

**CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDES COMO HALLAZGO
INCIDENTAL TRAS CIRUGÍA
TIROIDEA POR PATOLOGÍA
BENIGNA**



Universidad de Valladolid

**SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID (HCUV)
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2018/2019**

**M^a ISABEL ALAEJOS PÉREZ
LAURA BARREDA PÉREZ
TUTORA: ANA ORTOLÁ BUIGUES**

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Introducción	3
2.1 Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides	3
2.2 Estadiaje y evaluación postquirúrgica	3
- Clasificación anatomopatológica	
- Clasificación AJCC/ TNM 2017	
- Sistema de estratificación de riesgo inicial	
2.3 Tratamiento postquirúrgico	4
- Tratamiento quirúrgico	
- Tratamiento con radioyodo	
- Tratamiento supresor de TSH	
2.4 Seguimiento	6
- Estratificación dinámica del riesgo	
3. Objetivos	7
4. Material y métodos	7
4.1 Diseño del estudio	7
4.2 Población objetivo y periodo de estudio	7
4.3 Recogida y tratamiento de datos	7
4.4 Variables incluidas	8
4.5 Análisis estadístico	8
5. Resultados	9
5.1 Hallazgos incidentales de carcinoma diferenciado de tiroides	9
5.2 Características demográficas de la población	9
5.3 Características histológicas de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía	10
5.4 Estadiaje de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía	11
5.5 Abordaje terapéutico realizado en carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía	12
5.6 Respuesta al tratamiento según la estratificación dinámica del riesgo en los incidentalomas tiroideos	14
6. Discusión	16
7. Conclusiones	19
8. Bibliografía	20

Anexos

1. **RESUMEN**

Introducción: La incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) está aumentando en los últimos años. Una proporción significativa se consideran hallazgos incidentales de estudios histológicos de cirugía tiroidea, sin manifestaciones clínicas ni radiológicas previas. El objetivo de nuestro estudio es conocer la proporción de incidentalomas tiroideos en nuestra población, así como su estadiaje y manejo postquirúrgico.

Material y métodos: se diseñó un estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo. Se evaluaron 371 pacientes intervenidos de tiroidectomía/ hemitiroidectomía en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) desde el 1 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2017, con diagnóstico anatomopatológico definitivo de CDT. Se recogieron las variables demográficas, las características histológicas del tumor, el tratamiento postquirúrgico y la evaluación clínica-analítica anual.

Resultados: 132/371 (35,6%) fueron diagnosticados de CDT de manera incidental. Su edad media fue de 56,2 (DE 13,7) años, siendo más frecuente en mujeres (82,6%). La principal indicación quirúrgica fue el bocio multinodular (62,9%). Tras el estudio histológico, la variante más frecuente fue el carcinoma papilar de tipo folicular (43,2%), y el tamaño fue menor de 1 cm en el 74,6%. Según la estratificación de riesgo de la ATA, el 86,4% de los pacientes presentaron bajo riesgo. En cuanto al abordaje postquirúrgico, el 69,7% recibieron tratamiento con radioyodo, con una media de dosis de 100.6 (DE 16,4) mCi. El radioyodo fue administrado en una significativa menor proporción de pacientes con microcarcinomas de bajo riesgo frente al resto (57,6% vs 97,4%; $p < 0,001$).

Conclusiones: Más de un tercio de los pacientes diagnosticados de CDT se consideran hallazgos incidentales tras una cirugía tiroidea. En general son tumores de bajo riesgo, cuyo abordaje terapéutico postquirúrgico debe ser menos agresivo.

Palabras clave: tiroides, carcinoma, incidentaloma.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer de tiroides representa el 1% de todas las neoplasias, constituyendo el cáncer endocrino más frecuente. El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) o de estirpe folicular supone el 90% de los cánceres tiroideos (1).

La mayor parte de los CDT se diagnostican antes de la cirugía, mediante estudios citológicos de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos tiroideos con criterios ecográficos de sospecha (2). Pero algunos CDT se diagnostican de manera incidental en el estudio histológico de una tiroidectomía indicada por patología benigna (incidentalomas tiroideos). Estos tumores suelen ser de menor tamaño y con un pronóstico mejor (3).

La incidencia aproximada del CDT es de 28.000 casos nuevos/año en Europa, y su tasa de mortalidad está entre 0,2 y 1,2 por 100.000 habitantes/año (4). En los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia relevante. Este incremento se atribuye a varios factores, como el mayor uso de pruebas diagnósticas o el aumento de cirugías de tiroides, con diagnóstico de tumores a priori más pequeños e indolentes (4-6). Sin embargo, el aumento del número de casos no ha supuesto una mayor mortalidad, la cual se ha mantenido estable en las últimas décadas (4).

2.2. Estadaje y evaluación postquirúrgica

Para determinar el abordaje terapéutico más adecuado y el seguimiento de los CDT, se debe realizar una correcta clasificación y estadaje tras la cirugía.

2.2.1 Clasificación anatomopatológica

Actualmente el CDT se clasifica en tres tipos (7):

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (CPT)

El CPT constituye el tipo histológico más frecuente (hasta el 85% de los casos) (1). En general, es un tumor de lento crecimiento, cuyas metástasis principalmente son ganglionares. Presenta una diferenciación folicular y está constituido por unas estructuras papilares y foliculares rodeadas por una capa de células epiteliales. Su núcleo es de gran tamaño, con aspecto pálido, sin nucléolo y con pseudoinclusiones. En aproximadamente el 40-50% de los casos, se observan unas calcificaciones patognomónicas que se denominan cuerpos de psamoma. Presenta 15 variantes,

siendo las de peor pronóstico la de células altas, la columnar, la esclerosante difusa y la sólida. Las variantes más frecuentes, consideradas de buen pronóstico, son la folicular y la clásica (7).

CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

Es un tumor epitelial con diferenciación folicular como el CPT, pero con un núcleo de diferentes características. Su principal propiedad es que invade la cápsula y/o las estructuras vasculares, diferenciándolo del adenoma folicular. Constituye el segundo tipo en frecuencia y sus metástasis son principalmente por vía hematógena (7).

CARCINOMA DE TIROIDES POCAMENTE DIFERENCIADO

Histológicamente, presenta una menor diferenciación folicular que el carcinoma papilar y folicular, lo que conlleva un peor pronóstico (7).

2.2.2. Clasificación AJCC/TNM 2017

La clasificación de la American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis (AJCC/TNM) de los cánceres de tiroides se considera un predictor de mortalidad. Se basa en las características histológicas del tumor y en la presencia de metástasis ganglionares o a distancia. En 2017 se ha actualizado con su 8ª edición (8) (Anexo I).

2.2.3. Sistema de estratificación de riesgo inicial

Para la decisión terapéutica tras la cirugía de los diferentes CDT, debido a la baja tasa de mortalidad, la clasificación AJCC/TNM se considera insuficiente al no valorar la morbilidad asociada. Las principales guías de práctica clínica han elaborado “sistemas de estratificación del riesgo inicial” para predecir el riesgo de recurrencia/persistencia. La más utilizada es la de la American Thyroid Association (ATA), actualizada en sus últimas guías de 2015 (2) (Anexo II), que clasifica los CDT en bajo, intermedio o alto riesgo. En este estadiaje se tienen en cuenta las características histológicas del tumor, la afectación ganglionar (diferenciando la localización, el número y su diámetro), las metástasis a distancia, la presencia de mutación BRAF, la captación del rastreo corporal total postablación con radioyodo y la tiroglobulina (Tg) post-cirugía (2).

2.3. Tratamiento postquirúrgico

Tras una primera cirugía con diagnóstico definitivo de CDT, hay muchas controversias respecto al manejo óptimo de cada paciente. Las guías de práctica clínica tienden a ser cada vez más conservadoras en los CDT de bajo riesgo, tras detectarse un “sobret ratamiento” en estudios a largo plazo (2).

2.3.1. Tratamiento quirúrgico

En caso de haber realizado una hemitiroidectomía, se recomienda completar la tiroidectomía total excepto en: tumores menores de 1 cm, sin evidencia de extensión extratiroidea, sin variante histológica de riesgo, sin antecedentes familiares de primer grado de CDT ni de irradiación cervical. Las últimas guías de la ATA de 2015, incluso consideran suficiente la hemitiroidectomía en todos los pacientes de bajo riesgo (2).

Esta cirugía se acompañará de linfadenectomía en los casos de sospecha ecográfica o quirúrgica de afectación ganglionar. Actualmente no se recomienda la disección profiláctica del compartimento central, al no encontrar diferencias en morbi-mortalidad a largo plazo, y relacionarse a mayor número de complicaciones quirúrgicas (2).

2.3.2. Tratamiento con radioyodo

La ablación de los restos tiroideos con radioyodo se recomienda en todos los pacientes con alto riesgo de recidiva. Si el riesgo es bajo e intermedio existe controversia, con tendencia a ser más conservadores. Las guías de la ATA de 2015 se posicionan generalmente a favor de su administración en casos de riesgo intermedio, y no lo consideran de rutina en tumores de riesgo bajo de 1 a 4 cm, sin afectación extratiroidea (2). En los microcarcinomas, únicos o multifocales, sin afectación extratiroidea, se recomienda no administrar I131 en todas las guías de práctica clínica.

Actualmente se recomienda administrar a las 4-6 semanas de la cirugía una dosis de 30 mCi en los casos de bajo riesgo o intermedio, empleándose dosis mayores de 100 mCi en riesgo alto o persistencia de gran remanente (2).

Para conseguir una buena captación de I131, los niveles de TSH deben ser elevados, por lo que se debe suspender la levotiroxina las cuatro semanas previas o administrar TSH recombinante intramuscular los dos días previos a la administración de I131.

2.3.3. Tratamiento supresor de TSH

Con niveles de TSH suprimidos se ha demostrado la inhibición del crecimiento de las células del cáncer residual. Para ello, se administra la menor dosis posible de levotiroxina que consiga frenar la TSH y mantener las T4 y T3 normales.

El tratamiento supresor de TSH se recomienda en todos los pacientes de riesgo alto. En el caso de riesgo intermedio, el objetivo inicial es una TSH entre 0,1 y 0,5 mU/L; mientras que, si el riesgo es bajo y la tiroglobulina indetectable, será suficiente mantener una TSH entre 0,5 y 2 mU/L. Además, hay que tener en cuenta las comorbilidades del paciente (osteoporosis, fibrilación auricular, edad avanzad...) (2).

2.4. Seguimiento

Los pacientes con CDT requieren un seguimiento a corto y largo plazo. Para ello, se emplea como marcador tumoral la tiroglobulina (Tg), una proteína sintetizada por las células foliculares del tiroides (7). La concentración de Tg depende de la cantidad de masa de tejido tiroideo (normal y tumoral). Por tanto, los niveles de Tg tras la cirugía y el radioyodo suelen ser indetectables si se ha logrado la destrucción de los restos tiroideos. La presencia de niveles de Tg superiores al rango de detección, sugiere la recidiva o persistencia de la enfermedad (7).

En las últimas décadas, se ha incorporado la medición de Tg con niveles elevados de TSH (tras estímulo con TSH recombinante o retirada de tratamiento hormonal), que aporta una tasa de falsos negativos menor. Sin embargo, su uso está disminuyendo con los nuevos métodos de detección de Tg ultrasensibles (sensibilidad funcional de 0,1 ng/ml), con resultados comparables a la Tg estimulada (9).

Además, los niveles de Tg deben acompañarse de la medición de los anticuerpos (Acs) anti-Tg. Su presencia conlleva una interferencia con la Tg, y hace que no se pueda valorar por la elevada frecuencia de falsos negativos (7). La persistencia o reaparición de Acs anti-Tg se consideran sospechosas, pues indican la presencia de tejido tiroideo residual. Sin embargo, en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, los niveles de Acs anti-Tg pueden permanecer elevados durante años (2).

En combinación con los marcadores bioquímicos, se deben realizar pruebas de imagen para descartar persistencia o recurrencia anatómica. La ecografía cervical es la más utilizada, por su alta sensibilidad en la detección de restos y adenopatías cervicales (2).

2.4.1. Estratificación dinámica del riesgo

Durante el seguimiento de los pacientes con CDT, los resultados bioquímicos y de las pruebas de imagen pueden cambiar el pronóstico inicial del paciente. Por ello, se ha elaborado una estratificación dinámica del riesgo que clasifica la respuesta al tratamiento en: excelente, bioquímica incompleta, indeterminada y anatómica incompleta (2) (Anexo II).

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Conocer la frecuencia de carcinomas diferenciados de tiroides como hallazgo incidental tras hemi/tiroidectomías indicadas por patología tiroidea benigna.

Objetivos secundarios

- Valorar las características histológicas de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía.
- Conocer el estadiaje de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía.
- Conocer el abordaje terapéutico realizado en carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Para realizar este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo.

4.2. Población objetivo y periodo de estudio

Pacientes diagnosticados de CDT en el estudio histológico de una hemitiroidectomía o tiroidectomía total, desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2017, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

4.3. Recogida y tratamiento de datos

Desde los datos registrados del Servicio de Anatomía Patológica del HCUV se accedió a todos los pacientes con estudio histológico de hemitiroidectomías o tiroidectomías totales compatibles con CDT, durante un periodo de diez años. En todos ellos se revisó la Historia Clínica del paciente previa a la cirugía para determinar la indicación quirúrgica, descartándose así todos los casos con citologías previas con sospecha o diagnósticas de malignidad (categorías Bethesda III-IV-V-VI), o nódulos sospechosos por signos ecográficos (microcalcificaciones, aumento rápido de tamaño...).

Posteriormente, de todos los pacientes incluidos con CDT hallado de manera incidental, se registraron las variables descritas a continuación, en una base de datos diseñada a tal efecto. Estas variables incluyeron datos demográficos, características

histológicas del tumor, el tratamiento indicado (completar la tiroidectomía, tratamiento con radioyodo, terapia supresora de TSH) y la evaluación postquirúrgica anual (niveles de tiroglobulina basal y tras estímulo, ecografía y rastreo corporal total). Con estas variables se calculó el estadiaje inicial postquirúrgico (estadiaje AJCC/TNM -Anexo I- y según la estratificación de riesgo de la ATA 2015 -Anexo II-) y durante el seguimiento (estratificación dinámica del riesgo -Anexo II-).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV.

4.4. Variables incluidas

En el anexo III se adjuntan las variables estudiadas.

4.5. Análisis estadístico

La base de datos está registrada en la Agencia Nacional de protección de datos (www.agenciadeprotecciondedatos.es) y cumple todo lo referente a la Ley de Biomedicina 14/2007 y el RD de biomuestras y biobancos RD 1716/2011. Los datos se almacenaron en una base de datos del paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc. II, USA) con licencia oficial de la Universidad de Valladolid.

Se realizó un análisis de normalidad de las variables continuas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

- Las variables continuas se expresaron como media (desviación standard), las variables paramétricas se analizaron con la t-Student no pareada y pareada, y las no paramétricas con los tests de Friedman, Wilcoxon, K Kruskal y U-Mann.
- Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%) y se analizaron con el test de Chi-cuadrado (con corrección de Fisher cuando fue necesario).

5. RESULTADOS

5.1 Hallazgos incidentales de carcinoma diferenciado de tiroides

En el estudio que hemos realizado se evaluaron 371 pacientes con diagnóstico anatomopatológico definitivo de CDT tras tiroidectomía/ hemitiroidectomía. De ellos, en 132 pacientes (35,6%) la indicación quirúrgica había sido una patología tiroidea benigna, por lo que se consideran hallazgos incidentales de la cirugía (incidentalomas tiroideos).

En los 10 años valorados, se ha observado un incremento de los casos de CDT, así como de los hallazgos incidentales dentro de ellos, tal y como se recoge en la figura 1.

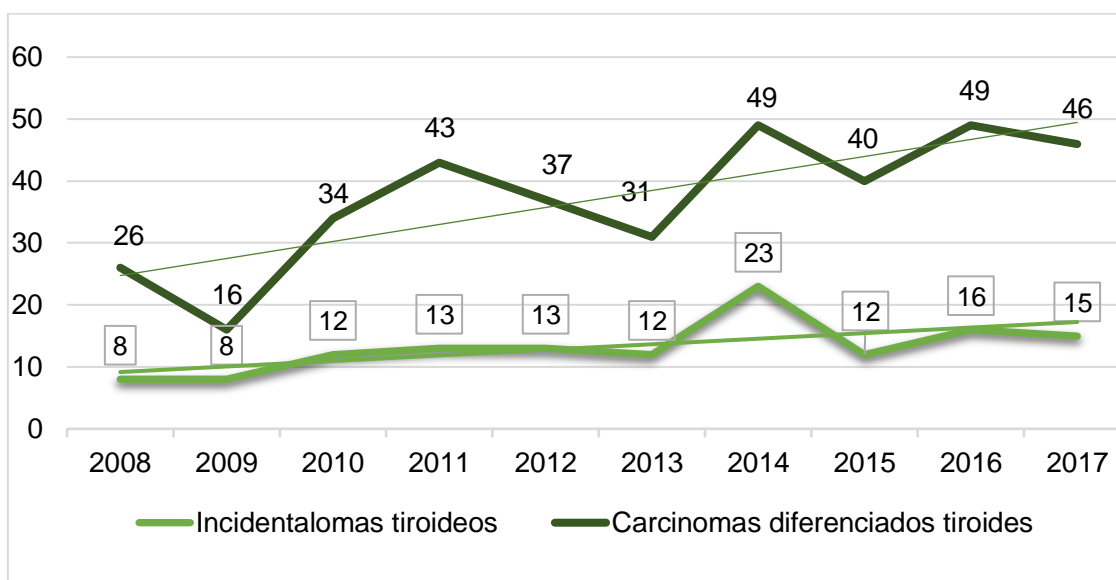


Figura 1. Evolución por años de los casos de carcinomas diferenciados de tiroides y de los hallazgos incidentales en la cirugía.

5.2 Características demográficas de la población

Al evaluar los 132 pacientes con incidentalomas tiroideos, la edad media obtenida fue de 56,2 (DE 13,7) años, y el 82,6% eran mujeres.

La indicación quirúrgica más frecuente fue el bocio multinodular (62,9%), seguida por el nódulo tiroideo (17,4%). Los porcentajes obtenidos se muestran en la figura 2.

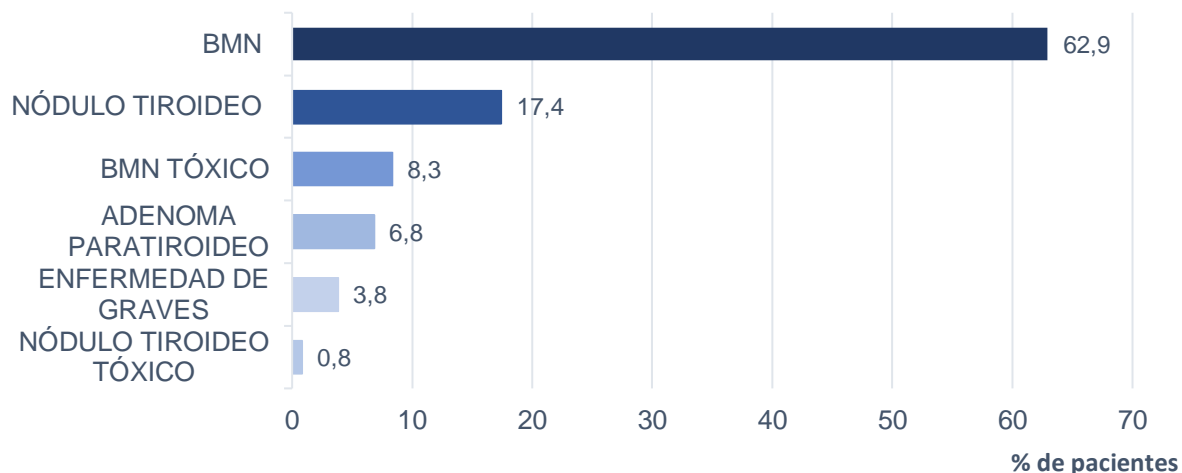


Figura 2. Indicaciones quirúrgicas de pacientes con incidentalomas tiroideos.

5.3 Características histológicas de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía

Casi todos los CDT hallados de manera incidental fueron carcinomas papilares (CPT) (98,5%). Solo hubo un caso de carcinoma folicular de tiroides y otro pobremente diferenciado. Las variantes histológicas de los CPT se sintetizan en la figura 3.

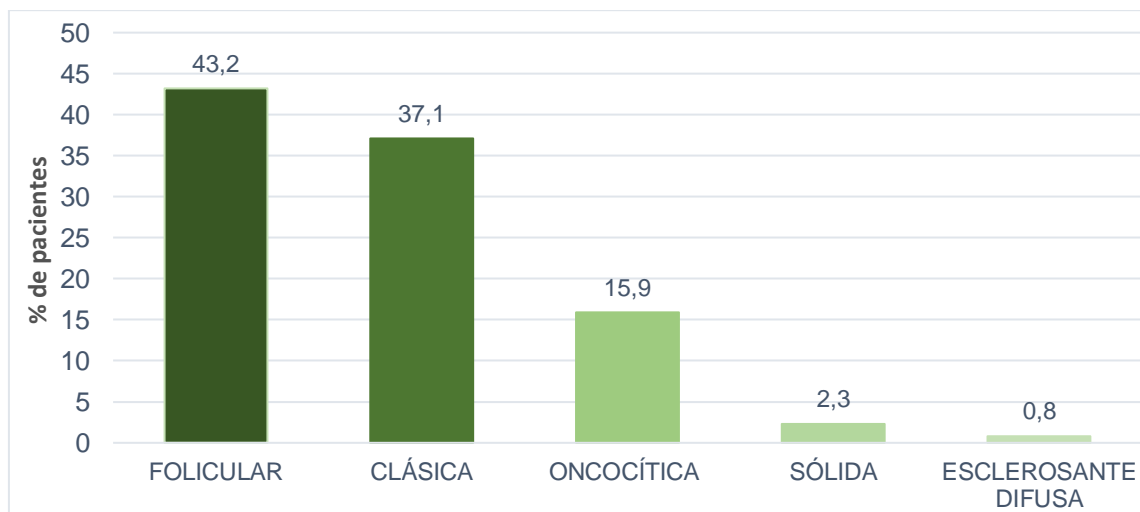


Figura 3. Variantes histológicas de los CPT hallados incidentalmente.

En 84 pacientes (63,6%) el CDT fue un tumor único y en 48 (36,4%) fue multifocal. La media del tamaño de las neoplasias fue de 9,4 (DE 12,1) mm. En la figura 4 se detalla la frecuencia de los carcinomas en base a su tamaño. Casi tres cuartas partes de nuestra población tenían microcarcinomas (menores de 1 cm). Dentro de ellos cabe reseñar que 22 casos (16,9% del total) eran menores o iguales a 1 mm.

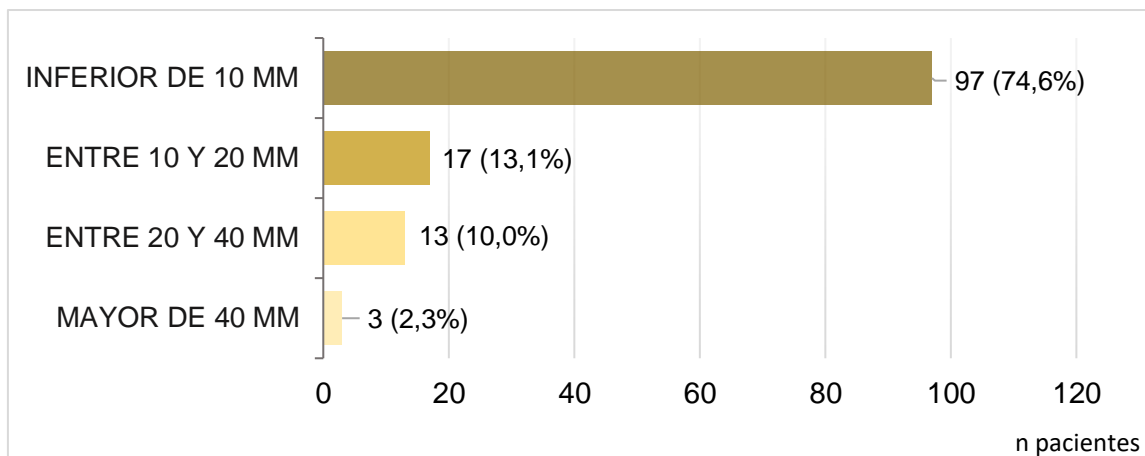


Figura 4. Frecuencia de los incidentalomas tiroideos según su tamaño (mm)

Tal y como se muestra en la tabla 2, solo 6 pacientes presentaron extensión extratiroidea en el estudio histológico (5 con mínima extensión extratiroidea y 1 con extensa afectación extratiroidea, incluyendo cápsula, tejido fibroconjuntivo y músculos peritiroideos). Por otra parte, solo en 3 sujetos (2,3%) se evidenció invasión vascular.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
NO EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA	126	95,5
EXTENSIÓN EXTRATIROIDEA	6	4,5

Tabla 2. Frecuencia de extensión extratiroidea en incidentalomas tiroideos.

5.4 Estadaje de carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía

Atendiendo al estadaje pronóstico de los CDT según la 8ª edición de la AJCC/TNM (2018), casi todos nuestros pacientes presentaban un Estadio I, tal y como se muestra en la tabla 3.

ESTADIO	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
I	126	96,2
II	5	3,8
III y IV	0	0

Tabla 3. Estadaje de los incidentalomas tiroideos según la 8ª Ed AJCC/TNM (2018)

Por otro lado, según el sistema de estratificación del riesgo inicial de la ATA (American Thyroid Association) de 2015, la mayoría de nuestra población tenía un bajo riesgo (86,4%). Dentro de ellos, 92 pacientes tenían un tamaño menor de 1 cm, por lo que un 70,0% del total se consideraron microcarcinomas de bajo riesgo. La clasificación completa de la estratificación del riesgo de la ATA se muestra en la tabla 4.

RIESGO	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
BAJO	114	86,3%
INTERMEDIO	17	12,9%
ALTO	1	0,8%

Tabla 4. Clasificación de los incidentalomas tiroideos en función del sistema de estratificación del riesgo de la ATA 2015.

5.5 Abordaje terapéutico realizado en carcinomas diferenciados de tiroides hallados de manera incidental tras cirugía

Tras el diagnóstico anatomopatológico de CDT, de los 41 pacientes intervenidos mediante hemitiroidectomía, se completó posteriormente la tiroidectomía total en 33 (80,5%). Todos los sujetos en los que no se completó tenían un microcarcinoma de bajo riesgo, con un tamaño inferior a 5 mm, tal y como muestra la figura 5.

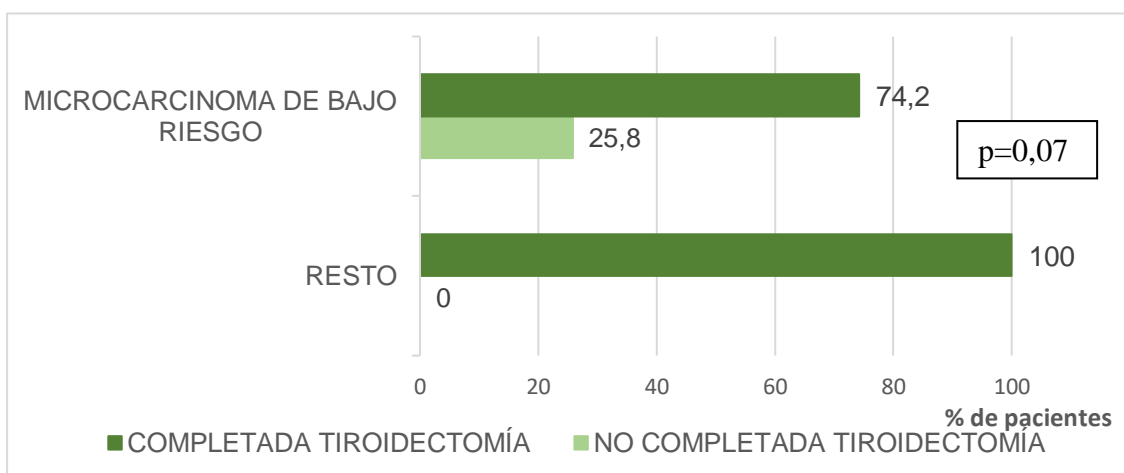


Figura 5. Porcentaje de incidentalomas tiroideos en los que se completó la tiroidectomía, según si tenían o no microcarcinoma de bajo riesgo.

En algunos pacientes se completó el tratamiento quirúrgico con la administración de I^{131} . La media de dosis de yodo radioactivo que recibieron los pacientes fue 100,6 (DE 16,4) mCi, siendo la mínima dosis empleada de 60 mCi. Para que el tratamiento sea

efectivo se requieren niveles de TSH elevados (>30mU/l), empleándose en el 30,8% de los casos TSH recombinante (Thyrogen®) y en el 69,2% restante la suspensión de hormona tiroidea durante las 4 semanas previas. En la figura 6 se representa el porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento con yodo radioactivo.

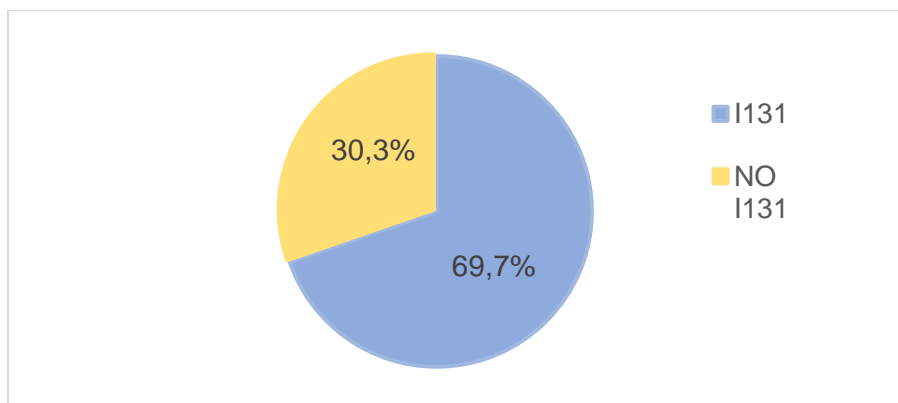


Figura 6. Proporción de incidentalomas tiroideos que recibieron tratamiento con I¹³¹.

En cuanto a la indicación del tratamiento con radioyodo, hubo un significativo menor porcentaje de pacientes tratados en los casos de microcarcinomas de bajo riesgo respecto al resto de incidentalomas (57,6% vs 97,4%; $p < 0,001$). En la figura 7 se representa esta distribución.

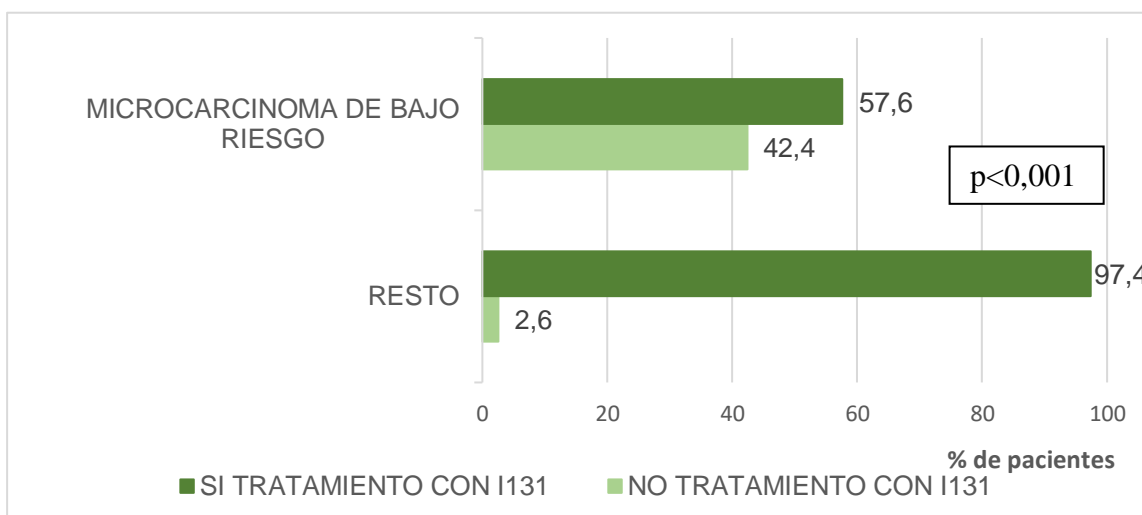


Figura 7. Porcentaje de pacientes con incidentalomas tiroideos tratados con I¹³¹, según si presentaban o no microcarcinoma de bajo riesgo

Al valorar si se mantenía un tratamiento supresor al año de la cirugía, un 46,0% de los sujetos mantenía una TSH baja. También hubo un significativo menor porcentaje de TSH baja en microcarcinomas de bajo riesgo respecto al resto (39,5% vs 61,1%; $p = 0,029$), como se muestra en la figura 8.

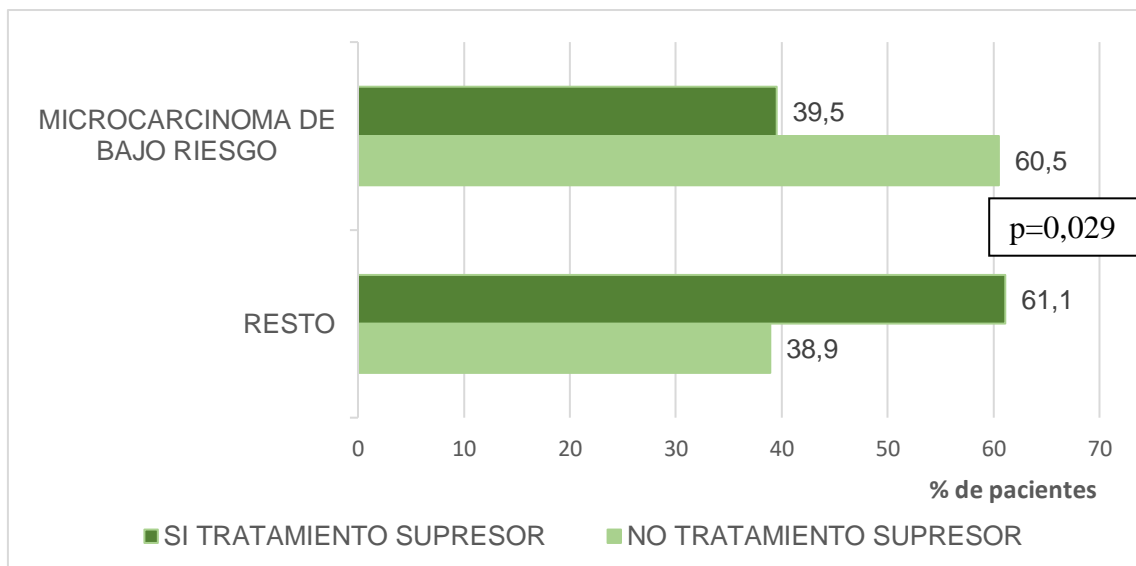


Figura 8. Porcentaje de pacientes con incidentalomas tiroideos con tratamiento supresor al año de la cirugía, según si presentaban o no microcarcinoma de bajo riesgo.

5.6 Respuesta al tratamiento según la estratificación dinámica del riesgo en los incidentalomas tiroideos

Al año de la cirugía o de la administración de radioyodo, se intentó evaluar la respuesta al tratamiento según la estratificación dinámica del riesgo de la ATA 2015. Esta clasificación solo se pudo establecer en 90 pacientes de nuestra población, como se describe en la tabla 5. Más de la mitad de los sujetos tenían una respuesta excelente al tratamiento (56,7%), mientras que un elevado porcentaje mantenía una respuesta indeterminada (38,9%).

Esta respuesta indeterminada se definió principalmente por la persistencia de anticuerpos anti-tiroglobulina positivos en el 62,9%, seguida de imágenes inespecíficas en la ecografía (20,0%). Un 11,4% presentaban tanto la autoinmunidad positiva como la prueba de imagen no concluyente, mientras que 2 pacientes (5,8%) tenían una tiroglobulina tras estímulo con TSH recombinante detectable menor de 10 ng/dl.

Los 3 pacientes con respuesta anatómica incompleta recibieron posteriores dosis terapéuticas de radioyodo.

RESPUESTA	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
EXCELENTE	51	56,7%
BIOQUÍMICA INCOMPLETA	1	1,1%
INDETERMINADA	35	38,9%
ANATÓMICA INCOMPLETA	3	3,3%

Tabla 5. Clasificación de los incidentalomas tiroideos según la estratificación dinámica del riesgo de la ATA 2015, al año de completar el tratamiento quirúrgico +/- I131.

6. DISCUSIÓN

En las últimas décadas, se ha producido un gran incremento en la incidencia del CDT (4-6). Este aumento se ha relacionado principalmente con un mayor uso de técnicas de imagen, diagnosticándose así tumores en pacientes asintomáticos. A este respecto, un estudio coreano detectó un aumento de la incidencia de CDT (a expensas del carcinoma papilar) de hasta 15 veces, durante un programa de despistaje con ultrasonidos, realizado desde 1999 hasta 2014. Tras la suspensión del mismo, la incidencia descendió un 35% (10). Otro de los factores a los que se ha asociado el mayor número de casos de CDT es al incremento de enfermedades tiroideas tratadas mediante cirugía. Como ejemplo, en Estados Unidos, el volumen de cirugías anuales aumentó un 39% durante 10 años (1996-2006), en paralelo a la incidencia del cáncer de tiroides (5). Según varios estudios, en una tiroidectomía indicada por patología benigna, hay un riesgo del 7-20% de hallar de manera incidental un carcinoma de tiroides (o incidentaloma tiroideo) (11-13). Además, aparte de estos dos factores, algunos autores están a favor de la influencia de otros carcinógenos ambientales, o de la obesidad (4). Lo argumentan por resultados de estudios en los que el incremento de CDT es en todos los tamaños, no solo de microcarcinomas (3).

Sin embargo, la mayor incidencia no ha implicado un aumento en la mortalidad, la cual ha permanecido estable en las últimas décadas (4). Por esta razón, el abordaje terapéutico de los CDT está en continuo cambio, tratando de individualizar según el riesgo de persistencia/recurrencia, evitando así tratamientos excesivos en pacientes de bajo riesgo (2).

En el presente estudio, de 371 pacientes diagnosticados de CDT durante 10 años, un 35,6% fueron hallazgos incidentales de la cirugía. Este porcentaje es similar a estudios previos, como el reciente de Evranos et al, donde obtuvieron un 36% al revisar los datos de 906 pacientes (14).

El CDT es más frecuente en mujeres, y se suele diagnosticar entre los 40 y 60 años. Estos datos concuerdan con los obtenidos en nuestro medio, con un ratio hombre: mujer de 1:4 y una edad media de 56 años. En estudios que han diferenciado los CDT incidentales, la edad media observada también estaba entre los 50 y 60 años (3,15).

En relación a las indicaciones de tiroidectomía, el 62,9% de los pacientes de nuestro estudio fueron intervenidos por presentar bocio multinodular, seguido en frecuencia de los nódulos tiroideos. Similares resultados se han encontrado en la literatura, siendo el bocio multinodular la causa más frecuente de la cirugía en incidentalomas tiroideos,

mientras que en los CDT no incidentales es más común diagnosticarlos como nódulos únicos (11,13). Otra indicación de cirugía tiroidea es la enfermedad de Graves, representada solo en el 3,8% de nuestra población. Esta baja proporción se relaciona por la menor prevalencia de la enfermedad, pero también se ha considerado clásicamente como factor protector frente al CDT (11,13). Sin embargo, algunos estudios teorizan sobre el posible efecto estimulador del crecimiento tumoral de los altos niveles de anticuerpos anti-receptor de TSH (16). Diferentes trabajos han obtenido una probabilidad de CDT incidental entre el 15-20% en cirugías por bocio multinodular, y entre el 10-15% en hipertiroidismos por enfermedad de Graves (11,13). Por otro lado, también se ha relacionado el mayor volumen del tejido tiroideo, y la realización de un mayor número de cortes por gramo de la pieza quirúrgica, con una mayor incidencia de CDT. En un estudio francés, los centros hospitalarios con mayor incidencia de microcarcinomas eran los que realizaban un estudio más minucioso (17).

En nuestra serie de pacientes, la intervención que más se realizó fue la tiroidectomía total, y la gran mayoría de las hemitiroidectomías fueron completadas con un segundo procedimiento. Existe controversia en este punto, y las últimas guías de práctica clínica no lo recomiendan en todos los casos (2). Algunos autores discrepan por la alta tasa de multifocalidad y bilateralidad de los CDT, así como de metástasis linfáticas ocultas (18). Aunque la relevancia clínica a largo plazo de estos microfocos de CDT aún está por esclarecer. Otros investigadores recomiendan un seguimiento estrecho del riesgo de recurrencia que incluya la mutación BRAF, extensión extratiroidea, multifocalidad, niveles de TSH, etc., en vez de la realización de una cirugía radical, principalmente por el mayor riesgo de un hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos inferiores con la tiroidectomía total (19).

El tipo de CDT en nuestros pacientes, en la práctica totalidad de los casos, ha sido el carcinoma papilar. Resultados similares se han obtenido en otros trabajos, con un 90-100% de carcinomas papilares de tiroides en incidentalomas (3, 14, 15). Las variantes histológicas del CPT más frecuentes han sido la folicular, seguida de la clásica, y en menor proporción la oncocítica, todas ellas consideradas de buen pronóstico, y las más comunes en general. Por otra parte, comparando nuestros hallazgos con la literatura existente, se ha encontrado una relación entre el tamaño del foco neoplásico y el carcinoma de tiroides incidental, ya que el tamaño medio es menor que en aquellos que no son diagnosticados incidentalmente (3, 11, 15). Esto supone que un gran número de carcinomas incidentales sean microcarcinomas. En el estudio de Evranos et al, de similar metodología al nuestro, se encontraron tamaños tumorales

menores a los hallados en nuestra muestra (3 mm de tamaño medio y 98,5% de microcarcinomas) (14). Esta divergencia la podríamos justificar por la diferente aproximación diagnóstica previa a la cirugía, con una menor o mayor realización de PAAFs anteriores. Por otro lado, en nuestro medio hallamos un 36,4% de incidentalomas multifocales, similar a lo descrito en la literatura (12-14). Múltiples factores pueden tener cabida en este diferente porcentaje en los estudios, como por ejemplo, el número de cortes histológicos realizados. Lo consideramos especialmente relevante en nuestro estudio al haber reportado hasta un 16,9% de tumores menores o iguales a 1 mm. En lo referente a la extensión extratiroidea, los resultados han sido afines a estudios previos, con un bajo número de casos (4,5%), prácticamente superponibles a los datos de Evranos (14).

En cuanto al estadiaje de nuestros incidentalomas, según la 8ª edición de la AJCC/TNM, la gran mayoría pertenecían al estadio I, formando parte del estadio II un mínimo porcentaje (3,8%), y no habiendo ningún caso en estadios superiores, tal y como era esperable. Al realizar la estratificación de riesgo inicial de la ATA 2015, un 86,4% presentaban un riesgo bajo, y solo un paciente tuvo alto riesgo (por invasión macroscópica del tejido peritiroideo). En un estudio reciente similar, en el que se evaluó la estratificación de riesgo en los CDT incidentales durante 5 años en un hospital griego, se obtuvo también una amplia mayoría de bajo riesgo (96,0%) (12). Pero este elevado porcentaje de bajo riesgo parece venir determinado por las características histológicas del tumor, no por ser incidental. A este respecto, un trabajo danés valoró la evolución de pacientes con microcarcinoma incidental vs no incidental, encontrando el mismo pronóstico en ambos (3).

Respecto al tratamiento, en nuestros pacientes con microcarcinomas de bajo riesgo se realizó un abordaje terapéutico más conservador con respecto al resto. En este grupo se completaron menos tiroidectomías, se administró un menor tratamiento con I^{131} y un menor porcentaje recibió tratamiento supresor de TSH. Las cifras encontradas son difícilmente comparables con otras investigaciones, ya que en los últimos años se está cambiando la actitud terapéutica en el CDT, y nuestro estudio ha abarcado este periodo (2). Según las guías de la ATA 2015, estaríamos “sobrettratando” a un elevado porcentaje de pacientes porque en microcarcinomas de bajo riesgo no se recomienda ni ampliar la cirugía, ni tratamiento con radioyodo ni supresión con TSH (2).

Por último, valoramos la respuesta al tratamiento según la estratificación dinámica del riesgo de la ATA 2015, al año de haber completado el tratamiento inicial. Más de la mitad presentaron una respuesta excelente al tratamiento, pero un porcentaje

significativo (38,9%) tenían una respuesta indeterminada. En una amplia parte de estos sujetos, la respuesta indeterminada venía definida por persistencia de Acs anti-Tg elevados. Consideramos que es un hallazgo esperable, ya que estos Acs pueden tardar años en negativizarse, y la presencia de tiroiditis autoinmune es más frecuente en CDT incidental vs no incidental (12). Otra parte de ellos tenían imágenes dudosas en la ecografía cervical, que serían más valorables en un tiempo de evolución mayor. A reseñar también la limitación de nuestro estudio en este punto por la falta de datos durante el seguimiento postoperatorio de los pacientes. Pero nuestros resultados no tienen relevancia del pronóstico a largo plazo. En relación a ello, el meta-análisis de Mehanna H et al, que incluía 3.523 con una media de seguimiento de 70 meses, obtuvo una recurrencia casi 15 veces mayor en CDT no incidentales respecto a los incidentales (7,9% vs 0,5%) (20). Por su parte, Jawaira Shakil ha publicado recientemente un estudio con similares resultados, y en el que, tras la valoración de los factores de riesgo de recurrencia, encontraron como más importantes: los Acs anti-Tg, tamaño de la neoplasia mayor de 2 cm, e invasión a nódulos linfáticos (21). Todos estos hallazgos van a favor de mantener una actitud menos agresiva a la hora del abordaje terapéutico de los incidentalomas tiroideos.

7. CONCLUSIONES

- Los carcinomas diferenciados de tiroides se diagnosticaron de manera incidental tras una cirugía tiroidea en más de un tercio de los pacientes.
- La variante histológica más frecuente de los incidentalomas tiroideos fue el carcinoma papilar con patrón folicular.
- El abordaje terapéutico y el seguimiento de un carcinoma de tiroides se debe realizar con las escalas de estratificación del riesgo. Su diagnóstico incidental no implica diferencias a este respecto.
- La mayor parte de los carcinomas de tiroides diagnosticados incidentalmente fueron microcarcinomas papilares de bajo riesgo.
- El tratamiento de los microcarcinomas papilares de bajo riesgo de nuestra muestra fue más conservador respecto a tumores de mayor tamaño o de mayor riesgo.
- Un porcentaje significativo de nuestros pacientes con microcarcinomas papilares de tiroides de bajo riesgo recibió tratamiento postquirúrgico, como el radioyodo. Por la menor tasa de recurrencia/persistencia de estos tumores evidenciada en estudios recientes, se prevé que este porcentaje disminuya en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hundahi SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-2648.
2. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133
3. Reinke R, Mathiesen JS, Larsen SR, et al. Incidental and Non-incidental papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2015: A national study on incidence, outcome and thoughts on active surveillance. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:46-50.
4. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646-653.
5. Sun GH, DeMonner S, Davis MM. Epidemiological and economic trends in inpatient and outpatient thyroidectomy in the United States. 1996-2006. *Thyroid*. 2013; 23(6):727-733.
6. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer*. 2015;137(11):2664-2673.
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Tratado de Endocrinología*. 13ª ed. Elsevier; 2017.
8. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eight Edition): what changed and why? *Thyroid*. 2017; 27(6):751-756
9. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):440-447.
10. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes of thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016; 26(11):1535-1540.

11. González-Sánchez-Migallon E, Flores-Pastor B, Pérez-Guarinos CV, et al. Incidental versus non-incidental thyroid carcinoma: clinical presentation surgical management and prognosis. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):475-481.
12. Christakis I, Dimas S, Kafetzis ID, Roukounakis N. Risk stratification of 282 differentiated thyroid cancers found incidentally in 1369 total thyroidectomies according to the 2015 ATA guidelines; implications for management and treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(5):357-365
13. Miccoli P, Minuto M, Galleri D, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *A N Z J Surg.* 2006; 76(3):123-126.
14. Evranos B, Polat SB, Cuhaci FN, et al. A cancer of undetermined significance: incidental thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):412-416.
15. Shakil J, Ansari MZ, Brady J, et al. Lower rates of residual/ recurrent disease in patients with incidentally discovered thyroid carcinoma. *Endocr Practice.* 2017;23(2):163-169.
16. Cakir M, Arici C, Alakus H, et al. Incidental thyroid carcinoma in thirotoxic patients treated by surgery. *Horm Res.* 2007; 67:96-99.
17. Hafdi-Nejjari Z, Abbas-Chorfa F, Decaussin-Petrucci M, et al. Impact of thyroid surgery volume and pathologic detection on risk of thyroid cancer: a geographical analysis in the Rhône-Alpes region of France. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(6):824-833.
18. Maturo A, Tromba L, De Anna L, et al. Incidental thyroid carcinomas. A retrospective study. *G Chir.* 2017.38(2):94-101.
19. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007.137(4):654-658.
20. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, 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;99:2834-2843.
21. Shakil J, Ansari MZ, Brady J, et al. Lower rates of residual/recurrent disease in patients with incidentally discovered thyroid carcinoma. 2017;23(2):163-169.

ANEXO I

8ª Edición Clasificación AJCC/TNM 2017

T0		No evidencia de tumor primario
T1		≤ 2 cm limitado a tiroides
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	1-2 cm
T2		2-4 cm
T3		>4 cm o extensión extratiroidea muscular
	T3a	>4 cm limitado a tiroides
	T3b	Extensión extratiroidea muscular (esternohioideo, esternotiroideo, omohioideo) con tumor de cualquier tamaño
T4		Extensión extratiroidea a estructuras mayores del cuello
	T4a	Extensión cápsula tiroidea a tejido sc, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
	T4b	Invasión fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos
Tx		Tamaño desconocido, con invasión extratiroidea
N0		Sin evidencia de metástasis ganglionar
	N0a	1 o más gg con confirmación histológica o citológica benigna
	N0b	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis gg
N1		Metástasis ganglionar
	N1a	Metástasis nivel VI o VII uni o bilateral (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo o mediastino sup)
	N1b	Metástasis cervical uni, contra o bilateral nivel II, III, IV, V o retrofaríngeos
Nx		No valorable
M0		No metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia
Mx		No valorable

- 8ª Edición Estadiaje pronóstico AJCC/TNM

	Paciente edad < 55 años	Paciente edad ≥ 55 años
Estadio I	T1-4, N0-1, M0	T1-T2, N0, M0
Estadio II	T1-4, N0-1, M1	T1-3, N0-1b, M0
Estadio III	-	T4a, N0-1b, M0
Estadio IVA	-	T4b, N0-1b, M0
Estadio IVB	-	T1-4b, N0-1b, M1

ANEXO II

Estadíaie inicial: Sistema de estratificación de riesgo de la ATA 2015

RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO
No metástasis gg o a distancia Resección macroscópica completa No invasión tumoral de tejidos locorreionales No invasión vascular No histología agresiva No captación fuera del lecho tiroideo en RCT postablación con I131 (si se realiza) N0 clínico o N1 con ≤ 5 gg patológicos con micrometástasis (< 0.2 cm de diámetro mayor) Micro CPT intratiroideo unifocal, incluyendo V600E BRAF mutado (si se realiza) CFT con mínima invasión capsular e invasión < 4 vasos	Invasión microscópica del tejido peritiroideo Captación de metástasis gg en cuello fuera del lecho tiroideo en el RCT postablación con I131 Invasión vascular Histología agresiva Metástasis gg N1 clínico o N1 > 5 gg patológicos con metástasis < 3 cm de diámetro mayor CPT intratiroideo de 1-4 cm, V600E BRAF mutado MicroCPT multifocal V600E BRAF mutado	Invasión macroscópica del tejido peritiroideo Resección incompleta Metástasis a distancia Tiroglobulina tras cirugía sugerente de metástasis a distancia N1 con cualquier gg > 3 cm de diámetro mayor CFT con invasión vascular extensa (4 vasos)

Estadíaie durante el seguimiento: Estratificación dinámica del riesgo. Respuesta al tratamiento

	Definición
Respuesta excelente	- Pruebas de imagen negativas - Tg supr < 0.2 ng/ml o Tg estimulada < 1 ng/ml
Respuesta bioquímica incompleta	- Pruebas de imagen negativas - Tg supr ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml o AntiTg positivos
Respuesta indeterminada	- Hallazgos no específicos en pruebas de imagen - RCT postdosis: débil captación en el lecho tiroideo - Tg supr detectable < 1 ng/ml - Tg estimulada detectable < 10 ng/ml Ó - Eco negativa - AntiTg estables o en descenso.
Respuesta anatómica incompleta	- Pruebas de imagen positivas - Cualquier nivel de Tg y AntiTg

ANEXO III

VARIABLES INCLUIDAS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- *Fecha de nacimiento*: variable cualitativa nominal.
- *Edad* (en años): variable cuantitativa discreta. Edad al diagnóstico. Calculada a partir de la diferencia entre la fecha de la cirugía y la fecha de diagnóstico.
- *Sexo* (hombre, mujer): variable cualitativa nominal.

VARIABLES EN RELACIÓN A LA CIRUGÍA:

- *Fecha de la cirugía*: variable cualitativa nominal.
- *Indicación de cirugía* (bocio multinodular (BMN), nódulo, BMN tóxico, nódulo tóxico, adenoma paratiroideo, enfermedad de Graves): variable cualitativa nominal.
- *Tipo de cirugía* (tiroidectomía total/hemitiroidectomía): variable cualitativa nominal.
- *Hemitiroidectomía completada con tiroidectomía* (si/no): variable cualitativa dicotómica.
- *Realización de vaciamiento ganglionar* (no, compartimento central, compartimento lateral): variable cualitativa nominal.
- *Tipo CDT* (papilar, folicular, moderadamente diferenciado): variable cualitativa nominal.
- *Variante histológica del CDT papilar* (clásica, folicular, oncocítica, sólida, esclerosante difusa, otras): variable cualitativa nominal.
- *CDT único vs multicéntrico*: variable cualitativa nominal.
- *Tamaño carcinoma*: variable cuantitativa continua. En caso de CDT multicéntrico, se recogió el tamaño del tumor mayor.
- *Extensión extratiroidea* (no, mínima, extensa): variable cualitativa nominal.
- *Invasión vascular* (si/no): variable cualitativa dicotómica.
- *Metástasis linfáticas* (si/no): variable cualitativa dicotómica.
- *Estadaje AJCC/TNM* (I, II, III, IV): variable cualitativa nominal. Calculada a partir de la edad, el tamaño del carcinoma, la presencia de extensión extratiroidea y de metástasis linfáticas.
- *Estratificación de riesgo de la ATA 2015* (bajo, intermedio, alto): variable cuantitativa nominal. Calculada a partir del tamaño del carcinoma, la presencia de invasión vascular, de extensión extratiroidea y de metástasis linfáticas, la histología del tumor y los resultados del rastreo corporal total (RTC) postdosis de I131.

Variables en relación al tratamiento postquirúrgico:

- *Tratamiento con radioyodo (si/no)*: variable cualitativa dicotómica.
- *Tratamiento con radioyodo tras retirada de levotiroxina vs TSH recombinante*: variable cualitativa nominal.
- *Dosis de I131 (mCi)*: variable cuantitativa continua.
- *Captación RCT postdosis* (no, lecho tiroideo, ganglios cervicales, metástasis a distancia): variable cualitativa nominal.
- *Tratamiento supresor de TSH (si/no)*: variable cualitativa dicotómica. Se consideró cuando los niveles de TSH permanecían < 0,5 mU/L al año del tratamiento, en varias determinaciones.

Variables en relación al seguimiento y respuesta al tratamiento:

- *Tiroglobulina al año de la cirugía* (ng/ml): variable cuantitativa continua.
- *Acs antiTg al año de la cirugía* (positivos o negativos): variable cualitativa dicotómica. Se consideraron positivos con niveles > 20 (límite de sensibilidad funcional).
- *Ecografía cervical al año* (no realizada, sin restos, posibles restos, posibles adenopatías): variable cualitativa nominal.
- *Rastreo corporal total* (no realizado, captación en lecho, captación laterocervical, otra captación): variable cualitativa nominal.
- *Niveles de tiroglobulina estimulada* (ng/ml): variable cuantitativa continua. Se consideró con TSH mayor de 30 mU/L a partir de un año tras la cirugía.
- *Acs antiTg coincidentes con la tiroglobulina estimulada* (positivos o negativos): variable cualitativa dicotómica.
- *Estratificación dinámica del riesgo* (respuesta excelente, bioquímica incompleta, indeterminada, anatómica incompleta): variable cualitativa nominal. Calculada a partir de los datos de la tiroglobulina y los Acs antiTg al año de la cirugía, la ecografía cervical, el rastreo corporal total y la tiroglobulina estimulada.