



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo



Juan José Díez<sup>a,\*</sup>, Amelia Oleaga<sup>b</sup>, Cristina Álvarez-Escolá<sup>c</sup>,  
Tomás Martín<sup>d</sup> y Juan Carlos Galofré<sup>e</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de  
Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>e</sup> Departamento de Endocrinología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 13 de febrero de 2015; aceptado el 19 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 7 de abril de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;  
Bajo riesgo;  
Guía clínica

**Resumen** La incidencia de cáncer de tiroides está aumentando en España y en todo el mundo. La supervivencia global, no obstante, es muy alta y se han desarrollado sistemas de estratificación para identificar adecuadamente a los pacientes con peor pronóstico. Sin embargo, en la práctica clínica se observan grandes diferencias en el tratamiento del cáncer de tiroides de bajo riesgo entre los diferentes especialistas responsables de su atención. Casi la mitad de los carcinomas papilares son microcarcinomas y el 90% son tumores menores de 2 cm que tienen un excelente pronóstico. A pesar de ello, en general son tratados de forma más agresiva de lo deseable, sin justificación científica que lo respalde hoy en día. El tratamiento quirúrgico sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de estos tumores. Sin embargo, en la mayoría de los casos la hemitiroidectomía puede ser suficiente, sin necesidad de realizar tiroidectomía total. Del mismo modo, generalmente no es necesaria la disección profiláctica de los ganglios del compartimento central. Esta actitud más conservadora evita complicaciones postoperatorias como el hipoparatiroidismo o la lesión al nervio laríngeo recurrente. El tratamiento ablativo posterior con yodo radiactivo seguido por una terapia de supresión estricta de tirotropina, aunque es eficaz para las formas más agresivas de cáncer de tiroides, no ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de estas lesiones y puede empeorar la calidad de vida de estos pacientes. Esta guía clínica proporciona recomendaciones del grupo de trabajo de cáncer de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición orientadas al enfoque y gestión razonable y apropiada de los pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanjose.diez@salud.madrid.org](mailto:juanjose.diez@salud.madrid.org) (J.J. Díez).

**KEYWORDS**

Thyroid cancer;  
Low risk;  
Clinical guideline

**Clinical guideline for management of patients with low risk differentiated thyroid carcinoma**

**Abstract** Incidence of thyroid cancer is increasing in Spain and worldwide. Overall thyroid cancer survival is very high, and stratification systems to reliably identify patients with worse prognosis have been developed. However, marked differences exist between the different specialists in clinical management of low-risk patients with thyroid carcinoma. Almost half of all papillary thyroid carcinomas are microcarcinomas, and 90% are tumors < 2 cm that have a particularly good prognosis. However, they are usually treated more aggressively than needed, despite the lack of adequate scientific support. Surgery remains the gold standard treatment for these tumors. However, lobectomy may be adequate in most patients, without the need for total thyroidectomy. Similarly, prophylactic lymph node dissection of the central compartment is not required in most cases. This more conservative approach prevents postoperative complications such as hypoparathyroidism or recurrent laryngeal nerve injury. Postoperative radioiodine remnant ablation and strict suppression of serum thyrotropin, although effective for the more aggressive forms of thyroid cancer, have not been shown to be beneficial for the treatment of low risk patients, and may impair their quality of life. This guideline provides recommendations from the task force on thyroid cancer of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition for adequate management of patients with low-risk thyroid cancer.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) constituye un problema de salud pública ya que representa el 1-5% de todos los cánceres<sup>1,2</sup>, y su incidencia anual está en aumento en las últimas décadas<sup>3-5</sup>. En España llega a valores de 5-6,6 por 100.000 en mujeres y 1,9-2,3 por 100.000 en hombres<sup>5-7</sup>. Las razones del aumento se deben fundamentalmente a la detección de tumores pequeños por la mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas<sup>8-10</sup>. Casi la mitad de los carcinomas papilares son iguales o menores de 1 cm y cerca del 90% son tumores menores de 2 cm<sup>11</sup>. Sin embargo, se detecta también un aumento de los cánceres de mayor tamaño por causas todavía no aclaradas: se han involucrado la irradiación natural y artificial, los carcinógenos ambientales, cambios en la dieta e incluso cambios metabólicos<sup>12-14</sup>. A pesar de estos datos, la tasa de mortalidad ajustada por edad apenas se ha modificado en las últimas décadas, situándose actualmente entre 0,2 y 0,4 por 100.00 en hombres y entre 0,2 y 0,6 por 100.000 en mujeres en la mayoría de los países de nuestro entorno<sup>15,16</sup>.

Las guías clínicas más recientes<sup>17-19</sup> definen con claridad los pacientes de bajo riesgo (tabla 1). Existe un acuerdo general sobre la necesidad de una menor agresividad terapéutica en estos pacientes y los datos más novedosos refuerzan esta recomendación. No obstante, persisten áreas de debate como la extensión de la tiroidectomía, la disección ganglionar, la necesidad de suprimir la tirotropina (TSH), el empleo de radioyodo (RI) y los protocolos de seguimiento. Es necesario, por tanto, definir directrices donde prime una baja agresividad terapéutica y una estrategia de coste sostenible para los sistemas sanitarios.

Con el fin de ayudar a los equipos clínicos a integrar estos factores en el diseño del plan terapéutico de estos pacientes

y a propuesta del Grupo de trabajo de Cáncer de Tiroides se ha elaborado esta *Guía de cáncer de tiroides de bajo riesgo*. Este documento debe considerarse como una guía general, no como un estándar de atención médica. Las recomendaciones incluidas se basan en una revisión exhaustiva de la evidencia científica publicada en los más recientes ensayos clínicos y metaanálisis. No obstante, en los casos en que no se dispone de estos, las recomendaciones se fundamentan en la evaluación de las series de casos más relevantes publicados en las principales revistas médicas internacionales y consensos de expertos.

**Estratificación del riesgo****Riesgo inicial de mortalidad**

La clasificación inicial de los pacientes con CDT se realiza generalmente tras el tratamiento quirúrgico y teniendo en cuenta factores clínicos y patológicos. Actualmente disponemos de sistemas de clasificación tanto del riesgo de mortalidad específica de la enfermedad como del riesgo de recidiva. Para la mortalidad, el más empleado es el sistema de estadificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer* (AJCC/UICC)<sup>20</sup> que tiene en cuenta la edad, tamaño tumoral, invasión y la presencia de metástasis ganglionares y a distancia. Este sistema distribuye a los pacientes en 4 estadios. En el estadio I se incluye a los pacientes de < 45 años sin metástasis a distancia (con independencia del tamaño tumoral y de la presencia de metástasis linfáticas, es decir cualquier T, cualquier N, M0) y los pacientes de  $\geq$  45 años con tumores  $\leq$  2 cm sin metástasis ganglionares ni a distancia (T1N0M0) (tabla 1).

**Tabla 1** Definición de pacientes de bajo riesgo de mortalidad según la clasificación TNM de la AJCC/UICC

Estadio	< 45 años	≥ 45 años
I	T1 a 4, N0 a 1, M0	T1N0M0
II	T1 a 4, No a 1, M1	T2N0M0

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer; M0: sin metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: sin metástasis en ganglios linfáticos; N1a: metástasis en ganglios linfáticos cervicales centrales (nivel vi); N1b: metástasis en otros ganglios linfáticos (niveles I a v o vii); T1: tumor ≤ 2 cm; T2: tumor > 2 cm a 4 cm; T3: tumor > 4 cm o mínima invasión extratiroidea; T4a: invasión extratiroidea macroscópica; T4b: invasión macroscópica de fascia o vasos prevertebrales;

Fuente: Resumido y adaptado de *American Joint Committee on Cancer*<sup>20</sup>.

### Riesgo inicial de recidiva

Para la estimación del riesgo de persistencia o recidiva de la enfermedad se utilizan otros parámetros<sup>17-19</sup> (tabla 2). El consenso europeo define al paciente de muy bajo riesgo como aquel que presenta un microcarcinoma unifocal (tamaño ≤1 cm), con histología favorable y cirugía completa, sin extensión fuera de la cápsula tiroidea y sin metástasis en ganglios linfáticos<sup>17,21</sup>. Estos tumores presentan buen pronóstico y su tasa de recidiva a largo plazo es menor del 2%. El mismo consenso define los pacientes de bajo riesgo como los pacientes con T1 de más de 1 cm, con N0 y M0, o bien los T2N0M0, o bien los T1 multifocales<sup>21</sup>. Según la guía de la *American Thyroid Association* (ATA) los pacientes de bajo riesgo son los que cumplen las características que

figuran en la tabla 2<sup>18</sup>. La reciente guía de la *British Thyroid Association* (BTA)<sup>19</sup> adopta unos criterios muy similares.

### Estratificación dinámica del riesgo

Una limitación de estos sistemas de estratificación del riesgo de recidiva es que no consideran la respuesta al tratamiento inicial que, lógicamente, puede afectar de forma significativa la tasa de recidiva y la mortalidad. Para soslayar este inconveniente se han ideado sistemas de valoración dinámica del riesgo<sup>22,23</sup> con los datos obtenidos en el seguimiento. Algunos estudios han mostrado que, con independencia del riesgo inicial, la probabilidad de recidiva en pacientes que no presentan datos de persistencia de enfermedad al cabo de 1-2 años de seguimiento es muy baja, entre 3,4 y 4%<sup>22,23</sup>. Además, entre el 30<sup>22</sup> y el 50%<sup>23</sup> de los pacientes previamente clasificados como de riesgo intermedio o alto según la ATA pueden ser reclasificados como de bajo riesgo al cabo de 1-2 años de seguimiento.

La estratificación dinámica del riesgo debe realizarse durante los 2 primeros años del seguimiento, si bien puede realizarse en cualquier momento. Este sistema permite reclasificar a los pacientes en 4 grupos (tabla 3): respuesta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta y estructural incompleta. Los pacientes que se incluyan en los 2 primeros grupos presentan un riesgo de mortalidad y recidiva más reducido.

### Definición de paciente de bajo riesgo

Debemos distinguir entre pacientes con bajo riesgo de mortalidad y pacientes con bajo riesgo de recidiva o persistencia. Se considerarán pacientes de bajo riesgo de mortalidad los incluidos en los estadios I y II de la clasificación

**Tabla 2** Definición de pacientes con riesgo de recidiva o persistencia bajo o muy bajo según diferentes consensos

Riesgo	Consenso europeo, 2006	ATA, 2009	BTA, 2014
Muy bajo	Microcarcinoma unifocal (≤1 cm) No extensión extratiroidea No metástasis linfáticas Cirugía completa Histología favorable		
Bajo	Tumor intratiroideo uni- o multifocal de 1 a 4 cm Sin metástasis locales o a distancia Sin invasión tumoral de tejidos ni de estructuras locorregionales Sin histología agresiva ni invasión vascular Si se realiza ARI: sin captación fuera del lecho tiroideo	Tumor de cualquier tamaño, intratiroideo Sin metástasis ganglionares ni a distancia Tumor primario completamente extirpado Sin extensión extratiroidea Sin histología agresiva <sup>a</sup> Sin invasión vascular Si se realiza ARI: sin captación fuera del lecho tiroideo	Sin metástasis locales o a distancia Todo el tumor macroscópico ha sido resecado Sin invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales Sin histología agresiva <sup>a</sup> Sin invasión vascular

ARI: ablación posquirúrgica con radioyodo.

Fuente: Resumida y adaptada de Pacini et al.<sup>17</sup>, Cooper et al.<sup>18</sup> y Perros et al.<sup>19</sup>.

<sup>a</sup> Histología agresiva: carcinoma papilar de células altas, células columnares, variante esclerosante difusa o elementos pobremente diferenciados.

**Tabla 3** Definición de las respuestas al tratamiento inicial en la estratificación dinámica del riesgo

Respuesta	Definición
Excelente	Ausencia de evidencia de enfermedad clínica, bioquímica o estructural
Indeterminada	Hallazgos estructurales o bioquímicos que no pueden ser clasificados con seguridad como benignos o malignos
Bioquímica incompleta	Tg anormalmente elevada (o anti-Tg en aumento) en ausencia de enfermedad localizable
Estructural incompleta	Enfermedad persistente o metástasis locorregionales o a distancia persistentes o nuevas (con o sin Tg o anti-Tg anormales)

Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina; Tg: tiroglobulina.  
Fuente: Adaptada de Tuttle et al.<sup>22</sup> y Castagne et al.<sup>23</sup>.

de la AJCC/UICC<sup>20</sup> en ausencia de metástasis a distancia. Estos pacientes presentan a los 5 años una supervivencia de prácticamente el 100% y, a los 10 años, superior al 98%<sup>24,25</sup>.

Se considerarán pacientes de bajo riesgo de persistencia y recidiva los que cumplan todos los criterios siguientes: ausencia de metástasis locales o a distancia, resección completa macroscópica de todos los tumores, ausencia de invasión tumoral de estructuras o tejidos locorregionales, ausencia de histología agresiva (carcinoma papilar de células altas, columnares o variante esclerosante difusa, o elementos pobremente diferenciados) o de invasión vascular y, en el caso de que se haya administrado RI, ausencia de captación de RI fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal total después del tratamiento. Esta categorización de los pacientes es útil desde el punto de vista clínico, ya que en aquellos incluidos en la categoría de riesgo bajo de recidiva la enfermedad reaparece en el 3%, mientras que este riesgo es del 21 y del 68% para los pacientes de riesgo intermedio o elevado, respectivamente<sup>22</sup>.

Para la estratificación dinámica del riesgo se considerará como pacientes de bajo riesgo a aquellos que cumplan los criterios de respuesta excelente al tratamiento, si bien muchos de los pacientes que cumplen los criterios de respuesta indeterminada presentarán una evolución favorable. En concreto, los pacientes con respuesta excelente presentan un riesgo de recidiva de solo 1-4% a 10 años<sup>26,27</sup>. De los pacientes con respuesta indeterminada solo un 15-20% evolucionan hacia una respuesta bioquímica o estructural incompleta<sup>26,27</sup>.

## Recomendaciones

1. Para la estimación del riesgo de mortalidad recomendamos utilizar la clasificación TNM (7.ª edición) de la AJCC/UICC<sup>20</sup> (tabla 1).
2. Para la estimación del riesgo de recidiva recomendamos utilizar los criterios de la ATA y la BTA (tabla 2).
3. Recomendamos también una estratificación dinámica del riesgo que valore la respuesta al tratamiento dentro de los 2 primeros años tras la cirugía inicial (tabla 3). Dado que muchos de los pacientes inicialmente clasificados

como de bajo riesgo no serán tratados mediante una ablación con RI (ARI) ni con tiroidectomía total, recomendamos utilizar los criterios que figuran en la tabla 4<sup>22,26,28,29</sup> para pacientes tratados con tiroidectomía total (con y sin ARI) o con hemitiroidectomía.

## Factores modificantes del riesgo

Incluso los tumores de menor riesgo como los microcarcinomas papilares (MCPT) pueden presentar algunas características que ensombrezcan el pronóstico y aumenten la probabilidad de persistencia o recidiva<sup>30-33</sup>, por lo que se hace preciso considerar también algunos de estos factores modificantes del riesgo inicial, tales como edad, sexo, tamaño tumoral, multifocalidad, afectación ganglionar, algunas mutaciones somáticas y la concentración de tiroglobulina (Tg) posquirúrgica. Un metaanálisis de más de 4.000 pacientes con carcinoma papilar de tiroides (CPT) de  $\leq 1$  cm indicó que el 28% de estos tumores tenían metástasis ganglionares, el 0,6% tenían metástasis a distancia, el 3,3% experimentó recidiva de la enfermedad y la mortalidad relacionada con el tumor fue de un 0,3%<sup>34</sup>. Estos datos indican que la mayoría de los CDT clasificados como de riesgo bajo son inocuos y que solo unos pocos pueden tener un comportamiento agresivo.

En la tabla 5<sup>18,26,31,33,35-40</sup> aparece una descripción de los principales factores modificantes del riesgo inicial que deben tenerse en cuenta a la hora de tomar una decisión terapéutica individualizada. Cabe destacar que en los últimos años se han realizado grandes progresos en el conocimiento de los mecanismos moleculares del CDT, especialmente en lo que se refiere a la implicación de las vías MAPK y PI3KCA/AKT. Ello ha proporcionado una excelente oportunidad para la identificación de nuevos marcadores moleculares, tales como las mutaciones de los genes *RAS*, *PI3KCA*, *PTEN*, *P53*, *ALK* y *BRAF*, que resultan útiles para establecer el pronóstico de un paciente individual<sup>41</sup>. En concreto, la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> es un marcador que podría mejorar la estratificación pronóstica en pacientes con CPT. Algunos estudios<sup>39,40</sup>, aunque no todos<sup>42,43</sup> han asociado la presencia de la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> con metástasis linfáticas, extensión extratiroidea y recidiva de la enfermedad; en suma, con un comportamiento biológico más agresivo, incluso en pacientes de bajo riesgo. Esta mutación se ha asociado también a pérdida de la afinidad por el RI en el CPT recidivado, lo que implica refractariedad al tratamiento con RI. Sin embargo, la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> se ha descrito en un 24-63% de pacientes con MCPT y es improbable que todos ellos tengan un comportamiento agresivo, por lo que la presencia de esta mutación no es un predictor absoluto, sino que debe evaluarse en conjunción con otras características histopatológicas y clínicas para la estratificación del riesgo<sup>44</sup>. Un reciente estudio ha mostrado que los pacientes con carcinoma papilar en los que coexiste la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> junto con la recientemente identificada mutación C228T del promotor *TERT* presentan peores características clinicopatológicas, junto con una tasa de recidivas significativamente mayor<sup>45</sup>. Sin embargo, no se han corroborado todavía estos datos en pacientes con microcarcinomas<sup>45,46</sup>.

**Tabla 4** Criterios de clasificación en respuesta al tratamiento excelente o indeterminada en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados mediante tiroidectomía total (con o sin ablación con radioyodo) y lobectomía

	Tiroidectomía total más ARI		Tiroidectomía total sin ARI		Lobectomía	
	Excelente	Indeterminada	Excelente	Indeterminada	Excelente	Indeterminada
Tg en ng/ml	<0,2	0,2 a 1	<0,2	0,2 a 5	<30	
Tg estimulada en ng/ml	<1	1 a 10	<2	2 a 10		
Anti-Tg	Indetectables	Estables o en descenso	Indetectables	Estables o en descenso	Indetectables	Estables o en descenso
Pruebas de imagen	Negativas	Inespecíficas	Negativas	Inespecíficas	Negativas	Inespecíficas

ARI: ablación posquirúrgica con radioyodo; Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina; Tg: tiroglobulina.  
 Fuente: Resumen y adaptado de Tuttle et al.<sup>22</sup>, Momesso et al.<sup>26</sup>, Vaisman et al.<sup>28</sup> y Vaisman et al.<sup>29</sup>.

### Microcarcinoma papilar

El manejo del MCPT puede suponer un dilema, ya que es prioritario evitar tratamientos agresivos y costes innecesarios y, por otro lado, hay que reconocer los tumores con mayor riesgo de recidiva o metástasis. La baja agresividad de estas neoplasias quedó patente en un estudio de 230 pacientes con MCPT en el que se siguió su evolución durante 5 años sin realizar tratamiento quirúrgico de ningún tipo. Al cabo de este tiempo se detectó crecimiento solo en un 7,3% y aparición de adenopatías en un 1,3% de los pacientes<sup>47</sup>. En otro estudio, los porcentajes de crecimiento a los 5 y 10 años fueron del 6,4 y 15,9%, respectivamente, y los de aparición de adenopatías de 1,4 y 3,4%, respectivamente<sup>48</sup>.

Es importante conocer las diferentes situaciones en las que puede aparecer el MCPT<sup>19</sup>: 1) con tiroides presente, la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de una lesión < 1 cm se informa como diagnóstica de CPT; 2) tras una hemitiroidectomía realizada por otro motivo (por ejemplo un nódulo con citología de proliferación folicular) se observan uno o más focos de MCPT; y 3) tras realizar una tiroidectomía total o casi total por otro motivo (enfermedad de Graves, bocio multinodular) se encuentran uno o más focos de MCPT.

También es imprescindible valorar los factores de riesgo de recidiva<sup>19</sup>, tales como la presentación no incidental o el hallazgo en tomografía de emisión de positrones realizada por otro motivo. En cuanto a las características histológicas

**Tabla 5** Factores modificantes del riesgo de recidiva en pacientes con microcarcinoma pilar de tiroides

Factor	Descripción	Referencia
Edad	Los pacientes < 45 años tienen MCPT de mayor tamaño, más extensión extratiroidea y metástasis linfáticas y mayor probabilidad de recidiva	Malandrino et al., 2013 <sup>33</sup> Pedrazzini et al., 2012 <sup>35</sup>
Sexo	Los varones tienen mayor probabilidad de metástasis linfáticas y recidiva tumoral	Kim et al., 2008 <sup>36</sup> Zhang et al., 2012 <sup>37</sup>
Tamaño tumoral	7-10 mm: mayor probabilidad de metástasis centrales, extensión extratiroidea y multifocalidad	Lee et al., 2011 <sup>38</sup> Mercante et al., 2009 <sup>31</sup> Malandrino et al., 2013 <sup>33</sup> Zhang et al., 2012 <sup>37</sup>
Multifocalidad	No se considera FRR si todos los focos son <10 mm	Cooper et al., 2009 <sup>18</sup>
Metástasis linfáticas	Se relaciona con la recidiva tumoral	Mercante et al., 2009 <sup>31</sup> Pedrazzini et al., 2012 <sup>35</sup>
Mutación <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	Algunos estudios la asocian a metástasis linfáticas, extensión extratiroidea y recidiva (especialmente la coexistencia de mutación <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> con la mutación <i>TERT</i> <sup>C228T</sup> )	Xing et al., 2013 <sup>39</sup> Elisei et al., 2012 <sup>40</sup> Xing et al., 2014 <sup>45</sup>
Tg estimulada posquirúrgica	La concentración de Tg estimulada posquirúrgica, antes de ARI, <2, de 2 a 10 y >10 ng/ml se acompañan de un riesgo de recidiva del 1-3, 2-8 y >20%, respectivamente	Momesso y Tuttle, 2014 <sup>26</sup>

ARI: ablación posquirúrgica con radioyodo; FRR: factor de riesgo de recidiva; MCPT: microcarcinoma papilar de tiroides; Tg: tiroglobulina.



se consideran como factores de riesgo las siguientes: 1) mayor tamaño (6-10mm); 2) CPT multifocal o bilateral; 3) extensión extratiroidea; 4) componente de carcinoma pobremente diferenciado; y (5) fibrosis desmoplástica o patrón infiltrativo.

La presencia de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) interfiere con la determinación de Tg y su tendencia durante el seguimiento podría utilizarse como marcador subrogado de Tg<sup>49</sup>. El manejo y estudio de los pacientes en los que los anticuerpos anti-Tg son positivos puede suponer todo un reto, ya que a menudo no se puede conocer con certeza el estado de la enfermedad<sup>18</sup>. Probablemente su presencia es un parámetro a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones en el seguimiento.

## Tratamiento quirúrgico

Las recomendaciones acerca del tipo de tratamiento quirúrgico en los pacientes con MPTC han variado a lo largo del tiempo. Según un metaanálisis de 44 estudios, que incluyó a 9.259 pacientes, se realizó tiroidectomía total o casi total en el 72%, tiroidectomía subtotal en el 11% y lobectomía en el 17% de los casos<sup>50</sup>. La disección ganglionar terapéutica se realizó en el 9,8% de los casos, mientras que la disección profiláctica se llevó a cabo en el 55,7% de los pacientes<sup>50</sup>. Aunque la guía de la ATA<sup>18</sup> recomienda tiroidectomía total en tumores > 1 cm, no especifica la actitud en MCPT. En la decisión quirúrgica deben tenerse en cuenta los factores modificantes del riesgo ya mencionados (tabla 5), así como la presencia de antecedentes familiares de carcinoma tiroideo o de irradiación cervical en la infancia. En la guía de la BTA no se especifica si el antecedente de irradiación cervical cambia la amplitud de la cirugía en el MCPT unifocal. Sin embargo, la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) afirma que la lobectomía estaría indicada en pacientes sin historia de irradiación cervical y en ausencia de otros factores de riesgo<sup>51</sup>, con lo que recomendarían tiroidectomía total si hubiese dicho antecedente.

## Recomendaciones

1. En un paciente que carece de factores de riesgo, como el antecedente de radioterapia cervical, en el que se encuentra un MCPT unifocal, debería realizarse lobectomía. No existe recomendación específica para los pacientes con MCPT que tengan antecedentes de radioterapia cervical. Probablemente la mayor frecuencia de multifocalidad y el antecedente en sí mismo hagan conveniente la tiroidectomía total en estos casos.
2. Se realizará tiroidectomía total en casos de multifocalidad y en pacientes con antecedente familiar de carcinoma tiroideo no medular.
3. En todos los demás casos se tomará la decisión de la amplitud de la cirugía en función de los factores de riesgo existentes.
4. Cuando existan adenopatías en el momento del diagnóstico se realizará tiroidectomía total y linfadenectomía del compartimento afecto.
5. En pacientes con MCPT multifocal podría plantearse la disección profiláctica del compartimento central. Sin embargo, ya que no se reduce la probabilidad de

recidiva a corto plazo, y teniendo en cuenta las posibles complicaciones, debería valorarse estrechamente la relación riesgo beneficio y tomarse una decisión individualizada.

6. Tras una hemitiroidectomía realizada por otro motivo (por ejemplo un nódulo con citología de proliferación folicular) si se observara un MCPT multifocal sería conveniente ampliar la tiroidectomía. La no visualización de nódulos en el resto tiroideo por ecografía no excluye la presencia de focos de pequeño tamaño.
7. Si se encontrasen uno o más focos tras realizar una tiroidectomía total o casi total por otro motivo (enfermedad de Graves, bocio multinodular), sería necesario valorar la indicación o no de ARI.

## Ablación con radioyodo

En las guías de la BTA no se recomienda ARI en pacientes con T1, en los que se incluirían todos los MCPT salvo aquellos que tuvieran mínima extensión extratiroidea (T3). En cuanto a estos últimos, recomiendan un uso selectivo de RI considerando que existe insuficiente evidencia para recomendarlo o desaconsejarlo<sup>19</sup>. En el MCPT se ha utilizado tratamiento con RI de forma variable. En el metaanálisis de Roti et al.<sup>50</sup> se encontró que habían sido tratados con RI un 17% de los pacientes.

En MCPT sin evidencia de metástasis a distancia, la preparación para la ARI debiera realizarse con TSH humana recombinante (rhTSH). Esta preparación se recomienda en pacientes con T1-T3, N0, Nx o N1 y M0<sup>19</sup>. El metaanálisis de Cheng et al.<sup>52</sup> concluyó que una dosis de 30 mCi es suficiente para la ablación tiroidea en comparación con la dosis de 100 mCi, con similar calidad de vida, menos efectos secundarios y una estancia más corta en la unidad de radioprotección. Por tanto, esta dosis debiera recomendarse en todos los pacientes sin evidencia de metástasis. Un resumen de las recomendaciones generales para la ARI en pacientes de bajo riesgo aparece en la tabla 6<sup>17,53,54</sup>.

## Recomendaciones

1. La ARI en MCPT no estaría indicada en T1. En los MCPT con mínima extensión extratiroidea (T3) sería conveniente realizar una decisión personalizada. Se recomienda ARI en los casos con afectación ganglionar o metástasis a distancia.
2. Como preparación para la ARI se recomienda rhTSH en todos los casos en los que no existan metástasis a distancia.
3. La dosis de 30 mCi es suficiente para la ablación tiroidea en pacientes con MCPT.

## Tratamiento supresor de tirotropina

En pacientes a los que no se ha administrado ARI no es necesaria la supresión de TSH<sup>19</sup>. En estos casos se recomienda mantener el nivel de TSH entre 0,3 y 2 mU/l. En los casos con tiroidectomía total más ARI debería mantenerse la TSH por debajo de 0,1 mU/l hasta a la evaluación de la respuesta a los 9-12 meses. En este tiempo debe reevaluarse la posibilidad de recidiva de acuerdo con los

**Tabla 6** Recomendaciones generales para la ablación posquirúrgica con radioyodo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo

TNM	Tumor en cm	Beneficio supervivencia	Beneficio SLE	Indicación ARI	Preparación	Dosis (mCi)
T1aN0M0	<1	No	No	No		
T1b-2N0M0	1-4	No	Conflictivo	Uso selectivo	rhTSH	30
T3N0M0	>4	Conflictivo	Conflictivo	Uso selectivo	rhTSH	EMD <sup>a</sup>

ARI: ablación posquirúrgica con radioyodo; EMD, equipo multidisciplinar; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Fuente: Adaptado Pacini et al.<sup>17</sup>, Cooper et al.<sup>18</sup>, Perros et al.<sup>19</sup>, Pacini<sup>53</sup> y Tuttle y Sabra<sup>54</sup>.

<sup>a</sup> Deben valorarse factores modificantes del riesgo como: edad, sexo, grado de resección, número y tamaño de ganglios afectados en N1, variantes de alto riesgo, invasión vascular, tiroglobulina posquirúrgica, mutaciones BRAF y TERT.

criterios de la estratificación dinámica del riesgo (tabla 3) y ajustar el nivel de TSH en función de los resultados. En pacientes con respuesta incompleta debería mantenerse la TSH suprimida por debajo de 0,1 mU/l indefinidamente, salvo contraindicación. En pacientes con respuesta indeterminada se recomienda mantener la TSH entre 0,1 y 0,5 mU/l durante 5-10 años, en que debería valorarse reducir la supresión de TSH en función de datos clínicos, bioquímicos y radiológicos de respuesta. En pacientes con respuesta completa, un valor entre 0,3 y 2 mU/l es adecuado. En pacientes históricos en los que no se hubiera realizado evaluación de la respuesta se mantendrá la supresión entre 5 y 10 años. El grado de supresión deberá ajustarse según la respuesta clínica, bioquímica y radiológica<sup>19</sup>.

En un grupo de 51 pacientes no tratados mediante cirugía en los que se utilizó tratamiento supresor de TSH solo se observó progresión en uno de ellos<sup>48</sup>. Sin embargo, en otro estudio los niveles de TSH no se correlacionaron con la progresión del MCPT<sup>55</sup>. Si el mantenimiento de los niveles de TSH en el límite bajo de la normalidad evita la progresión en los pacientes en los que se realiza seguimiento únicamente mediante observación, es una pregunta sin respuesta por el momento<sup>56</sup>.

### Recomendaciones

1. El tratamiento supresor de TSH no está indicado en pacientes en los que no se ha realizado ARI. En estos casos, y también en los que se haya decidido no realizar tratamiento quirúrgico y mantener una actitud expectante, se recomienda mantener un valor de TSH entre 0,3 y 2 mU/l.
2. En pacientes tratados mediante ARI se mantendrán inicialmente valores de TSH por debajo de 0,1 mU/l. A los 9-12 meses del tratamiento debe evaluarse la respuesta según los criterios de la estratificación dinámica de riesgo. En pacientes con respuesta completa se mantendrán valores de TSH entre 0,3 y 2 mU/l. Si la respuesta fuera incompleta se mantendrán valores de TSH suprimidos por debajo de 0,1 mU/ml indefinidamente. Si existiera una resección indeterminada se mantendrá la TSH entre 0,1 y 0,5 mU/l, y se evaluará a los 5-10 años si es preciso disminuir el grado de supresión en función de la respuesta.

### Seguimiento

Los pacientes con MCPT unifocal tratados mediante lobectomía tienen un riesgo de recidiva < 2,5% y un riesgo de metástasis a distancia < 0,4%<sup>19</sup>. El riesgo de hipotiroidismo tras lobectomía puede ser superior al 15%, por lo que debe evaluarse la función tiroidea anualmente. Estos pacientes no requieren seguimiento especializado y pueden enviarse para revisiones por su médico de Atención Primaria<sup>19</sup>. En pacientes con MCPT y factores de riesgo adicionales, el seguimiento viene condicionado por la evaluación del tipo de respuesta al tratamiento.

### Recomendaciones

1. En pacientes con MCPT unifocal a los que se ha realizado hemitiroidectomía se recomienda evaluar anualmente la función tiroidea y realizar exploración física cervical.
2. En pacientes con MCPT y factores de riesgo adicionales el seguimiento viene condicionado por la evaluación del tipo de respuesta, siguiendo los criterios de la estratificación dinámica de riesgo.
3. La presencia de mutación *BRAF*<sup>V600E</sup>, no es un predictor absoluto de comportamiento más agresivo del tumor, sino que debe evaluarse en conjunción con otras características histopatológicas y clínicas para la estratificación del riesgo. Por el momento, no existen recomendaciones para el estudio sistemático de la presencia de esta mutación en todos los casos.

### Carcinomas papilares intratiroides

Se consideran tumores de bajo riesgo los CPT intratiroides con tamaño de 1,1 a 4 cm, sin invasión microscópica en los tejidos peritiroideos, sin histología agresiva y sin datos de afectación ganglionar ni metástasis a distancia.

### Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía total es recomendable en todos los tumores mayores de 1 cm<sup>18</sup>. Sin embargo, es preciso considerar la morbilidad asociada a la tiroidectomía y el bajo riesgo de recidiva de estos tumores. En un estudio de 465 pacientes menores de 45 años, con carcinomas de bajo riesgo, no se

encontraron diferencias entre los tratados mediante tiroidectomía total y los tratados con lobectomía durante un seguimiento de 20 años<sup>57</sup>. En otro estudio de 1.656 pacientes de bajo riesgo, con un seguimiento medio de 16 años, la supervivencia fue similar con ambos tipos de tratamiento. Sin embargo, se halló una tasa mayor de recidiva en los tratados mediante lobectomía<sup>58</sup>.

Los datos del *National Cancer Data Base* (NCDB) y del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) no mostraron diferencias en la supervivencia de 26.371 pacientes menores de 45 años, con tumores papilares de 1,1-4 cm, sin factores de riesgo, tratados mediante tiroidectomía total y 3.151 pacientes tratados mediante lobectomía entre 1998 y 2006<sup>59</sup>. En la guía de la BTA ya se considera que está poco clara la posible ventaja de la tiroidectomía frente a la hemitiroidectomía en pacientes menores de 45 años con tumores unifocales mayores de 1 cm y menores de 4, sin extensión extratiroidea ni otros factores de riesgo. En estos casos recomiendan una decisión personalizada<sup>19</sup>.

### Ablación con radioyodo

Diversas guías recomiendan un uso selectivo de ARI en pacientes con tumores de 1,1 a 4 cm. La presencia de adenopatías documentadas o de otros factores de riesgo, tales como la edad, tamaño tumoral o histología agresiva, predicen un riesgo más elevado de recidiva o de mortalidad, por lo que inclinan la decisión hacia la administración de ARI<sup>18</sup>. En la reciente guía de la BTA se recomienda un uso selectivo del RI en tumores de 1 a 4 cm intratiroideos, ya que existen datos discordantes o inadecuados que puedan definir a favor o en contra de su uso<sup>19</sup>.

### Recomendaciones

1. En carcinomas papilares intratiroideos de 1,1 a 4,0 cm debe individualizarse la realización de lobectomía o tiroidectomía total.
2. En carcinomas intratiroideos de 1,1 a 4,0 cm no existe una recomendación absoluta de ARI y debiera realizarse un uso selectivo.
3. En los casos en los que se realice ARI por la presencia de factores de riesgo se recomienda decidir dosis en un equipo multidisciplinar.
4. En los casos en los que se realice ARI, las recomendaciones para tratamiento supresor y seguimiento son las mismas que en el MCPT.

### Carcinoma folicular mínimamente invasivo

El carcinoma folicular de tiroides (CFT) se define como un tumor maligno de estirpe epitelial que muestra diferenciación folicular sin las características nucleares clásicas del CPT<sup>60</sup>. Su malignidad está relacionada con la invasión capsular y vascular. El CFT está considerado en general como más agresivo que el CPT, aunque diversos estudios muestran que ambos tienen un pronóstico similar<sup>61,62</sup>. Los CFT se clasifican en: a) mínimamente invasivos sin invasión vascular, b) mínimamente invasivos con angioinvasión y c) ampliamente invasivos. La constatación de un único foco inequívoco de invasión vascular confirma el diagnóstico

de angioinvasión<sup>63</sup>. El carcinoma folicular mínimamente invasivo (CFTMI) sin angioinvasión es un tumor que aparece completamente encapsulado y que se caracteriza histológicamente por la penetración microscópica de la cápsula del tumor, pero sin invasión vascular<sup>18,64-67</sup>. Su tasa de mortalidad específica varía del 0 al 11%<sup>68-72</sup> y las recidivas y metástasis a distancia se presentan en un porcentaje bajo de pacientes<sup>70</sup>.

La edad al diagnóstico menor de 45 años es un factor predictor de buena respuesta al tratamiento, menor riesgo de metástasis y mejor supervivencia<sup>68,70,73,74</sup>. Los diferentes estudios no muestran diferencias significativas en cuanto al sexo<sup>75</sup>. La supervivencia causa-específica y la supervivencia libre de metástasis son peores en pacientes con *tamaño tumoral*  $\geq 4$  cm<sup>68,70,73,74,76</sup>. La tasa de mortalidad específica a 10 años en tumores foliculares con invasión capsular únicamente fue del 0%, mientras que ascendió a un 28% en pacientes con *invasión vascular*<sup>64</sup>. Esta diferencia ha sido corroborada por otros autores<sup>77,78</sup>. El compromiso de los ganglios linfáticos es poco frecuente en pacientes con CFT (3-15%) y no afecta al pronóstico del CFTMI<sup>75</sup>. La presencia de *metástasis a distancia*, infrecuente en pacientes con CFTMI, es el más importante predictor de mortalidad y se relaciona con invasión vascular<sup>70,74</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Algunos autores proponen que la lobectomía más istmectomía puede ser suficiente en pacientes con CFTMI, mientras que otros aconsejan la realización de tiroidectomía total. En un estudio observacional de 1.200 pacientes con CFTMI entre 2000 y 2009, solo 6 (0,5%) desarrollaron metástasis a distancia, lo que demuestra un bajo potencial de malignidad. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes a los que se les realizó tiroidectomía total o parcial como primera línea de tratamiento. El tratamiento con RI tampoco tuvo impacto en la supervivencia<sup>72</sup>. Los pacientes con tumores  $< 4$  cm, en ausencia de otros factores de riesgo (edad  $> 45$  años, ampliamente invasivo, metástasis linfáticas o a distancia, angioinvasión), parecen presentar un pronóstico excelente<sup>70,72</sup> y podrían ser tratados con lobectomía más istmectomía. Sin embargo, Asari<sup>74</sup> recomienda la realización de tiroidectomía total en pacientes con CFTMI debido a la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico en el 14% de los casos. En un estudio reciente de 324 pacientes con CFTMI diagnosticados entre 1989 y 2010 se compara la evolución de los pacientes tratados mediante tiroidectomía total y los tratados mediante lobectomía. Aunque no hubo diferencias en el pronóstico, ningún paciente tratado con tiroidectomía total falleció a causa del tumor<sup>79</sup>.

El diagnóstico de CFTMI se obtiene en la mayoría de las ocasiones tras la lobectomía realizada en pacientes con citología indeterminada<sup>18</sup>. La tiroidectomía total está indicada en pacientes con tumores de más de 4 cm o atipias acusadas en la citología, pacientes con antecedentes personales de radiación o antecedentes familiares de cáncer de tiroides. En caso de enfermedad nodular bilateral, o en pacientes que prefieren evitar una segunda cirugía, también estaría indicada la tiroidectomía total<sup>18</sup>.

Las guías de la BTA<sup>19</sup>, en un apartado específico para CFT, realizan similares recomendaciones con la diferencia de que



a los pacientes con tumores menores de 4 cm en ausencia de otros factores de riesgo (edad > 45 años, ampliamente invasivo, metástasis linfáticas o a distancia, angioinvasión, extensión extratiroidea), se les puede realizar una lobectomía más istmectomía, con una decisión personalizada. Dado que las metástasis linfáticas son infrecuentes, no se recomienda linfadenectomía central profiláctica.

### Recomendaciones

1. El diagnóstico histológico de CFTMI debe confirmarse de forma inequívoca, ya que las características histológicas son predictoras del pronóstico. La invasión vascular confiere un pronóstico desfavorable.
2. En los pacientes con CFTMI con invasión capsular exclusivamente, menores de 45 años, con tumores de menos de 4 cm, y sin afectación ganglionar cervical o metástasis a distancia, puede no completarse la tiroidectomía, aunque la evidencia científica no apoya de forma contundente esta actitud y conlleva dificultad de seguimiento posterior mediante determinación de Tg.
3. En los pacientes que reúnan alguna de las siguientes características: edad  $\geq$  45 años, con tumores  $\geq$  4 cm, invasión vascular, afectación ganglionar o metástasis a distancia, debe realizarse tiroidectomía total.
4. No se recomienda realizar linfadenectomía central profiláctica de forma rutinaria.

### Ablación con radioyodo

Los resultados de 2 estudios aleatorizados han mostrado similar eficacia de la ARI con dosis de 30 o de 100 mCi en pacientes de bajo riesgo<sup>80,81</sup>. Sin embargo, algunos autores destacan que las recidivas del CDT pueden ocurrir muchos años después del tratamiento inicial y que la mayoría de los estudios publicados tienen un periodo de seguimiento insuficiente para valorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes de bajo riesgo tratados sin ARI o con bajas dosis de RI<sup>82</sup>.

La ARI es recomendable en los pacientes con tumores de más de 4 cm, con extensión extratiroidea independientemente del tamaño o con metástasis a distancia<sup>18</sup>. La indicación es selectiva para pacientes con tumores entre 1 y 4 cm, intratiroideos, en los que se ha documentado la existencia de afectación ganglionar u otras características de alto riesgo (edad, ampliamente invasivos o histología desfavorable). La preparación mediante rhTSH es adecuada en estos casos<sup>19</sup>. No se recomienda ARI para pacientes con tumores < 1 cm, sin otras características de riesgo (tabla 6).

### Recomendaciones

1. No debe realizarse ARI en pacientes tratados mediante lobectomía más istmectomía.
2. No se recomienda ARI en pacientes con CTFMI < 1 cm, intratiroideos, sin invasión vascular.
3. La ARI está indicada en pacientes  $\geq$  45 años, con tumores  $\geq$  4 cm, existencia de invasión vascular, afectación ganglionar o metástasis a distancia. Si sobreviene la recidiva en el seguimiento, está indicado el tratamiento con RI.

4. En los pacientes con CFTMI, con tumores entre 1 y 4 cm se recomienda el uso selectivo de ARI según los factores de riesgo asociados.

### Tratamiento supresor de tirotropina

Para el tratamiento supresor de TSH en pacientes con CFTMI son válidas las mismas recomendaciones que se recogen en el apartado de MCPT. La supresión de la TSH no es necesaria en pacientes que no han recibido ARI. Cuando se administra ARI se mantendrá inicialmente una TSH < 0,1 mU/l durante 9-12 meses. Si el paciente alcanza una respuesta completa, se mantendrá la TSH entre 0,3 y 2 mU/l, mientras que si la respuesta es incompleta, se mantendrá TSH < 0,1 mU/l indefinidamente. En los casos de respuesta indeterminada se mantendrá la TSH entre 0,1 y 0,5 mU/l durante los primeros 5-10 años, con reevaluación posterior de la respuesta<sup>18,19,22,83</sup>.

### Seguimiento

El seguimiento de los pacientes tratados con tiroidectomía total más ARI debe basarse en la determinación de Tg bajo tratamiento con tiroxina, anticuerpos anti-Tg y en la realización de ecografías cervicales. La determinación de Tg estimulada con rhTSH, debe realizarse a los 9-12 meses del tratamiento inicial para valorar la respuesta y constituye un excelente predictor de remisión<sup>18,19</sup>. En pacientes con respuesta excelente (tabla 4) y, por tanto, libres de enfermedad, la necesidad de realizar posteriores determinaciones de Tg estimulada no está establecida. Sin embargo, una nueva determinación a los 3-5 años puede asegurar la remisión<sup>84</sup>. La cuantificación de Tg de alta sensibilidad (sensibilidad funcional de 0,1 ng/ml) puede reducir la necesidad de medir la Tg estimulada como se comenta más adelante<sup>85</sup>. Hay datos convincentes en la literatura de que una Tg estimulada > 2 ng/ml es altamente sensible para identificar a los pacientes con tumor persistente<sup>86</sup>. Una concentración de Tg basal o estimulada en ascenso o la positividad de los anticuerpos anti-Tg previamente negativos son indicativas de presencia de enfermedad.

La ecografía cervical es muy sensible para detectar recidiva o metástasis ganglionares en pacientes con CDT. Para pacientes de bajo riesgo, la *European Thyroid Association* recomienda la realización de una ecografía al año del tratamiento inicial. Si esta es normal y la Tg estimulada es indetectable, no es necesario realizar ecografías anuales, aunque es recomendable una ecografía a los 5-7 años del tratamiento inicial<sup>87</sup>. La BTA<sup>19</sup> señala que los pacientes de bajo riesgo y libres de enfermedad no precisan seguimiento por unidades multidisciplinares de cáncer de tiroides a partir de los 5 años, y que pueden continuar el control en Atención Primaria con un protocolo bien definido.

### Recomendaciones

1. En pacientes con CFTMI tratados mediante tiroidectomía total más ARI debe realizarse una determinación de Tg estimulada, junto con anticuerpos anti-Tg más ecografía cervical a los 9-12 meses del tratamiento inicial.

2. En pacientes sin enfermedad recomendamos realizar determinación de Tg bajo tratamiento con tiroxina anualmente. La ecografía puede realizarse cada 2-3 años.
3. No se recomienda la realización de rastreos corporales con RI sistemáticos, en ausencia de enfermedad, en pacientes con un rastreo corporal total negativo después de haber recibido ARI.

## Otras neoplasias foliculares

Todos los tumores foliculares diferentes del CFTMI son considerados de alto riesgo. El carcinoma folicular ampliamente invasivo se caracteriza por invasión capsular y vascular intensa, e invasión de los tejidos extratiroideo, necrosis o mitosis<sup>66</sup>. Suele tener mayor tamaño que el CFTMI, la edad de los pacientes al diagnóstico suele ser mayor, el estadio más avanzado, con mayor afectación ganglionar cervical y mayor porcentaje de pacientes con metástasis a distancia. La tasa de mortalidad específica a los 10 años varía entre el 30 y el 50%<sup>68,73,74,76</sup>.

El carcinoma folicular variante oncocítica (células de Hürthle) supone el 2-5% de los cánceres tiroideos. Es un tumor más agresivo, con frecuencia refractario a RI y con mayor riesgo de recidiva y metástasis<sup>88</sup>. Si el resultado de una PAAF es compatible con un tumor de células de Hürthle se debe realizar una lobectomía e istmectomía. Si el resultado final indica un carcinoma de células de Hürthle, se debe completar la tiroidectomía y realizar ARI.

## Recomendaciones

1. En pacientes con diagnóstico de CFT distinto de CFTMI se recomienda tiroidectomía total más ARI y estrecha vigilancia por presentar un pronóstico más desfavorable.

## Manejo del paciente N0

### Ecografía cervical

Aunque la mayor parte de los CDT metastatizan en primer lugar en los ganglios linfáticos del cuello<sup>89</sup>, el impacto real de la afectación ganglionar sobre la mortalidad está en constante debate. No existen datos concluyentes que demuestren el beneficio de una disección cervical central para la enfermedad subclínica, es decir, cuando no es evidente la afectación ganglionar a la palpación ni por medios ecográficos, aunque existan micrometástasis y una eventual disección quirúrgica la demostrara posteriormente. Tampoco está claro que el tratamiento con RI reduzca la posibilidad de metástasis ganglionares. Cuando estas no se detectan pre- ni postoperatoriamente, clasificamos la enfermedad como N0.

Varios estudios recientes han mostrado el impacto de la ecografía preoperatoria en pacientes con carcinoma de tiroides clínicamente N0. En un análisis retrospectivo de 702 pacientes con ecografía preoperatoria se detectaron 231 (32,9%) casos con metástasis ganglionares no identificadas por palpación<sup>90</sup>, lo que alteró el procedimiento quirúrgico realizado. Otro estudio de 465 pacientes comparó los

resultados de pacientes con y sin evaluación ecográfica preoperatoria. En el primero de los grupos se realizaron más linfadenectomías cervicales laterales (13,2 vs. 0,9%) y los resultados fueron más favorables en lo que se refiere a respuesta al tratamiento, con menor probabilidad de recidiva, de respuesta incompleta y con menor número de reintervenciones<sup>91</sup>.

## Recomendaciones

1. Debe realizarse una evaluación ecográfica preoperatoria en todos los pacientes diagnosticados de cáncer tiroideo o de nódulos sospechosos con la finalidad de conocer si existe extensión extratiroidea local o ganglionar y determinar el tipo y extensión de la cirugía.
2. Cuando se sospeche afectación del compartimento central o mediastínico puede realizarse una tomografía computarizada o una resonancia magnética (RM).

## Marcadores moleculares

La ecografía no puede detectar bien las adenopatías en el compartimento central, y la decisión de realizar una linfadenectomía profiláctica continúa en debate. En un intento de mejorar la toma de decisiones en estos pacientes se han utilizado diversos marcadores moleculares<sup>40,92-94</sup> con resultados contradictorios. Elisei et al.<sup>40</sup> encontraron la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> en 106 pacientes de un grupo de 319 con CPT de bajo riesgo (T1-T2, N0, M0) y este hallazgo se correlacionó con la multifocalidad, agresividad histológica, infiltración capsular, mayor dosis de RI y persistencia de la enfermedad en estos pacientes tras 5 años de seguimiento<sup>40</sup>. Resultados similares fueron obtenidos por Pelizzo et al.<sup>94</sup> en una serie de 226 carcinomas papilares intratiroideos entre los que 104 fueron *BRAF*<sup>V600E</sup> positivos en el estudio citológico previo a la cirugía. Como se comentó previamente, no todos los estudios apoyan el valor de la mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> y varios estudios ponen en duda sus ventajas como factor pronóstico único. A medida que las pruebas moleculares sean validadas en la práctica clínica, los endocrinólogos deberán tenerlas en cuenta, ya que se espera que el uso creciente de estas técnicas sea beneficioso en la estadificación y elaboración de plan terapéutico de los pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo.

## Recomendaciones

1. A pesar de los resultados prometedores de los nuevos marcadores moleculares, todavía las decisiones clínicas deben basarse en parámetros clínicos y en los sistemas actuales de estadificación de riesgo de mortalidad y recidiva.

## Linfadenectomía central profiláctica

En la mayoría de los estudios no se han demostrado ventajas de la disección profiláctica del compartimento central sobre la tasa de recidivas o mortalidad en el paciente clínica y ecográficamente N0<sup>95-97</sup>. Se ha propuesto que metástasis no visibles (la mayoría micrometástasis) podrían ser responsables de la recidiva ganglionar en algunos de estos

pacientes<sup>98-100</sup>, lo que sucede en un porcentaje muy bajo de ellos, en torno al 2-4%<sup>101,102</sup>.

Un metaanálisis que incluyó a 1.264 pacientes no evidenció diferencias en el riesgo de recidiva en pacientes con tiroidectomía total o con tiroidectomía total más vaciamiento profiláctico central<sup>95</sup>. Otro estudio reciente, que incluyó a 916 pacientes clínicamente N0, detectó metástasis ocultas en el compartimento central en el 52% de los casos y encontró asociación significativa de esta afectación con el tamaño (>1,5 cm), invasión capsular, edad < 35 años y localización tumoral en la mitad superior del tiroides<sup>103</sup>. En general, la presencia de extensión extracapsular, edad < 45 años y un tamaño tumoral > 1,5-2 cm se consideran factores de riesgo de metástasis ganglionares centrales<sup>73,104-107</sup>. No obstante, no se ha demostrado que la exéresis profiláctica del compartimento central tenga impacto sobre la supervivencia, pero sí se ha asociado a un mayor número de complicaciones, especialmente en el caso de cirujanos con bajo número de intervenciones tiroideas<sup>108,109</sup>.

### Recomendaciones

1. En los pacientes que no pertenezcan a grupos de riesgo, sin evidencia de afectación linfática clínica ni ecográfica, no se recomienda el vaciamiento linfático profiláctico del compartimento central, salvo que existan hallazgos intraoperatorios que lo aconsejen.
2. Esta recomendación es especialmente válida para aquellos tumores T1 y puede ser discutida con el paciente en el caso de los T2, en aquellas unidades que cuenten con un cirujano experto.

## Seguimiento de los pacientes sin ablación con radioyodo

### Tiroglobulina sérica

Uno de los objetivos de la ARI es permitir la realización de rastreos diagnósticos postablación para detectar enfermedad locorregional y a distancia y aumentar la sensibilidad de la Tg sérica en el seguimiento. Estas ventajas se pierden en los pacientes no tratados mediante ARI. Sin embargo, los pacientes de riesgo bajo pueden seguirse con determinaciones seriadas de Tg durante el tratamiento con tiroxina y con ecografía tiroidea, ya que la mayoría de ellos no desarrollará complicaciones<sup>28</sup>.

Durante et al.<sup>110</sup> estudiaron un grupo de 290 pacientes de bajo riesgo que no recibieron ARI. Al cabo de 5 años el 95% presentaba una Tg indetectable. En un subgrupo de 78 pacientes en los que se determinó la Tg de forma seriada con un análisis de alta sensibilidad se demostró que el 60% presentaba Tg indetectable (<0,2 ng/ml) a los 6-12 meses, mientras que a los 5 años este porcentaje ascendió al 79%. Solo uno de los 290 pacientes experimentó recidiva y esta se asoció a un incremento gradual de los niveles de Tg<sup>110</sup>. Otros autores encontraron recidiva de la enfermedad en el 12,5% de los pacientes con CDT de bajo riesgo cuando la Tg no estimulada era superior a 0,15 ng/ml, mientras que cuando este valor era inferior a 0,15 ng/ml el riesgo de recidiva era mínimo<sup>111</sup>.

La vida media plasmática de la Tg oscila entre 1 y 6 días, pero sus niveles más bajos tras la cirugía no se alcanzan hasta pasadas unas 4 semanas<sup>112,113</sup>. La especificidad de la Tg en pacientes sin ARI se ve reducida durante el primer año, pero su valor se incrementa a medida que se progresa en el seguimiento. Las células residuales normales tienden a estabilizar o reducir su producción de Tg, mientras que esto no ocurre con las células neoplásicas. Por lo tanto, la tendencia ascendente o descendente de sus niveles adquiere un valor primordial. Un tiempo de duplicación de Tg inferior a un año se ha correlacionado con la supervivencia y la recidiva<sup>114</sup>.

El valor predictivo de la cuantificación de Tg de alta sensibilidad es muy elevado. Según un reciente metaanálisis<sup>85,115</sup> un valor < 0,1 ng/ml presenta un valor predictivo negativo de 97 a 99% para valores de Tg estimulada > 1 y > 2 ng/ml, respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo positivo es bajo, de 32 y 70%, respectivamente, para los valores mencionados. Por lo tanto los pacientes que presenten valores de Tg no estimulada indetectables, empleando ensayos de alta sensibilidad, no precisan la determinación de Tg estimulada, mientras que los pacientes con valores de Tg no estimulada detectables aunque bajos (entre 0,1 y 1 ng/ml) precisan la determinación de Tg estimulada con rhTSH o tras la retirada de T4.

### Recomendaciones

1. Los pacientes de bajo riesgo pueden seguirse con determinaciones seriadas de Tg durante el tratamiento con levotiroxina y con ecografías cervicales. La Tg de alta sensibilidad puede emplearse en el seguimiento de los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía total sin ARI, ya que casi todos los pacientes sin persistencia ni recidiva de la enfermedad tendrán niveles bajos de Tg, con estabilidad o tendencia descendente.
2. No es adecuado medir Tg antes de que pasen 6 semanas de la cirugía o 3 meses de un tratamiento con RI.
3. Los pacientes con CDT de bajo riesgo con Tg no estimulada indetectable, medida mediante ensayo de alta sensibilidad, no precisan cuantificación de Tg estimulada. Los pacientes con un valor de Tg no estimulada entre 0,1 y 1 ng/ml requieren al menos una determinación de Tg estimulada para valorar su situación.
4. El valor diagnóstico de la Tg no estimulada aumenta en el seguimiento a largo plazo, ya que permite apreciar las tendencias en su producción. Por lo tanto, en fases tardías de seguimiento deben continuar vigilándose los niveles de Tg.

### Ecografía cervical

La ecografía tiroidea tiene el mismo valor en pacientes con o sin ARI, no requiere elevación de TSH y proporciona una información valiosa sobre la localización de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que la ecografía es más sensible para la detección de metástasis linfáticas que la Tg estimulada o el rastreo con RI<sup>116,117</sup>. Estos estudios muestran que una ecografía negativa durante los primeros meses indica una probabilidad muy elevada de resultado favorable a largo plazo, incluso sin considerar los valores de Tg<sup>118</sup>.

El elevado valor predictivo negativo de la ecografía la hace especialmente útil en los pacientes de bajo riesgo

que no han recibido ARI, sobre todo durante los primeros meses de seguimiento, ya que es entonces cuando los resultados de la Tg sérica son más difíciles de interpretar. Una ecografía negativa durante los primeros meses indica probabilidad cercana al 100% de resultado favorable a largo plazo, con independencia de la Tg sérica<sup>119</sup>. La sensibilidad de esta prueba puede aumentarse mediante la realización de citología por PAAF de los nódulos ecográficamente sospechosos<sup>116</sup> y la cuantificación de la Tg en el líquido del lavado de la aguja<sup>18</sup>.

### Recomendaciones

1. La ecografía es recomendable en pacientes que no han recibido ARI especialmente durante los primeros 1-2 años de seguimiento, cuando las cifras de Tg pueden tener menos valor y son más difíciles de interpretar. En los pacientes con ecografía negativa y Tg estimulada negativa durante los primeros 1-2 años de seguimiento no es necesaria la repetición rutinaria de ecografía. El seguimiento puede realizarse con cuantificación de Tg sérica.
2. Si la ecografía detecta nódulos morfológicamente sospechosos, debe realizarse PAAF y análisis de Tg en el líquido del lavado.

### Pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos

La presencia de anti-Tg en el suero, incluso a bajas concentraciones, supone una interferencia analítica en la cuantificación de la concentración de Tg sérica, por lo que el valor de esta última como marcador tumoral se ve limitado. El título de anti-Tg debe cuantificarse en todas las determinaciones de Tg en los pacientes con CDT, empleando para ello el mismo espécimen de suero. En pacientes con anti-Tg el descenso del título de anticuerpos se considera indicador de curación de la enfermedad<sup>120</sup>. El rastreo corporal total diagnóstico puede emplearse para el seguimiento en estos pacientes. Como es lógico, el rastreo es más sensible en pacientes que han recibido ARI. Sin embargo, tras una tiroidectomía realizada por cirujanos expertos la captación en el lecho tiroideo suele ser baja (<2%) y este nivel de captación no suele impedir la visualización de metástasis a distancia en el caso de que se realice un rastreo diagnóstico<sup>121</sup>.

### Recomendaciones

1. Si los pacientes presentan un título de anticuerpos anti-Tg positivos, recomendamos realizar el seguimiento mediante ecografías cervicales y rastreos diagnósticos. No obstante, puede emplearse la seriación del título de anticuerpos, como marcador subrogado de restos tiroideos o tumorales.

### Conclusión y necesidades futuras de investigación

La incidencia anual del CDT se ha incrementado de forma evidente en las últimas décadas. Este aumento se debe al menos en parte a la mayor detección de tumores de bajo riesgo. En su manejo es imprescindible estimar el riesgo

de mortalidad, de recidiva y utilizar la estratificación dinámica del riesgo para valorar la respuesta al tratamiento. En tumores de bajo riesgo es necesario diseñar protocolos de seguimiento y tratamiento en los que prime una baja agresividad terapéutica para el paciente y una estrategia de coste sostenible para los sistemas sanitarios. Sin embargo, es importante tener en cuenta que incluso los tumores de menor riesgo como los MCPT pueden presentar algunas características que ensombrezcan el pronóstico y aumenten la probabilidad de persistencia o recidiva de la enfermedad. Son necesarios más estudios que permitan conocer nuevos factores modificantes del riesgo y, sobre todo, marcadores moleculares, en células tumorales o circulantes, que pudieran determinar una mayor o menor amplitud del tratamiento quirúrgico, la necesidad o no de tratamiento con RI, la dosis a utilizar en su caso, así como disponer de herramientas con capacidad para anticipar fielmente el pronóstico individual de cada CDT que catalogamos como de bajo riesgo. También son necesarios más estudios que ayuden a determinar cómo realizar el seguimiento de CDT de bajo riesgo, evitando pruebas innecesarias sin disminuir la sensibilidad para detectar recidivas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

### Bibliografía

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133–45.
2. European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer [consultado: 1 Ago 2014]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2011 SEER\*Stat Database: SEER 9 Registry Research Data (1973-2008) National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch [consultado: 1 Ago 2014]. Disponible en: [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)
4. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid*. 2010;20:465–73.
5. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:333–40.
6. Sánchez MJ, Payer T, de Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: Estimates and projections for the period 1981-2012. *An Oncol*. 2010;21(Spp 3):iii30–6.
7. Galceran J, Amejjide A, Larrañaga N, Alemán A, Torrella A, Chico M, et al. Estimates of cancer incidence in Spain, 2014 [consultado: 1 Nov 2014]. Disponible en: [www.redecan.es](http://www.redecan.es)
8. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24:472–9.
9. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011;21:231–6.



10. 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.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
12. Choi WJ, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: A review. *Clin Nutr Res*. 2014;3:75-88.
13. Marcello MA, Malandrino P, Almeida JF, Martins MB, Cunha LL, Bufalo NE, et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: A new appraisal. *Endocr Rel Cancer*. 2014;21:T235-54.
14. Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:879-86.
15. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer*. 2014 Oct 4. doi: 10.1002/ijc.29251.
16. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:317-22.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
18. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
19. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
20. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 7th ed New York, NY: Springer; 2010.
21. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: A consensus report. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:651-9.
22. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20:1341-9.
23. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:441-6.
24. McLeod DSA, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381:1046-57.
25. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies ED, Diesl S, Buck AK, et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients  $\geq$  45 years old with extensive local tumour invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2013;98:172-80.
26. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:401-21.
27. Tuttle RM. Optimal management of a biochemical incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer: Aggressive treatment or cautious observation. *Endocrine*. 2014;46:363-4.
28. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significant worse clinical outcome than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011;21:1317-22.
29. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol*. 2012;77:132-8.
30. Gallicchio R, Giacomobono S, Cappacchione D, Nardelli A, Barbato F, Nappi T, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation. *Endocrine*. 2013;44:426-33.
31. 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.
32. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, du Pasquier Fédiaevs.ky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:267-75.
33. Malandrino P, Pellegri G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, et al. Papillary thyroid microcarcinomas: A comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in 2 cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1427-34.
34. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007;13:498-512.
35. Pedrazzini I, 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*. 2012;37:269-79.
36. Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Kim WG, Gong G, Ryu JS, et al. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:296.
37. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Huang CP, et al. Risk factors for neck lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1250-7.
38. 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.
39. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309:1493-501.
40. Elisei R, Viola D, Torregrossa DL, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. The BRAF V600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: Single institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4390-8.
41. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381:1058-69.
42. Lee ST, Kim SW, Ki CS, Jang JH, Shin JH, Oh YL, et al. Clinical implications of highly sensitive detection of the BRAF V600E mutation in fine needle aspirations of thyroid nodules: A comparative analysis of 3 molecular assays in 4585 consecutive cases in a BRAF V600E mutation prevalent area. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2299-306.
43. Gandolfi G, Sancisi V, Torricelli F, Ragazzi M, Frasoldati A, Piana S, et al. Allele percentage of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma and corresponding lymph node metastases: No evidence for a role in tumor progression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E934-42.



44. Niemeier LA, Akatsu HK, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118:2069–77.
45. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014;32:2718–26.
46. Melo M, Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E754–65.
47. Sugitani I, Koda 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.
48. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34:28–35.
49. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3615–27.
50. 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.
51. National Comprehensive Cancer Network guidelines [consultado 31 Dic 2014]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
52. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1353–60.
53. Pacini F. Nuevos enfoques en el tratamiento con radioyodo en el cáncer diferenciado de tiroides. Simposio: Tratamiento del cáncer de tiroides. 55 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Granada, 17 de mayo de 2013.
54. Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: A practical approach to clinical decision making. *Oral Oncol*. 2013;49:676–83.
55. 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.
56. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2015;27:15–20.
57. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: The need for selective treatment. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:328–33.
58. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl 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 964–966.
59. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Hyslop T, Reed SD, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:115–21.
60. Sobrinho Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeLellis R, Farid P, et al. Follicular Carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 67–72.
61. De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Strauss FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2946–53.
62. 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.
63. Fonseca E, Soares P, Cardoso-Oliveira M, Sobrinho-Simões M. Diagnostic criteria in well-differentiated thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2006;17:109–17.
64. Van Heerden JA, Jay ID, Goelner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstrahl EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery*. 1992;112:1130–6.
65. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wonh M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer*. 2004;100:1123–9.
66. Sobrinho-Simoes M, Eloy C, Magalhaes J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:S10–8.
67. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma. *Virchows Arch*. 2006;448:385–93.
68. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Surg Oncol*. 2011;20:1–6.
69. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma. The role of histology staging systems in predicting survival. *Ann Surg*. 2005;242:708–15.
70. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:798–804.
71. Dralle H, Machens A. Primary surgery for differentiated thyroid cancer in the new millennium. *J Endocrinol Invest*. 2012;35 Suppl 6:10–5.
72. Goffredo P, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:767–72.
73. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Kihara M, Higashiyama T, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: Extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J*. 2013;60:637–42.
74. Asari R, Koperek O, Scheuba CH, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region. *Ann Surg*. 2009;249:1023–31.
75. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, de Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:165–84.
76. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:751–7.
77. Dellbridge L, Parkyn R, Philips J, Barraclough B, Robinson B. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: Completion of thyroidectomy or not. *ANZ J Surg*. 2002;72:844–5.
78. Kim HJ, Sung JY, Oh YL, Kim JH, Son YI, Min YK, et al. Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not with widely invasive thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2014;36:1695–700.
79. Sugino K, Kameyama K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, et al. Does completion thyroidectomy improve the outcome of patients with minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2981–6.
80. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1674–85.
81. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1663–73.
82. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, Salman UA, Walker RC, Stack BC, et al. Current controversies in the initial

- post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: A narrative review. *Endocr Rel Cancer*. 2014;21:R473–84.
83. McLeod DSA. Thyrotropin in the development and management of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:367–83.
  84. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, van Nostrand D, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol*. 2011;74:111–7.
  85. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R33–46.
  86. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433–41.
  87. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2:147–59.
  88. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: A population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013;119:504–11.
  89. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, Marzullo A, Ruggieri M, Calvanese A, et al. Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid*. 2006;16:1151–5.
  90. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006;141:489–94.
  91. Wang LY, Palmer FL, Thomas D, Saha AR, Shah JP, Patel SG, et al. Preoperative neck ultrasound in clinical node-negative differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3686–93.
  92. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2012;118:1764–73.
  93. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:274–86.
  94. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, Zane M, Lora O, Toniato A, et al. The role of BRAF (V600E) mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2014;68:413–7.
  95. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3287–93.
  96. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:237–44.
  97. Zhu W, Zhong M, Ai Z. Systematic evaluation of prophylactic neck dissection for the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:883–8.
  98. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002;26:22–8.
  99. 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.
  100. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010;148:1100–6.
  101. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22:1144–52.
  102. Conzo G, Calò PG, Sinisi AA, De Bellis A, Pasquali D, Iorio S, et al. Impact of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence of differentiated thyroid cancer in clinically node-negative patients: A retrospective study of a large clinical series. *Surgery*. 2014;155:998–1005.
  103. Jiang LH, Chen C, Tan Z, Lu XX, Hu SS, Wang QL, et al. Clinical characteristics related to central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: A retrospective study of 916 patients. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:385787. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/385787>.
  104. Salter KD, Andersen PE, Cohen JI, Schuff KG, Lester L, Shindo ML, et al. Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:692–6.
  105. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;168:219–25.
  106. Wang W, Gu J, Shang J, Wang K. Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with cN0 papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:510–5.
  107. Liang K, He L, Dong W, Zhang H. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: A study of 529 patients. *Med Sci Monit*. 2014;20:807–11.
  108. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998;228:320–30.
  109. González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gomez-Alonso A. Morbidity following thyroid surgery: Does surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg*. 2013;393:667–73.
  110. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: Is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2749–53.
  111. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbutto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1703–9.
  112. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010;32:568–71.
  113. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, Madsen CM. Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest*. 1982;5:161–4.
  114. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21:707–16.
  115. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:440–7.

116. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Constante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: Role of neck ultrasound in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3402–7.
117. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:19–24.
118. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:689–93.
119. Durante C, Constante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: Defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:R141–54.
120. Chiovato I, 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.
121. Cailleux AP, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:175–8.