

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Endocrinología



**“FACTORES DETERMINANTES DE PERSISTENCIA,
RECURRENCIA O PROGRESIÓN A 5 AÑOS DEL CÁNCER
DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PACIENTES TRATADOS
CON TIROIDECTOMÍA TOTAL MÁS RADIOIODOABLACIÓN
IODO 131, HNCASE ESSALUD AREQUIPA, 2011-2016”**

Proyecto de Investigación presentado por:
MC Cárdenas Abarca, Carlos Arturo
Para optar el Título de Segunda especialidad en
Endocrinología

Asesor:
Dr. Beltrán Castañeda, Fernando Maximiliano

**Arequipa - Perú
2021**

RESUMEN

El presente estudio busca establecer los factores determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa, periodo 2011-2016

Se revisarán los registros de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y se revisará la condición a los 5 años, para identificar la frecuencia de persistencia, recurrencia o progresión del cáncer en todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

Se realizará análisis de datos mediante pruebas de comparación entre grupos independientes, con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas; se calcularán factores de riesgo univariados mediante odds ratio con intervalos de confianza al 95%, y se analizará los factores de sobrevida mediante curvas de Kaplan Meier y análisis de Mantel Haenszel.

Los resultados de la presente investigación permitirán identificar la eficacia del tratamiento de la tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 y determinar los factores que requieren seguimiento para lograr una adecuada sobrevida libre de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides, persistencia del cáncer diferenciado de tiroides, recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, progresión del cáncer diferenciado de tiroides, tiroidectomía, radioiodoablación con Iodo-131.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the determining factors of the persistence, recurrence or progression of differentiated thyroid cancer in the first five years of follow-up in patients treated with total thyroidectomy with or without lymph node dissection plus radioiodine ablation I-131 in the HNCASE EsSalud Arequipa, period 2011 -2016.

The registries of patients with a diagnosis of differentiated thyroid cancer will be reviewed and the condition will be reviewed at 5 years, to identify the frequency of persistence, recurrence or progression of the cancer in all patients who meet the selection criteria.

Data analysis will be performed by means of comparison tests between independent groups, with chi-square calculation for categorical variables; univariate risk factors will be calculated using odds ratio with 95% confidence intervals, and survival factors will be analyzed using Kaplan Meier curves and Mantel Haenszel analysis.

The results of the present investigation will make it possible to identify the efficacy of the treatment of total thyroidectomy with or without lymph node dissection plus iodine 131 radioiodoablation and determine the factors that require follow-up to achieve adequate disease-free survival.

KEY WORDS: Differentiated thyroid cancer, persistence of differentiated thyroid cancer, recurrence of differentiated thyroid cancer, progression of differentiated thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine ablation I-131.

ÍNDICE

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
I. PREÁMBULO	5
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	6
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	6
1.1. Enunciado del Problema	6
1.2. Descripción del Problema.....	7
1.3. Justificación del problema	14
2. MARCO CONCEPTUAL	16
2.1. Cáncer diferenciado de tiroides.....	16
2.2. Incidencia.....	16
2.3. Factores de riesgo.....	19
2.4. Patogénesis.....	20
2.5. Características clínicas	22
2.6. Diagnóstico del cáncer de tiroides	34
2.7. Estadificación y evaluación de riesgos.....	37
2.8. Estadiaje del cáncer diferenciado de tiroides.....	65
2.9. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides	65
2.10. Monitoreo del cáncer diferenciado de tiroides	66
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	70
4. Objetivos.....	75
4.1. General.....	75
4.2. Específicos	75
5. HIPÓTESIS.....	76
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	76
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	76
2. Campo de verificación.....	76
3. Estrategia de Recolección de datos	77
IV. Cronograma de Trabajo	79
V. Referencia	80
VI. Anexos	110

PREÁMBULO

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) incluye a las variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides (CPT), carcinoma folicular de tiroides (CFT) y carcinoma de tiroides pobremente diferenciado ⁽¹⁾; siendo el tumor endocrino más prevalente ⁽¹⁾; la incidencia se ha ido incrementando durante las últimas décadas ^(2, 3, 4, 5). A pesar de la creciente frecuencia de diagnóstico, la mortalidad por CDT se ha mantenido bastante estable durante los últimos años ⁽⁶⁾. El cáncer de tiroides ocupa actualmente el 9no en frecuencia a nivel mundial, con una incidencia aproximada de 7.5 nuevos casos por 100.000 habitantes ⁽⁷⁾; en Perú se encuentra en el 8vo lugar con una incidencia aproximada de 8.1 nuevos casos por 100,000 habitantes, según datos de Globocan (Global Cancer Observatory) para el año 2020. ⁽⁷⁾ Noé Atamary Anahuai, investigador de la Universidad San Ignacio de Loyola de Perú, quien en el año 2018 realizó una revisión nacional con data del Ministerio de Salud ⁽⁸⁾, concluye que la prevalencia de esta enfermedad se ha incrementado en nuestro país, siendo la región de la sierra la más comprometida, pero con tasas de mortalidad que no se han modificado ⁽⁸⁾, datos similares a lo descrito por la literatura ⁽⁷⁾. El CPT es el más común y su incidencia se ha incrementado en un 3% anual en los EE. UU ⁽²⁾. El tratamiento primario es la tiroidectomía, seguida de ablación con yodo radiactivo (RAI) y supresión de la TSH ⁽⁴⁾. El común de los CDT son tumores de bajo riesgo, con escaso o ningún efecto sobre la mortalidad ^(3, 9, 10). A pesar de ello, la incidencia de recurrencia local y a distancia no es despreciable, alcanzando el 30% en algunas revisiones ^(11, 12, 13); este comportamiento lleva a la necesidad de ciclos posteriores de terapia con RAI ⁽¹⁾ y, eventualmente, de nuevo tratamiento quirúrgico y quimioterapia, con una disminución de la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾.

Se han descrito varios factores predictores de persistencia y recurrencia del CDT operado ⁽¹⁴⁾, independientes o agrupados en sistemas de scores, por citar, la concentración sérica de tiroglobulina (Tg) ⁽¹⁵⁾, los sistemas AMES ⁽¹⁶⁾, AGES ⁽¹⁷⁾, MACIS ⁽¹⁸⁾, TNM ⁽¹⁹⁾, ATA ⁽²⁰⁾, entre otros. En 1998, el Grupo de Registro de Estudios Cooperativos para el Tratamiento del Cáncer de Tiroides validó una estadificación clínico-patológica utilizando la edad en el momento del diagnóstico ⁽²¹⁾, la histología del tumor, el tamaño del tumor, la multifocalidad intratiroidea, la invasión extraglandular, las metástasis y la diferenciación tumoral. ⁽²¹⁾ Aunque ningún sistema de puntuación único ha sido claramente superior ⁽²²⁾, en parte debido a las diferencias utilizadas en la ponderación y

las combinaciones de predictores independientes, las metástasis a distancia, la edad del paciente y la extensión del tumor parecen ser los predictores más consistentes de persistencia o recurrencia de enfermedad. ⁽²²⁾

Por lo tanto, se necesita una investigación continua para ayudar a aclarar los factores que mejor predican la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer de tiroides bien diferenciado para guiar el manejo a corto y largo plazo, de manera oportuna y eficaz, contribuyendo a mejorar la sobrevida y calidad de vida. ⁽¹⁴⁾

El Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE) EsSalud de Arequipa, viene manejando a los pacientes portadores del CDT de la Macro Región Sur del Perú, contando con una Unidad de Tiroides, que oferta un manejo multidisciplinario de esta enfermedad.

En mi práctica clínica de formación en la especialidad de endocrinología, he venido objetivando el incremento de la incidencia de esta enfermedad, así como los casos de persistencia, recurrencia y progresión, que me motivan a realizar la investigación de cuáles podrían ser aquellos factores en nuestra realidad, que se vinculen con las mimas, a fin, de poder aportar conocimiento que pueda ser de utilidad para mejorar el manejo de los pacientes portadores de CDT de nuestra población.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuáles son los factores determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa, periodo 2011-2016?

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**

- Área general: Ciencias de la Salud.
- Área específica: Medicina Humana.
- Especialidad: Endocrinología.
- Línea: Cáncer de tiroides.

- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
<i>Variable dependiente</i>		
Persistencia bioquímica de enfermedad	Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 2 ng/ml. No hay evidencia de enfermedad estructural por ecografía del cuello, rastreo diagnóstico de cuerpo entero con I 131 y otras imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética, PET con FDG, gammagrafía ósea).	Si/No
Persistencia estructural de enfermedad	Cualquier evidencia de enfermedad en la ecografía cervical, rastreo diagnóstico con I 131 y otras imágenes (tomografía	Si/No

	<p>computarizada, resoanancia magnética, PET con FDG, gammagrafía ósea) o enfermedad comprobada por biopsia.</p>	
<p>Recurrencia de enfermedad</p>	<p>Evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad que se encuentra un año después de la cirugía o más tarde en un paciente considerado libre de enfermedad después del tratamiento primario.</p>	<p>Si/No</p>
<p>Progresión de enfermedad</p>	<p>Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1</p>	<p>Si/No</p>
<p>Estado libre de enfermedad</p>	<p>No evidencia clínica tumoral. No evidencia imagenológica de enfermedad (Rastreo Iodo 131, ecografía cervical). Tg sérica < 0.2 ng/ml con supresión de TSH o Tg < 1 ng/ml después de la estimulación de TSH en ausencia de anticuerpos anti-Tg interferentes.</p>	<p>Si/No</p>
<p><i>Variables independientes:</i></p>		
<p>Edad</p>	<p>Fecha de nacimiento</p>	<p>Años</p>

Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Varón/Mujer
Tipo de tratamiento quirúrgico	Cirugía realizada	Tiroidectomía total Tiroidectomía total + disección cervical central Tiroidectomía total + disección cervical lateral Tiroidectomía total + disección cervical central y lateral
Tamaño tumor principal	cm	≤ 2 cm > 2 cm a ≤ 4 cm > 4 cm
Estadio del tamaño tumoral	Valor T de la clasificación TNM de la 8va Edición de la AJCC	Tx, T0, T1a, T1b, T2, T3a, T3b, T4a, T4b
Multifocalidad tumoral	Presencia de ≥ 2 focos tumorales	Si/No
Bilateralidad tumoral	Presencia de tumores en ambos lóbulos	Si/No
Extensión tumoral extratiroidea	Presencia de tejido tumoral por fuera de la capsula tiroidea	Si/No
Estadio Ganglionar	Valor N de la clasificación TNM de la 8va Edición de la AJCC	Nx, N0a, N0b, N1a, N1b
Extensión extraganglionar	Presencia de tejido tumoral en el tejido adiposo periganglionar	Si/No
Estadio Metastásico	Valor M de la clasificación TNM de la 8va Edición de la AJCC	M0, M1

Invasión linfovascular	Presencia de embolo tumoral en vasos linfáticos y/o sanguíneos en la muestra histopatológica	Si/No	
Tiroiditis linfocítica crónica	Infiltración linfocítica en parénquima tiroideo no tumoral en la muestra histopatológica	Si/No	
Estadaje TNM	Estadaje de la clasificación TNM de la 8va Edición de la AJCC	< 55 años	Estadio I
			Estadio II
		≥ 55 años	Estadio I
			Estadio II
			Estadio III
Imagen del rastreo posterior a RAI Iodo 131	Ubicación de los focos de captación patológicos en la imagen del rastreo posterapia		Captación lecho tiroideo
			Captación lecho tiroideo + región cervical lateral uni o bilateral
			Captación lecho tiroideo + región cervical lateral uni o bilateral + Metástasis a distancia
			Captación cervical con metástasis a distancia
			Región cervical lateral uni o bilateral + Metástasis a distancia

		Metástasis a distancia
		Ausencia de captación (rastreo negativo)
Dosis de la terapia con Iodo 131	mCi de Iodo 131 administrados	$\geq 30 - 100$ mCi $101 - 150$ mCi $151 - 200$ mCi ≥ 200 mCi
Número de RAI con Iodo 131	Cantidad de terapias RAI Iodo 131 administradas	1
		>1
Tiroglobulina estimulada al momento de la RAI Iodo 131	Cantidad de Tg en ng/ml	≤ 1 ng/ml $2 - 9$ ng/ml $10 - 20$ ng/ml $21 - 29$ ng/ml ≥ 30 ng/ml
Anticuerpos anti Tiroglobulina estimulados al momento de la RAI Iodo 131	Presencia de anticuerpos anti-Tg	≥ 10 IU/mL
Respuesta terapéutica inicial excelente	Imagen negativa con Tg < 0.2 ng/ml o Tg estimulada < 1ng/ml	Si/No
Respuesta terapéutica inicial bioquímica incompleta	Imagen negativa con Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml o Aumento de los niveles de anticuerpos anti-Tg	Si/No

<p>Respuesta terapéutica inicial estructural incompleta</p>	<p>Evidencia estructural o funcional de enfermedad Con cualquier nivel de Tg Con o sin anticuerpos anti-Tg</p>	<p>Si/No</p>
<p>Respuesta terapéutica inicial indeterminada</p>	<p>Hallazgos inespecíficos en estudios de imagen Captación débil en el lecho tiroideo del escaneo RAI Tg no estimulada detectable, pero < 1 ng/ml Tg estimulada detectable, pero < 10 ng/ml o Anticuerpos anti-Tg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional</p>	<p>Si/No</p>

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuáles fueron las características clínicas (edad, sexo, tipo de tratamiento quirúrgico, tamaño del tumor principal, estadiaje tumoral, multifocalidad, bilateralidad tumoral, extensión extratiroidea, estadio ganglionar, extensión extraganglionar, presencia de metástasis,

invasión linfovascular, estadiaje TNM) pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento, periodo 2011-2016?

2. ¿Cuáles fueron las características de la iodoterapia (imagen del rastreo postterapia RAI iodo 131, dosis de la terapia RAI iodo131, número de terapias RAI, valor de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina estimuladas) en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento, periodo 2011-2016?
3. ¿Cómo fue la respuesta terapéutica inicial (bioquímica, estructural, indeterminada) en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016?
4. ¿Cuáles fueron los factores determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016?

- **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.
- **Nivel de investigación:** es un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

1.3. Justificación del problema

El presente estudio busca identificar los distintos factores determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo EsSalud Arequipa del 2011 al 2016.

Los estudios sobre los determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del CDT operado son utilizados en el manejo clínico del cáncer de tiroides ⁽¹⁾, que recomiendan múltiples sociedades científicas internacionales, y tienen vigencia a nivel mundial, dando nuevas directrices en el tratamiento de esta enfermedad, a pesar de ello no se han descrito muchas revisiones de los mismos en la literatura de nuestro país, por lo que la pesquisa de la presencia de estos en nuestra población de asegurados de EsSalud de la macro región sur del Perú resulta en una investigación **original**.

Tiene **relevancia práctica** ya que se podrá dar a conocer la utilidad clínica de la determinación de los factores de persistencia o recurrencia del CDT en nuestra población, a fin de diseñar protocolos hospitalarios que incluyan esta pesquisa, a corto, mediano y largo plazo, para un tratamiento precoz y eficaz.

Esto redundará en una **relevancia social** al beneficiar a un grupo creciente de la población que padece de esta patología y que requiere de la detección oportuna de los factores determinantes de la persistencia o recurrencia de esta neoplasia, dado que la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado. ⁽⁸⁾

El estudio es **contemporáneo** ya que en la actualidad se vienen aplicando múltiples scores que reúnen factores de persistencia o recurrencia del CDT en diversas guías de manejo internacional como la de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) ⁽²⁰⁾, cada vez con más relevancia clínica a nivel mundial.

El estudio es **factible** de realizar por tratarse de un diseño retrospectivo en el que se cuenta con data hospitalaria y con el seguimiento de los pacientes portadores de CDT, a fin de poder procesar los resultados del estudio.

Además de satisfacer la **motivación personal** de realizar una investigación en el campo de la endocrinología oncológica, relacionada al manejo clínico del CDT, problema relevante de la salud en el Perú, se podrá lograr una importante contribución académica al campo de la medicina, y por el desarrollo del proyecto en el área de

postgrado de la facultad de Medicina Humana, se cumple con las políticas de investigación de la Universidad en esta etapa importante del desarrollo profesional.



2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides surge de las células epiteliales foliculares de la tiroides y representa la gran mayoría de los cánceres tiroideos ⁽²²⁾. De los cánceres diferenciados, el cáncer papilar corresponde aproximadamente al 85% de los casos en comparación con aproximadamente el 10% que tienen histología folicular y el 3% que son tumores de células de Hürthle también llamadas células oxífilicas ⁽²²⁾.

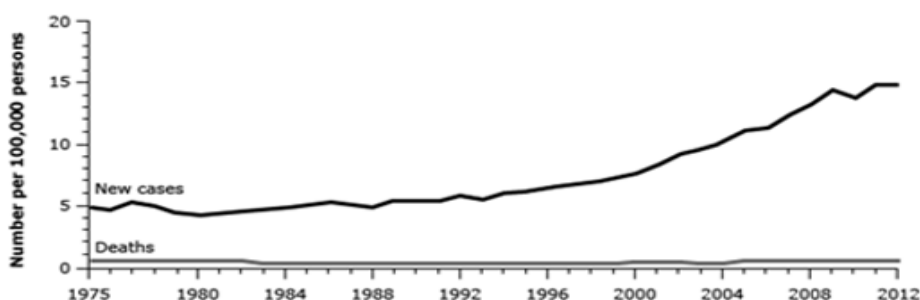
2.2. Incidencia

2.2.1. Cáncer papilar de tiroides

En el informe basado en la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de 1975 al 2012, la incidencia del cáncer papilar incrementó de 4,8 a 14,9 por 100.000 habitantes (tabla 1) ⁽²³⁾.

Tabla 1
Incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides USA 1975 - 2012

SEER: New cases, deaths, and 5-year relative survival



Year	1975	1980	1985	1990	1995	1999	2003	2007
5-year relative survival	92.3%	92.8%	92.5%	95.5%	95.8%	96.8%	97.3%	97.9%

SEER 9 incidence and United States mortality from 1975 to 2012, all races, both sexes. Rates are age-adjusted.

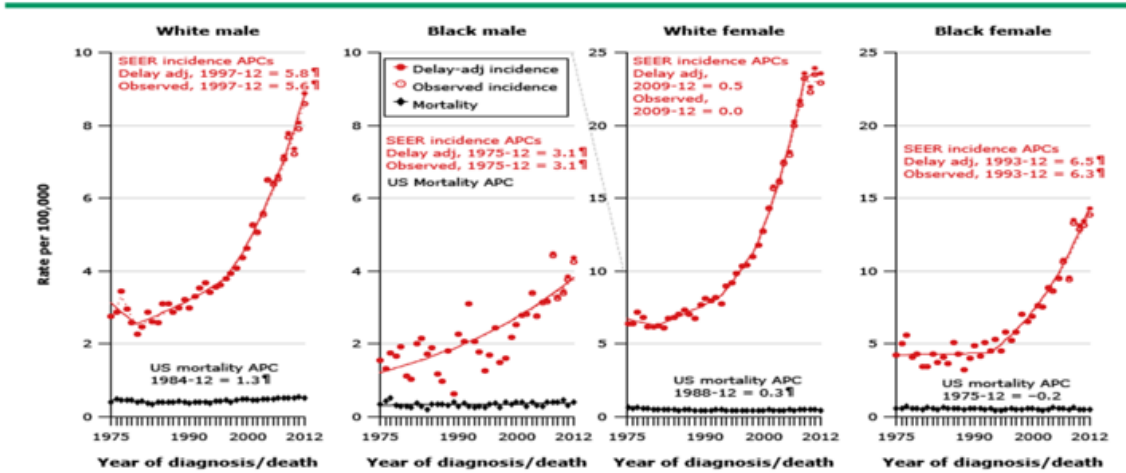
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.

Nota. Esta tabla muestra incremento de los casos nuevos de cáncer de tiroides, aun así la supervivencia a 5 años mejoró. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

La incidencia de cáncer tiroideo ajustada por edad y sexo incrementó con mayor rapidez que la de cualquier otra neoplasia maligna en los últimos años ⁽²⁴⁾, con una mayor incidencia observada en ambos sexos y en todos los orígenes étnicos ^(24, 25) (tabla 2 y tabla 3).

Tabla 2
SEER Incidencia de cáncer de tiroides ajustada por raza y sexo en USA

SEER observed incidence, SEER delay adjusted incidence, and United States death rates*: Cancers of the thyroid, by race and sex



Regression lines and APCs are calculated using the Joinpoint Regression Program version 4.1.0, April 2014, National Cancer Institute. The APC is the annual percent change for the regression line segments. The APC shown on the graph is for the most recent trend.

APC: annual percent change; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.

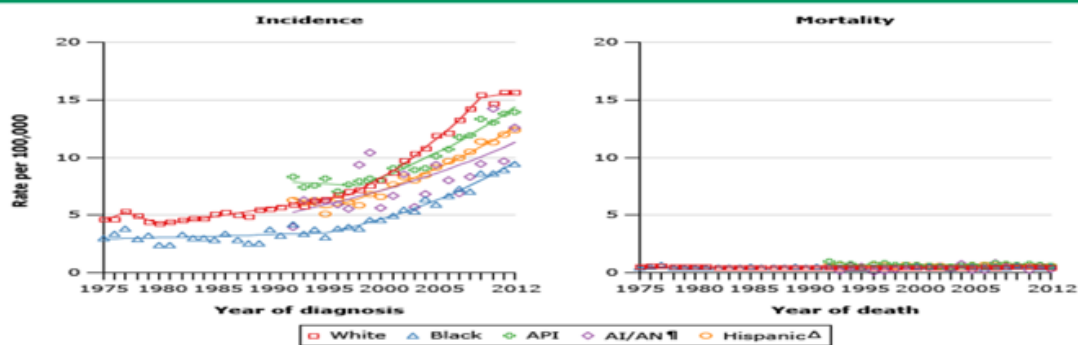
* Rates are age-adjusted to the 2000 United States standard population (19 age groups - census P25-1103).

† The APC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

Nota. Esta tabla muestra incremento de la incidencia del cáncer de tiroides en raza blanca y negra, a predominio femenino. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

Tabla 3
SEER Incidencia y tasas de mortalidad por raza y sexo en USA

SEER incidence and US death rates* for cancer of the thyroid, both sexes: Joinpoint analyses for whites and blacks from 1972-2012 and for Asian/Pacific Islanders, American Indians/Alaska Natives, and Hispanics from 1992-2012



Regression lines are calculated using the Joinpoint Regression Program version 4.1.0, April 2014, National Cancer Institute. Joinpoint analyses for whites and blacks during the 1975 to 2012 period allow a maximum of five joinpoints. Analyses for other ethnic groups during the period 1992 to 2012 allow a maximum of three joinpoints.

AI/AN: American Indian/Alaska Native; API: Asian/Pacific Islander; CHSDA: Contract Health Service Delivery Area; NHIA: NAACCR Hispanic Identification Algorithm; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.

* Rates are age-adjusted to the 2000 United States standard population (19 age groups - census P25-1103).

† Rates for American Indian/Alaska Native are based on the CHSDA counties.

‡ Hispanic is not mutually exclusive from whites, blacks, Asian/Pacific Islanders, and American Indians/Alaska Natives. Incidence data for Hispanics are based on NHIA and exclude cases from the Alaska Native Registry. Mortality data for Hispanics exclude cases from New Hampshire and Oklahoma.

Nota. Esta tabla muestra que a pesar de la mayor incidencia del cáncer de tiroides la mortalidad no ha incrementado. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

En una revisión posterior a la base de datos SEER, desde el 2013 al 2016 la incidencia de cáncer de tiroides se estabilizó ⁽²⁶⁾. Además, se encontró que la tasa anual en mujeres se redujo progresivamente del 4,2% de 1992 a 1999, del 6,9% anual de 1999 a 2009, al 2,2% anual de 2009 a 2011 ⁽²⁷⁾.

El uso de radiación de haz externo aplicado en áreas de la cabeza y cuello, comúnmente utilizada para tratar afecciones infantiles benignas entre los años 1910 y 1960, provocó una mayor incidencia de cáncer de tiroides en la segunda mitad del siglo pasado ⁽²⁸⁾. Sin embargo, dado que la radioterapia para afecciones benignas de la infancia se retiró en gran medida entre las décadas de 1950 y 1960, es poco probable que la creciente incidencia de cáncer de tiroides que se observa en los últimos 10 a 15 años, esté asociada con la exposición a la radiación en la infancia ⁽²⁸⁾.

El incremento de cáncer tiroideo en los Estados Unidos y otros lugares del mundo podría deberse principalmente a una mayor detección de cánceres papilares pequeños secundaria a el uso más extendido de la ecografía de cuello y aspiración con aguja fina (FNA) de nódulos tiroideos muy pequeños ⁽²⁹⁻³¹⁾. Aunque el aumento de la incidencia probablemente se ve reflejado parcialmente por la detección más temprana de enfermedades subclínicas (es decir, cánceres papilares no palpables), en un análisis de la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer se encontró un incremento en las tasas de CDT de todos los tamaños, incluidos aquellos tumores mayores de 4 cm ⁽³²⁾. Además, la mortalidad que acompaña al incremento de la incidencia, aumentó entre 1974 y 2013, de 0.40 a 0.46 por 100.000 personas/año ⁽³²⁾. Estos dos hallazgos sugieren un verdadero aumento de la incidencia del cáncer papilar de tiroides ⁽³¹⁾ (CPT).

La proporcionalidad habitual entre mujeres y hombres portadores de CPT es de aproximadamente 2.5:1, siendo la mayor parte de la preponderancia femenina la que ocurre durante la cuarta y quinta décadas de la vida. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides está aumentando, las tasas de mortalidad (0,5 por 100.000 hombres y mujeres por año) no han cambiado significativamente entre 2003 y 2012. ⁽²³⁾

2.2.2. Cáncer folicular de tiroides

El cáncer de tiroides folicular (CFT) tiende a ocurrir en una población de mayor edad en comparación con otros CDT ⁽²³⁾. Su máxima incidencia se encuentra entre las edades de 40 y 60 años, en comparación con la incidencia de CPT que alcanza su punto

máximo antes, entre las edades de 30 a 50 años ⁽²³⁾. Además, el CFT es aproximadamente tres veces más común en mujeres que en hombres ⁽²³⁾. El yodo también puede desempeñar un papel en la epidemiología del CFT ⁽³³⁾. En las regiones del mundo con deficiencia de yodo, hay una mayor prevalencia de cáncer folicular en comparación con las regiones con suficiente yodo ⁽³³⁾. Con la introducción del yodo en la dieta, algunos estudios mostraron que la incidencia de CFT disminuyó, mientras que el CPT aumentó ^(33, 34).

En un informe basado en la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de 1980 al 2009, hubo un aumento en las tasas de cáncer de tiroides folicular entre mujeres y hombres ⁽³⁵⁾. Sin embargo, en un informe de Polonia, las tasas de cáncer de tiroides folicular en realidad disminuyeron entre 1982 y 2012 ⁽³⁶⁾, un período durante el cual las tasas de cáncer de tiroides papilar estaban aumentando ⁽³⁶⁾.

2.3. Factores de riesgo

2.3.1. Cáncer papilar de tiroides

a) Exposición a la radiación ionizante:

La exposición tiroidea a la radiación ionizante durante la infancia es el factor ambiental más definido que se asocia con los tumores tiroideos benignos y malignos ⁽³⁷⁾. Las posibles fuentes de exposición a la radiación incluyen usos terapéuticos (p. Ej., tratamiento de neoplasias malignas infantiles), exposición ambiental secundaria a la lluvia radiactiva (p. Ej., Nagasaki/Hiroshima, Japón) o accidentes en centrales nucleares (p. Ej., Chernóbil). En décadas pasadas, la radiación ionizante se usaba para tratar una amplia variedad de afecciones benignas de la cabeza y cuello, aunque esta práctica cesó principalmente a fines de la década de 1950 y principios de 1960 debido a un mayor conocimiento de los efectos cancerígenos de la radiación en la tiroides ⁽³⁸⁾.

b) Antecedentes familiares:

El antecedente de cáncer de tiroides en un pariente de primer grado o antecedentes familiares de síndrome de cáncer tiroideo (p. Ej., poliposis familiar, complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), síndrome de Werner o síndrome de Cowden) incrementan el riesgo malignidad de nódulos tiroideos ⁽³⁹⁾. En un estudio, hubo 10 veces de mayor riesgo de cáncer tiroideo en familiares de pacientes con cáncer de tiroides ⁽³⁹⁾. En un segundo informe, la tasa de incidencia estandarizada para el CPT fue

de 3.2 con un padre afectado, 6.2 con un hermano afectado y 11.2 para una mujer con una hermana afectada ⁽⁴⁰⁾.

c) Otros:

Se han informado muchos factores de riesgos posibles, pero aun no probados ⁽⁴¹⁾, cuya importancia relativa parece ser pequeña pero no completamente definida ⁽⁴¹⁾. Los factores de riesgo potenciales incluyen los siguientes:

- Exposiciones ocupacionales y ambientales ^(41,42).
- Hepatitis crónica relacionada con la hepatitis, con un OR de 12.2, según un estudio ⁽⁴³⁾.
- Mayor paridad y edad avanzada en el primer embarazo ⁽⁴⁴⁾.
- Obesidad o sobrepeso ⁽⁴⁵⁾.

2.3.2. Cáncer folicular de tiroides

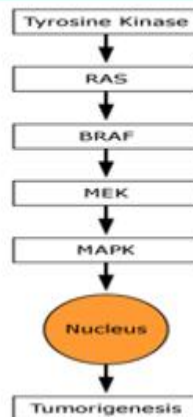
Los factores de riesgo del CFT, son similares a los del CPT e incluyen antecedentes de exposición a la radiación ionizante durante la infancia ⁽³⁷⁾, antecedentes de cáncer de tiroides en un familiar de primer grado ⁽³⁷⁾ o antecedentes familiares de síndrome de cáncer de tiroides ⁽³⁷⁾.

2.4. Patogénesis

2.4.1. Cáncer papilar de tiroides

Las mutaciones o reordenamientos en los genes que codifican las proteínas en la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) son fundamentales para el desarrollo y la progresión del CDT ^(46,47) (figura 1). La importancia de esta vía radica por el hallazgo de mutaciones de activación exclusivas, no superpuestas en RET/PTC, NTRK1, RAS o BRAF en hasta el 70% de los cánceres de tiroides bien diferenciados ⁽⁴⁸⁾. También, se ha demostrado que la activación de RET/PTC ⁽⁴⁹⁾ o BRAF ⁽⁵⁰⁾ da como resultado el desarrollo de cáncer de tiroides en ratones transgénicos ⁽⁵⁰⁾.

MAPK signaling cascade in papillary thyroid carcinoma



Schematic representation of the MAPK signaling cascade in papillary thyroid carcinoma. MAPK, also known as ERK, translocates to the nucleus and promotes cell division when it is phosphorylated by MEK, a serine/threonine kinase. Constitutive activation of this process is tumorigenic. MAPK phosphorylation is a relatively distal step in a sequential phosphorylation cascade that can begin with the activation of a tyrosine kinase, is followed by phosphorylation of RAS which activates BRAF, a serine/threonine kinase followed by MEK and MAPK phosphorylation. In papillary thyroid carcinoma, somatic genetic alterations at three of these steps activate this linear signaling cascade. A gene rearrangement creating a chimeric RET or TRK activates the initial tyrosine kinase step. Activating point mutations of either RAS or BRAF constitutively activates these proteins. The tyrosine kinase, RAS, and BRAF genetic alterations are usually mutually exclusive, suggesting that any single alteration is sufficient to play an early role in tumorigenesis.^[1,2]

MAPK: mitogen-activated protein kinase; ERK: extracellular signal-regulated kinase.

Figura 1. Señalización de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) en la oncogénesis del cáncer papilar de tiroides. Se produce una activación secuencial constitutiva que concluye con señales a nivel del núcleo celular a favor de la tumorigenesis. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

2.4.2. Cáncer folicular de tiroides

La mayoría de los cánceres de tiroides folicular son probablemente de origen monoclonal ⁽⁵¹⁾. Además, la activación de oncogenes es común. Algunos de los factores asociados con el CFT incluyen:

- **Mutaciones RAS:**

Se observan mutaciones puntuales del oncogén RAS en aproximadamente el 40% de los cánceres foliculares de tiroides ⁽⁵¹⁾. Estas mutaciones (N-RAS, H-RAS y K-RAS, en orden de frecuencia decreciente) ocurren con más frecuencia en los CFT que en los adenomas foliculares ^(52,53). Las mutaciones RAS no son específicas del CFT ⁽⁵³⁾; también representan una pequeña parte de los CPT, en particular el cáncer de tiroides papilar de variante folicular ⁽⁵³⁾. Las mutaciones de RAS en el CFT, parecen estar asociadas con cánceres de mayor agresividad y de mayor mortalidad ⁽⁵⁴⁾. A ello se suma que las

mutaciones de RAS pueden encontrarse en cánceres de tiroides anaplásicos y poco diferenciados ⁽⁵⁴⁾.

- **PAX8-PPAR gamma 1:**

PAX8-PPAR gamma 1 es un reordenamiento genético que se observa en los cánceres y adenomas foliculares ⁽⁵⁵⁾. Esta proteína resulta de la fusión de un factor de transcripción específico de tiroides (PAX8) y un receptor nuclear, el receptor activado por proliferación de peroxisomas (PPAR) gamma y se asocia con aproximadamente el 10% de los adenomas foliculares y el 41% de los cánceres foliculares tiroideos ⁽⁵⁵⁾. Esta proteína de fusión puede ayudar a distinguir el adenoma folicular del carcinoma folicular ⁽⁵⁶⁾. Se cree que PAX8-PPAR gamma 1 induce un efecto negativo sobre la activación de tiazolidinediona por PPAR gamma ⁽⁵⁷⁾, lo que conduce a la pérdida de los controles inhibidores del crecimiento ⁽⁵⁷⁾.

El hecho de que el CFT contenga mutaciones RAS o un reordenamiento de PAX8-PPAR gamma 1, pero no ambos, indica que estos dos oncogenes pueden originar eventos moleculares similares pero distintos ⁽⁵⁵⁾.

- **Otros:**

También se han implicado otros factores, como p53, c-myc, c-fos, mutaciones del promotor de la transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT) y del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) ^(58,59). A diferencia del CPT, el CFT rara vez se asocia con mutaciones RET/PTC o mutaciones BRAF ^(60,61).

El CFT se puede ver como parte de síndromes neoplásicos familiares, como el síndrome de Cowden (PTEN), el complejo de Carney tipo 1 (PRKAR 1 alpha) o el síndrome de Werner (WRN) por citar ⁽⁸³⁾.

2.5. Características clínicas

2.5.1. Presentación clínica del cáncer papilar y folicular de tiroides:

El cáncer de tiroides se presenta típicamente como un nódulo tiroideo ⁽⁴⁾. Los nódulos tiroideos llaman la atención clínica cuando el paciente los detecta; durante el examen físico de rutina; o cuando se advierte de manera incidental durante un

procedimiento radiológico como ecografía carotídea, tomografía computarizada (TC) del cuello, imágenes por resonancia magnética (IRM) o por tomografía por emisión de positrones (PET) ⁽⁶²⁾. Los nódulos no palpables (incidentalomas) tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos palpables del mismo tamaño. ⁽⁶²⁾ El antecedente de crecimiento nodular rápido, fijación del nódulo tiroideo a los tejidos circundantes, ronquera de inicio reciente o parálisis de las cuerdas vocales ⁽⁶²⁾, o la presencia de linfadenopatía cervical ipsilateral, hacen sospechar que un nódulo tiroideo puede ser maligno ⁽⁶²⁾. Independientemente de cómo se descubran los nódulos tiroideos, el diagnóstico de cáncer de tiroides generalmente se realiza mediante una biopsia por aspiración con aguja fina denominada FNA ⁽⁶²⁾ (figura 2).

Papillary thyroid cancer: Findings on fine-needle aspirate

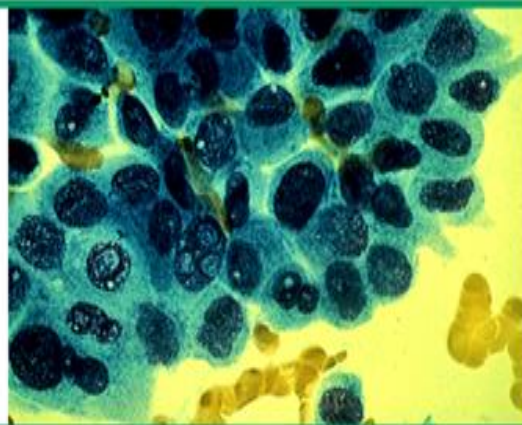


Figura 2: Células de una punción con aguja fina del cáncer papilar de tiroides muestran cromatina dispersa del núcleo llamada ojo de la huérfana Annie. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

2.5.2. Histología

2.5.2.1. Histología del cáncer papilar de tiroides

Forma clásica: Los cánceres papilares no suelen estar encapsulados y pueden ser parcialmente quísticos ⁽⁶³⁾. Microscópicamente, la mayoría se caracteriza por la presencia de papilas que consisten en una o dos capas de células tumorales que rodean un núcleo fibrovascular bien definido ⁽⁶³⁾, los folículos y el coloide suelen estar ausentes ⁽⁶³⁾ (figura 3).

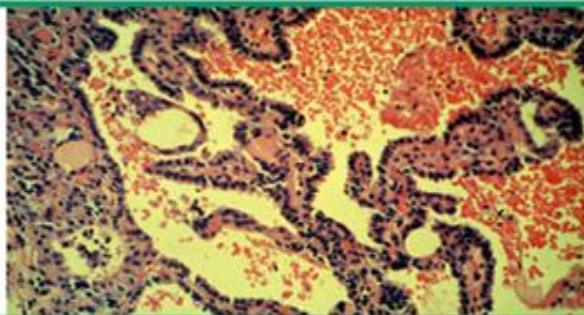
Papillary carcinoma: Findings on surgical histology

Figura 3: Aspecto histopatológico clásico del cáncer papilar de tiroides, con estructura papilar. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

El diagnóstico morfológico se basa en un conjunto de características citológicas típicas, ninguna por sí misma patognomónica del cáncer papilar ⁽⁶³⁾ (figura 2). Los núcleos son grandes, ovalados, aparecen apiñados y superpuestos en secciones microscópicas ⁽⁶³⁾. Pueden contener cromatina en polvo hipodensa, pseudoinclusiones citoplasmáticas debido a una membrana nuclear redundante o surcos nucleares ⁽⁶³⁾.

Aproximadamente la mitad de los cánceres papilares contienen cuerpos de psammoma calcificados, los restos cicatrizados de papilas tumorales que presumiblemente sufrieron un infarto ⁽⁶³⁾ (figura 4). Las células inflamatorias pueden rodear o infiltrar áreas de crecimiento maligno, aunque esto no suele indicar la presencia de tiroiditis autoinmune crónica (enfermedad de Hashimoto) ⁽⁶³⁾.

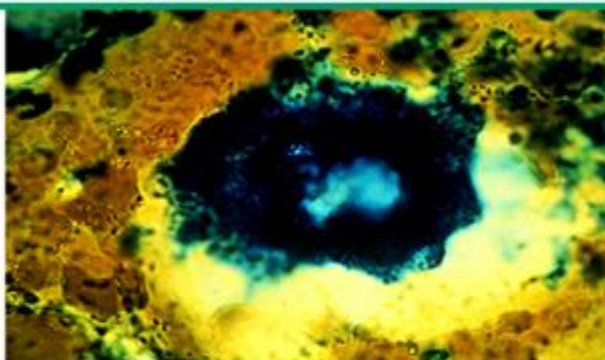
Psammoma body: Appearance on fine-needle aspirate of the thyroid

Figura 4: Cuerpos de Psamoma. Estructura cálcica microscópica del cáncer papilar de tiroides. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

El cáncer de tiroides papilar suele ser multifocal ⁽⁶³⁾. En algunos casos, esto representa metástasis intraglandulares del tumor primario ⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, en un estudio de 10 mujeres con cáncer papilar multifocal, se demostró que los focos tumorales individuales tenían orígenes clonales independientes en 5 de las 10 mujeres ⁽⁶⁵⁾. En un segundo estudio,

se encontraron patrones discordantes de mutaciones BRAF en el 40% de los cánceres papilares multifocales ⁽⁶⁶⁾.

Variantes histopatológicas: Las variantes del cáncer papilar incluyen la variante folicular; variante de células altas (un tumor más agresivo que representa aproximadamente el 1% de los cánceres papilares); y variantes insular, hobnail y esclerosante difusa ⁽⁶³⁾.

- **Variante folicular:** El cáncer de tiroides papilar variante folicular muestra un patrón de crecimiento folicular, pero citológicamente, muestra características típicas de los cánceres papilares de tipo común, incluidos núcleos grandes superpuestos con cromatina hipodensa, pseudoinclusiones nucleares y surcos nucleares ⁽⁶⁷⁾; la mayoría también contienen cuerpos de psammoma ⁽⁶³⁾ (figura 4). De los varios subtipos histológicos de carcinoma papilar, las variantes foliculares son probablemente las más comunes ⁽⁶³⁾. La incidencia de cáncer papilar variante folicular ha ido en aumento, mientras que la de la forma clásica ha ido disminuyendo ⁽⁶³⁾. En un estudio de un solo centro, casi el 40% de los cánceres papilares eran variantes foliculares ⁽⁶⁸⁾, y en un estudio multicéntrico, el 23% de los cánceres papilares eran del subtipo no invasivo y bien circunscrito (neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares similares a la papilar, NIFTP) ⁽⁶⁹⁾.

De acuerdo con la clasificación de tumores endocrinos de la Organización Mundial de la Salud del 2017, las variantes foliculares del cáncer papilar de tiroides se subtipifican como (1) infiltrativas o (2) encapsuladas con invasión ⁽⁷⁰⁾.

- **Infiltrativo:** El subtipo infiltrativo muestra lenguas invasivas de tumor que se infiltran en el parénquima tiroideo no neoplásico y carece de una cápsula tumoral bien definida ⁽⁷¹⁾. El subtipo infiltrante tiene un comportamiento biológico y un perfil molecular que es más similar al cáncer de tiroides papilar clásico que a los cánceres foliculares ^(71,72). Por ejemplo, es más probable que el subtipo infiltrante tenga metástasis en los ganglios linfáticos y mutaciones BRAF V600E, mientras que es menos probable que los cánceres de tiroides foliculares tengan metástasis a distancia o mutaciones RAS ⁽⁶³⁾.

- **Encapsulado con invasión:** El subtipo encapsulado con invasión demuestra tanto una cápsula tumoral bien definida como invasión de la cápsula tumoral o invasión de vasos dentro o fuera de la cápsula tumoral ⁽⁶³⁾. Las variantes encapsuladas, particularmente aquellas con invasión vascular, tienen una biología tumoral (a menudo mutación RAS) y un comportamiento biológico (más probabilidades de tener metástasis a distancia, menos probabilidades de tener metástasis en los ganglios linfáticos) que es más similar al cáncer de tiroides folicular que al papilar clásico ⁽⁶³⁾. Es la presencia de la invasión capsular y/o vascular tumoral lo que diferencia una variante folicular encapsulada de cáncer de tiroides papilar (invasión capsular y/o vascular presente) de la variante folicular encapsulada no invasiva del cáncer de tiroides papilar (NIFTP; sin invasión capsular o vascular presente) ⁽⁶³⁾.

En el pasado, la variante folicular encapsulada del cáncer de tiroides papilar sin evidencia de invasión vascular o de la cápsula tumoral se consideraba como una variante no invasiva del cáncer papilar de tiroides ^(69, 73, 74). Sin embargo, las variantes foliculares encapsuladas no invasivas del cáncer de tiroides papilar tienen un potencial maligno muy bajo y se curan uniformemente con lobectomía ^(75, 76). Debido al muy bajo potencial maligno, este tipo fue rebautizado como neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares similares a las papilares (NIFTP), enfatizando que este tumor puede tratarse como una neoplasia en lugar de una malignidad. ^(75,76) Tanto la American Thyroid Association ⁽⁷⁷⁾ como la Organización Mundial de la Salud han respaldado este cambio de nomenclatura. ⁽⁷⁰⁾

Si bien se requiere cirugía de tiroides para distinguir NIFTP del subtipo encapsulado invasivo, generalmente no se requiere terapia más allá de la lobectomía tiroidea (es decir, no se requiere la supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), ni la ablación con yodo radiactivo) para su tratamiento ^(75, 77, 78). El uso adecuado de la nomenclatura NIFTP requiere el cumplimiento de criterios histopatológicos estrictos, lo que significa que los tumores previamente clasificados como variante folicular encapsulada no invasiva del cáncer de tiroides papilar no pueden asumirse como tumores

NIFTP ⁽⁶³⁾. Debido a que es posible que no se haya muestreado o conservado toda la cápsula del tumor en el momento del diagnóstico inicial, a menudo no es posible determinar si una muestra de tumor archivada cumple todos los criterios diagnósticos para ser reclasificada como tumor NIFTP ⁽⁷⁶⁾.

- **Variante de células altas:** La variante de células altas del cáncer papilar tiene el potencial de ser un tumor más agresivo que el cáncer papilar clásico ^(79,80). Estos tumores representan aproximadamente el 1% de los cánceres papilares y generalmente se asocian con la mutación V600E del gen BRAF ⁽⁶³⁾. Se caracterizan por tener células tumorales con citoplasma eosinofílico que son dos veces más altas que anchas ⁽⁶³⁾. Los tumores primarios tienden a ser grandes, a menudo invasivos y muchos pacientes tienen metástasis tanto locales como distantes en el momento del diagnóstico ⁽⁷⁹⁾. La mayoría de los pacientes tienen evidencia de enfermedad después de la terapia inicial y la tasa de mortalidad a cinco años es más alta que en pacientes con cánceres papilares clásicos ^(63,79).
- **Otras variantes:** Se han descrito otros tipos de variantes del cáncer papilar tiroideo, basados en las diferencias histológicas, pero considerados cánceres papilares debido a las características de los núcleos de las células tumorales ⁽⁶³⁾, estas son:
 - La **variante insular del cáncer papilar** se caracteriza histológicamente por presentar nidos sólidos de tumor, a menudo separados por bandas fibrosas, pero los núcleos de las células tumorales tienen las mismas características que los núcleos de los cánceres papilares clásicos ⁽⁶³⁾.
 - La **variante columnar**, que consiste en células alargadas con núcleos en empalizada ⁽⁶³⁾.
 - La **variante de Hürthle u oxifílica**, que tiene características celulares de los carcinomas de células de Hürthle pero, cuyas células están dispuestas en formaciones papilares ⁽⁶³⁾.
 - La variante **sólida o trabecular** ⁽⁶³⁾.
 - La variante de **células claras**, que deben ser distinguidas de los carcinomas de células claras de otros órganos como el riñón o el colon que han hecho metástasis a la tiroides ⁽⁶³⁾.

- Variante **esclerosante difusa**, caracterizada por afectación difusa de la tiroides, fibrosis estromal e infiltración linfocítica prominente ⁽⁶³⁾.
- La variante **morular cribiforme**, que tiene un patrón cribiforme prominente con áreas de células sólidas y fusiformes, así como mórulas escamosas ⁽⁶³⁾. Esta variante a menudo está asociada con poliposis adenomatosa familiar ⁽⁶³⁾.
- La variante **hobnail** que alberga frecuentemente a las mutaciones BRAF V600E y parece estar asociada con un alto riesgo de metástasis a distancia y a una mayor mortalidad específica de la enfermedad ^(81,82).

Todas estas variantes son raras por lo que hay poca información disponible sobre sus características y comportamiento ⁽⁶³⁾. En general, sin embargo, se cree que son más agresivos que los cánceres papilares clásicos ⁽⁶³⁾. Como resultado, los pacientes con estos tumores generalmente se tratan de manera más agresiva que aquellos con cáncer papilar clásico del mismo estadio ⁽⁶³⁾.

2.5.2.2. Histología del cáncer folicular de tiroides

La histología varía desde un epitelio normal, bien diferenciado con desarrollo folicular y de coloide (hallazgos asociados con un buen pronóstico) al pobremente diferenciado con crecimiento sólido, ausencia de folículos, atipia nuclear marcada e invasión vascular y/o capsular extensa, características que son asociado a un peor pronóstico ⁽⁸³⁾, figura 5.

Follicular lesions: Appearance on fine-needle aspirate of a thyroid nodule

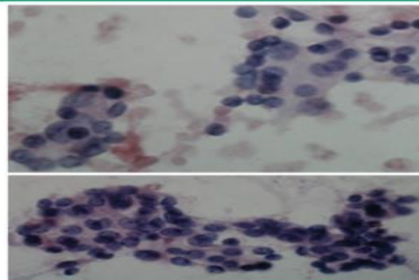


Figura 5: Aspiración con aguja fina del cáncer folicular de tiroides. Se objetivan microfoliculos con atipia nuclear. Tomada de Tuttle R. M. (2019) ⁽⁸³⁾.

Normalmente, la arquitectura microfolicular es uniforme con células cuboidales que recubren los folículos ⁽⁸³⁾. Además, las características compatibles con el cáncer papilar, como los cuerpos de psammoma y los cambios nucleares (aparición de vidrio

deslustrado, surcos longitudinales, superposición nuclear e inclusiones), deben estar ausentes ⁽⁶³⁾. Microscópicamente, el diagnóstico de cáncer folicular requiere distinguir el adenoma del cáncer mediante la identificación de la extensión del tumor a través de la cápsula del tumor y/o la invasión vascular ⁽⁸³⁾ (figura 6 y figura 7).

Follicular thyroid cancer: Appearance on surgical histology

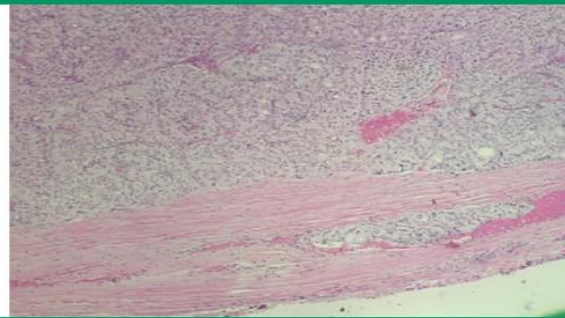


Figura 6: Apariencia histopatológica del cáncer folicular de tiroides. Muestra diferenciación folicular que se extiende hasta la cápsula tumoral y vasos sanguíneos. Tomada de Tuttle R. M. (2019) ⁽⁸³⁾.

Follicular thyroid cancer: Magnification of surgical specimen

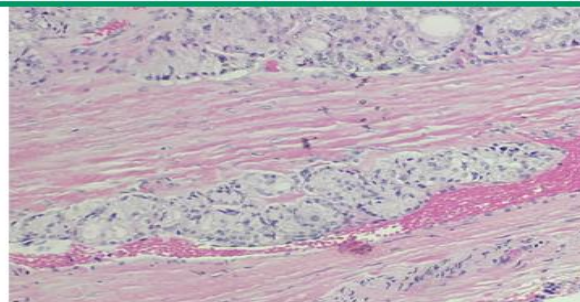


Figura 7: Histopatología del carcinoma folicular de tiroides. El diagnóstico se basa en la identificación de la invasión capsular y vascular de esta neoplasia. Tomada de Tuttle R. M. (2019) ⁽⁸³⁾.

El cáncer folicular de tiroides se clasifica en uno de los tres grupos siguientes según el tipo y la extensión de la invasión ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾. En 2017, la terminología para clasificar el cáncer de tiroides folicular se modificó en la Clasificación de tumores de órganos endocrinos de la Organización Mundial de la Salud ⁽⁸⁸⁾, de la siguiente manera:

- Cáncer de tiroides **folicular mínimamente invasivo**: Incluye tumores con invasión solo de la cápsula tumoral sin invasión vascular (tumor de bajo riesgo de la American Thyroid Association [ATA]) ⁽⁸³⁾, según se muestra en la tabla 4.

Tabla 4
Riesgo ATA 2015

ATA risk stratification system to estimate risk of persistent/recurrent disease

Low risk	Intermediate risk	High risk
<p>Papillary thyroid cancer with all of the following present:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ No local or distant metastases ■ All macroscopic tumor has been resected ■ No invasion of locoregional tissues ■ Tumor does not have aggressive histology (aggressive histologies include tall cell, insular, columnar cell carcinoma, Hürthle cell carcinoma, follicular thyroid cancer, hobnail variant) ■ No vascular invasion ■ No ¹³¹I uptake outside the thyroid bed on the post-treatment scan, if done ■ Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)* <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer*</p> <p>Intrathyroidal, well-differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion*</p> <p>Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i> V600E mutated (if known)*</p>	<p>Any of the following present:</p> <p>Microscopic invasion into the perithyroidal soft tissues</p> <p>Cervical lymph node metastases or ¹³¹I avid metastatic foci in the neck on the post-treatment scan done after thyroid remnant ablation</p> <p>Tumor with aggressive histology or vascular invasion (aggressive histologies include tall cell, insular, columnar cell carcinoma, Hürthle cell carcinoma, follicular thyroid cancer, hobnail variant)</p> <p>Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension*</p> <p>Multifocal papillary thyroid microcarcinoma with extrathyroidal extension and <i>BRAF</i> V600E mutated (if known)*</p>	<p>Any of the following present:</p> <p>Macroscopic tumor invasion</p> <p>Incomplete tumor resection with gross residual disease</p> <p>Distant metastases</p> <p>Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases</p> <p>Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension*</p> <p>Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (>4 foci of vascular invasion)*</p>

ATA: American Thyroid Association; ¹³¹I: iodine-131.

* Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.

Nota. La presente tabla muestra los niveles de riesgo de persistencia y recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides. Tomada de Tuttle R. M. (2020) ⁽⁶³⁾.

- Cáncer de tiroides **follicular angioinvasivo encapsulado**: Incluye tumores encapsulados con cualquier evidencia de invasión vascular ⁽⁸³⁾. Además, se estratifica el riesgo de los cánceres de tiroides foliculares encapsulados angioinvasivos en función del número de los vasos afectados, ya sea como ATA de bajo riesgo (< de 4 focos de invasión vascular, a menudo denominada invasión vascular limitada o mínima) o ATA de alto riesgo (≥ de 4 focos de invasión, a menudo denominada invasión vascular extensa) ⁽⁸³⁾.
- Cáncer de tiroides **follicular ampliamente invasivo**: Incluye tumores con invasión macroscópica clínicamente obvia de la glándula tiroides y tejidos blandos extratiroides, generalmente con invasión vascular extensa que a menudo involucra vasos extratiroides ⁽⁸³⁾. Es importante señalar que la invasión vascular por sí sola, incluso si es ≥ 4 focos, no proporciona pruebas suficientes para

clasificar el tumor como cáncer de tiroides folicular ampliamente invasivo en ausencia de invasión macroscópica ⁽⁸³⁾.

Rara vez se observan variantes histológicas infrecuentes del cáncer de tiroides folicular (p. Ej., variante de células claras, tipo de células en anillo de sello, cáncer de tiroides folicular con patrón glomeruloide y cáncer de tiroides folicular de células fusiformes) ⁽⁸⁸⁾. No está claro si los resultados biológicos de estos subtipos difieren sustancialmente del cáncer de tiroides folicular clásico ⁽⁸³⁾.

Anteriormente, el cáncer de células de Hürthle se consideraba una variante del CFT ⁽⁸³⁾. Sin embargo, estudios clínicos y moleculares recientes indican claramente que el cáncer de células de Hürthle es un tipo de tumor distinto ⁽⁸⁸⁾. Clínicamente, el cáncer de células de Hürthle a menudo tiene una presentación clínica similar al CTF (generalmente nódulo tiroideo asintomático en pacientes mayores) y un patrón similar de metástasis a distancia (pulmón, hueso, cerebro) en los afectados ⁽⁸³⁾. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de una población celular de "oncocitos", en su mayoría células oxifílicas eosinofílicas con abundante citoplasma, mitocondrias muy compactas y núcleos ovalados redondos con nucléolos prominentes ⁽⁸⁹⁾ (figura 8). A diferencia del CFT, el cáncer de células de Hürthle tiene mayor propensión a extenderse a los ganglios linfáticos cervicales ⁽⁹⁰⁾. Mientras que las lesiones metastásicas en el CFT a menudo concentran iodo radiactivo, los focos metastásicos del cáncer de células de Hürthle son a menudo refractarios al iodo radiactivo ⁽⁸³⁾. Además, el perfil molecular del cáncer de células de Hürthle es diferente del CFT, por lo tanto, el cáncer de células de Hürthle se considera una forma independiente de cáncer de tiroides derivado de células foliculares ⁽⁸³⁾.

Hürthle cell lesion: Appearance on fine-needle aspirate of a thyroid nodule

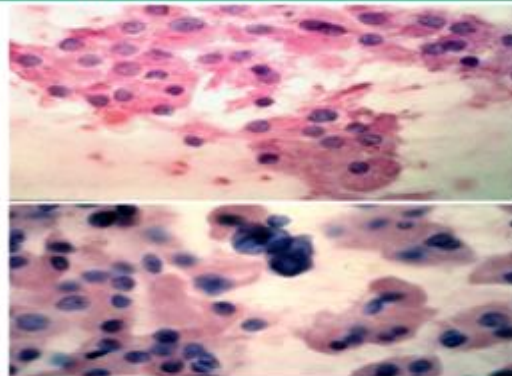


Figura 8: Aspiración con aguja fina de la variante células de Hürthle. Imágen muestra células eosinofílicas oxifílicas con abundante citoplasma y nucleos ovalados con nucléolos prominentes. Tomada de Tuttle R. M. (2019) ⁽⁸³⁾.

2.5.3. Compromiso de los ganglios linfáticos

2.5.3.1. Compromiso de los ganglios linfático en el cáncer papilar de tiroides

La incidencia de metástasis ganglionares en pacientes adultos depende del resultado de la cirugía ⁽⁶³⁾. Entre los pacientes que se someten a una disección radical modificada del cuello, hasta el 80% tienen metástasis en los ganglios linfáticos (la mitad de las cuales son microscópicas), e incluso entre los pacientes con microcarcinomas papilares que tienen disección profiláctica del ganglio central, se han informado metástasis microscópicas en 37 a 64% ⁽⁹¹⁾. En el momento del diagnóstico, las metástasis en los ganglios linfáticos regionales clínicamente detectables son más comunes en los niños (aproximadamente el 50%) que en los adultos ⁽⁶³⁾.

La invasión de la cápsula tiroidea o de la cápsula de un ganglio linfático en el tejido blando circundante se ha informado en el 5 al 35% de las muestras quirúrgicas, mientras que la invasión vascular se observa solo en aproximadamente el 5 al 10% ⁽⁶³⁾.

2.5.3.2. Compromiso de los ganglios linfático en el cáncer folicular de tiroides

Los tumores foliculares suelen ser uninodulares en comparación con el CPT ⁽⁶³⁾. Si bien la invasión vascular es frecuente en el cáncer folicular, la diseminación a los ganglios linfáticos es infrecuente y se produce sólo en el 8 al 13% de los casos ⁽⁹²⁾. Sin embargo, la afectación de los ganglios linfáticos es más común en los cánceres de células de Hürthle ⁽⁹³⁾. Por el contrario, la afectación de los ganglios linfáticos es muy común en el CPT ⁽⁶³⁾.

2.5.4. Metástasis

2.5.4.1. Metástasis en el cáncer papilar de tiroides

Del 2 al 10% de los pacientes tienen metástasis más allá del cuello en el momento del diagnóstico ⁽²³⁾. Entre estos pacientes, dos tercios tienen metástasis pulmonares y una cuarta parte tiene metástasis esqueléticas ⁽²³⁾. Los sitios más raros de metástasis son el cerebro, los riñones, el hígado y las glándulas suprarrenales ⁽²³⁾.

2.5.4.2. Metástasis en el cáncer folicular de tiroides

El CFT se disemina típicamente por vía hematógena. Las metástasis a distancia se producen en el 10 al 15% de los pacientes con cáncer folicular, incluso en aquellos con tumores primarios pequeños, aunque los tumores < 2 cm de tamaño no se han asociado con enfermedad metastásica ⁽⁹⁴⁾. Los sitios comunes de metástasis a distancia son los

huesos (con lesiones líticas) y los pulmones y, con menos frecuencia, el cerebro, el hígado, la vejiga y la piel (figura 9) ⁽⁹³⁾.

PET scan with FDG from a patient with Hürthle cell thyroid cancer

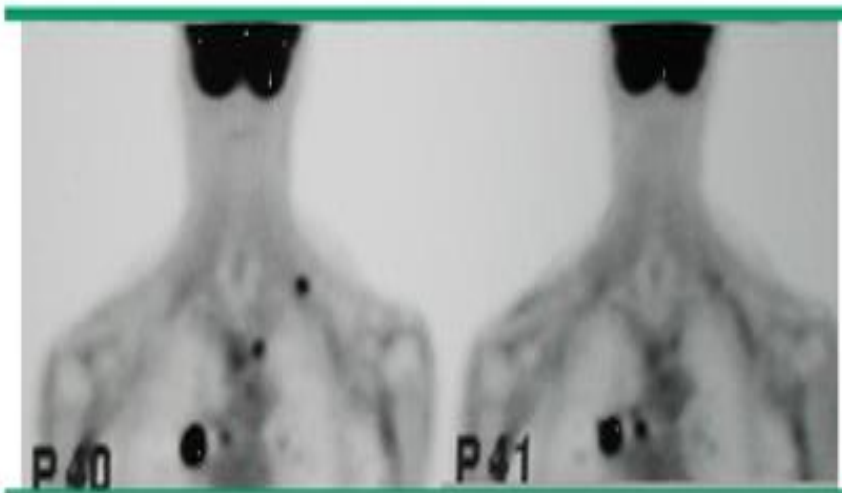


Figura 9: Estudio de PET - CT (tomografía por emisión de positrones -tomografía) FDG F-18 (fluor desoxiglicosa) del cáncer tiroideo de células de Hürthle. Imagen muestra captaciones metastásicas del radiotrazador en tórax y mediastino. Tomada de Tuttle R. M. (2019) ⁽⁸³⁾.

Aunque son raras, las metástasis del cáncer de tiroides funcionales pueden causar hipertiroidismo sintomático. Casi todos los pacientes notificados han tenido CFT ampliamente metastásico, que a menudo afecta a huesos entre otros órganos ^(95, 96). La mayoría de los pacientes con metástasis de cáncer de tiroides funcional han tenido concentraciones séricas altas de triyodotironina (T3) pero concentraciones normales de tiroxina o T4 (T3-tirotoxicosis) ⁽⁸³⁾. El mecanismo es la alta actividad de las yodotironina desyodinasas tipo 1 y tipo 2 en los tejidos tumorales, es decir, la levotiroxina administrada de forma exógena se convierte en T3 ⁽⁹⁷⁾. Algunos de estos pacientes también han tenido anticuerpos estimulantes del receptor de TSH en suero, cuya presencia se esperaría que aumentara la capacidad sintética hormonal del cáncer ⁽⁹⁶⁾.

Las metástasis funcionales pueden identificarse mediante imágenes de cuerpo entero con yodo radiactivo ⁽⁸³⁾. El tratamiento puede requerir una variedad de enfoques que incluyen tionamidas, yodo radiactivo, cirugía o radioterapia externa ⁽⁸³⁾.

2.5.5. Patrón de crecimiento del cáncer papilar de tiroides

El patrón de crecimiento y el comportamiento biológico del cáncer papilar son variables:

- En un extremo del espectro se encuentra el microcarcinoma común (anteriormente llamado cáncer papilar oculto), definido como un tumor < 1 cm de diámetro ⁽⁶³⁾. Estos microcarcinomas se encuentran en el 15 al 30% de las glándulas tiroides en las autopsias ⁽⁶³⁾. Esta alta frecuencia, junto con la rareza del cáncer papilar detectado clínicamente, sugiere que la presencia de un único foco de microcarcinoma en una muestra de tiroidectomía probablemente sea un hallazgo incidental sin importancia clínica ⁽⁶³⁾.
- En el otro extremo del espectro se encuentra un gran cáncer localmente invasivo con metástasis a distancia que se notan en el momento del diagnóstico ⁽⁶³⁾. Estos tumores también tienen muchas más probabilidades que el microcarcinoma de hacer metástasis a través de los canales linfáticos intratiroides y formar tumores multifocales o afectar los ganglios linfáticos regionales ⁽⁶³⁾.

2.6. Diagnóstico del cáncer de tiroides

El trabajo diagnóstico del CDT (incluidos los pobremente diferenciados) comprende evaluaciones patológicas y moleculares pre y postoperatorias ⁽⁸³⁾. La FNA preoperatoria para citología no es necesaria para nódulos de ≤ 1 cm ⁽⁸³⁾. Decisiones de aspirar los nódulos más grandes deben guiarse por el tamaño de la lesión y la apariencia ecográfica ⁽⁹⁸⁾. Los hallazgos citológicos se clasifican en categorías asociadas con diferentes riesgos de malignidad ⁽⁹⁹⁾. La mayoría de los tumores tiroideos malignos pueden identificarse citológicamente ⁽⁸³⁾. Las excepciones notables son el CFT y la nueva definición neoplasia folicular de tiroides no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP), que generalmente se clasifica como indeterminados en los diversos esquemas de informes de citología tiroidea ⁽¹⁰⁰⁾. El diagnóstico basado en la FNA del carcinoma pobremente diferenciado también es un desafío, a menos que obviamente haya un aumento de la actividad mitótica y/o necrosis ⁽¹⁰⁰⁾. El diagnóstico con FNA puede facilitarse mediante la evaluación de marcadores de malignidad (incluyendo proteínas comúnmente sobreexpresadas en tumores, p. ej. HBME1 o galectina-3) y alteraciones moleculares específicamente asociadas con malignidad como las mutaciones BRAF, fusiones RET y otras nuevas alteraciones de genes ⁽¹⁰¹⁾. Los paneles de genes diseñados específicamente

son útiles para identificar la malignidad cuando las muestras de citología son morfológicamente indeterminadas ⁽¹⁰¹⁾.

Los CDT resecaados se clasifican histológicamente de acuerdo con Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizados en el 2017 ⁽¹⁰²⁾. (Tabla 5). Basada en la evidencia clínica de su comportamiento de bajo grado durante el seguimiento a largo plazo, las variantes de CPT folicular no invasivo encapsulado ahora se denominan NIFTP. Estos se cuentan para arriba del 20% de los casos en Europa ⁽¹⁰²⁾.

Tabla 5
Clasificación de la OMS para los carcinomas tiroideos diferenciados de origen folicular: parámetros morfológicos y marcadores moleculares.

Tumour type	Morphology	Molecular markers
NIFTP	Encapsulated, clear nuclei, no papillae	RAS, BRAF K601E
Papillary carcinoma		
Classical	Papillae and clear nuclei	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Follicular variant	Follicles and clear nuclei	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPAR γ , EIF1AX, THADA fus, 22q del
Tall, columnar, solid, hobnail variants	Special structural and cell features	BRAF V600E, 1q amp, TERT promoter, TP53, PIK3CA, CTNNB1
Follicular carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion >4 blood vessels (angioinvasive), extrathyroidal invasion (WI)	RAS, PAX8/PPAR γ , PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promoter, CNA
Hürthle cell carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion >4 blood vessels (WI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
Poorly differentiated carcinoma	Invasion, mitoses >3, necrosis, convoluted nuclei	RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histone methyltransferases, SWI/SNF chromatin remodelling complex

amp, amplification; CNA, copy number alteration; del, deletion; fus, fusion; MI, minimally invasive; NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; SWI/SNF, switch/sucrose non-fermentable; WHO, World Health Organization; WI, widely invasive.

Nota. Esta tabla muestra la correlación entre la variante histopatológica con los hallazgos morfológicos y marcadores moleculares de la clasificación OMS del cáncer diferenciado de tiroides. Tomada de Filetti S., et al. (2019) ⁽¹⁰²⁾.

La eliminación del término carcinoma de la definición de esta variante del CPT, subraya su excelente pronóstico: NIFTP no se asocia con informes de muertes

relacionadas con el cáncer y con un riesgo estimado de recurrencia de $<1\%$ ⁽¹⁰³⁾. Esta nueva entidad muestra superposición parcial con el grupo de tumores definidos en Europa como tumores bien diferenciados de incierto potencial maligno ⁽¹⁰³⁾. El diagnóstico de NIFTP requiere un examen patológico escrupuloso del nódulo de patrón folicular para excluir con seguridad la presencia de invasión capsular (incluso microscópicas) y papilares ⁽¹⁰³⁾. Las mutaciones RAS pero no BRAF caracterizan a los NIFTP ⁽¹⁰³⁾. La identificación correcta de NIFTP debe reducir el uso innecesario de procedimientos quirúrgicos radicales y la administración innecesaria de ablación con yodo radiactivo (RAI) después una tiroidectomía completa ⁽¹⁰³⁾. Las estrategias de seguimiento de NIFTP deben imitar a los de los carcinomas de muy bajo riesgo. Existen muchas otras variantes de CPT, incluidas algunas que son particularmente agresivas y asociadas con estadios tumorales superiores y a metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico. Los más conocidos de estos son las variantes de célula alta, columnar, hobnail y sólida ^(104, 105). Actualmente, la OMS recomienda notificar los FTC como "mínimamente invasivos" cuando hay penetración capsular sin compromiso vascular (una condición asociada con un muy buen pronóstico) ⁽⁸³⁾. Los términos "angioinvasivo" y "ampliamente invasivo" deben reservarse para los cánceres foliculares con émbolos neoplásicos involucrando < 4 o 4 vasos sanguíneos, respectivamente ⁽⁸³⁾. Los criterios de diagnósticos para los carcinomas poco diferenciados siguen siendo controvertidos. Una conferencia de consenso en 2006 arrojó la Propuesta de Turín ⁽¹⁰⁶⁾, que restringe este diagnóstico a tumores invasivos con un patrón de crecimiento sólido/trabecular/insular más al menos una de los siguientes ⁽¹⁰⁶⁾ hallazgos:

- Índice mitótico ≥ 3 por 10 campos de alta potencia ⁽¹⁰⁶⁾.
- Presencia de necrosis.
- Núcleos contorneados (ligeramente más pequeños y oscuros que los que se ven típicamente en el CPT, con contornos irregulares) ⁽¹⁰⁶⁾.

Esta definición delimita una categoría de cáncer de tiroides que se comportan agresivamente mientras mantienen cierto grado de diferenciación funcional ⁽¹⁰⁶⁾, como aquellos que mantiene la producción de tiroglobulina (Tg) ⁽¹⁰⁶⁾.

Los carcinomas de células de Hürthle ya no se clasifican como "tumores foliculares", que generalmente son mucho menos agresivos y menos probables de presentar metástasis en los ganglios linfáticos ⁽¹⁰⁴⁾. Los carcinomas de células de Hürthle asociados con invasión vascular y/o capsular extensa deben manejarse como otros carcinomas de alto riesgo ⁽¹⁰⁴⁾. Carcinomas de células de Hürthle "puros" (es decir, aquellos con componente de células Hürthle superior al 75%) también presentan anomalías que los distinguen de los carcinomas foliculares convencionales ⁽⁸³⁾. En cuanto a los CPT oncocíticos y las variantes oncocíticas de los carcinomas poco diferenciados, no son más agresivos que sus contrapartes convencionales ⁽⁶³⁾.

El perfil molecular ha distinguido dos clases principales de CPT, aquellos caracterizados por firmas moleculares predominantes de BRAF y predominantes de RAS ⁽¹⁰²⁾. (Tabla 5) Las mutaciones de BRAF V600E se informan con frecuencia en un subgrupo de CPT con más comportamientos clínico-patológicos agresivos, pero no se ha establecido la necesidad de un genotipado BRAF de rutina de los CPT ⁽¹⁰⁷⁾.

Las formas fatales del cáncer anaplásico de tiroides (CAT), son generalmente variantes de CPT que albergan mutaciones BRAF o RAS más otras alteraciones genómicas (por ejemplo, mutaciones que involucran el promotor TERT, vía TP53, POLE, señales efectoras de la vía PI3K/AKT/mTOR, subunidades SWI/SNF y/o metiltransferasas de histonas), algunos de los cuales son posibles dianas terapéuticas ⁽¹⁰⁸⁾. Los perfiles moleculares de carcinomas foliculares y de células de Hürthle están menos definidos. Se está trabajando para definir los perfiles genómicos y transcriptómicos del CTA y del poco diferenciado ^(109, 110).

2.7. Estadificación y evaluación de riesgos

2.7.1. Riesgo de Mortalidad

La Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) con la clasificación que engloba características del tumor, ganglio y metástasis (TNM) evalúa el riesgo de mortalidad de los tumores malignos en razón de su estadiaje ⁽¹¹¹⁾. La octava edición introdujo cambios importantes para los tumores tiroideos, incluyendo la sub división de la categoría de la extensión extratiroidea que no es macroscópicamente evidente como pT3b ⁽¹¹¹⁾. (Tabla 6).

Tabla 6
Sistema de estadificación de la UICC TNM 8va edición cáncer de tiroides.

TNM^a			
T—primary tumour¹			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid		
T1a	Tumour ≤ 1 cm in greatest dimension, limited to the thyroid		
T1b	Tumour > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid		
T2	Tumour > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid		
T3 ²	Tumour > 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid or with gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid or omohyoid muscles)		
T3a ³	Tumour > 4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid		
T3b ⁴	Tumour of any size with gross extrathyroidal extension invading strap muscles (sternohyoid, sternothyroid or omohyoid muscles)		
T4a	Tumour extends beyond the thyroid capsule and invades any of the following: subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus, recurrent laryngeal nerve		
T4b	Tumour invades prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from a tumour of any size		
N—regional lymph nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No evidence of locoregional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
N1a ⁵	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal and prelaryngeal/Delphian lymph nodes) or upper/superior mediastinum		
N1b	Metastasis in other unilateral, bilateral or contralateral cervical compartments (levels I, II, III, IV or V) or retropharyngeal		
M—distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M	Distant metastasis		
Stage—papillary or follicular^b <55 years⁶			
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1
Stage—papillary or follicular^b ≥55 years⁶			
I	T1a/b	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
II ⁷	T1a/b	N1a/b	M0
	T2	N1a/b	M0
	T3a/b	Any N	M0
III	T4a	Any N	M0
IVa	T4b	Any N	M0
IVb	Any T	Any N	M1
Stage—medullary			
Stage I	T1a, T1b	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage III	T1–T3	N1a	M0
Stage IVA	T1–T3	N1b	M0
	T4a	Any N	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1
Stage—anaplastic			
Stage IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stage IVB	T1, T2, T3a	N1a	M0
Stage IVB	T3b, T4a, T4b	N0, N1a	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Nota. Esta tabla muestra las características del tamaño tumoral (T), compromiso ganglionar (N) y presencia de metástasis (M) del cáncer diferenciado y medular de tiroides. Tomada de Filetti S., et al. (2019) ⁽¹⁰²⁾.

Lesiones primarias con diseminación extratiroidea que es exclusivamente microscópica son ahora clasificadas únicamente sobre la base del tamaño del tumor como pT1, pT2 o pT3a ⁽¹¹¹⁾. La estadificación TNM requiere una revisión completa del pronóstico de los parámetros morfológicos e inmunofenotípicos relevantes ⁽¹⁰⁸⁾. Se puede incluir una lista de verificación que contenga estos parámetros en el informe patológico final (IV, A) para proporcionar detalles sobre la extensión de invasión (capsular versus vascular, incluyendo el número de vasos afectados), tamaño y arquitectura del tumor, presencia de necrosis, actividad proliferativa, etc. ⁽¹¹²⁾.

2.7.2. Riesgo de persistencia o recurrencia

La tabla 7 resume el sistema desarrollado en el 2015 por la American Thyroid Association (ATA) para estimar el riesgo de la persistencia o recurrencia del cáncer de tiroides, basado en datos disponibles poco después de haberse realizado el tratamiento primario ^(98, 113-115). Estos criterios ahora se han revisado y refinado basado en la evidencia emergente ⁽⁹⁸⁾. La probabilidad de enfermedad persistente/recurrente después de una resección aparentemente completa depende de varios factores ⁽¹⁰²⁾. El riesgo general estimado de recurrencia varía de <1% a 55% y se clasifica como bajo (5%), intermedio (6% -20%) o alto (> 20%) ⁽¹⁰²⁾.

El informe de patología de alta calidad es crucial para la adecuada estratificación de riesgo. La asignación de clase de riesgo inicial se revisa durante el seguimiento de reflejar la evolución de la enfermedad y las respuestas a los tratamientos (estratificación dinámica del riesgo) [IV, A] ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾.

Las respuesta al tratamiento se define como excelente, bioquímica incompleta, estructurales incompleta o indeterminadas, según los hallazgos de imagenológicos (principalmente ecografía de cuello) y los niveles séricos de Tg y anticuerpos anti-Tg (Ab Tg) ⁽⁹⁸⁾. (Ver tabla 8)

Tabla 7
Sistema de estratificación de riesgo para la predicción de enfermedad persistente o recurrente en pacientes con CDT.

Level of risk [ERR]	Histology	Definition	ERR
Low ($\leq 5\%$)	NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, formerly referred to as 'non-invasive encapsulated follicular-variant PTC'	<1%
	PTC	With all of the following: <ul style="list-style-type: none"> No macroscopic tumour-tissue remnants after resection No locoregional invasion or local metastases Clinical N0 or pathological N1 disease (<5 micrometastases, each measuring <0.2 cm³) No distant metastases No RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on first post-treatment whole-body RAI scan (if ¹³¹I is given) No vascular invasion Non-aggressive histology^f BRAF V600E-mutated PTCs can be assigned to the low-risk category only if the tumour is <1 cm	1%–6% ^d
Intermediate (6%–20%)	FTC ^e	Intrathyroidal, well-differentiated FTC with capsular invasion and minimal (<4 foci) or no vascular invasion	2%–3%
	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Microscopic invasion of perithyroidal soft tissues Tumour-related symptoms Intrathyroidal tumour measuring <4 cm, BRAF V600E-mutated (if known) Aggressive histology^f Vascular invasion Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and known BRAF V600E mutation Clinical N1 or pathological N1 disease (>5 involved lymph nodes, each measuring <3 cm) RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan 	3%–8% 9% 10% ≈15% 15%–30% 20% 20%
High (>20%)	FTC ^e	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Clinical N1 or pathological N1 disease (>5 involved lymph nodes, each measuring <3 cm) RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan 	– 20%
	PTC	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Gross ETE (macroscopic invasion of perithyroidal soft tissues) Pathological N1 disease: one or more nodal metastases measuring >3 cm Extranodal extension Concomitant BRAF V600E and TERT mutations^f Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases Incomplete tumour resection Distant metastases 	30%–40% 30% 40% >40% Virtually 100% 100% 100%
High (>20%)	FTC ^e	With at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Widely invasive or extensive vascular invasion (>4 foci) Postoperative serum Tg suggestive of distant metastases Incomplete tumour resection Distant metastases 	30%–55% Virtually 100% 100% 100%

Nota. Esta tabla nos muestra la correlación entre el grado de riesgo de recurrencia o persistencia del CDT y su riesgo relativo de enfermedad (ERR). Tomada de Filetti S., et al. (2019) ⁽¹⁰²⁾.

Tabla 8
Respuesta a las categorías de tratamiento en pacientes con CDT.

Responses to treatment	Treatments		
	TT+RRA	TT alone	Lobectomy
Excellent	Negative imaging and undetectable TgAb and Tg <0.2 ng/ml or stimTg <1 ng/ml	Negative imaging and undetectable TgAb and Tg <0.2 ng/ml	Negative imaging and undetectable TgAb and stable Tg levels
Biochemical incomplete	Negative imaging and Tg ≥ 1 ng/ml or stimTg ≥ 10 ng/ml or rising TgAb levels	Negative imaging and Tg >5 ng/ml or rising Tg values with similar TSH levels or rising TgAb levels	Negative imaging and rising Tg values with similar TSH levels or rising TgAb levels
Structural incomplete	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)	Imaging evidence of disease (regardless of Tg or TgAb levels)
Indeterminate	Nonspecific imaging findings or faint uptake in thyroid bed on RAI scanning or Tg 0.2–1 ng/ml or stimTg 1–10 ng/ml or TgAb stable or declining in patient with no imaging evidence of disease	Nonspecific imaging findings or Tg 0.2–5 ng/ml or TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease	Nonspecific imaging findings

Nota. Esta tabla muestra los diferentes tipos de respuesta al tratamiento realizado para el CDT. Tomada de Filetti S., et al. (2019) ⁽¹⁰²⁾.

2.7.3. Persistencia y recurrencia del CDT dos conceptos distintos

Hasta el 20% de los pacientes con CDT tienen eventos de enfermedad después de la cirugía inicial ⁽⁹⁸⁾, pero si estos eventos realmente representan una recaída después de un período de estado libre de enfermedad o la enfermedad persiste después de una terapia incompleta, a menudo no está claro ⁽⁹⁸⁾. En la mayoría de los estudios, la persistencia o recurrencia de CDT después la cirugía inicial no se evalúa de forma independiente ⁽⁹⁸⁾. Pocos estudios investigaron la diferencia entre enfermedad persistente y recurrente en términos de necesidad de reintervención (69 pacientes estudiados) ⁽¹²⁰⁾, predictores de resultado (190 casos) ⁽¹²¹⁾ y predictores de enfermedad recurrente/persistente (evaluados en conjunto) y tasas de supervivencia específicas del cáncer para los dos grupos de pacientes con recidiva temprana o tardía ⁽¹²²⁾. Las diferencias entre las dos condiciones en términos de los predictores de resultado aún no están bien investigados ⁽⁹⁸⁾.

2.7.3.1. Estado libre de enfermedad del CDT

Las directrices de la ATA 2015 definen estado libre de enfermedad como la ausencia de evidencia clínica y de imagen de enfermedad después de la cirugía más niveles séricos de tiroglobulina (Tg) (no estimulada y/o estimulada) con valores inferiores al límite en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina (Ab Tg) interferentes ⁽⁹⁸⁾.

2.7.3.2. Persistencia de enfermedad del CDT

La presencia de Tg positiva, niveles de Ab Tg persistentes/creciente o la aparición de enfermedad estructural dentro del 1er año después de la cirugía se define como enfermedad persistente ^(123, 124).

2.7.3.3. Recurrencia de enfermedad del CDT

Cuando la condición de estado libre de enfermedad persiste durante al menos 1 año después de la cirugía inicial, los eventos nuevos de enfermedad indican una verdadera recurrencia ^(123, 124).

2.7.3.4. Progresión de enfermedad del CDT

Aquel cáncer que está creciendo, diseminándose o empeorando ⁽⁹⁸⁾. Utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1, se considera progresión al aumento del 20% de crecimiento en las lesiones objetivo o aparición de una nueva lesión ⁽⁹⁸⁾.

2.7.3.5. Diferencias entre persistencia y recurrencia del CDT

Sapuppo y colaboradores, encontraron que en aquellos pacientes con enfermedad persistente, tanto bioquímica como estructural, tuvieron resultados claramente peores en comparación con los pacientes con enfermedad recurrente ⁽¹²³⁾, 85,8% no se curó en la última visita vs sólo el 43,3% de los pacientes con enfermedad recurrente (p, 0,001) ⁽¹²³⁾. Además, la enfermedad estructural y las metástasis a distancia fueron más prevalente entre pacientes con enfermedad persistente ⁽¹²³⁾. (Tabla 9) El peor resultado de la enfermedad persistente es probablemente la consecuencia de las características mas severas del cáncer al momento de su presentación, como lo indican los estados T, N y la mayor prevalencia de persistencia en pacientes con CDT clasificados en las categorías de mayor riesgo ⁽¹²³⁾. (Tabla 10)

Tabla 9
Resultado de los pacientes con CTD persistente o recurrente: presencia de enfermedad bioquímica o estructural.

Characteristic	Persistent Disease, n (%)	Recurrent Disease, n (%)
Disease events during follow-up, n	498	141
Biochemical	171/498 (34.3)	83/141 (58.9)
Structural	327/498 (65.7)	58/141 (41.1)
Only LN metastasis (N+)	136/498 (27.3)	34/141 (24.1)
Only distant metastasis (M+)	110/498 (22.1)	17/141 (12.1)
Both (N+) and (M+)	81/498 (16.3)	7/141 (4.9)
Disease-free at last visit	71/498 (14.3)	80/141 (56.7)

Abbreviation: LN, lymph node.

Nota. Esta tabla nos muestra diferencias entre persistencia o recurrencia del CDT. Tomada de Sapuppo, G. et al. (2019) ⁽¹²³⁾.

Tabla 10
Eventos de enfermedad durante el seguimiento en 4292 pacientes con CDT según las cuatro categorías de riesgo y la presencia de enfermedad persistente o recurrente

Characteristic	Total (n = 639/ 4292, 14.9%)	Very Low (n = 72/1098, 6.6%)		Low (n = 138/1329, 10.4%)		Intermediate (n = 410/1837, 22.3%)		High (n = 19/28, 67.9%)	
		Persistent	Recurrent	Persistent	Recurrent	Persistent	Recurrent	Persistent	Recurrent
Disease, n (%)		33 (3.0)	39 (3.6)	90 (6.8)	48 (3.6)	357 (19.4)	53 (2.9)	18 (64.3)	1 (3.6)
Biochemical	254/639 (39.7)	23 (2.1)	29 (2.6)	33 (2.5)	33 (2.5)	113 (6.2)	21 (1.1)	2 (7.1)	0
Structural	385/639 (60.3)	10 (0.9)	10 (1.0)	57 (4.3)	15 (1.1)	244 (13.2)	32 (1.8)	16 (57.2)	1 (3.6)
Only LN metastasis (N+), n	170	6	9	23	10	104	15	3	0
Only distant metastasis (M+), n	127	3	1	23	5	78	10	6	1
Both (N+) and (M+), n	88	1	0	11	0	62	7	7	0

Abbreviation: LN, lymph node.

Nota. Esta tabla correlaciona el riesgo estimado y los resultados de persistencia o recurrencia del CDT. Tomada de Sapuppo, G. et al. (2019) ⁽¹²³⁾.

Al analizar los predictores clínicos e histopatológicos en los dos grupos de CDT persistente o recidivante, Sapuppo y colaboradores, observaron que en el análisis univariante, la enfermedad persistente se asoció con el sexo masculino, edad avanzada, variante histológica folicular, estado T, metástasis en los ganglios linfáticos, y la multifocalidad ⁽¹²³⁾. Estos factores de riesgo también fueron significativos en el análisis multivariado excepto para la multifocalidad, lo que confirma los datos informados previamente en varios estudios y que indica que estos factores están asociados con una mayor riesgo de un resultado desfavorable en términos de curación después cirugía inicial ^(98, 125-127). Por el contrario, en el análisis univariado, la enfermedad recurrente se asoció solo con el sexo masculino y los ganglios linfáticos con metástasis, que, en el análisis multivariado, fue la única variable independiente que predice la recurrencia ⁽¹²³⁾. (Tabla 12). El estado N1b, de hecho, fue el predictor más importante tanto para la enfermedad persistente como para la recurrente, excepto para pacientes con tumores muy avanzados como el estadio T4 ⁽¹²³⁾. (Tabla 11)

En otros estudios Sapuppo y colaboradores ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾, describen que la participación de los ganglios linfáticos laterocervicales (estado N1b) son el marcador más eficaz de pronóstico negativo en pacientes con CDT en términos de metástasis a distancia y muerte relacionada con el cáncer ^(126, 127). Ahora ellos confirman que el estadio N1b también es el principal predictor de la recaída de DTC, tanto en la enfermedad persistente y recurrente ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾.

Tabla 11
Análisis multivariable de factores de riesgo para predecir enfermedad persistente o recurrente del CDT

Risk Factor	Persistent Disease		Recurrent Disease	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Male sex	1.7 (1.4-2.2)	<0.001	1.1 (0.7-1.8)	0.56
Age	1.02 (1.01-1.03)	<0.001	Not significant at univariate	
Histotypes				
Papillary	1.0			
Follicular	1.5 (1.1-2.0)	0.007	Not significant at univariate	
T status				
T1a	1.0			
T1b	1.3 (0.9-1.8)	0.06		
T2	2.5 (1.8-3.5)	<0.001	Not significant at univariate	
T3	3.0 (2.3-3.9)	<0.001		
T4	13.6 (5.7-32.6)	<0.001		
N status				
N0	1.0		1.0	
Nx	1.6 (1.1-2.2)	0.01	2.3 (1.3-4.1)	0.03
N1a	3.7 (2.5-5.4)	<0.001	1.8 (0.9-3.6)	0.08
N1b	7.7 (5.3-11.3)	<0.001	2.5 (1.2-5.1)	0.01
Multifocality	0.9 (0.7-1.3)	0.6	Not significant at univariate	

Nota. Esta tabla muestra el grado de significancia y correlación de los diferentes factores de riesgo para persistencia o recurrencia del CDT. Tomada de Sapuppo, G. et al. (2019) ⁽¹²³⁾.

La diferencia entre enfermedad persistente y recurrente en pacientes con CDT ya se ha observado en series más pequeñas y menos homogéneas, donde la persistencia se presenta con mayor frecuencia ⁽¹²⁸⁾, lo que resulta en un peor resultado ⁽¹²⁹⁾, ya que se asocia con mayores tasas de reoperación ⁽¹³⁰⁾. Las diferencias entre las dos condiciones tienen causas plausibles secundarias a la variedad biológica del CDT y a múltiples factores preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios ⁽¹³⁰⁾. Primero, el tiempo de recurrencia es, por supuesto, más corto en CDT más avanzados (Figura 10), variante histológica más agresiva y en tumores con crecimiento más rápido ⁽¹⁰²⁾, según lo documentado por la mayor frecuencia de persistencia del CDT en casos de cánceres de alto riesgo en relación con cánceres de riesgo intermedio o bajo ⁽¹⁰²⁾. (Tablas 7 y 8) En segundo lugar, la enfermedad persistente se ve favorecida por deficiencias en el estadificación preoperatoria (principalmente pasando por alto los ganglios linfáticos metástasis) y procedimientos intraoperatorios inadecuados (cirugía incompleta, no eficaz para erradicar completamente el tumor) ⁽¹³¹⁾. En tercer lugar, la presencia de CDT micrometastásico subclínico puede no ser evidente incluso con evaluación posquirúrgica, incluidas las mediciones de la Tg sérica ⁽¹³²⁾. En estos pacientes, los cánceres de rápido crecimiento (porque de sus propias características genéticas y/o falta de influencia del sistema inmunológico u otros factores) ⁽¹³²⁻¹³⁸⁾ se vuelven clínicamente evidentes en poco tiempo y resultan como enfermedad "persistente". Por el contrario, los tumores indolentes pueden permanecer subclínicos durante un largo período y se vuelven clínicamente evidente solo después de muchos años como enfermedad "recurrente" ⁽¹³³⁾.

High risk	Pathological features	Persistent disease %	Recurrent disease %
	T4 N0/Nx	45.5	9.0
	N1b	23.4	2.7
	N1a	10.2	1.3
	T3 N0/Nx	10.0	1.4
	T2 N0/Nx	6.1	1.7
	T1b N0/Nx	3.8	0.9
	T1a N0/Nx	1.4	0.9
Low risk			

Figura 10: Correlación entre el riesgo de recurrencia, hallazgos patológicos y persistencia o recurrencia del CDT. A mayor tamaño tumoral se encontró mayor riesgo de persistencia y recurrencia de la enfermedad. Tomada de Sapuppo, G. et al. (2019) ⁽¹²³⁾.

Por tanto, desde un punto de vista biológico, la presencia de los eventos del CDT después de la terapia inicial indica enfermedad persistente en todos los casos ⁽¹²³⁾. La cura inicial completa, en ausencia de la célula maligna residual, de hecho, no puede permitir la recurrencia ⁽¹²³⁾. La diferencia entre CDT persistente y recurrente, por lo tanto, es solo clínica, entre casos clínicamente identificables desde el principio (enfermedad persistente) y los casos que toman más tiempo para volverse clínicamente evidentes (enfermedad recurrente) ⁽¹²³⁾. La persistencia clínica es la consecuencia de tumores más agresivos y en estadios más avanzados, y también de un tratamiento inicial incompleto, todas las condiciones que predisponen a un peor resultado ⁽¹²³⁾. Estas son las explicaciones más plausibles de por qué la persistencia, en la mayoría de los casos de CDT, es un predictor de un resultado menos favorable que la enfermedad recurrente ⁽¹²³⁾.

Por todo ello, Sapuppo y colaboradores sugieren que se lleve a cabo un esfuerzo combinado para reducir la frecuencia de enfermedad persistente en pacientes con CDT para una mejor caracterización genotípica del cáncer ⁽¹²³⁾, mejorando la evaluación preoperatoria y la adecuación de la cirugía inicial y definición de un mejor manejo personalizado en términos de diagnóstico posquirúrgico y tratamiento ⁽¹²³⁾.

2.7.4. Características pronósticas

2.7.4.1. Características pronósticas del cáncer papilar de tiroides

La mayoría de los pacientes con cáncer papilar no mueren a causa de su enfermedad ⁽¹³⁹⁾. Por ejemplo, en una serie de pacientes con una mediana de seguimiento de 16 años, la mortalidad relacionada con el cáncer en pacientes sin metástasis en el momento de la presentación fue solo del 6% ⁽¹³⁹⁾. Si bien hay una amplia variedad de sistemas de estadificación disponibles para predecir la supervivencia específica de la enfermedad y el riesgo de recurrencia de la enfermedad estructural, hay un pequeño conjunto de factores clave que identifican al grupo relativamente pequeño de pacientes que probablemente tengan un pronóstico deficiente ⁽¹⁴⁰⁾. Los pacientes con mayor riesgo de muerte por cáncer de tiroides son pacientes de mayor edad (> 55 años en el momento del diagnóstico) que presentan metástasis a distancia o invasión macroscópica del tumor en las vías respiratorias, los nervios o los vasos principales del cuello ⁽¹⁴¹⁾. (Tabla 3) De manera similar, los pacientes con mayor riesgo de recurrencia estructural muestran invasión macroscópica en las estructuras principales del cuello, metástasis distantes, metástasis

ganglionares palpables, invasión vascular microscópica extensa o tiroglobulina sérica inadecuadamente elevada después del tratamiento inicial ⁽¹⁴⁰⁾. (Tabla 4) El alcance de la cirugía inicial y el uso de RAI iodo 131 en los cánceres papilares avanzados están asociados con mejores resultados ⁽¹⁴⁰⁾.

- **Edad:** La mortalidad por cáncer de tiroides aumenta progresivamente con la edad, sin un límite de edad específico que estratifique el riesgo de mortalidad ⁽¹⁴²⁾. Esto se ilustró en un análisis de 53.581 pacientes en la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) ⁽¹⁴³⁾, en el que la tasa de supervivencia a cinco años disminuyó con el aumento de la edad al momento del diagnóstico (estratificado en categorías de cinco años de 20 a 84 años) ⁽¹⁴³⁾. Hubo un continuo de mortalidad específica por enfermedad con el aumento de la edad ⁽¹⁴³⁾. La supervivencia se mantuvo por encima del 90% para los pacientes < 65 años en el momento del diagnóstico ⁽¹⁴³⁾.
- **Tamaño del tumor:** El pronóstico empeora en pacientes con tumores grandes ^(144,145). En una serie, por ejemplo, las tasas de mortalidad relacionada con el cáncer a 20 años fueron del 6, 16 y 50% para los pacientes cuyos diámetros del tumor primario eran de 2 a 3,9 cm, 4 a 6,9 cm o 7 cm o más, respectivamente ⁽¹⁴⁴⁾. Si bien los tumores pequeños suelen tener un pronóstico excelente, no es infrecuente que se detecten recidivas clínicamente evidentes ⁽¹⁴⁴⁾. Una encuesta de 299 pacientes con cánceres de tiroides de menos de 1,5 cm no encontró muertes durante un seguimiento medio de 45 meses, pero el 14,4% tenía evidencia de enfermedad persistente/recurrente ⁽¹⁴⁴⁾. La enfermedad persistente o recurrente se asoció con cáncer no accidental, metástasis en ganglios linfáticos o tumor bilateral en el momento del diagnóstico, pero no con el tamaño tumoral ⁽¹⁴⁶⁾. Este estudio solo comparó tumores mayores o menores de 1 cm ⁽¹⁴⁶⁾. En otro estudio de 3965 pacientes con cáncer de tiroides (65% con tumores ≤ 2 cm), las tasas de recurrencia a 10 años en lecho tiroideo, ganglios linfáticos y órganos distantes para tumores ≤ 2 cm fueron 0.3, 1.9 y 0.4% respectivamente ⁽¹⁴⁷⁾. Las tasas de recurrencia aumentaron con el tamaño tumoral (para tumores > 4 cm 1.9, 8.1 y 3.4%, respectivamente) ⁽¹⁴⁷⁾. La mortalidad fue baja en ambos grupos (0,04 y 0,4%, respectivamente) ⁽¹⁴⁷⁾.

- **Invasión de tejidos blandos:** Cuando está presente, la invasión de tejidos blandos aumenta cinco veces el riesgo de muerte ⁽¹⁴⁸⁾. También puede causar una morbilidad sustancial si hay afectación de la tráquea, esófago, nervios laríngeos recurrentes o de la médula espinal ⁽¹⁴⁸⁾. Es importante señalar que es la invasión macroscópica de tejidos blandos, generalmente descrita como extensión extratiroidea (ETE), que se identifica en el examen clínico, intraoperatoriamente o en los estudios de imágenes lo que conlleva un mayor riesgo de mortalidad ⁽¹⁴⁸⁾. La ETE que solo se identifica en el examen histopatológico no es un factor importante de mortalidad, como se refleja en los cambios en la octava edición del sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde la extensión extratiroidea menor ya no califica a un paciente al estadio III ⁽¹⁴⁸⁾ (tabla 3), porque no afecta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general ⁽¹⁴³⁾. Además, la ETE se considera un factor de riesgo independiente de recidiva, presentando un riesgo de hasta el 40% ⁽¹⁴³⁾. Los tumores con ETE macroscópica se clasifican en la categoría ATA de alto riesgo, que requieren RAI posoperatorio y un seguimiento cuidadoso ⁽¹⁴⁸⁾. La ETE está fuertemente asociada con metástasis a distancia ⁽¹⁴⁸⁾ y con características agresivas también en microcarcinomas ⁽¹⁴⁹⁾. La ETE se asocia a menudo con la mutación BRAFV600E, con peor pronóstico ^(150,151).
- **Metástasis a distancia:** La tasa de supervivencia en pacientes con metástasis a distancia es variable, dependiendo del sitio donde se ubica dicha metástasis ⁽¹⁵²⁾. Entre los pacientes con metástasis pulmonares pequeñas pero sin otras metástasis fuera del cuello, la tasa de supervivencia es del 30 al 50% a los 10 años ⁽¹⁵²⁾. Se han notificado tasas de supervivencia incluso más altas en pacientes cuyas metástasis pulmonares se detectaron sólo mediante estudios de imagen con yodo radiactivo ⁽¹⁵²⁾. Por el contrario, la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales es sólo de aproximadamente un año ⁽¹⁵³⁾.
- **Subtipo histológico:** Varios estudios han demostrado un pronóstico más precario para subtipos específicos de cánceres de tiroides papilares, incluidas las variantes de células altas, insular y en hobnail ^(81, 154). En un estudio de 62 pacientes con la variante de células altas del cáncer papilar sin extensión extratiroidea en el momento de la presentación, el pronóstico fue aún peor en comparación con el

cáncer papilar clásico ⁽¹⁵⁴⁾; el 6,4% desarrolló metástasis a distancia frente a ninguno de los pacientes de un grupo de comparación con cáncer papilar clásico ⁽¹⁵⁴⁾. Sin embargo, entre los pacientes sin metástasis iniciales en los ganglios linfáticos o invasión extratiroidea, ninguno desarrolló enfermedad metastásica ⁽¹⁵⁴⁾. Los pacientes con subtipos histológicos agresivos suelen tratarse de forma más agresiva que aquellos con cáncer papilar de tipo común en el mismo estadio ⁽¹⁵⁴⁾. (Tabla 4).

- **Características moleculares:** Además de los factores de riesgo histopatológicos tradicionales, se pueden utilizar perfiles moleculares específicos (p. Ej., BRAF, transcriptasa inversa de telomerasa [TERT]) para predecir el riesgo de extensión extratiroidea, metástasis en los ganglios linfáticos e incluso metástasis a distancia ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Si bien estas observaciones necesitan una mayor validación, es probable que el perfil molecular específico del tumor primario pueda tener un valor pronóstico significativo que podría incorporarse a los sistemas de estratificación ⁽¹⁵⁶⁾. Por citar:
 - En una cohorte de pacientes de bajo riesgo con cáncer de tiroides papilar intratiroideo (< 4 cm, N0, M0; 33% con mutación BRAF), el riesgo general de tener una recurrencia de la enfermedad estructural durante cinco años de seguimiento fue del 3% ⁽¹⁵⁸⁾. Sin embargo, los tumores con mutación BRAF V600E tuvieron una tasa de recurrencia del 8% (8 de 106) en comparación con solo el 1% (2 de 213) en los tumores BRAF negativos ⁽¹⁵⁸⁾. Además, en el análisis multivariado, el único predictor clínico patológicamente significativo de enfermedad persistente después de cinco años de seguimiento fue la presencia de BRAF V600E mutado ⁽¹⁵⁸⁾.
 - Se han descrito mutaciones de TERT en el 7 al 22% de los cánceres papilares y en el 14 a 17% de los cánceres foliculares de tiroides, pero con una prevalencia significativamente mayor en el cáncer de tiroides agresivo ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾. En la serie más grande reportada (332 cánceres de tiroides papilares y 70 foliculares seguidos en promedio durante ocho años), la mutación TERT fue un predictor independiente de enfermedad persistente (odds ratio [OR] 4,68; IC del 95%: 1,54-14,27) y mortalidad (hazard ratio

[HR] 10,35; IC del 95%: 2,01 a 53,24) para el cáncer de tiroides bien diferenciado ⁽¹⁵⁹⁾.

- La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, un potente estimulador de la proliferación de células endoteliales) en muestras de cáncer de tiroides puede ayudar a predecir la presencia de metástasis ⁽¹⁶³⁾. Como ejemplo, en un estudio retrospectivo de 19 pacientes con cáncer papilar, un alto nivel de inmunotinción para VEGF se correlacionó con un alto riesgo de enfermedad metastásica ⁽¹⁶³⁾. En un segundo informe, las concentraciones séricas preoperatorias elevadas de VEGF-C fueron un factor de riesgo independiente de metástasis ganglionares y estadios tumorales avanzados ⁽¹⁶⁴⁾.

Un análisis genético más amplio puede proporcionar un pronóstico tumoral más preciso ⁽¹⁶⁵⁾. Específicamente, una creciente base de datos, sugiere que se puede esperar un curso clínico más agresivo en tumores que portan: (1) BRAF V600E en combinación con otras mutaciones oncogénicas impulsoras como PIK3CA, TP53, AKT1 o mutación RET / PTC ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾; (2) mutaciones TERT, aisladas o en combinación con BRAF ^(159,168); o (3) mutaciones de TP53 ⁽¹⁶⁹⁾. No se sabe si la presencia de BRAF predice de forma independiente la mortalidad ⁽¹⁶⁸⁾. Aunque en un análisis retrospectivo, la presencia de una mutación BRAF V600E se asoció con la mortalidad por cáncer de tiroides (mortalidad general del 5,3 frente al 1,1% en pacientes con BRAF V600E positivo versus con mutaciones negativas) ⁽¹⁷⁰⁾, la asociación ya no fue significativa después de ajustar por datos clínicos y características histopatológicas, incluidas metástasis ganglionar linfática, invasión extratiroidea y metástasis a distancia ^(170,171). Sin embargo, la mutación BRAF V600E parece tener una interacción significativa con importantes factores de riesgo clínico-patológicos, ya que el riesgo de mortalidad fue mayor en los tumores con mutación BRAF frente a los tumores BRAF de tipo salvaje ⁽¹⁷⁰⁾, en el contexto de metástasis a ganglios linfáticos, metástasis a distancia y edad mayor de 45 años en el momento del diagnóstico ⁽¹⁷⁰⁾.

Estos resultados, aunque están pendientes de confirmación en otros estudios, sugieren que los perfiles moleculares específicos pueden llegar a ser un complemento útil para la estratificación del riesgo ⁽¹⁶⁵⁾.

- **Otros factores:** Otros factores asociados con un aumento menor del riesgo de recurrencia o muerte son ^(172, 173):
 - Multicentricidad tumoral intratiroidea.
 - Compromiso de ganglios linfáticos de manera bilateral o mediastínico.
 - Más de 10 metástasis ganglionares.
 - Metástasis ganglionares que muestra extensión extraganglionar.
 - Sexo masculino.
 - Retraso en la terapia quirúrgica primaria de más de un año después de la detección de un nódulo tiroideo ^(172, 173).

2.7.4.2. Características pronósticas del cáncer folicular de tiroides

El pronóstico del CDT es mejor para los pacientes jóvenes que tienen una mínima invasión capsular y vascular ⁽¹⁷⁴⁾. Ya que el cáncer folicular se presenta típicamente en pacientes de edad avanzada, se asocia comúnmente a un curso clínico agresivo, metástasis a distancia y mayor mortalidad en relación al cáncer de tiroides papilar ⁽¹⁷⁴⁾. Las mujeres pueden tener un mejor pronóstico que los hombres ⁽¹⁷⁴⁾.

- **Estadio:** La estadificación posoperatoria, basada en las características clínico-patológicas de cada caso, es importante para proporcionar información pronóstica ⁽⁸³⁾. Se utiliza el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) para predecir la mortalidad específica de la enfermedad ⁽¹⁰²⁾ (Tabla 6) y el sistema de estadificación del riesgo de recurrencia de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para la evaluación inicial del riesgo de recurrencia ⁽¹⁰²⁾ (Tabla 7). Si bien la estratificación del riesgo inicial puede usarse para guiar las decisiones de la estrategia de seguimiento terapéutica y diagnóstica inicial, es importante reconocer que las estimaciones de riesgo iniciales pueden necesitar cambiar a medida que se acumulan nuevos datos durante el seguimiento de cada paciente individual ⁽¹⁰²⁾.
- **Edad:** La edad es un factor pronóstico importante ^(174,175). La tasa de supervivencia a 10 años para los pacientes con CDT es superior al 95% si el paciente tiene menos de 40 años ⁽¹⁷⁶⁾. Los pacientes en quienes el diagnóstico se

produce entre las edades de 40 y 59 años tienen una tasa de supervivencia a 10 años del 80% ⁽¹⁷⁶⁾.

- **Características tumorales:** Otros factores de pronóstico asociados con una mayor mortalidad incluyen:
 - **Metástasis a distancia:** Hasta el 25 por ciento de los casos de cáncer de tiroides folicular pueden incluir metástasis a distancia ⁽¹⁷⁷⁾.
 - **Invasión vascular.**
 - **Extensión capsular:** El cáncer folicular mínimamente invasivo (MIFC) se ha asociado con una buena supervivencia y se considera de bajo riesgo en comparación con el cáncer folicular ampliamente invasivo (WIFC) ⁽¹⁷⁸⁾. El WIFC se presenta típicamente en una población de mayor edad, con tumores de mayor tamaño, invasión de la tiroides y metástasis a distancia ⁽¹⁷⁸⁾. Cuando están presentes la invasión extensa capsular y vascular, hay metástasis a distancia en más del 50% de los casos ⁽¹⁷⁸⁾.
 - **Tamaño del tumor:** A diferencia del cáncer de tiroides papilar, no existe el cáncer de tiroides folicular "oculto" o microcarcinoma con un riesgo mínimo de mortalidad ⁽¹⁷⁹⁾. Los tumores más pequeños deben examinarse utilizando las mismas categorías de riesgo que se utilizan con los tumores más grandes ⁽¹⁷⁹⁾. Existe una relación lineal cuando se compara el tamaño del tumor con la mortalidad y la recurrencia del CFT ⁽¹³⁹⁾.
 - **Recidiva precoz,** que ocurre con mayor frecuencia en pacientes varones de edad avanzada ⁽¹⁷⁹⁾.
 - El **carcinoma de células de Hürthle**, ahora clasificado como un tipo de tumor distinto, puede estar asociado con un pronóstico más precario que el cáncer folicular, quizás relacionado con la escasa afinidad del tumor por absorber el yodo radiactivo ⁽¹⁸⁰⁾. En un estudio, el intervalo libre de enfermedad de 10 años fue del 75% para el cáncer folicular y del 41% para el cáncer de células de Hürthle ⁽¹⁸⁰⁾. Se ha demostrado que las células de Hürthle tienen una mayor tasa de recurrencia en los ganglios linfáticos locales ⁽¹⁸¹⁾.

- El cáncer insular, una variante de CTF pobremente diferenciado, también conlleva un mal pronóstico, ya que se encuentra comúnmente como un tumor invasivo con metástasis extensas regionales y distantes ⁽¹⁸²⁾.

2.7.5. Tratamiento quirúrgico y persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides

2.7.5.1 Tiroidectomía

Hay dos enfoques quirúrgicos potenciales para el CDT: tiroidectomía total (o casi total) y lobectomía e istmectomía unilaterales ⁽¹⁸³⁾. Una tercera opción, la tiroidectomía subtotal, se considera un procedimiento inadecuado y no se recomienda ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾.

- La tiroidectomía total implica la extirpación de todo el tejido tiroideo mientras se intenta identificar y preservar el nervio laríngeo recurrente (NRL), el nervio laríngeo superior (NLS) y el suministro vascular a las glándulas paratiroides ⁽¹⁸⁴⁾.
- La tiroidectomía casi total es idéntica, excepto por un enfoque un poco más conservador para poder preservar la cápsula tiroidea posterior del lóbulo contralateral al tumor tiroideo ⁽¹⁸⁴⁾.
- Una lobectomía e istmectomía unilaterales implican la extirpación de un lóbulo completo y el istmo, sin abordaje del cuello contralateral ⁽¹⁸⁵⁾.

La diferencia entre los procedimientos de tiroidectomía total y casi total es fundamentalmente semántica ya que la mayoría de los pacientes que se someten a imágenes con iodo radiactivo después de una tiroidectomía total, tienen una captación en el lecho tiroideo compatible con tejido tiroideo normal residual ⁽¹⁸⁵⁾. No se sabe si existe una diferencia clínicamente importante entre la tiroidectomía total y la tiroidectomía casi total ⁽¹⁸⁶⁾. Esto fue ilustrado por los resultados de un análisis de 23,605 pacientes de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) con una mediana de seguimiento de 6,6 años ⁽¹⁸⁶⁾. En un análisis multivariado ajustado por variables de pronóstico (tales como edad avanzada, tumores más grandes con extensión extratiroidea), la diferencia absoluta en la supervivencia general a 10 años (0,9%) y la supervivencia por causa específica (0,2%) favoreció la tiroidectomía total ⁽¹⁸⁶⁾, pero la diferencia, aunque estadísticamente significativa, fue pequeña y de significado clínico incierto ⁽¹⁸⁶⁾.

Datos recientes han demostrado que en en pacientes seleccionados, los resultados clínicos son muy similares después de la cirugía tiroidea unilateral o bilateral ⁽¹⁸⁷⁻¹⁹¹⁾. En un análisis de 52.173 pacientes con CPT diagnosticados entre 1985 y 1998 de la Base Nacional de Datos del Cáncer (43.227 recibiendo tiroidectomía total, 8946 sometidos a lobectomía), Bilimoria et al. ⁽¹⁹²⁾ demostró a los 10 años una tasa ligeramente mayor supervivencia global relativa para tiroidectomía total en oposición a lobectomía tiroidea (98,4% frente a 97,1%, respectivamente, $p < 0,05$) y una tasa de recurrencia a 10 años ligeramente más baja (7,7% frente a 9,8%, respectivamente, $p < 0,05$) ⁽¹⁹²⁾. Cuando se analiza por tamaño del tumor primario, diferencias estadísticamente significativas se observaron en la supervivencia y recurrencias para todos los tamaños > 1 cm según la extensión de la cirugía inicial ⁽¹⁹²⁾. Sin embargo, los datos sobre la extensión extratiroidea, integridad de la resección y otras condiciones comórbidas, que podrían haber tenido un impacto importante en la supervivencia y el riesgo de recurrencia, no estaban disponibles ⁽¹⁹²⁾. Por lo tanto, no está claro cómo a menudo, la lobectomía se realizaba basándose en la selección adecuada de pacientes de riesgo intermedio versus la frecuencia con la que se realizó la lobectomía realizada en pacientes de alto riesgo debido a condiciones comórbidas, incapacidad para obtener una resección completa, o el estado de la nervio recurrente laríngeo contralateral (NRL) contralateral ⁽¹⁹²⁾. Esta es una distinción importante porque se encontró que los pacientes con lobectomía tiroidea tenían extensión extratiroidea en el 7% de los casos ⁽¹⁹³⁾, se sometió a haz externo de radioterapia (EBRT) en 1% a 2% ⁽¹⁹⁴⁾ y terapia con RAI en 12% - 18% ^(192, 193), y las características de alto riesgo estaban presentes en el 8% ⁽¹⁹³⁾. Dada la pequeña magnitud de las diferencias informadas para la supervivencia y recurrencia entre pacientes con tiroidectomía total y pacientes con lobectomía, es muy probable que los resultados ligeramente peores observados en el grupo de lobectomía, hayan sido influenciados por pacientes lobectomizados que presentan características de alto riesgo ⁽¹⁹³⁾. Adam y col. ⁽¹⁹⁵⁾ realizaron una actualización y análisis de 61,775 pacientes en la Base de datos Nacional del Cáncer que se sometieron a cirugía de tiroides entre 1998 y 2006 ⁽¹⁹⁵⁾. Los investigadores demostraron que la ventaja de supervivencia general observada en pacientes con CPT de 1 a 4 cm que se sometieron a tiroidectomía en el estudio de Bilimoria et al. ⁽¹⁹²⁾ desapareció cuando se hicieron ajustes adicionales para variables adicionales relacionado con la complejidad y gravedad de la enfermedad ⁽¹⁹²⁾. Esta

pérdida de la ventaja de supervivencia general también se observó cuando el grupo estaba subdividido en pacientes con CPT de 1 a 2 cm y de 2 a 4 cm ⁽¹⁹²⁾. De acuerdo con los análisis de datos SEER, dos estudios también confirmaron que la lobectomía está asociada con una excelente supervivencia en pacientes adecuadamente seleccionados ^(187,191). Después de una mediana de seguimiento de 8 años, solo se observó una muerte específica por enfermedad en una cohorte de 889 pacientes con CPT con tumores T1-T2 tratados con tiroidectomía total (n = 528) o lobectomía (n = 361) ⁽¹⁹¹⁾. Además, Matsuzu et al. ⁽¹⁸⁷⁾ informaron una tasa de supervivencia por causa específica de 98% después de una mediana de 17 años de seguimiento en una selección adecuada de pacientes con CPT tratados con lobectomía y disección de cuello ipsilateral ⁽¹⁸⁷⁾. Dada la propensión de la CPT a ser multifocal (a menudo afecta a ambos lóbulos), no es sorprendente que algunos estudios hayan demostrado un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad locorregional después de la tiroidectomía total en comparación con la lobectomía tiroidea ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾. Sin embargo, con una adecuada selección de pacientes, se pueden lograr tasas de recurrencia locorregionales de menos del 1% al 4% para la tiroidectomía total y < 10% después de la lobectomía tiroidea ^(191,199). Además, las recurrencias que se desarrollan durante el seguimiento a largo plazo son fácilmente detectadas y tratadas adecuadamente sin impacto en la supervivencia ^(187, 191, 199).

2.7.5.1 Disección ganglionar

Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales están presentes en el momento del diagnóstico en la mayoría de los pacientes con carcinomas papilares y en menor proporción de pacientes con carcinomas foliculares ⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾. Aunque las metástasis en los ganglios linfáticos por el CPT son informadas por algunos, no tener un efecto clínicamente importante sobre el resultado en pacientes de bajo riesgo ⁽²⁰³⁾, un estudio de la base de datos SEER encontró, entre 9904 pacientes con CPT, que las metástasis a ganglios linfáticos, edad > 45 años, metástasis a distancia y tumores grandes, predijo significativamente un resultado de supervivencia general deficiente en un análisis multivariado ⁽²⁰³⁾. La supervivencia por todas las causas a los 14 años fue 82% para CPT sin metástasis en los ganglios linfáticos y 79% con metástasis ganglionares (p < 0,05) ⁽²⁰³⁾. Otro registro SEER concluyó que las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales conferían un riesgo independiente de disminución de la supervivencia ⁽²⁰⁴⁾, pero solo en pacientes con cáncer folicular y pacientes con cáncer papilar mayor de 45 años ⁽²⁰⁴⁾. Sin

embargo, las características de las metástasis en los ganglios linfáticos pueden discriminar aún más el riesgo de recurrencia del paciente, especialmente en aquellos con metástasis clínicamente evidentes, metástasis múltiples, metástasis grandes y/o extensión ganglionar extracapsular ^(205,206), en comparación con aquellos con enfermedad ganglionar microscópica más limitada ⁽²⁰⁷⁾. Un análisis completo reciente de la Base de datos nacionales sobre el cáncer y SEER, sin embargo, mostró un pequeño pero significativo mayor riesgo de muerte para pacientes menores de 45 años con metástasis a ganglios linfáticos en comparación con pacientes más jóvenes sin ganglios linfáticos afectados, y que a mayor número de ganglios linfáticos metastásicos mayor a seis confiere un riesgo de mortalidad adicional en este grupo de edad ⁽²⁰⁸⁾. Este estudio subraya la importancia de un cribado preoperatorio riguroso para metástasis ganglionares y potencialmente plantea preguntas sobre sistemas actuales de estadificación del cáncer de tiroides ⁽²⁰⁸⁾. Común a todos estos estudios se concluye que el efecto de la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos en la supervivencia general, si esta presente, es pequeño ⁽²⁰⁸⁾.

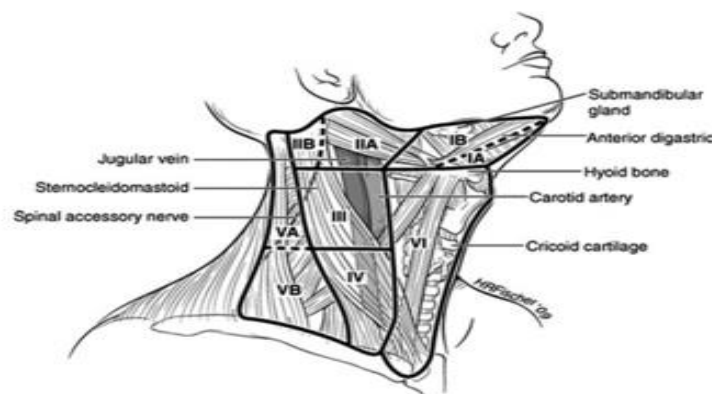
El papel de la disección terapéutica de ganglios linfáticos para el tratamiento de metástasis ganglionares del cáncer de tiroides está bien aceptada para estadio N1 ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾. Sin embargo, el valor de la disección profiláctica del nivel cervical VI (central) de rutina para la enfermedad cN0 aún no está clara ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾. Sin embargo, en varios estudios, la disección profiláctica no ha mostrado mejoría del resultado en pacientes a largo plazo, mientras que aumenta la probabilidad de morbilidad temporal, incluida hipocalcemia ⁽²¹³⁾, aunque la disección profiláctica puede disminuir la necesidad de tratamientos repetidos con RAI ^(212, 213, 214). Finalmente, para algunos grupos parece razonable utilizar un enfoque selectivo que pesquise el nivel VI de los ganglios linfáticos en el momento de la operación inicial solo para pacientes con enfermedad clínicamente evidente basada en exámenes físicos preoperatorios, evaluación imagenológica preoperatoria o demostración intraoperatoria de enfermedad detectable (cN1) ⁽²¹⁵⁾.

La positividad ganglionar microscópica no conlleva el riesgo de recurrencia a diferencia de la enfermedad macroscópica clínicamente detectable ⁽²⁰⁷⁾. Por lo tanto, la sobre estadificación nodal microscópica podría conducir a una utilización excesiva de RAI y al seguimiento del paciente ⁽²⁰⁷⁾. Alternativamente, la demostración de ganglios linfáticos no afectados por disección profiláctica puede disminuir el uso de RAI para algunos grupos

(216). Estos efectos pueden explicar algo de la extrema variabilidad existente en la utilización de RAI para el cáncer de tiroides (217).

Los estudios de la mutación BRAFV600E han sugerido una asociación entre la presencia de la mutación y el riesgo de enfermedad ganglionar (218-220), aunque los resultados en todos los pacientes con CPT se mezclan (221-224). Sin embargo, la presencia de una mutación BRAFV600E tiene un VPP limitado para recidiva y, por tanto, el estado de mutación BRAFV600E en el tumor primario no debería afectar la decisión de disección profiláctica central del cuello (225).

Los ganglios linfáticos en la cara lateral del cuello (compartimentos II-V, figura 11), nivel VII (mediastino anterior) y rara vez en el nivel I, pueden también estar involucrados por cáncer de tiroides (226, 227). Para pacientes en los que la enfermedad ganglionar es clínicamente evidente en la ecografía preoperatoria y la citología ganglionar por FNA o la medición del lavado de Tg o durante la cirugía, la resección quirúrgica mediante la disección de ganglios compartimentales puede reducir el riesgo de recurrencia y posiblemente de la mortalidad (228-230).



Lymph node compartments separated into levels and sublevels. Level VI contains the thyroid gland, and the adjacent nodes bordered superiorly by the hyoid bone, inferiorly by the innominate (brachiocephalic) artery, and laterally on each side by the carotid sheaths. The level II, III, and IV nodes are arrayed along the jugular veins on each side, bordered anteromedially by level VI and laterally by the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. The level III nodes are bounded superiorly by the level of the hyoid bone and inferiorly by the cricoid cartilage; levels II and IV are above and below level III, respectively. The level I node compartment includes the submental and submandibular nodes, above the hyoid bone, and anterior to the posterior edge of the submandibular gland. Finally, the level V nodes are in the posterior triangle, lateral to the lateral edge of the sternocleidomastoid muscle. Levels I, II, and V can be further subdivided as noted in the figure. The inferior extent of level VI is defined as the suprasternal notch. Many authors also include the pretracheal and paratracheal superior mediastinal lymph nodes above the level of the innominate artery (sometimes referred to as level VII) in central neck dissection (341).

Figura 11: Compartimentos de los ganglios linfáticos cervicales separados en niveles y subniveles. Estaciones ganglionares en las que pueden albergarse metástasis del CDT. Tomada de Haugen, B. R. et al. Haugen, Bryan R et al. (2016) (98).

2.7.6. RAI y persistencia o recurrencia del cáncer de tiroides

Debido a que el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad persistente/recurrente es bajo y el tratamiento con RAI tiene poco beneficio para los

pacientes de bajo riesgo ⁽⁷⁷⁾, la terapia adyuvante con RAI no se recomienda de forma rutinaria para los pacientes con CPT de bajo riesgo después de la tiroidectomía total ⁽⁷⁷⁾. Existen numerosos estudios que confirmaron que la RAI puede reducir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia general de los pacientes con CPT de alto riesgo ⁽⁷⁷⁾, mientras que el beneficio del RAI para los pacientes de riesgo intermedio no estaba claro ⁽⁷⁷⁾. Bajo estas evidencias, el tratamiento con RAI se recomienda de forma rutinaria para los pacientes con CPT de alto riesgo con recomendación fuerte ⁽⁷⁷⁾, mientras que el tratamiento con RAI debe considerarse después de la tiroidectomía total en pacientes de riesgo intermedio con recomendación débil debido a evidencia de baja calidad según las guías de la ATA ⁽⁷⁷⁾.

Hasta ahora, solo unos pocos estudios retrospectivos han estudiado específicamente el efecto del tratamiento con RAI en el grupo de riesgo intermedio, pero estos hallazgos fueron controvertidos ⁽²³¹⁾. Los análisis ajustados multivariados de la Base de Datos Nacional de Cáncer mostraron que el tratamiento con RAI puede mejorar significativamente la supervivencia global en pacientes con CPT de riesgo intermedio ⁽²³¹⁾. En un estudio retrospectivo, Chow SM et al ⁽²³²⁾ analizaron el subgrupo de 352 pacientes con extensión extratiroidea microscópica y encontraron que el tratamiento con RAI puede reducir significativamente el riesgo de recurrencia ⁽²³²⁾. Sin embargo, en estudios retrospectivos de una sola institución de Corea del Sur que analizaron datos de una cohorte de 8.297 pacientes con CPT de riesgo intermedio ⁽²³³⁾, el tratamiento con RAI no se relacionó significativamente con el riesgo de recurrencia locorregional después de ajustar las características clínico-patológicas ⁽²³³⁾. Otro estudio de Corea también indicó que el tratamiento con RAI no disminuyó la recurrencia en pacientes de riesgo intermedio con microcarcinoma papilar de tiroides ⁽²³⁴⁾. Una revisión sistemática reciente informó resultados contradictorios sobre el efecto de la terapia con RAI sobre la recurrencia de la enfermedad en pacientes de riesgo intermedio ⁽²³⁵⁾. Los autores encontraron que 11 estudios originales observaron algún beneficio en la reducción de la recurrencia con el tratamiento con RAI, mientras que 13 estudios no demostraron beneficio ⁽²³⁵⁾.

Se podrían proponer varias hipótesis para explicar estos resultados inconsistentes ⁽⁹⁸⁾. Primero, debido a las diferencias étnicas, puede haber diferentes factores de pronóstico ⁽⁹⁸⁾. En segundo lugar, debido a la inercia del manejo del CPT, en algunos estudios, el período de seguimiento puede ser demasiado corto para detectar una

diferencia significativa en la recurrencia o la supervivencia ⁽⁹⁸⁾. En tercer lugar, los diferentes centros tienen distintos protocolos de tratamiento, como el tratamiento de los ganglios linfáticos del área central del cuello, algunos son profilácticos de rutina y otros no, lo que podría tener un impacto importante en la RAI para la recurrencia o la supervivencia ⁽⁹⁸⁾.

2.7.6.1. Dosis de RAI iodo 131, imagen del rastreo posterior a RAI y persistencia o recurrencia del cáncer de tiroides

Sin embargo, la clasificación de riesgo, que se utiliza para tomar la decisión de realizar o no RAI, depende parcialmente del patrón de imagen iodo 131 en sí misma, ya que “ningún foco metastásico RAI positivo fuera del lecho tiroideo” es un criterio seleccionado para la categoría de bajo riesgo en este sistema ⁽⁹⁸⁾. Por el contrario, la captación anormal de RAI en el cuello corresponde a un riesgo intermedio ⁽⁹⁸⁾. Los focos metastásicos distantes observados con iodo 131 o FDG F18, corresponderán a una enfermedad de alto riesgo ⁽⁹⁸⁾. Parece algo contradictorio determinar la indicación de ablación con RAI en función de los resultados de la imagen de iodo 131 posterior a la terapia ⁽⁹⁸⁾. Para resolver este enigma, sería posible realizar imágenes diagnósticas previas a la ablación con Iodo 123 o Iodo 131 ⁽²⁴⁰⁾ (en adelante abreviado como Dx WBS), como lo hicieron algunos equipos ⁽²³⁶⁻²⁴⁰⁾. El objetivo principal de las imágenes previas a la ablación es identificar la enfermedad metastásica regional y distante que requeriría una mayor actividad de iodo 131 administrada en lugar de una estrategia de ablación remanente en dosis bajas, o la identificación de enfermedad metastásica regional voluminosa en compartimentos del cuello inexplorados, que dirigirán hacia la reoperación antes de la terapia con iodo 131 ⁽²³⁷⁾. Además de la patología quirúrgica y los niveles de Tg estimulada, la información obtenida de DxWBS con respecto a la presencia de metástasis regionales y/o distantes ávidas de yodo se puede utilizar para la planificación del tratamiento con iodo 131 ^(237, 238, 241). En un estudio del Centro Médico de la Universidad de Michigan, las exploraciones DxWBS identificaron metástasis regionales en el 35% de los pacientes y metástasis a distancia en el 8% de los pacientes remitidos para terapia posoperatoria con iodo 131 ⁽²³⁸⁾ y esta información junto con los resultados de los niveles de Tg estimulados llevaron a un cambio en el tratamiento para el 31% de los pacientes, en comparación con el tratamiento propuesto basado únicamente en los hallazgos histopatológicos ⁽²³⁷⁾. La visualización de depósitos metastásicos en el DxWBS confirma su capacidad para

concentrar iodo 131 (237) (enfermedad ávida de iodo) y, por lo tanto, su potencial para responder a la actividad terapéutica del iodo 131 (237). La localización y el tamaño de las lesiones metastásicas se pueden determinar mediante imágenes SPECT/CT, y pueden orientar el tratamiento, la terapia con iodo 131 es más eficaz para los depósitos metastásicos más pequeños (242, 243), mientras que para las metástasis grandes se puede considerar la citorreducción quirúrgica antes de la terapia con iodo 131 (243). Mientras que las actividades bajas de iodo 131 (1,1 GBq; 30 mCi) eliminan con éxito el tejido tiroideo normal remanente ubicado en el lecho de tiroidectomía (244, 245), el tratamiento eficaz para la enfermedad metastásica a distancia y regional ávida de iodo ha requerido tradicionalmente actividades de iodo 131 más altas, como lo demuestra los estudios de cálculo de dosimetría de cada lesión (246-249).

Es importante discutir el estudio de Castagna et al. (250), que evaluó la eficacia de 1,11 GBq (30 mCi) frente a 3,7 GBq (100 mCi) de I-131 para el tratamiento de 225 pacientes con CDT clasificados como de riesgo intermedio de recidiva (250). Las tasas de remisión de la enfermedad (76,5 frente a 72,1%), enfermedad persistente (bioquímica o metastásica) (18,8 frente a 23,6%), enfermedad recurrente (2,4 frente a 2,1%) y de muerte (2,4 frente a 2,1%) no fueron estadísticamente diferente en pacientes tratados con 1,11 GBq (30 mCi) frente a 3,7 GBq (100 mCi) (250), los autores concluyen que "las actividades altas de ^{131}I no tienen una ventaja importante sobre las actividades bajas" (250). Posteriormente, otros autores han hecho referencia a este artículo en apoyo de la promulgación de que "menos I-131 es más" para el tratamiento adyuvante (251). Aunque no son estadísticamente diferentes en los dos grupos, las tasas de enfermedad persistente y recurrente e incluso de muerte son preocupantes (251). Este documento se ha utilizado para promover la idea de que 30 mCi es tan eficaz como 100 mCi (98); sin embargo, también se podría argumentar que 100 mCi son igualmente ineficaz que 30 mCi (98). Más importante aún, para los pacientes ≥ 45 años, la tasa de recurrencia de la enfermedad y la mortalidad específica de CDT se encontró en algunos estudios ser significativamente mayor en pacientes tratados con menor actividad de RAI (≤ 2000 MBq o 54 mCi), en comparación con actividades más altas RAI (252). El sesgo potencial para prescribir una mayor actividad de RAI a pacientes con características histopatológicas más agresivas no puede excluirse por completo en este estudio retrospectivo (98). Además, la avidez de iodo por la enfermedad metastásica no se evaluó previamente a la administración de RAI. Por

lo tanto, consideramos que los sistemas de estratificación del riesgo deben incluir información de imágenes que aclare el estado de la enfermedad metastásica regional y/o distante (como presente/ausente) y determine la naturaleza funcional de las metástasis (como ávida o no ávida de yodo) ⁽⁹⁸⁾.

En otro estudio incluidos 176 pacientes con CDT con tumor primario ≤ 2 cm de diámetro y extensión extratiroidea microscópica, no se encontraron diferencias significativas en una comparación de tasas de ablación exitosa de remanentes y recurrencias a largo plazo en aquellos tratados con 30 mCi de yodo 131 en comparación con 149 mCi ⁽²⁵³⁾. En otro estudio comparando tasas de recurrencia/persistencia estructural de la enfermedad en 181 pacientes con ganglios linfáticos N1b positivos, Sabra et al. ⁽²⁵⁴⁾ no informaron diferencias estadísticamente significativas entre las siguientes categorías de actividad administrada fija aproximada: 75-139 mCi con una mediana de 102 mCi (31%), 140-169 mCi con una mediana de 150 mCi (32%) y 170-468 mCi con una mediana de 202 mCi (23%) ($p = 0,17$) ⁽²⁵⁴⁾. Consistente con este hallazgo, en este estudio se encontró que no hubo correlación significativa entre la actividad de RAI y la mejor respuesta clínica ⁽²⁵⁴⁾. En los respectivos análisis secundarios de subgrupos, hubo una relación dosis respuesta aparente en individuos ≥ 45 años de edad, pero no en jóvenes, y los autores advirtieron sobre el uso de actividades de RAI superiores a 150 mCi debido a preocupaciones sobre potencial de toxicidad en el contexto de insuficiencia renal ⁽²⁵⁴⁾.

2.7.6.2. Dosis de RAI yodo 131 guía ATA 2015

Recomendación 56:

- (A) Si se realiza RAI de restos después de tiroidectomía total para el cáncer de tiroides ATA de bajo riesgo o enfermedad de riesgo intermedio con hallazgos de menor riesgo (es decir, bajo volumen de metástasis ganglionares centrales del cuello sin otras hallazgos conocidos enfermedad residual macroscópica o cualquier otra característica adversa), una baja actividad administrada de aproximadamente 30 mCi generalmente se ve favorecida sobre las actividades administradas más altas ⁽⁷⁷⁾. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).
- (B) Actividades administradas más altas es posible que deban de ser consideradas para pacientes que han sido sometidos a menos de la total o casi total tiroidectomía en la que se sospecha un remanente más grande o en quien la terapia adyuvante está destinada ⁽⁷⁷⁾. (Recomendación débil, evidencia de baja calidad).

Dosis estimadas es determinados escenarios ⁽⁷⁷⁾:

- Cuando el objetivo principal es la ablación del tejido tiroideo normal residual (ablación remanente), se suelen utilizar actividades administradas de 30 mCi (1,1 GBq) ⁽⁷⁷⁾. Pueden ser necesarias dosis más altas para los pacientes que han tenido menos de una tiroidectomía total donde se sospecha un remanente mayor ⁽⁷⁷⁾.
- Cuando el objetivo principal es proporcionar un tratamiento adyuvante de la enfermedad micrometastásica subclínica, se utilizan actividades administradas de 75 a 150 mCi, según la evaluación del riesgo del individuo de tener una enfermedad residual microscópica clínicamente significativa ⁽⁷⁷⁾.
- Cuando el objetivo principal es proporcionar tratamiento de cáncer de tiroides residual o metastásico clínicamente aparente, se utilizan típicamente actividades administradas de 100 a 200 mCi ⁽⁷⁷⁾.

La ATA justifica escenarios distintos donde se decide o no el tratamiento con RAI iodo 131 ⁽⁹⁸⁾, según se muestra en la tabla 12:

Tabla 12
Sistema de estratificación de riesgo ATA y el sistema de estadificación AJCC/TNM que pueden afectar la toma de decisiones posoperatorias con iodo radiactivo

ATA risk staging (TNM)	Description	Body of evidence suggests RAI improves disease specific survival?	Body of evidence suggests RAI improves disease free survival?	Postsurgical RAI indicated?
<ul style="list-style-type: none"> ATA low risk T1a N0, Nx M0, Mx 	Tumor size ≤1 cm (uni- or multifocal)	No	No	No
<ul style="list-style-type: none"> ATA low risk T1b, T2 N0, Nx M0, Mx 	Tumor size >1 to 4 cm	No	Conflicting observational data	Not routine* — May be considered for patients with aggressive histology or vascular invasion (ATA intermediate risk).
<ul style="list-style-type: none"> ATA low to intermediate risk T3 N0, Nx M0, Mx 	Tumor size >4 cm	Conflicting data	Conflicting observational data	Consider* — Need to consider presence of other adverse features. Advancing age may favor RAI use in some cases, but specific age and tumor size cutoffs subject to some uncertainty.†
<ul style="list-style-type: none"> ATA low to intermediate risk T3 N0, Nx M0, Mx 	Microscopic ETE, any tumor size	No	Conflicting observational data	Consider* — Generally favored based on risk of recurrent disease. Smaller tumors with microscopic ETE may not require RAI.
<ul style="list-style-type: none"> ATA low to intermediate risk T1-3 N1a M0, Mx 	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider* — Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2 to 3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use.‡ However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<3) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.
<ul style="list-style-type: none"> ATA low to intermediate risk T1-3 N1b M0, Mx 	Lateral neck or mediastinal lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age	Conflicting observational data	Consider* — Generally favored, due to higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of macroscopic or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use.‡
<ul style="list-style-type: none"> ATA high risk T4 Any N Any M 	Any size, gross ETE	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes
<ul style="list-style-type: none"> ATA high risk M1 Any T Any N 	Distant metastases	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes

Nota. La presente tabla muestra que ha mayor riesgo de recurrencia y tamaño tumoral se debe de considerar radioiodoablación con Iodo 131 postoperatoria. Tomada de Tuttle R (2020) ⁽⁶³⁾.

2.7.7. Valor pronóstico de la tiroglobulina estimulada en el momento de la administración de RAI en el cáncer de tiroides diferenciado

A pesar de las excelentes tasas de supervivencia específicas de la enfermedad, hasta a un tercio de los pacientes con CDT pueden experimentar una recurrencia significativa durante el seguimiento a largo plazo ⁽²⁵⁵⁾. Por lo tanto, una evaluación inicial precisa del riesgo es crucial en estos pacientes porque no solo define la necesidad de administración posoperatoria de RAI, sino también permite la formulación de una estrategia de vigilancia adecuada ⁽²⁵⁵⁾. Se sabe que, ciertas características se correlacionan con un peor pronóstico tales como el estadio según la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ⁽²⁵⁶⁾, edad avanzada, sexo masculino, extensión extratiroidea y ciertos subtipos histológicos ⁽²⁵⁶⁾, pero muchos autores también han investigado la Tg sérica medida justo antes de la administración de RAI como un marcador para predecir persistencia o recurrencia enfermedad con valores de corte informados que van de 1.0 a 10,0 $\mu\text{g/l}$ ⁽²⁵⁷⁻²⁶⁰⁾. Por su alto valor predictivo negativo (VPN) en este contexto, se ha sugerido a la Tg preablativa como una herramienta útil y económica para la evaluación de riesgos al principio y después del tratamiento inicial ⁽²⁵⁷⁻²⁶⁰⁾.

La Tg posoperatoria se puede utilizar para predecir la probabilidad de identificar cáncer de tiroides metastásico ávido de RAI fuera del lecho tiroideo en la exploración posterapia en el momento de ablación del remanente ⁽²⁶¹⁾. No hubo captación fuera del lecho tiroideo identificado en 63 pacientes de bajo riesgo con una Tg posoperatoria no estimulada de $< 0.4 \text{ ng/ml}$ ⁽²⁶¹⁾ o en 132 pacientes de bajo riesgo con una Tg estimulada de $< 1 \text{ ng / ml}$ ⁽²⁶²⁾. Sin embargo, los focos metastásicos ávidos de RAI fuera del lecho tiroideo se detectaron en el 12% de pacientes de riesgo intermedio con Tg suprimida de $< 0.6 \text{ ng/ml}$ ⁽²⁶³⁾, 5.6% de pacientes con intermedio/alto riesgo con Tg suprimida de $< 1.0 \text{ ng / mL}$ ⁽²⁶⁴⁾, y el 6.3% de los pacientes de riesgo intermedio/alto con una Tg estimulada de $< 2 \text{ ng/ml}$ ⁽²⁶⁵⁾. La probabilidad de encontrar enfermedad metastásica ávida de RAI en la exploración posterapia es sustancialmente menor (2.8%) si la Tg posoperatoria es indetectable en tres ensayos diferentes de Tg que si lo es en un único ensayo (30%) ⁽²⁶⁶⁾. Por el contrario, la probabilidad de identificar ya sea loco-regional o metástasis a distancia en la exploración posterapia aumenta a medida que los valores de Tg suprimidos o estimulados se elevan por encima 5–10 ng/mL ^(267, 268). Por tanto, ni una Tg posoperatoria estimulada o suprimida de $< 1 \text{ ng/ml}$ puede eliminar completamente la posibilidad de que

en una exploración posterapia RAI se puedan identificar focos metastásicos fuera del lecho tiroideo. Sin embargo, valores posoperatorios de Tg superiores a 5 a 10 ng/ml aumenta la probabilidad de identificar metástasis ávidas de RAI en la exploración posterapia ⁽⁹⁸⁾.

El valor de Tg sérico posoperatorio también se puede utilizar para predecir la probabilidad de una ablación remanente exitoso ⁽⁹⁸⁾. La abstinencia posoperatoria de la hormona tiroidea estimuló los valores de Tg > 5-6 ng/mL lo que se asocio con tasas más altas de ablación fallida después de las actividades administradas de 30 mCi ⁽²⁶⁹⁾ y 100 mCi ⁽²⁷⁰⁾. Una Tg > 6 ng/mL estimulada por TSH se asoció con un riesgo 5 veces mayor de falla de la ablación tras una administración de una actividad de 30 mCi después de la preparación con abstinencia de hormona tiroidea ⁽²⁶⁹⁾.

Parece que un valor de Tg posoperatorio (ya sea estimulado por TSH o no estimulado) es un factor pronóstico importante que se puede utilizar para guiar el manejo clínico ⁽⁹⁸⁾. Dada una semivida de desaparición de 1-3 días ⁽²⁷¹⁻²⁷⁶⁾, la Tg posoperatoria debería alcanzar su punto más bajo a las 3-4 semanas posoperatorias en casi todos los pacientes ⁽²⁷¹⁻²⁷⁶⁾. En pacientes de bajo riesgo, una supresión o Tg estimulada < 1 ng/mL es muy tranquilizador y más aun confirma la clasificación de los pacientes como de bajo riesgo ⁽⁹⁸⁾. En pacientes de riesgo intermedio, valores posoperatorios de Tg < 1 ng/ml son tranquilizadores, pero no descartan por completo la presencia de enfermedad metastásica ávida de RAI de pequeño volumen ⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, incluso sin ablación con RAI, muchos pacientes de riesgo intermedio tienen excelentes resultados clínicos ⁽⁹⁸⁾. Por tanto, no está claro que se requiera una terapia adicional en estos pacientes de riesgo intermedio con valores posoperatorios de Tg < 1 ng/mL aunque, la enfermedad ávida de RAI de pequeño volumen todavía puede estar presente después de la tiroidectomía ⁽⁹⁸⁾.

Por otro lado, los valores de Tg posoperatorios (estimulados o no estimulados) mayores de 10-30 ng/mL aumentan la probabilidad de tener una enfermedad persistente o recurrente, falla en la RAI, metástasis a distancia y muerte por cáncer tiroides ⁽⁹⁸⁾. Por tanto, los valores posoperatorios de Tg > 10 ng/ml probablemente conduzca a evaluaciones adicionales y posiblemente incluso a terapias adicionales ⁽⁹⁸⁾.

Con respecto a la toma de decisiones sobre la necesidad de RAI del remanente, parece que el valor de la Tg sérica posoperatoria sería más útil para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la RAI en lugar de identificar a los pacientes que no

requieren ablación ⁽⁹⁸⁾. Por ejemplo, un valor Tg posoperatoria $> 5-10$ ng/mL puede llevar a la selección de RAI en un paciente ATA de bajo riesgo o un paciente ATA de riesgo intermedio que de lo contrario no habría requerido la ablación RAI (uso selectivo) para mejorar la estadificación inicial y facilitar el seguimiento ⁽⁹⁸⁾. Por el contrario, en pacientes de alto riesgo, un valor de Tg posoperatorio < 1 ng/mL no descarta la enfermedad ávida de RAI y por lo tanto es poco probable que altere la decisión de proceder con la ablación con RAI ⁽⁹⁸⁾.

2.7.8. Valor pronóstico de los anticuerpos anti tiroglobulina estimulados en el momento de la administración de RAI en el cáncer diferenciado de tiroides

La presencia de anticuerpos anti-Tg (Ab Tg) ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de tiroides y el 10% de los la población general, ocasionando falsamente disminución de los niveles de Tg sérica en determinaciones de ensayos inmunométricos ⁽⁹⁸⁾. Los Ab Tg deben ser corroborados con diferentes métodos laboratoriales de exámenes de rutina, si estos son negativos en un paciente con tiroiditis de Hashimoto comprobada quirúrgicamente ⁽⁹⁸⁾. Puede ser útil medir Ab Tg poco después de la tiroidectomía y antes de la ablación con I 131, porque los niveles altos pueden presagiar la probabilidad de recurrencia en los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto ⁽⁹⁸⁾. Del mismo modo, se sugiere enfermedad recurrente o progresiva en aquellos pacientes inicialmente con títulos positivos para anticuerpos Ab Tg que luego se vuelven negativos pero que, posteriormente tienen niveles crecientes ⁽⁹⁸⁾. Los niveles descendentes de Ab Tg pueden indicar una terapia exitosa ⁽⁹⁸⁾. Por lo tanto, la cuantificación de Ab Tg en suero utilizando la misma metodología, puede servir como un marcador impreciso de tejido tiroideo normal residual, tiroiditis de Hashimoto o tumoral ⁽⁹⁸⁾. En el seguimiento total de pacientes sometidos a tiroidectomía y RAI de remanente tiroideo, los Ab Tg generalmente desaparecen en una mediana de aproximadamente 3 años sin evidencia de enfermedad persistente ⁽⁹⁸⁾. Varios estudios demuestran un mayor riesgo de recurrencia/persistencia de enfermedad asociada con una nueva aparición de Ab Tg o títulos en ascenso de los mismos ⁽⁹⁸⁾. Desde una perspectiva clínica, los niveles de Ab Tg que van disminuyendo con el tiempo se considera un signo de buen pronóstico ⁽⁹⁸⁾, mientras que el aumento de los niveles de anticuerpos, en ausencia de una lesión aguda tiroidea (liberación de antígeno mediante cirugía o tratamiento con RAI), aumenta

significativamente el riesgo de que el paciente sea diagnosticado posteriormente con cáncer de tiroides persistente o recurrente ⁽⁹⁸⁾.

2.8. Estadiaje del cáncer diferenciado de tiroides

La estadificación posoperatoria, basada en las características clínico-patológicas de cada caso, es importante para proporcionar información pronóstica ⁽⁹⁸⁾. Se utiliza el esquema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) para predecir la mortalidad específica de la enfermedad ⁽⁹⁸⁾ (tabla 3) y el sistema de estadificación del riesgo de recurrencia de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para la evaluación inicial del riesgo de recurrencia ⁽⁹⁸⁾. (Tabla 4) Si bien la estratificación del riesgo inicial puede usarse para guiar las decisiones de la estrategia de seguimiento terapéutica y diagnóstica inicial ⁽⁹⁸⁾, es importante reconocer que las estimaciones de riesgo iniciales pueden necesitar cambiar a medida que se acumulan nuevos datos durante el seguimiento de cada paciente individual ^(98, 277).

2.9. Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

Los cánceres papilar y folicular se tratan de forma similar a pesar de las numerosas diferencias biológicas ⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, el tratamiento óptimo sigue siendo controvertido ⁽⁹⁸⁾, ya que faltan ensayos controlados aleatorios que comparen varias modalidades en el cáncer de tiroides folicular ⁽⁹⁸⁾. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento para el cáncer de tiroides folicular se basan principalmente en evidencia indirecta de los datos del cáncer de tiroides papilar ^(63, 83, 98). El tratamiento debe basarse en la evaluación de riesgos de cada paciente de manera individual ⁽⁹⁸⁾. Una parte importante del tratamiento es la reevaluación continua de los riesgos de recurrencia y mortalidad a medida que se recopila nueva información durante las evaluaciones de seguimiento ^(277, 278).

- La cirugía es el modo principal de tratamiento para pacientes con cáncer de tiroides diferenciado ^(63, 83, 98). La ecografía preoperatoria es importante para planificar el procedimiento quirúrgico ^(98, 279).
- El manejo posoperatorio incluye tratamiento con terapia supresiva de hormona tiroidea (la mayoría de los pacientes) ⁽²⁸⁰⁾ y RAI con yodo radiactivo (pacientes de alto riesgo y de riesgo intermedio seleccionados) ⁽²⁸¹⁾. El manejo posoperatorio depende del riesgo de recurrencia/enfermedad persistente ^(98, 281). (Tabla 4)

- Otras modalidades de tratamiento menos comunes para el cáncer de tiroides folicular incluyen radioterapia de haz externo (EBRT) y quimioterapia ⁽²⁸²⁾. La EBRT se reserva típicamente para pacientes mayores con enfermedad metastásica irresecable que no capta yodo o ha sido resistente a la terapia con yodo radiactivo ^(283, 284). El alivio del dolor de las lesiones óseas y la compresión de la médula espinal también pueden indicar la necesidad de EBRT ⁽²⁸⁵⁾.
- Para los pacientes con CDT metastásico (papilar o folicular) que persiste a pesar de el tratamiento con yodo radiactivo, terapia con hormona tiroidea supresiva de TSH y radioterapia externa, las opciones de tratamiento incluyen observación, inhibidores de cinasas ^(286, 287, 288, 289) que se dirigen principalmente a la angiogénesis ⁽²⁹⁰⁾ (tabla 13) y quimioterapia citotóxica tradicional ⁽²⁹¹⁾.

Tabla 13
Estudios de fase III en cánceres de tiroides localmente avanzados o metastásicos resistentes a yodo radiactivo

Trial	Treatment	Phase study	Cell type	Prior treatments	Cross over	Number of patients	Response rate	PFS	p value	OS (HR)	p value
DECISION ^{67,68}	Sorafenib	III	DTC	No	Yes	207		10.8	<0.001	0.80	0.14
	Placebo					210		5.8			
SELECT ⁶⁹	Lenvatinib	III	DTC	Yes	Yes	261	64%	18.3	<0.001	0.73	0.10
	Placebo					131	1.5%	3.6			
ZETA ⁷⁰	Vandetanib	III	MTC	Yes	Yes	231	45%	30.5	<0.001	0.89	NS
	Placebo					100	13%	19.3			
EXAM ⁷¹	Cabozantinib	III	MTC	Yes	No	219	283%	11.2	<0.001	0.89	NS
	Placebo					111	0%	4.0	<0.001	0.98	NS

DTC, differentiated thyroid carcinoma; HR, hazard ratio; MTC: medullary thyroid carcinoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Nota. Esta tabla muestra los ensayos clínicos de alternativas terapéuticas moleculares del cáncer de tiroides iodorefractario. Tomada de Faugeras, L. et al. (2018) ⁽²⁹⁰⁾.

2.10. Monitoreo del cáncer diferenciado de tiroides

El seguimiento de los pacientes que se cree que están libres de enfermedad para detectar recurrencias es un objetivo importante para la terapia a largo plazo ⁽⁹⁸⁾. Los

métodos de evaluación de recurrencia dependen del tratamiento inicial y del riesgo de recurrencia, y por lo tanto debe ser individualizada para cada paciente ⁽⁹⁸⁾.

2.10.1. Monitoreo durante le primer año de la cirugía

Para la detección de una posible enfermedad persistente/recurrente durante el primer año después de la tiroidectomía o lobectomía, se monitoriza ⁽²⁹²⁾ con:

- Ecografía de cuello.
- TSH.
- Niveles séricos de Tg sobre la supresión de la hormona tiroidea ⁽²⁹²⁾.

La Tg sérica suprimida generalmente se mide cada tres a seis meses durante el primer año, con imágenes de ultrasonido a intervalos de 6 a 12 meses, según la evaluación inicial del riesgo ^(63, 83, 98). (Tabla 14).

Tabla 14
Cáncer de tiroides diferenciado: seguimiento durante el primer año tras la cirugía de tiroides

	Risk of recurrence		
	Low	Intermediate	High
Nonstimulated Tg*	4 to 6 weeks 3 to 6 months 9 to 12 months	4 to 6 weeks 3 to 6 months 9 to 12 months	4 to 6 weeks 3 to 6 months 9 to 12 months
Neck ultrasound	At 6 to 12 months	At 6 to 12 months	Every 6 to 12 months
Diagnostic WBS	Usually not indicated	Case specific	Case specific
MRI, CT	Not indicated	Not indicated	If Tg elevated or high clinical suspicion
FDG-PET	Not indicated	Not indicated	If Tg >10 ng/mL
Serum TSH goal	0.1 to 0.5 mU/L if nonstimulated Tg detectable 0.5 to 2.0 mU/L if nonstimulated Tg undetectable	0.1 to 0.5 mU/L	<0.1 mU/L

Tg: thyroglobulin; WBS: whole-body scan; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography; FDG-PET: fludeoxyglucose-positron emission tomography; TSH: thyroid-stimulating hormone.

* Stimulated Tg may be required to document excellent response to therapy unless the functional sensitivity of the Tg assay is <0.2 ng/mL.

Nota. La presente tabla muestra las alternativas de ayuda al diagnóstico a realizar el primer año de seguimiento en base al riesgo de recurrencia ATA del CDT. Tomada de Tuttle R (2020) ⁽⁶³⁾.

Las imágenes adicionales (imágenes de corte transversal o las funcionales [p. Ej., Imágenes por resonancia magnética (IRM), tomografía computarizada (TC), tomografía

por emisión de positrones con fludesoxiglucosa (FDG-PET)) generalmente se reservan solo para ^(63, 83, 98), según se mostraba en la tabla 14:

- Pacientes de alto riesgo por ATA (Tabla 4) que típicamente tienen una respuesta bioquímica o estructural incompleta a la terapia ^(63, 83).
- Pacientes de riesgo bajo/intermedio por ATA que demuestran una respuesta estructural o bioquímica incompleta a la terapia durante el primer año de seguimiento ^(63, 83).

Estos pacientes requieren una evaluación adicional para identificar la enfermedad residual, con la consideración de terapias adicionales ^(63, 98). En general, la enfermedad residual macroscópica (respuesta estructural incompleta) en los ganglios linfáticos cervicales identificados ya sea por examen físico o ecografía debe confirmarse mediante aspiración con aguja fina (FNA) y considerar la resección quirúrgica ^(63, 98).

La exploración diagnóstica con yodo radiactivo de cuerpo entero todavía puede tener un papel en el seguimiento de pacientes con un ATA de mayor riesgo ^(63, 83, 98).

2.10.2. Estratificación dinámica del riesgo

Aunque los sistemas de estadificación inicial se pueden utilizar para guiar las decisiones de la estrategia de seguimiento terapéutica y diagnóstica inicial ⁽²⁹³⁾, es importante reconocer que las estimaciones de riesgo iniciales, pueden necesitar cambiar a medida que se acumulan nuevos datos durante el seguimiento ⁽²⁹³⁾.

En la práctica, se reestratifica a los pacientes en cada visita de seguimiento utilizando un sistema de reclasificación que enfatiza la respuesta a la terapia para cada paciente individual ⁽¹⁹⁹⁾. La respuesta terapéutica se evalúa principalmente con uso de ecografía y mediciones periódicas de tiroglobulina sérica (Tg) ^(98, 199).

Tal como se concibió originalmente, estos resultados clínicos describieron la mejor respuesta a la terapia inicial durante los dos primeros años de seguimiento ⁽²⁹³⁾, pero ahora se utilizan para describir el estado clínico en cualquier momento durante el seguimiento ⁽²⁹³⁾.

En cada visita de seguimiento, los pacientes se clasifican según uno de los siguientes resultados clínicos ⁽¹⁹⁹⁾, según se mostraba en la tabla 8, que son:

- **Respuesta excelente:** Sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad ⁽¹⁹⁹⁾.
- **Respuesta bioquímica incompleta:** Tg anormal o valores de anticuerpos antitiroglobulina (Ab Tg) en aumento en ausencia de enfermedad localizable ⁽¹⁹⁹⁾.
- **Respuesta estructural incompleta:** Metástasis locorreionales o distantes persistentes o recientemente identificadas ⁽¹⁹⁹⁾.
- **Respuesta indeterminada:** Hallazgos bioquímicos o estructurales inespecíficos que no pueden ser clasificados con total seguridad, como benignos o malignos ⁽¹⁹⁹⁾. Esto incluye a pacientes con niveles de anticuerpos antitiroglobulina (Ab Tg) estables o en disminución sin evidencia estructural definitiva de enfermedad ⁽¹⁹⁹⁾.

La definición precisa del tipo de respuesta depende de la extensión del tratamiento inicial ^(98, 199), según se mostraba en la tabla 8. La reclasificación en cada visita de seguimiento permite al médico adaptar las recomendaciones de manejo en curso al estado clínico actual, en lugar de las estimaciones de la estratificación del riesgo inicial ^(63, 83, 98), tal como se muestra en la tabla 15.

Tabla 15
Cáncer de tiroides diferenciado seguimiento continuo

	Response to therapy			
	Excellent	Biochemical incomplete	Structural incomplete	Indeterminate
Nonstimulated Tg	Every one to two years	Every six months	Every six months	6 to 12 months
Stimulated Tg	Not needed	May be repeated at two- to three-year intervals if needed to establish an excellent response to therapy	Not needed	May be repeated at two- to three-year intervals if needed to establish an excellent response to therapy
Neck ultrasound	Consider at three- to five-year intervals	Yearly for five years	Yearly for five years	6- to 12-month intervals for five years
Diagnostic WBS	Not indicated	Not usually done*	To evaluate RAI avidity of structural disease	Not usually done*
MRI, CT	Not indicated	Not indicated*	6- to 12-month intervals depending on rate of progression	Not indicated*
FDG-PET	Not indicated	Not indicated*	To identify additional sites of disease and for prognostic purposes	Not indicated*
Serum TSH [¶]	0.5 to 2 mU/L	0.1 to 0.5 mU/L	<0.1 mU/L	0.1 to 0.5 mU/L

Tg: thyroglobulin; WBS: whole-body scan; RAI: radioiodine; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography; FDG-PET: fludeoxyglucose-positron emission tomography; TSH: thyroid-stimulating hormone.

* Consider if nonstimulated Tg is greater than 10 ng/mL or Tg is rising.

¶ TSH goals are modified based on concurrent medical conditions that increase the risk of TSH suppression.

Nota. La presente tabla muestra las alternativas de ayuda al diagnóstico a realizar el primer año de seguimiento en base a la respuesta inicial del CDT. Tomada de Tuttle R (2020) ⁽⁶³⁾.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

Revisada la bibliografía, bibliotecas y data de buscadores científicos tales como revistas indexadas de la web no se encontraron trabajos científicos a nivel local.

A nivel nacional

3.1. **Título:** Validación de la estratificación dinámica modificada de riesgo de recidiva de carcinoma diferenciado de tiroides, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Autores: Sáenz Bustamante, Sofia Mabel.

Resumen: *Introducción:* Existen diversas estratificaciones para predecir el riesgo de recurrencia del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), sin embargo ninguna de éstas tanto las estáticas como las dinámicas han sido validadas para nuestra población. *Objetivo:* Validar la estratificación dinámica modificada de riesgo de recidiva de CDT, en pacientes atendidos en el periodo 2004-2005 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú. *Método:* Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva y observacional. *Sujetos:* 145 pacientes con diagnóstico de CDT, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde enero 2004 hasta diciembre 2005, quienes han recibido tratamiento inicial convencional con tiroidectomía total y ablación con I131. Se realizan las estratificaciones estáticas de la ATA y del SLAT, y las dinámicas: Demorada (EDR) y Modificada (EDRM) al 1-2 años post-ablación; luego se realizaron exámenes de seguimiento y se determinó la respuesta al tratamiento cada 2 años hasta el último control registrado en la historia clínica. *Resultados:* el promedio de tiempo de seguimiento de los 145 pacientes fue de 8.4 años, siendo el 93% mujeres con edad promedio de 48,3 años. En la EDR, el riesgo relativo (IC 95%) de recurrencia/persistencia fue de 7.06 (2.41-20.66) en el grupo de respuesta aceptable, y 10.1 (3.72-27.36) en el grupo de respuesta incompleta, comparados con el grupo de respuesta excelente ($p= 0.000$). En la EDRM, el riesgo relativo (IC 95%) de recurrencia/persistencia fue de 3.83 (0.84-17.29) en el grupo de respuesta aceptable, y 9.1 (2.39-34.27) en el grupo de respuesta incompleta, comparados con el grupo de

respuesta excelente ($p=0.001$). Siendo la sensibilidad y especificidad de EDR de 87.1% y 66.1% respectivamente, con área bajo la curva de 0.77; y en EDRM, se encontró una sensibilidad y especificidad de 100% y 46.5% respectivamente, con área bajo la curva de 0.78. *Conclusión:* Las estratificaciones dinámicas de riesgo de recidiva (recurrencia/persistencia) en CDT, predicen adecuadamente el resultado final al término de 8 años de seguimiento.

Cita: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/13319> ⁽²⁹⁴⁾.

A nivel internacional

3.2. **Título:** Factores predictivos de recurrencia en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado: análisis retrospectivo de 579 pacientes.

Autores: Medas Fabio et al.

Resumen: El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) generalmente se asocia con un pronóstico favorable. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes presentan una recidiva local o a distancia. El *objetivo* de este estudio fue evaluar la incidencia de recurrencia después de la cirugía por CDT e identificar factores predictivos de recurrencia. Incluimos en este *estudio retrospectivo* a 579 pacientes consecutivos que se sometieron a tiroidectomía por CDT entre 2011 y 2016 en nuestra institución. Observamos enfermedad recurrente bioquímica o estructural en 36 (6,2%) pacientes; la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 94,1%. En el *análisis univariado*, el sexo masculino, el histotipo, recuento de los ganglios linfáticos extirpados, la metástasis de los ganglios linfáticos, la invasión extratiroidea y la multicentricidad se asociaron con un riesgo significativamente mayor de recurrencia, mientras que el microcarcinoma se correlacionó con un riesgo significativamente menor de recurrencia. En el *análisis multivariado*, solo las metástasis en los ganglios linfáticos (OR 4,724, $p = 0,012$) y el microcarcinoma (OR 0,328, $p = 0,034$) se detectaron como factores predictivos independientes de recurrencia. El tratamiento posoperatorio debe ser individualizado y acorde con el riesgo de recurrencia: Los pacientes con carcinoma de alto riesgo deben someterse a un seguimiento estricto y un tratamiento agresivo. Además, la evaluación del riesgo debe repetirse con el tiempo, considerando la respuesta individual al tratamiento.

Cita: Medas F, et al. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis on 579 Patients. *Cancers* (Basel). 2019 Aug 22; 11(9):1230 ⁽¹⁾.

3.3. **Título:** Factores pronósticos en los carcinomas de tiroides: un estudio de resultados de 17 años.

Autores: Tanja Makazlieva et al.

Resumen: *Objetivos:* El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la tasa de supervivencia de todos los carcinomas de tiroides (CT) diagnosticados en el período 1999-2015 en la República de Macedonia del Norte y analizar la influencia pronóstica de varias características en el desarrollo de metástasis a distancia, así como analizar el efecto pronóstico de siete características clínicas y constitucionales sobre la mortalidad. *Material y métodos:* Se realizó un análisis retrospectivo de los datos médicos de todos los CT diagnosticados en 1999-2015. La tasa de supervivencia de todos los tipos de CT se estimó mediante el método de Kaplan Meier. Se aplicó un análisis de regresión logística univariado y multivariado para evaluar el papel predictivo de siete características clínicas y constitucionales para el desarrollo de metástasis a distancia, y se aplicó el modelo proporcional de Cox univariante para la evaluación de los predictores de mortalidad. *Resultados:* Se diagnosticaron 422 casos de CT en el período de 17 años, con un tiempo de supervivencia promedio de 212,99 meses. Los resultados del análisis de regresión univariante mostraron que la dimensión en la ecografía inicial y el tipo histopatológico de tumor eran variables significativamente predictivas de metástasis a distancia. Los tumores multifocales frente a los tumores unifocales < 15 mm aumentaron significativamente la probabilidad de metástasis a distancia en 7,401 ($p = 0,005$, IC del 95% = 1,817-30,190) veces. La edad, la afectación inicial de los ganglios linfáticos, el número de tratamientos con yodo radiactivo y la histopatología del tumor se seleccionaron como predictores significativos independientes de mortalidad. *Conclusión:* Nuestros resultados mostraron un excelente pronóstico general de tumores tiroideos en la población de Macedonia. La dimensión del tumor, la multifocalidad y el tipo histopatológico fueron las características predictivas de pronóstico más relevantes para el desarrollo de metástasis a distancia.

Cita: Makazlieva T, et al. Prognostic factors in thyroid carcinomas: a 17-year outcome study. Arch Endocrinol Metab. 2020 Feb; 64(1):30-37 ⁽²⁹⁵⁾.

3.4. **Título:** Predictores de persistencia de enfermedad después del tratamiento inicial del cáncer de tiroides.

Autores: Shaza A Samargandy, Mazin A Merdad.

Resumen: Estudiar qué factores aumentan el riesgo de la persistencia de enfermedad del carcinoma de tiroides diferenciado y pobremente diferenciado. *Métodos:* una revisión retrospectiva de todos los pacientes con cáncer de tiroides diferenciados y pobremente diferenciados consecutivos del Hospital Universitario King Abdulaziz, Jeddah, Reino de Arabia Saudita, un centro de atención terciaria, entre 2004 y 2018. Se realizó un análisis de regresión logística para predecir los factores asociados con menos que una excelente respuesta al tratamiento. *Resultados:* se incluyeron 186 pacientes con registros completos de datos; el 81,1% eran mujeres. El carcinoma papilar de tiroides comprendió el 88,1% de las neoplasias. En total, el 55,9% de los pacientes se logró una excelente respuesta al tratamiento al final del primer año después del tratamiento. Todos los pacientes con metástasis a distancia tenían enfermedad persistente. En el análisis univariado, el sexo femenino se asoció con una excelente respuesta ($p = 0,002$). Se encontró que la metástasis en los ganglios linfáticos, la extensión extratiroidea, la invasión vascular y la multifocalidad del cáncer estaban inversamente relacionadas con una respuesta excelente (p menor que 0,05 para todos). En el análisis multivariado, solo la metástasis en los ganglios linfáticos se asoció con una disminución de las probabilidades ajustadas de una respuesta excelente ($p = 0,007$). *Conclusión:* Los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos tienen un alto riesgo de enfermedad persistente después del tratamiento inicial del cáncer de tiroides. Se justifica una vigilancia cuidadosa de estos pacientes.

Cita: Samargandy SA, Merdad MA. Predictors of persistent disease following initial thyroid cancer management. Saudi Med J. 2020 Aug; 41(8):808-812 ⁽¹²⁴⁾.

3.5. **Título:** Es hora de separar el cáncer de tiroides diferenciado persistente del recidivante: diferentes afecciones con diferentes resultados.

Autores: Sapuppo, Giulia et al.

Resumen: *Contexto:* El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tiene un pronóstico excelente, pero hasta el 20% de los pacientes con CDT presentan eventos de la enfermedad después del tratamiento inicial, definida indistintamente como enfermedad persistente/recurrente. *Objetivo:* Evaluar la prevalencia y el resultado de la enfermedad "recurrente" (recaída después de 12 meses sin enfermedad) en comparación con la enfermedad "persistente" (presente desde el inicio del diagnóstico). *Diseño:* Análisis retrospectivo de la enfermedad persistente/recurrente en pacientes con CDT (1990 a 2016) con un seguimiento medio de 6,5 años. Lugar: Centro terciario de referencia para cáncer de tiroides. Pacientes: En total, 4292 pacientes se sometieron a cirugía ± tratamiento con yodo 131 por CDT. Principales medidas de resultado: CDT curado de la persistencia o recurrencia de la enfermedad. *Resultados:* Un total de 639 de 4292 (14,9%) pacientes tuvieron eventos de enfermedad después del tratamiento inicial, la mayoría (498/639, 78%) con enfermedad persistente y 141 (22%) con enfermedad recurrente. En relación con los pacientes con enfermedad recurrente, los pacientes con enfermedad persistente eran significativamente mayores (edad media 46,9 frente a 45,7 años) y con una menor proporción de mujeres a hombres (1,9/1 frente a 4,8/1). Además, en este grupo, la enfermedad estructurada fue más frecuente (65,7% vs 41,1%), y más importante, las metástasis a distancia fueron significativamente más frecuentes (38,4% vs 17,0%). En el análisis multivariado, el sexo masculino (OR = 1,7), la edad (OR = 1,02), el histotipo folicular (OR = 1,5), el estado T (T3; OR = 3) y el estado N (N1b; OR = 7,7) se asociaron de forma independiente con enfermedad persistente. Solo el estado N se asoció con enfermedad recurrente (N1b; OR = 2,5). *Conclusiones:* En pacientes con CDT que no se curaron después del tratamiento inicial, la enfermedad persistente es más común y tiene un peor pronóstico que la enfermedad recurrente. El estado posoperatorio evaluado durante el primer año de seguimiento puede tener importantes implicaciones clínicas para planificar estrategias de tratamiento adaptadas y procedimientos de seguimiento a largo plazo.

Cita: Sapuppo G, et al. Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Feb 1; 104(2):258-265 ⁽¹²³⁾.

4. Objetivos

4.1. General

Determinar los factores determinantes de la de la persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016.

4.2. Específicos

- 1) Describir las características clínicas (edad, sexo, tipo de tratamiento quirúrgico, tamaño del tumor principal, estadiaje tumoral, multifocalidad, bilateralidad tumoral, extensión extratiroidea, estadio ganglionar, extensión extraganglionar, presencia de metástasis, invasión linfovascular, estadiaje TNM) pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento, periodo 2011-2016.
- 2) Describir las características de la radioterapia (imagen del rastreo posterapia RAI iodo 131, dosis de la terapia RAI iodo131, número de terapias RAI, valor de tiroglobulina estimulada) en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento, periodo 2011-2016.
- 3) Conocer la respuesta terapéutica inicial (bioquímica, estructural, indeterminada) en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016.
- 4) Establecer los factores determinantes de la persistencia, recurrencia o progresión del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de seguimiento en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016.

5. HIPÓTESIS

Es posible que exista relación entre algunos factores clínicos, laboratoriales, histopatológicos e imagenológicos con la persistencia, recurrencia o progresión a los 5 años de tratamiento de pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación con yodo 131 por cáncer diferenciado de tiroides.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación.
- Material de escritorio.
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud, ubicado en esquina de Peral y Filtro s/n Cercado, Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma histórica durante el periodo 2018-2021.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes diagnosticados y tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar centra y/o lateral más radioiodoablación con yodo 131 por cáncer diferenciado de tiroides en el HNCASE EsSalud Arequipa, entre el 2011 y 2016.

2.4. Población: Todas las historias clínicas de pacientes diagnosticados y tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar centra y/o lateral más radioiodoablación con iodo 131 por cáncer diferenciado de tiroides en el HNCASE EsSalud Arequipa en el periodo de estudio.

Muestra: No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

- ♦ **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de cualquier edad.
- De ambos sexos.
- Diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides.
- Tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar cervical central y/o lateral.
- Tratado con radioiodoablación con iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa.

- ♦ **Criterios de Exclusión**

- Historias clínicas incompletas.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura del Servicio de Endocrinología para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán las historias clínicas de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total en el periodo de estudio para conocer los números de historia clínica y nombres de los pacientes; con esta información se buscarán las historias clínicas en los archivos para proceder a la aplicación del instrumento y extraer las variables de interés verificando que los pacientes cumplan los criterios de selección.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

- a) Humanos
 - Investigador, asesor.
- b) Materiales
 - Fichas de investigación.
 - Material de escritorio.
 - Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.
- c) Financieros
 - Autofinanciado.

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas). La comparación entre grupos independientes se realizará con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas; se calcularán factores de riesgo univariados mediante odds ratio con intervalos de confianza al 95%, y se analizará los factores de sobrevida mediante curvas de Kaplan Meier y análisis de Mantel Haenszel. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.25.0.

III. Cronograma de Trabajo

Actividades	Marzo 21				Abril 21				Mayo 21			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema	■											
2. Revisión bibliográfica		■										
3. Aprobación del proyecto			■	■								
4. Ejecución					■	■	■	■				
5. Análisis e interpretación									■	■		
6. Informe final											■	

Fecha de inicio: 01 de marzo 2021.

Fecha probable de término: 20 de mayo 2021.

IV. Referencia

1. Medas F, Canu GL, Boi F, Lai ML, Erdas E, Calò PG. Predictive Factors of Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis on 579 Patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 22; 11(9):1230.
2. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA*. 2017; 317:1338–1348.
3. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7–30.
4. Plzák J., Astl J., Psychogios G., Zenk J., Laštůvka P., Betka J. Current treatment strategies for papillary thyroid microcarcinoma. *HNO*. 2013;61:300–305.
5. Weber T., Schilling T., Büchler M.W. Thyroid carcinoma. *Curr. Opin. Oncol*. 2006;18:30–35.
6. La Vecchia, C., Malvezzi, M., Bosetti, C., Garavello, W., Bertuccio, P., Levi, F., & Negri, E. (2015). Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International journal of cancer*, 136(9), 2187–2195.
7. GLOBAL CANCER OBSERVATORY. <https://gco.iarc.fr/>.
8. Atamari-Anahui, N., Morales-Concha, L., Moncada-Arias, A. G., De-Los-Ríos-Pinto, A., Huamanvilca-Yépez, Y., Pereira-Victorio, C. J., Rondón-Abuhadba, E. A., & Ordoñez-Linares, M. E. (2019). Tendencia nacional de la prevalencia y mortalidad por cáncer de tiroides con datos del Ministerio de Salud de Perú [National trends in prevalence and mortality rates of thyroid cancer using data from the Ministry of Health of Peru]. *Medwave*, 19(4), e7631.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018;68:394–424.
10. Markovina S., Grigsby P.W., Schwarz J.K., DeWees T., Moley J.F., Siegel B.A., Perkins S.M. Treatment Approach, Surveillance, and Outcome of Well Differentiated Thyroid Cancer in Childhood and Adolescence. *Thyroid*. 2014; 24:1121–1126.

11. Barczyński M., Konturek A., Stopa M., Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *BJS*. 2013;100:410–418.
12. Calò P.G., Conzo G., Raffaelli M., Medas F., Gambardella C., De Crea C., Gordini L., Patrone R., Sessa L., Erdas E., et al. Total thyroidectomy alone versus ipsilateral versus bilateral prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid carcinoma. A retrospective multicenter study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017;43:126–132.
13. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 1994;97:418–428.
14. Leung, A. M., Dave, S., Lee, S. L., Campion, F. X., Garber, J. R., & Pearce, E. N. (2011). Factors determining the persistence or recurrence of well-differentiated thyroid cancer treated by thyroidectomy and/or radioiodine in the Boston, Massachusetts area: A retrospective chart review. *Thyroid research*, 4(1), 9.
15. Kloos RT. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 12:5241.
16. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1998; 104:947.
17. Hay ID, Grant CS, Taylor WF. et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987;102:1088.
18. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050.
19. Sapuppo, G., Tavarelli, M., & Pellegriti, G. (2020). The new AJCC/TNM Staging System (VIII ed.) in papillary thyroid cancer: clinical and molecular impact on overall and recurrence free survival. *Annals of translational medicine*, 8(13), 838.

20. Lee, S. G., Lee, W. K., Lee, H. S., Moon, J., Lee, C. R., Kang, S. W., Jeong, J. J., Nam, K. H., Chung, W. Y., Jo, Y. S., & Lee, J. (2017). Practical Performance of the 2015 American Thyroid Association Guidelines for Predicting Tumor Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Cancer in South Korea. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 27(2), 174–181.
21. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M. et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998; 83:1012.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1167.
23. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on April 08, 2016).
24. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (Accessed on November 29, 2007).
25. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.
26. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, et al. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA* 2019; 322:2440.
27. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
28. Mack WJ, Preston-Martin S. Epidemiology of thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer*, Fagin JA (Ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1998. p.1.
29. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:317.
30. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1765.
31. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614.

32. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017; 317:1338.
33. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991; 48:28.
34. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108:55.
35. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, et al. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid* 2013; 23:1015.
36. Konturek A, Barczyński M, Stopa M, Nowak W. Trends in Prevalence of Thyroid Cancer Over Three Decades: A Retrospective Cohort Study of 17,526 Surgical Patients. *World J Surg* 2016; 40:538.
37. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1:82.
38. Yeh H, Matanoski GM, Wang Ny, et al. Cancer incidence after childhood nasopharyngeal radium irradiation: a follow-up study in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2001; 153:749.
39. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5307.
40. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5747.
41. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12:889.
42. Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:309.
43. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007; 17:447.
44. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:765.

45. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:810.
46. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 2004; 183:249.
47. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:292.
48. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:955.
49. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* 1996; 137:375.
50. Knauf JA, Ma X, Smith EP, et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res* 2005; 65:4238.
51. Medema RH, Bos JL. The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling. *Crit Rev Oncog* 1993; 4:615.
52. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res* 1988; 48:4459.
53. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:71.
54. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3226.
55. Fagin JA. Molecular genetics of tumors of thyroid follicular cells. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005. p.909.
56. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3947.

57. Martelli ML, Iuliano R, Le Pera I, et al. Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4728.
58. Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2004; 15:319.
59. Führer D, Tannapfel A, Sabri O, et al. Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasising follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10:591.
60. Cerilli LA, Mills SE, Rumpel CA, et al. Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:186.
61. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:245.
62. Ha EJ, Na DG, Baek JH, et al. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology* 2018; 287:893.
63. Tuttle, R. M. (2020). Cáncer papilar de tiroides: Hallazgos clínicos y pronóstico. *UpToDate*. Recuperado Setiembre 01, 2020 de <https://www.uptodate.com/contents/papillary-thyroid-cancer-clinical-features-and-prognosis>.
64. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2414.
65. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 352:2406.
66. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3511.
67. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73:424.
68. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF

- mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E276.
69. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 124:181.
 70. Rosai J, Albores Saavedra J, Asioli S, et al. Papillary thyroid cancer. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017. p.65.
 71. Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107:1255.
 72. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010; 23:1191.
 73. Daniels GH. What if many follicular variant papillary thyroid carcinomas are not malignant? A review of follicular variant papillary thyroid carcinoma and a proposal for a new classification. *Endocr Pract* 2011; 17:768.
 74. Ganly I, Wang L, Tuttle RM, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Hum Pathol* 2015; 46:657.
 75. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2:1023.
 76. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol* 2018; 4:1125.
 77. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of

- Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid* 2017; 27:481.
78. Hodak S, Tuttle RM, Maytal G, et al. Changing the Cancer Diagnosis: The Case of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer-Primum Non Nocere and NIFTP. *Thyroid* 2016; 26:869.
 79. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:22.
 80. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18:1179.
 81. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:44.
 82. Motosugi U, Murata S, Nagata K, et al. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid* 2009; 19:535.
 83. Tuttle, R. M. (2019). Cáncer folicular de tiroides (Incluye cáncer de células de Hurthle). UpToDate. Recuperado Mayo 10, 2019, de <https://www.uptodate.com/contents/follicular-thyroid-cancer-including-hurthle-cell-cancer>.
 84. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442:71.
 85. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100:1123.
 86. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11:637.
 87. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned afflictions of the thyroid gland: reappraisal of the most discussed entity in endocrine pathology. *Endocr Pathol* 2014; 25:12.

88. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
89. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159.
90. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22:690.
91. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144.
92. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992. Vol Fascicle 5.
93. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:761.
94. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269.
95. Bowden WD, Jones RE. Thyrotoxicosis associated with distant metastatic follicular carcinoma of the thyroid. *South Med J* 1986; 79:483.
96. Kasagi K, Takeuchi R, Miyamoto S, et al. Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis: report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:429.
97. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y, et al. 3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2239.
98. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.

99. Cibas ES, Ali SZ, NTFSoS C. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(5): 658–665.
100. Maletta F, Massa F, Torregrossa L et al. Cytological features of “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol* 2016; 54: 134–142.
101. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124(8): 1682–1690.
102. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
103. Williams ED. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8(3): 181–183.
104. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (Eds). *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press 2017.
105. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(1): 44–52.
106. Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(8): 1256–1264.
107. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159: 676–690.
108. Ibrahimasic T, Xu B, Landa I et al. Genomic alterations in fatal forms of non-anaplastic thyroid cancer: Identification of MED12 and RBM10 as Novel thyroid cancer genes associated with tumor virulence. *Clin Cancer Res* 2017; 23(19): 5970–5980.

109. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016; 126(3): 1052–1066.
110. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3059–3068.
111. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons Inc. 2016.
112. Pacini F, Basolo F, Bellantone R et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(7): 849–876.
113. Grani G, Lamartina L, Durante C et al. Follicular thyroid cancer and Hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 500–514.
114. Moon S, Song YS, Kim YA et al. Effects of coexistent BRAF (V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27(5): 651–660.
115. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(5): 411–417.
116. Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(3): 441–446.
117. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2692–2700.
118. Park S, Kim WG, Song E et al. Dynamic risk stratification for predicting recurrence in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine remnant ablation therapy. *Thyroid* 2017; 27(4): 524–530.
119. Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation:

- Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20(12): 1341–1349.
120. Bates MF, Lamas MR, Randle RW, Long KL, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS. Back so soon? Is early recurrence of papillary thyroid cancer really just persistent disease? *Surgery*. 2018;163(1): 118–123.
 121. De Castro TP, Waissmann W, Simões TC, de Mello RC, Carvalho DP. Predictors for papillary thyroid cancer persistence and recurrence: a retrospective analysis with a 10-year follow-up cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):466–474.
 122. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid*. 2009;19:1053–1059.
 123. Sapuppo, G. et al. “Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104 (2019): 258–265.
 124. Samargandy SA, Merdad MA. Predictors of persistent disease following initial thyroid cancer management. *Saudi Med J*. 2020; 41(8):808-812.
 125. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132–138.
 126. Sapuppo G, Palermo F, Russo M, Tavarelli M, Masucci R, Squatrito S, Vigneri R, Pellegriti G. Latero-cervical lymph node metastases (N1b) represent an additional risk factor for papillary thyroid cancer outcome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12): 1355–1363.
 127. Sapuppo G, Tavarelli M, Russo M, et al. Lymph node location is a risk factor for papillary thyroid cancer-related death. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(11):1349-1353.
 128. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471–1474.

129. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20: 1341–1349.
130. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):441–446.
131. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med*. 2018;59(8):1187–1194.
132. French JD, Bible K, Spitzweg C, Haugen BR, Ryder M. Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):469–481.
133. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1): 44–52.
134. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245–262.
135. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid*. 2010;20:153–158.
136. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38(2):212–219.
137. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and

- anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5399–5404.
138. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(7):1454–1457.
 139. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418.
 140. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43:401.
 141. Tuttle RM Md, Haugen BR Md, Perrier N. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? *Thyroid* 2017.
 142. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? *Thyroid* 2015; 25:1106.
 143. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, et al. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract* 2013; 19:995.
 144. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050.
 145. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269.
 146. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3713.
 147. Ito Y, Kudo T, Kihara M, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J* 2012; 59:119.
 148. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein A., Slutzky-Shraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon I., Benbassat C.A. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Distant Metastases. *Endocr. Pract.* 2017;23:1193–1200. doi: 10.4158/EP171924.OR.

149. Bradley N.L., Wiseman S.M. Papillary thyroid microcarcinoma: The significance of high risk features. *BMC Cancer*. 2017;17:142.
150. Fraser S., Go C., Aniss A., Sidhu S., Delbridge L., Learoyd D., Clifton-Bligh R., Tacon L., Tsang V., Robinson B., et al. BRAFV600E Mutation is Associated with Decreased Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Cancer. *World J. Surg.* 2016; 40:1618–1624.
151. Liu X., Yan K., Lin X., Zhao L., An W., Wang C., Liu X. The association between BRAF (V600E) mutation and pathological features in PTC. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2014;271:3041–3052.
152. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34:1626.
153. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637.
154. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007; 17:655.
155. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6373.
156. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* 2007; 110:38.
157. Kim TH, Park YJ, Lim JA, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012; 118:1764.
158. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4390.
159. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E754.

160. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:603.
161. Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1562.
162. Liu X, Qu S, Liu R, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1130.
163. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:656.
164. Yu XM, Lo CY, Lam AK, et al. Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2008; 247:483.
165. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5399.
166. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15:485.
167. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009; 69:4885.
168. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32:2718.
169. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1852.

170. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309:1493.
171. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA* 2013; 309:1529.
172. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2609.
173. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5723.
174. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:761.
175. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
176. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ (Accessed on October 22, 2005).
177. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: *Endocrine Tumors*, Mazzaferri EL, Samaan NA (Eds), Blackwell Scientific, Cambridge, MA 1993. p.278.
178. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442:71.
179. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid* 2009; 19:1053.
180. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, et al. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 2008; 195:457.

181. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:761.
182. Lai HW, Lee CH, Chen JY, et al. Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2006; 203:715.
183. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18:123.
184. Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:115.
185. Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:145.
186. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011; 33:645.
187. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, Suzuki A, Magoshi S, Akaishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K 2014 Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 38:68–79.
188. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD 2011 Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 33:645–649.
189. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA 2010 Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:1055–1061.
190. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE 2005 Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in lower high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 12:81–89.
191. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP 2012 Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 151:571–579.

192. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C 2007 Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246:375–381.
193. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE 2005 Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in lower high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 12:81–89.
194. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA 2010 Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:1055–1061.
195. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA 2014 Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 260: 601–605.
196. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM 1988 Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 104:954–962.
197. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR 1998 Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 124:958–964.
198. Mazzaferri EL, Kloos RT 2001 Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1447–1463.
199. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael TR 2011 Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:112–119.
200. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, EdeikenMonro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134:946–954.
201. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM 2010 Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative

- thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery* 148:1100–1106.
202. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM 2012 The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22:1144– 1152.
203. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71:731–734.
204. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE 2008 The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 144:1070–1077.
205. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723–5729.
206. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A 2004 A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 135:139–148.
207. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM 2012 The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 22:1144– 1152.
208. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA 2015 Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 33: 2370–2375.

209. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY 2012 Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 19:60–67.
210. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW 2012 Effect of prophylactic central compartment neck for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 19:4217–4222.
211. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R 2009 Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 19:1153–1158.
212. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS 2009 Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope* 119:1135–1139.
213. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL 2012 In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid* 22:347–355.
214. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Torregrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P 2015 Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1316–1324.
215. Gyorki DE, Untch B, Tuttle RM, Shaha AR 2013 Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: an assessment of the evidence. *Ann Surg Oncol* 20:2285–2289.
216. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM 2012 Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. *World J Surg* 36:1268–1273.

217. Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, Koenig RJ, Birkmeyer JD, Griggs JJ 2011 Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA* 306:721–728.
218. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, McCoy KL, Nikiforov YE, Yip L 2013 BRAFV600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 20:47–52.
219. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykorova V 2013 Association between BRAFV600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 309:1493–1501.
220. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, Kim KW, Hahn SK, Youn YK, Kim KH, Cho BY, Park do J 2012 The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 118:1764–1773.
221. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A 2014 BRAF(V600E) mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg* 38:679–687.
222. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, Grenert JP, van Zante A, Orloff LA 2013 Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:1164–1170.
223. Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, de Lima EU, Inoue M, Neto JS, Shiang C, Fukushima JT, Cernea CR, Friguglietti CU 2013 BRAF: a tool in the decision to perform elective neck dissection? *Thyroid* 23:1541– 1546.
224. Lee KC, Li C, Schneider EB, Wang Y, Somervell H, Krafft M, Umbricht CB, Zeiger MA 2012 Is BRAF mutation associated with lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer? *Surgery* 152: 977–983.
225. Xing M 2010 Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 321: 86–93.

226. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N 2008 Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 32:2494–2502.
227. Ito Y, Miyauchi A 2007 Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg* 31:905–915.
228. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU 2003 Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197:182–190.
229. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB 2004 Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 136: 1183–1191.
230. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2004 Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 28:498–501.
231. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD (2010) The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 20: 1235–1245. pmid:21062195.
232. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC (2006) Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 13: 1159–1172. pmid:17158761.
233. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, et al. (2016) Radioactive iodine ablation may not decrease the risk of recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 23: 367–376. pmid:26917553.
234. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, et al. (2013) Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78: 614–620.

235. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS (2015) Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1748–1761. pmid:25679996.
236. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1381–91.
237. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1895–902.
238. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1163–71.
239. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(3):304–9.
240. Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1043–6.
241. Wong KK, Sisson JC, Koral KF, Frey KA, Avram AM. Staging of differentiated thyroid carcinoma using diagnostic 131I SPECT/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):730–6.
242. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):699–705.
243. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–9.
244. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663–73.
245. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674–85.

246. Maxon 3rd HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33(6):1132–6.
247. Maxon HR, Thomas SR, Samaratunga RC. Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1997;7(2):183–7.
248. Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, et al. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2267–76.
249. Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Van Nostrand D, Ladenson PW, Wahl RL. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with 124I PET for 131I therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38 Suppl 1:S41–7.
250. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):23–9.
251. Pacini F. Radioactive iodine activities for postsurgical thyroid ablation: the lower the better. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):213–5.
252. Verburg FA, Mader U, Reiners C, Hanscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4487–96.
253. Han JM, Kim WG, Kim TY, Jeon MJ, Ryu JS, Song DE, Hong SJ, Shong YK, Kim WB 2014 Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid* 24:820–825.
254. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, Tuttle RM 2014 Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent

- response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid* 24:1088–1095.
255. Tuttle RM, Leboeuf R: Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37: 419–435, ix–x.
 256. Matthews TJ, Chua E, Gargya A, Clark J, Gao K, Elliott M: Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *J Laryngol Otol* 2016;130(suppl 4):S50– S53.
 257. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB: The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2754–2763.
 258. Kim TY, Kim WB, Kim ES, et al: Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1440–1445.
 259. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ: Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ¹³¹I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;153:828–835.
 260. Mousa U, Yilmaz AS, Nar A: Stimulated thyroglobulin values above 5.6 ng/mL before radioactive iodine ablation treatment following levothyroxine withdrawal is associated with a 2.38-fold risk of relapse in Tg-ab negative subjects with differentiated thyroid cancer. *Clin Transl Oncol* 2017;19:1028–1034.
 261. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M 2008 Thyroglobulin measurement before rhTSHaided ¹³¹I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:659–663.
 262. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR 2011 Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid* 21:49–53.

263. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM 2013 A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 23:436–442.
264. De Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL 2005 Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope* 115:264–267.
265. Park EK, Chung JK, Lim IH, Park do J, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2009 Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:172–179.
266. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA 2011 Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med* 36:109–112.
267. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F 2005 Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 43:843–847.
268. Oyen WJ, Verhagen C, Saris E, van den Broek WJ, Pieters GF, Corsten FH 2000 Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 41:643–646.
269. Tamilya M, Al-Kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, Black MJ 2011 Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 32:212–220.
270. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, Jeanguillaume C, Bigorgne JC, Jallet P 2005 Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1418–1421.

271. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, Madsen CM 1982 Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest* 5:161–164.
272. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, Date J, Madsen CM 1978 Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 9:205–214.
273. Izumi M, Kubo I, Taura M, Yamashita S, Morimoto I, Ohtakara S, Okamoto S, Kumagai LF, Nagataki S 1986 Kinetic study of immunoreactive human thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 62:410–412.
274. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L 1997 The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 23:208–210.
275. Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D, Feind C 1978 Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* 42:164–166.
276. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M 2010 Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 32: 568–571.
277. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787.
278. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
279. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381:1046.
280. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318.
281. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3270.
282. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 464–468.

283. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016; 38(4):493-498.
284. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6(6):267-279.
285. Nervo, A., Ragni, A., Retta, F. *et al*. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest* 44, 403–419 (2021).
286. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319–328.
287. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 349.
288. Wells SA, Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134–141.
289. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639–3646.
290. Faugeras L, Pirson AS, Donckier J, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use?. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10:1758834017752853. Published 2018 Jan 23.
291. Albero A, Lopez JE, Torres A, et al. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R71–R84.
292. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433.
293. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:419.

294. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/13319>.

295. Makazlieva T, et al. Prognostic factors in thyroid carcinomas: a 17-year outcome study. Arch Endocrinol Metab. 2020 Feb; 64(1):30-37.



Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

1.- Edad: años.

2.- Sexo:

Masculino	
Femenino	

3.- Tipo de tratamiento quirúrgico recibido:

Tiroidectomía total	
Tiroidectomía total + disección cervical central	
Tiroidectomía total + disección cervical lateral	
Tiroidectomía total + disección cervical central y lateral	

4.- Tamaño del tumor principal:

≤ 2 cm	
> 2 cm a ≤ 4 cm	
> 4 cm	

5.- Estadio del tamaño tumoral:

Tx	
T0	
T1a	
T1b	
T2	
T3a	
T3b	
T4a	
T4b	

6.- Multifocalidad tumoral:

Presencia de ≥ 2 focos tumorales Si () No ()

7.- Bilateralidad tumoral:

Presencia de tumores en ambos lóbulos Si () No ()

8.- Extensión tumoral extratiroidea:

Presencia de tejido tumoral por fuera de la capsula tiroidea Si () No ()

9.- Estadío ganglionar:

Nx	
N0a	
N0b	
N1a	
N1b	

10.- Extensión extraganglionar:

Presencia de tejido tumoral en el tejido adiposo periganglionar Si () No ()

11.- Estadío Metastásico:

M0	
M1	

12.- Invasión linfovascular:

Presencia de embolo tumoral en vasos linfáticos y/o sanguíneos en la muestra histopatológica

Si () No ()

13.- Presencia de tiroiditis linfocítica crónica:

Infiltración linfocítica en parénquima tiroideo no tumoral en la muestra histopatológica

Si () No ()

14.- Estadíaje TNM

< 55 años	Estadio I	
	Estadio II	

≥ 55 años	Estadio I	
	Estadio II	
	Estadio III	
	Estadio IV	

15.- Imagen de rastreo posterapia RAI iodo 131:

Captación lecho tiroideo (LT)	
Captación LT + región cervical lateral (RCL) uni o bilateral	
Captación LT + RCL uni o bilateral + Metástasis a distancia (M)	
Captación LT + M	
RCL uni o bilateral + M	
Metástasis a distancia (M)	
Ausencia de captación (rastreo negativo)	

16.- Dosis de la terapia RAI con yodo 131 recibida:

≥ 30 – 100 mCi	
101 – 150 mCi	
151 – 200 mCi	
≥ 200 mCi	

17.- Número de terapias RAI con yodo 131 recibidas por el paciente:

1	
>1	

18.- Tiroglobulina estimulada al momento de la RAI yodo 131:

≤ 1 ng/ml	
2 – 9 ng/ml	
10 – 20 ng/ml	
21 – 30 ng/ml	
≥ 30 ng/ml	

19.- Anticuerpos anti-Tiroglobulina al momento de la RAI yodo 131:

Presencia de anticuerpos anti-Tiroglobulina ≥ 10 IU/mL Si () No ()

20.- Respuesta terapéutica inicial (a los 12 meses):

Respuesta excelente Imagen negativa con Tg < 0.2 ng/ml o Tg estimulada < 1ng/ml.	
Respuesta bioquímica incompleta Imagen negativa con Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml o Aumento de los niveles de anticuerpos anti-Tg.	
Respuesta estructural incompleta Evidencia estructural o funcional de enfermedad Con cualquier nivel de Tg Con o sin anticuerpos anti-Tg.	
Respuesta indeterminada Hallazgos inespecíficos en estudios de imagen, captación débil en el lecho tiroideo del escaneo RAI, Tg no estimulada detectable pero < 1 ng/ml, Tg estimulada detectable pero < 10 ng/ml o Anticuerpos anti-Tg estables o en descenso en ausencia de enfermedad estructural o funcional.	

21.- Estado de la enfermedad a los 5 años de seguimiento:

Estado libre de enfermedad No evidencia clínica tumoral. No evidencia imagenológica de enfermedad (Rastreo Iodo 131, ecografía cervical). Tg sérica < 0.2 ng/ml con supresión de TSH o Tg < 1 ng/ml después de la estimulación de TSH en ausencia de anticuerpos anti Tg interferentes.	
Persistencia bioquímica de enfermedad Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 2 ng/ml. No hay evidencia de enfermedad estructural por ecografía del cuello, rastreo diagnóstico de cuerpo entero con I 131 y otras imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética, PET con FDG, gammagrafía ósea).	
Persistencia estructural de enfermedad Cualquier evidencia de enfermedad en la ecografía cervical, rastreo diagnóstico con I 131 y otras imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética, PET con FDG, gammagrafía ósea) o enfermedad comprobada por biopsia.	
Recurrencia de enfermedad Evidencia clínica, bioquímica o estructural de la enfermedad que se encuentra un año después	

de la cirugía o más tarde en un paciente considerado libre de enfermedad después del tratamiento primario.	
Progresión de enfermedad Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1: Aumento del 20% de crecimiento en las lesiones objetivo o aparición de una nueva lesión.	

Observaciones:.....
.....

