

## ORIGINAL

## Diagnóstico incidental versus clínico del microcarcinoma papilar de tiroides. Pronóstico a largo plazo



José Ruiz<sup>a</sup>, Antonio Ríos<sup>a,b,c,\*</sup>, José Manuel Rodríguez<sup>a,b,c</sup>, Miriam Paredes<sup>a</sup>, Víctor Soriano<sup>a</sup>, María Isabel Oviedo<sup>d</sup>, Antonio Miguel Hernández<sup>e</sup> y Pascual Parrilla<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup> Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, España

<sup>c</sup> Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 1 de marzo de 2019; aceptado el 26 de septiembre de 2019

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;  
Cáncer papilar de tiroides;  
Microcarcinoma papilar de tiroides;  
Diagnóstico incidental;  
Cáncer de tiroides incidental;  
Pronóstico

### Resumen

**Introducción:** La incidencia del microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) está aumentando en los últimos años, especialmente en pacientes intervenidos por enfermedad tiroidea presumiblemente benigna. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias entre el MCPT de diagnóstico incidental y de diagnóstico clínico preoperatorio, así como su pronóstico a largo plazo.

**Material y métodos:** La población a estudio la constituyen los pacientes con diagnóstico histológico de MCPT. Se excluyeron los pacientes con cirugía tiroidea previa, con otras enfermedades tiroideas o extratiroideas malignas sincrónicas y localización ectópica del MCPT. Se compararon 2 grupos: pacientes con diagnóstico incidental (grupo 1) y con diagnóstico clínico (grupo 2). Se realizó un análisis multivariante de los factores diferenciadores.

**Resultados:** El MCPT de diagnóstico clínico presentó mayor frecuencia de hipotiroidismo (4,6% vs. 18,9%;  $p=0,004$ ), invasión extracapsular (5,7% vs. 17,6%;  $p=0,018$ ), adenopatías metastásicas (1,1% vs. 18,9%;  $p<0,001$ ) y tiroiditis linfocitaria (5,7% vs. 27%;  $p<0,001$ ). En el análisis multivariante la presencia de adenopatías metastásicas (OR: 22,011; IC 95%: 2,621-184,829;  $p=0,004$ ) y la tiroiditis linfocitaria (OR: 4,949; IC 95%: 1,602-15,288;  $p=0,005$ ) se asociaron con el diagnóstico clínico del MCPT. Durante un seguimiento medio de  $119,8 \pm 65,1$  meses se detectó una recidiva en el grupo 2 (0 vs. 1,4%;  $p=0,460$ ). Ningún paciente falleció debido a la enfermedad.

\* Autor para correspondencia. <

Correos electrónicos: arzrios@um.es, arzrios4@gmail.com (A. Ríos).

**KEYWORDS**

Thyroid cancer;  
Papillary thyroid cancer;  
Papillary thyroid microcarcinoma;  
Incidental diagnosis;  
Incidental thyroid cancer;  
Prognosis

**Conclusiones:** El MCPT de diagnóstico clínico, aunque presenta características histopatológicas más agresivas (invasión extracapsular y de adenopatías metastásicas), su pronóstico a largo plazo es similar al MCPT incidental. La presencia de adenopatías metastásicas y tiroiditis linfocitaria fueron factores independientes asociados al MCPT de diagnóstico clínico.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Incidental versus clinical diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. Long-term prognosis

**Abstract**

**Introduction:** The incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has increased in recent years, especially in patients operated on for presumably benign thyroid disease. The aim of this study was to analyze the differences between PTMC incidentally diagnosed and PTMC clinically diagnosed, as well as its long-term prognosis.

**Material and methods:** The study population consisted of patients with a histological diagnosis of PTMC. Patients with previous thyroid surgery, other synchronous thyroid or extrathyroid malignancies and an ectopic location of PTMC were excluded. Two groups were compared: patients with PTMC incidentally diagnosed (group 1) and patients with PTMC clinically diagnosed (group 2). A multivariate analysis of differentiating factors was performed.

**Results:** PTMC clinically diagnosed had a high frequency of hypothyroidism (4.6% vs. 18.9%;  $P = .004$ ), extrathyroidal extension (5.7% vs. 17.6%;  $P = .018$ ), metastatic lymph nodes (1.1% vs. 18.9%;  $P < .001$ ) and lymphocytic thyroiditis (5.7% vs. 27%;  $P < .001$ ). In the multivariate analysis, metastatic lymph nodes (OR: 22.011, IC 95%: 2.621-184.829;  $P = .004$ ) and lymphocytic thyroiditis (OR: 4.949; IC 95%: 1.602-15.288;  $P = .005$ ) were associated with the clinical diagnosis of PTMC. During a mean follow-up of  $119.8 \pm 65.1$  months, one recurrence was detected in group 2 (0% vs. 1.4%;  $P = .460$ ). No patient died due to the disease.

**Conclusions:** PTMC clinically diagnosed, although it has more aggressive histopathological characteristics (extrathyroidal extension and metastatic lymph nodes), presents a long-term prognosis similar to the PTMC incidentally diagnosed. The presence of metastatic lymph nodes and lymphocytic thyroiditis were independent factors associated with PTMC clinically diagnosed.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) es aquel carcinoma papilar con un tamaño menor o igual de 1 cm<sup>1</sup>. Su incidencia está aumentando considerablemente en los últimos años<sup>2</sup>, sobre todo en aquellos pacientes que se intervienen por enfermedad tiroidea presumiblemente benigna, pudiendo alcanzar una frecuencia que oscila desde el 1,3% hasta el 21,6%<sup>3-7</sup>.

Además del incremento del diagnóstico incidental del MCPT, también está aumentado el diagnóstico clínico debido a la generalización de la ecografía cervical de alta resolución, que permite identificar nódulos cada vez más pequeños, valorar las características morfológicas y estructurales asociadas a una posible malignidad, así como dirigir con más precisión la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para el posterior análisis citológico<sup>8</sup>.

Cuando se compara el cáncer diferenciado de tiroides incidental y no incidental, sin diferenciarlo en cuanto a tamaño (menor o mayor de 1 cm) y tipo histológico (papilar o folicular), se ha evidenciado una mayor cifra de

persistencias, recidivas y mortalidad asociada a la enfermedad en los casos no incidentales<sup>9</sup>.

Debido al incremento de la incidencia del MCPT, es importante conocer los factores diferenciadores y el pronóstico en relación con el tipo de diagnóstico, ya que según los hallazgos en este sentido podría estar justificado realizar tratamientos más o menos agresivos, intentando minimizar la morbimortalidad quirúrgica, las persistencias, las recidivas y la mortalidad relacionada con la enfermedad.

El objetivo de este estudio es analizar y comparar los factores diferenciadores y el pronóstico a largo plazo del MCPT de diagnóstico incidental y de diagnóstico clínico.

**Material y métodos**

El presente estudio se ha realizado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el comité ético de nuestro hospital, habiéndose obtenido el consentimiento informado de los pacientes.

## Población de estudio

La población de estudio la constituyen los pacientes con diagnóstico histopatológico de MCPT (carcinoma papilar  $\leq 1 \text{ cm}^1$ ), intervenidos durante el periodo comprendido entre los años 1995 y 2015.

Se incluyen aquellos pacientes en los que se encuentra disponible la muestra histopatológica y que presentan un seguimiento mínimo de 2 años.

Se excluyen los pacientes con cirugía tiroidea previa a la cirugía del diagnóstico del MCPT, presencia de otras enfermedades tiroideas o extratiroideas neoplásicas malignas sincrónicas y localización ectópica del MCPT (sublingual, quiste tirogloso, struma ovarii, etc.).

## Grupos de estudio

Se analizan y compararan los siguientes grupos:

- Grupo 1: MCPT de diagnóstico incidental. Se define diagnóstico incidental como el diagnóstico realizado por el patólogo de manera casual en las piezas de tiroidectomía en pacientes que se intervienen por una enfermedad tiroidea presumiblemente benigna, o el diagnóstico intraoperatorio por biopsia en pacientes intervenidos por una enfermedad tiroidea o paratiroidea benigna.
- Grupo 2: MCPT de diagnóstico clínico preoperatorio. Se define diagnóstico clínico como el diagnóstico que se realiza en el estudio de un nódulo tiroideo  $\leq 1 \text{ cm}$ , con citología sospechosa o positiva para malignidad (categorías III, IV, V o VI de la clasificación de Bethesda), o en el estudio de una adenopatía que es positiva para malignidad en la citología obtenida por PAAF.

## VARIABLES DE ESTUDIO

En ambos grupos se analizan:

- Persistencias. Se define persistencia como la presencia de evidencia clínica, bioquímica o radiológica de enfermedad (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con  $^{131}\text{I}$  o PET-TC) en los primeros 6 meses después de la cirugía. En los pacientes sometidos inicialmente a lobectomía, en los cuales se completa la tiroidectomía en los primeros 6 meses y se evidencia la presencia de un MCPT, se considera como una tiroidectomía total y no como una persistencia.
- Recidivas. Se define recidiva como la presencia de evidencia clínica, bioquímica o radiológica de enfermedad (ecografía, TC, gammagrafía de cuerpo completo con  $^{131}\text{I}$  o PET-TC) a partir de los 6 meses siguientes a la cirugía.
- Mortalidad asociada a la enfermedad.

Para la comparación de los 2 grupos a estudio se utilizan las siguientes variables:

- 1) Sociopersonales: edad y sexo. Para la edad se ha establecido el punto de corte de 55 años según la 8.ª edición del Manual de estadificación del cáncer de la *American Joint Committee on Cancer*<sup>10</sup>.
- 2) Clínicas: antecedentes familiares de carcinoma papilar de tiroides, índice de masa corporal medido en

$\text{kg/m}^2$ , función tiroidea (eutiroidismo, hipotiroidismo e hipertiroidismo), concentración plasmática media de tirotrópina (TSH) (valores normales: 0,27-4,2 mUI/ml) y tiroxina libre (valores normales: 0,93-1,7 ng/ml) y enfermedad de Graves. El hipotiroidismo se define como la función tiroidea con TSH superior a 4,2 mUI/ml o si el paciente recibe tratamiento sustitutivo con levotiroxina. El hipertiroidismo se define como la función tiroidea con TSH inferior a 0,1 mUI/ml o si el paciente recibe tratamiento con fármacos antitiroideos.

- 3) Tratamiento y estadio: técnica quirúrgica (en los pacientes sometidos a lobectomía donde la tiroidectomía se completa en los primeros 6 meses, se considera como una tiroidectomía total), terapia metabólica con  $^{131}\text{I}$  y estadificación (según la 8.ª edición del manual de estadificación del cáncer de la *American Joint Committee on Cancer*<sup>10</sup>).
- 4) Histopatológicas: tamaño (el tamaño se define por el diámetro máximo de la lesión y se mide en milímetros. En caso de tumores multifocales el tamaño se define por el foco con mayor diámetro máximo); en cuanto a la focalidad el tumor se considera unifocal si tiene un solo foco o multifocal si tiene más de un foco. El diámetro máximo de cada uno los focos tumorales debe medir  $\leq 10 \text{ mm}$  (aunque la suma de todos los diámetros máximos de los focos sume más de 10 mm); en cuanto a la lateralidad el tumor se considera unilateral si solamente se localiza en un lóbulo tiroideo y bilateral si es multifocal y se localiza en ambos lóbulos tiroideos. Cuando el tumor se localiza en un lóbulo tiroideo y el istmo se considera unilateral; variantes histológicas, invasión capsular, invasión extracapsular, afectación de los márgenes de resección, adenopatías metastásicas y presencia de tiroiditis linfocitaria crónica.

## Método estadístico

Los datos recogidos son analizados en una base de datos. 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 son expresados como media  $\pm$  desviación estándar. Se comprueba la distribución normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de ambos 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 es realizado mediante una regresión logística binaria, con el método de introducción inicial de todas las variables que son objeto de análisis, para evaluar las asociaciones independientes de los factores que fueron estadísticamente significativos en el análisis bivariante. Los resultados se presentan como *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de p.

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

## Resultados

### Grupos de estudio

Grupo 1. El diagnóstico del MCPT fue incidental en el 54% (n = 87) de los pacientes.

En los pacientes con diagnóstico incidental del MCPT las indicaciones quirúrgicas fueron: nódulo tiroideo en el 9,2% (n = 8), bocio multinodular en el 56,3% (n = 49), bocio tóxico en el 14,9% (n = 13), enfermedad de Graves en el 14,9% (n = 13), tiroidectomía profiláctica en el síndrome MEN 2A en el 2,3% (n = 2) e hiperparatiroidismo primario en el 2,3% (n = 2).

Grupo 2. El diagnóstico del MCPT fue clínico en el 46% (n = 74) de los pacientes, mediante citología obtenida por PAAF de un nódulo tiroideo en el 89,2% (n = 66) y mediante PAAF de una adenopatía metastásica en el 10,8% (n = 8).

### Factores diferenciadores entre ambos grupos

#### Factores sociopersonales y clínicos

Los pacientes con MCPT de diagnóstico clínico tuvieron mayor frecuencia de hipotiroidismo (18,9% vs. 4,6%;  $p = 0,004$ ), menor frecuencia de hipertiroidismo (4,5% vs. 29,9%;  $p < 0,001$ ), mayor concentración plasmática media de TSH ( $2,1 \pm 1,5$  vs.  $1,1 \pm 1,2$  mUI/ml;  $p < 0,001$ ), menor concentración plasmática media de tiroxina libre ( $1,3 \pm 0,5$  vs.  $1,6 \pm 1,1$  ng/ml;  $p = 0,012$ ) y menor frecuencia de enfermedad de Graves (0% vs. 14,9%;  $p = 0,001$ ) (tabla 1).

#### Tratamiento y estadio

En los pacientes con MCPT de diagnóstico clínico se realizó linfadenectomía cervical con más frecuencia (27% vs. 2,3%;  $p = 0,001$ ), así como ablación de restos tiroideos con  $^{131}\text{I}$  (40,5% vs. 24,1%;  $p = 0,026$ ). No existieron diferencias en cuanto al estadio tumoral (tabla 2).

#### Análisis histopatológico

Como puede verse en la tabla 3 los pacientes con MCPT de diagnóstico clínico tuvieron mayor presencia de invasión extracapsular mínima o microscópica (17,6% vs. 5,7%;  $p = 0,018$ ), mayor frecuencia de márgenes de resección afectados (8,1% vs. 1,1%;  $p = 0,049$ ), mayor presencia de adenopatías metastásicas (18,9% vs. 1,1%;  $p < 0,001$ ) y mayor frecuencia tiroiditis linfocitaria (27% vs. 5,7%;  $p < 0,001$ ).

#### Análisis multivariante

En el análisis multivariante (tabla 4) la presencia de tiroiditis linfocitaria en el estudio histopatológico (OR: 4,949, IC 95% 1,602-15,288;  $p = 0,005$ ) y de adenopatías metastásicas (OR: 22,011, IC 95% 2,621-184,829;  $p = 0,004$ ) fueron factores de riesgo independiente asociados al diagnóstico clínico del MCPT.

#### Pronóstico

Con un seguimiento medio de  $119,8 \pm 65,1$  meses (24-271) no se detectaron persistencias, pero sí una recidiva de la enfermedad en un paciente con MCPT de diagnóstico clínico

(0% vs. 1,4%;  $p = 0,460$ ). Ningún paciente falleció debido a la enfermedad.

## Discusión

El MCPT de diagnóstico incidental se encuentra en el 1,3-21,6% del total de tiroidectomías realizadas por enfermedad presumiblemente benigna según las series publicadas<sup>3-7</sup>. En este trabajo el MCPT de diagnóstico incidental representó el 54% de los casos, la mayoría identificados en el análisis histopatológico tras la realización de una lobectomía o una tiroidectomía total por enfermedad tiroidea presumiblemente benigna.

En la literatura científica varios estudios comparan el MCPT de diagnóstico incidental con el MCPT de diagnóstico clínico<sup>11-21</sup> (tabla 5).

El hipotiroidismo fue un factor asociado al diagnóstico clínico del MCPT en el análisis bivalente, pero no en el multivariante. Esto pudo ser debido a que el 64,3% de los pacientes con diagnóstico clínico del MCPT e hipotiroidismo tuvieron una tiroiditis linfocitaria crónica asociada, siendo esta última un factor independiente asociado al diagnóstico clínico del MCPT. La tiroiditis linfocitaria crónica, que es la causa más frecuente de hipotiroidismo<sup>22</sup>, está aumentando su prevalencia en los pacientes con MCPT<sup>23</sup>. Debido a que la tiroiditis linfocitaria se ha asociado al desarrollo del MCPT, sobre todo al de diagnóstico clínico<sup>16</sup>, se piensa que podría existir una relación inmunológica entre ambas entidades<sup>22</sup>, habiéndose propuesto varios mecanismos inmunopatológicos para explicar dicho vínculo<sup>24</sup>.

Por otro lado, la presencia de hipertiroidismo, al igual que ocurrió en este trabajo, no se ha asociado al MCPT de diagnóstico clínico, pero sí al de diagnóstico incidental<sup>17</sup>. A su vez, la frecuencia enfermedad de Graves, que supone el 50-80% de todos los casos de hipertiroidismo<sup>25</sup>, también fue mayor en los pacientes con MCPT diagnosticado incidentalmente. Esto es debido a que la indicación quirúrgica en todos los casos fue el hipertiroidismo y no se realizó la PAAF de los posibles nódulos evidenciados preoperatoriamente.

En la mayoría de estudios publicados el mayor tamaño tumoral se asoció con el diagnóstico clínico del MCPT<sup>11-13,15-18</sup>. Esto podría ser debido a su mayor agresividad<sup>26,27</sup>. Aunque se podría pensar que el MCPT de mayor tamaño debería ser detectado clínicamente con más facilidad, ya sea a la palpación si es superficial o mediante ecografía, ofreciendo un abordaje más factible para la PAAF, existen estudios como este<sup>19,20</sup> en los que no se ha asociado el tamaño del MCPT con el tipo de diagnóstico.

El MCPT de diagnóstico clínico también se ha asociado con una mayor presencia de multifocalidad en diversos estudios publicados<sup>11,12,17,18</sup>. Por el contrario, en este trabajo, al igual que en otros<sup>13-16,19,20</sup>, no se ha evidenciado asociación entre la multifocalidad y el tipo de diagnóstico, aunque se podría pensar que si el tumor presenta varios focos tumorales podría ser más fácil su diagnóstico clínico.

En cuanto a la invasión extracapsular se refiere no se ha asociado al diagnóstico clínico del MCPT en la mayoría de los estudios<sup>14,16,19,20</sup>. Por el contrario, en este trabajo, al igual que otros<sup>18,28</sup>, la invasión extracapsular sí se asoció al MCPT de diagnóstico clínico en el análisis bivalente, pero no en el multivariante. Debido a que la invasión extracapsular del

**Tabla 1** Comparación de variables sociopersonales y clínicas según el tipo de diagnóstico del MCPT

	Grupo 1 Diagnóstico incidental (n = 87)	Grupo 2 Diagnóstico clínico (n = 74)	p
<b>Edad (años)</b>	46 ± 14,2	46,5 ± 12,1	0,806
<i>Edad &lt; 55 años</i>			
No	26 (29,9%)	19 (25,7%)	0,553
Sí	61 (70,1%)	55 (74,3%)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	17 (19,5%)	14 (18,9%)	0,921
Mujer	70 (80,5%)	60 (81,1%)	
<b>Antecedentes familiares</b>			
No	86 (98,9%)	70 (94,6%)	0,181
Sí	1 (1,1%)	4 (5,4%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,9 ± 5,2	27,8 ± 4,9	0,287
<b>Analítica</b>			
Tiroxina libre (ng/dl)	1,6 ± 1,1	1,3 ± 0,5	<b>0,012</b>
TSH (mUI/ml)	1,1 ± 1,2	2,1 ± 1,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Eutiroidismo</b>			
No	30 (34,5%)	17 (23%)	0,109
Sí	57 (65,5%)	57 (77%)	
<b>Hipotiroidismo</b>			
No	83 (95,4%)	60 (81,1%)	<b>0,004</b>
Sí	4 (4,6%)	14 (18,9%)	
<b>Hipertiroidismo</b>			
No	61 (70,1%)	71 (95,9%)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	26 (29,9%)	3 (4,1%)	
<b>Enfermedad de Graves</b>			
No	74 (85,1%)	74 (100%)	<b>0,001</b>
Sí	13 (14,9%)	0	

En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2** Comparación entre variables de tratamiento y estadificación según el tipo de diagnóstico del MCPT

	Grupo 1. Diagnóstico incidental (n = 87)	Grupo 2. Diagnóstico clínico (n = 74)	p
<b>Intervención quirúrgica</b>			
Lobectomía	4 (4,6%)	7 (9,5%)	0,223
Tiroidectomía total	83 (95,4%)	67 (90,5%)	
<b>Linfadenectomía cervical</b>			
No	85 (97,7%)	54 (73%)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	2 (2,3%)	20 (27%)	
<b>Ablación con <sup>131</sup>I</b>			
No	66 (75,9%)	44 (59,5%)	<b>0,026</b>
Sí	21 (24,1%)	30 (40,5%)	
<b>Estadio</b>			
I	87 (100%)	71 (95,9%)	0,095
II	0 (%)	3 (4,1%)	

En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

MCPT fue microscópica, y por lo tanto difícilmente apreciable para su diagnóstico clínico, es por este motivo por el que no formaría parte de los factores de riesgo independientes asociados al diagnóstico clínico del MCPT.

La presencia de adenopatías metastásicas, del mismo modo que en la mayoría de trabajos<sup>11-16,19,20</sup>, se asoció al diagnóstico clínico del MCPT. Esto podría ser debido a que más de la mitad de pacientes con MCPT de diagnóstico

**Tabla 3** Comparación de variables histopatológicas según el tipo de diagnóstico del MCPT

	Grupo 1. Diagnóstico incidental (n = 87)	Grupo 2. Diagnóstico clínico (n = 74)	p
<b>Tamaño tumoral (mm)</b>	5 ± 2,7	5,8 ± 3,1	0,074
<i>Focalidad</i>			
Unifocal	68 (78,2%)	49 (66,2%)	0,090
Multifocal	19 (21,8%)	25 (33,8%)	
<i>Lateralidad</i>			
Unilateral	76 (87,4%)	60 (81,1%)	0,273
Bilateral	11 (12,6%)	14 (18,9%)	
<i>Subtipo histológico</i>			
Clásico	42 (48,3%)	40 (54%)	
Folicular	43 (49,4%)	33 (44,6%)	0,503
Sólido	1 (1,1%)	0	
Oncocítico	0	1 (1,4%)	
Células altas	1 (1,1%)	0	
<i>Invasión capsular</i>			
No	85 (97,7%)	69 (93,2%)	0,249
Sí	2 (2,3%)	5 (6,8%)	
<i>Invasión extracapsular mínima</i>			
No	82 (94,3%)	61 (82,4%)	<b>0,018</b>
Sí	5 (5,7%)	13 (17,6%)	
<i>Márgenes de resección</i>			
No afectados	86 (98,9%)	68 (91,9%)	<b>0,049</b>
Afectados	1 (1,1%)	6 (8,1%)	
<i>Metástasis ganglionares</i>			
No	86 (98,9%)	60 (81,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	1 (1,1%)	14 (18,9%)	
<i>Tiroiditis linfocitaria</i>			
No	82 (94,3%)	54 (73%)	<b>&lt; 0,001</b>
Sí	5 (5,7%)	20 (27%)	

En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4** Análisis multivariante de los factores asociados al diagnóstico clínico del MCPT

Variables	Coefficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds ratio (IC del 95%)	p
<i>Hipotiroidismo</i>				
No (n = 143)			1	
Sí (n = 18)	1,064	0,662	2,899 (0,792-10,610)	0,108
<i>Invasión extracapsular</i>				
No (n = 143)			1	
Sí (n = 18)	0,114	0,802	1,120 (0,233-5,394)	0,887
<i>Márgenes de resección</i>				
No afectados (n = 154)			1	
Afectados (n = 7)	1,278	1,408	3,590 (0,227-56,653)	0,364
<i>Adenopatías metastásicas</i>				
No (n = 146)			1	
Sí (n = 15)	3,092	1,086	22,011 (2,621-184,829)	<b>0,004</b>
<i>Tiroiditis linfocitaria</i>				
No (n = 136)			1	
Sí (n = 25)	1,599	0,575	4,949 (1,602-15,288)	<b>0,005</b>

En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5** Diferencias entre el MCPT con diagnóstico incidental y el MCPT de diagnóstico clínico documentadas en la literatura

Estudio, año y tipo	N		Edad media (años)		Sexo (varones) (%)		Tamaño medio (mm)		Multifocal (%)		Invasión extra-capsular (%)		Adenopatías metastásicas (%)		Recurrencia (%)	
	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Mehanna et al. <sup>11</sup> (2014), metaanálisis	854	2.669	47,2	49,2**	13,9	14,6**	4,6	6,9*	18,5	29,7*	-	-	2,6	30*	0	7,9*
Vasileiadis et al. <sup>12</sup> (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 et al. <sup>13</sup> (2013), retrospectivo	116	112	25 <sup>(B)</sup>	42 <sup>(B)*</sup>	20,7	15,2**	2,4	7*	22,2	35,4**	-	-	0	17,8*	-	-
Dunki-Jacobs et al. <sup>14</sup> (2012), retrospectivo	55	40	-	-	-	-	-	-	32,1	35**	3,6	12,5**	5,5	30*	-	-
Xu y Wang <sup>15</sup> (2010), retrospectivo	54	123	49,6	44,4*	20,3	12,2**	3,3	7,1*	7,4	7,3**	-	-	0	26*	0	0,8**
Pisanu et al. <sup>16</sup> (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 et al. <sup>17</sup> (2008), retrospectivo	126	209	42,3	43,4**	9,5	18,6*	4,5	6,8*	9,5	24,9*	-	-	-	-	1,6	9,6*
Lo et al. <sup>18</sup> (2006), retrospectivo	75	110	48	45**	16	22,7**	4,5	7,3*	12	32*	0	19,1*	0	39,1*	0	11,8*
Roti et al. <sup>19</sup> (2006), retrospectivo	52	191	38 <sup>(B)</sup>	29 <sup>(B)**</sup>	12	21**	5,5	5,6**	19	36**	15	18**	4	16**	-	-
Ortiz et al. <sup>20</sup> (2003), retrospectivo	53	30	67,9 <sup>(D)</sup>	80 <sup>(D)**</sup>	13,2	20**	4,4	7,1**	32	50**	0	3,3**	0	53*	0	16,7*
Sugitani y Fujimoto <sup>21</sup> (1999), retrospectivo	148	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	30*
Ruiz et al. (2019), retrospectivo	87	74	46	46,5**	19,5	18,9**	5	5,8**	21,8	33,8**	5,7	17,6*	1,1	18,9*	0	1,4**

AC: adenopatías metastásicas centrales; AL: adenopatías metastásicas laterales; B: porcentaje en menores de 45 años; C: diagnóstico clínico; D: porcentaje en menores de 50 años; I: diagnóstico incidental.

\* Significativo (p < 0,05).

\*\* No significativo (p > 0,05).

clínico y adenopatías metastásicas fueron diagnosticados mediante PAAF de una adenopatía.

El MCPT de diagnóstico clínico, aunque tiene características histopatológicas más agresivas, como la mayor presencia de invasión extracapsular y adenopatías metastásicas, presenta un excelente pronóstico a largo plazo. Estos pacientes tuvieron un bajo número de recidivas, sin diferencias con el grupo de pacientes con MCPT de diagnóstico incidental, al contrario que otros estudios donde el diagnóstico clínico sí se asoció a un mayor porcentaje de recidivas<sup>11,17,18,20,21,29,30</sup>. Hay que tener en cuenta que los pacientes con MCPT de diagnóstico clínico tuvieron una mayor frecuencia de tratamientos más agresivos realizados, es decir, más linfadenectomías cervicales realizadas y mayor administración de <sup>131</sup>I. Por otro lado, aunque la mortalidad asociada al MCPT de diagnóstico incidental y clínico es del 0-2,4% y 0,1-3,8% respectivamente<sup>11,17</sup>, hay que destacar que en este trabajo no hubo mortalidad asociada a la enfermedad.

Este estudio tiene como limitación ser retrospectivo. Además, en cuanto a la valoración de la presencia de adenopatías metastásicas, al no realizarse linfadenectomía cervical en todos los casos, pudo pasar desapercibida la presencia de micrometástasis subclínicas. También, al no realizarse tiroidectomía total en todos los casos, pudo pasar desapercibida la presencia de multifocalidad en el lóbulo tiroideo remanente.

En conclusión, el MCPT de diagnóstico clínico, aunque presenta características histopatológicas más agresivas (invasión extracapsular y presencia de adenopatías metastásicas), tiene un pronóstico a largo plazo similar al MCPT de diagnóstico incidental, sin persistencias, con un bajo número de recurrencias y sin mortalidad asociada a la enfermedad, si bien en los pacientes con MCPT de diagnóstico clínico se realizaron tratamientos más agresivos, como la linfadenectomía cervical y la administración de <sup>131</sup>I. Los factores independientes asociados al MCPT de diagnóstico clínico fueron la presencia de adenopatías metastásicas y la tiroiditis linfocitaria crónica en el análisis histopatológico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Arem R, Padayatty SJ, Saliby AH, Sherman SI. Thyroid microcarcinoma: Prevalence, prognosis, and management. *Endocr Pract.* 1999;5:148-56.
5. 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.
6. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Pautovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2,466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer.* 2015;15:330.
7. Gürleyik E, Gurleyik G, Karapolat B, Onsal U. Incidental papillary thyroid microcarcinoma in an endemic goiter area. *J Thyroid Res.* 2016;2016:1784397.
8. 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.
9. González-Sánchez-Migallón E, Flores-Pastor B, Pérez-Guarinos CV, Miguel-Perelló J, Chaves-Benito A, Illán-Gómez F, et al. Incidental versus non-incidental thyroid carcinoma: Clinical presentation, surgical management and prognosis. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:475-81.
10. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-9.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Xu YN, Wang JD. Surgical treatment of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *G Chir.* 2010;31:205-9.
16. 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.
17. Lin JD, Kuo SF, Chao TC, Hsueh C. Incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2287-92.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.



22. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84:729-35.
23. Vita R, Ieni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19:301-9.
24. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:656-64.
25. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;27:118-25.
26. 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.
27. 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 1,066 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1250-7.
28. 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.
29. 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.
30. Gschwandtner E, Klatte T, Swietek N, Bures C, Kober F, Ott J, et al. Increase of papillary thyroid microcarcinoma and a plea for restrictive treatment: A retrospective study of 1,391 prospective documented patients. *Surgery.* 2016;159:503-11.