Características de presentación del microcarcinoma papilar del tiroides. Experiencia retrospectiva de los últimos 12 años

Carlos Fardella B¹, Marcela Jiménez M¹, Hernán González D², Augusto León R², Ignacio Goñi E², Francisco Cruz O³, Antonieta Solar G⁴, Javiera Torres M⁴, Lorena Mosso G¹, Gilberto González V¹, José Adolfo Rodríguez P¹, Claudia Campusano M¹, José Manuel López M¹, Eugenio Arteaga U¹.

Pathological characteristics of thyroid microcarcinoma. A review of 402 biopsies

Background: Thyroid microcarcinoma is a tumor of 10 mm or less, that should have a low risk of mortality. However, a subgroup of these carcinomas is as aggressive as bigger tumors. **Aim:** To describe the pathological presentation of these tumors, and compare them with larger tumors. **Material and methods:** All pathological samples of thyroid carcinoma that were obtained between 1992 and 2003, were studied. In all biopsies, the pathological type, tumor size, the focal or multifocal character, the presence of lymph node involvement and the presence of lymphocytic thyroiditis or thyroid hyperplasia, were recorded. **Results:** One hundred eighteen microcarcinomas and 284 larger tumors were studied. The mean age of patients with microcarcinoma and larger tumors was 42.7 ± 14 and 49.3 ± 16 years respectively ($p < 0.001$) and 83% were female, without gender differences between tumor types. Mean size of microcarcinomas was 8.6 mm and 116 (98%) were papillary carcinomas. Of these, 109 (94%) were well differentiated and seven (6%) were moderately differentiated. Thirty six (31%) were multifocal and in 10 (8.6%), there was lymph node involvement. The mean size of larger tumors was 23.8 mm and 241 (85%) were papillary carcinomas. Of these, 200 (83%) were well differentiated, and 41 (17%) were moderately differentiated. Eighty five (35%) were multifocal and in 44 (18%) there was lymph node involvement. The prevalence of thyroiditis and hyperplasia was significantly higher among microcarcinomas than in larger tumors (15 and 2.5%, respectively, $p < 0.001$, for the former; 32.4 and 1.7%, respectively, $p < 0.001$, for the latter). **Conclusions:** In this series, one third of microcarcinomas were multifocal and 10% had lymph node involvement. Therefore, the aggressiveness of these tumors is higher than what is reported in the literature and they should be treated with total thyroidectomy (Rev Méd Chile 2005; 133: 1305-10). **(Key Words:** Neoplasms, glandular and epithelial; Thyroid neoplasms; Thyroidectomy)

Recibido el 28 de enero, 2005. Aceptado el 30 de junio, 2005.

¹Departamento de Endocrinología, ²División de Cirugía - Sección Cirugía de Cabeza y Cuello y Departamentos de ³Radiología y ⁴Anatomía Patológica, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia a: Carlos Fardella B. Teléfono: 056-02-3543095. Fax: 056-02- 6385675. Santiago-Chile.
E-mail: cfardella@med.puc.cl

El cáncer tiroideo representa la patología neoplásica endocrina más frecuente (1% de todas las neoplasias), con una incidencia global en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU), de 5 casos por 100.000 habitantes por año. El microcarcinoma del tiroides (MCT), fue definido en 1992 por la OMS, como aquel tumor de ≤ 10 mm de diámetro. En EE.UU, el MCT tiene una incidencia de 1 por 100.000 habitantes por año, pero en estudios de autopsias la frecuencia aumenta a cifras variables entre 4 y 36%^{1,2}.

El MCT ha sido clásicamente considerado como un tumor de buen pronóstico, con una sobrevida de 97% a 20 años de seguimiento, con bajo riesgo de recurrencia local o metástasis a distancia³. Esto ha determinado que algunos grupos hayan propiciado efectuar solamente lobectomía o tiroidectomía total sin administración posterior de I¹³¹³. En los últimos años, sin embargo, se ha comunicado que el comportamiento del MCT tendría un curso más agresivo en 30% de los casos⁴.

En la actualidad, se han identificado como factores de riesgo de comportamiento más agresivo de los MCT la multifocalidad⁴, la presencia de linfonodos metastásicos^{5,6}, compromiso de la cápsula del linfonodo^{6,7} y la presencia de metástasis a distancia⁴. La variedad familiar del MCT también tendría un comportamiento más agresivo⁸. Estos factores de pronóstico adverso, si bien no determinan una mayor mortalidad, condicionarían una mayor morbilidad, determinada por la mayor frecuencia de recidiva local o regional y por los procedimientos quirúrgicos involucrados en su manejo.

El objetivo de este trabajo fue evaluar en forma retrospectiva, la experiencia en MCT papilares diagnosticados y tratados en los últimos 12 años, en el Departamento de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con el fin de cuantificar en el estudio anátomo-patológico algunos de los factores descritos como de mayor riesgo de agresividad. Además, nuestro interés fue comparar estos resultados con aquellos encontrados en tumores de mayor tamaño, con el fin de establecer si existen diferencias de presentación entre ambas entidades, que tradicionalmente se han descrito como diferentes en su comportamiento biológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Se realizó una revisión retrospectiva del archivo de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile de todos los casos operados de carcinoma tiroideo entre enero de 1992 y diciembre de 2003. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: portadores de microcarcinoma (MCT) a aquellos con tumores de ≤ 10 mm de diámetro, que constituyen el objetivo de este estudio, o de carcinomas >10 mm de diámetro mayor (no-microcarcinoma, no-MCT). El total de casos estudiados fue de 402, de los cuales 118 correspondieron a MCT y 284 a no-MCT. De éstos, 357 correspondieron a carcinomas papilares (116 MCT y 241 no-MCT). La distribución por edad y sexo de este subgrupo se muestra en la Tabla 1. Además, se consignó el año de diagnóstico del carcinoma papilar y se determinó la proporción de MCT vs no-MCT para cada año que incluyó el estudio.

Métodos. Todos los pacientes incluidos en esta serie habían sido sometidos a una tiroidectomía total y fueron analizados por los patólogos del mismo centro. Cada una de las piezas quirúrgicas fue procesada con cortes seriados y sistematizados; el estudio histológico se realizó de forma clásica en los tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, a partir de cortes histológicos de 5 micrones de espesor. Todas las preparaciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina.

En todos los informes se consignó el tipo histológico y su grado de diferenciación, considerando las siguientes variables: tamaño (en los casos de multifocalidad se consideró el de mayor tamaño), focalidad (uni o múltiple), presencia de linfonodos metastásicos, compromiso de la cápsula tiroidea, compromiso del borde quirúrgico y presencia de permeaciones vasculares. Además, se consignó la asociación con patología tiroidea benigna como hiperplasia folicular o tiroiditis autoinmune. No se obtuvo información del motivo de la cirugía, lo cual impide conocer si los casos de MCT fueron hallazgos de la cirugía o motivo de ella.

Dado que 98% de los MCT correspondió a carcinomas papilares, el análisis estadístico com-

Tabla 1. Características clínicas de 357 casos de carcinomas papilares, separados según el tamaño tumoral, operados en el periodo comprendido entre 1992 a 2003 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile

	MCT	No-MCT	p
Número de casos	116 (32%)	241 (68%)	
Edad promedio $\pm$ DS (años)	42,7 $\pm$ 14	49,3 $\pm$ 16	<0,001
Mujeres	101 (86,3%)	197 (81,7%)	0,264
Hombres	16 (13,7%)	44 (18,3%)	0,264
Tamaño promedio $\pm$ DS (mm)	8 $\pm$ 2,7	23,8 $\pm$ 11	<0,001

MCT = microcarcinoma papilar (≤ 10 mm), no-MCT = carcinoma papilar >10 mm.

FIGURA 1. Distribución anual de la frecuencia de carcinomas papilares del tiroides operados, en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre 1992 y 2003, separados por tamaño tumoral al diagnóstico.

MCT = microcarcinoma papilar (≤ 10 mm), no-MCT = carcinoma papilar >10 mm.

parativo entre ambos grupos (MCT y no-MCT) estuvo restringido sólo a esta variedad histológica. Para realizar las comparaciones se utilizó el test chi-cuadrado (χ^2), considerándose significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

De los 402 casos de pacientes con cáncer tiroideo operados en los 12 años de revisión, 118 eran MCT

(29%) y 241 no-MCT (71%). El número total de tiroidectomías por cáncer de tiroides ha seguido un ritmo ascendente en los 12 años de observación, con acentuación de la curva en los últimos 6 años. La proporción de MCT muestra un aumento aún más importante en los últimos años, incrementando de 17,6% en 1992 a 40% del total de los cánceres tiroideos en el año 2003 (Figura 1).

En los 118 casos de MCT, el tamaño promedio del tumor fue de $8 \pm 2,7$ mm (rango de 2-10 mm). La variedad histológica correspondió a carcinomas

papilares en 116 (98%), carcinoma folicular y medular en los 2 restantes. Del total de cánceres papilares, eran bien diferenciados 109/116 casos (94%) y moderadamente diferenciados 7 casos (6%). Los MCT fueron unifocales en 80 casos (69%) y multifocales en 36 casos (31%). Se demostró la presencia de linfonodos metastásicos en 10 casos (9%), compromiso de la cápsula tiroidea en 22 casos (19%), compromiso del borde quirúrgico en 12 casos (10%) y permeación vascular en 6 casos (5%). Se demostró la coexistencia de patología benigna del tiroides en 54 casos (47%), correspondiendo a hiperplasia folicular en 37 casos (32%) y tiroiditis linfocitaria en 17 casos (15%). No hubo metástasis a distancia en ninguno de los casos MCT estudiados al momento de la tiroidectomía.

En los 284 tumores no-MCT, el tamaño promedio del tumor fue de $23,8 \pm 11$ mm (rango de 11-60 mm). La variedad histológica correspondió a carcinoma papilar en 241 casos (85%), carcinomas foliculares en 31 casos (10,9%), carcinomas medulares 8 casos (2,8%) y anaplásicos 4 casos (1,4%). Del total de carcinomas papilares, eran bien diferenciados 200 (83%) y moderadamente diferenciados 41 (17%). Fueron unifocales 157 casos (65%) y multifocales en 84 casos (35%). Se demostró la presencia de linfonodos metastásicos al diagnóstico en 44 casos (18%), compromiso de la cápsula tiroidea en 122 casos (51%), del borde quirúrgico en 43 casos (17,8%) y permeación vascular en 23 casos (9,5%). Se demostró la coexistencia con patología benigna en 10 casos (4,2%), correspondiendo a hiperplasia folicular 4 casos (1,7%) y tiroiditis linfocitaria en 6 casos (2,5%).

La comparación entre ambos grupos demuestra que hubo diferencias significativas en el porcentaje de linfonodos metastásicos, compromiso de la cápsula tiroidea y borde quirúrgico, siendo mayor para los no-MCT. Los MCT tuvieron mayor asociación a patología tiroidea benigna.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que los MCT presentan una alta prevalencia entre los cánceres tiroideos diferenciados operados en nuestro centro asistencial a partir de 1999. Destaca

además, que pueden presentarse como una enfermedad con factores de pronóstico adverso (ej: multifocalidad, compromiso ganglionar y permeaciones vasculares), que pudieran aumentar su morbilidad.

En los últimos años, la proporción de pacientes con MCT operados en nuestro centro ha aumentado progresivamente alcanzando 40% del total de carcinomas tiroideos en el año 2003. Este aumento se explica, probablemente, por el creciente uso de la ecotomografía como método no invasivo de evaluación tiroidea, el uso frecuente de la punción con aguja fina como evaluación de la patología nodular tiroidea y probablemente el cambio de los criterios para indicar cirugía. En la actualidad existe consenso que el tamaño de un nódulo no tiene relación con el riesgo de malignidad. Se sabe que nódulos ≤ 10 mm tienen la misma probabilidad de ser malignos que nódulos de mayor tamaño^{9,10}. De esta forma, los criterios ecográficos sugerentes de malignidad, no se rigen por el tamaño del nódulo sino más bien por otras variables, como son la presencia de microcalcificaciones, margen nodular irregular, flujo vascular intralesional al doppler, hipoeogenicidad y la presencia de ganglios de aspecto patológico¹⁴.

Los MCT incorporados en este estudio correspondieron mayoritariamente a carcinomas papilares, los cuales presentaron un elevado porcentaje de multifocalidad, compromiso ganglionar metastásico y permeaciones vasculares. El elevado porcentaje de multifocalidad y compromiso local o regional justifica realizar una tiroidectomía total y en aquellos casos en que se detecte multifocalidad, compromiso ganglionar, invasión capsular o vascular, asociar terapia ablativa con radioyodo. Esta experiencia es semejante a la comunicada por otros autores, quienes señalan que debido a la alta proporción de pacientes con cáncer papilar multifocal, aun con tumores pequeños sería necesario realizar una tiroidectomía total, ya que existe el riesgo de dejar tejido tumoral en el lóbulo contralateral^{4-6,11}. También existe una mayor recurrencia tumoral cuando se realiza solo lobectomía¹², se aumenta el riesgo de crecimiento nodular benigno¹³ y se complica el seguimiento mediante el uso de tiroglobulina. Finalmente, aumenta la frecuencia de reoperaciones lo cual conlleva un aumento de las complicaciones. Sin

embargo, estos resultados difieren de comunicaciones más antiguas, como el trabajo de Hay et al, de la Clínica Mayo que incluyó a 535 pacientes con MCT concluyendo que se trataba de una enfermedad de comportamiento más benigno y que podría ser tratada adecuadamente sólo con lobectomía³. Estas diferencias entre las observaciones actuales y las pasadas no tienen una explicación clara y probablemente su origen es multifactorial.

Dado que la agresividad del cáncer papilar del tiroides parece no ser totalmente dependiente de su tamaño, ha surgido la necesidad de evaluar otros parámetros que puedan ayudar a conocer el comportamiento biológico y, por ende, la agresividad de este tumor en particular. En la actualidad, se han descrito factores de transcripción presentes en el tejido tumoral que pueden condicionar una mayor agresividad biológica, tales como factor de crecimiento endotelial (VEGF), la sobreexpresión de proteínas de adhesión celular como la cadherina y catenina; y la baja expresión de p53, entre otros¹⁴. La mayoría de ellos promueve la angiogénesis, favoreciendo la diseminación vascular del tumor¹⁵. Lantuejoul et al, demostraron que los tumores con un mayor número de metástasis ganglionares tenían una mayor expresión de VEGF¹⁴. Una situación semejante ha sido descrita para la catenina en pacientes con carcinomas diferenciados del tiroides que al sobreexpresar esta proteína aparecen con una mayor frecuencia de metástasis ganglionares¹⁶.

La alta frecuencia de patología benigna asociada a los carcinomas papilares del tiroides y en particular la tiroiditis linfocitaria en los MCT, pone una nota de cautela en el sentido que la concomitancia de

tiroiditis de Hashimoto y bocio nodular no es un argumento a favor de la benignidad de los nódulos y obliga a una biopsia por punción tal como en los nódulos no asociados a dicha patología inflamatoria¹⁷⁻¹⁹. Este hecho es relevante si consideramos que un tercio de los pacientes portadores de MCT pueden presentar un compromiso tumoral multifocal, con nódulos pequeños y mal delimitados que pueden simular la apariencia ecográfica de una tiroiditis linfocitaria²⁰. En estos casos, sugerimos no subvalorar la presencia de patología tiroidea micronodular y concordamos con la indicación de efectuar una biopsia guiada por ecografía, especialmente si existen elementos sospechosos de malignidad en la imagen ecográfica o crecimiento bajo tratamiento supresor con levotiroxina²¹.

En conclusión, este estudio muestra que 1/3 de los MCT presentan factores de pronóstico adverso en su estudio anátomo-patológico, cifra que, aunque es inferior a la de tumores de mayor tamaño, desafía la supuesta "benignidad" de su comportamiento, como había sido tradicionalmente descrita. Por otro lado, la alta frecuencia de multifocalidad de los MCT aconseja que ellos sean sometidos a tiroidectomía total. Además, la frecuente coexistencia de MCT con tiroiditis linfocitaria, hace necesario desechar el concepto que dicha patología autoinmune confiere un carácter de benignidad al nódulo en estudio. La detección tardía de los MCT podría significar que al momento del diagnóstico se encuentre un estadio más avanzado que, aunque no repercuta en la mortalidad global, puede incrementar la morbilidad debido a tratamientos quirúrgicos más extensos o a reintervenciones.

REFERENCIAS

1. BRAMLEY MD, HARRISON B. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *B J of Surg* 1996; 83: 1674-83.
2. SCHLUMBERGER MJ, FILETTI S, HAY ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. En *Williams Textbook of Endocrinology*, 10ª Edition. Editorial: W.B. Saunders Company, 2003; cap 13: 482-99.
3. HAY ID, GRANT CS, HEERDEN JA, GOELLNER JR, EBERSOLD JR, BERGSTRALH EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surg* 1992; 112: 1139-47.
4. CHOW S, STEPHEN C, CHAN JK, SIU-KIE AU, YAU S, LAU WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymph metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31-40.
5. 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.
6. WADA N, DUH QY, SUGINO K, IWASAKI H, KAMEYAMA K, MIMURA T ET AL. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Surg* 2003; 237: 399-407.

7. YAMASHITA H, NOGUCHI S, MURAKAMI N, TODA M, YAMASHITA H, UCHIO 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.
8. LUPOLI G, VITALE G, CARAGLIA M, FITTIPALDI MR, ABBRUZZESE A, TAGLIAFERRI P ET AL. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *The Lancet* 1999; 353: 637-9.
9. PAPINI E, GUGLIELMI R, BIANCHI A, CRESCENZI A, TACCOGNA S, NARDI F ET AL. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules; predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
10. ROSS DS. Nonpalpable thyroid nodules, managing an epidemic (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1938-9.
11. PEARCE E, BRAVERMAN L. Papillary Thyroid Microcarcinoma Outcomes and Implications for Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3710-12.
12. HAY I, THOMPSON G, GRANT C, BERGSTRAHL E, DVORAK C et al. Papillary Thyroid Carcinoma Managed at the Mayo Clinic during Six Decades (1940-1999): Temporal in Initial Therapy and long-term Outcome in 2444 Consecutively Treated Patients. *World J Surg* 2002; 168: 397-400.
13. MARCHESI M, BIFFONI M, FALOCI, BIANCARI F, CAMPANA FP. High rate recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 2002; 168: 397-400.
14. LANTUEJOL S, CONSTANTIN B, DRABKIN H, BRAMBILLA C, ROCHE J, BRAMBILLA E. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F, and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol* 2003; 200: 336-47.
15. BARDEN CB, SHISTER KW, ZHU B, GUTTER G, GREENBLATT DY, ZEIGER MA ET AL. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1792-800.
16. MATUSO S, MARTINS L, LEONI SG, AJAR D, RICARTE-FILHO JCM et al. Marcadores biológicos de tumores tiroidianos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 114-25.
17. DALEY ME, LINDSAY S, SKAHEN R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of the thyroid gland. *Arch Surg* 1995; 70: 291-7.
18. WOOLNER LB, MCCONALEY WM, BEAHR OH. Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 53-83.
19. HIRABYSHINI RN, LINDSAY S. The relation the thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 243-52.
20. LOH KC, GREENSPAN FS, DONG F, MILLER TR, YEO PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 458-63.
21. CAMPUSANO C, BELLO F, GONZÁLEZ R, LAM J, LIBERMAN C, MUNIZAGA F ET AL. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. *Rev Méd Chile* 2004, 132: 1249-55.