

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*Microcarcinoma Papilar de Tiroides, Manejo Quirúrgico vrs
Vigilancia Activa.*

Tesis sometida a consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de Cirugía General para optar al grado y
título de Especialista en Cirugía General

Dr. Gustavo Adolfo Vega Ulate

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

Dedico esta tesis a Dios por que es quien permitió que iniciara esta carrera, este posgrado y quien me dio las armas, la sabiduría, la inteligencia y las destrezas para concluirla.

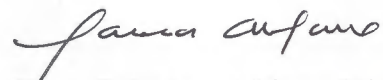
A mis padres y esposa Natalia Gamboa Binns por estar a lo largo de la carrera, por darme apoyo en los buenos y malos momentos, por ser siempre el combustible que se necesita para continuar, por la comprensión, el amor y la ayuda que me brindaron en este largo camino.

Agradecimientos

Primero agradezco a Dios por la vida, la salud, la sabiduría, la inteligencia, por los milagros, las bendiciones que recibimos a diario, por la familia, por mi esposa y sobretodo por ser mi guía, por darme las fuerzas en momentos buenos y aquellos no tan buenos, por permitirme cumplir un sueño como profesional.

Doy gracias a mis profesores, mis compañeros de trabajo, de guardia, aquellas personas que de forma directa e indirecta se interesaron por la enseñanza y formación profesional de mi persona, dándome un enfoque integral.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Cirujano General."



Dra. Sabrina Alfaro Hidalgo

Directora de Tesis

Dr. Diego Jiménez Obando



Asesor

Dr. José Alberto Ayi Wong

Director Programa de Posgrado en Cirugía General



Gustavo Adolfo Vega Ulate

Candidato

Gustavo Adolfo Vega Ulate

Candidato

Tabla de contenidos

DEDICATORIA..... II

AGRADECIMIENTOS..... III

TABLA DE CONTENIDOS.....V

RESUMEN.....VII

SUMMARYVIII

LISTA DE TABLAS IX

LISTA DE ABREVIATURASX

INTRODUCCIÓN 1

OBJETIVO GENERAL 2

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....2

METODOLOGÍA 3

CAPÍTULO 1: Generalidades sobre Microcarcinoma Papilar de Tiroides..... 4

CAPÍTULO 2:^[L]_[SEPE]Tipos de Microcarcinoma Papilar de Tiroides.....6

CAPÍTULO 3:^[L]_[SEPE]Metodos Diagnosticos.
.....7

CAPÍTULO 4: Indicaciones para Aspiracion por Aguja Fina.....9

<u>CAPÍTULO 5: Manejo</u>	10
<u>CAPÍTULO 6: Indicaciones para Lobectomia Tiroidea</u>	12
<u>CAPÍTULO 7: Indicaciones para Tiroidectomia con Diseccion Ganglionar</u>	13
<u>CAPÍTULO 8: Indicacion para Yodo Radiactivo</u>	14
<u>CAPÍTULO 9: Complicaciones Tiroidectomi Total</u>	15
<u>CAPÍTULO 10: Seguimiento</u>	16
<u>CAPÍTULO 11: Pacientes candidatos a Vigilancia Activa</u>	17
<u>CAPÍTULO 12: Riesgo de Recurrencia y factores Predictivos</u>	19
<u>CAPÍTULO 13: Pronostico y Mortalidad</u>	22
<u>CONCLUSIONES</u>	23
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	24

Resumen

El Microcarcinoma Papilar de Tiroides tumor de pequeño tamaño, el cual ha aumentado su incidencia debido a estudios complementarios o estudios por otras causas no tiroideas.

Son tumores que pueden evolucionar de forma indolente o presentando adenopatías a nivel de cuello.

Dada su naturaleza poco clara se ha propuesto varios manejos, de los cuales se toma en cuenta la lobectomía, la tiroidectomía total bilateral con disección ganglionar, uso de Yodo Radiactivo y tratamiento con supresión de la Hormona tiroidea, así como también el seguimiento de estos tumores con Vigilancia Activa en aquellos pacientes de bajo riesgo, y proponiendo los factores predilectos para recurrencia.

Summary

The Papillary Microcarcinoma of Thyroid is a small size tumor, which has increased its incidence due to complementary studies or studies for other non-thyroid causes.

They are tumors that can evolve indolently or presenting adenopathies at the neck level.

Given its unclear nature, several management options have been proposed, of which lobectomy, bilateral total thyroidectomy with lymph node dissection, use of radioactive iodine and treatment with suppression of thyroid hormone, as well as the follow-up of these tumors are taken into account, with Active Surveillance in those patients with low risk, and proposing factors for recurrence.

Lista de Tablas

Tabla 1. Características inapropiadas del Microcarcinoma de Tiroides para Vigilancia Activa	18
Tabla 2. Esquema para el tratamiento del Microcarcinoma Papilar de Tiroides.....	13

Lista de Abreviaturas

PTC: Carcinoma Papilar de Tiroides.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ATA: American Thyroid Association.

NLR: Nervio Laríngeo Recurrente.

FNA: Fine Needle Aspiration.

TC: Tomografía Computarizada.

LNM: Lymph Nodules Metastasis.

PET: Positron Emission Tomography.

US: Ultrasonido.

MAPK: Mitogen- Activated Protein Kinase.

NIS: Sodium-Iodine Symporter.

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results.

¹⁸F-FDG: ¹⁸ fluorine- Fluoro D Glucose.

Introducción

Los microcarcinomas tiroideos papilares son cánceres de tiroides pequeños que miden 1 cm o menos. La mayoría de estos tumores no son palpables y se identifican a través del examen de patología de las glándulas tiroides extraídas por afecciones benignas o de procedimientos de imágenes como el Ultrasonido de cuello o la Tomografía Computarizada (TC) por otra causa. Poco común, el microcarcinoma papilar de tiroides presenta metástasis palpables en los ganglios cervicales o metástasis a distancia.⁽¹²⁾

Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica integral sobre el manejo del microcarcinoma de tiroides, factores predictores, complicaciones quirúrgicas, recurrencia, pacientes candidatos a vigilancia activa.

Investigar cual es el manejo a nivel mundial.

Objetivos Específicos

- Mostrar los conceptos de Microcarcinoma de tiroides.
- Describir la clasificación y tipos de Microcarcinoma Papilar de Tiroides
- Describir los métodos diagnósticos.
- Mencionar el manejo quirúrgico y sus riesgos
- Implementar vigilancia activa
- Proponer los factores predictivos y riesgos de recurrencia.

Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva de bibliografía actual en las bases de datos Ovid, EBSCOhost, Pubmed. ScienceDirect y UpToDate utilizando los términos “thyroid microcarcinoma”; “Thyroid microcarcinoma management”, “ Thyroid papillary microcarcinoma”,” Fine Needle Aspiration in Thyroid”.

Capítulo 1

Generalidades Microcarcinoma de Tiroides

El cáncer de Tiroides es el tumor mas común en el Sistema Endocrino, la incidencia ha aumentado dramáticamente en los últimos años. La mayoría de los casos consiste en Carcinoma Papilar de Tiroides (PTC), que representa mas del 80% de los diagnósticos histológicos. Un estudio primordial con datos de la Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER: Surveillance Epidemiology and End Results) exhibió un aumento de casi 3 veces en PTC desde 1973 hasta 2009. Se demostró que la mayor parte de este aumento se asoció con un aumento en los cánceres de menor tamaño.

El microcarcinoma, definido como aquellos que miden 1 cm por la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituyó el 49% del aumento en la incidencia.

No está claro si la incidencia creciente es una verdadera epidemia de enfermedad o refleja la detección mejorada de los nódulos tiroideos con técnicas avanzadas de imagen. Muchos nódulos se descubren durante el uso de imágenes de cabeza y cuello por síntomas no relacionados.

El uso generalizado de ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones permite la detección de nódulos tiroideos más pequeños. El Ultrasonido puede detectar nódulos de tan solo 0,2 cm de tamaño.

Los Microcarcinomas Papilares de Tiroides se pueden clasificar en no incidentales los cuales se diagnosticaron previamente a la cirugía y los incidentales, siendo aquellos diagnosticados en el espécimen quirúrgico. ⁽⁶⁾

Se han descrito focos de micro carcinoma papilar de tiroides en hasta el 22% de las muestras de tiroides quirúrgicas y hasta el 5-36% de las series de autopsias. ⁽¹²⁾ En un metanálisis de 989 autopsias de 15 estudios, la prevalencia fue del 11.5%. ⁽¹³⁾ Los Microcarcinomas Papilares de Tiroides ocultos se caracterizan por tener un tamaño muy pequeño, con un tumor de menos de 1 mm en el 33-79% de los casos y una alta frecuencia de multifocalidad, que se presenta en el 27-50% de los casos. La prevalencia

de microcarcinoma papilar de tiroides oculto es mayor en pacientes mayores de 40 años que en personas más jóvenes, pero no se asocia con la ingesta de yodo o el sexo

Los Microcarcinomas Papilares de Tiroides que están presentes en al menos 10% de las glándulas tiroides eliminadas por enfermedades tiroideas benignas.⁽¹²⁾ La presentación más común del cáncer de tiroides es un microcarcinoma tiroideo papilar, que mide menos de 2 mm en el 60% de los pacientes, en un paciente mayor de 45 años.⁽¹⁴⁾

En general, se cree que el microcarcinoma tiene una naturaleza indolente.⁽⁶⁾

Algunos pacientes tienen metástasis en los ganglios linfáticos locales o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico o durante los años de seguimiento.⁽⁷⁾

Su comportamiento biológico puede ser variable con morbilidad y mortalidad asociadas.

(6)

Capítulo 2

Tipos:

Sugitani y Fujimoto han descrito tres tipos biológicamente diferentes de microcarcinoma tiroideo papilar

Tipo I comprende tumores detectados de manera incidental y asintomáticos.

Tipo II son tumores en etapa temprana de bajo riesgo que pueden tratarse solo con lobectomía.

Tipo III son tumores sintomáticos de alto riesgo que requieren una resección amplia seguida de ablación con yodo radiactivo y supresión de TSH. (2)

Capítulo 3

Métodos Diagnósticos

De los métodos de imágenes diagnósticos mas utilizados se encuentra el Ultrasonido (US) de Cuello, La TC, el PET Scan, Resonancia Magnética.

El US es la técnica de imagen de elección para evaluar la glándula tiroides y sus estructuras circundantes, permite la descripción del tamaño exacto de los nódulos, con una sensibilidad de 2-3mm. ⁽¹⁹⁾ Al igual que con cualquier técnica de imagen que depende del rendimiento individual de la prueba, existe un factor dependiente del usuario.

Es la técnica más sensible y específica para determinar el tamaño, el número y la distribución de los nódulos tiroideos, ⁽¹⁷⁾ tanto a nivel central como a nivel lateral de cuello.

El ultrasonido cervical preoperatorio puede detectar ganglios metastásicos clínicamente no palpables hasta en 30 por ciento de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. ⁽¹⁸⁾

Aunque se ha demostrado que el uso del US de cuello preoperatorio es útil para identificar el estadio del Microcarcinoma Papilar de Tiroides, las sensibilidades (29 - 62%) de los US de cuello preoperatorios para Las Metástasis de Nódulos Linfáticos (LNM: Lymph Nodules Metastasis) central fueron inferiores a las (sensibilidades, 41 - 94%) para LNM lateral. ⁽⁸⁾

Las características sospechosas en un US para LNM incluyen:

- Pérdida de hilio graso.
- Cambio quístico.
- Forma redonda.
- Calcificación, hiperecogenicidad y vascularización periférica.

Para mejorar la detección de LNM a nivel central antes de la operación, algunos autores exploraron la posibilidad de usar características ultrasonograficas preoperatorias del Microcarcinoma Papilar de Tiroides como:

- Tamaño del tumor (> 5 mm).
- Focos bilaterales.
- Invasión capsular.
- Extensión extratiroidea
- Bilateralidad.

La multifocalidad se definió como 2 o más focos malignos en 1 lóbulo, y la bilateralidad se definió como 1 o más focos malignos en ambos lóbulos. La extensión extratiroidea se definió cuando hubo infiltración extratiroidea o LNM cervical. ⁽⁹⁾

Para mejorar el diagnostico tanto clínico como histológico, se ha utilizado el uso de la biopsia por aspiración con aguja Fina (FNA: Fine Needle Aspiration) como la piedra angular para nódulos o lesiones sospechosas de malignidad aumentando de forma significativa la especificidad y la sensibilidad.⁽¹⁰⁾

Capítulo 4

Indicaciones para aspiración con aguja fina

Los nódulos tiroideos de menos de 1 cm de diámetro que se sospecha Microcarcinoma Papilar de Tiroides basados en el ultrasonido del cuello que deben someterse a biopsia por aspiración con aguja fina son aquellos para los cuales, si se confirma la malignidad, se preferirá una resección a la vigilancia activa debido a las características ultrasonográficas que sugieren un alto riesgo de recurrencia, es decir, nódulos tiroideos con la presencia de metástasis ganglionares cervicales, extensión extratiroidea o múltiples focos.

Los incidentalomas tiroideos detectados con 18F-FDG (18F-FDG: {18 fluorine}- Fluoro D Glucose) PET que tienen menos de 1 cm de diámetro y tienen criterios ultrasonográficos de malignidad también podrían beneficiarse en casos poco frecuentes en los que el diagnóstico de metástasis intratiroideas afecta el tratamiento del otro cáncer primario.

Los nódulos subcentimétricos sospechosos en ubicaciones subcapsulares donde incluso la progresión de la enfermedad podría asociarse con complicaciones (ejemplo adyacente a la tráquea o Nervio Laríngeo Recurrente).⁽¹²⁾

Capítulo 5

Manejo

En la literatura hay considerable controversia sobre el manejo óptimo del microcarcinoma papilar de tiroides debido a su desconocida naturaleza. ⁽²⁰⁾ Aunque generalmente se los considera tumores indolentes, existe un subconjunto de pacientes que presentan una enfermedad diseminada que se comporta como el carcinoma papilar de tiroides clásico, con adenopatías cervicales y/ o enfermedad metastásica, con solo pequeños tumores primarios en la glándula tiroides⁽¹⁾.

El espectro de tratamiento varía desde la observación sola (defendida por algunos autores para tumores de bajo riesgo) hasta la tiroidectomía total con disección de cuello, yodo radiactivo adyuvante y terapia supresora de TSH. La literatura generalmente respalda un enfoque basado en la extensión de la enfermedad. ⁽³⁾

La American Thyroid Association, en sus guías recientemente revisadas, recomienda la lobectomía sola como tratamiento suficiente para el carcinoma papilar intratiroideo pequeño (es decir <1 cm) ⁽¹⁾, de bajo riesgo, unifocal, carcinoma papilar intratiroideo en ausencia de irradiación previa de cabeza y cuello o radiológicamente o ganglios linfáticos cervicales clínicamente comprometidos (calificación de recomendación: A) ausencia carcinoma tiroideo familiar y anormalidades del lóbulo tiroideo contralateral.⁽¹²⁾ Sin embargo, un metanálisis reciente no logró demostrar una base de evidencia para el tratamiento del microcarcinoma tiroideo papilar. ⁽¹⁾

Una tiroidectomía total con disección terapéutica de ganglios linfáticos centrales y laterales se recomienda porque las metástasis laterales del cuello están presentes en el 83% de los pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar, metástasis del cuello central en el 96% y “skip” metástasis (metástasis lateral del cuello sin metástasis central del cuello) solo 4%. ⁽¹⁵⁾

Debido a que los efectos de la disección del cuello sobre la supervivencia no se han demostrado claramente y debido a la morbilidad de la cirugía, incluso en centros de alto volumen, la extensión de las disecciones profilácticas del cuello central realizadas en conjunto con la disección lateral del cuello sigue siendo controvertida. Algunos centros

recomendarán una disección profiláctica bilateral del cuello central, otros una disección profiláctica del cuello unilateral, y menos frecuente no disección central de cuello en absoluto. ⁽¹²⁾ Las mismas incertidumbres existen con respecto a la disección profiláctica del cuello contralateral. ⁽¹⁶⁾

En ausencia de afectación clínica de los ganglios linfáticos (cNO), debe tenerse en cuenta el bajo riesgo de recurrencia del microcarcinoma papilar de tiroides y equilibrarse con el riesgo de complicaciones permanentes de la tiroidectomía total y la posibilidad de tratamiento de rescate en caso de recidiva. El riesgo de recurrencia es similar después de la lobectomía y tiroidectomía total en pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar unifocal sin extensión extratiroidea y cNO. Las complicaciones permanentes de la cirugía tiroidea incluyen hipoparatiroidismo permanente y parálisis recurrente del nervio y pueden reducirse si la cirugía es realizada por cirujanos altamente experimentados. Sin embargo, incluso para operaciones realizadas por cirujanos experimentados, el riesgo de hipoparatiroidismo permanente y parálisis nerviosa recurrente permanente es 1 -3% después de tiroidectomía total y disección profiláctica del cuello, mayor que después de una tiroidectomía total o una lobectomía sin disección profiláctica, para la cual es menor del 1%. ⁽¹²⁾

Capítulo 6

Indicaciones para Lobectomía

En vista de estos datos, la lobectomía tiroidea sola es un tratamiento suficiente para:

- Microcarcinoma tiroideo papilar unifocal.
- Microcarcinoma Tiroideo Papilar Intratiroideo.
- Microcarcinoma Tiroideo Papilar cN0 en ausencia de radiación previa de cabeza y cuello.
- Ausencia Carcinoma Tiroideo familiar.
- Ausencia de anormalidades del lóbulo tiroideo contralateral. ⁽¹²⁾

Capítulo 7

Indicaciones para Tiroidectomía con disección Ganglionar

Manejo standard con adenopatías positivas tanto a nivel central como a nivel lateral.

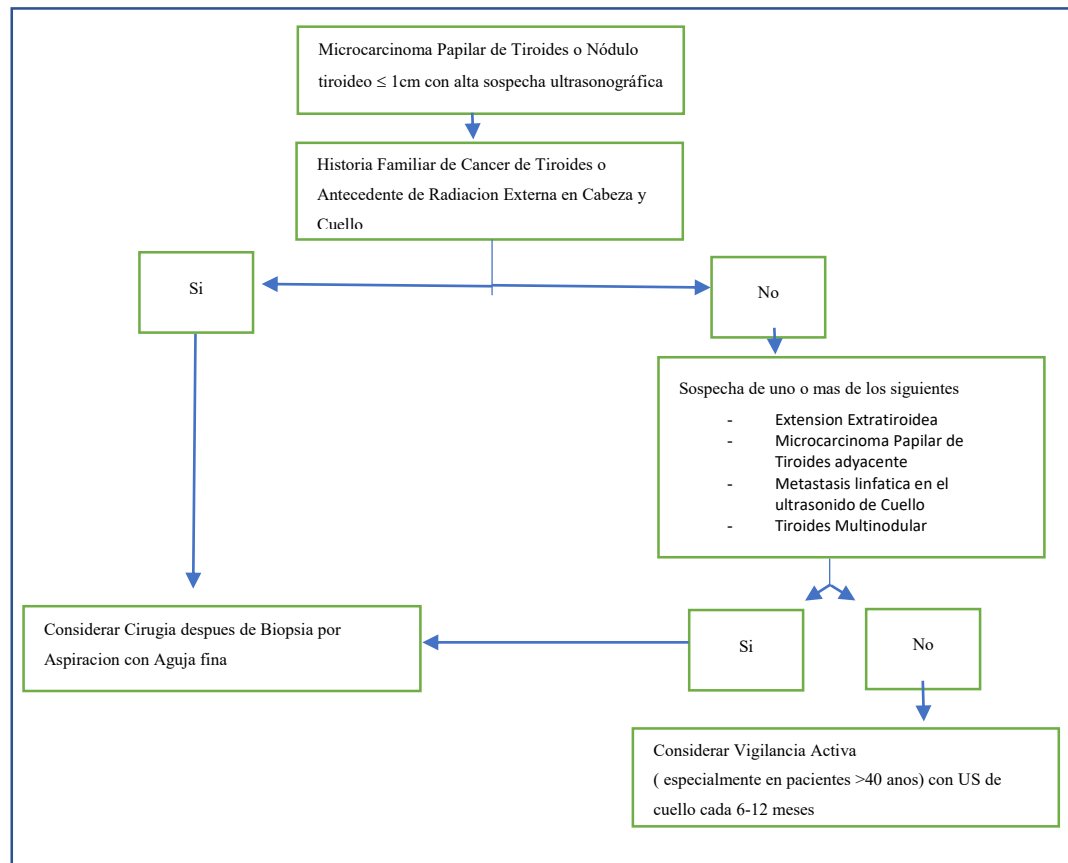


Figura 2. Esquema para el tratamiento del Microcarcinoma Papilar de Tiroides

Capítulo 8

Yodo Radiactivo

La cuestión de si utilizar la ablación con yodo radiactivo después de un diagnóstico de microcarcinoma tiroideo papilar solo afecta a los pacientes sometidos a tiroidectomía total.

En pacientes con extensión extratiroidea del microcarcinoma tiroideo papilar, otro factor de riesgo de recurrencia, el papel de la ablación con yodo radiactivo es controvertido, y no se ha demostrado el beneficio de este tratamiento en la supervivencia sin recidiva.⁽¹²⁾

Capítulo 9

Complicaciones de la Tiroidectomía Total

La cirugía tiroidea puede producir una morbilidad significativa que incluye:

- Afonía debido a una lesión del nervio laríngeo recurrente.
- Cambios de tono debido a una lesión en la rama externa de el nervio laríngeo superior.
- Traqueostomía en el caso de lesión bilateral del nervio laríngeo.
- Hipoparatiroidismo.
- Formación de hematomas.
- Infecciones. ⁽⁵⁾

Capítulo 10

Seguimiento

La frecuencia de seguimiento de los pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar debe adaptarse al curso indolente de la enfermedad y a su bajo nivel de recurrencia.⁽¹¹⁾ La recurrencia se puede diagnosticar midiendo la concentración de tiroglobulina o la ecografía del cuello.

Después de una tiroidectomía total sin administración de yodo radiactivo, las concentraciones séricas de tiroglobulina dependen de la cantidad de residual de tiroides que haya dejado el cirujano. En manos de expertos, se espera que la concentración sérica de tiroglobulina sea inferior a 1 ng / ml en el 96% de los pacientes y menor de 2 ng / ml en todos los pacientes después de una tiroidectomía total.

Anticuerpos contra la tiroglobulina, inicialmente presentes en 10-20% de los pacientes, se espera que el porcentaje disminuya espontáneamente.

Después de la lobectomía, la concentración de tiroglobulina y las tendencias en las concentraciones de tiroglobulina y los anticuerpos de tiroglobulina a lo largo del tiempo se pueden tomar en cuenta para definir una respuesta excelente, con un valor inferior a 30 ng / ml. como punto de corte para la concentración de tiroglobulina.

La pregunta restante es la frecuencia con la que se deben realizar estos exámenes. Desafortunadamente, los datos clínicos prospectivos no están disponibles. La medición de la tiroglobulina y la ecografía del cuello se realizan a los 6-12 meses después del tratamiento inicial. En ausencia de anormalidad, la medición de tiroglobulina sérica cada 2-4 años parece razonable, y en pacientes tratados con lobectomía, una ecografía de cuello cada 4-5 años parece razonable. Debido a la ausencia de evidencia, esta estrategia de seguimiento de vigilancia es una proposición y solo puede debatirse hasta que haya más datos convincentes disponibles.⁽¹²⁾

Capítulo 11

Pacientes candidatos a vigilancia activa

La evaluación del paciente y las características del equipo médico son tan importantes al ganar la decisión de proceder con la vigilancia activa. (4) Un paciente mayor, que se espera que cumpla con los seguimientos, con comorbilidades potencialmente mortales, con un entorno social de apoyo, y seguido por un equipo de gestión multidisciplinar experimentado constituye un candidato ideal para la vigilancia. Por el contrario, es poco probable que los pacientes jóvenes (<18 años) cumplan con los planes de seguimiento, que no estén dispuestos a aceptar un enfoque observacional por temor a vivir con cáncer o por otros motivos, seguidos por equipos con poca experiencia en el manejo de cáncer de tiroides y el ultrasonido de cuello no confiable son ejemplos de candidatos inapropiados para la vigilancia que deberían referirse para una cirugía inicial.

Las modalidades de seguimiento incluyen examen clínico, ultrasonido y, ocasionalmente, tomografía computarizada con contraste para una mejor definición de los tumores localizados posteriormente o cerca de la tráquea. El intervalo de tiempo entre los exámenes aún no está claro, pero es prudente prever un seguimiento semestral inicialmente para establecer la estabilidad o la progresión de la enfermedad y exámenes anuales a partir de entonces si la enfermedad es estable.

Las directrices de administración de cáncer de tiroides de la American Thyroid Association (ATA) de 2015 indican que, si bien la cirugía generalmente se recomienda para el cáncer de tiroides demostrado por biopsia, un enfoque de administración de vigilancia activa "se puede considerar" como una alternativa a la cirugía inmediata en pacientes con tumores de muy bajo riesgo (p. ej., CMP sin metástasis clínicamente evidentes o invasión local y sin citología convincente o evidencia molecular de enfermedad agresiva). Aunque este enfoque de manejo conservador está respaldado, las guías no discuten específicamente los factores que pueden hacer que los tumores y los pacientes sean candidatos ideales para un enfoque observacional.

Los tumores ideales serían los nódulos tiroideos solitarios, con márgenes bien definidos, rodeados por parénquima tiroideo normal de ≥ 2 mm, sin evidencia de extensión extratiroidea, sin metástasis cervical clínica o distante, y con una estabilidad documental previa de ultrasonido. ⁽⁴⁾

Los tumores inapropiados para observar o, a la inversa, los tumores apropiados para la extirpación serían aquellos con citología agresiva con FNA, aquellos con ubicaciones subcapsulares adyacentes al nervio laríngeo recurrente (RLN) (Fig. 1), evidencia de extensión extratiroidea, síntomas / signos clínicos sospechosos para la invasión del RLN

o la tráquea (como parálisis de las cuerdas vocales, hemoptisis), prueba de metástasis cervical a distancia en la evaluación inicial o durante el seguimiento, o un aumento documentado de tamaño ≥ 3 mm durante la vigilancia, ⁽⁴⁾ tamaño tumoral > 1 cm.⁽¹²⁾ Además, los tumores del istmo generalmente se consideran apropiados para la cirugía debido a su proximidad a la tráquea y los músculos pretiroideos (Tabla 1). ⁽⁴⁾

Tabla 1	Características inapropiadas del Microcarcinoma de tiroides para una vigilancia Activa
1.	Tumor con Evidencia de Extension Extratiroidea
2.	Tumores con localizaciones subcapsulares adyacentes al Nervio laríngeo Recurrente (NLR)
3.	Tumores con invasión dentro del NLR o traquea.4
4.	Metastasis Cervical o a distancia en la evaluación inicial o durante el seguimiento.
5.	Aumento en tamaño de ≥ 3 mm durante la Vigilancia.
6.	Citología agresiva en FNA.
7.	Tumores del istmo.
8	Tumor > 1 cm.

Capítulo 12

Riesgo de recurrencia y factores predictivos de recurrencia

En series con más de 250 pacientes, ocurrieron recurrencias clínicas en 1-5% de los pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar, independientemente de la presencia de ganglios linfáticos palpables en el diagnóstico inicial. Cuando se excluyeron los pacientes con ganglios linfáticos palpables, la tasa de recurrencia disminuyó a menos de 1%. En un metanálisis, los investigadores informaron una tasa de recurrencia de 0 · 5% (cuatro de 854) en pacientes con micro carcinoma papilar de tiroides incidental (diagnosticado en el examen histológico de tiroides de especímenes después de cirugía

tiroidea para diagnósticos no cancerosos), en comparación con el 7,9% (173 de 2669) en pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar no incidental (diagnosticado preoperatoriamente).

En una serie de 1066 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, un riesgo incrementado de metástasis ganglionares locorregionales en el momento del diagnóstico se asoció significativamente con el sexo masculino, menor edad (≤ 45 años), lesiones multifocales, extensión extratiroidea y mayor tamaño tumoral (> 6 mm). Además, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos laterales del cuello se asoció con extensión extratiroidea, lesiones multifocales, afectación de los ganglios linfáticos centrales del cuello y localización del tumor en el tercio superior del lóbulo tiroideo.

El papel de los marcadores moleculares como predictores de la progresión del Microcarcinoma Papilar de Tiroides ha recibido considerable atención en un intento de refinar la metodología a través de la cual los pacientes son seleccionados para un enfoque de vigilancia activa.⁽⁴⁾ Las mutaciones BRAF están presentes en 30-67% de los pacientes con Microcarcinomas Papilares de Tiroides y se asocian con metástasis locorregionales, extensión extratiroidea y un estadio mayor en el Comité Estadounidense Conjunto (AJCC: American Joint Committee on Cancer Cáncer) en la presentación y mayor mortalidad.

La activación constitutiva de BRAF estimula la señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), que regula a la baja los genes críticos para la respuesta de yodo radiactivo, como el receptor de TSH, el simportador de yoduro de sodio (NIS) y la tiroglobulina. Esto da como resultado la desdiferenciación celular que se asocia con la pérdida de la avidéz de RAI, un comportamiento más agresivo y un mayor riesgo de recurrencia.⁽⁴⁾

Los perfiles histopatológicos y moleculares (BRAF, RAS) del microcarcinoma tiroideo papilar se estudiaron en una cohorte de 29 pacientes con metástasis locorregionales y se compararon con una cohorte de 30 pacientes emparejados por edad, sexo y tamaño tumoral, pero con el microcarcinoma papilar de tiroides confinado a la tiroides. Los

tumores con metástasis locorregionales tenían más probabilidades de tener extensión extratiroidea, bordes infiltrativos, focos múltiples y tener una mutación BRAF. Además, una ubicación subcapsular del tumor también se asoció con metástasis ganglionares. Un puntaje predictivo que incorporó tres características histológicas (localización tumoral superficial, diseminación intraglandular o multifocalidad y fibrosis tumoral) con el status BRAF fue más predictivo de diseminación locorregional que el estado BRAF o las características histológicas por sí solas. Sin embargo, este puntaje tiene una aplicabilidad limitada a la selección de pacientes para la vigilancia activa, ya que dos de las variables (multifocalidad y fibrosis tumoral) solo se pueden evaluar postoperatoriamente.

Las mutaciones del promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) presentes en menos del 10% de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides, con algunos estudios que muestran una correlación entre la mutación del promotor TERT y características clinicohistológicas agresivas. Recientemente, la asociación de mutaciones promotoras de BRAF y TERT están presentes en 22 (3%) de 653 pacientes con cánceres papilares de tiroides se asociaron con características clinicopatológicas del cáncer de tiroides diferenciado de alto riesgo, que incluyen mayor edad, tamaño tumoral mayor, invasión extratiroidea, invasión capsular y estadios avanzadas de la enfermedad.

La presencia de mutaciones múltiples dentro del mismo microcarcinoma tiroideo papilar (BRAF y TERT o mutaciones múltiples) es rara y podría predecir una enfermedad más agresiva. Sin embargo, esta hipótesis debe confirmarse en estudios clínicos prospectivos.

(12)

Por lo tanto, se difiere que los factores de riesgo y predictivos de recurrencia son:

- Metástasis nódulos ganglionares en estadio 1b.
- Sexo masculino.
- Enfermedad multifocal.
- Diseminación extracapsular tiroidea.
- Número de ganglios extirpados.
- Número de ganglios metastásicos.

- Tamaño tumoral mayor (6-10 mm).
- Nervio laríngeo recurrente o afectación esofágica.
- Edad < 45 años).
- Extensión extratiroidea.
- Diseminación extracapsular de los ganglios linfáticos. ⁽¹⁾
- Mutación BRAF.
- Mutaciones TERT.

Capítulo 13

Pronóstico y Mortalidad

El pronóstico a largo plazo para los pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar generalmente es excelente.⁽¹⁾

La mortalidad relacionada con el microcarcinoma tiroideo papilar es muy baja, llegando hasta el 0,3% en series clínicas que incluyeron pacientes con ganglios linfáticos palpables y metástasis a distancia en la presentación inicial. No hay exceso de mortalidad causada por microcarcinoma papilar de tiroides diagnosticado sin ganglios linfáticos clínicos o metástasis a distancia.⁽¹²⁾

Conclusiones

El microcarcinoma de Tiroides es un tumor con aumento de la incidencia, tanto por el uso de imágenes ya sea por síntomas relacionados o no a patología tiroideas, así como el aumento en resecciones de la glándula tiroidea por lesiones benignas.

Se ha demostrado que no se tiene predilección por sexo, ni hay un estado etario con mayor susceptibilidad.

Dado su progresión asintomática en ocasiones y por su baja recurrencia y mortalidad se ha propuesto la vigilancia activa como parte del manejo en pacientes con bajo grado, con estudios seriados cada 6-12 meses aproximadamente, manejándose con un equipo interdisciplinario con experiencia en el cual el paciente tenga la decisión de seguir con una vigilancia o ser manejado quirúrgicamente.

Se tiene debate cual es el mejor manejo a nivel quirúrgico.

Bibliografía

1. Elliot M., et al. Management of incidental and non- incidental papillary thyroid microcarcinoma. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2013; S17-S23.
2. Roti E., et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659–73
3. Lombardi CP., 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.
4. Boucai L., et al. Surgical considerations for papillary thyroid microcarcinomas. *Journal of Surgical Oncology*. 2017;9999:1-6.
5. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high- volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3844–3852.
6. Kristen L., et al. Fine needle aspirates of thyroid microcarcinoma. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2017, 6:236- 241
7. Jedrzkiewicz J, Witt BL. FNA diagnosis of a metastatic papillary thyroid carcinoma arising from a previously unknown follicular
8. Jun-Mei X., et al. A Risk Model for Predicting Central Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma Including Conventional Ultrasound and Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. *Medicine Diagnostic Accuracy Study*. 2016 Vol 95 (3): 1- 8.
9. So YK, Son YI, Hong SD, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010;148:526–531.

10. Lim DJ, Luo S, Kim MH, et al. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *Am J Roentgenol*. 2012;198:896–901.
11. Yang Y, Chen C, Chen Z, et al. Prediction of central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol*. 2014;81:282–288.
12. Leboulleux S., et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 933-942
13. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci* 2014; **29**: 676–79.
14. Altekruse S, Das A, Cho H, Petkov V, Yu M. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance? An observational study using SEER population-based data. *BMJ Open* 2015; **5**: e009843
15. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Prognosis of patients with benign thyroid diseases accompanied by incidental papillary carcinoma undetectable on preoperative imaging tests. *World J Surg* 2007; **31**: 1672–76.
16. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2243–55.
17. Mulholland M.,et al. Surgical Endocrinology. Thyroid Gland. Greenfields Surgery Scientific Principles and Practice. 2017, 6th Ed: 74: 3690-3750.

18. Blum M., et al. Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease. Jun 2018. Up to date. https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-clinical-utility-of-ultrasonography-in-thyroid-disease?search=sensibility%20ultrasonography%20neck&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
19. Lopez-Tinoco C., et al. Patología Tiroidea. Enfermedades Endocrinológicas y metabólicas. *Medicine*. 2012; 11 (14): 805-12
20. Kim Ki S., et al. Total Thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary Thyroid microcarcinoma: Analysis of 8676 patients at a single institution. *J. surg.* 2016. Pag 1-8.