

## A debate: tratamiento con <sup>131</sup>I en el microcarcinoma de tiroides

### PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA. IS <sup>131</sup>I ABLATION THERAPY NECESSARY AFTER SURGERY? ARGUMENTS IN FAVOR

Papillary thyroid microcarcinoma (PTM) is a malignant lesion with a diameter of 10 mm or less. In our experience, it accounts for 18.5% of all cases of papillary carcinoma and its incidence has been increasing in recent years. In a high percentage of patients, each of the foci in multicentric PTM has an independent clonal origin. Although it has an excellent prognosis, with mortality rates 30 years after surgical treatment below 3%, PTM may give rise to significant morbidity in terms of loco-regional recurrence and/or distant metastases. Clinically, it may present as an incidental lesion, discovered unexpectedly after surgery for benign thyroid disease, or non-incidentally, detected before surgery due to lymph node metastases, distant metastases and/or fine-needle aspiration biopsy of the thyroid, whether guided by ultrasonography or not. Given the absence of prospective, well designed clinical trials, treatment of this entity is controversial. The various guidelines do not agree on therapeutic procedures or follow-up methods. For the past 35 years, we have been performing a relatively uniform therapeutic protocol of total or near total thyroidectomy followed by <sup>131</sup>I ablation therapy in most of our patients. So far mortality and morbidity have been acceptable. This approach also facilitates the follow-up of an entity for which no specific markers of future recurrence are available.

*Key words:* Thyroid cancer. Papillary microcarcinoma. Thyroid microcarcinoma. Occult thyroid carcinoma. Minimal thyroid carcinoma. <sup>131</sup>I ablative therapy.

## Microcarcinoma papilar de tiroides. ¿Es necesario el tratamiento con <sup>131</sup>I tras la cirugía? Argumentos a favor

J.J. CORRALES HERNÁNDEZ, D. MARTÍN IGLESIAS  
Y F.J. GÓMEZ ALFONSO

*Servicio de Endocrinología. Departamento de Medicina. Hospital Universitario. Salamanca. España.*

El microcarcinoma papilar tiroideo (MPT) es una lesión maligna de diámetro máximo  $\leq 10$  mm. En nuestra experiencia representa un 18,5% del total de los carcinomas papilares tiroideos y su incidencia ha aumentado en los últimos lustros. Cada uno de los focos de malignidad tiene un origen clonal independiente en un elevado porcentaje de los pacientes. Aunque tiene un pronóstico excelente, con tasas de mortalidad inferiores a un 3% 30 años después del tratamiento quirúrgico, puede dar lugar a morbilidad significativa por metástasis a distancia y/o recidivas regionales. Su descubrimiento puede ser incidental (encontrado de manera inesperada por la intervención de una lesión benigna tiroidea) o no incidental (detectado antes de la intervención, con motivo de una adenopatía palpable, metástasis a distancia o biopsia aspirativa, realizada o no con control ecográfico). Su tratamiento está en controversia, dada la ausencia de estudios prospectivos de diseño adecuado en los que se haya analizado el tratamiento y el seguimiento postoperatorio más adecuados. Las diferentes líneas directrices no concuerdan en diversos aspectos de los procedimientos terapéuticos. Nosotros, desde hace 35 años, proponemos a la mayoría de nuestros pacientes tiroidectomía total o casi total, seguida de tratamiento ablativo del remanente tiroideo con <sup>131</sup>I, basándonos en la eficacia del procedimiento en términos de resultados y para facilitar el seguimiento de una condición en la que no hay marcadores prospectivos inequívocos de recidiva.

*Palabras clave:* Carcinoma tiroideo. Carcinoma papilar. Microcarcinoma tiroideo. Carcinoma tiroideo oculto. Carcinoma tiroideo mínimo. Ablación tiroidea con <sup>131</sup>I.

### CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El microcarcinoma papilar tiroideo (MPT), según la clasificación de la OMS, es una lesión  $\leq 10$  mm en su diámetro máximo<sup>1</sup>. También se le ha denominado microcarcinoma oculto o carcinoma papilar pequeño o mínimo<sup>2-4</sup>.

Representan entre el 23 y el 50% de los carcinomas papilares tiroideos<sup>5,6</sup>. En nuestra serie de 258 casos de carcinomas tiroideos estudiados entre 1970 y finales de 2005, encontramos 189 casos

Correspondencia: Dr. J.J. Corrales Hernández.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario.  
P.º de San Vicente, 58. 37007 Salamanca. España.  
Correo electrónico: corrales@usal.es

Manuscrito recibido el 30-1-2006 y aceptado para su publicación el 6-3-2006.

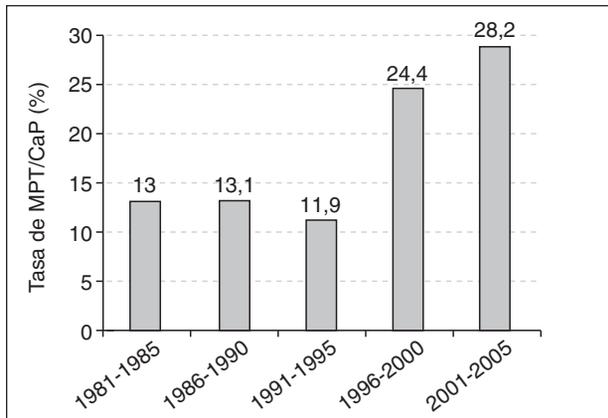


Fig. 1. Tasa de microcarcinomas papilares tiroideos (MPT) sobre el total de carcinomas papilares (CaP) tiroideos tratados y seguidos durante los últimos 25 años en nuestra experiencia.

de carcinoma papilar tiroideo y 35 de microcarcinoma. Es decir que en nuestro centro un 18,5% de los carcinomas papilares y un 13,6% de todos los carcinomas tiroideos son MPT (observaciones no publicadas). Como se presenta en la figura 1, su incidencia en los últimos lustros ha aumentado, una tendencia que también se observa en otros países europeos<sup>7</sup>. Aparecen en un 0,5% de las muestras histológicas de cirugía tiroidea general<sup>6</sup>. Aunque ésta es la epidemiología del MPT clínico, la lesión aparece con una elevada frecuencia en las autopsias, entre un 1 y un 36% de pacientes<sup>8</sup>, dependiendo de factores étnicos o del grosor de los cortes en el estudio histológico.

## ASPECTOS BIOLÓGICOS

Su desarrollo, al igual que otros carcinomas y adenomas tiroideos, es un proceso gradual de dediferenciación de las células foliculares normales con eventual transformación en carcinomas<sup>9</sup>. Uno de los eventos genéticos iniciales que facilitan su desarrollo es una mutación activante BRAF<sup>V600E</sup>, que aparece en el 52% de los pacientes con MPT convencional<sup>10</sup>. Al igual que los carcinomas papilares de mayor tamaño, los MPT frecuentemente tienen una distribución multifocal, y se ha postulado que se debe a posibles micrometástasis del carcinoma dentro de la propia glándula<sup>11</sup>. Trabajos recientes muestran, en cambio, un origen clonal independiente para cada uno de los focos de microcarcinoma en una proporción apreciable de pacientes, lo que indica que son tumores independientes<sup>12</sup>. Esta característica biológica podría condicionar, al menos teóricamente, la aproximación al tratamiento.

Los MPT con metástasis clínicamente detectables muestran mayor expresión de marcadores de proliferación celular, tales como la ciclina D1, Ki-67, p27 y pRb, que los que no muestran metástasis y/o en los que están ocultas, y en aquéllos está reducida la expresi-

ón de proteínas supresoras de las metástasis como KAI-1<sup>13</sup>.

El contraste entre la notable frecuencia con la que aparecen MPT en las autopsias y la relativamente infrecuente detección en clínica indica que el comportamiento de este carcinoma es más bien indolente, lo que puede condicionar una actitud terapéutica conservadora. No obstante, como veremos después, no todos los MPT tienen un comportamiento indolente.

## TIPOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Desde un punto de vista histológico, los MPT pueden subclasificarse en: variantes convencionales, folicular y de tipo sólido/trabecular<sup>14</sup>, si bien hay otros subtipos tales como de células altas, indiferenciados, insulares, oxífilos u oncocíticos, columnares y esclerosantes<sup>15,16</sup>. Tienen una distribución multicéntrica que varía según las series<sup>6,10,15,17-20</sup>, entre un 5,5 y un 56,8%. Nosotros la encontramos en el 51,4% de los casos (observaciones no publicadas). Cuando se encuentra un solo foco de MPT en uno de los lóbulos tiroideos, es posible apreciar además otros focos en el lóbulo contralateral (es decir, enfermedad bilateral) en el 19,8% de los casos<sup>21</sup>.

Otra característica histopatológica se refiere a la extensión del MPT a los tejidos adyacentes, que se aprecia en el 31% de los pacientes afectando al músculo esternocleidomastoideo y/o los tejidos adyacentes al tiroideo y en un 6%, a alguna de las siguientes estructuras: nervio recurrente laríngeo, esófago, tráquea, vena yugular y/o tejido blando subcutáneo<sup>22</sup>.

La tasa de pacientes que presentan afección ganglionar regional depende de numerosos factores, entre ellos: los protocolos diagnósticos preoperatorios, las técnicas de detección, momento del diagnóstico o extensión de la cirugía. Como aproximación, se aprecian adenopatías regionales clínicamente detectables en el preoperatorio mediante la palpación entre el 9,3<sup>23</sup> y el 32%<sup>19</sup> de los pacientes. En nuestra serie aparecen en el 17,5% de los casos (observaciones no publicadas). Se las detecta mediante el estudio histopatológico en el 64,1% de los pacientes en el compartimento central del cuello y en el 44,5% de los pacientes en el compartimento lateral del cuello<sup>23</sup>; en nuestra área geográfica aparecen en porcentajes comprendidos entre el 11,3 y el 24,6%<sup>15,20,24</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Con la introducción y la extensión del uso de la ecografía tiroidea y la biopsia aspirativa guiada por ecografía, la presentación clínica de los pacientes con MPT ha variado. En una serie que recoge la experiencia de 50 años en 535 casos de MPT<sup>19</sup> se aprecia que sólo un 20% de los casos eran diagnosticados antes de la intervención, mediante biopsia cortante de adenopa-

tías palpables, que eran el motivo de presentación. En esa misma serie, la tasa de diagnósticos preoperatorios ascendió al 40% desde la introducción de la biopsia aspirativa con aguja fina<sup>19</sup>. En la actualidad, cada vez se diagnostican con mayor frecuencia en el preoperatorio, alcanzando tasas de un 73% en algunas series<sup>25</sup>. Por ello, se ha llegado a proponer que los microcarcinomas ya no deberían llamarse ocultos o incidentales, dado que cada vez se los descubre más precozmente y cuando su tamaño es menor<sup>25</sup>.

No obstante, creemos que para alcanzar estos elevados porcentajes de detección preoperatoria se requiere de protocolos diagnósticos altamente intervencionistas con realización de ecografías como parte del proceso de la exploración física general, dada su elevada prevalencia en autopsias<sup>26</sup>, o efectuando una ecografía a cualquier paciente por la simple sospecha de enfermedad tiroidea, como se practica en algún centro<sup>27</sup>, lo que en la actualidad no está al alcance de la mayoría de las clínicas ni del sistema sanitario. Aún hoy, el diagnóstico incidental de MPT (es decir, durante o después de la intervención por enfermedad tiroidea benigna, sin sospecha documentada de carcinoma antes de la operación) alcanza en otras series el 30,4%<sup>17</sup> o incluso el 50,5% de los pacientes<sup>20</sup>.

Así, la sospecha de un MPT en la actualidad puede derivar de la detección de nódulos tiroideos, ya sea por la palpación o por una ecografía, de una o varias adenopatías laterocervicales o, excepcionalmente, por la detección de metástasis a distancia o parálisis recurrente<sup>23</sup>. En nuestra serie el motivo de presentación en un 63% de los casos era un nódulo tiroideo y en un 17,5% una adenopatía laterocervical (observaciones no publicadas).

Puesto que la sensibilidad para la detección de nódulos tiroideos mediante la palpación es limitada y, bien sea por la propia posición profunda del nódulo o por sus pequeñas dimensiones comprendidas entre 1 y 10 mm, muchos micronódulos que podrían ser malignos se escapan a la detección clínica, es pertinente plantearse cuál es la mejor técnica para el diagnóstico preoperatorio de los MPT.

La biopsia aspirativa guiada por ecografía puede proporcionar diagnósticos preoperatorios en un elevado porcentaje de los casos<sup>15,25</sup>. No obstante, esta técnica tiene limitaciones en los MPT de menor tamaño<sup>22</sup>. Por otra parte, la especificidad de la ecografía para detectar metástasis ganglionares (38%) o multifocalidad (52,9%), incluso en estudios recientes cuyos protocolos facilitan una sólida experiencia en su manejo<sup>27</sup>, distan de ser las apropiadas. La ecografía, en un estudio específicamente destinado a conocer su utilidad como instrumento diagnóstico en los MPT, fallaba en detectar metástasis ganglionares en 14 (32,5%) de 43 pacientes a los que posteriormente se practicó disección ganglionar<sup>28</sup>. Según estas consideraciones, se ha cuestionado qué nódulos de más de 2 mm (que es el límite inferior de viabilidad de la biopsia guiada ecográficamente) se debe biopsiar.

En la opinión de Pearce y Braverman<sup>8</sup>, considerando que la biopsia de nódulos < 10 mm no ha supuesto ventajas en términos de variables de primera importancia como las tasas de mortalidad y, en cambio, pueden suponer una carga sanitaria insoportable, consideran razonable realizar una biopsia aspirativa en nódulos > 1 cm y aconsejan seguir la evolución de los más pequeños. Otros, en cambio, realizan la biopsia cuando la ecografía muestra datos sospechosos, es decir nódulos hipoecoicos con márgenes irregulares o con microcalcificaciones<sup>15</sup>; sin embargo, la tasa de malignidad apreciada en nódulos de estas características (7,09%) es muy escasa<sup>15</sup>. En otras series las tasas de malignidad encontradas en la biopsia aspirativa guiada por ecografía, en incidentalomas tiroideos no palpables de menos de 1,5 cm, es de un 12%<sup>26</sup>.

## HISTORIA NATURAL

La adopción de una conducta expectante como alternativa terapéutica frente a la cirugía, en una serie de 211 casos seguidos un promedio de 47,9 meses, ha permitido conocer algunos aspectos de la historia natural del MPT<sup>27</sup>; más de un 70% de los pacientes en esa serie no mostraban un incremento en el tamaño del tumor y aparecían metástasis ganglionares en el 0,9% de los casos. Finalmente, a 60 de los 211 pacientes se les practicó cirugía<sup>27</sup>.

## APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO

El tratamiento del MPT es, en principio, controvertido. Hay incluso centros con experiencia en el tema que adoptan simplemente una conducta expectante en casos de bajo riesgo<sup>27,29</sup>. Sin embargo, no parece aceptable dejar sin tratamiento una enfermedad potencialmente compuesta por múltiples focos de tumores clonalmente independientes<sup>12</sup>, que pueden presentar en su curso evolutivo recidivas locorregionales, metástasis a distancia o fallecimiento específico de causa, incluso aunque su pronóstico a largo plazo sea excelente<sup>19</sup>.

## Tratamiento quirúrgico tiroideo

El MPT es prácticamente el único carcinoma tiroideo en el que se ha propuesto un tratamiento quirúrgico tiroideo conservador, consistente en lobectomía e istmectomía, siempre que no haya multifocalidad, adenopatías, extensión microscópica o macroscópica ni variantes histológicas agresivas<sup>30</sup>. Las ventajas de la lobectomía e istmectomía son que la técnica quirúrgica es más sencilla, que potencialmente se asocia con menor número de complicaciones y que se requiere el tratamiento hormonal sustitutivo con tiroxina en menos pacientes que cuando sufren resecciones más extensas. Así, dado el carácter indolente de la mayoría de los microcarcinomas papilares, algunas autoridades consideran la lobectomía aislada como un tratamiento adecuado<sup>31</sup>.

Sin embargo, nosotros creemos que es preferible la tiroidectomía total o casi total, por los siguientes motivos. En primer lugar, algunos trabajos han observado que las tasas de recidiva son más elevadas en los pacientes con lobectomía que en los tratados con tiroidectomía total o casi total por un carcinoma multicéntrico, el 20 frente a el 5%, respectivamente, tras 7,3 años de seguimiento promedio<sup>21</sup> y el 20 frente al 5%, respectivamente, a los 20 años de seguimiento en otra serie<sup>19</sup>. Ciertamente, en otras experiencias no se ha observado que la extensión del procedimiento quirúrgico tiroideo altere las tasas de recurrencias<sup>18,24</sup>, pero en ninguna serie se ha observado que la cirugía conservadora se asocie con un riesgo menor de recidivas que con tiroidectomía total o casi total. En segundo lugar, la realización de una lobectomía simple no permite conocer si en el lóbulo contralateral existen otros focos de MPT y es bien conocido que la multicentricidad comporta un peor pronóstico de recidivas<sup>23</sup>. Se ha calculado que la multicentricidad multiplica por 5,5 el riesgo de recidiva ganglionar en el MPT<sup>5</sup>. Además, en algunas series llegan a encontrar uno o más focos de carcinoma papilar en el lóbulo intervenido de segunda intención en cifras notablemente elevadas, de un 56% de los casos<sup>32</sup>. En tercer lugar, a largo plazo, la mayoría de los pacientes que han sufrido una lobectomía terminan en tratamiento sustitutivo con levotiroxina<sup>8</sup>. En cuarto lugar, cirujanos expertos reducen al mínimo las tasas de complicaciones comunes en la cirugía tiroidea para completar la tiroidectomía tras una lobectomía, tales como parálisis recurrente o hipoparatiroidismo<sup>8,32</sup>. En quinto lugar, una tiroidectomía total o casi total facilita el seguimiento posquirúrgico de los MPT, dado que de otra manera se prescinde apriorísticamente de pruebas diagnósticas valiosas tales como la determinación de tiroglobulina (Tg) basal o tras estímulo con tirotropina (TSH) humana recombinante (TSHhr) o la gammagrafía con <sup>131</sup>I. Alternativamente, el seguimiento y la detección precoz de la recidiva dependerían de pruebas insensibles, como la palpación, o inespecíficas, como la ecografía. En sexto lugar, se evita la necesidad de reintervenir, lo que genera el rechazo de los pacientes.

La tiroidectomía total es nuestra opción preferida, en concordancia con otros autores<sup>8,20</sup>. En nuestra serie ha sido realizada en un 80% de los casos (en un segundo tiempo, en el 28,6% de ellos), mientras que se practicó una tiroidectomía subtotal en el 11,4% de los casos y una lobectomía en 3 casos; en uno de estos últimos se detectó recidiva a los 3 años (observaciones no publicadas). Sin embargo, en estos momentos se carece de estudios prospectivos capaces de responder a cuál es la extensión quirúrgica tiroidea óptima en los MPT. En su ausencia, las opiniones y la controversia pueden continuar, dado que la naturaleza indolente y el crecimiento lento de los microcarcinomas papilares exigirían estudios de amplias cohortes durante largo tiempo. En todo caso, creemos que la tiroidectomía total o casi total es la opción preferida, cuando menos

en casos concretos de MPT, como: diagnóstico preoperatorio, edad inferior a 15 años o superior a 45 años, presentación como adenopatía regional, casos de multicentricidad, variantes histopatológicas agresivas, invasión capsular o vascular, extensión extratiroidea, metástasis a distancia y, quizá, en los microcarcinomas papilares tiroideos familiares, dada su mayor agresividad<sup>33</sup>, si bien un peor pronóstico en casos familiares no parece confirmarse en otras series<sup>20,23</sup>. Tampoco parece que el pronóstico en términos de supervivencia sin recidivas empeore en los microcarcinomas papilares con mínima extensión extratiroidea, es decir con extensión al músculo esternocleidomastoideo y/o tejidos blandos peritiroideos<sup>22</sup>.

### Tratamiento quirúrgico ganglionar

La presencia de adenopatías laterocervicales al establecer el diagnóstico multiplica el riesgo de recidiva ganglionar por 6,2 veces<sup>5</sup> y conlleva un peor pronóstico para el intervalo de supervivencia libre de recidivas en los MPT<sup>5,13,27</sup>. El pronóstico también empeora cuando se detecta una invasión extracapsular en la adenopatía metastásica<sup>34</sup>. Por ello, es aconsejable la extirpación de las metástasis ganglionares laterocervicales palpables o detectables macroscópicamente en la cirugía o con la ecografía preoperatoria, mediante una disección radical modificada del cuello<sup>18,19,23,27</sup>. En contraste con la presencia de adenopatías laterocervicales, las metástasis ganglionares en el compartimento central del cuello no tienen implicaciones pronósticas negativas para los intervalos de supervivencia libre de recidivas<sup>35</sup>. A pesar de ello, se ha propuesto la resección de los ganglios del compartimento central en su porción media e ipsilateral, para evitar la posible parálisis recurrente en una segunda intervención<sup>35</sup>.

La resección profiláctica de las adenopatías en el compartimento lateral del cuello no aporta ventajas, en términos de recidivas, respecto a la ausencia de resección ganglionar. Así, en una serie centrada en el estudio de las metástasis ganglionares de los microcarcinomas tiroideos, en su mayoría MPT, la tasa de recidiva en pacientes no sometidos a extirpación ganglionar era del 1,2% y la observada en aquellos con resección profiláctica era del 2,1%<sup>34</sup>. Tampoco otras series que consideran específicamente las metástasis ganglionares han observado diferencias significativas en las tasas de recidivas entre pacientes sometidos o no a disección profiláctica, incluso aunque en los primeros se detectaban tasas significativas de metástasis ganglionares en el compartimento central del cuello (60,9%) y en el compartimento laterocervical (39,5%)<sup>23</sup>. Por consiguiente, no es aconsejable la disección ganglionar profiláctica<sup>18,19,23</sup>.

Una vez más, se carece de estudios que hayan comparado de forma prospectiva la evolución clínica de pacientes aleatorizados en el preoperatorio a adenectomía o no adenectomía, tanto del compartimento lateral como del central del cuello.

TABLA 1. Resultados del tratamiento del microcarcinoma papilar tiroideo en varias series

Tratamiento	Redivivas (%)	MxAD (%)	Tasa de muertes (%)	Seguimiento medio (años)	Referencia bibliográfica
TT (95%). <sup>131</sup> I (55%)	26	3,3	?	4	Pellegriti et al <sup>20</sup>
TT (11%). L (65%). <sup>131</sup> I (0%)	16,7	0	0	5	Wada et al <sup>23</sup>
TT (55%). L o S (45%). <sup>131</sup> I (100%)	3	0,9	0,9	9,6	Lin et al <sup>17</sup>
TT (85%). L o S (15%). <sup>131</sup> I (64%)	2	0	0	6,5	Pelizzo et al <sup>37</sup>
L o S (99%). <sup>131</sup> I (0%)	1,8	0,2	0,2	11,2	Yamashita et al <sup>34</sup>
TT (80%). L o S (20%). <sup>131</sup> I (89%)	2,8	0	0	9	Corrales (no publicado)
TT (74%). L o S (26%). <sup>131</sup> I (10%)	6	?	1,3	22	Hay et al <sup>19</sup>
TT (69%). L o S (31%). <sup>131</sup> I (44%)	3,9	2,8	0	7,3	Baudin et al <sup>21</sup>
TT (0%). <sup>131</sup> I (0%)	9	?	?	6	Ito et al <sup>26</sup>
TT (100%). <sup>131</sup> I (0%)	3,7	0	0	5	Torlontano et al <sup>42</sup>
TT (0,3%). L o S (82%). <sup>131</sup> I (0%)	0,8	0,2	0,2	12,8	Noguchi et al <sup>18</sup>
TT (92%). <sup>131</sup> I (67,5%)	8,4	2,5	1	8,4	Chow et al <sup>5</sup>
TT (5%). L o S (86%). <sup>131</sup> I (100%)	0	0	0	5,4	Dietlein et al <sup>6</sup>
TT (56%). L o S (44%) <sup>131</sup> I (0%)	3,5	1	1	10	Orsenigo et al <sup>24</sup>

MxAD: metástasis a distancia; TT: tiroidectomía total o "casi total"; L: lobectomía; S: tiroidectomía subtotal.

### Tratamiento ablativo con radioyodo

Es bien conocido que el tratamiento ablativo del remanente tiroideo posquirúrgico con <sup>131</sup>I (TAB<sup>131</sup>I) reduce significativamente la tasa de recidivas y la tasa de muertes relacionadas con el carcinoma papilar tiroideo<sup>31</sup>. Además, el TAB<sup>131</sup>I tiene otras ventajas reales o teóricas añadidas, tales como facilitar el seguimiento de los pacientes mediante determinaciones de Tg, detectar metástasis a distancia por gammagrafía con radioyodo tras TAB<sup>131</sup>I, tratar posibles focos carcinomatosos microscópicos o destruir células foliculares normales sometidas a una posible transformación maligna en el futuro.

Noguchi et al<sup>18</sup> apreciaban una elevada tasa de supervivencia de los pacientes en su serie, el 97,6% a los 20 años, aun con sólo tiroidectomías parciales, sin administrar tratamiento con <sup>131</sup>I, por lo que señalaban que en el MPT era suficiente un tratamiento quirúrgico poco agresivo. En línea con esta noción, algunas series no han demostrado que el TAB<sup>131</sup>I, en pacientes con adenopatías metastásicas, afectase a las tasas de recidiva a los 16 años de seguimiento promedio<sup>19</sup>. Baudin et al<sup>21</sup> tampoco observan que el tratamiento con TAB<sup>131</sup>I produzca un descenso en el número de recidivas. En el estudio de Hay et al<sup>19</sup> tratan con tiroidectomía total en un 91% de sus casos y aplican TAB<sup>131</sup>I en un 10% de ellos, que presentaban inicialmente metástasis ganglionares, y observan que las tasas de recidiva no estaban influidas por el TAB<sup>131</sup>I. En una serie de Lin et al<sup>17</sup> de 227 MPT tratados con tiroidectomía subtotal o total más TAB<sup>131</sup>I, apreciaban recidivas en 5 pacientes tratados con tiroidectomía total más dosis variables de <sup>131</sup>I y en sólo 1 paciente tratado con tiroidectomía subtotal más <sup>131</sup>I, si bien la categoría de riesgo era superior en los primeros que en los segundos. Appetechia et al<sup>36</sup> encontraron que la evolución de los pacientes era favorable, con unas tasas de recurrencia del 1,7%, sin metástasis a distancia ni fallecimientos, independientemente de la modalidad primaria de tratamiento del MPT, incluida la aplicación o no de TAB<sup>131</sup>I. Sin embargo, otra serie<sup>5</sup> ha observado que el TAB<sup>131</sup>I reduce

las tasas de recidiva ganglionar hasta el 20% (riesgo relativo [RR] = 0,2; intervalo de confianza del 95%, 0,06-0,7). Las tasas de recidiva locorregional en pacientes tratados con TAB<sup>131</sup>I eran de un 3,6% (5 de 137 pacientes) y las encontradas en los no tratados con TAB<sup>131</sup>I eran de un 11,4% (7 de 66 pacientes); los criterios utilizados por Chow et al<sup>5</sup> para prescribir TAB<sup>131</sup>I eran los siguientes: metástasis en ganglios linfáticos, edad superior a 40 años, presencia de extensión extra-tiroidea, enfermedad macroscópica residual en el cuello y/o metástasis a distancia. En esa serie<sup>5</sup>, que comprende un total de 203 casos de MPT, se trató al 92,1% de los pacientes con tiroidectomía total o "casi total" y al 67,5% (137 de 203 pacientes) con TAB<sup>131</sup>I. En otra serie de 20 casos de MPT multifocal tratados con tiroidectomía subtotal y TAB<sup>131</sup>I, con dosis comprendidas entre 50 y 100 mCi, no detectaron recidivas ni metástasis a distancia a los 65 meses de seguimiento medio<sup>6</sup>. Asimismo, Pelizzo et al<sup>37</sup> observaron recidivas en 2% de los pacientes tratados con tiroidectomía no total sin TAB<sup>131</sup>I, mientras que los tratados con tiroidectomía total y TAB<sup>131</sup>I no mostraron recidivas después de un seguimiento medio de 6,5 años.

Cuando se decida aplicar TAB<sup>131</sup>I en caso de MPT, las dosis suelen oscilar entre 30 y 100 mCi (1,16 y 3,76 GBq), dependiendo del estadio del tumor y/o de la presencia de adenopatías metastásicas<sup>6,20</sup>. En una serie pequeña de MPT tratados con tiroidectomía subtotal más TAB<sup>131</sup>I, una sola dosis de 100 mCi eliminó el remanente tiroideo en un 80% de los casos<sup>6</sup>. Dosis comprendidas entre 25 y 50 mCi fueron igualmente eficaces para eliminar el remanente tiroideo posquirúrgico en un estudio aleatorizado de 509 pacientes con carcinoma diferenciado tiroideo<sup>38</sup>. La lobectomía del remanente posquirúrgico inducida con TAB<sup>131</sup>I es posible con una dosis de 29,9 mCi, según alguna serie<sup>39</sup>.

Una vez más, en el MPT se carece de estudios con máximo nivel de evidencia científica, es decir ensayos prospectivos aleatorizados y controlados, dotados de potencia estadística adecuada, que aclaren la cuestión de si el TAB<sup>131</sup>I es útil y, si lo es, en qué casos concre-

tos. En su ausencia, el tratamiento a elegir depende de diversos factores, entre los que se encuentran los propios resultados. Aplicando una tiroidectomía total o subtotal en la mayoría (91,4%) de nuestros pacientes y TAB<sup>131</sup>I en el 88,6% de los casos, no observamos muertes relacionadas con la enfermedad ni metástasis a distancia en ninguno de los 35 pacientes seguidos un promedio de 105 meses (intervalo, 6-316 meses); sólo había metástasis ganglionares laterocervicales en 1 caso (observaciones no publicadas). Por ello nosotros creemos que el TAB<sup>131</sup>I es eficaz y su uso debe sopesarse cuando menos en casos específicos de MPT con mayor riesgo de recidiva, es decir en casos de: detección preoperatoria, metástasis ganglionares palpables, multicentricidad, extensión extracapsular, invasión vascular, variantes histológicas agresivas o enfermedad macroscópica residual en cuello o metástasis a distancia, no sólo para prevenirlas, sino para facilitar el seguimiento futuro de los pacientes. El TAB<sup>131</sup>I en el MPT también lo aplican o lo recomiendan otros autores<sup>5,6,8,20</sup>.

Un compendio de los resultados del tratamiento del MPT en diversas series se presenta en la tabla 1.

## SEGUIMIENTO POSTERAPÉUTICO

Tiene por objetivo vigilar la evolución de la enfermedad no curada o detectar las recidivas con la mayor rapidez posible. En este momento el instrumento más sensible para detectar recidivas del carcinoma papilar son las determinaciones de Tg, tras retirar el tratamiento supresor o tras estímulo con TSHhr<sup>40</sup>. La determinación de la Tg sérica tras estímulo con TSHhr es un procedimiento sensible para el seguimiento de pacientes con carcinoma papilar de bajo riesgo y, por ello, en documentos de consenso se la considera la prueba principal en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides<sup>41</sup>, siempre que antes se hubiera realizado una tiroidectomía total y ablación con <sup>131</sup>I. Sin embargo, los estudios para evaluar cuál es el mejor método diagnóstico para el seguimiento de los pacientes con MPT son prácticamente inexistentes. Sólo recientemente, Torlontano et al<sup>42</sup>, en un estudio de 80 casos de MPT tratados exclusivamente mediante tiroidectomía “casi total”, que no habían recibido TAB<sup>131</sup>I debido al carácter unifocal y a la ausencia de metástasis ganglionares, concluyen que la gammagrafía de cuerpo entero con <sup>131</sup>I es un procedimiento inútil, puesto que sólo detecta el tejido remanente tiroideo, que los valores de Tg tras TSHhr dependen de que haya pequeños remanentes tiroideos normales y que la principal prueba en este subgrupo de casos de MPT es la ecografía del cuello. Las concentraciones de Tg tras estímulo con TSHhr eran positivas (> 1 ng/ml) en el 43,8% de los pacientes; la ecografía detectó metástasis ganglionares en 3 de los 80 casos al cabo de un seguimiento medio de sólo 32 meses<sup>42</sup>.

Obviamente, los resultados se refieren a un subgrupo de pacientes de “bajo riesgo”, por lo que no son ex-

trapolables a los de “alto riesgo”. Además, la ecografía tiroidea es un procedimiento con grandes limitaciones en el diagnóstico de las adenopatías. Así, en un estudio se observó que sólo un 39% de las metástasis laterocervicales confirmadas histológicamente eran detectadas en el preoperatorio mediante ecografía; de otra manera, en un 61% de los pacientes con metástasis comprobadas en histología, la ecografía no detecta metástasis en el preoperatorio<sup>43</sup>. Las tasas de sensibilidad y de especificidad de la ecografía para detectar metástasis ganglionares laterocervicales eran de un 27,2 y 96,5%, respectivamente<sup>44</sup>. Para la detección de las metástasis ganglionares en el compartimento central del cuello, la ecografía es una técnica insensible<sup>35</sup>. Por otra parte, la biopsia aspirativa guiada por ecografía ha sido considerada como una técnica de gran utilidad en el diagnóstico preoperatorio de los MPT no sólo para revelar su existencia, sino también para identificar los cánceres más agresivos<sup>15</sup>. No obstante, en esa serie, la tasa de malignidad histológica en nódulos de menos de 10 mm de diámetro, con sospecha ecográfica de malignidad, era de sólo el 7,09%<sup>15</sup>. Además, los nódulos de menos de 5 mm plantean problemas para la obtención de material suficiente para su diagnóstico correcto<sup>45</sup>.

## PRONÓSTICO

El pronóstico general es excelente, con tasas de mortalidad relacionada con la enfermedad del 0,2, el 0,2 y el 1,3% a los 10, 20 y 30 años, respectivamente, después de la cirugía, en la serie con el seguimiento más prolongado de las publicadas hasta ahora<sup>19</sup>. En otras series, la tasa de supervivencia a los 20 años es del 97,5%<sup>18</sup>. Sin embargo, es una afección con unas significativas tasas de recidiva y, eventualmente, en unos pocos casos es capaz de producir metástasis a distancia. Las recidivas acaecen predominantemente en ganglios laterocervicales y en un variable porcentaje de pacientes, que oscila entre un 1,7 y un 16,7%<sup>5,19,21,23,34</sup>.

Los factores que empeoran el pronóstico en términos de recidiva se presentan en la tabla 2. No obstante,

**TABLA 2. Factores que aumentan el riesgo de recidiva local, ganglionar o a distancia en pacientes con microcarcinoma papilar tiroideo**

Descubrimiento no incidental (diagnosticados en el preoperatorio, por adenopatías o por biopsia guiada con ecografía) <sup>15,20</sup>
Invasión de la cápsula ganglionar <sup>23,34</sup>
Multicentricidad <sup>5,20,21</sup>
Adenopatías palpables en el preoperatorio <sup>5,19,20,23,27</sup>
Enfermedad de Graves <sup>20</sup>
Formas familiares <sup>33</sup>
Extensión de la cirugía inicial <sup>21</sup>
Omisión del tratamiento ablativo posquirúrgico con <sup>131</sup> I <sup>5</sup>
Bordes mal definidos en la ecografía del tumor <sup>28</sup>
Edad ≥ 45 años <sup>20</sup>

es preciso señalar que algunas de las características clínicas incluidas en la tabla 2 no han sido corroboradas en otras series. Por ejemplo, en la serie de Yamashita et al<sup>34</sup>, la enfermedad de Graves tenía un efecto protector contra las recidivas. La presencia de MPT familiares tampoco significaba una mayor tasa de recidivas en varias series<sup>20,23</sup>. No se ha observado que el tamaño del tumor, dentro de las características de definición del MPT, influya en las tasas de recidiva<sup>20,23</sup>.

## RECOMENDACIONES: DOCUMENTOS DE CONSENSO Y DIRECTRICES

Las líneas directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado tiroideo, respaldadas por la SEEN<sup>30</sup>, recomiendan lobectomía e istmectomía tiroidea para el carcinoma papilar de “bajo riesgo”: diámetro menor de 1 cm, de localización monotópica o monofocal, sin adenopatías regionales, sin extensión microscópica ni macroscópica, con propiedades histológicas de bien diferenciado, y no correspondiente a formas agresivas. En el resto de tumores de riesgo moderado y alto o en los de “bajo riesgo” que se reclasifica tras la cirugía incompleta inicial, recomiendan la tiroidectomía total o “casi total”. Respecto a la cirugía ganglionar, recomiendan disección ganglionar del compartimento central y laterocervical en los pacientes de riesgo alto o moderado. Recomiendan TAb<sup>131</sup>I en casos de carcinoma papilar tiroideo de riesgo alto o moderado cuando se haya detectado restos locales en una gammagrafía diagnóstica con <sup>131</sup>I, en dosis de 2 a 4 mCi, a realizar a las 4 u 8 semanas del tratamiento quirúrgico. En cuanto al seguimiento de los casos de “bajo riesgo”, a pesar de que sólo recomiendan lobectomía, aconsejan realizar ecografía evolutiva más Tg cada 12 meses. En casos de alto riesgo, tras tiroidectomía total en uno o dos tiempos, seguida de TAb<sup>131</sup>I, recomiendan seguir la evolución mediante las determinaciones de Tg tras retirar el tratamiento con levotiroxina o TSHhr<sup>30</sup>.

Los AACE/ACE/AES (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/American Association of Endocrine Surgeons) establecen en su líneas directrices que la lobectomía unilateral es un procedimiento definitivo apropiado para carcinomas papilares de menos de 1 cm de diámetro que no se extienden más allá de la cápsula tiroidea y que no metastatizan ni son angioinvasivos. Recomiendan tiroidectomía total o casi total en pacientes de “alto riesgo” (con edad superior a 45 años y metástasis a distancia, invasión vascular o capsular, adenopatías, bilateralidad o características histológicas agresivas). Recomiendan la extirpación mediante disección radical modificada de las adenopatías detectables en el preoperatorio o el peroperatorio en el compartimento lateral y del compartimento central del cuello<sup>46</sup>. Los AACE/ACE/AES no fijan una posición clara respecto al tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I. Es nuestra impresión que tampoco establecen criterios claros y específicos para

los microcarcinomas papilares tiroideos en cuanto a cirugía de adenopatías, ni siquiera la extensión de la tiroidectomía; por ejemplo, en casos de multicentricidad o de descubrimiento verdaderamente incidental.

No refieren tampoco criterios específicos para el seguimiento postoperatorio de los pacientes con MPT y resulta difícil entrever por qué procedimientos se puede diagnosticar precozmente las recidivas en pacientes tratados con una simple lobectomía. Por otra parte, en un paciente sometido a lobectomía aislada por enfermedad aparentemente unifocal, se corre el riesgo de pasar por alto la multifocalidad en el lóbulo contralateral. Así, en una serie de 541 pacientes tratados con tiroidectomía subtotal, la distribución de la multicentricidad afectaba a un lóbulo en el 3,1%, a un lóbulo e istmo en el 1% y a ambos lóbulos en el 7,2%<sup>18</sup>. Como se ha señalado anteriormente, se han detectado uno o más focos de carcinoma papilar en el lóbulo intervenido en un segundo tiempo en un 56% de casos<sup>32</sup>.

La British Thyroid Association<sup>47</sup> recomienda simplemente lobectomía aislada y tratamiento supresor de la TSH en casos sin adenopatías ni metástasis ni invasión extracapsular, es decir en estadio T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>. Cuando existan antecedentes de irradiación cervical o adenopatías laterocervicales palpables, recomienda tiroidectomía total y disección selectiva del cuello. No especifican criterios para las situaciones que conllevan un mayor riesgo de recidiva ni tampoco establecen recomendaciones para el seguimiento postoperatorio específico del MPT.

Las líneas directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>16</sup> recomiendan tiroidectomía total en los carcinomas papilares con hallazgos positivos en la citología aspirativa preoperatoria cuando esté presente una cualquiera de las siguientes características: edad inferior a 15 o superior a 45 años, historia de radiación, metástasis a distancia conocidas, enfermedad bilateral, extensión extratiroidea, metástasis en ganglios cervicales e historia familiar de carcinoma papilar. Se abre la alternativa de realizar tiroidectomía total o lobectomía cuando estén presentes todas las siguientes características: edad entre 15 y 45 años, sin historia de radiación, sin metástasis a distancia, sin metástasis ganglionares cervicales, sin invasión vascular, sin extensión extratiroidea y sin historia familiar de cáncer tiroideo. Recomiendan completar la tiroidectomía, en caso de que se hubiera realizado sólo lobectomía e istmectomía, cuando haya variantes histológicas agresivas, enfermedad multifocal o metástasis ganglionares. Cuando se descubra el carcinoma incidentalmente, es decir tras realizar una lobectomía por enfermedad tiroidea benigna, la NCCN recomienda completar la tiroidectomía si hay invasión extratiroidea o márgenes histológicos positivos o variantes agresivas, enfermedad multifocal, sospecha de adenopatías o de lesión contralateral, evaluada mediante ecografía. No recomiendan completar la lobectomía en casos de márgenes histológicos negativos, ausencia de lesión contralateral, carcinoma de menos de 1 cm y

ausencia de adenopatías, tras evaluación con ecografía. Para el seguimiento recomiendan determinaciones de Tg y anticuerpos antitiroglobulina, sin tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I, cuando las concentraciones de Tg en ausencia de tratamiento sean indetectables y la gammagrafía a las 4 o 6 semanas de tiroidectomía sea negativa. Recomiendan tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I cuando haya captación en el lecho tiroideo en la gammagrafía tras cirugía o lesiones metastásicas captantes de <sup>131</sup>I en la gammagrafía diagnóstica. Las directrices de la NCCN<sup>16</sup> son las únicas que se ha realizado con base en la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hedinger C, Williams ED, Sobón LH. Histological typing of thyroid tumours. 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization. New York: Springer-Verlag; 1988. p. 9-11.
- Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:423-38.
- Allo MD, Christianson W, Koivunen D. Not all "occult" papillary carcinomas are "minimal". *Surgery.* 1988;104:971-6.
- Corrales JJ. Carcinoma de tiroides. Aspectos clínicos. En: Corrales JJ, editor. Madrid: Consultores Editoriales, Junta de Castilla y León; 1987.
- Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31-40.
- Dietlein M, Luyken WA, Schicha H, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, et al. Incidental multifocal papillary microcarcinoma of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl Med Commun.* 2005;26:3-8.
- Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Contr.* 2003;14:13-7.
- Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3710-2.
- Corrales JJ. Enfermedades del tiroides. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. Medicina Interna. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 2452-80.
- Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:588-93.
- Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med.* 2005;352:2376-8.
- Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;352:2406-12.
- Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology.* 2005;68:87-96.
- Sedliarou I, Saenko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, et al. The BRAF1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int J Oncol.* 2004;25:1729-35.
- Barbaro D, Simi U, Meucci G, Lapi P, Orsini P, Pasquini C. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers. Are they different diseases? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:577-81.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2005 [citado 22 Dic 2005]. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thyroid](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid)
- Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg.* 2005;140:940-5.
- Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long term follow-up of 867 patients. *Arch Surg.* 1996;131:187-91.
- Hay ID, Grant CS, Van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery.* 1992;112:1139-47.
- Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behaviour and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-20.
- Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy institute experience. *Cancer.* 1998;83:553-9.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today.* 2006;36:12-8.
- Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003;237:399-407.
- Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, et al. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:1104-06.
- Renshaw AA. Papillary carcinoma of the thyroid < 1.0 cm. Rarely incidental or occult any more. *Cancer.* 2005;105:217-9.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:21-8.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg.* 2004;28:1115-21.
- Ito Y, Kobayashi K, Tomoda C, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg.* 2005;29:1007-12.
- Ito Y, Uruno R, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003;13:381-8.
- Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52 Supl 1:23-31.
- Mazzaferrri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
- Kupferman ME, Mandel SJ, DiDonato L, Wolf P, Weber RS. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2002;112:1209-12.
- Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet.* 1999;353:637-9.

34. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Yamashita H, Uchino S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*. 1999;86:842-9.
35. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2006;30:1-9.
36. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:159-64.
37. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun*. 2004;25:547-52.
38. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1666-73.
39. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation is an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2002;12:989-96.
40. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic (<sup>131</sup>I) scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1486-9.
41. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofski L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
42. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of rhTSH-stimulated thyroglobulin levels, <sup>131</sup>I whole body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:60-3.
43. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004;28:498-501.
44. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2005;29:917-20.
45. Ogawa Y, Kato Y, Ikeda K, Aya M, Ogisawa K, Kitani K, et al. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: an assessment of its diagnostic potential and pitfalls. *Surg Today*. 2001;31:97-101.
46. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrin Pract*. 2001;7:203-20.
47. Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults. *Nucl Med Commun*. 2004;25:897-900.