

ORIGINAL

Multifocalidad del carcinoma papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia: prevalencia, marcadores predictivos, significado pronóstico y tratamiento quirúrgico inicial



Luis García Pascual^{a,*}, Carlos Puig-Jové^a, Andreu Simó-Servat^a y Lluís García-González^b

^a Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Servei de Cirurgia General i Aparell Digestiu, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

Recibido el 4 de octubre de 2024; aceptado el 28 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 15 de febrero de 2025

PALABRAS CLAVE

Carcinoma papilar de tiroides;
Tumor multifocal;
Marcadores predictivos

Resumen

Antecedentes y objetivo: El impacto de la multifocalidad sobre el pronóstico de pacientes con cáncer papilar de tiroides es relevante al considerar la elección del tratamiento quirúrgico inicial mediante hemitiroidectomía o tiroidectomía total. El objetivo del estudio es conocer en nuestro entorno la prevalencia de multifocalidad, sus marcadores predictivos y las tasas de persistencia, recurrencia y mortalidad asociadas al cáncer papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia para inferir el tratamiento quirúrgico inicial más adecuado.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo observacional transversal sobre 85 tiroidectomías totales.

Resultados: Prevalencias: carcinoma unifocal: 68,2%; multifocal: 31,8%. Marcadores predictivos de multifocalidad: patrón ecográfico multinodular (OR: 17,069, IC 95%: 2,989-97,454) y hallazgo no incidental (OR: 7,569, IC 95%: 2,363-24,242). El 66,6% de los casos multifocales tuvo afectación bilateral, todos con un patrón ecográfico multinodular bilateral. Los casos multifocales recibieron radioyodo posquirúrgico más frecuentemente ($p < 0,001$). Durante el seguimiento de $95,5 \pm 32,2$ meses hubo un caso de persistencia y uno de recurrencia, ambos del grupo multifocal ($p = ns$), a los 12 y 71 meses de seguimiento. No hubo mortalidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 23566LGP@comb.cat (L. García Pascual).

Conclusiones: Es el primer estudio en nuestro país que cifra la prevalencia de multifocalidad del carcinoma papilar con bajo riesgo de recurrencia y demuestra un excelente pronóstico, sin diferencias respecto a los unifocales, considerando que todos han sido tratados con tiroidectomía total, aunque los multifocales con radioyodo más frecuentemente. La hemitiroidectomía podría ofrecer un pronóstico similar a la tiroidectomía total en los casos con patrón ecográfico de nódulo único o multinodular unilateral, pero no en los casos de tiroides multinodular bilateral.

© 2025 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Papillary thyroid carcinoma;
Multifocal tumour;
Predictive markers

Multifocality of papillary thyroid carcinoma with low risk of recurrence: Prevalence, predictive markers, prognostic significance and initial surgical treatment

Abstract

Background and objective: The impact of multifocality on the prognosis of patients with papillary thyroid cancer is relevant when considering the choice of initial surgical treatment by hemithyroidectomy or total thyroidectomy. The aim of the study is to determine the prevalence of multifocality in our setting, its predictive markers and the rates of persistence, recurrence and mortality associated with papillary thyroid cancer with a low risk of recurrence in order to infer the most appropriate initial surgical treatment.

Patients and method: Retrospective observational cross-sectional study of 85 total thyroidectomies.

Results: Prevalences: unifocal carcinoma: 68.2%; multifocal: 31.8%. Predictive markers of multifocality: multinodular ultrasound pattern (OR: 17.069, 95%CI: 2.989-97.454) and non-incidental finding (OR: 7.569, 95%CI: 2.363-24.242). In 66.6% of multifocal cases there was bilateral involvement, all of them had a bilateral multinodular ultrasound pattern. Multifocal cases received postoperative radioiodine more frequently ($P < .001$). During the follow-up of 95.5 ± 32.2 months there was one case of persistence and one of recurrence, both in the multifocal group ($p = ns$), at 12 and 71 months of follow-up. There was no mortality.

Conclusions: This is the first study in our country to estimate the prevalence of multifocality in papillary carcinoma with a low risk of recurrence and to show an excellent prognosis, with no differences compared to unifocal cases, considering that all cases have been treated with total thyroidectomy, but multifocal cases with radioiodine more frequently. Hemithyroidectomy could offer a similar prognosis to total thyroidectomy in cases with an ultrasound pattern of a single or unilateral multinodular nodule, but not in cases of bilateral multinodular thyroid.

© 2025 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El carcinoma de tiroides ocupa el noveno lugar en cuanto a frecuencia de cáncer a nivel mundial, representando el 3,1% de todos los cánceres, es la quinta causa de cáncer en mujeres y es la neoplasia endocrina más frecuente¹⁻⁵. Su incidencia entre los años 1998 y 2012 en España fue de 16,2 casos por 100.000 personas-año en mujeres y de 4,5 casos por 100.000 personas-año en hombres. En las últimas décadas ha tenido un notorio incremento en relación con un mayor número de diagnósticos facilitados por una mayor frecuencia de uso de técnicas de imagen con mayor poder de resolución, como la ecografía⁶⁻⁹.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de tiroides es el papilar, alcanzando el 85-90% de todos los casos^{3,5,8-10}. A pesar de que hasta el 30% pueden tener recurrencias y metástasis a distancia, su pronóstico de supervivencia

es muy bueno, con una mortalidad inferior al 5%. Por este motivo, especialmente en los casos de bajo riesgo de recurrencia, que por otra parte suponen la mayoría de los nuevos diagnósticos, cada vez más se propone un tratamiento menos agresivo que comporte menos complicaciones, como es la hemitiroidectomía, en lugar de la tiroidectomía total^{3,5,11-14}. Para consolidar este proceder resulta importante conocer si, como ocurre frecuentemente, el tumor es multifocal, ya que esta circunstancia puede ser predictiva de la persistencia, de la recurrencia y de la supervivencia. Con este fundamento, algunos autores recomiendan en los casos de carcinoma papilar multifocal un tratamiento quirúrgico más extenso, incluso complementado con radioyodo, y una supervisión postoperatoria más intensa^{1,3,5,7,8,10,15-19}.

La prevalencia de multifocalidad del carcinoma papilar de tiroides descrita en la literatura oscila entre el 18 y

el 87%^{2,5-8,10,14-22}. Se trata de un rango de porcentaje tan amplio que hace necesario conocer cuál es la cifra concreta en cada territorio. Asimismo, los datos acerca de su influencia sobre la persistencia, la recurrencia y la mortalidad son inconsistentes^{2,5,6,8,10,14,16,18,19}. En nuestro entorno no hay datos al respecto. Su conocimiento ayudaría a tomar decisiones terapéuticas en los casos de carcinoma papilar de bajo riesgo de recurrencia, al permitir valorar cuándo podría plantearse una hemitiroidectomía con el mismo resultado pronóstico que una tiroidectomía total, pero con menos complicaciones postoperatorias.

El objetivo del presente estudio es determinar en nuestro medio la prevalencia de multifocalidad en los casos de carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo de recurrencia, evaluar marcadores predictivos y determinar la tasa de persistencia, de recurrencia y de mortalidad asociada para poder inferir el tratamiento quirúrgico inicial más adecuado.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo observacional llevado a cabo en un único centro hospitalario para comparar los casos de tumores unifocales con los multifocales de pacientes con carcinoma papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia. Se han incluido pacientes adultos intervenidos de tiroidectomía total en uno o dos tiempos (con un intervalo inferior a 6 meses para ser considerado como parte del tratamiento quirúrgico inicial)² entre los años 2011 y 2020, con el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar de tiroides que cumplían los criterios de bajo riesgo de recurrencia definidos previamente en la literatura¹¹ y con un seguimiento mínimo de 4 años después del tratamiento quirúrgico inicial. Se realizó linfadenectomía cervical concomitante con la tiroidectomía cuando hubo evidencia radiológica, con o sin confirmación citológica, de afectación metastásica. Salvo excepciones, se administró tratamiento con radioyodo después de 1-1,5 meses de la tiroidectomía a los pacientes con carcinoma mayor de 1 cm, a los que tuvieron tumores multifocales y/o adenopatías metastásicas. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Assistencial Mútua de Terrassa.

Se excluyeron, por su posible influencia sobre la multifocalidad del carcinoma, los pacientes con antecedentes de radioterapia cervical, de tratamiento con radioyodo por hipertiroidismo, de cirugía tiroidea, y con antecedentes de carcinoma papilar de tiroides en dos o más familiares de primer grado²³. También se excluyó a los pacientes con tumores del tipo neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar que hubieran sido diagnosticados previamente de carcinoma papilar variante folicular encapsulada no invasiva.

Las variables recogidas de la historia clínica fueron: edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC) en el momento de la intervención, patrón ecográfico tiroideo preoperatorio (tiroides nodular único o múltiple, unilateral o bilateral), valores analíticos sanguíneos preintervención de tirotrópina (TSH), tiroxina libre (T4l), anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y/o antitiroglobulina), la indicación de la tiroidectomía (sospecha clínica de carcinoma: citología indeterminada o maligna —Bethesda III, Bethesda IV, Bethesda V o Bethesda VI—, o crecimiento en los 6-12 meses

previos superior al 50% de uno o más diámetros si el nódulo es menor de 10 mm, o superior al 20% en dos o más diámetros si es mayor de 10 mm con citología Bethesda I o Bethesda II; síntomas compresivos cervicales; hipertiroidismo), el tipo histológico (papilar clásico o papilar variante folicular), número de focos, tamaño y localización de los carcinomas en el espécimen de la tiroidectomía y si se hallaron adenopatías cervicales metastásicas, la dosis recibida de radioyodo posttiroidectomía, los valores analíticos postoperatorios de TSH, T4l, tiroglobulina (TG) y anticuerpos antitiroglobulina, los hallazgos de las pruebas de imagen realizadas, y el tiempo de seguimiento.

En base al examen ecográfico preoperatorio se estableció el patrón ecográfico quirúrgico. Como en el contexto de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides es relativamente frecuente la aparición de microcarcinomas, se consideró tiroides multinodular cuando en la ecografía se objetivó más de un nódulo tiroideo, fuese cual fuese su tamaño, con excepción de aquellos nódulos puramente quísticos, sin porción sólida visible, que no fueron tenidos en cuenta. Se estableció el lóbulo tiroideo principal allí donde se halló el carcinoma de mayor tamaño. El patrón de tiroides multinodular fue clasificado en unilateral cuando las lesiones estuvieron presentes solo en un lóbulo tiroideo, y bilateral cuando se apreciaron en los dos lóbulos. En general, el estudio citológico de los nódulos tiroideos se realizó sobre aquellos en los que se observaron caracteres de sospecha de malignidad ecográficos y en los que fueron dominantes por tener un tamaño sustancialmente superior a los demás.

Los pacientes fueron agrupados según el número de carcinomas hallados en el estudio anatomopatológico en casos de carcinoma unifocal, o bien multifocal (uni o bilateral) cuando existió simultáneamente más de un foco de carcinoma en el espécimen de la tiroidectomía con independencia de su localización^{2,8,14}.

Se estableció que el carcinoma fue un hallazgo incidental cuando la indicación de la tiroidectomía no contemplaba la sospecha clínica de carcinoma anteriormente definida, y también cuando, a pesar de que la indicación de la tiroidectomía fue por sospecha de carcinoma, el examen histopatológico no lo confirmó, pero encontró un carcinoma no sospechado previamente.

Las variables de evaluación principal fueron:

- Prevalencia de casos con tumores unifocales y con tumores multifocales.
- Tasa de persistencia de la enfermedad al final del primer año de seguimiento en los casos unifocales y en los multifocales.
- Tasa de recurrencia de la enfermedad en los casos unifocales y en los multifocales.
- Tasa de mortalidad asociada al carcinoma en los casos unifocales y en los multifocales.

La variable de evaluación secundaria fueron los posibles marcadores predictivos asociados a la multifocalidad.

Se consideró remisión completa de la enfermedad cuando se cumplieron los siguientes criterios^{11,24}:

- Pruebas de imagen (rastreo con ¹³¹I Na o ¹²³I Na y ecografía cervical) sin lesiones sugestivas de neoplasia local o a distancia, y

Tabla 1 Distribución de los carcinomas papilares unifocales y multifocales en los lóbulos tiroideos

Tipo	n	Lóbulos afectados	Lóbulo principal unifocal	Lóbulo principal multifocal	Lóbulo contralateral unifocal	Lóbulo contralateral multifocal
Unifocal	58	Unilateral	58	—	—	—
Multifocal	27	Unilateral	—	9	—	—
		Bilateral	11	—	8	3
			—	7	3	4

- Tiroglobulina sérica, medida más allá de 4 semanas después del tratamiento inicial, bajo tratamiento con tiroxina, en niveles no detectables según el ensayo aplicado en cada período, o inferior a 0,2 ng/ml, y
- Tiroglobulina sérica cuando se hubiera estimulado, por la supresión del tratamiento con levotiroxina durante al menos 3 semanas o en su lugar mediante la administración de TSH recombinante humana, medida más allá de 4 semanas después del tratamiento inicial, en niveles no detectables según el ensayo aplicado en cada período o inferior a 1 ng/ml si además de la tiroidectomía total se aplicó radioyodo, y menor a 2 ng/ml si no se aplicó radioyodo, y
- Ausencia de anticuerpos antitiroglobulina.

Se consideró persistencia de la enfermedad si después del primer año del tratamiento quirúrgico inicial no se hubo conseguido la remisión, y recurrencia de la enfermedad cuando después de un período de remisión completa no se cumplía uno o más de los anteriores criterios de remisión completa. La estratificación dinámica de riesgo en respuesta excelente al tratamiento, respuesta bioquímica incompleta, respuesta estructural incompleta o respuesta indeterminada se hizo según está descrito en la literatura^{11,24}.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. El análisis univariante de las diferencias entre variables continuas y categóricas se analizó con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según procedió; la relación entre variables categóricas, con la prueba de chi cuadrado o F de Fisher, y la relación entre variables continuas, con el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman. Se realizó un análisis de regresión logística binaria por pasos hacia delante para investigar las variables predictivas de la multifocalidad, incluyendo como variables independientes aquellas clínicamente relevantes que tuvieron significación estadística en el análisis univariante. Se eliminaron del modelo las variables independientes con menor significación estadística cuando estuvieron correlacionadas con alguna otra variable independiente. La validez predictiva del modelo de regresión logística se verificó mediante la evaluación de la calibración con la prueba de Hosmer-Lemeshow. La reproducibilidad interna fue comprobada mediante la generación de 1.000 muestras con la técnica *bootstrapping*. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (2 colas). El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.)

Resultados

Se incluyó a 85 pacientes, 67 (78,8%) mujeres y 18 (21,2%) hombres, con una edad media de $49,4 \pm 14,8$ años. De ellos,

58 (68,2%) tuvieron carcinoma unifocal y 27 (31,8%) multifocal. Su distribución en los lóbulos tiroideos se muestra en la [tabla 1](#). Destacamos que 18 casos de los 27 multifocales (66,6%) fueron bilaterales: 11 con tumor unifocal en el lóbulo principal y 7 con afectación multifocal del lóbulo principal.

Las características de los grupos unifocal y multifocal se muestran en la [tabla 2](#). Todos los pacientes tuvieron tumores menores de 4 cm. En la comparación entre los casos unifocales y los multifocales se destaca una mayor frecuencia del patrón ecográfico de nódulo solitario en los unifocales (29,3% vs 7,4%, $p=0,02$), y también una mayor frecuencia de hallazgo incidental (65,5% vs 40,7%, $p=0,028$).

Solo se registró un caso de persistencia de la neoplasia al finalizar el primer año desde el tratamiento quirúrgico inicial, en forma de respuesta bioquímica incompleta, en una paciente con un tiroides multinodular ecográfico, portadora de un carcinoma papilar variante folicular de 16 mm multifocal y bilateral diagnosticado incidentalmente, que recibió una segunda dosis de radioyodo, quedando en remisión completa (respuesta excelente al tratamiento). Solo hubo un caso de recurrencia a los 71 meses en otra paciente con un tiroides multinodular ecográfico, en forma de respuesta indeterminada, portadora de un carcinoma papilar clásico de 15 mm multifocal y bilateral diagnosticado preoperatoriamente por citología y que está en seguimiento activo. La mortalidad por causa de la neoplasia fue nula.

En la regresión logística ([tabla 3](#)) se confirmaron como predictores de la multifocalidad el patrón ecográfico multinodular y el hallazgo del carcinoma de forma no incidental. El modelo clasificó correctamente al 76,5% de los sujetos. La distribución de la afectación unifocal o multifocal y unilateral o bilateral de los casos según el patrón ecográfico preoperatorio y el hallazgo incidental o no del carcinoma se muestra en la [tabla 4](#). Destacamos que todos los casos con patrón ecográfico de nódulo tiroideo solitario con hallazgo incidental o no del carcinoma fueron unilaterales, aunque dos de los 16 casos no incidentales fueron multifocales en el lóbulo principal. En estos dos casos con ecografía preoperatoria de nódulo tiroideo solitario, el examen anatómopatológico de la pieza evidenció carcinoma multifocal de 7 y 0,5 mm en un caso y de 23 y 1 mm en el otro. Los casos con patrón ecográfico de tiroides multinodular tuvieron un 17,4% o un 50% de afectación bilateral según su hallazgo fuera incidental o no, respectivamente, pero en todos los casos con afectación bilateral el patrón ecográfico multinodular fue bilateral, ya fueran incidentales o no incidentales ([tabla 5](#)).

Discusión

Hemos revisado 85 casos de tiroidectomía total, en los que se halló un carcinoma papilar que cumplía las características de

Tabla 2 Características de los pacientes según el carcinoma fuera unifocal o multifocal

	Total	Carcinoma unifocal	Carcinoma multifocal	p
Número de casos, n (%)	85 (100)	58 (68,2)	27 (31,8)	—
Sexo				
Mujeres, n (%)	67 (78,8)	48 (82,8)	19 (70,4)	ns
Hombres, n (%)	18 (21,2)	10 (17,2)	8 (29,6)	
Edad (media ± DE, años)	49,4 ± 14,8	48,5 ± 14,8	51,2 ± 14,9	ns
Edad mayor de 45 años, n (%)	55 (64,7)	36 (62)	19 (70,4)	ns
Peso (media ± DE, kg)	72,6 ± 15,4	70,5 ± 15	77 ± 15,6	ns
IMC (media ± DE, kg/m²)	27,1 ± 4,96	26,43 ± 4,54	28,52 ± 5,58	ns
TSH preoperatoria (media ± DE, mUI/l)	2,33 ± 2,95	2,04 ± 1,75	2,92 ± 4,49	ns
T4l preoperatoria (media ± DE, ng/dl)	1,22 ± 0,39	1,24 ± 0,44	1,19 ± 0,24	ns
Positividad de anticuerpos antitiroideos, n (%)	15 (17,6)	9 (15,5)	6 (22,2)	ns
Tipo de patrón ecográfico				
Nódulo único, n (%)	19 (22,3)	17 (29,3)	2 (7,4)	0,02
Múltiples nódulos, n (%)	66 (77,7)	41 (70,7)	25 (92,6)	
Sospecha clínica de carcinoma, n (%)	48 (56,4)	32 (55,2)	16 (59,3)	ns
Hallazgo incidental, n (%)	49 (57,6)	38 (65,5)	11 (40,7)	0,028
Datos anatomopatológicos				
Lóbulo tiroideo principal derecho, n (%)	63 (74,1)	41 (70,7)	19 (70,4)	ns
Múltiples focos en el lóbulo principal, n (%)	15 (17,6)	0 (0)	16 (59,3)	< 0,001
Tamaño del foco principal, (media ± DE, mm)	12,81 ± 12,24	11,7 ± 11,7	15,1 ± 13,2	ns
Foco principal > 10 mm, n (%)	33 (38,8)	19 (32,7)	14 (51,8)	ns
Número total de focos (media ± DE)	1,72 ± 1,41	1 ± 0	3,26 ± 1,68	< 0,001
Tiroiditis linfocitaria, n (%)	23 (27,1)	16 (27,6)	7 (25,9)	ns
Adenopatías metastásicas, n (%)	7 (8,2)	4 (6,9)	3 (11,1)	ns
Tipo histológico del foco principal				
Papilar clásico, n (%)	61 (71,8)	42 (72,4)	19 (70,4)	ns
Papilar variante folicular, n (%)	24 (28,2)	16 (27,6)	8 (29,6)	
Histología diferente entre los múltiples focos, n (%)	8 (9,4)	—	8 (29,6)	—
Tratamiento posoperatorio RAI				
Pacientes, n (%)	56 (65,9)	31 (53,4)	25 (92,6)	0,001
Dosis de RAI (media ± DE, mCi)	65,5 ± 30,7	60,8 ± 26,8	71,4 ± 34,6	ns
Evolución al primer año				
Remisión completa, n (%)	84 (98,8)	58 (100)	26 (96,3)	ns
Persistencia, n (%)	1 (1,2)	0 (0)	1 (3,7)	
Evolución después del primer año				ns
Persistencia, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Recurrencia, n (%)	1 (1,2)	0 (0)	1 (3,7)	
Mortalidad, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tiempo de seguimiento (media ± DE, meses)	95,5 ± 35,2	99 ± 35,6	87,9 ± 33,8	ns

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; RAI: radioyodo.

Tabla 3 Variables independientemente asociadas al carcinoma papilar multifocal en un modelo de regresión logística binaria, por comparación con los casos de carcinoma papilar unifocal

Variables independientes significativas	Coefficiente β	Error típico β	p	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%
Carcinoma multifocal					
Patrón ecográfico multinodular	2,837	0,889	0,001	17,069	2,989-97,454
Hallazgo no incidental	2,024	0,594	0,001	7,569	2,363-24,242
Constante	-4,001	0,948	< 0,001	0,018	—

bajo riesgo de recurrencia¹¹ para evaluar la prevalencia de los casos unifocales y multifocales, identificar marcadores predictivos de la multifocalidad y valorar si los multifo-

cales tuvieron un peor pronóstico que los unifocales. Con ello pretendíamos obtener datos epidemiológicos en nuestro entorno para considerar en qué casos el tratamiento quirúr-

Tabla 4 Distribución de la afectación unifocal o multifocal y unilateral o bilateral de los casos de carcinoma papilar según su patrón ecográfico y el hallazgo incidental o no incidental

Patrón ecográfico	Hallazgo incidental	n	Unifocal n	Multifocal n	Unilateral n	Bilateral n
Nódulo solitario	Incidental	3	3 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)
	No incidental	16	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)	0 (0)
Multinodular	Incidental	46	35 (76,1)	11 (23,9)	38 (82,6)	8 (17,4)
	No incidental	20	6 (30)	14 (70)	10 (50)	10 (50)

Tabla 5 Pacientes con patrón ecográfico de tiroides multinodular. Distribución de la afectación unifocal o multifocal y unilateral o bilateral de los casos de carcinoma papilar según su hallazgo fuera incidental o no incidental y su patrón ecográfico multinodular uni o bilateral

Hallazgo incidental	Patrón ecográfico multinodular	n	Unifocal n (%)	Multifocal n (%)	p	Unilateral n (%)	Bilateral n (%)	p
Incidental	Unilateral	3	3 (100)	0 (0)	ns	3 (100)	0 (0)	ns
	Bilateral	43	32 (74,4)	11 (25,6)		35 (81,4)	8 (18,6)	
No incidental	Unilateral	5	3 (60)	2 (40)	ns	5 (100)	0 (0)	0,01
	Bilateral	15	3 (20)	12 (80)		5 (33,3)	10 (66,7)	

gico inicial podría ser una hemitiroidectomía con las mismas garantías pronósticas que una tiroidectomía total.

Diversos estudios han cifrado entre el 18% y el 87% los casos de carcinoma papilar que aparecen en forma de múltiples nódulos dentro de la glándula^{2,5-8,10,14-22,25,27}; en nuestro estudio han resultado ser el 31,8%. Este rango de porcentaje tan amplio puede ser debido a diferentes factores ambientales que acontecen en cada territorio, pero también puede estar relacionado con el origen de los focos tumorales. Se debate si la multifocalidad es el resultado de tumores múltiples independientes de origen policlonal (multicentricidad) o de la extensión intraglandular linfática de un tumor original^{4,5,8,18,20,28}. Nosotros especulamos que la principal o única etiopatogenia sea la multicentricidad, dado que la multifocalidad es una característica del carcinoma papilar y no de otras variedades de carcinoma que acontecen en el tiroides, y que la afectación ganglionar linfática es a menudo escasa en los casos de carcinoma papilar de bajo riesgo de recurrencia aunque sean multifocales^{2,5,6,8,10,16-19,21}. Este fenómeno de la multicentricidad podría estar promovido por los efectos paracrinós de alguna sustancia generada por el tumor original y modulada por el ambiente de cada zona. Incluso podrían tener cabida en esta hipótesis aquellos casos en donde los múltiples focos tienen una histología diferente (alrededor del 30% de los casos multifocales), si concurre la situación ya conocida de una heterogénea distribución de genes mutados²⁸ que daría lugar a diferentes variantes histopatológicas promovidas bajo el mismo efecto paracrinó.

En cuanto a la identificación de factores predictivos de la multifocalidad, en el metaanálisis de Zhang et al.⁴ sobre 9.665 pacientes no se encontró ninguno. En otro metaanálisis de 12 estudios se observó que el tamaño tumoral superior a 1 cm tuvo una odds ratio de 2,75 asociada a la multifocalidad⁸. En la serie de Markovic et al.¹⁸ sobre 153 pacientes con un 28% de casos multifocales, la edad superior a 45 años y el tamaño del tumor dominante superior a 4 cm estuvieron asociados a una mayor incidencia de mul-

tifocalidad. En el estudio de Wang et al.¹⁷, realizado en 11 centros de 6 países incluyendo 2.638 pacientes, ni la edad ni el tamaño tumoral fueron predictivos de multifocalidad. Sapuppo et al.⁵, sobre 2.814 casos de carcinoma papilar de bajo riesgo, encontraron que los multifocales ocurrieron preferentemente en hombres, a una mayor edad (46,4 vs 44,5 años), con tumores de menor tamaño y con mayor afectación ganglionar cervical. En nuestro estudio no hemos hallado que la edad, el sexo, el tamaño del foco principal ni la presencia de adenopatías metastásicas, además de otras variables recogidas en la [tabla 2](#), fueran predictores de la multifocalidad. En cambio, la multifocalidad se asoció a un patrón más frecuente de tiroides multinodular en la ecografía prequirúrgica y a una menor frecuencia de hallazgo incidental, posiblemente debido a que resultó más evidente por tener un mayor número de focos neoplásicos. Estos marcadores predictivos no han sido considerados en los estudios previamente citados, a pesar de que clínicamente se consideran relevantes a la hora de evaluar a los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Un debate que perdura desde hace algunas décadas se centra en cuál debe ser la extensión de la cirugía inicial en el carcinoma papilar de tiroides. En los casos de bajo riesgo de recurrencia, ya sean microcarcinomas o no, donde se preconiza realizar una hemitiroidectomía, la cuestión es si la posible multifocalidad tiene un impacto sobre el pronóstico^{1,2,26,27}. Existe controversia sobre si las formas multifocales que a menudo se asocian a mayor extensión extratiroidea con mayor afectación ganglionar locorregional al diagnóstico, incluso tratándose de microcarcinomas, pueden conferir una mayor tasa de persistencia, de recurrencias y de mortalidad, por lo que en ese caso serían tributarios de una tiroidectomía total en lugar de una hemitiroidectomía^{2,5,6,8,10,14,16,18,19}. En el metaanálisis de Joseph et al.⁸ sobre 178.550 pacientes, la multifocalidad resultó en una mayor recurrencia. En la serie de Harries et al.²² sobre 849 lobectomías, la tasa de recurren-

cia y mortalidad a casi 5 años de seguimiento fue similar entre los casos multifocales y los unifocales. Cuando se lleva a cabo una tiroidectomía total y se administra un tratamiento posterior con radioyodo, el pronóstico tiene las menores tasas de recurrencia, de metástasis a distancia y de mortalidad^{5,15,25}. Si la tiroidectomía total se hace sin tratamiento con radioyodo posterior, la tasa de recurrencias y la mortalidad puede ser mayor en los casos de multifocalidad¹⁸. En otros estudios de pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo, los tratados mediante hemitiroidectomía tuvieron una mayor tasa de recurrencias locoregionales que los sometidos a tiroidectomía total, supuestamente por una afectación neoplásica contralateral residual inadvertida^{1,7,12}. En el metaanálisis de Kim et al.³ sobre 33.976 pacientes se relaciona la multifocalidad con una mayor tasa de recurrencias, más frecuente cuando el tumor principal es mayor de 10 mm, el número de focos superior a 2 y la mayor edad de los pacientes, sin mayor mortalidad, pero no se especifica si los pacientes fueron tratados con tiroidectomía total y con radioyodo. Por otra parte, en el estudio multicéntrico de Wang et al.¹⁷ la mayor tasa de recurrencia en el grupo multifocal dejó de ser significativa cuando el modelo se ajustó por otras variables de confusión, y tampoco hubo un incremento de metástasis a distancia ni de mortalidad. En la serie de Geron et al.²¹ sobre 1.039 pacientes seguidos 10,1 años, los casos con enfermedad multifocal tuvieron mayor extensión inicial de la neoplasia, mayor porcentaje de persistencia al primer año de seguimiento, de recurrencias posteriores y de mortalidad. Sin embargo, la multifocalidad no marcó diferencias en la recurrencia ni en la mortalidad, cuando estas se ajustaron por variables de confusión. En el estudio de Feng et al.¹⁹ sobre 635 pacientes, 226 con hemitiroidectomía y 409 con tiroidectomía total, la multifocalidad se asoció a un mayor riesgo de recurrencia; no se analizó el efecto de la extensión quirúrgica ni de la administración de tratamiento con radioyodo. En el metanálisis de Zhang et al.⁴ la multifocalidad se asoció con una mayor extensión inicial de la neoplasia y una mayor tasa de persistencia y de recurrencia, pero no a todos los pacientes se les realizó una tiroidectomía total, y tampoco queda claro si estos pacientes recibieron tratamiento con radioyodo. En el metaanálisis de Cui et al.¹⁰, que incluyó 41.616 pacientes, la multifocalidad resultó ser un factor de riesgo para la extensión extratiroidea, invasión linfovascular, metástasis en ganglios cervicales, metástasis a distancia, y mayor recurrencia, pero no mayor mortalidad. En la serie de Cho y Kim¹³ sobre 1.684 hemitiroidectomías, la multifocalidad no se asoció a un peor pronóstico durante un seguimiento de 7 años, pero sí a una mayor afectación ganglionar. En la reciente revisión de Ai et al.²⁹ sobre 9.387 microcarcinomas papilares multifocales, se comparó la supervivencia de los pacientes tratados con tiroidectomía total frente a los tratados con hemitiroidectomía, sin hallar diferencias. Podríamos resumir que con seguimientos de 8-10 años la cifra de recurrencias en el cáncer papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia oscila entre el 1% y el 10%, y la de mortalidad, entre el 0% y el 4%, probablemente relacionadas con la multifocalidad, tamaño tumoral, tratamiento mediante tiroidectomía total o hemitiroidectomía y con radioyodo postoperatorio^{11,12,14,24}. Cuando se realiza una tiroidectomía total y después un tratamiento con radioyodo, la supervivencia a 10 años en los casos de bajo riesgo

de recurrencia es del 98-99%, y las recurrencias, del 1-3%¹¹. En nuestro estudio, con un seguimiento medio de casi 8 años, la tasa de persistencia al final del primer año fue de 1 caso (1,2%), y la de recurrencia, de 1 caso (1,2%), ambos pertenecientes al grupo multifocal, y la tasa de mortalidad fue del 0%. Hay que considerar que todos los pacientes fueron tratados con tiroidectomía total, y que los casos multifocales recibieron tratamiento complementario con radioyodo casi en su totalidad, con mayor frecuencia que los casos de tumor unifocal, y ello pudo haber colaborado en la remisión completa inicial y también pudo haber minimizado las recurrencias. Destacamos que, en nuestra serie, todos los casos de carcinoma con patrón ecográfico de nódulo tiroideo solitario fueron unilaterales, tanto los hallados incidentalmente como los dos casos multifocales hallados no incidentalmente, en donde ecográficamente no se apreció el segundo tumor probablemente debido a su pequeño tamaño, de 1 y 0,5 mm. Por otra parte, un porcentaje considerable (27%) de los casos con tiroides multinodular fueron carcinomas bilaterales; todos ellos tenían un patrón ecográfico multinodular con lesiones bilaterales. Conviene resaltar que la multifocalidad ha sido un factor predictivo previamente reconocido de la bilateralidad^{7,14,15,20,25,27}, y que en un estudio reciente se pone de manifiesto que la valoración ecográfica mediante el criterio ACR TI-RADS infraestima la malignidad en el lóbulo contralateral³⁰. Por tanto, la hemitiroidectomía podría tener las mismas garantías pronósticas que la tiroidectomía total en los casos de patrón ecográfico de nódulo tiroideo único, tanto ante un hallazgo incidental de carcinoma papilar unifocal como también si es no incidental y resulta multifocal, si cumple los criterios de bajo riesgo de recurrencia, ya que este proceder podría erradicar completamente el tumor igual que la tiroidectomía total. Por el contrario, la hemitiroidectomía podría ofrecer un peor pronóstico en muchos de los casos con un patrón ecográfico de tiroides multinodular bilateral, con hallazgo de carcinoma papilar incidental o no incidental, por dejar tumor residual en el lóbulo contralateral.

El estudio tiene limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. Se ha realizado en un único centro hospitalario, lo cual pudo conllevar un sesgo de selección. La evaluación ecográfica de los primeros años se realizó con equipos de menor resolución de imagen, lo cual pudo haber obviado la apreciación de algunas lesiones. El periodo de seguimiento pudo ser insuficiente para detectar todos los casos de recurrencia y de mortalidad. La linfadenectomía se realizó solo en los pacientes en donde se sospechaba su afectación, lo cual pudo infraestimar la verdadera prevalencia de la extensión ganglionar y, con ello, la tasa de persistencia y de recurrencia. Probablemente el hallazgo de la multifocalidad estuvo relacionado con la adecuación de la muestra de tiroides, el espesor de la sección transversal y la interpretación del patólogo, como se ha citado en otras ocasiones^{7,10,14,18,19,22}, factores que no hemos podido controlar. La inferencia que hacemos sobre el tratamiento inicial quirúrgico del carcinoma papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia deberá comprobarse en futuros estudios.

En conclusión, en los pacientes afectados de carcinoma papilar de tiroides con bajo riesgo de recurrencia tratados mediante tiroidectomía total hemos hallado una prevalencia de tumores multifocales del 31,8%, asociada a un patrón ecográfico multinodular y diagnosticados con menor

frecuencia de forma incidental que los unifocales. Su pronóstico fue excelente y similar al de los casos unifocales, lo cual pudo haber estado influido por una mayor frecuencia de tratamiento con radioyodo postoperatorio en los casos multifocales. Por tanto, la tiroidectomía total asociada al tratamiento con radioyodo postoperatorio se muestra muy eficaz para los casos de carcinoma papilar de tiroides multifocales con bajo riesgo de recurrencia. Como todos los casos con patrón ecográfico de nódulo tiroideo solitario fueron unilaterales, y un porcentaje valorable de los casos con un patrón ecográfico de tiroides multinodular en ambos lóbulos tiroideos mostraron afectación bilateral, la hemitiroidectomía podría quedar relegada a aquellos casos con patrón ecográfico de nódulo tiroideo único o multinodular unilateral, tanto si se ha diagnosticado de forma incidental un carcinoma papilar unifocal como si se trata de un carcinoma multifocal unilateral hallado de forma no incidental, con caracteres de bajo riesgo de recurrencia, si no hay otros condicionantes por los que sea preferible una tiroidectomía total, como el tamaño tumoral mayor de 4 cm, el antecedente de carcinoma papilar familiar o de radioterapia cervical, y la extensión extratiroidea.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han cumplido los protocolos de su centro de trabajo para la publicación de datos de pacientes.

Contribución de los autores

Cada autor ha contribuido materialmente en la investigación y preparación del artículo. En concreto:

Luis García Pascual: concepción y diseño del estudio, adquisición y análisis de datos, interpretación de resultados, escritura del borrador y aprobación de la versión final.

Andreu Simó-Servat, Carlos Puig-Jové y Lluís García-González: concepción y diseño del estudio, interpretación de resultados, revisión crítica y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124:958–64.
- Chow SM, Law SCK, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31–40.
- Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of multifocality with prognosis of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:847–54.
- Zhang T, He L, Wang Z, Dong W, Sun W, Zhang P, et al. The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:657237.
- Sapuppo G, Grasso S, di Benedetto G, Marturano I, Costanzo G, Belfiore A, et al. Is multifocality a risk factor in low-risk papillary thyroid cancer? *Endokrynol Pol*. 2022;73:928–34.
- Gur EO, Karaisli S, Haciyanli S, Kamer E, Genc H, Atahan K, et al. Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg*. 2019;42:297–302.
- Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Francis GL. Extensive surgery improves recurrence-free survival for children and young patients with class I papillary thyroid carcinoma. *J Pediatr Surg*. 1999;34:1799–804.
- Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;50:121–5.
- Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: A population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:225–34.
- Cui L, Feng D, Zhu C, Li Q, Li W, Liu B. Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2022;7:1224–34.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.
- Chan S, Karamali K, Kolodziejczyk A, Oikonomou G, Watkinson J, Paleri V, et al. Systematic review of recurrence rate after hemithyroidectomy for low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2020;2:73–84.
- Cho JS, Kim HK. Unilateral multifocality is not a risk factor for recurrence after thyroid lobectomy: A study of 1,684 patients with differentiated thyroid cancer. *In Vivo*. 2023;37:1802–8.
- Rodriguez Schaap PM, Lin JF, Metman MJH, Dreijerink KMA, Links TP, Bonjer HJ, et al. Bilaterality, not multifocality, is an independent risk factor for recurrence in low-risk papillary thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115:1071–6.
- Turanli S, Aslan S, Cetin A. Clinical significance of residual occult malignancy in thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:398–401.
- Al Afif A, Williams BA, Rigby MH, Bullock MJ, Taylor SM, Trites J, et al. Multifocal papillary thyroid cancer increases the risk of central lymph node metastasis. *Thyroid*. 2015;25:1008–12.
- Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3241–50.
- Markovic I, Goran M, Besic N, Buta M, Djuricic I, Stojiljkovic D, et al. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer — A multivariate analysis. *J BUON*. 2018;23.
- Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1820–8.
- Lodewijk L, Kluijfhout WP, Kist JW, Stegeman I, Plukker JT, Nieveen van Dijkum EJ, et al. Characteristics of contralateral carcinomas in patients with differentiated thyroid cancer larger than 1 cm. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:365–73.
- Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, Or K, Markus E, Hirsch D, et al. Multifocality is not an independent prognostic factor in

- papillary thyroid cancer: A propensity score-matching analysis. *Thyroid*. 2019;29:513–22.
22. Harries V, Wang LY, McGill M, Xu B, Tuttle RM, Wong RJ, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 2020;167:10–7.
 23. De Carlos Artajo J, Irigaray Echarri A, García Torres J, Pineda Arribas JJ, Ernaga Lorea A, Eguílaz Esparza N, et al. Clinical characteristics and prognosis of familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69:262–70.
 24. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:401–21.
 25. Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery*. 2006;140:1043–7.
 26. Shaha AR, Poorten VV, Tuttle RM. Multifocality in papillary thyroid carcinoma — An unresolved controversy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1777–8.
 27. Pasioka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg*. 1992;16:711–6.
 28. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3511–6.
 29. Ai X, Zhang K, Xu J, Xiao H, Li L, Sun P, et al. The survival after thyroidectomy versus lobectomy in multifocal papillary thyroid microcarcinoma patients. *Endocrine*. 2024;85:1244–51.
 30. Li T, Zhang Y, Li Z, Mei F, Zhai J, Zhang M, et al. Bilateral papillary thyroid cancer: Pitfalls of ACR TI-RADS and evaluation of modified parameters. *Endocrine*. 2024;85:295–303.