



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**PREVALENCIA Y COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE CARCINOMAS  
PAPILARES PEQUEÑOS DE TIROIDES EN PACIENTES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS QUE PRESENTA:  
**DR. RUY DAVID ARJONA VILICAÑA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN:  
**MEDICINA INTERNA**

ASESORES: DR ARMANDO FLORES REBOLLAR  
DRA. AURORA MARINA LOAEZA DEL CASTILLO

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe del departamento de enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero

Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Subdirector de servicios médicos.

Dr. Armando Flores Rebollar

Asesor de tesis.

Dra. Aurora Marina Loeza del Castillo

Asesora de tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS

Por todo.

A MIS ASESORES DE TESIS

Por ayudarme a descubrir otro aspecto de la medicina.

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por ayudarme a crecer y madurar.

A GRACIELA

Por apoyarme en todo momento.

A TI BEBE

Que estás por nacer.

AL H. SÍNODO.

## ÍNDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	10
JUSTIFICACIÓN	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	26
ANEXO	27
BIBLIOGRAFÍA	30

## INTRODUCCIÓN

El cáncer papilar de tiroides es el cáncer tiroideo diferenciado más frecuente e incluso el cáncer tiroideo con mayor prevalencia en la población (1). De entre estos, existe un grupo nada despreciable de cánceres papilares de tiroides, que miden menos de 1.5 cm de diámetro y que son considerados un grupo aparte debido al buen pronóstico que presentan estos tumores en general, y que se les conoce en su conjunto como cánceres papilares pequeños (CPP).

Aunque se sabe que en México, el cáncer de tiroides corresponde al 1.9% de las neoplasias anualmente, se desconoce la incidencia del cáncer papilar específicamente, y mucho menos la del grupo de los CPP (2).

La trascendencia del CPP de tiroides consiste en que se ha definido como un conjunto de cánceres de tiroides con muy buen pronóstico, y por esto, algunos grupos de endocrinólogos han incluso señalado, que no necesitan tratamiento específico, sino únicamente vigilancia (3).

En este trabajo se pretendió determinar el comportamiento de los CPP de tiroides en los pacientes de nuestro instituto, así como los factores que contribuyen a su recurrencia y la prevalencia de este grupo de cánceres papilares en nuestro instituto.

## ANTECEDENTES

### **Definición y epidemiología.**

Los cánceres de tiroides son un grupo diverso de desórdenes malignos que va desde aquellos derivados del epitelio folicular (papilar, folicular e indiferenciado o anaplásico), hasta aquellos no relacionados al epitelio (sarcomas, hemangioendotelioma y linfoma), pasando por el carcinoma medular que se deriva de las células parafoliculares (4).

De estos tipos de cánceres, los derivados del epitelio folicular, también llamados cánceres tiroideos diferenciados (CTD), son los más frecuentes, siendo el 80-90% de los cánceres tiroideos y de estos el carcinoma papilar es el CTD más común, con una relación aproximada de 1 a 5 en relación al cáncer folicular (1).

El carcinoma papilar de tiroides, se ha definido por la OMS, como “un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares, así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucléolo pequeño y pseudoinclusiones) (5).

La incidencia anual del cáncer tiroideo va de 0.5 a 10 casos por 100,000 en varias partes del mundo, constituyendo menos del 1% de los cánceres en el ser humano. En los Estados Unidos de América se calcula que existen 17,000 nuevos casos de cáncer tiroideo cada año y 1,300 muertes relacionadas (6). Sin embargo, se encuentra del 5.6 al 35.6% de las autopsias en adultos (7, 8). La edad promedio de diagnóstico es entre los 45 y los 50 años, y es 2 a 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres (6).

Según el registro histopatológico de neoplasias malignas, en el año 2001, se detectaron 1942 casos en México de cáncer de tiroides, de los cuales 1579 fueron en

mujeres. Los cánceres de tiroides fueron el 1.9% de las neoplasias malignas ese año. Estos tipos de cánceres produjeron 383 defunciones ese año, y aunque fue mayor el número de defunciones en mujeres, la proporción de muertes según el número de casos fue mayor en hombres (2). Estos datos sin embargo, no diferencian entre los distintos tipos histológicos de cánceres de tiroides.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) se ha estudiado la frecuencia de cáncer papilar de tiroides desde 1957 hasta 1992 (9). En este estudio se analizaron las indicaciones de cirugías de tiroides desde la década de los sesenta hasta la década de los noventa, tomando en cuenta únicamente los primeros tres años de cada década; se documentó que el cáncer ha ganado terreno como la indicación principal de cirugía de tiroides en este instituto, de los cuales el cáncer papilar constituye en la década de los noventa, el 82% de los cánceres operados en esta institución.

### **Fisiopatología**

Los factores que más se han relacionado con el cáncer tiroideo son: genéticos, dietéticos y radiación. También se han propuesto productos químicos y hormonales, sin embargo estos últimos tienen una correlación más bien dudosa.

La radiación externa al cuello durante la infancia se ha relacionado sobretodo, a un aumento del riesgo de cáncer papilar de tiroides. El riesgo está incrementado después de una dosis promedio tan baja con 10 cGy y el efecto carcinogénico es dosis dependiente, hasta llegar a dosis mayores a 1,500 cGy donde el riesgo disminuye, esto debido probablemente a la destrucción del tejido tiroideo. Es importante señalar que la exposición a la radiación después de los 15 a 20 años de edad no incrementa el riesgo (6).

Con respecto a la dieta se ha notado que en zonas con mayor consumo de yodo existe una proporción mayor de carcinomas papilares, mientras que en zonas deficitarias existe una proporción relativamente mayor de carcinomas foliculares (1, 10).

Por otra parte, se ha encontrado mayor frecuencia de CTD en síndromes familiares como la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Cowden. Asimismo se han encontrado por lo menos cinco oncogenes activadores y uno inhibidor relacionados al cáncer tiroides, siendo los activadores los genes RET, TRK, RAS, los que codifican al receptor de tirotrofina y la subunidad alfa de la proteína GS. Recientemente se ha implicado a p-JNK, como una molécula independiente del gen RET en tumorigénesis del cáncer papilar de tiroides (11). Las mutaciones del p53 (el gen inhibidor) se observa sólo en los carcinomas tiroideos poco diferenciados o anaplásicos (4, 6).

Cómo se mencionó en la definición del carcinoma papilar, la clave para su diagnóstico la constituyen sus características nucleares, aunque existen variantes histológicas que preservan estas características, a pesar de que su estructura sea muy diferente entre una y otra. Las variantes más importantes son: la folicular, la sólida, la cribiforme-morular (5), la encapsulada, la esclerosante difusa, la columnar, la de células altas y la de células de Hürtle (4). También se han descrito variantes de acuerdo al tamaño (4), aunque estas pueden corresponder más a la estadificación del tumor.

### **Diagnóstico**

El cáncer tiroideo debe sospecharse en un nódulo tiroideo duro, adherido a estructuras vecinas, de rápido crecimiento, en pacientes con edad menor de 20 o mayor de 60 años, del sexo masculino, con historia de radiación o de enfermedad familiar asociada. Aunque éstas son características que se han encontrado más frecuentemente en los nódulos

malignos, en la práctica puede llegar a ser imposible diferenciar un nódulo maligno de uno benigno.

Es necesario realizar una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) que puede ser o no guiada por USG, el cual por si mismo también puede proporcionar datos que sugieran malignidad (4, 6 y 12)

### **Carcinoma papilar pequeño de tiroides**

En diversos estudios el tamaño del tumor se considera un factor de buen o mal pronóstico. Un subgrupo específico de cáncer papilar es el carcinoma papilar pequeño de tiroides (CPP), que también se le conoce como microcarcinoma papilar de tiroides o carcinoma papilar oculto de tiroides y que previo a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideraba de tamaño variable, dependiendo del autor, con diámetros que iban de 1.5 a 1 cm (13, 14). En 1988, la OMS definió como microcarcinomas papilares de tiroides a aquellos con un diámetro menor o igual a 1 cm (15). Sin embargo, en estudios recientes, se han tomado diámetros de hasta 1.5 cm para clasificarlos como microcarcinomas papilares de tiroides (16), lo que refleja que a pesar de la definición por la OMS, existe todavía controversia con respecto a si el comportamiento clínico es diferente entre grupos de tumores de entre 1.1 y 1.5 cm de diámetro y aquellos con un diámetro menor o igual a 1 cm. En el 2003 se propuso el término microtumor papilar de tiroides a aquellos tumores menores a 1 cm que se presentaran en personas adultas, con un solo foco tumoral, que no tuviera invasión capsular, permeación vascular o subtipos histológicos agresivos y que preferentemente se hubieran detectado mediante algún estudio de imagen durante la evaluación de alguna otra patología; todo esto basado en el hecho de que el término cáncer conlleva un mensaje con un considerable impacto

terapéutico, pronóstico, psicológico y financiero para el médico y el paciente (17). Esta propuesta se ve apoyada por el estudio de Ito y colaboradores (3) que reportaron que hasta el 70% de los CPP de tiroides vigilados y sin ninguna intervención terapéutica, permanecieron igual o incluso disminuyeron de tamaño, durante el tiempo que duró el seguimiento. Por esta razón y para evitar la controversia antes señalada, hemos decidido nombrar en este trabajo como CPP de tiroides a este grupo de tumores. Este subtipo de cáncer papilar tiene una alta incidencia y una baja mortalidad (14, 18), aunque en algunas series se ha detectado una considerable tasa de recurrencia que llega a ser hasta del 26% (16). No se ha estudiado el tiempo de recurrencia y de metástasis en el CPP, sin embargo, en el cáncer papilar de tiroides, el tiempo medio de recurrencia es de entre 4.6 a 5 años y el tiempo medio entre el diagnóstico y la aparición de metástasis es de alrededor de 7.6 años (19). Por esta razón se han intentado definir factores pronósticos para recurrencia. En el estudio de Ortiz et al (20) identificaron como un factor predictor de recurrencia de la neoplasia, al diagnóstico de CPP antes de la cirugía a diferencia de los incidentales o encontrados durante tiroidectomías por tiropatías benignas. De hecho Kasai y Sakamoto sugirieron una subdivisión aún mayor entre los CPP, entre aquellos tumores mayores o menores de 5 mm, debido a que encontraron una menor frecuencia de metástasis a ganglios y extensión extratiroidea en el subgrupo de pacientes con tumores más pequeños (21). Sin embargo, en un estudio más reciente, se comprobó una mayor frecuencia de extensión extratiroidea en el grupo mayor a 5 mm, aunque no se demostró mayor frecuencia de metástasis a ganglios (22). Otros factores se han relacionado a mal pronóstico en cáncer papilar de tiroides (23), aunque no se han estudiado específicamente en el CPP.

En el INCMNSZ se realizó un estudio (24) que abarcó desde 1957, hasta 1992, en el cual se revisaron 229 pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides. Este estudio

que caracterizó bastante bien a la población con este tipo de cáncer en el instituto, determinó que la relación mujer/hombre en este hospital fue de 8.5:1, muy por encima de lo reportado en instituciones de otras partes del mundo; asimismo, la media del tamaño del tumor al diagnóstico fue de  $3 \pm 2$  cm, un tamaño también mayor a lo detectado en países desarrollados. Tumores menores de 1 cm fueron únicamente el 11.5% de los pacientes (aproximadamente 27 pacientes). El grupo de alto riesgo de recurrencia local fue de aquellos pacientes con una edad  $\geq 40$  años, con un tumor  $\geq 3$  cm, con invasión local y metástasis a ganglios, basado en 179 pacientes a los que se realizó una resección quirúrgica completa y sin metástasis a distancia en la evaluación inicial. La recurrencia sucedió en 20 casos, con un seguimiento promedio de 5 años; la tasa de recurrencia acumulada total fue de 4% a 5 años, 9% a 10 años y 20% a 20 años. En el grupo con CPP no se evaluaron las tasas ni los factores pronósticos de progresión, recurrencia y/o mortalidad.

A pesar de que este tipo de cáncer tiene una baja mortalidad, debido a esta dualidad en cuanto al pronóstico de sobrevida y de recurrencia, se han propuesto varias estrategias de tratamiento. Hay et al. (14) proponen de acuerdo a un estudio retrospectivo de 535 casos, realizado en la Mayo Clinic, realizar una resección lobar bilateral y posteriormente un cuidadoso seguimiento con palpación del cuello y ultrasonido de alta resolución. Otro grupo sugiere dividir a los pacientes en grupos de acuerdo al riesgo de recurrencia, siendo de baja probabilidad aquellos pacientes que se diagnosticaron de manera incidental durante la cirugía de tiroides por alguna otra causa. En estos pacientes se recomendó únicamente seguimiento después de la cirugía. En los grupos que tenían metástasis a ganglios o a distancia se recomendó tratamiento quirúrgico agresivo seguido de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  (25). Otros grupos sugieren lobectomía a aquellos pacientes con un CPP único, restringido

a tiroides y para pacientes con multicentricidad o metástasis recomiendan tiroidectomía total o subtotal (19).

Dada esta discrepancia de opiniones, es notable el hecho de que hasta ahora, no existe unificación de criterios con respecto al tratamiento que deben tener los pacientes en el subgrupo de CPP de tiroides, ni se han identificado factores de riesgo que no necesiten confirmación histológica para decidir que pacientes se benefician de la cirugía y la terapia con  $^{131}\text{I}$ .

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CPP de tiroides es un grupo de cáncer papilar que se ha demostrado en varios estudios, que tiene una menor mortalidad comparado a otros papilares y con tasas de recurrencia bajas, aunque variable según el estudio consultado. Por esta razón se han sugerido diferentes modalidades de tratamiento, de acuerdo a la experiencia que existe con respecto al desenlace en los diferentes centros. Algunos de estos centros sugieren un abordaje agresivo con tiroidectomía total o subtotal, seguido de  $^{131}\text{I}$ , supresión con hormona tiroidea y estrecho seguimiento; esto es motivado por el hecho de que hay CPP que se portan de manera más agresiva que otros, y que no hay forma de identificar cuáles de estos cánceres tendrán este comportamiento. Otros centros sugieren únicamente vigilancia estrecha posterior al diagnóstico mediante BAAF, y sólo realizar cirugía en caso de evidencia de progresión. Este abordaje se fundamenta en la baja tasa de progresión y mortalidad de estos tumores.

Para poder establecer la línea terapéutica que se debe seguir en nuestro medio es necesario conocer el comportamiento a largo plazo que este grupo de tumores tienen en nuestra población.

Por lo tanto, se plantea como problema de estudio el de conocer el comportamiento clínico y las tasas de recurrencia y mortalidad en pacientes con diagnóstico de CPP de tiroides, vistos en la consulta externa del INCMNSZ entre los años 1987 y 2000.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el comportamiento clínico, frecuencia de recurrencia y mortalidad en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar pequeño de tiroides tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre enero de 1987 y diciembre de 2000.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características epidemiológicas de la población de pacientes con CPP de tiroides en el INCMNSZ.
2. Establecer la frecuencia de recurrencia y la mortalidad de los pacientes con CPP de tiroides.
3. Identificar los factores asociados a enfermedad metastásica, recurrencia o mortalidad del CPP de tiroides.
4. Determinar el tratamiento que se aplica a pacientes con esta patología en el INCMNSZ.
5. Determinar la prevalencia del CPP de tiroides en nuestro instituto, en el período que comprende el estudio.

### **HIPÓTESIS ALTERNA**

El CPP de tiroides tiene una frecuencia baja de recurrencia y mortalidad.

### **HIPÓTESIS NULA**

El CPP de tiroides no tiene una frecuencia baja de recurrencia y mortalidad.

## JUSTIFICACIÓN

Los resultados de estudios previos referentes a los factores asociados a recurrencia y morbilidad en pacientes con CPP de tiroides, demuestran algunos factores de riesgo para estas dos variables, sin embargo estos factores varían de una investigación a otra y son en su mayoría inconstantes. Esto ha contribuido a que no exista una estrategia de tratamiento y seguimiento, que sea universalmente aceptada.

Los estudios realizados en nuestro hospital se han limitado a señalar la frecuencia de CPP de tiroides, sin embargo, no caracterizan la evolución, progresión, extensión o recurrencia de estos tumores.

El INCMNSZ como centro de referencia nacional para problemas tiroideos necesita establecer lineamientos de tratamiento en este grupo particular de pacientes. Por esto es importante conocer la prevalencia de los CPP de tiroides, así como, la evolución de los pacientes con estos tumores en nuestro instituto. Además, este trabajo contribuye a la experiencia mundial en el tratamiento del CPP de tiroides. Por otro lado, es útil tratar de definir factores de riesgo que permitan conocer a que pacientes se puede mantener únicamente en vigilancia y en cuáles es necesario un abordaje más agresivo.

Por último este estudio sienta las bases para realizar estudios prospectivos, aleatorizados que permitan una definición más exacta del problema.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo.

**Método:** Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con un tumor maligno de la glándula tiroides, atendidos en la clínica de Tiroides de este instituto entre enero de 1987 y diciembre 2000 en el INCMNSZ. Se utilizó la base de datos del archivo clínico del instituto.

### **Criterios de inclusión:**

1. Diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides establecido mediante estudio histopatológico.
2. Historial clínico completo, es decir, antecedentes, procedimiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y seguimiento en consulta externa de, por lo menos, 5 años.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con tumores malignos de glándula tiroides diferentes al cáncer papilar de tiroides.
2. Pacientes con cáncer papilar de tiroides de tamaño mayor a 1.5 cm.
3. Pacientes sin informe histopatológico completo.
4. Pacientes a quienes no se les realizó su cirugía primaria en el INCMNSZ.

**Variables independientes:** Edad, género, lugar de origen, historia familiar y personal de enfermedad tiroidea, método de detección y diagnóstico, tiroglobulina al diagnóstico, diámetro del tumor, multicentricidad, bilateralidad, invasión capsular, invasión

vascular, extensión ganglionar y extratiroidea, metástasis a distancia, tipo y extensión de cirugía, tratamiento y dosis de <sup>131</sup>I y supresión con hormonas tiroideas.

**Variables dependientes:** Recurrencia y muerte por el CPP de tiroides.

**Definición operacional de variables:**

Edad: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

Sexo: Género del paciente.

Historia familiar de enfermedad tiroidea: Cualquier enfermedad tiroidea consignada en la historia clínica inicial.

Historia personal de enfermedad tiroidea: Diagnóstico o antecedente de enfermedad tiroidea consignada en la historia clínica inicial.

Comorbilidades: Enfermedades presentes en el paciente al momento del diagnóstico.

Ultrasonido inicial: Realización de USG de tiroides antes de su cirugía.

Malignidad en el USG inicial: Datos en el USG de malignidad.

Gamagrama inicial: Realización de gamagrama tiroideo antes de la cirugía.

Tiroglobulina al diagnóstico: Niveles de tiroglobulina en ng/ml en suero al momento del diagnóstico.

Diámetro del tumor: Medida en centímetros del diámetro mayor del tumor, o del tumor de mayor tamaño en caso de multicentricidad.

Tipo de cirugía: Se refiere a lo extenso de la resección tiroidea como lobectomía, subtotal, total, incluyendo la disección ganglionar, obtenidos del reporte quirúrgico en el expediente clínico.

Dosis inicial de  $^{131}\text{I}$ : Se refiere a la dosis ablativo inicial que se da al paciente posterior a la cirugía.

Dosis total de  $^{131}\text{I}$ : Se refiere a la cantidad de radioyodo administrados como tratamiento del cáncer primario y sus recurrencias.

Supresión de hormonas tiroideas: Uso de hormonas posterior a cirugía y dosis ablativo con  $^{131}\text{I}$  para suprimir crecimiento del cáncer tiroideo mediado por TSH.

Recurrencia: Evidencia de nueva enfermedad detectada 12 meses después de haberse tratado el tumor (26), y que se demostró histológicamente o al encontrar un rastreo positivo en un paciente en quien un rastreo previo había sido negativo; o bien como la elevación de Tg >2 ng/ml con una TSH >30, con anticuerpos antitiroglobulina negativos.

Muerte: todo paciente con certificado médico de muerte a lo largo del seguimiento.

### **Análisis estadístico**

Para la captura y análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS v. 11.0.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango. Las variables categóricas se expresaron en términos de su frecuencia relativa.

Para evaluar la asociación entre variables se utilizó razón de momios y para definir la significancia estadística de la asociación se utilizó prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher considerando los valores esperados de las tablas de contingencia. Mediante un análisis multivariado se evaluaron los factores predictores de enfermedad metastásica, invasión capsular, recurrencia y mortalidad. Se calculó asimismo, la prevalencia del CPP de tiroides durante el período estudiado.

## RESULTADOS

### Pacientes

Se encontraron registrados en la base de datos del archivo clínico del instituto 449 pacientes con tumores malignos de la glándula tiroides. De estos expedientes se encontraron disponibles para revisión 397, de los cuales 316 correspondían a pacientes con cáncer papilar de tiroides atendidos en la consulta externa u hospitalización de este instituto durante el período considerado para el estudio. Se encontraron 36 pacientes con cáncer papilar de tiroides menor o igual a 1.5 cm (CPP). Cinco de ellos se excluyeron debido a que tenían un tiempo de seguimiento en el instituto menor al establecido. El rango de edad al momento del diagnóstico entre los 31 pacientes restantes fue desde los 21 hasta los 64 años con una fuerte predominancia en el género femenino. En el cuadro 1 se muestran las características demográficas de los 31 pacientes.

La prevalencia de CPP se determinó tomando en cuenta todos los individuos con cáncer  $\leq 1.5$  cm diagnosticados desde 1987 hasta el 2000, siendo ésta de 11.48% (34/296).

**Tabla 1.** Características clínicas de los 31 pacientes con CPP.

	No. (%)
Edad de los pacientes	41.16 $\pm$ 12.08 (21-64 años)
Género (F/M)	29 (93.5)/2
Enfermedad tiroidea concurrente	10 (32.2)
Antecedente de tabaquismo	9 (29.0)
Índice tabáquico $\geq 20$	3 (9.6)

Las entidades de donde provenía la mayor parte de los pacientes incluidos en este estudio fueron en orden decreciente: Distrito Federal (n= 20), estado de México (n= 4), Hidalgo (n= 3), Jalisco (n= 4), Michoacán (n= 1), San Luis Potosí (n= 1) y Aguascalientes (n= 1). Ningún paciente tenía antecedentes familiares de cáncer de tiroides y sólo 3 pacientes habían padecido alguna enfermedad tiroidea años antes e inactiva al momento del diagnóstico. Las enfermedades tiroideas más prevalentes al momento del diagnóstico fueron el bocio multinodular (n= 4) y la enfermedad de Graves (n= 3). Ningún paciente tenía historia de radiación de cabeza y cuello previo al diagnóstico. En 29% de los pacientes se encontró antecedente de tabaquismo (Tabla 1).

### **Características del tumor a la presentación**

El tamaño promedio de los tumores analizados fue de 1.06 cm. Al momento de la presentación, el tumor era menor a 1 cm en 14 casos (45.2%) y midió entre 1.1-1.5 cm en 17 casos (54.8%). Aproximadamente en un tercio de los pacientes el tumor se localizó en el lóbulo derecho de la tiroides (10/31, 32.2 %) y en el otro tercio la localización fue bilateral (11/31, 35.4%) (Tabla 2); el resto de los pacientes se distribuyeron entre el lóbulo izquierdo de la tiroides y el istmo. A pesar del tamaño de los tumores, la presentación multicéntrica y la invasión capsular fueron frecuentes (45.2% y 29% respectivamente), aunque la extensión ganglionar y extratiroidea no lo fueron tanto (5/31, 16.1% cada una) (Tabla 2). A pesar de las diferencias que se encontraron al dividir los CPP en subgrupos de acuerdo al tamaño, ninguna de éstas fue estadísticamente significativa. En ningún paciente se demostró invasión vascular o metástasis en este estudio al momento del diagnóstico, o bien, después.

**Tabla 2.** Características histopatológicas de los CPP clasificados en dos subgrupos.

	Todos los casos	Tumor $\leq 1$ cm	Tumor 1.1-1.5 cm
No.	31(%)	14(%)	17(%)
Multicéntrico	14 (45.2)	6 (42.8)	8 (47.0)
Bilateral *	11 (35.4)	7 (50)	4 (23.5)
Invasión capsular	9 (29.0)	2 (14.2)	7 (41.1)
Extensión ganglionar	5 (16.1)	2 (14.2)	3 (17.6)
Extensión extratiroidea	5 (16.1)	1 (7.14)	4 (23.5)
Recurrencia	4 (12.9)	2 (14.2)	2 (11.7)

\* Bilateral incluye ambos lóbulos o un lóbulo mas el istmo.

Con respecto a los subtipos histológicos hallados en estos pacientes, sólo 2 presentaron la variedad esclerosante difusa y otros tres mas se describieron con patrón folicular, de células altas y diferenciación epidermoide, uno de cada subtipo. El resto de los pacientes se clasificaron de la variedad clásica del CPP. Algunos pacientes compartían otra enfermedad tiroidea con el cáncer papilar; en 7 de ellos se encontró el cáncer dentro de un bocio multinodular (22.5%), 3 tenían tiroiditis de Hashimoto (9.6%), 3 tiroiditis linfocítica (9.6%) y 2 mas tenían un adenoma funcionante (6.4%).

### **Diagnóstico, evolución y seguimiento**

En 9 pacientes (29%) el diagnóstico se realizó antes de 1990, en 13 (41.9%) entre 1990 y 1995, y 9 (29%) más entre 1996 y 2000. Usualmente la detección de la tumoración tiroidea fue mediante exploración física (25/31, 80.6%) y el diagnóstico de certeza se realizó en 16 casos mediante BAAF (51.6%); el resto de los pacientes se diagnosticaron durante o posterior a la cirugía.

A 26 pacientes se les realizó un gammagrama previo a la cirugía. En 16 pacientes (61.5%) el resultado fue un nódulo hipocaptante, 8 (30.7%) tenían un nódulo normocaptante y 2 (7.6%) tenían un nódulo hipercaptante, los cuales correspondieron a adenomas de características benignas y no relacionados al cáncer. Se realizó USG tiroideo a 15 pacientes (48.4%), de los cuales en 9 (60%) de ellos habían características que sugerían un nódulo maligno (calcificaciones, necrosis, patrón mixto, etc.). Sólo a un paciente se le realizó TAC antes de la intervención quirúrgica con resultado que demostró un nódulo con características sugerentes de malignidad.

Todos los pacientes sufrieron intervención quirúrgica como tratamiento inicial de la neoplasia. En 20 (64.5%) de estos pacientes la cirugía fue una tiroidectomía total, en 5 (16.1) una tiroidectomía casi total, en 4 (12.9%) una lobectomía más istmosectomía y sólo en 2 (6.4%) se realizó una lobectomía, uno de los cuales se decidió reintervenir para completar una tiroidectomía total y cuyo resultado de la segunda cirugía, fue un cáncer papilar en el otro lóbulo. Sólo a 6 de estos pacientes se le realizó una disección linfática de los compartimentos centrales y uno de ellos también el lateral derecho. Las tasas de complicaciones secundarias a la cirugía fueron muy bajas, pues sólo hubo dos: un paciente que presentó hipocalcemia transitoria y otro con un hematoma en cuello y tórax anterior. A todos los pacientes se les dio suplementación hormonal, independientemente del tipo de

cirugía realizada y 29 pacientes (93.5%) recibieron yodo radioactivo dentro de los primeros seis meses posteriores a la intervención quirúrgica. A los dos pacientes que no recibieron radioyodo como tratamiento inicial, se les aplicó  $^{131}\text{I}$  20 y 19 años después respectivamente, por una captación positiva de  $^{131}\text{I}$  en el lecho tiroideo, en uno de ellos se consideró enfermedad recurrente, debido a que presentó además elevación sucesiva de las cifras de tiroglobulina. Las dosis iniciales más frecuentemente indicadas fueron 100 y 150 MCi (9 pacientes cada una). Sólo 3 (9.6%) pacientes tienen una dosis acumulada mayor o igual a 600 MCi. A 25 pacientes (80.6%) se les realizó un rastreo corporal después de la dosis inicial de yodo radioactivo, encontrándose tejido residual en 17 de ellos (68%).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 12.81 años en esta cohorte, con sólo 9 pacientes (9.6%) con un tiempo de seguimiento menor a 10 años. Se demostró recurrencia en 4 pacientes (12.9%), todos ellos del género femenino. En todos los pacientes se consideró recurrencia por elevación de la tiroglobulina, y 2 de éstos tenían además un gamagrama positivo en el lecho tiroideo. Uno de los pacientes que tuvo recurrencia del tumor, tuvo un cáncer papilar con la variedad histológica de esclerosis difusa. El tratamiento de la recurrencia fue mediante  $^{131}\text{I}$  en 3 de estos pacientes; la otra paciente continuó con supresión hormonal y vigilancia, debido a que no aceptó otra dosis de radioyodo. El tiempo promedio entre la cirugía y la recurrencia fue de 45 meses (rango de 24 a 85). La mitad de los pacientes con recurrencia demostrada tenían un cáncer inicial menor o igual a 1 cm (tabla 2). En 3 de los pacientes con recurrencia el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides se estableció previo a la cirugía mediante BAAF (3/16, 18.7%), en comparación con un paciente que recurrió con diagnóstico posterior a la cirugía (1/15, 6.6%). Las características de los 4 pacientes con enfermedad recurrente se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características clínicas y patológicas de los pacientes con CPP de tiroides con recurrencia

No. de paciente	Edad al diagnóstico	Género	Tamaño (mm)	Histopatología	Multicentricidad	Extensión ganglionar	Tratamiento	Tiempo de recurrencia (años)
1	38	F	6	Clásico	No	No	LI + RAI	8
2	53	F	12	Clásico	Si	No	TT + RAI	3
3	30	F	11	Clásico	No	No	TcT + RAI	4
4	21	F	10	Esclerosis difusa	No	No	TT + RAI	2

LI: Lobectomía mas istmosectomía; TT: Tiroidectomía total; TcT: Tiroidectomía casi total; RAI: Radioyodo.

Además de los tumores que recurrieron, en 2 pacientes se consideró que existía enfermedad persistente después del tratamiento inicial, uno de ellos recibió una segunda dosis de yodo radioactivo y el otro se trató mediante exéresis de un ganglio metastático en la región cervical. Estos pacientes no fueron considerados como recurrencia debido a que el período entre el tratamiento inicial y el hallazgo de enfermedad persistente fue muy corto y sugería más bien enfermedad residual.

La tiroglobulina al momento del diagnóstico fue en promedio de 66.96 ng/ml (rango 1-634), sin embargo, sólo 4 pacientes tuvieron una tiroglobulina mayor al promedio.

No hubo factores estadísticamente significativos en el análisis univariado o multivariado.

## DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos las características y la evolución de una serie de CPP de tiroides ( $\leq 1.5$  cm). La mayor parte de nuestros pacientes fueron tratados con tiroidectomía total, casi total o reintervenidos dentro del transcurso de una semana (83.8%), lo que nos permite identificar cánceres multifocales o bilaterales con gran precisión y aumentar la sensibilidad de la medición de Tg como marcador de enfermedad persistente o recurrente.

Como puede observarse en la tabla 4, en este estudio se encontró un porcentaje mayor de CPP multifocales y bilaterales en comparación con casi todos los estudios que midieron estas variables (14, 16, 27), sin embargo la extensión extratiroidea se encontró con una frecuencia promedio en comparación con otros estudios, similar al estudio de Baudin y colaboradores (27). En comparación con el estudio de Herrera y colaboradores (24), realizado en el mismo medio, pero que toma en cuenta todo tipo de cánceres papilares, la frecuencia de extensión extratiroidea y de cánceres multifocales y bilaterales fue mucho mayor. La frecuencia de recurrencia de la enfermedad fue mayor que en casi todos los estudios, excepto el estudio de Pellegreti y colaboradores (16). Esto puede deberse a que hubo un tiempo de seguimiento promedio muy largo y de hecho, este estudio tuvo el período de seguimiento mínimo más largo (5 años) en comparación con las demás investigaciones, lo cual permite detectar una mayor cantidad de recurrencias. Sin embargo, la frecuencia de recurrencia es similar a la encontrada en el estudio de Herrera y colaboradores (24) a los 10 años de seguimiento (frecuencia acumulada) en cánceres papilares de todo tipo, lo cual sugiere que el comportamiento de los CPP es parecido al de otros cánceres papilares. A diferencia del estudio de Chow y colaboradores (22), no se encontró recurrencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tuvieron

metástasis a ganglios al momento de la presentación o en aquellos que no tuvieron ablación por  $^{131}\text{I}$ . Es de notar que no hubo invasión vascular demostrada en la pieza quirúrgica o metástasis en este estudio; asimismo, no hay evidencia de enfermedad persistente al momento de la última consulta en ninguno de estos pacientes, ni muertes asociadas al tumor. Este buen desenlace en nuestros pacientes puede deberse a que en nuestra serie, el 93.5% de los individuos con CPP de tiroides fueron del género femenino, lo cual se considera un factor de bajo riesgo para enfermedad progresiva (14). Sin embargo, es de hacer notar que todas las recurrencias se presentaron en mujeres.

**Tabla 4.** Comparación entre diversos estudios de CPP de tiroides.

Estudio	No. Pacientes	Tiempo de seguimiento promedio	Multicéntricos (%)	Metástasis a ganglios (%)	Metástasis a distancia (No.)	Recurrencia (%)	Mortalidad (No.)
Hay (14)	535	17.5 años	20%	32%	2	6%	2
Chow (22)	203	8.4 años	31%	24.6%	5	10.3%	2
Baudin (27)	281	7.3 años	40%	43%	8	3.9%	0
Lin JD (25)	127	4.7 años	5.5%	8.6%	3	No medido	2
Pellegreti(16)	299	45.2 meses	31.7%	30.1%	10	25.7%	0
Wesley (19)	78	6.8 años	19.2%	7.6%	7	1.2%	0
Ortiz S (20)	83	9 años	20.5%	19.3%	3	6%	1
Ito Y (3)	732	46.5 meses	31.3%*	19.3%*	0	2.6%*	0
Arjona	31	12.8 años	45.2%	16.1%	0	12.9%	0

\* Tomando en cuenta sólo el grupo de CPP de tiroides operados y con las variables confirmadas histológicamente.

Con respecto al análisis por subgrupos de acuerdo al tamaño, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los rubros analizados, si se observó

una tendencia a mayor invasión capsular y extensión extratiroidea en los tumores de mayor tamaño (entre 1.1 y 1.5 cm). Esto puede tener una relación lógica de que tumores más grandes pueden abarcar mayor área e involucrar la cápsula, así como tejidos circundantes. Se necesitarán más pacientes para poder interpretar adecuadamente estos resultados.

Aunque en este estudio no se encontró una variable que se relacione significativamente con una mayor probabilidad de recurrencia, si se reportó una tendencia a recurrir en aquellos tumores diagnosticados antes de la cirugía, lo cual coincide con otros estudios (16, 20). También se han reportado otras características asociadas a la recurrencia que no están presentes en esta investigación, como son: una edad mayor de 45 años al diagnóstico (16), un tumor multicéntrico (16, 22, 26), de variedad esclerosante (16), con invasión extratiroidea (16) y que tenga metástasis ganglionares al momento del diagnóstico (3, 14, 16, 20, 22). Como ya se mencionó, en este estudio no se pudieron corroborar estas asociaciones, lo cual es posible que se deba al número reducido de pacientes que se incluyeron. A pesar de esto, dado el porcentaje tan alto de pacientes con multicentricidad y bilateralidad que tuvimos en este estudio, creemos que es recomendable realizar una cirugía total o casi total en los pacientes con CPP de tiroides, más aún en aquellos en los cuales antes o durante la cirugía se detecta un cáncer multifocal o sospecha de invasión ganglionar. Esta afirmación se apoya además en el hecho de que en nuestro hospital existe una baja prevalencia de complicaciones, las cuales, muchas veces son transitorias.

De entre las enfermedades que se relacionaron al diagnóstico del CPP, el BMN fue una patología encontrada con extraordinaria frecuencia. Es muy probable que esto sea más bien secundario a la naturaleza oculta de estos tumores que fueron llevados a cirugía en la mitad de los casos, sin un diagnóstico histológico que confirmara la neoplasia.

Con respecto a los estudios diagnósticos complementarios realizados a estos pacientes, es importante señalar que el 38.3% de los pacientes a los que se les realizó un gammagrama previo a la cirugía, éste estudio no demostró un nódulo frío, más relacionado con cáncer, y por el contrario, casi un porcentaje similar a gammagramas hipocaptantes, hubo de ultrasonidos que demostraron alguna característica sugerente de malignidad. Esto sugiere que existe poca utilidad actualmente para el gammagrama tiroideo en el estudio de una posible neoplasia, ya que el ultrasonido ofrece la ventaja de la posibilidad de tomarse una biopsia dirigida en caso de encontrarse una lesión sospechosa en el momento del estudio.

Un tema controvertido en el tratamiento de los CPP es la ablación con radioyodo posterior a la cirugía. Aunque en carcinomas tiroideos diferenciados se ha demostrado una reducción en las tasas de recurrencia, regresión de metástasis y mejoría de la supervivencia (28), en pacientes con CPP esta estrategia ha arrojado resultados contradictorios en diferentes estudios (22, 27), en nuestro grupo de pacientes, sólo dos pacientes no recibieron terapia inicial ablativa con yodo radioactivo, de entre los cuales, en uno se demostró recurrencia; necesitaremos un grupo mayor de pacientes que no reciban  $^{131}\text{I}$  como terapia inicial, para poder concluir sobre la utilidad de la terapia ablativa con  $^{131}\text{I}$ . Sin embargo, en comparación del estudio de Hay y colaboradores en el que sólo se dio radioablación con radioyodo al 29% de los pacientes que sufrieron una tiroidectomía casi total (14), el hecho de que al 93.5% de nuestros pacientes se les haya dado radioablación con yodo radioactivo puede explicar la ausencia de recurrencias en forma de metástasis y nuestra ausencia de mortalidad secundaria al CPP.

En este estudio no se demostró una mayor frecuencia en el diagnóstico de CPP de tiroides en lustros más recientes, aunque la proporción de cánceres papilares y CPP, no se

midió por lustros, lo que no permite saber, si hubo un aumento en la proporción de CPP en relación al total de cánceres papilares durante los lustros estudiados, como sucede en estudio de Chow y colaboradores (22) que al medir la prevalencia por decenios demostró un incremento del 21.6% durante la década de 1980 a 1989 a 24.5% durante la década de 1990-1999. Esto se refiere en otros estudios como secundario al uso del ultrasonido como método diagnóstico, y que permite detectar carcinomas en estadios más tempranos (14, 22, 27). Sin embargo, también es de notarse que en nuestros pacientes, el método de detección en más del 80% fue la exploración física, aunque no todos los nódulos detectados en la exploración física y que motivaron la intervención quirúrgica, fueron el foco cancerígeno.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de CPP de tiroides durante el período estudiado fue del 11.48%.
2. Los pacientes con CPP de tiroides fueron en su mayoría mujeres de alrededor de 40 años, provenientes del distrito federal y que presentaban en un tercio de los pacientes alguna enfermedad tiroidea concurrente y antecedente de tabaquismo.
3. Hubo recurrencia en el 12.9% de los pacientes, con un tiempo promedio entre el tratamiento inicial y la recurrencia de 45 meses. Ningún paciente murió secundario a estos tumores.
4. No se identificaron factores asociados a un comportamiento más agresivo del CPP de tiroides.
5. La conducta terapéutica más frecuente en el instituto fue realizar una tiroidectomía total o casi total, y posteriormente dar una dosis ablativa de yodo radioactivo dentro de los primero 6 meses posteriores a la cirugía. A todos los pacientes se les dio tratamiento suplementario con hormonas tiroideas.

## ANEXO

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### A. Datos Generales y antecedentes:

Identificación:

No. de registro:

Sexo:

Domicilio y teléfono:

Edad al dx:

Lugar de residencia (zona bociogéna):

Antecedentes familiares de cáncer de tiroides: Si No

Antecedentes personales de enfermedad tiroidea: Si No

Enfermedad tiroidea durante el diagnóstico: Si No

En caso positivo (Hashi, Graves, BMN, bocio simple).

Comorbilidades:

Historia de radiación en cabeza y cuello: Si No

Tabaquismo Si No IT:

#### B. Diagnóstico del carcinoma papilar:

Fecha de dx del tumor

Método de detección: EF USG GG TAC Qx

Método de diagnóstico: BAAF Trucut Qx

Resultado de los siguientes estudios:

1. Gamagrama de Tc o I-131 (fecha):
2. Ultrasonido de cuello (fecha):
3. TAC de cabeza y cuello (fecha):

#### C. Histopatología:

Fecha y registro de patología de pieza Qx:

Diámetro (s):

Localización: Lóbulo derecho LD e istmo Lóbulo izquierdo LI e istmo

Istmo ambos lóbulos

Tipo histológico:

Progresión (sólo con vigilancia):

Multicéntrico: Si No

Encapsulación: Si No

Invasión capsular: Si No

Extensión vascular: Si No

Extensión a ganglios: Si No

Extensión extratiroidea: Si No

Patología tiroidea no-neoplásica (Hashimoto, Graves, adenoma, tiroiditis linfocítica, bocio, atrofia, fibrosis)

Patología tiroidea neoplásica no-papilar (medular, folicular)

Otras características histopatológicas (depósito de amiloide, cuerpos de psammoma, mucinoide, metaplasia escamosa):

METs a distancia: (Si o No) Organo (s) afectado (s):

D. Características de la cirugía:

Tipo de Qx: Nodulectomía Lobectomía Lobectomía+itsmosectomía,

Tiroidectomía casi total T total

Fecha del acto quirúrgico:

Cirujano:

Se realizó disección linfática: Si No

Compartimentos explorados:

Reintervención qx (fecha y motivos):

E. Tratamiento ablativo y supresión hormonal:

Se dio tratamiento con Yodo: Si No

Dosis de I131 inicial (fechas) :

Dosis subsecuentes (fecha y cantidad):

Dosis de 131-I acumulada:

Rastreo gamagráfico corporal post-dosis inicial (fecha y resultados):

Tx supresivo con hormona tiroidea: Si No

F. Seguimiento y evolución:

Fecha de dx de 1ª Recurrencia:

Tiempo libre de enfermedad:

Método de dx de la recurrencia:

Tx de la recurrencia:

Rastreos gammagráfico (fecha y resultados)

PFTs al dx: Eutir                  Hipotir                  Hipertir  
Tiroglobulina al dx:

Tiroglobulina (fechas y resultados) en ON supresión hormonal:

Tiroglobulinas (fechas y resultados) en OFF y TSH >30:

Rx de tórax (fecha y resultados):  
Anticuerpos anti TG (fechas y resultados)

Morbilidad asociada al CP y/o tratamiento identificados en el seguimiento:

Fecha de la última consulta:  
Número de consultas desde el diagnóstico:

Causa de muerte:

## BIBLIOGRAFIA

1. Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *The Lancet Oncology*. 2002;3:407-14.
2. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. 2001. CC-RHNM-01.
3. Ito Y, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13:381-87.
4. Alvarez-Escolá C., et al. Cáncer de tiroides. *Medicine*. 2004;9:866-77.
5. Cameselle-Tejeiro J, Sobrinho-Simoes M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. *Rev. Esp. Patol*. 2003;36:373-82.
6. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *NEJM*. 1998;338:297-306.
7. Harach HB, et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56:531-8.
8. Sobrinho-Simoes MA, et al. Latent thyroid carcinoma at autopsy: A study from Oporto, Portugal. *Cancer*. 1979;43:1702-6.
9. Herrera MF, et al. Evolución de cirugía de tiroides en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin*. 1995;47:13-9.
10. Kovacs GL, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in Autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid*. 2005;15:152-57.
11. Shin E, et al. Expression of down stream molecular of RET (p-ERK, p-p38 MAPK, p-JNK and p-AKT) in papillary thyroid carcinomas. *Yonsei Medical Journal*. 2004;45:306-13.

12. Medical / Surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr. Pract.* 2001;7:203-20.
13. McConahey WM, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic from 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:978-96.
14. Hay ID, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery.* 1992;112:1139-47.
15. Hedinger C, Willimas ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary of the second edition. *Cancer.* 1989;63:908-11.
16. Pellegreti G, et al. Clinical Behaviour and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-3720.
17. Rosai J, et al. Renaming Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Gland: The Porto Proposal. *Int Journ of Surg Path.* 2003;11:249-251.
18. Carcangiu ML, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer.* 1985;55:805-28.
19. Wesley S. do Rosario P, Alvarenga-Fagundes T. Tratamento de microcarcinoma de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004.48:855-60.
20. Ortiz S, et al. Relación entre la forma de presentación y el pronóstico del microcarcinoma papilar tireoideo. *Med Clin (Barc).* 2003;120:773-4.
21. Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer.* 1987;60:1767-1770.
22. Chow SM, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid – Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31-40.

23. Ward LS, Assumpcao LVM. Cancer diferenciado da tiroide: fatores pronósticos e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:126-35.
24. Herrera MF, et al. Papillary Thyroid Carcinoma in Mexican Patients: Clinical Aspects and Prognostic Factors. *World J. Surg.* 1996;20:94-100.
25. Lin JD, Huan BY, Chang HY. Clinical experience e in the diagnosis of 127 papillary thyroid microcarcinomas. *Endocrine-related cancer.* 1998;5:239-245.}
26. DeGroot LJ, et al. Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journ of Clin Endocr and Metab.* 1990;71:414-24.
27. Baudin E, et al. Microcarcinoma of the Thyroid Gland. The Gustave-Roussy Institute Experience. *Cancer.* 1998; 83: 553-59.
28. Chow SM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:784-95.