

TRABAJO ORIGINAL

Características clínicas, histopatológicas y factores pronósticos del microcarcinoma tiroideo: estudio retrospectivo multicéntrico

Clinical, Hystopathologic Caracteristics and Prognostic Factors of Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Multicenter Study

Orlandi AM*, Gauna A**, Frascaroli G*, Russo Picasso F***, Castro Jozami L#, Martínez MP##

*Hospital T. Álvarez, **Hospital Ramos Mejía, ***Hospital Italiano, #Hospital Británico, ##Hospital Alemán y Miembros del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo: Abalovich M, Alcaraz G, Brenta G, Cabezón C, Calabrese MC, Califano I, Cavallo A, Corino M, Deutsch S, Faure E, Fassi J, Gutiérrez S, Illera V, Iorcansky S, Jaeger M, Kiejzik M, Lowenstein A, Pitoia F, Puscar A, Sartorio G, Schnitman M, Sklate R, Silva Croome M, Storani ME, Vázquez A, Zunino A

RESUMEN

Introducción: El microcarcinoma diferenciado de tiroides (MCDT) es definido por la OMS, como un tumor ≤ 10 mm en su diámetro mayor. Estos tumores son casi exclusivamente de estirpe papilar, representando el 30 % de todos los carcinomas papilares. La historia natural del MCDT es poco conocida y existe una controversia sobre cuál es la óptima forma de abordaje.

Objetivos: 1) Analizar retrospectivamente las características del MCDT; 2) Evaluar factores de riesgo de persistencia/recurrencia en una cohorte retrospectiva seguida en la C.A.B.A.

Materiales y Métodos: Se recolectaron los datos de 187 pacientes en un estudio retrospectivo multicéntrico y se analizaron las características clínicas, histopatológicas, bioquímicas y distintos factores pronósticos del MCDT.

Resultados: El 82,8 % eran mujeres, con una $X \pm DS$ de edad de 48 ± 13 años. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 38 meses (r: 1-120). El 97 % de los tumores eran de estirpe papilar. En el 29,4 % de los pacientes el hallazgo fue incidental, de los cuales el 57 % se operó por el tamaño del bocio. El 81 % de los pacientes fue sometido a una tiroidectomía total, mientras que el 91,4 % recibió ablación posquirúrgica con radioyodo. Los 174 pacientes que fueron seguidos por más de 12 meses, con una $X \pm DS$ de $49 \pm 36,9$ meses, fueron incluidos en el análisis de sobrevida. El 84 % estaban libres de enfermedad (LE) al final del seguimiento. De los factores de persistencia/recurrencia analizados, la Tg preablativa > 20 ng/ml resultó un predictor independiente. Al realizar el análisis de regresión de Cox para el evento LE, se demostró que tanto la edad < 45 años, el tamaño tumoral $> 0,5$ cm y la Tg preablativa > 20 ng/ml se relacionaron significativamente con un mayor tiempo para alcanzar un estado LE ($p = 0,010, 0,017$ y $0,011$ respectivamente).

Conclusión: El 84 % de los pacientes se encontró libre de enfermedad al final del seguimiento, avalando el buen pronóstico de esta patología. La edad < 45 años, el tamaño tumoral $> 0,5$ cm y la Tg preablativa > 20 ng/ml se relacionaron con un mayor tiempo para alcanzar un estado LE. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:129-136, 2015**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Microcarcinoma diferenciado de tiroides, características clínicas, factores pronósticos, cohorte retrospectiva, estudio multicéntrico

ABSTRACT

Introduction: Differentiated thyroid microcarcinoma (MCDT) has been defined as a differentiated thyroid cancer measuring 10 mm or less. The majority of these tumors are papillary thyroid carcinomas and comprise 30 % of all papillary thyroid carcinomas. Little is known of its natural history and there is an ongoing controversy in the field regarding its optimum management.

Objectives: 1) To describe the characteristics of MCDT 2) To assess risk factors for persistence and/or recurrence of disease in a retrospective cohort of patients followed up at several health centers of the City of Buenos Aires (CABA).

Patients and Methods: The medical records of 187 patients with MCDT operated on between January 1st, 2000 and December 31st, 2009 at several centers of CABA were retrospectively reviewed, and clinical, histopathological, biochemical characteristics and risk factors were assessed.

Results: Most of the patients were female (82.8 %) and their mean age was 48 ± 13 (X \pm SD) years. Median follow up was 38 months (range: 1 to 120 months), and 97 % of tumors were papillary thyroid cancers. Incidentalomas accounted for 29.4 % of tumors, mostly found during a surgical procedure undergone for the size of the goitre. Over 81 % of patients underwent a total thyroidectomy, while 91.4 % received radioactive iodine ablation. Patients with a follow-up longer than 12 months after surgery were analyzed longitudinally to assess prognostic factors of disease outcome (174 patients). After a mean follow-up of 49 ± 36.9 months, 146 (84 %) patients had no evidence of disease. Only postoperative, preablation Tg levels > 20 ng/ml were identified as an independent adverse prognostic factor in the multivariate analyses. In addition, age < 45 ys. ($p < 0.01$), tumor size > 0.5 cm ($p < 0.017$), and preablation Tg levels > 20 ng/ml ($p < 0.011$) were independent prognostic factors of a longer time to disease remission in the longitudinal analyses.

Conclusion: Differentiated thyroid microcarcinoma has an excellent prognosis in our local practice, with 84 % disease remission at long-term follow-up. Age at diagnosis, tumor size and preablation Tg levels were independent prognostic factors of time to disease remission. **Rev Argent Endocrinol Metab 52:129-136, 2015**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: Differentiated thyroid microcarcinoma, clinical characteristics, prognostic factors, retrospective cohort, multicenter study

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha demostrado un incremento de la incidencia de los carcinomas papilares de tiroides de menos de 2 cm⁽¹⁻³⁾, probablemente debido a la mejor eficacia diagnóstica y al aumento de la pesquisa de patología tiroidea en la población general. Dado que la tasa de mortalidad no ha aumentado en forma proporcional, se plantea la utilización de herramientas diagnósticas, terapéuticas y de seguimiento menos agresivas y costosas, pero que sean más acordes al excelente pronóstico de estos tumores.

El microcarcinoma diferenciado de tiroides (MCDT) es definido por la OMS, como un tumor ≤ 10 mm en su diámetro mayor. Estos tumores son casi exclusivamente de estirpe papilar, representando aproximadamente el 30 % de todos los carcinomas papilares. En la mayoría de los casos su diagnóstico es incidental. El hallazgo de MCDT en material histopatológico de piezas quirúrgicas procedentes de patología tiroidea benigna, representa aproximadamente el 30 %. Su asociación más frecuente es referida con el bocio multinodular,

seguido por el adenoma folicular, y menos frecuentemente, con la tiroiditis crónica y la hiperplasia nodular. Por otra parte, su prevalencia en piezas de autopsias varía entre 3-40 % según datos provenientes de diferentes países^(4,5).

La historia natural del MCDT es poco conocida. Si bien la mayoría de estos tumores se caracteriza por un comportamiento biológico poco agresivo con excelente pronóstico, también han sido descriptos casos con compromiso metastásico a distancia y óbito. Dicha variabilidad en la evolución genera controversias en cuanto al abordaje terapéutico. La conducta habitual de tiroidectomía total seguida de radioyodo con el fin de reducir la posible recurrencia o persistencia de la enfermedad, contrasta con las actuales recomendaciones de procedimientos menos invasivos^(6,7). Por tal motivo, diferentes estudios han tratado de identificar aquellos factores que podrían predecir su comportamiento. El hallazgo incidental de MCDT en patología benigna, la presencia unilateral y la unifocalidad, indicarían un excelente pronóstico. Contrariamente, la invasión capsular y/o vascular, la presencia de adenopatías y/o metástasis (MTS) a distancia,

reflejarían una mayor agresividad, con un mayor riesgo de recidiva o persistencia de enfermedad, justificando por lo tanto, una mayor rigurosidad en el tratamiento y seguimiento⁽⁸⁾.

Por tal motivo, nos propusimos: 1) Analizar retrospectivamente las características del MCDT en nuestro medio; 2) Evaluar factores de riesgo de persistencia/recurrencia en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron los datos de 187 pacientes en un estudio retrospectivo multicéntrico de 10 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre los que se encontraban: Hospital Alemán, Hospital Álvarez, Hospital de Clínicas José de San Martín, Hospital Churrucá, Hospital Fernández, Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Dr. C. Milstein, Hospital Ramos Mejía, Instituto de Oncología A. H. Roffo y Hospital Tornú.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de MCDT en un periodo comprendido entre el 1° de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009 inclusive. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de carcinoma medular, linfoma, carcinoma indiferenciado y MTS de otros carcinomas en la glándula tiroides.

Se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, forma de presentación del tumor (incidental o diagnóstico prequirúrgico), tamaño tumoral, variante histológica, multifocalidad, extensión de la cirugía, vaciamiento ganglionar, presencia al momento del diagnóstico de MTS locorregionales y/o a distancia, tiroglobulina (Tg) preablativa y dosis ablativa / terapéutica de radioyodo.

Para el análisis de la evaluación a tiempo final se consideró el tiempo de seguimiento en meses y el estado final de enfermedad [libre de enfermedad (LE) o con enfermedad persistente/recurrente (PE)]. En los pacientes radioablacionados se consideró LE a tiempo final cuando la Tg bajo TSH estimulada era < 2 ng/ml con anticuerpos anti-tiroglobulina ultrasensibles (aTg US) negativos, con centellograma diagnóstico con Iodo¹³¹ (I¹³¹) y ecografía de cuello negativos. En los pacientes no radioablacionados se consideró LE a tiempo final cuando la Tg bajo inhibición era < 1 ng/ml, con aTg US negativos y ecografía de cuello negativa. Se consideró PE cuando cualquiera de los métodos de imágenes era positivo y/o cuando la Tg bajo inhibición era > 1 ng/ml.

Análisis estadístico:

Los datos fueron resumidos mediante estadística descriptiva (media \pm desvío estándar, o mediana y rangos para variables cuantitativas, y frecuencias para nominales). Las comparaciones de variables entre grupos fueron analizadas con la prueba de t de Student, de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. El análisis de los factores pronósticos asociados a un estado LE al final del seguimiento fueron realizados con una prueba de regresión logística multivariada.

Se construyeron curvas de supervivencia para el evento "libre de enfermedad" por el método de Kaplan Meier, para lo cual se excluyeron pacientes sin datos de seguimiento postoperatorio (n=13). La correlación del tiempo transcurrido hasta el estado LE entre los diferentes subgrupos se realizó mediante el Log-rank test. Se realizó un análisis multivariado en un modelo de regresión de Cox, considerando el tiempo transcurrido al estado LE como variable dependiente.

Se consideró $p < 0,05$ como un valor significativo. Para el procesamiento se utilizó STATA 9.1 StataCorp Texas, USA.

RESULTADOS

● Características del MCDT en nuestro medio:

Se estudiaron 187 pacientes, 155 mujeres (82,8 %), con una $X \pm DS$ de edad de 48 ± 13 años (r: 20-87). En la Tabla I se resumen las características de la población. La mediana de tiempo de seguimiento de la población incluida en el análisis descriptivo fue de 38 meses (r: 1-120).

En los MCDT de diagnóstico incidental (n=55), los motivos que llevaron a los pacientes a la cirugía fueron: tamaño (57 %), Punción Aspiración con Aguja Fina no diagnóstica (17 %), cirugía no tiroidea (16 %), síntomas compresivos (7 %) y motivos estéticos o deseo del paciente (3 %).

En los MCDT no incidentales, se llegó al diagnóstico por un nódulo palpable en 56 pacientes (44,4 %), por un nódulo ecográfico en 55 (43,7 %), adenopatías en 12 (9,5 %) y MTS a distancia en 1 (0,8 %).

Se registraron complicaciones posquirúrgicas en 49/183 (26,8 %); entre ellas se incluyen 4 casos de hipoparatiroidismo definitivo y 1 de parálisis recurrencial.

Las variantes histológicas del carcinoma papilar halladas fueron: clásico 79,6 %, folicular 8,3 %, esclerosante 6,6 %, células altas 3,3 % y oncótico 2,2 %.

TABLA I. Características clínicas, bioquímicas y anatomopatológicas de los pacientes con MCDT

	n/total (%)
Antecedentes familiares de carcinoma diferenciado de tiroides	15/107 (8)
Pacientes Eutiroides	108/130 (83)
TSH (X ± DS mU/L)	1,91 ± 1,71
Anticuerpos TPO +	22/67 (32)
Anticuerpos Tg +	9/38 (23,6)
Incidentales	55/187 (29,4)
Tamaño (X± DS mm)	6,5 ± 2,5
Histología Papilares/Foliculares	181/6 (97/3)
Multifocalidad	45/187 (25,7)
Bilateralidad	30/187 (16)
Invasión capsular	26/187 (13,9)
N1	29/187 (15)
M1	1/187 (0,54)
Tiroidectomía total	151/187 (81)
Tiroidectomía subtotal/otros	36/187 (19)
Vaciamiento ganglionar	48 /174 (26,9)
Dosis ablativa	171/187 (91,4)
Tratamiento supresivo	169/187 (91,8)
Tg preablación ≤ 20 ng/ml	136/148 (91,4)
Pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento	146/187 (84)

La distribución de los valores de Tg preablación se muestran en la Tabla II.

De los 171 pacientes que recibieron una dosis ablativa con radioyodo, 131 (76,6 %) recibieron una dosis única. La dosis acumulada de I¹³¹ al final del seguimiento en el 60 % de los pacientes fue de 100 mCi. Veinticinco por ciento recibieron 101-200 mCi, 11 % de 201-500 mCi, y 2 % de 501-1000 mCi. El 1 % recibió < 100 mCi.

Luego de la cirugía, 174 pacientes fueron seguidos por más de 12 meses, con una X ± DS de 49 ± 36,9 meses y una mediana de 47 meses (r: 12 a 120).

Al final del seguimiento, 146/174 (84 %) estaban LE, mientras que 28/174 (16 %) presentaban PE.

● Factores de riesgo de persistencia/recurrencia del MCDT en nuestra población:

El análisis bivariado comparó las características de los pacientes LE vs. PE en relación a diversos factores pronósticos. Solo se encontraron diferencias significativas en la edad, el hallazgo incidental, MTS al diagnóstico, la Tg preablación y el tiempo de seguimiento de los pacientes. La presentación incidental de la enfermedad se asoció significativamente a un estado LE. (Tabla III).

TABLA II. Valores de Tg preablación (148/187)

	n (%)
< 2 ng/mL	82 (55 %)
2,1-10 ng/mL	45 (30,4 %)
10,1-20 ng/mL	9 (6 %)
> 20 ng/mL	12 (8,6 %)

De todos estos factores solamente la Tg preablación > 20 ng/ml resultó un predictor independiente de PE en el análisis de regresión logística (Tabla IV).

Al realizar el análisis de regresión de Cox para el evento LE, se demostró que tanto la edad < de 45 años, el tamaño tumoral > a 0,5 cm y la Tg preablación > a 20 ng/ml se relacionaron significativamente con un mayor tiempo para alcanzar un estado LE (p= 0,010, 0,017 y 0,011 respectivamente), como se puede observar en los gráficos 1, 2 y 3.

Dada la diferente evolución observada en los pacientes < de 45 años, se analizaron sus características diferenciales (Tabla V). Solo la presentación incidental fue significativamente menos frecuente en este grupo etario.

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha evidenciado un aumento de la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides⁽⁹⁾, principalmente a expensas de tumores de menos de 1 cm, en los cuales no se ha visto afectada la mortalidad^(10,11). Esto plantea la necesidad de optimizar el uso de recursos diagnósticos y terapéuticos según el pronóstico de estos tumores.

Este trabajo analiza retrospectivamente las características clínicas y la evolución de una cohorte multicéntrica de pacientes con diagnóstico histológico de MCDT, seguidos en varios centros asistenciales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

De las características clínicas y de presentación analizadas en esta serie, la presencia de MTS ganglionares (15 %), resultó ser más baja que la comunicada por otros autores. Experiencias nacionales⁽¹²⁾ e internacionales^(13,14,15) han comunicado MTS ganglionares entre 24 y 43 %. Esta diferencia podría reflejar distintas actitudes frente a la disección ganglionar profiláctica entre dichos centros. En nuestra serie, el 38,5 % de los pacientes fueron sometidos a una disección ganglionar, mientras

TABLA III. Características de pacientes con enfermedad persistente/recurrente vs. Libres de enfermedad

	Libre de enfermedad 146 (84 %)	Con enfermedad 28 (16 %)	p
Sexo femenino	121 (83 %)	22 (79 %)	NS
Joven (< 45 años)	58 (40 %)	18 (64 %)	0,01
Incidental	47 (32 %)	3 (11 %)	0,02
Tiroidectomía total	121 (83 %)	22 (78 %)	NS
Vaciamiento Ganglionar	34 (23 %)	10 (35 %)	NS
Tamaño < 0,5 cm	53 (36 %)	10 (37 %)	NS
Multicéntrico	39 (26 %)	4 (14 %)	NS
Papilar clásico	115 (79 %)	17 (63 %)	NS
MTS al diagnóstico	0 (0 %)	1 (3 %)	0,02
Tg preablativa			
1) 0,1-2 ng/ml	72 (59 %)	4 (25 %)	< 0,001
2) 2,1-10 ng/ml	39 (32 %)	3 (19 %)	
3) 10,1-20 ng/ml	6 (5 %)	3 (19 %)	
4) > 20 ng/ml	6 (5 %)	6 (35 %)	
Meses en seguimiento (X± DS)	52 ± 37	32 ± 30	< 0,01

TABLA IV. Análisis regresión logística para variables predictoras del estado final "Libre de Enfermedad"

LE	OR	IC 95 %	p
Incidental	5,03	0,59-43	0,59
Joven	0,37	0,10-1,3	0,10
Tg > 20 ng/dl	0,07	0,014-0,35	0,001

TABLA V. Características diferenciales de pacientes < y > de 45 años

	< 45 años (%) (n = 76)	> 45 años (%) (n = 98)	p
Incidental	15 (19,74)	35 (35,71)	0,021
Tiroidectomía total	58 (76)	85 (86)	0,075
MTS ganglionar	12 (15,7)	13 (13,2)	0,63
Ausencia de MTS distancia	76 (100)	97 (98)	0,37
Tg preablativa			
1) 0,1-2 ng/ml	25 (45,4)	51 (68)	0,22
2) 2,1-10 ng/ml	18 (32,8)	24 (28)	
3) 10,1-20 ng/ml	5 (9)	4 (5)	
4 > 20 ng/ml	7 (12,8)	5 (6)	

que en los centros previamente nombrados fue de 49,7 %⁽¹³⁾, 57 %⁽¹⁴⁾ y 94,2 % respectivamente¹⁵. Nuestros datos no permiten identificar cuántas de

las disecciones fueron profilácticas, pero en nuestro país la mayoría de los centros no realiza vaciamiento ganglionar profiláctico en microcarcinomas.

En nuestra serie, el hallazgo incidental se presentó en el 29,4 % de los pacientes, cuya indicación quirúrgica fue principalmente el tamaño del bocio. Diferentes autores comunican cifras dispares de microcarcinoma incidental, que van del 13 %⁽¹⁴⁾ hasta el 67 %⁽¹⁵⁾. Estas diferencias podrían explicarse por un reciente estudio epidemiológico belga, el cual ha asociado positivamente la tasa de incidencia global de cáncer de tiroides a la tasa de cirugía tiroidea por patología benigna⁽¹⁶⁾.

En relación a la evolución al final del seguimiento, el 84 % de nuestros pacientes se encontraba libre de enfermedad, confirmando el excelente pronóstico de estos tumores. Esta cifra es algo menor a la referida por algunos autores^(12,15). La diferencia no puede ser atribuida a una conducta terapéutica más conservadora, dado que en esta serie, el tratamiento fue comparativamente más agresivo. Consideramos que podría ser debido a los diferentes tiempos de seguimiento en los distintos trabajos ya que el tiempo promedio de aparición de recurrencias, es de alrededor de 2 años⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la identificación de factores de riesgo con importancia pronóstica, el análisis bivariado demostró que la edad menor de 45 años, la Tg preablativa mayor de 20 ng/ml y la presencia de

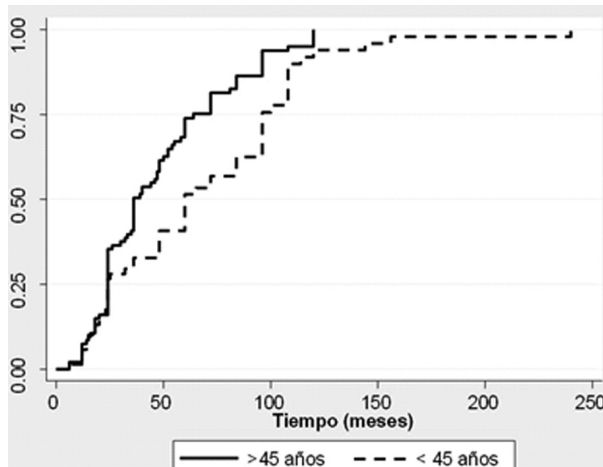


Gráfico I. Análisis de supervivencia según la Edad de los pacientes ($p = 0,010$)

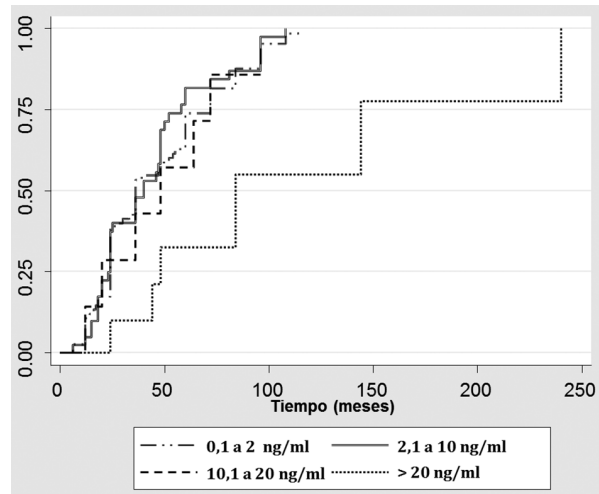


Gráfico III. Análisis de supervivencia según el valor de Tg preablación ($p = 0,011$)

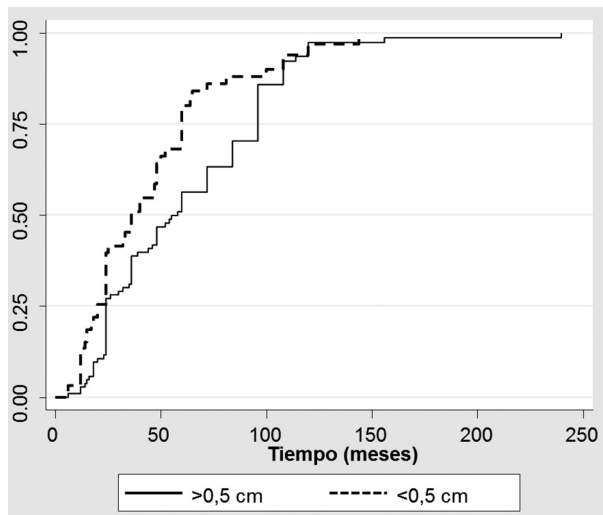


Gráfico II. Análisis de supervivencia según el tamaño tumor ($p = 0,017$)

MTS a distancia se asociaron a un peor pronóstico. En cambio, el hallazgo incidental estuvo asociado a una mayor probabilidad de encontrarse libre de enfermedad al final del seguimiento. En el análisis multivariado la Tg preablación mayor de 20 ng/ml fue el único factor pronóstico independiente para la persistencia/recurrencia de la enfermedad. Por otra parte, el análisis de Kaplan-Meier mostró que una edad mayor de 45 años, un tamaño menor de 5 mm y una Tg preablación menor de 20 ng/ml fueron predictores de un menor tiempo para alcanzar el estado libre de enfermedad. Estos resultados permiten inferir que una Tg preablación mayor de 20 ng/ml es indicadora de un pronóstico final menos favorable, y de una evolución más

tórpida en términos del tiempo en el que se logra la remisión. Cabezón y col.⁽¹⁸⁾ comunicaron que un valor de Tg mayor de 10 ng/ml se asociaba a un peor pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides. Esta diferencia en el valor de corte de Tg preablación puede deberse a diferencias en la población estudiada, diferentes tratamientos iniciales y diferentes rangos de estratificación de los valores de Tg.

En esta serie la presencia de adenopatías no se relacionó con la evolución, a diferencia de lo referido por otros autores. Consideramos que esto puede ser debido a la baja prevalencia de las mismas en la población analizada.

La edad es un tradicional parámetro de mejor pronóstico de mortalidad según TNM. En nuestro trabajo, no encontramos diferencias en el pronóstico, pero los pacientes menores de 45 años requirieron más tiempo para lograr el estado libre de enfermedad. Estos resultados son similares a los descritos por Ito y col.⁽¹⁹⁾ en el seguimiento a 10 años en 1235 pacientes con MCDT sin cirugía, demostrando mayor progresión de la enfermedad en cuanto a tamaño y aparición de nuevas MTS ganglionares en pacientes menores de 40 años (OR 2,5; IC 95 % 1,36-4,6), sin registrar MTS a distancia o muertes por MCDT. En coincidencia con Ito, Miyauchi y col. atribuyeron esto a un comportamiento diferencial de los microcarcinomas según la edad, con un genio más agresivo en los pacientes menores de 40 años⁽²⁰⁾. Estos datos son coincidentes con la experiencia de otros autores que evaluaron pacientes menores de 18 años, y

que concluyen que en ese grupo etario, el comportamiento tumoral es más agresivo^(21,22). Por su parte, Pedrazzini y col.⁽²³⁾ también identificaron la edad menor de 45 años como un factor predictor de recurrencia en microcarcinomas en una población que fue sometida a cirugía y ablación con radioyodo (OR 6.9; IC95 %1,59-29,9; p <0.002).

En resumen, podemos decir que el MCDT fue más frecuente en mujeres y en un tercio de la población correspondió a un hallazgo quirúrgico incidental. En los no incidentales más del 40 % tenía un nódulo palpable. En esta serie la mayoría de los pacientes fueron sometidos a tratamiento convencional (cirugía + radioablación con I¹³¹+ tratamiento supresivo).

En cuanto a los factores pronósticos, la edad menor de 45 años, el tamaño tumoral mayor a 0,5 cm y la Tg preablación mayor a 20 ng/ml se relacionaron significativamente con un mayor tiempo para alcanzar un estado libre de enfermedad. La Tg preablación mayor de 20 ng/dl resultó el único factor pronóstico independiente de peor evolución.

En coincidencia con lo reportado por otras series, el 84 % de los pacientes se encontró libre de enfermedad al final del seguimiento, avalando el buen pronóstico de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Davies LI, Welch HG.** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 JAMA. May 10; 295(18):2164-7, 2006
2. **Durante, G. Costante, S. Filetti.** Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for post-operative management. Endocrine Related Cancer 20:4, R141-R154, 2013
3. **Davies L, Welch HG** Current thyroid cancer trends in the United States, JAMA Otorhinolaryngol- Head and Neck Surgery 140(4):317-322, 2014
4. **Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM.** Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 56 (3): 531-581, 1985
5. **Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H.** Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. Cancer. 65(5):1173-1179, 1990
6. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 19:1167-1214, 2009
7. **Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, Vanelli A, Novelli JL, Mollerach A, Cabezón C, Fadel A, San Martín A, Figari M.** Consenso Intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab 51(2):85-118, 2014
8. **Pacini F.** Thyroid Microcarcinoma. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and metabolism. 26(4):421-429, 2012
9. **Chen AY, Jemal A, Ward EM** Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer. Aug 15;115(16):3801-7, 2009
10. **Davies L, Welch HG.** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 295:2164-2167, 2006
11. **Ercolano MA, Gauna A** Mortalidad por cáncer de tiroides en Argentina. Período 2005-2009 Rev Argent Endocrinol Metab 48 (sup):71, 2011
12. **Pitoia, F; Novelli, J.L.; Herrera, C.J.; Salvai, M.E.; Mana, D.L.; Ilera, V; Loto, M.G.; Roccatagliata, G.; Misiunas, A.L.; Niepomnische, H** Los microcarcinomas papilares tienen un pronóstico similar comparado con los tumores papilares entre 1 y 2 cm de diámetro: estudio de 331 casos. Rev Argent Endocrinol Metab 43 (sup):69, 2006
13. **Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V.** Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. Thyroid 19:707-716, 2009
14. **Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR.** Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery 144(6): 980-988, 2008
15. **Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lombroso JD, Parmentier C, Schlumberger M.** Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer 83(3):553-9, 1998
16. **Van den Bruel A, Francart J, Dubois C, Adam M, Vlayen J, De Schutter H, Stordeur S, Decallonne B.** Regional variation in thyroid cancer incidence in Belgium is associated with variation in thyroid imaging and thyroid disease management. J Clin Endocrinol Metab 98:4063-4071, 2013
17. **Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd.** Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? Thyroid 19(5):473-477, 2009
18. **Cabezón C, Löwenstein A, Orlandi A., Sartorio G., Sobrado P** y Miembros del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). Utilidad de la Tiroglobulina Sérica Preablación (Tg) como predictor de evolución en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab 46 (sup):49-52, 2009
19. **Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Misha A** Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarci-

- noma of the thyroid under observation. *Thyroid* Jan;24 (1):27-34, 2014
20. **Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A.** Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 60 (4), 415-421, 2013
 21. **Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M.** Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol M* 65:1088-94, 1987
 22. **Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L.** Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 38:669-675, 1997
 23. **Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini E.** Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol* 38(3):269-279, 2013