10. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirlaque MD, et al. EURO CARE-5 Working Group. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer*. 2017;77:140-152.
11. Kim WB. A closer look at papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30:1-6.
12. 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.
13. 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.
14. Rossing M, Nygaard B, Nielsen FC, Bennedbæk FN. High prevalence of papillary thyroid microcarcinoma in danish patients: a prospective study of 854 consecutive patients with a cold thyroid nodule undergoing fine-needle aspiration. *Eur Thyroid J*. 2012;1:110-7.
15. Lin JD. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med Oncol*. 2010;27:510-8.
16. 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.
17. Mazzaferri EL. Managing thyroid microcarcinomas. *Yonsei Med J*. 2012;53:1-14.
18. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:381-9.

19. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:659-73.
20. Vlassopoulou V, Vryonidou A, Paschou SA, Ioannidis D, Koletti A, Klonaris N, et al. No considerable changes in papillary thyroid microcarcinoma characteristics over a 30-year time period. *BMC Res Notes.* 2016;9:252.
21. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S19-33.
22. Febrero B, Rodríguez JM, Ríos A, Portillo P, Parrilla P. Papillary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1233-7.
23. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:17.
24. Ha TK, Kim DW, Park HK, Jung SJ. Papillary thyroid microcarcinoma in a thyroid pyramidal lobe. *Ultrasonography.* 2014;33:303-6.
25. Borges A, Martins M, André S. Double thyroid ectopia (with incidental papillary thyroid microcarcinoma) (2010: 8b). *Eur Radiol.* 2010;20:2768-71.
26. Diaconescu MR, Costea I, Glod M, Terinte R, Diaconescu S. Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma in Child and Adult. Two Case Reports. *Chirurgia (Bucur).* 2015;110:550-3.
27. Meringolo D, Bianchi D, Capula C, Costante G. Papillary thyroid microcarcinoma in struma ovarii. *Endocrine.* 2012;41:164-5.
28. John AM, Jacob PM, Oommen R, Nair S, Nair A, Rajaratnam S. Our experience with papillary thyroid microcancer. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:410-3.

29. Higashiyama M1, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Motomura K, Inaji H, et al. Mediastinal lymph node involvement as the initial manifestation of occult thyroid cancer in the surgical treatment of lung cancer: report of a case. *Surg Today*. 1999;29:670-4.
30. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Kampas L, Valeri RM, Kyriakoulis D, et al. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as lymph node metastasis--a diagnostic challenge: case report and systematic review of literature. *Hormones (Athens)*. 2012;11:419-27.
31. Patil M, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanandan M, Kate V, Pandit N, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Graves' disease presenting as a cystic neck mass. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:986-8.
32. Braga M, Graf H, Ogata A, Batista J, Hakim NC. Aggressive behavior of papillary microcarcinoma in a patient with Graves' disease initially presenting as cystic neck mass. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:250-3.
33. Ozdamar OI, Acar GO, Kafkasli C, Kalcioğlu MT, Zenginkinet T, Tamer HG. Papillary Thyroid Microcarcinoma with a Large Cystic Dilated Lymph Node Metastasis to the Neck Mimicking a Branchial Cleft Cyst: A Potential Pitfall. *Case Rep Otolaryngol*. 2015;2015:796358.
34. Levy-Blitchtein S, Plasencia-Rebata S, Morales Luna D, Del Valle Mendoza J. Coexistence of papillary thyroid microcarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a context of Hashimoto's thyroiditis. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9:812-4.
35. Oueslati I, Khiari K, Elfeleh E, Abdallah NB. Voluminous lateral lymph node metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:735-736.

36. Faure EN, González AJ, Schwarzstein D, Lutfi RJ, Puig-Domingo ML. Papillary thyroid microcarcinoma diagnosed based on cyst-like mediastinal metastasis. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:414-6. Spanish.
37. Batori M, Zullino A, Pipino R, Eleni C. Occult papillary thyroid microcarcinoma manifesting only as a symptomatic lateral cervical mass: report of a case. *Surg Today.* 2012;42:1010-3.
38. Tang ZN, Liu QL, Hu ZQ, Wu LG. A rare presentation of a large goiter with papillary thyroid microcarcinoma as a chest wall mass: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2016;4:461-463.
39. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2007;17:1085-92.
40. Pusztaszeri M. Papillary thyroid microcarcinoma associated with metastasis and fatal outcome: is the microcarcinoma an incidental finding? *Hum Pathol.* 2013;44:1961.
41. Yan B, Liu DG, Lü HL, Zhang QH. Images for diagnosis. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as skull base metastasis. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:2750-2.
42. Yazici B, Ertan Y, Oral A, Akgün A. A Clear Cell Variant of Papillary Thyroid Microcarcinoma With Lung, Bone, and Soft Tissue Metastases. *Clin Nucl Med.* 2015;40:885-7.
43. Pagsisihan DA, Aguilar AH, Maningat MP. Orbital metastasis as initial manifestation of a widespread papillary thyroid microcarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr2014208870.
44. Godbert Y, Henriques-Figueiredo B, Cazeau AL, Carrat X, Stegen M, Soubeyran I, et al. A papillary thyroid microcarcinoma revealed by a single bone lesion with no poor prognostic factors. *Case Rep Endocrinol.* 2013;2013:719304.

45. Zheng W, Tan J, Zhang G. Extensive bone metastases as the initial symptom of papillary thyroid microcarcinoma: A case report. *Exp Ther Med.* 2015;9:2104-2108.
46. Xu YH, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Brain metastases with exceptional features from papillary thyroid carcinoma: report of three cases. *Hell J Nucl Med.* 2011;14:56-9.
47. Lecumberri B, Alvarez-Escolá C, Martín-Vaquero P, Nistal M, Martín V, Riesco-Eizaguirre G, et al. Solitary hemorrhagic cerebellar metastasis from occult papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2010;20:563-7.
48. Liou MJ1, Lin JD, Chung MH, Liao CT, Hsueh C. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:438-42.
49. Pérez Vega C, Lecube Torelló A, Narváez García J, Vilaseca Momplet J. Pleural metastasis as presenting form of papillary thyroid microcarcinoma: an exceptional case. *Rev Clin Esp.* 2003;203:217-8. Spanish.
50. Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis. *Eur J Surg.* 1997;163:255-9.
51. Karatzas T, Vasileiadis I, Kapetanakis S, Karakostas E, Chrousos G, Kouraklis G. Risk factors contributing to the difference in prognosis for papillary versus micropapillary thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 2013;206:586-93.
52. Park YJ, Kim YA, Lee YJ, Kim SH, Park SY, Kim KW, et al. Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head Neck.* 2010;32:38-45.

53. Shi C, Guo Y, Lv Y, Nanding A, Shi T, Qin H, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Papillary Thyroid Microcarcinoma for Surgery and Relationships with the BRAFV600E Mutational Status and Expression of Angiogenic Factors. *PLoS One*. 2016;11:e0167414.
54. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid*. 2009;19:473-7.
55. Ng SC, Kuo SF, Chen ST, Hsueh C, Huang BY, Lin JD. Therapeutic Outcomes of Patients with Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinomas and Larger Tumors. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4208178.
56. Kim HY, Park WY, Lee KE, Park WS, Chung YS, Cho SJ, et al. Comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:452-7.
57. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci*. 2014;29:676-9.
58. 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;92:129-135.
59. Arem R, Padayatty SJ, Saliby AH, Sherman SI. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management. *Endocr Pract*. 1999;5:148-56.
60. Sakorafas GH, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. *J Postgrad Med*. 2007;53:23-6.

61. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer*. 2015;15:330.
62. Dănilă R, Karakas E, Osei-Agyemang T, Hassan I. Outcome of incidental thyroid carcinoma in patients undergoing surgery for Graves' disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008;112:115-8.
63. Tamatea JA, Tu'akoi K, Conaglen JV, Elston MS, Meyer-Rochow GY. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? *ANZ J Surg*. 2014;84:231-4.
64. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:381-9.
65. 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.
66. 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.
67. Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuli C, et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005;15:1041-5.
68. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011;12:1-14.

69. Ríos A, Torregrosa B, Rodríguez JM, Rodríguez D, Cepero A, Abellán MD, et al. Ultrasonographic risk factors of malignancy in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:839-49.
70. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1748-51.
71. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260:892-9.
72. Fernández Sánchez J. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified regarding the ultrasound criteria for malignancy. *Rev Argent Radiol* 2014;78:138-48.
73. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017;27:2619-2628.
74. Kim DW, Kim SH, Jung SJ. Successful sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of a 1-millimeter-diameter papillary thyroid microcarcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1082-4.
75. Lai X, Zhang B, Jiang Y, Li J, Zhao R, Yang X, et al. Sonographic and Clinical Features of Papillary Thyroid Microcarcinoma Less than or Equal to Five Millimeters: A Retrospective Study. *PLoS One.* 2016;11:e0148567.
76. Wang Y, Li L, Wang YX, Feng XL, Zhao F, Zou SM, et al. Ultrasound findings of papillary thyroid microcarcinoma: a review of 113 consecutive cases with histopathologic correlation. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1681-8.

77. Zhang XL, Qian LX. Ultrasonic features of papillary thyroid microcarcinoma and non-microcarcinoma. *Exp Ther Med.* 2014;8:1335-1339.
78. Gu WJ, Yan HX, Luo YK, Wang FL, Yang GQ, Guo QH, et al. Characterization of papillary thyroid microcarcinomas using sonographic features in malignant papillary thyroid cancer: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e841.
79. Kim DW, Park HK, Ha TK, Kim SH, Jung SJ, Kim do H, et al. Sonographically based diagnosis of contralateral malignancy in preoperative patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Ultrasound Med.* 2015;34:789-95.
80. Lee YC, Eun YG, Sohn YM, Rhee SY, Hong IK, Chon S, et al. Predictive factors for occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma by preoperative ultrasonographic and pathological features. *World J Surg.* 2015;39:1736-41.
81. Choi SY, Woo SH, Shin JH, Choi N, Son YI, Jeong HS, et al. Prevalence and prediction for malignancy of additional thyroid nodules coexisting with proven papillary thyroid microcarcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:53-9.
82. Moon SJ, Kim DW, Kim SJ, Ha TK, Park HK, Jung SJ. Ultrasound assessment of degrees of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pract.* 2014;20:1037-43.
83. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid.* 2008;18:609-14.
84. Lee HS, Park HS, Kim SW, Choi G, Park HS, Hong JC, et al. Clinical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to 5 mm on ultrasonography. *Eur Arch otorhinolaryngol.* 2013;270:2969-74.

85. Oh EM, Chung YS, Song WJ, Lee YD. The pattern and significance of the calcifications of papillary thyroid microcarcinoma presented in preoperative neck ultrasonography. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86:115-21.
86. Kim SY, Lee E, Nam SJ, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, et al. Ultrasound texture analysis: Association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *PLoS One.* 2017;12:e0176103.
87. Gao Y, Qu N, Zhang L, Chen JY, Ji QH. Preoperative ultrasonography and serum thyroid-stimulating hormone on predicting central lymph node metastasis in thyroid nodules as or suspicious for papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol.* 2016;37:7453-9.
88. Hong YR, Yan CX, Mo GQ, Luo ZY, Zhang Y, Wang Y, et al. Conventional US, elastography, and contrast enhanced US features of papillary thyroid microcarcinoma predict central compartment lymph node metastases. *Sci Rep.* 2015;5:7748.
89. Jin ZQ, Lin MY, Hu WH, Li WY, Bai SJ. Gray-scale ultrasonography combined with elastography imaging for the evaluation of papillary thyroid microcarcinoma: as a prognostic clinicopathology factor. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:1769-77.
90. Shin HJ, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Han KH, Kwak JY. Can increased tumoral vascularity be a quantitative predicting factor of lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma? *Endocrine.* 2014;47:273-82.
91. Kim KE, Kim EK, Yoon JH, Han KH, Moon HJ, Kwak JY. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg.* 2013;37:385-91.
92. Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Chung WY, Park CS, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1348-55.

93. Zeng RC, Li Q, Lin KL, Zhang W, Gao EL, Huang GL, et al. Predicting the factors of lateral lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid in eastern China. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:842-7.
94. Jeon MJ, Chung MS, Kwon H, Kim M, Park S, Baek JH, et al. Features of papillary thyroid microcarcinoma associated with lateral cervical lymph node metastasis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86:845-851.
95. Ito Y, Kobayashi K, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, et al. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg.* 2005;29:1007-11; discussion 1011-2.
96. Zhao C, Jiang W, Gao Y, Niu W, Zhang X, Xin L. Risk factors for lymph node metastasis (LNM) in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): role of preoperative ultrasound. *J Int Med Res.* 2017;45:1221-1230.
97. Liu Z, Zeng W, Liu C, Wang S, Xiong Y, Guo Y, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2017;15:32.
98. Li B, Zhang Y, Yin P, Zhou J, Jiang T. Ultrasonic features of papillary thyroid microcarcinoma coexisting with a thyroid abnormality. *Oncol Lett.* 2016;12:2451-2456.
99. Lee DY, Hwang SM, An JH, Son KR, Baek SK, Kim SG, et al. Predicting Extrathyroidal Extension in Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma According to a BRAF Mutation. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10:174-180.
100. Chen HY, Liu WY, Zhu H, Jiang DW, Wang DH, Chen Y, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in papillary thyroid microcarcinoma. *Exp Ther Med.* 2016;11:1555-1562.

101. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. The clinical utility of elastography, a new ultrasound technique. *Radiologia* 2014;56:290-294. Spanish.
102. Calvete AC, Rodríguez JM, de Dios Berná-Mestre J, Ríos A, Abellán-Rivero D, Reus M. Interobserver agreement for thyroid elastography: value of the quality factor. *J Ultrasound Med.* 2013;32:495-504.
103. Calvete AC, Mestre JD, Gonzalez JM, Martinez ES, Sala BT, Zambudio AR. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of the thyroid gland. *J Ultrasound Med.* 2014;33:1031-40.
104. Duan SB, Yu J, Li X, Han ZY, Zhai HY, Liang P. Diagnostic value of two-dimensional shear wave elastography in papillary thyroid microcarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1311-7.
105. Li F, Zhang J, Wang Y, Liu L. Clinical value of elasticity imaging and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett.* 2015;10:1371-1377.
106. Zhang YF, Liu C, Xu HX, Xu JM, Zhang J, Guo LH et al. Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:416969.
107. Moon HJ, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Clinical implication of elastography as a prognostic factor of papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2279-87.
108. Li Y, Wang Y, Wu Q, Hu B. Papillary thyroid microcarcinoma co-exists with Hashimoto's thyroiditis: Is strain elastography still useful?. *Ultrasonics.* 2016;68:127-33.

109. Xu JM, Xu HX, Li XL, Bo XW, Xu XH, Zhang YF, et al. A Risk Model for Predicting Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma Including Conventional Ultrasound and Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2558.
110. 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.
111. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658-65.
112. Garg S, Desai NJ, Mehta D, Vaishnav M. To Establish Bethesda System for Diagnosis of Thyroid Nodules on the Basis of Fnac with Histopathological Correlation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:EC17-21.
113. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *Thyroid*. 2016;26:256-61.
114. 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 thyroidcancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:884-7.
115. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:871-8.
116. Yun M, Noh TW, Cho A, Choi YJ, Hong SW, Park CS, et al. Visually discernible [18F]fluorodeoxyglucose uptake in papillary thyroid microcarcinoma: a potential new risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3182-8.

117. Byun BH, Jeong UG, Hong SP, Min JJ, Chong A, Song HC, et al. Prediction of central lymph node metastasis from papillary thyroid microcarcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT and ultrasonography. *Ann Nucl Med*. 2012;26:471-7.
118. Seo JW, Hwang SH, Cho A, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, et al. Prognostic Impact of Ultrasonography Features and (18)F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9:62-9.
119. Lu J, Hu S, Miccoli P, Zeng Q, Liu S, Ran L, et al. Non-invasive diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma: a NMR-based metabolomics approach. *Oncotarget*. 2016;7:81768-81777.
120. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: today and tomorrow. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5:573-84.
121. Sheils O. Molecular classification and biomarker discovery in papillary thyroid carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5:927-46.
122. Albores-Saavedra J, Wu J. The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2006;17:1-18.
123. Khanafshar E, Lloyd RV. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. *Adv Anat Pathol*. 2011;18:90-7.
124. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5:51-6.
125. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:1052-9.
126. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:67-82.

127. Radu TG, Mogoantă L, Busuioc CJ, Stănescu C, Grosu F. Histological and immunohistochemical aspects of papillary thyroid cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2 Suppl):789-95.
128. Sethi K, Sarkar S, Das S, Mohanty B, Mandal M. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer. *J Exp Ther Oncol.* 2010;8:341-52.
129. Nechifor-Boilă A, Cătană R, Loghin A, Radu TG, Borda A. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:49-56.
130. Meng XY, Zhang Q, Li Q, Lin S, Li J. Immunohistochemical levels of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in papillary thyroid carcinoma and their clinicopathological correlations. *J Int Med Res.* 2014;42:619-27.
131. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
132. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Static and dynamic prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2014;61:1145-51.
133. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0139021.
134. Fernández-Real JM, Ricart W. Familial papillary thyroid microcarcinoma. *Lancet.* 1999;353:1973-4.
135. Lupoli G1, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet.* 1999;353:637-9.

-
136. Megwalu UC, Saini AT. Racial disparities in papillary thyroid microcarcinoma survival. *J Laryngol Otol.* 2017;131:83-87.
137. Shindo H, Amino N, Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid.* 2014;24:840-4.
138. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Ota H, Yoshioka K, Oda H, et al. Effects of Pregnancy on Papillary Microcarcinomas of the Thyroid Re-Evaluated in the Entire Patient Series at Kuma Hospital. *Thyroid.* 2016;26:156-60.
139. Choi JS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine.* 2015;48:264-71.
140. Kutlutürk K, Otan E, Yağcı MA, Usta S, Aydın C, Ünal B. Thyroid pathologies accompanying primary hyperparathyroidism: a high rate of papillary thyroid microcarcinoma. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;30:125-8.
141. De Sanctis V, Campisi S, Fiscina B, Soliman A. Papillary thyroid microcarcinoma in thalassaemia: an emerging concern for physicians? *Georgian Med News.* 2012;(210):71-6.
142. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg.* 2014;38:673-8.
143. Sohn SY, Kim HJ, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Lack of association between high serum thyroid-stimulating hormone level and risk of papillary thyroid microcarcinomas. *Head Neck.* 2014;36:43-6.
144. Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid.* 2010;20:389-92.

145. Qu N, Zhang L, Lin DZ, Ji QH, Zhu YX, Wang Y. The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol.* 2016;37:7685-92.
146. Kim HS, Choi YJ, Yun JS. Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis. *Endocr Pathol.* 2010;21:149-53.
147. Ramos AM, Sales Ade O, Barbalho de Mello LE, Cirino de Andrade M, Pinto Paiva F, Ramos CC, et al. Absence of peritumoral fibrosis or inflammatory infiltrate may be related to clinical progression of papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:432-7.
148. Koperek O, Asari R, Niederle B, Kaserer K. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology.* 2011;58:919-24.
149. Chung MK, Kim JH, Ko YH, Son YI. Correlation of lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor with nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Head Neck.* 2012;34:846-51.
150. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzi G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg.* 2013;205:691-6.
151. Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: a population-level analysis. *Thyroid.* 2013;23:1305-11.
152. Kim E, Choi JY, Koo do H, Lee KE, Youn YK. Differences in the characteristics of papillary thyroid microcarcinoma ≤ 5 mm and >5 mm in diameter. *Head Neck.* 2015;37:694-7.

-
153. Lai X, Zhang B, Jiang Y, Li J, Zhao R, Yang X, et al. Sonographic and Clinical Features of Papillary Thyroid Microcarcinoma Less than or Equal to Five Millimeters: A Retrospective Study. *PLoS One*. 2016;11:e0148567.
 154. Bradley NL, Wiseman SM. Papillary thyroid microcarcinoma: the significance of high risk features. *BMC Cancer*. 2017;17:142.
 155. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8:174-8.
 156. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, Başer H, Dirikoç A, Aydın C, et al. Can ratio of the biggest tumor diameter to total tumor diameter be a new parameter in the differential diagnosis of aggressive and favorable multifocal papillary thyroid microcarcinoma? *Oral Oncol*. 2017;65:1-7.
 157. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Detection of Tumor Multifocality Is Important for Prediction of Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *J Pathol Transl Med*. 2016;50:278-86.
 158. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, Başer H, Aydın C, Yazgan AK, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2016;53:774-83.
 159. Liu C, Wang S, Zeng W, Guo Y, Liu Z, Huang T. Total tumour diameter is superior to unifocal diameter as a predictor of papillary thyroid microcarcinoma prognosis. *Sci Rep*. 2017;7:1846.
 160. Zhou YL, Gao EL, Zhang W, Yang H, Guo GL, Zhang XH, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2012;10:67.

161. Karatzas T, Vasileiadis I, Charitoudis G, Karakostas E, Tseleni-Balafouta S, Kouraklis G. Bilateral versus unilateral papillary thyroid microcarcinoma: predictive factors and associated histopathological findings following total thyroidectomy. *Hormones (Athens)*. 2013;12:529-36.
162. Wu ZG, Yan XQ, Su RS, Ma ZS, Xie BJ, Cao FL. How Many Contralateral Carcinomas in Patients with Unilateral Papillary Thyroid Microcarcinoma are Preoperatively Misdiagnosed as Benign?. *World J Surg*. 2017;41:129-135.
163. Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH, et al. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1101-5.
164. Vasileiadis I, Karakostas E, Charitoudis G, Stavrianaki A, Kapetanakis S, Kouraklis G, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:657-64.
165. 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.
166. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:588-93.
167. Choi SY, Park H, Kang MK, Lee DK, Lee KD, Lee HS, et al. The relationship between the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma and clinicopathologic factors. *World J Surg Oncol*. 2013;11:291.

168. Walczyk A, Kowalska A, Kowalik A, Sygut J, Wypiórkiewicz E, Chodurska R, et al. The BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:899-904.
169. Wan HF, Zhang B, Yan DG, Xu ZG. The BRAFT1799A mutation is not associated with occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:2947-51.
170. Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, et al. Analysis of differential BRAF(V600E) mutational status in high aggressive papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:240-5.
171. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation. *Mod Pathol*. 2013;26:62-70.
172. Rossi ED, Martini M, Capodimonti S, Lombardi CP, Pontecorvi A, Vellone VG, et al. BRAF (V600E) mutation analysis on liquid-based cytology-processed aspiration biopsies predicts bilaterality and lymph node involvement in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:291-7.
173. Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2266-73.
174. Sun Y, Shi C, Shi T, Yu J, Li Z. Correlation between the BRAF(v600E) gene mutation and factors influencing the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:22525-8.
175. Tallini G, de Biase D, Durante C, Acquaviva G, Bisceglia M, Bruno R, et al. BRAF V600E and risk stratification of thyroid microcarcinoma: a multicenter pathological and clinical study. *Mod Pathol*. 2015;28:1343-59.

176. Li F, Chen G, Sheng C, Gusdon AM, Huang Y, Lv Z, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:159-68.
177. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V⁶⁰⁰E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35:591-9.
178. Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic features with BRAF(V600E) mutational analysis. *Thyroid*. 2013;23:1525-31.
179. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma: the promise of better risk management. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:801-3.
180. Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology*. 2009;253:854-60.
181. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, Dai XX, Hu XQ, Qu JM. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3294-300.
182. Nucera C, Pontecorvi A. Clinical outcome, role of BRAF(V600E), and molecular pathways in papillary thyroid microcarcinoma: is it an indolent cancer or an early stage of papillary thyroid cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:33.
183. Zhou YL, Zhang W, Gao EL, Dai XX, Yang H, Zhang XH, et al. Preoperative BRAF mutation is predictive of occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:1267-72.

-
184. Park VY, Kim EK, Lee HS, Moon HJ, Yoon JH, Kwak JY. Real-Time PCR Cycle Threshold Values for the BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Microcarcinoma May Be Associated With Central Lymph Node Metastasis: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1149.
 185. Bastos AU, Oler G, Nozima BH, Moysés RA, Cerutti JM. BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:525-40.
 186. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, et al. BRAF(V600E) Is Correlated with Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review, Multi-Institutional Primary Data Analysis, and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26:248-55.
 187. Lu HZ, Qiu T, Ying JM, Lyn N. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13:1595-1600.
 188. Gweon HM, Kim JA, Youk JH, Hong SW, Lim BJ, Yoon SO, et al. Can galectin-3 be a useful marker for conventional papillary thyroid microcarcinoma? *Diagn Cytopathol*. 2016;44:103-7.
 189. Kim WY, Lee JB, Kim HY, Woo SU, Son GS, Bae JW. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 is highly expressed in papillary thyroid microcarcinoma with cervical lymph node metastasis. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:443-6.
 190. Zhou Y, Jiang HG, Lu N, Lu BH, Chen ZH. Expression of ki67 in papillary thyroid microcarcinoma and its clinical significance. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:1605-8.
 191. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A, Kato M, Fujimoto Y. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg*. 1998;22:731-7.

192. Lim DJ, Baek KH, Lee YS, Park WC, Kim MK, Kang MI, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2007;17:883-8.
193. Yang X, Lv W, Shi R, Cheng S, Zhang J, Xu Z. The clinical implications of Crk-like adaptor protein expression in papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol*. 2014;35:12435-40.
194. Ryu HS, Park YS, Park HJ, Chung YR, Yom CK, Ahn SH, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and infiltration of FOXP3+ regulatory T cells are associated with aggressive features of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2014;24:1232-40.
195. Nakamura M, Onoda N, Noda S, Kashiwagi S, Aomatsu N, Kurata K, et al. E-cadherin expression and cell proliferation in the primary tumor and metastatic lymph nodes of papillary thyroid microcarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:226-232.
196. Koo BS, Kim JM, Seo ST, Yoon YH, Kwon KR, Kim SH, et al. Upregulation of HGF and c-MET is associated with subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2310-7.
197. Lee J, Kim KS, Lee MH, Kim YS, Lee MH, Lee SE, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and NRH:quinone oxidoreductase 2 polymorphisms in papillary thyroid microcarcinoma: correlation with phenotype. *Yonsei Med J*. 2013;54:1158-67.
198. So YK, Son YI, Baek CH, Jeong HS, Chung MK, Ko YH. Expression of sodium-iodide symporter and TSH receptor in subclinical metastatic lymph nodes of papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:990-5.

199. Mitselou A1, Peschos D, Dallas P, Charalabopoulos K, Agnantis NJ, Vougiouklakis T. Immunohistochemical analysis of expression of bcl-2 protein in papillary carcinomas and papillary microcarcinomas of the thyroid gland. *Exp Oncol*. 2004;26:282-6.
200. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, de Biase D, Ciarrocchi A, Frasoldati A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol*. 2013;44:556-65.
201. Qiu J, Zhang Y, Guo X, Zeng F, Zhao C, Qiu X, et al. Quantitation of thyroid-stimulating hormone receptor mRNA with real-time PCR for early diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. *Neoplasma*. 2010;57:360-4.
202. Aliyev A, Gupta M, Nasr C, Hatipoglu B, Milas M, Siperstein A, et al. Circulating thyroid-stimulating hormone receptor messenger RNA as a marker of tumor aggressiveness in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pract*. 2015;21:777-81.
203. Hsieh CH, Lin HC, Huang SB, Hsueh C, Hsu HL, Wang HM, et al. Circulating epithelial cell enumeration facilitates the identification and follow-up of a patient with early stage papillary thyroid microcarcinoma: A case report. *Clin Chim Acta*. 2016;454:107-1.
204. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:30-40.
205. Ross DS, Tuttle RM. Observing micropapillary thyroid cancers. *Thyroid*. 2014;24:3-6.
206. Pacini F. Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere! *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1391-3.

207. Nguyen C, Wang M. Practice patterns in the surgical treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2014;24:1816-7.
208. Wu AW, Nguyen C, Wang MB. What is the best treatment for papillary thyroid microcarcinoma? *Laryngoscope*. 2011;121:1828-9.
209. McHenry CR, Shi H. The Extent of Surgery for Papillary Thyroid Microcarcinoma: The Controversy Continues. *World J Surg*. 2017;41:136-137.
210. Witt RL. What is the best treatment of incidental papillary thyroid microcarcinoma?. *Laryngoscope*. 2016;126:2203-4.
211. Merdad M, Eskander A, De Almeida J, Freeman J, Rotstein L, Ezzat S, et al. Current management of papillary thyroid microcarcinoma in Canada. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43:32.
212. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? *World J Surg*. 2014;38:2297-303.
213. Haymart MR, Cayo M, Chen H. Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3132-9.
214. Wu AW, Wang MB, Nguyen CT. Surgical practice patterns in the treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:1182-90.
215. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H. What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? *J Surg Res*. 2006;134:160-2.
216. Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg*. 2005;140:940-5.

-
217. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011;254:653-60.
218. He Q, Zhuang D, Zheng L, Fan Z, Zhou P, Lv Z, et al. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases. *Am Surg.* 2012;78:1215-8.
219. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003;13:381-7.
220. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:933-942.
221. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34:1222-31.
222. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34:28-35.
223. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014;24:27-34.
224. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid.* 2016;26:150-5.

225. Miyauchi A. Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg.* 2016;40:516-22.
226. Megwalu UC. Observation versus thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *J Laryngol Otol.* 2017;131:173-176.
227. 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.
228. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid.* 2016;26:144-9.
229. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: Time-Dependent Changes in Calcification and Vascularity During Active Surveillance. *World J Surg.* 2016;40:529-37.
230. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, Suzuki A, Miyauchi A. Pathological characteristics of low-risk papillary thyroid microcarcinoma with progression during active surveillance. *Endocr J.* 2016;63:805-810.
231. Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, Kim WG, et al. Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Center's Experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1917-1925.
232. Lang BH, Wong CK. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:367-75.
233. Haser GC, Tuttle RM, Su HK, Alon EE, Bergman D, Bernet V, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system. *Endocr Pract.* 2016;22:602-11.

234. Haser GC, Tuttle RM, Urken ML. Challenges of Active Surveillance Protocols for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in the United States. *Thyroid*. 2016;26:989-90.
235. Farkas EA, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *Am Surg*. 2002;68:678-82; discussion 682-3.
236. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124:958-64; discussion 964-6.
237. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2002;113:241-60.
238. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-28.
239. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery*. 2001;130:921-30.
240. Yu XM, Lloyd R, Chen H. Current treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *Adv Surg*. 2012;46:191-203.
241. De Pasquale L, Bastagli A, Moro GP, Ghilardi G. Thyroid microcarcinoma approach: a ten year experience. *Ann Ital Chir*. 2013;84:533-9.
242. Page C, Biet A, Boute P, Cuvelier P, Strunski V. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1959-63.

243. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3710-2.
244. Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, et al. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:1104-6.
245. Wu LS, Milan SA. Management of microcarcinomas (papillary and medullary) of the thyroid. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:27-32.
246. 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.
247. Abboud B, Daher R, Sleilaty G, Abadjian G, Ghorra C. Are papillary microcarcinomas of the thyroid gland revealed by cervical adenopathy more aggressive? *Am Surg.* 2010;76:306-11.
248. Shi L, Chen JH, Wang ST, Xiong YQ, Huang T. Treatment for papillary thyroid microcarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17:20-3.
249. Park S, Jeon MJ, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After Lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1317-1324.
250. Park HK, Kim DW, Ha TK, Choo HJ, Park YM, Jung SJ, et al. Factors associated with postoperative hypothyroidism after lobectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients. *Endocr Res.* 2015;40:49-53.
251. 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.

-
252. Donatini G, Castagnet M, Desurmont T, Rudolph N, Othman D, Kraimps JL. Partial Thyroidectomy for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Is Completion Total Thyroidectomy Indicated? *World J Surg.* 2016;40:510-5.
253. Gershinsky M, Barnett-Griness O, Stein N, Hirsch D, Tzvetov G, Bardicef O, et al. Total versus hemithyroidectomy for microscopic papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:464-8.
254. Ding B, Yu JF, Sun W, Ma NF. Surgical safety analysis of retaining the glands in papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:234-238.
255. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, Da Canal F, Bernardi S, Fabris B, et al. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? *Int J Surg.* 2017;41 Suppl 1:S34-S39.
256. Connor MP, Wells D, Schmalbach CE. Variables predictive of bilateral occult papillary microcarcinoma following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:210-5.
257. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH, Jeong JY. Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:167-73.
258. Hyun SM, Song HY, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Han MW, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:591-6.
259. Lee J, Park JH, Lee CR, Chung WY, Park CS. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid.* 2013;23:1408-15.

260. Lee CR, Son H, Lee S, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, et al. Lobectomy and prophylactic central neck dissection for papillary thyroid microcarcinoma: do involved lymph nodes mandate completion thyroidectomy? *World J Surg.* 2014;38:872-7.
261. Muntean V, Domsa I, Zolog A, Piciu D, Fabian O, Bosu R, et al. Incidental papillary thyroid microcarcinoma: is completion surgery required? *Chirurgia (Bucur).* 2013;108:490-7.
262. Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Surg Oncol.* 2015;24:117-22.
263. Yi D, Song P, Huang T, Tang X, Sang J. A meta-analysis on the effect of operation modes on the recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:7148-7156.
264. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Song DE, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:371-378.
265. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery.* 2017;161:485-492.
266. Kuşcu O, Öney Ö, Kayahan B, Süslü N, Yılmaz T. The rising incidence of papillary thyroid microcarcinoma and is completion surgery necessary or not?. *Otolaryngol Pol.* 2016;70:15-9.
267. 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.

-
268. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399:155-63.
269. Choi SJ, Kim TY, Lee JC, Shong YK, Cho KJ, Ryu JS, et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1:41-5. 20.
270. Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg.* 2016;39:197-201.
271. Caliskan M, Park JH, Jeong JS, Lee CR, Park SK, Kang SW, et al. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr J.* 2012;59:305-11.
272. Zhang L, Liu Z, Liu Y, Gao W, Zheng C. The clinical prognosis of patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma by central neck dissection. *World J Surg Oncol.* 2015;13:138.
273. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery.* 2012;151:192-8.
274. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003;237:399-407.
275. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:920-8.

276. Chung YS, Kim JY, Bae JS, Song BJ, Kim JS, Jeon HM, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid*. 2009;19:241-6.
277. Hao RT, Chen J, Zhao LH, Liu C, Wang OC, Huang GL, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:718-24.
278. Lee DH, Yoon TM, Kim HK, Lee JK, Kang HC, Lim SC. Intraoperative Frozen Biopsy of Central Lymph Node in the Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68:56-9.
279. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. 1992;75:714-20.
280. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-76.
281. Riemann B, Schober O. Therapeutic strategy of papillary microcarcinoma of the thyroid gland: a nuclear medicine perspective. *Minerva Endocrinol*. 2009;34:81-7.
282. Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, Tissier F, Golmard JL, Leenhardt L, et al. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1659-64.
283. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:614-20.

284. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Fatani H, et al. Adjuvant Radioactive iodine 131 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;44:51.
285. Soydal C, Araz M, Ozkan E, Arslantaş E, Kucuk ON, Aras G. Assessment of recurrence rates in papillary thyroid microcarcinoma patients with and without histopathological risk factors after radioiodine ablation treatment. *Nucl Med Commun.* 2015;36:109-13.
286. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Kim TY, et al. Lack of Efficacy of Radioiodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Verification Using Inverse Probability of Treatment Weighting. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2596-2602.
287. Cecoli F, Ceresola EM, Altrinetti V, Cabria M, Cappagli M, Montepagani A, et al. Therapeutic Strategies and Clinical Outcome in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multicenter Observational Study. *Eur Thyroid J.* 2016;5:180-186.
288. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8:737-44.
289. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34:554-64.
290. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4318-23.

291. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:337-41.
292. Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother*. 2000;54:345-9.
293. Jeong JJ, Kang SW, Yun JS, Sung TY, Lee SC, Lee YS, et al. Comparative study of endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) patients. *J Surg Oncol*. 2009;100:477-80.
294. Wang Y, Liu K, Xiong J, Zhu J. Total endoscopic versus conventional open thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma. *J Craniofac Surg*. 2015;26:464-8.
295. Tae K, Ji YB, Cho SH, Kim KR, Kim DW, Kim DS. Initial experience with a gasless unilateral axillo-breast or axillary approach endoscopic thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparison with conventional open thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;21:162-9.
296. Lee H, Lee J, Sung KY. Comparative study comparing endoscopic thyroidectomy using the axillary approach and open thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2012;10:269.
297. Li Y, Zhou X. Comparison between endoscopic thyroidectomy and conventional open thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12:550-5.
298. DI JZ, Zhang HW, Han XD, Zhang P, Zheng Q, Wang Y. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for accidental papillary thyroid microcarcinoma: comparison with conventional open thyroidectomy with 5 years follow-up. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3293-6.

299. Gao W, Liu L, Ye G, Song L. Application of minimally invasive video-assisted technique in papillary thyroid microcarcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23:468-73.
300. Lee S, Ryu HR, Park JH, Kim KH, Kang SW, Jeong JJ, et al. Early surgical outcomes comparison between robotic and conventional open thyroid surgery for papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery.* 2012;151:724-30.
301. He QQ, Zhu J, Zhuang DY, Fan ZY, Zheng LM, Zhou P, et al. Comparative Study between Robotic Total Thyroidectomy with Central Lymph Node Dissection via Bilateral Axillo-breast Approach and Conventional Open Procedure for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:2160-6.
302. Lee S, Ryu HR, Park JH, Kim KH, Kang SW, Jeong JJ, et al. Excellence in robotic thyroid surgery: a comparative study of robot-assisted versus conventional endoscopic thyroidectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients. *Ann Surg.* 2011;253:1060-6.
303. Papini E, Guglielmi R, Gharib H, Misischi I, Graziano F, Chianelli M, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid.* 2011;21:917-20.
304. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, Lai R, Barbieri V, Negro R. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid.* 2013;23:1578-82.
305. Zhou W, Jiang S, Zhan W, Zhou J, Xu S, Zhang L. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: Preliminary results. *Eur Radiol.* 2017;27:2934-2940.

306. Yue W, Wang S, Yu S, Wang B. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience. *Int J Hyperthermia*. 2014;30:150-7.
307. Zhang M, Luo Y, Zhang Y, Tang J. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Treating Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Prospective Study. *Thyroid*. 2016;26:1581-1587.
308. Guang Y, Luo Y, Zhang Y, Zhang M, Li N, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for treating cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:1555-1562.
309. Koike K, Fujii T, Yanaga H, Nakagawa S, Yokoyama G, Yahara T, et al. Axillary lymph node recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2004;34:440-3.
310. David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, et al. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2005;15:267-73.
311. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1488-92.
312. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4092-7.
313. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003;139:346-51.

314. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:60-3.
315. Kim DW. Long-term follow-up ultrasonography after lobectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients: A single-center study. *Endocr Res.* 2016;41:213-7.
316. Baek HJ, Kim DW, Lee CY, Huh JY, Sung JY, Choi YJ. Analysis of postoperative ultrasonography surveillance after hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter study. *Endocr Pract.* 2017;23:794-802.
317. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Youk JH, Kim HG, Moon HJ, et al. Short-term Follow-up US Leads to Higher False-positive Results Without Detection of Structural Recurrences in PTMC. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2435.
318. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H, et al. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med.* 2001;42:1464-9.
319. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2005;115:237-43.
320. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:498-505.

321. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* 2007;245:366-78.
322. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg.* 1994;18:600-4.
323. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid.* 2000;10:261-8.
324. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:377-82.
325. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98:356-62.
326. Grady AT, Sosa JA, Tanpitukpongse TP, Choudhury KR, Gupta RT, Hoang JK. Radiology reports for incidental thyroid nodules on CT and MRI: high variability across subspecialties. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:397-402.
327. Bin Saeedan M, Aljohani IM, Khushaim AO, Bukhari SQ, Elnaas ST. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. *Insights Imaging.* 2016;7:601-17.
328. Hoang JK, Grady AT, Nguyen XV. What to do with incidental thyroid nodules identified on imaging studies? Review of current evidence and recommendations. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:8-14.

329. Ahmed S, Horton KM, Jeffrey RB Jr, Sheth S, Fishman EK. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:1066-71.
330. Frank L, Quint LE. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules. *Cancer Imaging.* 2012;12:41-8.
331. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid.* 2012;22:918-25.
332. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun.* 2009;30:742-8.
333. Haas SN. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *S D Med.* 2006;59:425-7.
334. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg.* 2004;240:18-25.
335. 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.
336. 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.

337. 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.
338. 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.
339. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J*. 1999;46:209-16.
340. Pisanu A, Saba A, Podda M, Reccia I, Uccheddu A. Nodal metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2015;48:575-81.
341. 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.
342. 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.
343. Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:1327-1338.
344. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:159-64.

345. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun.* 2004;25:547-52.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.

352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:118-24.
358. 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.
359. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:659-73.

360. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144:980-7; discussion 987-8.
361. 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 Oct 14;8:296.
362. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol*. 2008;97:221-5.
363. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg*. 2008;32:747-53.
364. 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.
365. 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.
366. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112:1139-46; discussion 1146-7.
367. 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.
368. 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.

369. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson 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.
370. 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.
371. Xu YN, Wang JD. Surgical treatment of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *G Chir.* 2010;31:205-9.
372. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C. Incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2287-92.
373. Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg.* 2006;30:759-66.
374. Ortiz S, Rodríguez JM, Torregrosa N, Balsalobre M, Ríos A, Parrilla P. Relation between clinical presentation and prognosis of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Med Clin (Barc).* 2003;120:773-4. Spanish.
375. Gürleyik E, Gurleyik G, Karapolat B, Onsal U. Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma in an Endemic Goiter Area. *J Thyroid Res.* 2016;2016:1784397.
376. Dunki-Jacobs E, Grannan K, McDonough S, Engel AM. Clinically unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: a common finding with favorable biology? *Am J Surg.* 2012;203:140-4.
377. Vorasubin N, Nguyen C, Wang M. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Ear Nose Throat J.* 2016;95:73-7.

378. Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer*. 2017;104:516-523.
379. Yu X, Song X, Sun W, Zhao S, Zhao J, Wang YG. Independent Risk Factors Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Horm Metab Res*. 2017;49:201-207.
380. Cai YF, Wang QX, Ni CJ, Zhang XJ, Chen ED, Dong SY, et al. A scoring system is an effective tool for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a case-control study. *World J Surg Oncol*. 2016;14:45.
381. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, et al. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2015;39:2459-70.
382. Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg*. 2016;39:197-201.
383. Xiang Y, Lin K, Dong S, Qiao LI, He Q, Zhang X. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervical lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in Eastern China. *Oncol Lett*. 2015;10:2559-2564.
384. Lu ZZ, Zhang Y, Wei SF, Li DS, Zhu QH, Sun SJ, et al. Outcome of papillary thyroid microcarcinoma: Study of 1,990 cases. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:672-676.
385. Kim JY, Jung EJ, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, et al. Impact of tumor size on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *World J Surg Oncol*. 2015;13:88.

386. Xiang D, Xie L, Xu Y, Li Z, Hong Y, Wang P. Papillary thyroid microcarcinomas located at the middle part of the middle third of the thyroid gland correlates with the presence of neck metastasis. *Surgery*. 2015;157:526-33.
387. Xu D, Lv X, Wang S, Dai W. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:6199-205.
388. Singhal S, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Distinguishing classical papillary thyroid microcancers from follicular-variant microcancers. *J Surg Res*. 2014;190:151-6.
389. Park JP, Roh JL, Lee JH, Baek JH, Gong G, Cho KJ, et al. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg*. 2014;208:412-8.
390. Yang Y, Chen C, Chen Z, Jiang J, Chen Y, Jin L, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:282-8.
391. Cupisti K, Lehwald N, Anlauf M, Riemer J, Werner TA, Krieg A, et al. Encapsulation status of papillary thyroid microcarcinomas is associated with the risk of lymph node metastases and tumor multifocality. *Horm Metab Res*. 2014;46:138-44.
392. Liu Z, Wang L, Yi P, Wang CY, Huang T. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:932-7.
393. Zhao Q, Ming J, Liu C, Shi L, Xu X, Nie X, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:746-52.

-
394. Dzepina D, Bedeković V, Cupić H, Kruslin B. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical and pathological study of 321 cases. *Coll Antropol.* 2012;36 Suppl 2:39-45.
395. Kim BY, Jung CH, Kim JW, Lee SW, Kim CH, Kang SK, et al. Impact of clinicopathologic factors on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Yonsei Med J.* 2012;53:924-30.
396. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1250-7.
397. Caliskan M, Park JH, Jeong JS, Lee CR, Park SK, Kang SW, et al. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr J.* 2012;59:305-11.
398. Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg.* 2011;35:318-23.
399. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery.* 2010;148:526-31.
400. Lim YC, Choi EC, Yoon YH, Kim EH, Koo BS. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Br J Surg.* 2009;96:253-7.
401. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2482-6.
402. Jacquot-Laperrière S, Timoshenko AP, Dumollard JM, Peoc'h M, Estour B, Martin C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: incidence and prognostic factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:935-9.

403. Wang WH, Xu SY, Zhan WW. Clinicopathologic Factors and Thyroid Nodule Sonographic Features for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 1204 Patients. *J Ultrasound Med.* 2016;35:2475-2481.
404. Zhang L, Yang J, Sun Q, Liu Y, Liang F, Liu Z, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: Older patients with fewer lymph node metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1478-82.
405. Lin DZ, Qu N, Shi RL, Lu ZW, Ji QH, Wu WL. Risk prediction and clinical model building for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5307-16.
406. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2866-73.
407. Siddiqui S, White MG, Antic T, Grogan RH, Angelos P, Kaplan EL, et al. Clinical and Pathologic Predictors of Lymph Node Metastasis and Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid.* 2016;26:807-15.
408. Tao Y, Wang C, Li L, Xing H, Bai Y, Han B, et al. Clinicopathological features for predicting central and lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 66 cases that underwent central and lateral lymph node dissection. *Mol Clin Oncol.* 2017;6:49-55.
409. Liu Z, Lei J, Liu Y, Fan Y, Wang X, Lu X. Preoperative predictors of lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6240.
410. Zeng RC, Zhang W, Gao EL, Cheng P, Huang GL, Zhang XH, et al. Number of central lymph node metastasis for predicting lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Head Neck.* 2014;36:101-6.

411. Kim YS. Patterns and predictive factors of lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:15-9.

