

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Oncológica



“ELABORACIÓN DE NOMOGRAMA PREDICTOR DE PERSISTENCIA, RECURRENCIA O ESTADO LIBRE DE ENFERMEDAD 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 la médico cirujana
Márquez Valderrama, Mariela Andrea**

Para optar el Título de Segunda
especialidad en Medicina Oncológica

Asesor:
Dr. Cárdenas Abarca Carlos Arturo

Arequipa - Perú
2022

RESUMEN

La presente investigación busca determinar la utilidad clínica de un nomograma predictor de la recurrencia, estado libre de enfermedad o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides a los cinco años de seguimiento en pacientes tratados quirúrgicamente con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE Arequipa, en el periodo 2011-2016.

Se analizarán los registros de pacientes con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides que cumplan los criterios de inclusión, determinando su condición clínica a los 5 años de evolución, para identificar aquellos factores de riesgo que condicionen el estado de recurrencia, estado libre de enfermedad o persistencia del cáncer tiroideo evolutivo.

Se analizarán datos utilizando pruebas de comparación entre grupos independientes, para variables categóricas se realizarán cálculo de chi cuadrado; se determinarán factores de riesgo univariados con cálculo estadístico del odds ratio con intervalos de confianza del 95%, se investigarán los factores de sobrevida utilizando curvas de Kaplan Meier y el análisis de Mantel Haenszel; se desarrollará un análisis multivariado utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox y se construirán nomogramas para predecir la persistencia, recurrencia y estado libre de enfermedad del cáncer a los 5 años. Se elaborarán gráficos de discriminación y calibración para medir la precisión de los nomogramas obtenidos.

Los resultados de este estudio de investigación permitirán demostrar la utilidad clínica de un nomograma predictor del estado de enfermedad a los 5 años de seguimiento de pacientes portadores de cáncer diferenciado de tiroides sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con yodo 131, que utiliza factores pronósticos asequibles de evaluación, los cuales requieren seguimiento cercano para un tratamiento eficaz, precoz y oportuno que otorgue calidad de vida a estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides, nomograma predictor estado de enfermedad del cáncer diferenciado de tiroides, persistencia del cáncer diferenciado de tiroides, recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides, estado libre de enfermedad del cáncer diferenciado de tiroides, tiroidectomía, radioiodoablación con yodo-131.

ABSTRACT

The present investigation seeks to determine the clinical utility of a predictor nomogram of recurrence, disease-free status or persistence of differentiated thyroid cancer at five years of follow-up in patients treated surgically with total thyroidectomy with or without lymph node dissection plus complementary radioiodine ablation with iodine-131 in the HNCASE Arequipa, between the period 2011-2016.

The records of patients with a diagnosis of differentiated thyroid cancer who meet the inclusion criteria will be analyzed, determining their clinical condition at 5 years of evolution, to identify those risk factors that condition the state of recurrence, disease-free state or persistence of progressive thyroid cancer.

Data will be analyzed using comparison tests between independent groups, for categorical variables chi square calculation will be performed; Univariate risk factors will be determined with statistical calculation of the odds ratio with 95% confidence intervals, survival factors will be investigated using Kaplan Meier curves and the Mantel Haenszel analysis; Multivariate analysis will be performed using Cox proportional hazards regression and nomograms will be constructed to predict cancer persistence, recurrence, and disease-free status at 5 years. Discrimination and calibration graphs will be prepared to measure the precision of the nomograms obtained.

the results of this research study will demonstrate the clinical utility of a predictive nomogram of disease status at 5 years of follow-up of patients with differentiated thyroid cancer undergoing total thyroidectomy with or without lymph node dissection plus complementary radioiodine ablation with iodine-131, which uses Affordable prognostic factors for evaluation, which require close follow-up for effective, early and timely treatment that provides quality of life to these patients.

KEY WORDS: Differentiated thyroid cancer, disease status predictive nomogram of differentiated thyroid cancer, persistence of differentiated thyroid cancer, recurrence of differentiated thyroid cancer, disease-free status of differentiated thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine ablation with iodine-131

ÍNDICE

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
I. PREÁMBULO	6
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	8
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1. Enunciado del Problema	8
1.2. Descripción del Problema	8
1.3. Justificación del problema	14
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1. Nomograma.....	15
2.1.1 Concepto de nomograma	15
2.1.2 Justificación de nomograma	17
2.1.3 Construcción de nomograma	18
2.1.4 Rendimiento de nomograma	20
2.1.5 Limitaciones de nomograma.....	25
2.2. Cáncer diferenciado de tiroides.....	29
2.2.1 Clasificación del cáncer diferenciado de tiroides.....	29
2.2.2 Mortalidad y pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides.....	31
2.2.3 Factores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides	32
2.2.4 Escalas pronósticas del cáncer diferenciado de tiroides.....	46
2.2.5 Scores pronósticos del cáncer diferenciado de tiroides.....	50
2.2.6 Nomograma pronóstico cáncer diferenciado de tiroides.....	53
2.2.7 Factores moleculares pronósticos cáncer diferenciado de tiroides.....	58
2.2.8 Estado libre de enfermedad cáncer diferenciado de tiroides.....	59
2.2.9 Persistencia de enfermedad cáncer diferenciado de tiroides.....	59
2.2.10 Recurrencia de enfermedad cáncer diferenciado de tiroides.....	60
2.2.11 Progresión de enfermedad cáncer diferenciado de tiroides.....	60
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	61
4. Objetivos.....	67
4.1. General.....	67
4.2. Específicos	67
5. HIPÓTESIS.....	68
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	68

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	68
2. Campo de verificación.....	68
3. Estrategia de Recolección de datos	69
IV. Cronograma de Trabajo	72
V. Referencia	73
VI. Anexos.....	103



PREÁMBULO

La incidencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha incrementado rápidamente en los Estados Unidos (EE. UU.) y otros países desarrollados durante los últimos 30 años ⁽¹⁻⁴⁾. Estos hallazgos se sustentan en el estudio de Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) desarrollado entre los años 1975 y 2009, donde se encontró que hubo un incremento del triple de las tasas de incidencia de esta enfermedad, pasando de 4.9 a 14.3 por cada 100 000 habitantes, sobre todo en mujeres portadoras de carcinoma papilar tiroideo < 2 cm ⁽²⁾; a pesar de ello, las tasas de mortalidad permanecieron relativamente constantes en alrededor 0.5 muertes por 100.000 personas ⁽²⁾. Esta epidemiología no diferencia en grandes rasgos a la descrita en nuestro país, esto ratificado en la evidencia reciente del investigador Noé Atamary Anahuai de la Universidad San Ignacio de Loyola de Perú, que en el año 2018 realizó una revisión nacional con data peruana del Ministerio de Salud ⁽⁵⁾, demostrando que la prevalencia de esta enfermedad se ha visto incrementada, a predominio de la región de la sierra, pero con tasas de mortalidad que no han variado en relación a los años predecesores ⁽⁵⁾.

Según literatura actualizada el cáncer de tiroides ocupa hoy el 9no en frecuencia en todo el mundo, con incidencias cercanas de 7.5 nuevos casos por 100.000 personas ⁽⁶⁾; en Perú ocupa el 8vo lugar con incidencias aproximadas de 8.1 casos nuevos por 100,000 personas, según informa Globocan (Global Cancer Observatory) en el año 2020. ⁽⁶⁾ Así, alrededor del 70-80% de los carcinomas de tiroides detectados actualmente son carcinoma papilar de tiroides (CPT) de excelente pronóstico a largo plazo en los que se debe evitar el sobretratamiento ⁽⁷⁾. No obstante, según literatura, hasta un 30% de los pacientes presentan una recidiva local o a distancia ^(8, 9), lo que conlleva a múltiples tratamientos con deterioro de la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Se han descrito múltiples factores clínicos y patológicos, incluidos el sexo, la edad, el tamaño del tumor y la metástasis en los ganglios linfáticos (NL), así como la biología tumoral, en un esfuerzo por identificar predictores de recurrencia ^(10, 11). Uno de los sistemas de predicción de recurrencia más utilizado en el mundo como el score ATA, no abordó específicamente el riesgo de recurrencia asociado con antecedentes familiares, subtipos histológicos, multifocalidad, extensión de la invasión vascular, invasión perineuronal o extensión de la afectación metastásica de los ganglios linfáticos ⁽¹²⁾, por lo que no existe un sistema ideal en la actualidad.

Un nomograma es una herramienta estadística de predicción gráfica que proporciona la probabilidad general de un resultado específico para un paciente de manera individual⁽¹³⁾ y que se ha venido desarrollado para la mayoría de los diferentes tipos de cáncer⁽¹⁴⁾, con la ventaja de ser más preciso para la predicción personalizada del pronóstico en comparación con los sistemas de estadificación tradicionales para muchos tipos neoplasias⁽¹²⁾.

Por lo tanto, se necesita de una herramienta específica e individualizada que pueda predecir la recurrencia del cáncer de tiroides bien diferenciado, como un nomograma de acuerdo a las características epidemiológicas propias de nuestra población, que pueda de manera oportuna y eficaz, determinar el pronóstico de esta neoplasia, contribuyendo así, a la mejora del tratamiento, seguimiento, supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

En la Macro Región Sur del Perú, el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE) EsSalud de Arequipa, ha logrado conformar una Unidad de Tiroides, que ofrece un manejo multidisciplinario de esta neoplasia, manejando la mayor serie de casos en la ciudad de Arequipa.

En mi formación de la especialidad de medicina oncológica en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Sur, he observado el incremento de los casos de recurrencia de pacientes portadores de CDT, así mismo, durante las rotaciones realizadas en los Servicios de Medicina Nuclear y oncología del HNCASE, he podido participar en el manejo de esta patología, conociéndola de cerca, lo que me ha permitido motivar a desarrollar la investigación de poder construir un nomograma predictor de recurrencia, aportando al conocimiento, que pueda llegar a ser de utilidad para poder ayudar a disminuir la recurrencia del CDT de nuestra población.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Se podría elaborar un nomograma predictor de la recurrencia, estado libre de enfermedad o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de evolución de los pacientes manejados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar y radioiodoablación con ¹³¹I complementaria 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: Oncología médica.
 - Línea: Cáncer de tiroides.

- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
<i>Variable dependiente</i>		
Persistencia de enfermedad	Elevación sostenida no estimulada del nivel de Tg >1.0 ng/mL con TSH suprimida apropiadamente, evidencia de enfermedad estructural en ecografía de cuellos y/o imágenes de captación con I 131, confirmación de carcinoma papilar de	Si/No

	<p>tiroides mediante aspiración con aguja fina o patología posoperatoria si se realizó cirugía adicional.</p>	
<p>Recurrencia de enfermedad</p>	<p>Local: repetición de la lesión neoplásica en proximidad de la intervención previa de escisión, Loco-regional: enfermedad en los ganglios linfáticos cervicales del compartimento central o en los ganglios cervicales laterales, Metástasis a distancia. Ocurridas después de 1 año de estado libre de enfermedad.</p>	<p>Si/No</p>
<p>Estado libre de enfermedad</p>	<p>No evidencia clínica (examen físico), imagenológica (sonografía, gammagrafía I 131, tomografía, RMN, PET-CT) y bioquímica (Tg sérica < 0.2 ng/ml con TSH suprimida o Tg < 1 ng/ml después de TSH estimulada en ausencia de anticuerpos anti-Tg.</p>	<p>Si/No</p>
<p><i>Variables independientes:</i></p>		

<p>Edad</p>	<p>Fecha de nacimiento</p>	<p><55/≥55 años</p>
-------------	----------------------------	------------------------

Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Varón/Mujer
Historia familiar de cáncer tiroideo	Familiares de primer grado	Si/No
Variante Histológica	Clasificación de la WHO 2022 del cáncer de tiroides	Carcinoma papilar
		Carcinoma mixto pailar-folicular
		Carcinoma de células de Hurtle
		Carcinoma folicular
		Carcinoma anaplásico
Variante quirúrgica realizada	Abordaje quirúrgico primario realizado	Tiroidectomía total sola Tiroidectomía total y disección grupo VI Tiroidectomía total y disección cervical lateral Tiroidectomía total más disección grupo VI y lateral
Tamaño tumoral predominante	Medida en el mayor diámetro tumoral en cm	≤1 cm 1-2 cm 2-3 cm 3-4 cm > 4 cm
Estadaje T	Categoria T de la 8va Edición TNM de la AJCC	Tx
		T0
		T1a
		T1b
		T2
		T3a
		T3b
		T4a
T4b		

Número de tumores	Solitario o múltiple	Si/No	
Invasión capsular	Compromiso de la capsula tiroidea	Ausente Presente Extracapsular	
Extensión extratiroidea	Tejido tumoral fuera de la capsula tiroidea	Si/No	
Estadiaje N	Categoría N de la 8va Edición TNM de la AJCC	Nx	
		N0a	
		N0b	
		N1a	
		N1b	
Extensión extraganglionar	Presencia de tejido tumoral en el tejido adiposo periganglionar	Si/No	
Estadiaje M	Categoría M de la 8va Edición TNM de la AJCC	M0	
		M1	
Invasión linfovascular	Embolo tumoral en vasos linfáticos y/o sanguíneos dentro de la tiroides	Si/No	
Invasión perineuronal	Células cancerosas en torno a o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa dentro de la tiroides	Si/No	
Coexistencia de tiroiditis de Hashimoto	Infiltración linfocítica en parénquima tiroideo no tumoral de la tiroides	Si/No	
Estadiaje TNM	Categoría de la 8va Edición TNM de la AJCC	< 55 años	Estadio I
			Estadio II
		≥ 55 años	Estadio I
			Estadio II

		Estadio III
		Estadio IV
Rastreo de RAI Iodo 131	Distribución patológica de focos de captación de Iodo 131 en la imagengammagráfica de cuerpo entero en el rastreo postterapiaRAI	Captación lecho tiroideo
		Captación región cervical lateral uni o bilateral
		Captación de metástasis a distancia
		Captación lecho y/o cervical y/o metásatsis a distancia
		Ninguna captación patológica
Dosis terapéutica de Iodo 131	Cantidad de mCi de Iodo 131 utilizados en primera terapia post cirugía	$\geq 30 - 100$ mCi $101 - 149$ mCi $150 - 199$ mCi ≥ 200 mCi
Cantidad de RAI Iodo 131 administradas	Número de veces de terapias RAI Iodo 131 sometidas	1
		2
		>2
Tiroglobulina estimulada preterapia RAI Iodo 131	Nivel de Tg ng/ml con TSH estimulada	≤ 1 ng/ml
		2 – 29 ng/ml
		≥ 30 ng/ml
Anticuerpos anti Tiroglobulina estimulados preterapiaRAI Iodo 131	Niveles patológicos de anticuerpos anti-Tg	≥ 10 IU/mL

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuáles fueron las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, imagenológicas y laboratoriales de aquellos pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento durante el periodo del 2011-2016?
2. ¿Qué factores epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, imagenológicos o laboratoriales fueron determinantes del estado de la recurrencia, estado libre de enfermedad o persistencia del cáncer diferenciado de tiroides a los primeros cinco años de seguimiento en pacientes que fueron tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016?

- **Tipo de investigación:** Se lleva a cabo un estudio de tipo documental.

- **Nivel de investigación:** Es un estudio retrospectivo, transversal y observacional.

1.3. Justificación del problema

La presente investigación esta dirigida a la construcción de un nomograma que pueda predecir la recurrencia, persistencia o estado libre de enfermedad en pacientes portadores de cáncer diferenciado de tiroides en los primeros cinco años de evolución que fueron sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa del 2011 al 2016.

La utilidad de los nomogramas predictores en el campo de la oncología médica son empleados en el manejo de múltiples neoplasias sólidas y hematológicas, siendo avalados por múltiples sociedades científicas nacionales e internacionales, a pesar de ello, hay poca bibliografía internacional de su aplicación en el cáncer de tiroides diferenciado la que no escapa a Perú, por lo que proponer la construcción de esta herramienta estadística diagnóstica no implementada en nuestra realidad sanitaria de la macro región sur del Perú resultaría en una investigación **original**.

Cuenta con **relevancia práctica** al ser construida con los datos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, imagenológicos y laboratoriales individuales de cada paciente, obtenidos de la historia clínica, y que podrían ser aplicables en el día a día para lograr una planificación de la terapia y seguimiento que sea precoz y eficiente.

Esta investigación logrará un impacto en la población por su **relevancia social** al poder contar con una herramienta predictora asequible, práctica e individualizada, que permitiría anticipar complicaciones en el manejo de esta enfermedad que afecta a todos los estratos de la sociedad.

El estudio es **contemporáneo** ya que en la práctica clínica tanto la Asociación Latinoamericana de Tiroides (LATS), Asociación Europea de Tiroides (ETA) y Americana de Tiroides (ATA), quienes pautan el manejo del CDT a nivel mundial, no cuentan con nomogramas predictores en el tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, utilizan scores con factores pronósticos de esta enfermedad.

Esta investigación es **factible** de realizar por ser retrospectiva, utilizará data hospitalaria accesible de historias clínicas.

Contar con esta herramienta es logro de mi **motivación personal** como futura oncóloga médica, cumpliendo con las políticas de investigación de la Facultad de Medicina Humana de la UCSM, en pro de la salud pública y mi desarrollo profesional.

2. Marco teórico

2.1. Nomograma

El pronóstico de enfermedades es un componente integral de la oncología y la medicina. Con la promesa de un pronóstico numérico estimado para cada paciente, se han propuesto nomogramas como un medio para mejorar el pronóstico de la enfermedad. A pesar de su meteórico aumento en el desarrollo y uso ⁽¹⁵⁾, su método de construcción, interpretación e impacto en los pacientes sigue sin ser entendido por completo por la comunidad médica. El campo de la nomografía fue inventado por el matemático francés Maurice d'Ocagne en el año 1880 para proporcionar a los ingenieros herramientas rápidas de cálculo gráfico para fórmulas complicadas con un nivel práctico de precisión ^(16, 17).

2.1.1. Concepto de nomograma:

Los nomogramas son una representación gráfica de una fórmula matemática compleja ⁽¹⁸⁾. Los nomogramas médicos utilizan variables biológicas y clínicas, como el grado del tumor y la edad del paciente, para representar gráficamente un modelo de pronóstico estadístico que genera una probabilidad de un evento clínico, como la recurrencia del cáncer, o muerte, para un individuo dado ⁽¹⁹⁾. Hay dos formas principales de utilizar los nomogramas. Uno es gráficamente donde cada variable se enumera por separado, con un número correspondiente de puntos asignados a una magnitud dada de la variable ⁽¹⁹⁾. Luego, la puntuación acumulada de todas las variables se compara con una escala de resultado, tal como se muestra en la figura 1 ⁽¹⁹⁾. Alternativamente, la fórmula está contenida en una calculadora basada en computadora o teléfono inteligente, donde se ingresan variables específicas y se calcula la probabilidad de un evento ⁽¹⁹⁾.

Un uso temprano de nomogramas se atribuye a Brodetsky⁽²⁰⁾, donde se emplearon en matemáticas para calcular aritmética elemental, ecuaciones cuadráticas y funciones trigonométricas. Uno de los primeros nomogramas en estadística se utilizó para calcular el coeficiente de variación, las estimaciones de intervalo para una media y la comparación de dos medias y varianzas ⁽²¹⁾. Otros ejemplos de nomogramas en este dominio son el nomograma de prueba de chi-cuadrado ⁽²²⁾ (figura 2), el nomograma de Altman para calcular el tamaño de la muestra o la potencia ⁽²³⁾ y el nomograma de Fagan ⁽²⁴⁾ para las aplicaciones del teorema de Bayes. El nomograma de Fagan, ampliamente utilizado en el contexto de las pruebas de diagnóstico, se reprodujo recientemente como el nomograma de Held para el cálculo de las probabilidades posteriores a la prueba ⁽²⁵⁾.

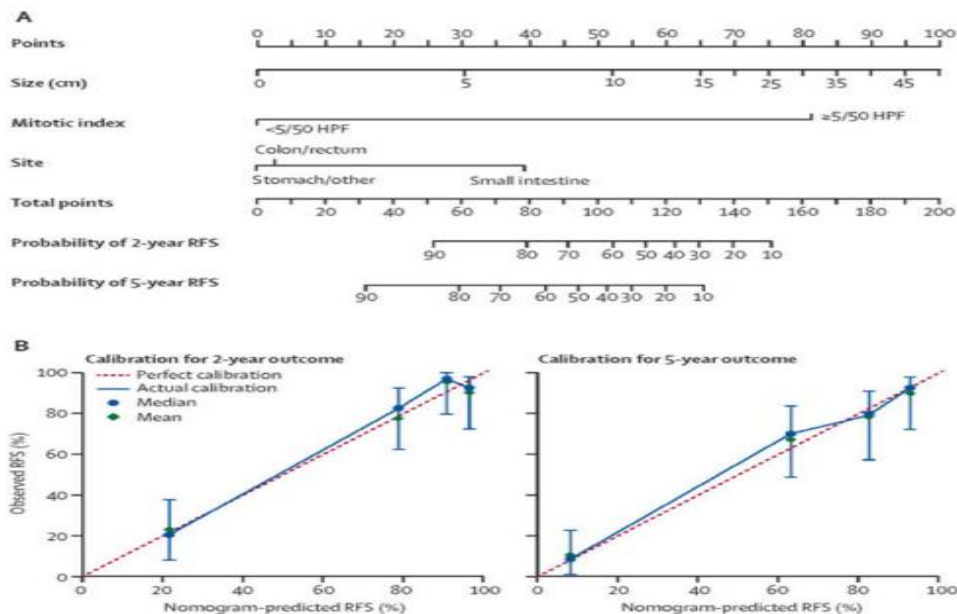


Figura 1: Como usar e interpretar un nomograma. A. Un ejemplo de nomograma: estimación de la supervivencia sin recurrencia (SLR) en el tumor del estroma gastrointestinal primario resecado (GIST). Dibuja una línea vertical hacia arriba hasta la barra de "Puntos" para calcular los puntos. Con base en la suma, dibuje una línea vertical descendente desde la línea de "Puntos totales" para calcular la RFS. B. Curvas de calibración de un nomograma que estima la RFS en GIST primario resecado. Línea roja: nomograma RFS = RFS observado. Línea azul: calibración real. Círculos - mediana. X - significa. Se representan intervalos de confianza del 95% para cada punto a lo largo de la curva de calibración. Tomada de Balachandran, V. P. et al. (2015) ⁽¹⁹⁾.

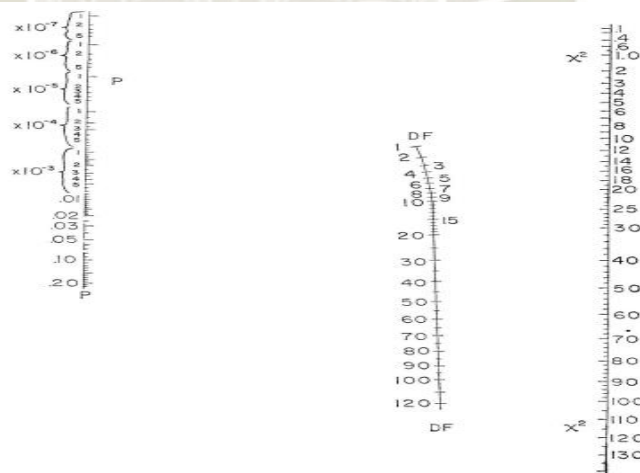


Figura 2: Nomograma para calcular el valor p para un estadístico de prueba de chi-cuadrado. Para usar el nomograma, dibuje una línea recta desde el valor del estadístico de prueba de chi-cuadrado a través de los grados requeridos para leer el valor p correspondiente. Tomada de Jalali, A. et al. (2019) ⁽²²⁾.

2.1.2. Justificación del uso de nomograma

El estándar de oro para la estimación del pronóstico en oncología sigue siendo el sistema de estadificación TNM (Tumor-Nodo-Metástasis) ⁽¹⁹⁾. Propuesto inicialmente en 1953 por el

cirujano francés Pierre Denoix como un lenguaje común para el pronóstico de tumores sólidos ⁽²⁶⁾, tiene sus raíces en el principio de determinismo temporal de Halsted de que los tumores sólidos se diseminan secuencialmente desde el sitio primario a los linfáticos, luego a órganos distantes, categorizando pacientes por diseminación anatómica de la enfermedad y supervivencia ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el sistema TNM tiene varios inconvenientes. En primer lugar, está limitado por la necesidad de una correlación entre la progresión de la enfermedad anatómica y la progresión de la etapa ascendente ⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, los pacientes con diseminación anatómica equivalente, pero con resultados variables (recurrencia o supervivencia) se ven obligados a pasar al mismo estadio, lo que introduce heterogeneidad ⁽¹⁹⁾. En segundo lugar, la estadificación TNM no puede incorporar tumores, ganglios o metástasis como variables continuas ⁽¹⁹⁾. Esto crea un sistema con un número finito de etapas, lo que complica la determinación del pronóstico de un paciente individual ⁽¹⁹⁾. En tercer lugar, el sistema TNM vincula el pronóstico con variables descriptivas, no determinantes; simplemente establece que, si está anatómicamente más avanzado en el curso de su enfermedad, su pronóstico será peor, sin incorporar otras variables que gobiernan el pronóstico, como las diferencias genéticas, tasa de mitosis tumoral o histología ⁽¹⁹⁾.

Dadas las limitaciones de la estadificación TNM, los nomogramas han surgido como una herramienta más simple y sofisticada con numerosas ventajas ⁽¹⁹⁾. Una de las principales ventajas es su capacidad para estimar el riesgo individualizado según las características del paciente y la enfermedad ⁽¹⁹⁾. Los defensores citan que los nomogramas también pueden incorporar variables continuas y determinantes relevantes de la enfermedad en el pronóstico, ⁽²⁷⁻³⁰⁾ son fáciles de usar y superiores al juicio clínico para estimar el curso de la enfermedad ⁽³¹⁻³³⁾. En oncología, los nomogramas tienen potencial para impactar todos los aspectos de la atención del cáncer ⁽¹⁹⁾. Los nomogramas preoperatorios que estiman el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos ⁽³⁴⁾ y metástasis en los ganglios linfáticos ⁽³⁵⁻³⁷⁾ pueden ayudar a los médicos a identificar a los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de una cirugía más extensa. Nomogramas posoperatorios que estiman la recurrencia ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, supervivencia específica del cáncer ⁽⁴¹⁻⁴³⁾, supervivencia general ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, beneficio de las terapias adyuvantes ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, y el impacto del tratamiento en la calidad de vida ^(50, 51), puede ayudar tanto a los pacientes como a los médicos en todos los aspectos de la toma de decisiones. Aunque los nomogramas representan un avance importante en el desarrollo de herramientas de pronóstico, su aplicación clínica adecuada requiere una comprensión profunda de la pregunta específica del nomograma, la población de estudio, el método de construcción y el resultado,

para evaluar claramente su aplicabilidad al escenario clínico de un paciente en particular ⁽¹⁹⁾. Además, la capacidad de interpretar el rendimiento del nomograma y evaluar las limitaciones específicas es esencial para asesorar adecuadamente a los pacientes sobre el significado, la precisión y los supuestos incluidos en las estimaciones de riesgo del nomograma ⁽¹⁹⁾.

2.1.3. Construcción de un nomograma

2.1.3.1. La pregunta, la población de estudio y el resultado

El paso más importante en la construcción es identificar una “buena pregunta”, según se muestra en la tabla 1 ⁽¹⁹⁾. Los nomogramas se obtienen mejor para responder una pregunta enfocada y clínicamente relevante que requiere un modelo matemático para responder ⁽¹⁹⁾. No todas las preguntas clínicas requieren un nomograma; por ejemplo, dada la falta de beneficio demostrado con la descompresión rutinaria de la sonda nasogástrica (NG) ⁽⁵²⁾ y su uso rutinario cada vez menor en la práctica clínica, un nomograma para estimar la distancia de inserción de la sonda NG puede tener una utilidad mínima ⁽⁵³⁾.

A continuación, se selecciona la cohorte de pacientes que se utilizará para derivar el nomograma ⁽¹⁹⁾. Debe ser representativo de la población general con la enfermedad y su definición debe ser transparente para que los lectores puedan evaluar su aplicabilidad a sus pacientes ⁽¹⁹⁾. Las cohortes de una sola institución pueden tener conjuntos de datos más completos, pero pueden estar sesgados por patrones de práctica institucional, que pueden superarse mediante el uso de bases de datos multiinstitucionales o nacionales ⁽¹⁹⁾.

Seguidamente, se elegí el resultado que define la pregunta: por lo general, varios tipos de recurrencia (local, distante o ambos) o supervivencia ⁽¹⁹⁾. Se debe prestar atención a la supervivencia específica de la enfermedad (DSS) que refleja la historia natural de la enfermedad de un paciente frente a la supervivencia general (SG), que refleja el efecto acumulativo de enfermedades competidoras y la edad en la supervivencia de un paciente ⁽¹⁹⁾. El resultado primario debe tener una definición clara y bien aceptada, y debe medirse de manera fácil y reproducible ⁽¹⁹⁾.

Tabla 1

Lista de verificación de un nomograma

Construction

- 1 Is the question answered by the nomogram?
- 2 Is the derivation cohort representative of the general patient population?
- 3 Are all the relevant covariates included?
- 4 Is the appropriate statistical test chosen to construct it?

Performance

- 1 Is the nomogram internally and externally validated?
- 2 How often can the nomogram discriminate patients with events (AUC or CI)?
- 3 How accurate are the nomogram estimations and what are the confidence intervals at the patient's prediction probability (calibration plot)?

Application

- 1 Has outcome changed since the nomogram was created?
- 2 Is the nomogram being used at initial diagnosis?
- 3 Is there variability in covariate measurement?
- 4 Have nomogram based decisions been prospectively shown to positively or negatively impact clinical decisions? Are there decision analysis curves that you can use to assess clinical utility?
- 5 Is the question for a particular patient better answered by a clinical trial?
- 6 Can the nomogram estimate be clearly communicated to a patient and assist in an informed decision?
- 7 Does the nomogram outperform clinical judgment?

AUC – área debajo de la curva, CI – índice de concordancia.

Nota: Esta tabla muestra los requisitos que deben de cumplirse para poder desarrollar un nomograma. Tomada de Balachandran, V. P. et al. (2015) ⁽¹⁹⁾.

2.1.3.2. Método de construcción

El siguiente paso consiste en seleccionar variables (covariables) que pueden determinar el resultado basándose en hipótesis clínicas a priori. Este enfoque evita excluir covariables basadas en datos incompletos y una selección basada puramente en la significación estadística ⁽¹⁹⁾. Las covariables pueden ser específicas del tumor, como el tamaño del tumor, la profundidad de penetración y la invasión linfovascular, así como específicas del paciente, como la edad y el sexo ⁽¹⁹⁾. El tratamiento per se debe evitarse como una covariable a menos que haya datos validados de un ensayo clínico aleatorizado. Tras la selección de variables, se debe elegir un modelo estadístico ⁽¹⁹⁾. El modelo más común para ajustar las curvas de supervivencia de Kaplan Meier es el modelo de riesgos proporcionales de Cox ⁽¹⁹⁾. El modelo de Cox genera una función de riesgo $h(t)$ (tasa de fracaso en el tiempo t para los pacientes que sobreviven al tiempo t) en función de las covariables. Estima el número de nuevos eventos en unidad de tiempo entre la población en riesgo, en contraste con un modelo de regresión logística que evalúa la proporción de nuevos eventos por unidad de tiempo en toda la población ⁽¹⁹⁾. Se puede utilizar una regresión logística cuando un único punto temporal (como la supervivencia a cinco años) es de interés y todos los pacientes que están vivos

tienen un seguimiento más allá de ese punto temporal ⁽¹⁹⁾. Después de seleccionar un modelo estadístico, se realizan análisis multivariados para determinar la asociación entre las covariables y el resultado, ajustando todas las demás variables del modelo. La inclusión de covariables en un análisis multivariado debe seguir las pautas de Harrell (el número de eventos debe exceder el número de covariables en al menos 10 veces) ⁽⁵⁴⁾. La inclusión de más covariables no necesariamente conduce a una mayor precisión, sino más bien a un sobreajuste y debe ser evitado ⁽¹⁹⁾. Luego, el modelo se deriva mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad del evento en el momento: } t = S_0(t)^{\exp(\beta_1x_1 + \beta_2x_2 \dots)} \quad (19).$$

donde “ β ” son los coeficientes de regresión y “ x ” son los valores observados de las covariables. $S_0(t)$ se denomina función de supervivencia inicial y también se estima a partir de los datos. Los coeficientes de regresión se utilizan para construir los ejes variables en el nomograma y S_0 se utiliza en la traducción de los puntos totales a la probabilidad predicha ⁽⁵⁵⁾. Figura 1.

2.1.4. Rendimiento del nomograma

2.1.4.1. Validación

La validación es el proceso de probar el modelo en diferentes poblaciones para obtener estimaciones no sesgadas del rendimiento del modelo y juzgar su aplicabilidad a estas poblaciones ⁽¹⁹⁾. La validación externa, preferiblemente en conjuntos de datos múltiples y dispares, es el estándar de oro y debe obtenerse siempre que sea posible ⁽¹⁹⁾. Desafortunadamente, la mayoría de los nomogramas (incluidos los de nuestra propia institución, tabla 2) comúnmente reportan resultados con solo validación interna. La validación cruzada y el bootstrapping (método de remuestreo) son ejemplos de validación interna mediante los cuales el modelo se aplica iterativamente a conjuntos de muestras seleccionados al azar de la cohorte original ⁽¹⁹⁾. Estos métodos evitan la sobre interpretación de los datos, pero no eliminan todo el sesgo debido al posible sobreajuste inherente a la selección de variables y umbrales, ni evalúan la precisión en diferentes poblaciones de pacientes ⁽¹⁹⁾. Se espera que el rendimiento de un nomograma en el conjunto de validación sea ligeramente peor que en el conjunto de datos original ⁽¹⁹⁾. Si es sustancialmente peor, la validación en una población más similar a la cohorte de derivación, la identificación de fuentes de sobreajuste disminuyendo el número de variables y evitando umbrales son posibles cursos de acción ⁽¹⁹⁾.

Tabla 2

Discriminación y validación de nomogramas del Memorial Sloan Kettering disponibles en Internet

Cancer	Primary Endpoint	Journal, Year of Publication	Validation	AUC *
Bladder ⁴³	RFS after cystectomy	JCO 2006	Internal	0.75
Breast ³⁷	Additional nodal metastases with + SLN	Ann Surg Onc 2003	Internal	0.76
Breast ⁴⁴	SLN positivity	JCO 2007	Internal	0.75
Breast ⁴⁵	LRFS following DCIS excision	JCO 2010	Internal	0.70
Many ⁴⁶	Drug related toxicity in Phase I trials	JCO 2014	External	0.60
Colon ¹³	RFS after resection	JCO 2008	Internal	0.77
Colon ⁶	OS after resection	JCO 2011	Internal	0.68
Endometrium ⁴⁷	OS after primary therapy	Gynecol Oncol 2010	Internal	0.75
Stomach ¹⁸	DSS after resection	JCO 2003	Internal	0.80
GIST ¹⁴	RFS after resection	Lancet Oncol 2009	External	0.78
Melanoma ⁵	SLN positivity	Ann Surg Onc 2005	External	0.69
Ovary ⁴⁸	DSS after surgery	Gynecol Oncol 2012	Internal	0.71
Prostate ⁴⁹	RFS after brachytherapy	Urology 2001	External	0.61- 0.64 ⁺
Prostate ⁵⁰	OS with metastatic disease	JCO 2002	External	0.71
Prostate ⁵¹	Probability of indolent cancer	J Urol 2003	Internal	0.69- 0.74
Prostate ⁵²	Lymph node negativity after prostatectomy	J Urol 2003	Internal	0.76
Prostate ⁵³	Seminal vesicle invasion	J Urol 2003	Internal	0.88
Prostate ⁵⁴	Presence, side of extracapsular extension	J Urol 2004	Internal	0.80
Prostate ^{55, 56}	RFS after prostatectomy	JCO 2005, J Natl Cancer Inst 2006	External	0.86, 0.76
Prostate ⁵⁷	PFS after salvage radiation	JCO 2007	Internal	0.69
Prostate ⁵⁸	DSS after prostatectomy	JCO 2009	External	0.82 ⁺
Renal cell ⁵⁹	RFS after surgery	J Urol 2001	Internal	0.74
Sarcoma ⁶⁰	DSS after surgery for liposarcoma	Ann Surg 2006	Internal	0.82
Sarcoma ⁶¹	DSS after surgery for synovial sarcoma	Clin Can Res 2008	Internal	0.77
Sarcoma ⁶²	LRFS after surgery for extremity sarcoma	Ann Surg 2012	Internal	0.73
Thyroid ⁶³	Hypocalcemia after surgery	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011	Internal	0.74
Uterine sarcoma ²⁰	OS after therapy	Cancer 2012	Internal	0.65

* en la cohorte de derivación. + en la cohorte de validación. RFS: supervivencia libre de recurrencia; SLN: ganglio linfático centinela; LRFS: supervivencia sin recidiva local. DCIS - Carcinoma ductal in situ. OS: supervivencia global; DSS: supervivencia específica de la enfermedad; NR - no informado⁽¹⁹⁾.

Nota: Esta tabla nos muestra los nomogramas validados del Memorial Sloan Kettering que se encuentran disponibles en Internet. Tomada de Balachandran, V. P. et al. (2015)⁽¹⁹⁾.

Un rendimiento de nomograma sustancialmente degradado en datos externos no invalida necesariamente el nomograma. Si las métricas de rendimiento todavía se encuentran en el rango clínicamente aceptable, sería apropiado recomendar el nomograma para uso rutinario⁽¹⁹⁾. Lo que constituye aceptable depende de que los médicos y los pacientes evalúen el rendimiento de las herramientas de predicción disponibles para una enfermedad en particular, con el rendimiento (discriminación, calibración y utilidad clínica) del nomograma en cuestión⁽¹⁹⁾. Sin embargo, todos los nomogramas antes de la aplicación clínica deben validarse en una cohorte con características similares a la cohorte a la que se aplicará el nomograma⁽¹⁹⁾. El conocimiento de la discriminación y calibración del nomograma en esta cohorte de pacientes permitirá a los médicos y pacientes evaluar de manera integral la fiabilidad y precisión del

rendimiento del nomograma ⁽¹⁹⁾. A pesar de este punto, cualquier diferencia importante en el rendimiento es una oportunidad para mejorar el modelo mediante el escrutinio del proceso de selección del modelo y las diferencias entre los conjuntos de datos de desarrollo y validación ⁽¹⁹⁾.

2.1.4.2. Discriminación

La discriminación es la capacidad de distinguir entre los pacientes que experimentan un evento y los que no ⁽¹⁹⁾. Medido por el índice de concordancia (IC), es el área bajo la curva (AUC) de una curva de funcionamiento del receptor (ROC) que traza la sensibilidad frente a la especificidad 1 del nomograma. Por lo tanto, el IC o AUC (a menudo se usa indistintamente) se mide en una escala de 0.5 (nada mejor que el azar) a 1 (discriminación perfecta) ⁽¹⁹⁾. Si el IC de un nomograma es 0.65, puede distinguir un paciente con un evento de un paciente sin un evento el 65% de las veces. Considere un hombre de 50 años con un GIST gástrico de 10 cm con 10 mitosis/50 campos de alta potencia (HPF). El nomograma de este paciente calculado el riesgo de recurrencia a 2 años (AUC de 0,78) es del 70% (Figura 1A; los cálculos del nomograma son los siguientes: tamaño = 10 cm, que corresponde a 54 puntos; índice mitótico = 10/50 HPF, que corresponde a 81 puntos; sitio = estómago, que corresponde a 0 puntos; esto equivale a 135 puntos totales, correspondientes a una supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 2 años del 30% (recurrencia del 70%) y a una SSR a 5 años del 10% (recurrencia de 90%)) ⁽³⁸⁾. Por lo tanto, a los 2 años, el paciente tiene un 70% de riesgo de recurrencia, calculado por un nomograma que puede identificar una recurrencia el 78% de las veces ^(19, 38). Es instructivo señalar que el AUC no estima la precisión de la predicción; no significa “tasa de recurrencia del 70% con una precisión del 78%” ^(19, 38). De hecho, observe cómo para un nomograma dado en una población de pacientes dada, el AUC permanece constante independientemente de las estimaciones del nomograma para pacientes individuales ⁽¹⁹⁾. Tenga en cuenta que cuando el nomograma se aplica a una cohorte diferente, el AUC puede diferir ⁽³⁸⁾.

2.1.4.3. Calibración

La calibración estima qué tan cerca está el riesgo estimado del nomograma al riesgo observado, representado por un gráfico de calibración tal como se muestra en la figura 2 ⁽¹⁹⁾. Tenga en cuenta que es la calibración y no la discriminación lo que indica qué tan cerca está la predicción del nomograma del riesgo real, es decir, la calibración indica qué tan precisa es decirle a un paciente que el riesgo de recurrencia a 2 años es del 70% ⁽¹⁹⁾. Hay varias

características importantes de un gráfico de calibración ⁽¹⁹⁾. Primero, la calibración varía con las probabilidades calculadas del nomograma ⁽¹⁹⁾. Por ejemplo, el nomograma GIST es más preciso para predecir una recurrencia del 20% que del 80% (Figura 1B; observe cómo con una recurrencia del 20%, el círculo azul se superpone a la línea punteada roja que indica una calibración casi perfecta, sin embargo, con una recurrencia de 80%). %, el círculo azul y la línea punteada roja no se superponen) ⁽³⁸⁾. En segundo lugar, las probabilidades de predicción se caracterizan por intervalos de confianza, lo que agrega un grado adicional de incertidumbre a la estimación de un nomograma ⁽¹⁹⁾. Por último, la calibración, como la discriminación, depende de la cohorte de pacientes a la que se aplica el nomograma ⁽¹⁹⁾. No es una propiedad intrínseca de un nomograma, sino más bien una evaluación de cómo se desempeña en una cohorte en particular ⁽¹⁹⁾.

2.1.4.4. Utilidad Clínica

El último componente de la evaluación del rendimiento de un nomograma es la utilidad clínica, que evalúa si las decisiones asistidas por el nomograma mejoran los resultados del paciente ⁽¹⁹⁾. La respuesta definitiva a si las decisiones asistidas por nomogramas mejoran los resultados de los pacientes radica en la evaluación prospectiva: aleatorizar a los pacientes a decisiones basadas en nomogramas o no y comparar los resultados ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la validación prospectiva de cada nomograma antes de su uso es tediosa y poco práctica ⁽¹⁹⁾. Existen otras herramientas para evaluar los efectos de los modelos de predicción en las decisiones clínicas ⁽¹⁹⁾. Vickers y Elkin han introducido curvas de análisis de decisiones que estiman la utilidad clínica de los modelos de predicción basados en el umbral de probabilidad (probabilidad que desencadena una intervención médica por parte de un médico o paciente, que equivale a la probabilidad de que el daño de una intervención de falso positivo exceda el daño ⁽⁵⁴⁾). El umbral de probabilidad se utiliza para derivar el beneficio neto (definido como la fracción de verdaderos positivos restada por la fracción de falsos positivos ponderados por el daño relativo de un falso positivo y resultado falso negativo, como se objetiva en la figura 3 ⁽¹⁹⁾.

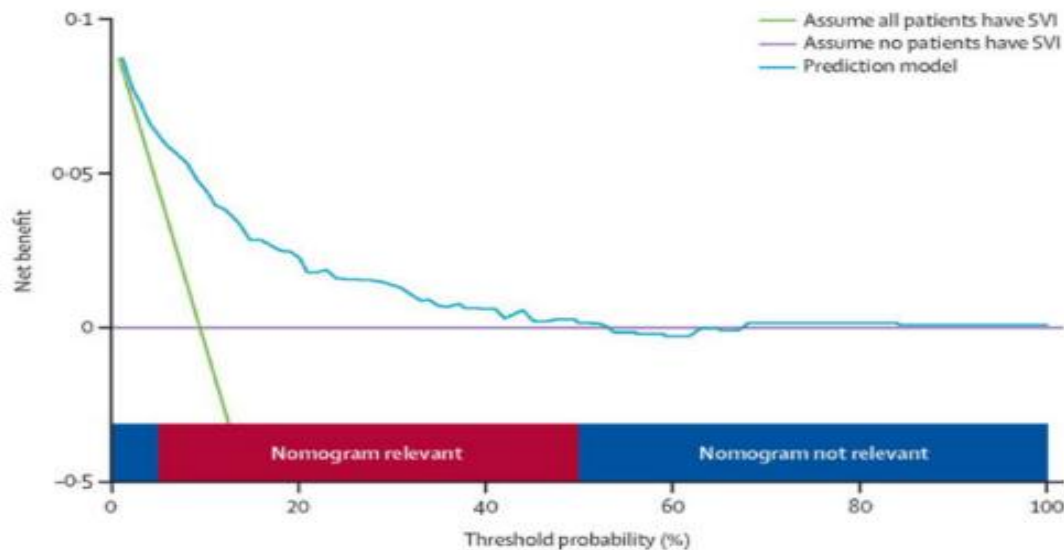


Figura 3: Evaluación de la utilidad clínica mediante una curva de análisis de decisiones. Imagen que muestra la curva de análisis de decisión de un nomograma que predice la invasión de vesículas seminales (SVI) en el cáncer de próstata, con una probabilidad umbral de $< 5\%$, $> 50\%$, el nomograma es irrelevante. Tomada de Tomada de Balachandran, V. P. et al. (2015) ⁽¹⁹⁾.

El análisis gráfico del beneficio neto frente a la probabilidad de umbral produce una curva de análisis de decisiones, que luego se puede utilizar para evaluar el beneficio neto de las decisiones asistidas por nomogramas en diferentes probabilidades de umbral, en comparación con el beneficio neto de las decisiones tomadas con el supuesto de que todos o ningún paciente tiene el resultado de interés (Figura 3) ⁽¹⁹⁾. Por ejemplo, si la probabilidad umbral de un médico para disecar la vesícula seminal mientras realiza una prostatectomía radical es $< 5\%$ o $> 50\%$ de riesgo de invasión de vesícula seminal (SVI), las decisiones asistidas por nomograma en estas probabilidades umbral son irrelevantes ya que el beneficio neto es igual a asumir que todos o ningún paciente tienen SVI (Figura 3) ⁽¹⁹⁾.

2.1.5. Limitaciones de un nomograma

2.1.5.1. Los nomogramas asumen que los datos son estáticos en el tiempo

Considere el nomograma que calcula la supervivencia global después de la resección completa de un cáncer de colon primario, derivado de una cohorte de la base de datos SEER de casi 129,000 pacientes quirúrgicos entre 1994 y 2005 ⁽³⁰⁾. El nomograma se basa en la suposición de que todos los resultados futuros de la enfermedad serán idénticos a los de entre 1994 y 2005. Sin embargo, la tasa de mortalidad general de los pacientes con cáncer de colon en SEER ha disminuido constantemente a una tasa de 2.9%/año ⁽⁵⁵⁾. En consecuencia, un nomograma puede volverse menos preciso con el tiempo por una variedad de razones, como

mejoras en la terapia, detección más temprana y cambios en la historia natural ⁽¹⁹⁾. Otra limitación es que, a pesar de que una supuesta ventaja es la capacidad de proporcionar un pronóstico en tiempo real, la mayoría de los nomogramas no pueden cumplir con esta expectativa, ya que no incorporan la supervivencia condicional ⁽¹⁹⁾. Por ejemplo, para un varón de 60 años con un CEA sérico preoperatorio de 10, adenocarcinoma de colon T2 y 10/50 ganglios linfáticos positivos que se someterán a quimioterapia adyuvante, se calcula que la recurrencia a los 5 años después de la resección es de 9% ⁽³⁹⁾. Sin embargo, si el nivel de CEA aumenta de 10 a 60 después de un intervalo libre de enfermedad de 1 año, el nomograma no puede generar un riesgo actualizado de recurrencia ^(19, 39). Por tanto, los nomogramas proporcionan pronóstico en el momento del diagnóstico, no en la evaluación, lo que limita su utilidad ⁽¹⁹⁾. Es posible generar nomogramas que funcionarán después de los diagnósticos, pero será un nomograma diferente, no una modificación del original ⁽¹⁹⁾.

2.1.5.2.El rendimiento del nomograma carece de estándares aceptados de informes y puede ser muy variable

Aunque tanto la discriminación como la calibración son componentes igualmente esenciales en la evaluación del rendimiento de un nomograma, solo se informa sobre la discriminación en los resúmenes y la calibración no, ya que esto requiere una representación gráfica de los datos ⁽¹⁹⁾. Los gráficos de calibración pueden omitirse por completo o, a menudo, se muestran de forma incompleta sin intervalos de confianza, lo que hace imposible evaluar la precisión del nomograma con diferentes probabilidades estimadas ⁽¹⁹⁾. El rendimiento del nomograma también puede ser mediocre. En un análisis de 19 nomogramas en 8 informes en *The Lancet Oncology* y *The Journal of Clinical Oncology* en 2012-2013, la mediana del AUC fue de 0.74 ⁽¹⁹⁾. Aunque esto suele ser una mejor discriminación que la estadificación, se puede argumentar que está más cerca del azar (AUC 0.5) que de la certeza (AUC 1). Solo 12 de 28 (43%) de nuestros nomogramas institucionales disponibles en Internet para uso de pacientes tienen un AUC superior a 0,75 (Tabla 2) ⁽¹⁹⁾. Los nomogramas también pueden depender en gran medida de los métodos de medición de covariables ⁽¹⁹⁾. Stephan y sus colegas encontraron una variabilidad significativa en 3 nomogramas que estiman el riesgo de cáncer de próstata según las mediciones del antígeno prostático específico (PSA) utilizando 5 ensayos comerciales diferentes de PSA ⁽⁵⁶⁾. Como otro ejemplo, la determinación del grado ⁽⁵⁷⁾ y el subtipo histológico ⁽⁵⁸⁾ para los sarcomas puede demostrar una variabilidad significativa según la experiencia del patólogo. Hay que tener en cuenta que más covariables no implican una mayor precisión ⁽¹⁹⁾. Simplemente introduce un rango potencial de errores en

un nomograma, que se derivan de la variabilidad en la medición de covariables hasta los efectos sobre el resultado primario y otras covariables, lo que aumenta la inexactitud del nomograma ⁽¹⁹⁾.

La discriminación también puede variar si se aplica a diferentes cohortes, a pesar de la excelente discriminación en la cohorte de derivación ⁽¹⁹⁾. Por ejemplo, el nomograma del Memorial Sloan Kettering que estima la positividad del ganglio linfático no centinela (SLN) según las características del SLN informó un AUC de 0.77 ⁽⁵⁹⁾. El mismo nomograma aplicado a diferentes cohortes arrojó AUC que variaron de 0.58 a 0.82, lo que demuestra que en algunos casos cohortes, el nomograma era casi equivalente al azar ⁽⁶⁰⁾. La verdadera medida de aplicabilidad para un paciente dado es la validación exitosa del nomograma en una cohorte con características, datos demográficos y resultados de la enfermedad similares ⁽¹⁹⁾. La discriminación también varía según la duración del seguimiento y el grado de censura ⁽¹⁹⁾. Si el nomograma A y el nomograma B tienen AUC de 0.66 y 0.76 respectivamente, no se sigue que el nomograma B sea superior al nomograma A. Los datos muy censurados sobrestimarán el AUC del nomograma utilizando los métodos más utilizados de estimación del AUC ⁽³⁴⁾, mientras que un seguimiento más prolongado con captura de más eventos tenderá a disminuir el AUC ⁽¹⁹⁾. Hay métodos que evitan esto, pero no son de uso común ⁽⁶¹⁾. Por lo tanto, aunque el AUC del nomograma B excede al del nomograma A, esto puede reflejar solo características de los datos de los que se derivaron ⁽¹⁹⁾.

2.1.5.3. Los efectos de las decisiones asistidas por nomogramas sobre la satisfacción del paciente y los resultados no están claros

Si bien la discriminación y la calibración son igualmente importantes en la evaluación de nomogramas, transmitir estos conceptos a un paciente es un desafío ⁽¹⁹⁾. Considere cómo explicar una tasa de recurrencia a 2 años del 25% estimada utilizando un nomograma con un AUC de 0,78. “A los 2 años, tiene una tasa de recurrencia del 25%, utilizando una herramienta que puede diferenciar entre recurrencia y ausencia de recurrencia el 78% de las veces ⁽¹⁹⁾. ¿Deberíamos también transmitir precisión, la probabilidad observada y los intervalos de confianza con una probabilidad de predicción del 25%? ¿Qué tal un intervalo de confianza? ¿Se confundirá esto con un índice de concordancia? Aunque el uso de nomogramas ha aumentado exponencialmente, existen datos limitados sobre la comprensión, satisfacción o calidad de vida del paciente con las decisiones médicas asistidas por nomogramas ⁽¹⁹⁾. Además, a pesar del uso clínico generalizado de los nomogramas, rara vez

se evalúan de forma prospectiva para identificar si su uso realmente mejora los resultados del paciente en comparación con otras herramientas de toma de decisiones clínicas ⁽¹⁹⁾. Ross y sus colegas evaluaron retrospectivamente el rendimiento de los nomogramas en comparación con el manejo clínico ⁽¹⁹⁾. Según una búsqueda en Medline que arrojó 22 estudios que compararon el uso de nomogramas con la gestión médica y 2 experimentos en los que se mostraron viñetas clínicas a los médicos, seguidas de una comparación de nomogramas y estimaciones de médicos, se encontró que los nomogramas eran superiores al juicio de los médicos ⁽³¹⁾. Sin embargo, solo 13/22 (59%) de estudios en su búsqueda en realidad demostraron que los nomogramas eran superiores al juicio de los médicos ⁽¹⁹⁾. La conclusión de que los nomogramas funcionaron mejor que los médicos también se basó exclusivamente en el AUC, lo que no equivale a una mejora de la utilidad clínica ⁽¹⁹⁾. Otros autores han llegado a conclusiones similares basándose únicamente en el AUC del nomograma y no en la utilidad clínica ⁽³²⁾.

2.1.5.4. Un buen desempeño no implica una buena utilidad clínica

En un estudio prospectivo multiinstitucional de 2130 pacientes, Nam y sus colegas estudiaron 2 nomogramas que estiman el riesgo de cáncer de próstata y la necesidad de una biopsia según el PSA anormal o el tacto rectal ⁽⁶²⁾. Ambos nomogramas tuvieron una discriminación comparable (0.72, y 0.67) y calibración ⁽⁶²⁾. Sin embargo, los investigadores descubrieron que por debajo de un umbral de probabilidad del 30%, el uso de cualquiera de los nomogramas no produjo un beneficio neto en comparación con el escenario en el que se realizó una biopsia a todos los pacientes ⁽⁶²⁾. De hecho, uno de los nomogramas demostró un beneficio neto reducido en comparación con la biopsia de todos los pacientes, lo que sugiere que el uso de nomogramas puede ser perjudicial ⁽⁶²⁾. Por lo tanto, los nomogramas pueden carecer de utilidad clínica a pesar de tener un buen rendimiento, y a menudo se ignora la evaluación de si un nomograma mejora la satisfacción del paciente y el médico, la calidad de vida y los resultados oncológicos ⁽¹⁹⁾. También se deduce que, si el AUC del nomograma A es mayor que el AUC del nomograma B, no significa que el nomograma A sea más útil clínicamente ⁽¹⁹⁾.

2.1.5.5. Idealmente, la selección de pacientes para la terapia debe basarse en ensayos clínicos, no en nomogramas

Un argumento para usar nomogramas es la estratificación del riesgo para determinar la necesidad de terapia adicional ⁽¹⁹⁾. Podríamos argumentar que, si la decisión de administrar la

terapia se basa en un ensayo clínico, la selección de pacientes debe seguir los criterios de inclusión y exclusión del ensayo ⁽¹⁹⁾. Siguiendo los resultados del ensayo ACOSOG Z11 que no demostró ningún beneficio para completar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama metastásico limitado del GC ⁽⁶³⁾, las decisiones clínicas en nuestra institución se han guiado por estos resultados en lugar del nomograma Memorial que evalúa la positividad para no GC ⁽⁴¹⁾. Aunque se están utilizando nomogramas para definir la elegibilidad para los ensayos clínicos ⁽⁶⁴⁾, las decisiones de tratamiento en estos escenarios deben guiarse tanto por los criterios de entrada determinados por el nomograma como por el beneficio asociado a la terapia posterior, y no simplemente por el riesgo estimado por el nomograma ⁽¹⁹⁾.

2.1.5.6. ¿Qué efecto tiene una alta probabilidad de recurrencia/muerte en un paciente?

Una probabilidad estimada de un nomograma deficiente puede ser una fuente de angustia significativa para los pacientes y sus familias, lo que puede agravarse por la confusión en torno a la interpretación del nomograma ⁽¹⁹⁾. La disponibilidad pública de nomogramas hace que estos escenarios sean cada vez más probables (Tabla 2). Las consecuencias posteriores de estos efectos sobre las impresiones subjetivas de los pacientes sobre su enfermedad, su relación con los médicos, las familias y el deseo de realizar más pruebas son difíciles de determinar, pero probablemente significativas y, en la actualidad, siguen sin conocerse ⁽¹⁹⁾.

2.2. Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer de tiroides diferenciado (CDT) representa más del 90% de todos los cánceres de tiroides ⁽⁶⁵⁾. Durante las últimas décadas, una incidencia creciente del CDT, principalmente debido a cánceres de histología papilar, se ha informado en muchos países dentro y fuera de Europa ^(66, 67). Este incremento es en gran parte atribuible a una mejor detección del carcinoma papilar de tiroides (CPT) pequeño, como resultado del sesgo de detección (uso no selectivo de ultrasonido de cuello y la citología de aspiración con aguja fina) ⁽⁶⁸⁾. Por lo tanto, alrededor del 70-80% de los CPT detectados en la actualidad tienen un excelente pronóstico a largo plazo para quienes se debe evitar el sobretratamiento ⁽⁶⁵⁾.

2.2.1 Clasificación histopatológica del cáncer de tiroides

Entre los CDT, el cáncer de tiroides (CT) papilar (CPT) es el tipo más común y se define como un tumor epitelial maligno con evidencia de diferenciación folicular y una serie de características nucleares específicas ⁽⁶⁹⁾. Según la última clasificación de la OMS ⁽⁷⁰⁾, se puede

subclasificar según las características patológicas como microcarcinoma papilar, variante encapsulada, folicular, esclerotizante difuso, de células altas, de células columnares, cribiforme-morular, de células en hobnail, estroma de tipo fibromatosis/fascitis, sólido/trabecular, oncocítico, de células fusiformes, de células claras y variantes de tipo Warthin. El CT folicular (CTF) se define como un tumor maligno que carece de las características nucleares del CPT⁽⁶⁹⁾. Se establecen tres subtipos principales: 1) CTF mínimamente invasivo (encapsulado y con invasión sólo de la cápsula); (2) CTF angioinvasivo encapsulado; y (3) CFT ampliamente invasivo^(69, 70). En la nueva clasificación de la OMS, los carcinomas de células de Hurthle (CH) o tumores oncocíticos se consideran un grupo aparte⁽⁷⁰⁾. Los carcinomas CH se dividen en subtipos mínimamente invasivos, angioinvasivos encapsulados y ampliamente invasivos, siguiendo los mismos criterios que se aplican a los CFT^(69, 70). El carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (CTPD) es una neoplasia folicular que muestra evidencia limitada de diferenciación de células foliculares, que se encuentra morfológica y conductualmente entre los carcinomas diferenciados (folicular y papilar) y anaplásicos⁽⁷⁰⁾. Los criterios diagnósticos histopatológicos del CTPD se definen en la propuesta del Consenso de Turín: (1) neoplasia maligna de células foliculares tiroideas (presencia de invasión y/o metástasis); (2) patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular; (3) ausencia de las características nucleares convencionales de CPT; (4) al menos una de las siguientes tres características: núcleos contorneados (definidos como pequeños núcleos hipercromáticos redondos con convoluciones de la membrana nuclear), 3 o más de 3 mitosis por 10 campos de gran aumento y necrosis tumoral⁽⁷¹⁾. La invasión vascular, las metástasis en los ganglios linfáticos y la extensión del tumor extratiroideo son muy comunes en el CTPD, y las metástasis a distancia pueden detectarse en la presentación o poco después del diagnóstico inicial^(72, 73).

Tabla 3
Clasificación de la OMS del cáncer de tiroides

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

amp, amplificación; CNA, alteración del número de copia; del, delección; fus, fusión; MI, mínimamente invasivo; NIFTP, neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar; SWI/SNF, switch/sacarosa no fermentable; WI, ampliamente invasivo.

Nota. La presente muestra características morfológicas y moleculares de la clasificación de la OMS del cáncer diferenciado de tiroides. Tomada de Lloyd RV., et al. (2017) ⁽⁷⁰⁾.

Los CTPD suelen ser resistentes al yodo radiactivo y tienen una tasa de supervivencia global a los 5 años del 60-85% ⁽⁷⁴⁾. El CTPD con características oncocíticas predominantes define la variante oncocítica del CTPD, que se caracteriza por un pronóstico aún peor en términos de supervivencia global y específica del tumor ⁽⁷⁵⁾.

Los CDT, CH o CTPD que, durante la progresión del tumor, pierden su capacidad de captar y concentrar yodo radiactivo y, en algunos casos, de producir tiroglobulina (Tg), se definen comúnmente clínicamente como CTdesdiferenciados (CDTDe)⁽⁶⁹⁾. CDTDe no son una entidad histopatológica y, por lo tanto, solo puede diagnosticarse durante el curso de la enfermedad⁽⁶⁹⁾. De hecho, la clasificación actual de la OMS no define con precisión los criterios patológicos de desdiferenciación⁽⁷⁰⁾, aunque los patólogos se refieren a este término cuando observan signos de desdiferenciación en los núcleos, en el patrón de crecimiento, una alta actividad mitótica y necrosis en la lesión recurrente o metastásica de un paciente con diagnóstico primario de CDT^(74, 76, 77). El patrón molecular de los CDT a menudo se caracteriza por mutaciones en las vías MAPK y PI3K, predominantemente mutaciones en

BRAF y RAS en el CPT y mutaciones en RAS y PAX8/PPAR γ en CFT⁽⁷⁸⁾. Durante el proceso de desdiferenciación, los CDT adquieren mutaciones posteriores, y con frecuencia albergan, como el CTPD, múltiples alteraciones genéticas somáticas, incluido el promotor TERT y mutaciones EIF1AX^(79, 80).

2.2.2 Mortalidad y pronóstico del cáncer de tiroides

En términos de mortalidad, la razón de tasas de incidencia (IIR) es de 0,7 y 0,5 casos por 100.000 años-persona para mujeres y hombres, respectivamente (media de 0,6 muertes)⁽⁶⁹⁾. La gran mayoría de los CT tienen un pronóstico excelente, pero entre el 5 y el 10 % de los casos (6 a 7 casos nuevos/año/millón) desarrollarán enfermedad metastásica, principalmente localizada en pulmones y huesos⁽⁶⁹⁾. El pronóstico de estos casos metastásicos sigue siendo favorable siempre que mantengan una respuesta al tratamiento con yodo radiactivo⁽⁶⁹⁾. Desafortunadamente, alrededor del 60-70% de este subconjunto, aún menos del 5% de todos los pacientes con CT, se convertirán en radio yodo refractarios (RAI-R), lo que representa 4-5 casos nuevos/año/millón⁽⁶⁹⁾. Esto tiene un impacto significativo en el pronóstico, con una tasa de supervivencia a 10 años que cae a menos del 20% y una esperanza de vida media de 3 a 5 años una vez que la enfermedad es RAI-R⁽⁸¹⁾.

2.2.3 Factores pronósticos del cáncer de tiroides

2.2.3.1 Edad, estadio y sexo en el momento del diagnóstico

Aunque muchos factores influyen en el resultado de los pacientes con carcinomas papilares y foliculares, la edad del paciente en el momento de la terapia inicial y el estadio del tumor son importantes⁽⁸²⁻⁸⁵⁾. La edad es la variable pronóstica más importante para la mortalidad por cáncer de tiroides⁽⁸²⁾. Sin embargo, el cáncer de tiroides, es más agresivo en los hombres⁽⁸²⁾. El carcinoma de tiroides es más letal en pacientes mayores de 40 años, cada vez más con cada década de vida subsiguiente. La tasa de mortalidad aumenta dramáticamente después de los 60 años⁽⁸²⁾. Sin embargo, la recurrencia tumoral muestra un comportamiento notablemente diferente con respecto a la edad⁽⁸²⁾. Las frecuencias de recurrencia son más altas (40 %) para los menores de 20 años o mayores de 60 años; la recurrencia a otras edades se produce sólo en alrededor del 20% de los pacientes^(82, 86). Esta disparidad entre la mortalidad y la frecuencia de la recurrencia del tumor probablemente explica la mayoría de los desacuerdos entre los médicos sobre el tratamiento óptimo para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides⁽⁸²⁾. Cómo evalúan los médicos la importancia de la recurrencia del tumor (a diferencia de la supervivencia específica del cáncer), explica gran parte del debate en torno a la

influencia de la edad sobre el plan de tratamiento para niños y adultos jóvenes⁽⁸²⁾. Una revisión sistemática incluyó cinco estudios mostraron que el riesgo de agrandamiento del tumor en pacientes con CPT bajo vigilancia activa se asoció negativamente con la edad⁽⁸⁷⁾.

Los niños típicamente presentan una enfermedad más avanzada y tienen más recurrencias del tumor después de la terapia que los adultos, sin embargo, su pronóstico de supervivencia es bueno^(88, 89). Aunque el pronóstico de los niños con carcinoma de tiroides es favorable para la supervivencia a largo plazo (90% a los 20 años), la tasa estandarizada de mortalidad es 8 veces mayor de lo previsto⁽⁹⁰⁾. Algunos médicos creen que la edad joven imparte una influencia tan favorable en la supervivencia que eclipsa el comportamiento esperado de las características del tumor⁽⁸²⁾. Por lo tanto, clasifican la mayoría de los tumores tiroideos como tumores de bajo riesgo que pueden tratarse con lobectomía sola⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Sin embargo, la mayoría de los médicos que tratan la enfermedad creen que el estadio del tumor y sus características histológicas deben ser tan significativo como la edad del paciente para determinar el manejo^(94, 95). El pronóstico es menos favorable en hombres que en mujeres, pero la diferencia es pequeña usualmente^(82, 94). Un estudio encontró que el género era un factor independiente pronóstico para la supervivencia y que el riesgo de muerte por cáncer era aproximadamente el doble en hombres que en mujeres^(82, 83). Debido a este factor de riesgo, los hombres con carcinoma de tiroides, especialmente aquellos que tienen más de 40 años, pueden ser considerados con especial preocupación⁽⁹⁶⁾.

2.2.3.2 Síndromes familiares

El carcinoma no medular familiar representa aproximadamente el 5% de los CPT y, en algunos casos, puede ser clínicamente más agresivo que la forma esporádica^(97,98). Para que se considere que los pacientes tienen carcinoma papilar familiar, la mayoría de los estudios indican que se requiere al menos tres familiares de primer grado para ser diagnosticado de carcinoma papilar familiar, porque el hallazgo de cáncer en un familiar soltero de primer grado puede ser solo un evento fortuito⁽⁸²⁾. El carcinoma papilar microscópico familiar tiende a ser multifocal y bilateral, a menudo con invasión vascular, metástasis en los ganglios linfáticos, altas tasas de recurrencia y metástasis a distancia⁽⁹⁹⁾. Otros síndromes familiares asociados con carcinoma papilar son poliposis adenomatosa familiar⁽¹⁰⁰⁾, Carney complejo (neoplasia múltiple y síndrome de lentiginosis, que afecta glándulas endocrinas)⁽¹⁰¹⁾ y síndrome de Cowden (hamartomas múltiples)⁽¹⁰²⁾. El

pronóstico para los pacientes con todos estos síndromes no es diferente al pronóstico de aquellos con carcinoma papilar de aparición espontánea⁽⁸²⁾.

2.2.3.3 Variables tumorales que afectan el pronóstico

Algunas características tumorales, tienen una profunda influencia en el pronóstico⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Las características más importantes son la histología tumoral, el tamaño del tumor primario, invasión local, necrosis, invasión vascular, estado de mutación BRAF V600E y la presencia de metástasis^(106, 107). Por ejemplo, la invasión vascular (incluso dentro de la glándula tiroides) se asocia con una enfermedad más agresiva y con una mayor incidencia de recurrencia⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾. En pacientes con carcinoma esporádico familiar, una mutación somática del oncogén RET confiere un efecto adverso en el pronóstico⁽¹¹²⁾. Un metanálisis que incluye 13 estudios mostró que la expresión de PD-L1 se asocia con una menor supervivencia libre de enfermedad (DFS) (riesgo relación [HR], 3,37; IC del 95 %, 2,54–4,48; $p < 0,00001$) y supervivencia global (SG) (CRI, 2,52; IC 95 %, 1,20–5,32; $P = 0,01$) en pacientes con cáncer de tiroides⁽¹¹³⁾. Otro metanálisis que incluye 15 estudios también mostró una asociación entre la expresión de PD-L1 y una DFS más baja (HR, 1,90; IC del 95 %, 1,33–2,70; $P < 0,001$), pero la SG no se asoció significativamente con la expresión de PD-L1⁽¹¹⁴⁾. Los análisis de subgrupos mostraron que la asociación entre la expresión de PD-L1 y DFS fue significativa para el carcinoma papilar (HR, 2,18; IC del 95 %, 1,08–4,39), pero no para pobremente diferenciado o anaplásico carcinoma de tiroides (CRI, 1,63; IC 95 %, 0,62–4,32)⁽⁸²⁾.

2.2.3.3 Histología

Aunque las tasas de supervivencia con carcinoma papilar típico son bastante buenas, las tasas de mortalidad específicas por cáncer varían considerablemente con ciertas características histológicas de subconjuntos de tumores⁽¹¹⁵⁾. Una cápsula tumoral bien definida, que se encuentra en el 10% de los CPT, es un indicador de pronóstico particularmente favorable. Un peor pronóstico se asocia con la transformación a tumor anaplásico; variante papilar de células altas, que tienen una mortalidad a 10 años de hasta el 25%; variante del carcinoma papilar columnar (un tumor de rápido crecimiento con una alta mortalidad/velocidad); carcinoma papilar variante hobnail, que se asocia con mayores tasas de metástasis locales y distantes; y la variante esclerosante difuso, que infiltran toda la glándula⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

La neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP), anteriormente conocida como variante folicular encapsulada no invasiva del carcinoma papilar de tiroides (EFVPTC), se caracteriza por supratrón de crecimiento,

encapsulación o demarcación clara del tumor detejido adyacente sin invasión y características nucleares de papilarcinoma^(119, 120). Los tumores NIFTP tienen un bajo riesgo de resultados adversos y, por lo tanto, requieren un tratamiento menos agresivo⁽¹²⁰⁻¹²⁴⁾. NIFTP fue reclasificado en 2016 para prevenir el sobretratamiento de este tipo de tumor indolente, así como las consecuencias psicológicas del diagnóstico de cáncer en el paciente^(119, 120). Una revisión sistemática que incluye 29 estudios mostró que la prevalencia agrupada de las tasas de NIFTP dentro de EFVPTC y PTC fueron del 43,5 % (IC del 95 %, 33,5 %–54,0 %) y 4,4 % (IC 95 %, 2,0 %–9,0 %), respectivamente, según los criterios de diagnóstico revisados de 2016⁽¹²⁵⁾. Protocolo para el examen de especímenes de pacientes con Carcinomas de la Glándula Tiroides (CAP), actualizó sus protocolos con NIFTP en la versión de junio de 2017⁽¹²⁶⁾.

Si bien las pruebas de diagnóstico molecular pueden ser útiles para diagnosticar NIFTP en el futuro, las pruebas actualmente disponibles no fueron validadas usando muestra de NIFTP⁽⁸²⁾. Los estudios han demostrado que las muestras NIFTP con frecuencia llevan mutaciones/alteraciones características que incluyen RAS, PAX8/PPAR γ y/o BRAF (con la excepción de las mutaciones agresivas BRAF V600), diferenciándolos de los subtipos papilares que presentan con mayor frecuencia alteraciones BRAF V600E y RET/PTC^(127, 128-130). Sin embargo, múltiples estudios han investigado el rendimiento del diagnóstico molecular para este subtipo, informado que la mayoría de los nódulos tiroideos diagnosticados histológicamente como NIFTP son clasificados como "sospechosos" por clasificación de expresión génica (GEC), lo que posiblemente conduzca a acciones más agresivas de tratamiento quirúrgico del necesario^(131, 132). Por lo tanto, las pruebas diagnósticas moleculares de muestras NIFTP deben de ser validadas, para garantizar que las pruebas los clasifiquen con precisión⁽⁸²⁾.

El carcinoma folicular de tiroides (CFT) es típicamente un tumor solitario encapsulado que puede ser más agresivo que el carcinoma papilar⁽⁸²⁾. Suele tener un patrón histológico microfolicular⁽⁸²⁾. Se identifica como cáncer por la invasión por las células foliculares de la cápsula tumoral y/o vasos sanguíneos⁽⁸²⁾. Este último tiene peor pronóstico que la penetración capsular sola⁽¹³³⁾. Muchos CFT son tumores mínimamente invasivos, que exhiben solo leve penetración capsular sin invasión vascular, se parecen mucho a los adenomas foliculares y es menos probable que produzcan metástasis a distancia o que causen la muerte⁽¹³⁴⁾. La biopsia con aspiración de aguja fina (FNA) o estudio de sección congelada no puede diferenciar un carcinoma folicular de tiroides mínimamente invasivo de un adenoma folicular^(135, 136). Por

lo tanto, el tumor a menudo se denomina simplemente “neoplasia folicular” por el citopatólogo⁽¹³⁷⁾. El diagnóstico de CFT se asigna solo después del análisis permanente de las secciones histológicas, obtenidas de lobectomía diagnóstica o tiroidectomía, que muestren la invasión de la cápsula tumoral por células foliculares⁽⁸²⁾.

Los CFT altamente invasivos son mucho menos comunes; en algunas veces se reconocen en la cirugía por su invasión de tejido periférico e invasión extensa de los vasos sanguíneos⁽⁸²⁾. Hasta el 80% de estos cánceres hacen metástasis, causando la muerte en alrededor del 20% de los pacientes, a menudo dentro de los pocos años del diagnóstico⁽¹³⁸⁾. El mal pronóstico está estrechamente relacionado con la edad al momento del diagnóstico, estadio tumoral avanzado y tamaño tumoral más grande⁽⁸²⁾. Las tasas de mortalidad de los carcinomas de tiroides papilar y folicular son similares en pacientes de edad y estadio de la enfermedad comparables⁽⁸²⁾. Los pacientes con cualquier variedad de cáncer tiroideo tienen un pronóstico excelente si los tumores están confinados a la tiroides, son pequeños y mínimamente invasivos⁽⁸²⁾. Sin embargo, los pacientes con carcinoma papilar o folicular tiroideo, tienen resultados mucho menos favorables si la enfermedad es altamente invasiva o desarrollan metástasis a distancia^(82,139).

Cuando las células de Hürthle (oncocíticas) constituyen la mayor parte (o la totalidad) de la masa de un tumor maligno, la enfermedad a menudo se clasifica como carcinoma de células de Hürthle⁽⁸²⁾. Previamente considerado una variante del carcinoma folicular de tiroides, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), reclasificaron el carcinoma de células de Hürthle como una entidad separada en el 2017^(70, 140). Los estudios moleculares sugieren que este tumor puede ser más similar al carcinoma de tiroides papilar que al folicular^(141,142), y el genotipado reveló que el número mutacional, transcripcional y de copias de los perfiles de los carcinomas de células de Hürthle eran distintos de los carcinomas papilares y foliculares, categorizándolo mejor como una clase única de malignidad tiroidea⁽¹⁴³⁾. Los tumores de células de Hürthle benignos y malignos por lo general no pueden ser discriminados por FNA o examen de sección congelada, aunque en los tumores grandes (> 4cm) es más probable que los tumores sean malignos que los más pequeños⁽¹⁴⁴⁾. Similar al carcinoma folicular de tiroides, el diagnóstico de carcinoma de células de Hürthle es sólo asignado después del análisis de las secciones histológicas permanentes, obtenidas de lobectomía o tiroidectomía diagnóstica, donde se muestra la cápsula tumoral invadida por células de Hürthle⁽⁸²⁾.

Los carcinomas de células de Hürthle pueden ser agresivos, especialmente cuando muestran invasión vascular, tumores grandes, y se presentan en pacientes mayores^(145,146). En dos grandes series, las metástasis pulmonares ocurrieron en el 25% y 35% de los pacientes con carcinoma de células Hürthle, aproximadamente el doble de la frecuencia de metástasis del carcinoma folicular de tiroides⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾. A diferencia de los carcinomas papilares o foliculares, el yodo¹³¹ puede no ser efectivo en pacientes con carcinoma de células de Hürthle, porque menos carcinomas de células de Hürthle concentran yodo¹³¹⁽⁸²⁾. En una serie de 100 pacientes con metástasis a distancia, la captación de metástasis pulmonares de yodo¹³¹ se observaron en más del 50% de los carcinomas foliculares (64%) y carcinomas papilares (60%), pero solo en el 36% de los carcinomas de células de Hürthle⁽¹⁴⁷⁾. En el informe de la Base de datos nacional del cáncer, las tasas de supervivencia relativas a 10 años fueron 85% para carcinomas foliculares y 76% para carcinomas de células de Hürthle⁽¹⁵⁰⁾.

2.2.3.4 Tamaño del tumor primario

En el CPT de menos de 1 cm, denominados "incidentalomas" o "microcarcinomas", por lo general se encuentran incidentalmente después de la cirugía por afecciones benignas de la tiroides⁽⁸²⁾. Sus tasas de mortalidad específicas por cáncer son cercanas a cero⁽¹⁵¹⁾. El riesgo de la recurrencia en microcarcinomas papilares varía de 1% a 2% en unifocal microcarcinomas papilares unifocal, y del 4% al 6% en microcarcinomas papilar multifocal^(152,153). Sin embargo, otros CPT pequeños, se vuelven clínicamente evidentes. Por ejemplo, alrededor del 20% de los microcarcinomas son tumores multifocales que comúnmente metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales⁽⁸²⁾. Algunos investigadores informan una tasa del 60% de metástasis ganglionares de microcarcinomas multifocales⁽¹⁵⁴⁾, que puede ser la característica de presentación y también puede estar asociado con metástasis a distancia⁽¹⁵⁰⁾. De lo contrario, los carcinomas papilares o foliculares pequeñas (<1,5 cm) confinados a la tiroides, casi nunca causan metástasis a distancia⁽⁸²⁾. Además, las tasas de recurrencia después de 30 años son un tercio de los asociados con tumores más grandes⁽⁸²⁾; la mortalidad específica por cáncer a 30 años es del 0,4% en comparación con el 7% ($P < 0,001$) para tumores de 1,5 cm o más grandes⁽⁸²⁾. De hecho, el pronóstico de los carcinomas de tiroides papilar y folicular es progresivamente más empobrecedor, a medida que los tumores aumentan de tamaño⁽¹⁵⁵⁾. Hay una relación lineal entre el tamaño del tumor y la recurrencia o la mortalidad específica por cáncer tanto para el carcinoma papilar como folicular⁽⁸²⁾.

2.2.3.5 Invasión tumoral local

Hasta el 10% de los carcinomas tiroideos diferenciados invaden a través del borde exterior de la glándula y crecen directamente en los tejidos circundantes, aumentando tanto de morbilidad como de mortalidad⁽⁸²⁾. La invasión local puede ser microscópica o extensa; puede ocurrir con carcinomas tanto papilares como foliculares^(82,156). Las tasas de recurrencia son dos veces más altas con tumores localmente invasivos, y como hasta el 33% de los pacientes con tales tumores mueren en la primera década de su diagnóstico^(82,157).

2.2.3.6 Metástasis de ganglios linfáticos

En una revisión, se encontraron metástasis ganglionares en el 36% de 8029 adultos portadores de CPT, en el 17% de 1540 pacientes con CFT, y en hasta el 80% de los niños con CPT⁽¹³⁸⁾. El agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales puede ser el único signo de carcinoma de tiroides⁽⁸²⁾. En estos pacientes, las metástasis ganglionares múltiples generalmente se encuentran durante la cirugía⁽¹⁵⁸⁾. La importancia pronóstica de las metástasis en los ganglios linfáticos regionales es controvertida⁽¹⁵⁹⁾. Sin embargo, un análisis de más de 9900 pacientes en la base de datos SEER, encontró una diferencia significativa en la supervivencia a los 14 años para aquellos con y sin metástasis en los ganglios linfáticos (79% frente a 82%, respectivamente)⁽¹⁶⁰⁾.

Los pacientes mayores (>45 años) con carcinoma papilar y coexistencia de metástasis en los ganglios linfáticos también disminuye la supervivencia⁽¹⁶¹⁾. Una revisión de 2012 de Randolph et al enfatizaron la correlación entre el tamaño y el número de ganglios linfáticos metastásicos y el riesgo de recurrencia⁽¹⁶²⁾. La identificación de menos de 5 de ganglios linfáticos sub-centimétricos metastásicos se asoció con un bajo riesgo de recurrencia⁽⁸²⁾. Por el contrario, las tasas de recurrencia de la enfermedad estructural de más del 20% al 30% se observaron en metástasis de ganglios linfáticos de gran volumen (>3cm, o >5-10 ganglios linfáticos afectados)⁽⁸²⁾.

2.2.3.7 Metástasis a distancia

Las metástasis a distancia son la principal causa de muerte por enfermedad por CPT y CFT^(163, 164). Alrededor del 50% de estas metástasis están presentes en el momento del diagnóstico⁽¹³⁸⁾. Las metástasis a distancia ocurren aún más a menudo en pacientes con carcinoma de células de Hürthle (35%) y en aquellos pacientes que son mayores de 40 años en el momento del diagnóstico^(147,148). Entre los pacientes con rastreo diagnóstico de cuerpo entero con yodo-123 en 13 estudios, los sitios de metástasis a distancia informados fueron pulmón (49%), hueso (25%), tanto pulmonar como óseo (15%), y el sistema nervioso central

(SNC) u otros tejidos blandos (10%)⁽⁸²⁾. Los principales predictores de resultados desfavorables, para los pacientes con metástasis a distancia son la edad del paciente, el sitio de la metástasis a distancia y si las metástasis concentran yodo 131^(147, 148, 165, 166).

Aunque algunos pacientes, especialmente los más jóvenes, con metástasis a distancia sobrevive durante décadas, alrededor del 50% muere dentro de los 5 años, independientemente de la histología tumoral⁽¹³⁸⁾. Sin embargo, algunas metástasis pulmonares son compatibles con supervivencia a largo plazo⁽¹⁶⁷⁾. Por ejemplo, un estudio encontró que cuando las metástasis estaban confinadas al pulmón, más del 50% de los pacientes permanecieron vivos y libres de enfermedad a los 10 años, mientras que ningún paciente con metástasis óseas sobrevivieron ese tiempo⁽¹⁶⁸⁾. Las tasas de supervivencia son más altas en pacientes jóvenes con metástasis pulmonares difusas vistas solo en imágenes con yodo 131 y no en la radiografía^(166, 168, 169). El pronóstico es peor con metástasis pulmonares grandes que no concentran yodo 131^(147, 148, 182).

2.2.3.8 Estadificación tumoral

Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) para el manejo del carcinoma de tiroides no utilizan el estadiaje de la clasificación TNM (tumor, nódulo, metástasis) como el principal determinante⁽⁸²⁾. En cambio, muchas características del tumor y del paciente juegan un papel importante en las pautas de la NCCN⁽⁸²⁾. Muchos especialistas en cáncer de tiroides también siguen este paradigma. Cuando se trata el carcinoma diferenciado de tiroides, muchos médicos ponen más énfasis en la morbilidad potencial que en mortalidad⁽⁸²⁾.

Las pautas actuales de la estadificación del AJCC de la octava edición (ver tabla 4) para el carcinoma de tiroides pueden ser útiles para el pronóstico⁽¹⁷⁰⁾. Muchos estudios se han basado en la puesta en escena de la AJCC-TNM de ediciones anteriores, como la 5^a edición⁽¹⁷¹⁾ y no las ediciones 6^a, 7^a u 8^{va}^(170, 172, 173). Un estudio del 2017, que incluyó 1613 pacientes con CDT resecaado, mostró que la octava edición puede ser superior a la séptima edición para predecir la supervivencia específica de la enfermedad, ya que menos pacientes se clasificaron en estadios III y IV bajo la puesta en escena de la 8^a edición⁽¹⁷⁴⁾.

Tabla 4

Octava clasificación AJCC/TNM del cáncer de tiroides

	<i>Distant metastasis</i>	<i>Gross ETE present?</i>	<i>Structures involved with gross ETE</i>	<i>T category</i>	<i>N category</i>	<i>Stage</i>	
<55 years	No	Yes or no	Any or none	Any	Any	I	
	Yes	Yes or no	Any or none	Any	Any	II	
≥55 years	No	No	None	≤4 cm (T1-2)	N0/Nx	I	
					>4 cm (T3a)	N1a/N1b	II
						N0/Nx/N1a/N1b	II
		Yes	Only strap muscle (T3b)	Any	Any	II	
			Subcutaneous, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve (T4a)	Any	Any	III	
			Prevertebral fascia, encasing major vessels (T4b)	Any	Any	IVA	
	Yes	Yes or no	Any or none	Any	Any	IVB	

Nota: Esta tabla muestra la 8va clasificación AJCC/TNM del cáncer de tiroides en base a la edad, metástasis a distancia, extensión extratiroidea, estructuras comprometidas por la extensión extratiroidea y el TNM. Tomada de Tuttle R. M, Haugen B, Perrier ND. (2017) ⁽¹⁷³⁾.

2.2.3.9 Valor pronóstico de la tiroglobulina en pacientes posoperados de CDT

Las directrices de la Asociación Americana de Tiroides Thyroid (ATA) del 2015, proponen la medición de la tiroglobulina (Tg) como una forma válida de monitorear dinámicamente el pronóstico del CDT ⁽¹⁷⁵⁾. Se recomendó que una Tg estimulada (sTg) de <0,2 ng/ml o 0,1 ng/ml se usó como punto de corte para evaluar la recurrencia del CDT (34). En los últimos años, una serie de estudios verificaron el papel de la evaluación pronóstica de Tg ⁽¹⁷⁵⁾.

Durante et al. (35) encontraron que el nivel sérico de Tg de la mayoría de los pacientes sometidos a ablación con yodo 131 (RAI) se redujo a un nivel indetectable durante 5 a 7 años después de la tiroidectomía, lo que significa que una vez que el nivel sérico de Tg subió, podría presagiar un mal pronóstico del CDT ⁽¹⁷⁵⁾. Además de la Tg sérica, también hay otros tipos de Tg utilizados en el seguimiento de CDT, tal como se muestra en la tabla 5 ⁽¹⁷⁵⁾.

Tabla 5
Formas de evaluación de la tiroglobulina en el seguimiento de la diferenciación
cáncer de tiroides

Evaluation forms	Definition
Tg measurement with fine-needle aspiration (FNA-Tg)	Tg concentrations of washout fluid from FNA
Stimulated-Tg (sTg)	Serum Tg levels after adopting recombinant human TSH (rhTSH) or thyroid hormone withdrawal
Unstimulated Tg (uTg)	Serum Tg levels without TSH stimulation
High-sensitive Tg (hsTg)	Function sensitivity of 0.1–0.2 µg/L
Tg doubling time (Tg-DT)	The time of twice Tg concentration

Nota. La presente muestra las diferentes mediciones de los valores de Tg sérica utilizadas en el seguimiento del CDT. Tomada de Li S., et al. (2022) ⁽¹⁷⁵⁾.

La Tg sérica estimulada por TSH humana recombinante (rhTSH) o por la abstinencia de la ingesta hormonal tiroidea se usó inicialmente para la evaluación pronóstica ⁽¹⁷⁵⁾. La ATA recomendó enfáticamente que los pacientes de alto riesgo deben someterse a una prueba de Tg sérica cada 6 a 12 meses ⁽¹⁷⁵⁾. Un estudio informó que sTg < 1 ng/ml en pacientes con CPT de alto riesgo indica un buen pronóstico ⁽¹⁷⁸⁾. Jayasekara et al. ⁽¹⁷⁹⁾ ha sugerido que la medición de sTg durante el período postoperatorio temprano podría cuantificar con precisión el riesgo de recurrencia del CDT ⁽¹⁷⁵⁾. Un estudio retrospectivo midió el nivel de Tg estimulada por rhTSH nuevamente después de un nivel indetectable de Tg llegando a la conclusión que el nivel inicial bajo o negativo de Tg estimulado por rhTSH fue un buen indicador de progresión lenta de la enfermedad y el segundo nivel de Tg estimulado por rhTSH negativo sugería un efecto tranquilizador ⁽¹⁷⁵⁾. En estas circunstancias, el seguimiento postoperatorio podría ser realizado por una Tg no estimulada cada pocos años ⁽¹⁸⁰⁾. Otro estudio retrospectivo midió la Tg sérica después del retiro de tiroxina durante 4 semanas (retiro de LT4) para evaluar el pronóstico de recurrencia después de la reoperación, sugiriendo que los pacientes que recrudescen deben ser medidos rutinariamente para Tg después del retiro de LT4, particularmente cuando era > 10 ng/ml. después del retiro de LT4 fue un excelente indicador para la recurrencia después de la reoperación ⁽¹⁸¹⁾. El último estudio encontró que la medición de Tg de alta sensibilidad (hsTg) podría simplificar enormemente el manejo postoperatorio del CDT evitando la estimulación ^(182,183). Malandrino et al. ⁽¹⁸⁴⁾ confirmaron que hsTg podía identificar progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes ⁽¹⁸⁴⁾. Cuando el nivel de hsTg fue ≥ 1 mg/L o aumentó con el tiempo, en pacientes con anticuerpos anti Tiroglobulina (TgAb) negativos, se recomendó realizar una ecografía de cuello ⁽¹⁷⁵⁾.

Cuando se utiliza la Tg sérica como indicador para evaluar la presencia de tejido tiroideo, algunos factores influyen en su precisión, como la concentración de TSH y la existencia de TgAb⁽¹⁸⁵⁾. Algunos investigadores consideran el cambio de Tg sérica con el tiempo después de la tiroidectomía, especialmente el tiempo de duplicación de Tg (DT)^(175, 186). El análisis multivariante indicó que Tg-DT no solo era un factor pronóstico independiente de supervivencia, metástasis a distancia, y recurrencia local, sino también un predictor más preciso en comparación con otros predictores clásicos, incluidos el Estadio TNM, edad y sexo⁽¹⁸⁷⁾. Rossing et al.⁽¹⁸⁸⁾ evaluaron Tg-DT y otros factores pronósticos con análisis uni y multivariado en la progresión del CDT⁽¹⁷⁵⁾. Encontraron que el riesgo de mortalidad con Tg-DT >14 meses fue dos veces menor que Tg-DT <5 meses⁽¹⁷⁵⁾. El estudio indicó que Tg-DT no era un predictor independiente de supervivencia en la progresión del CDT⁽¹⁷⁵⁾. En resumen, la mayoría de los autores apoyan la importancia de Tg-DT para la evaluación dinámica del riesgo de progresión en pacientes postoperatorios⁽¹⁷⁵⁾.

La Tg positiva posoperatoria está relacionada con la metástasis en ganglios linfáticos (CLN) y metástasis a distancia (MD)⁽¹⁷⁵⁾. Una serie de estudios han demostrado que la prueba de Tg en la biopsia de aspiración con aguja fina (FNA) de los CLN son una forma eficaz de identificar metástasis de CLN después de la tiroidectomía⁽¹⁷⁵⁾. En un estudio de Cunha et al.⁽¹⁸⁹⁾, la sensibilidad de la FNA-Tg fue del 100% en la recurrencia temprana de CLN⁽¹⁸⁹⁾. Incluso si los TgAb estaban presentes, mejoró la precisión del examen citológico⁽¹⁹⁰⁾. Un estudio retrospectivo mostró que la medición de FNA-Tg podría reemplazar el examen citológico CLN⁽¹⁹¹⁾. Pacini et al.⁽¹⁹²⁾ sugirió que la mejora de FNA-Tg en CLN era indicativa de metástasis en CLN por el CDT⁽¹⁹²⁾. El corte de FNA-Tg en CLN no tiene un estándar⁽¹⁷⁵⁾. Borel et al.⁽¹⁹³⁾ comprobaron que los niveles bajos de FNA-Tg de CLN fueron irrelevantes para los niveles séricos de Tg y podría implicar metástasis del CDT⁽¹⁹³⁾. Jeon et al.⁽¹⁹⁴⁾ recomendaron un nivel de FNA-Tg en CLN de 0,9 ng/ml como punto de corte para identificar metástasis en CLN⁽¹⁹⁴⁾. Otro estudio midió el nivel de FNA-Tg en las metástasis pulmonares guiada por tomografía computarizada (TC) y determinó que era un método eficaz y también redujo el número de operaciones invasivas en el mismo tiempo⁽¹⁹⁵⁾. Además de FNA-Tg, la Tg sérica mostró un cierto valor para predecir MD del CDT⁽¹⁹⁶⁾. Demir et al.⁽¹⁹⁷⁾ utilizaron valores séricos de Tg y Tg/TSH asociados con MD encontrando que sus áreas bajo ROC eran 0.990 y 0.991, respectivamente⁽¹⁹⁷⁾. Por lo tanto, Tg/TSH se confirmó como una de los primeros biomarcadores para MD⁽¹⁹⁸⁾. Un estudio posterior demostró que sTg niveles >117,5 ng/ml indicaron MD en el CDT, cuyo valor predictivo negativo fue de

hasta 93,7% (199). Particularmente en niños y adolescentes con CDT, la sTg mostró una mayor precisión en la predicción de MD^(200, 201).

2.2.3.10 Presencia de novo de anticuerpos anti tiroglobulina en pacientes con CDT

En particular, los autoanticuerpos Tg positivos (TgAbs) se detectan en el 15%-30% de los pacientes con CDT, en comparación con menos del 10% de la población general^(202, 203, 204) y pueden interferir con la medición de Tg, lo que lleva a concentraciones de Tg subestimadas o falsamente indetectables en ensayos inmunométricos (IMA)^(205, 206). En tales circunstancias, las mediciones seriadas de TgAbs (es decir, la tendencia de TgAbs) desempeñan un papel útil como marcador tumoral sustituto en el manejo del CDT, tanto en pacientes con o sin tiroiditis linfocítica crónica confirmada histológicamente^(202, 203, 207, 208). De hecho, una reducción constante en los niveles séricos de TgAbs es una indicación de que es probable que el paciente esté libre de la enfermedad^(202, 203). Por el contrario, un aumento constante de los niveles séricos de TgAbs debe generar la sospecha de recurrencia^(202, 203). Niveles séricos de TgAbs sin cambios debe considerarse indeterminado, aunque el riesgo de enfermedad persistente o recurrencia es mayor en estos pacientes que en aquellos con niveles decrecientes de TgAbs^(203, 209, 210).

En consecuencia, las pautas de la American Thyroid Association (ATA) recomiendan que en la evaluación posoperatoria del CDT, la evaluación cuantitativa de TgAbs siempre debe llevarse a cabo con cada medición de Tg⁽²⁰²⁾. En particular, aunque se afirma que la mayoría de los ensayos de TgAbs en el mercado han sido estandarizados contra el estándar 1st International Reference Preparation 65/93, se observa una amplia variabilidad entre ensayos diferentes de TgAbs del mismo laboratorio usando el mismo ensayo cada vez⁽²⁰³⁾. En caso de que se produzca un cambio de ensayos, la medición de TgAb debe realizarse simultáneamente al menos una vez con ambos ensayos en cada paciente individual para establecer un nivel de referencia individual con el nuevo ensayo⁽²⁰³⁾. Sin embargo, hay que decir que en la práctica clínica no siempre es factible establecer un nivel de referencia individual con el nuevo ensayo⁽²¹¹⁾.

Finalmente, aunque hay alguna evidencia de casos en los que una elevación de TgAbs fue el único signo bioquímico de recurrencia, estos casos se refieren principalmente a pacientes que eran TgAbs positivos en el momento del diagnóstico⁽²¹³⁻²¹⁵⁾. Por lo tanto, no existe evidencia sobre la necesidad de pruebas perpetuas de TgAbs en pacientes que nunca fueron positivos para TgAbs⁽²⁰²⁾. En pacientes con TgAbs negativos al inicio, la aparición de novo de TgAbs

se encuentra comúnmente en los primeros meses después de la tiroidectomía, terapia con yodo radioactivo (RAI), citología por aspiración con aguja fina (FNAC) o después de inmunoterapias^(213, 219). En estos escenarios, los TgAbs son por lo general positivos de forma transitoria y desaparecen con el tiempo^(203, 207, 209). En consecuencia, parece apropiado un período de espera mínimo de 6 meses antes de considerar un aumento en los TgAbs para indicar una enfermedad potencialmente progresiva^(203, 207, 209). Por el contrario, la progresión de novo progresiva y sostenida de la aparición de TgAbs se informa en algunos casos clínicos como un signo de enfermedad estructural con niveles de Tg indetectables o bajos concurrentes^(215–219).

2.2.3.11 Dosis de terapia con Yodo 131 en pacientes con CDT

El yodo radiactivo (RAI; ¹³¹I) es una terapia eficaz para los cánceres de tiroides bien diferenciados, como el cáncer de tiroides papilar (CPT), que demuestran captación de yodo⁽²²⁰⁾. Dados los efectos secundarios dependientes de la dosis asociados con la administración de RAI, que van desde la xerostomía y disfunción glandular a malignidad secundaria, los esfuerzos recientes se han centrado en la determinación de la dosis óptima y los intentos de identificar a los pacientes que se beneficiarán de la terapia^(221, 222). Estudios han sugerido que un subgrupo de pacientes de bajo riesgo con la enfermedad localizada y las características histológicas no agresivas tienen ninguna recurrencia o beneficio de supervivencia de la administración posoperatoria de RAI^(223, 224). Además, 2 ensayos aleatorios recientes para pacientes con los tumores de riesgo intermedio sin metástasis tuvieron tasas equivalentes de ablación entre dosis baja (30 mCi) y dosis intermedia (100mCi) de RAI^(225, 226); esta reducción de dosis se refleja en las pautas de la American Thyroid Association (ATA) del 2015. Sin embargo, aunque la RAI tiene un beneficio establecido en la recurrencia y la supervivencia general para pacientes con extensión extratiroidea macroscópica (ETE) y metástasis a distancia, el potencial para la reducción de la dosis de la terapia adyuvante de dosis de tratamiento RAI no ha sido bien dilucidada en este grupo^(223, 227).

La administración de yodo radiactivo para pacientes con CDT de alto riesgo varía según la institución, y no hay consenso internacional en las guías de expertos⁽²²⁰⁾. Las directrices establecidas de la ATA 2015 “generalmente recomiendan dosis de hasta 150 mCi” y que “es incierto si... dosis >150 mCi en esta situación reducirá la recurrencia de la enfermedad estructural para T3 y enfermedad N1”⁽²²⁰⁾. Mientras tanto, las guías de consenso de las

Sociedades Francesas de Medicina Nuclear, Endocrinología, Patología, Biología, Cirugía Endocrina y Cirugía de Cabeza y Cuello en el 2017 recomiendan administración de RAI de alta actividad (es decir, al menos 100 mCi) para pacientes de alto riesgo⁽²²⁰⁾; ambos conjuntos de pautas sugieren la administración repetida para pacientes sin una respuesta tumoral completa⁽²²⁸⁾. Estas recomendaciones reflejan un cuerpo de literatura que indica un beneficio del yodo radiactivo en pacientes con enfermedad avanzada o PTC metastásico, pero aún no ha definido la dosis óptima para el tratamiento^(22, 229).

Pocos estudios han abordado específicamente la dosificación de RAI para pacientes de alto riesgo⁽²²⁰⁾. Un estudio de una base de datos europea que incluyó a 434 pacientes con tumores T3-T4 sin metástasis a distancia encontró que una dosis inicial más alta de RAI (> 81 mCi) resultó en una mayor completa respuesta a la terapia, menor dosis acumulada de RAI y menor recurrencia y mejores tasas de supervivencia general en comparación con RAI < 54 mCi⁽²³⁰⁾. Las dosis superiores a 81 mCi no se consideraron específicamente en este estudio y no hubo beneficios de supervivencia con la dosis más alta encontrada cuando se consideraron los pacientes con metástasis a distancia⁽²²⁰⁾. Una revisión retrospectiva adicional de una sola institución de 181 pacientes con enfermedad N1b también encontraron que dosis de RAI tan altas como 150 a 260 mCi se asociaron con una mejor respuesta inicial a la terapia en pacientes mayores de 45 años⁽²³¹⁾. En un estudio de medicina nuclear en el que se utilizó la dosimetría para garantizar la protección de tejido vulnerable como la médula ósea, dosis tan altas como 1,000 mCi fueron requeridos para la ablación exitosa de metástasis⁽²³²⁾. Estos hallazgos, sugieren que la administración terapéutica de yodo para la enfermedad residual o metastásica puede requerir dosis más altas de RAI⁽²²⁰⁾. Katherine D, et al, en una revisión, concluyó que la dosis de RAI > 150 mCi se asoció con una tasa de recurrencia disminuida en una cohorte de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado con riesgo alto de recurrencia⁽²²⁰⁾, tal como se muestra en la figura 4.

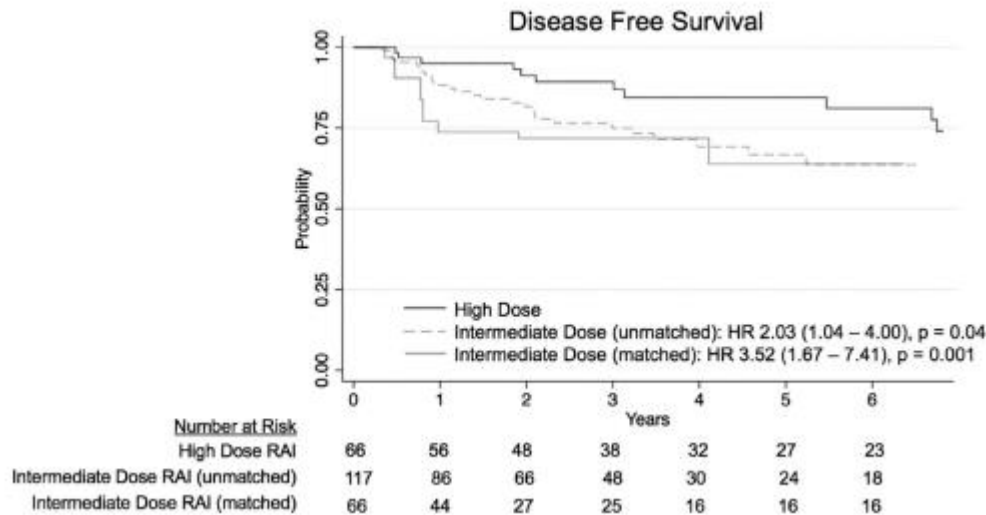


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier. En esta figura se observa la distribución de supervivencia libre de enfermedad en grupos tratados con Iodo 131 a dosis alta, dosis intermedia (no emparejada) y dosis intermedia (igualada). HR: razón de riesgo; RAI, yodo radiactivo. Tomada de Gray KD, et al. (2019) ⁽²²⁰⁾.

2.2.4 Escalas pronósticas del cáncer de tiroides

2.2.4.1 Escala ATA 2009

Debido a que el sistema de estadificación del riesgo de mortalidad de la AJCC/TNM no predice adecuadamente el riesgo de recurrencia en el CDT ⁽²³³⁻²³⁶⁾, la versión del año 2009 de las pautas del cáncer de tiroides de la ATA propuso un sistema de estratificación de riesgo clínico-patológico de tres niveles que clasificaba a los pacientes como con bajo, riesgo intermedio o alto de recurrencia ⁽²³⁷⁾. Los pacientes de bajo riesgo se definieron como pacientes con CDT intratiroideo sin evidencia de extensión extratiroidea, invasión vascular o metástasis ⁽²³⁷⁾. Los pacientes de riesgo intermedio demostraron extensión extratiroidea, invasión vascular o histología tumoral agresiva ⁽²³⁷⁾. Los pacientes de alto riesgo tenían extensión extratiroidea macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o valores de tiroglobulina (Tg) séricos posoperatorios inapropiados (tabla 6) ⁽²³⁵⁾, metástasis microscópica en los ganglios linfáticos cervicales, enfermedad ávida de radioactivo yodo ablación (RAI) en el cuello fuera del lecho tiroideo ⁽²³⁷⁾.

Tabla 6

Escala ATA 2009

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (< 0.2 cm in largest dimension)^a <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or > 5 pathologic N1 with all involved lymph nodes < 3 cm in largest dimension^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a</p>

Nota: La presente tabla nos muestra las categorías de clasificación de riesgo ATA 2009, describiendo los criterios específicos para cada una. Tomada de Tuttle RM., et al. (2010) ⁽²³⁵⁾.

El sistema de estratificación de riesgo de la ATA del 2009 fue algo diferente de los sistemas de estadificación propuestos por una conferencia del Consenso Europeo ⁽²³⁹⁾ y la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) ⁽²⁴⁰⁾, que clasifican a los pacientes en muy bajo riesgo (unifocal, intratiroideo T1aN0M0), bajo riesgo (T1bN0M0, T2N0M0 o multifocal T1N0M0,) o de alto riesgo (cualquier T3 o T4, cualquier N1 o cualquier M1) ⁽²⁴⁰⁾. Las categorías europeas y LATS de muy bajo riesgo y bajo riesgo se clasificarían como ATA de bajo riesgo, mientras que la categoría de ETA de alto riesgo se subdividiría entre ATA de riesgo intermedio (extensión extratiroidea menor, enfermedad N1) y ATA de alto riesgo (extensión extratiroidea, M1, incompleta) ⁽²³⁷⁾.

Los estudios posteriores han validado retrospectivamente el sistema de estadificación del riesgo de recurrencia ATA 2009 mediante el análisis de conjuntos de datos independientes que se originan en tres continentes respectivos, figura 5 ⁽²³⁸⁾.

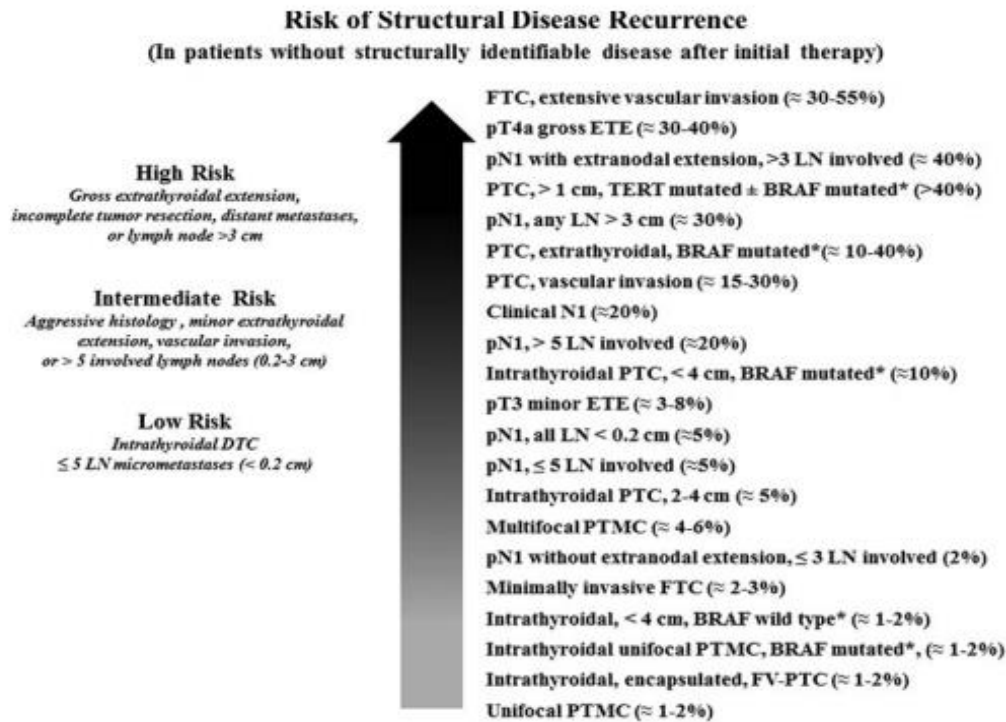


Figura 5. Riesgo de recurrencia del cáncer de tiroides modificado 2015. Se muestra la clasificación del riesgo de recurrencia ATA 2015 en pacientes sin evidencia de enfermedad estructural después de haber recibido el tratamiento inicial. Tomada de Haugen, Bryan R., et al. (2016) ⁽²³⁸⁾.

Estos estudios han informado las estimaciones de pacientes que posteriormente no tenían evidencia de enfermedad (NED) en cada categoría de riesgo ATA después de tiroidectomía total y de la ablación del remanente tiroideo con RAI: (a) riesgo bajo, 78% -91% NED, (b) riesgo intermedio, 52% -64% NED, y (c) alto riesgo, 31% -32% NED ^(235, 241, 242, 243). En estos conjuntos de datos, NED fue definida como una Tg estimulada < 1 ng/ml sin otra evidencia radiológica o clínica de enfermedad. Se necesitan datos de validación recopilados prospectivamente para el sistema de estratificación de riesgo inicial de la ATA ⁽²³⁸⁾.

Tres estudios adicionales, en los que se evaluó retrospectivamente el sistema de clasificación de riesgo ATA, también sugirieron que el modelo de riesgo de recurrencia ATA puede aplicarse en pacientes de riesgo bajo e intermedio en ausencia de ablación del remanente ^(244, 245, 246). Durante un período medio de seguimiento que varió de 5 a 10 años, se identificó la recurrencia de la enfermedad estructural en menos del 1% al 2% de los pacientes de bajo riesgo de ATA y en el 8% de los pacientes de riesgo intermedio de ATA que se sometieron a cirugía de tiroides sin ablación con RAI como tratamiento inicial ^(244, 245, 246). El tipo de enfermedad persistente también varía según la estratificación del riesgo inicial de ATA, con

70% -80% de enfermedad persistente en pacientes con ATA de bajo riesgo, manifestada por niveles anormales de Tg sérica (suprimida o Tg estimulada > 1 ng/ml) sin enfermedad estructuralmente identificable, mientras que solo el 29% -51% de los pacientes de riesgo intermedio ATA y el 19% -21% de los pacientes de alto riesgo ATA se clasifican como con enfermedad persistente solo en base a las anomalías de los datos bioquímicos ^(235, 241, 243).

Con el aumento del nivel de riesgo ATA, aumenta el RR de tener una enfermedad estructural persistente/recurrente ⁽²³⁸⁾. Por tanto, los pacientes de bajo riesgo ATA parecen tener el mayor RR de tiroglobulinemia aislada, que puede tener menos importancia clínica que la persistencia o recurrencia de la enfermedad estructural ⁽²³⁸⁾. Similar a lo que se observó con los sistemas de estadificación diseñados para predecir el riesgo de mortalidad por cáncer de tiroides, el PVE (una medida estadística de qué tan bien un sistema de estadificación puede predecir el resultado de interés) por el riesgo de recurrencia del sistema ATA fue subóptimo, oscilando entre el 19% y el 34% ^(236, 242).

Recientemente, un nuevo sistema matemático de estadificación clínico-patológico de la Universidad de Yonsei arrojó resultados similares con una proporción de varianza explicada PVE del 11,9% en la predicción de la recurrencia de la enfermedad ⁽²⁴⁷⁾.

2.2.4.2 Escala ATA modificada 2015

Si bien el sistema de estratificación de riesgo del 2009 ha demostrado ser una herramienta valiosa para la estratificación de riesgo inicial en CPT, se requieren modificaciones para incorporar mejor nuestra nueva comprensión con respecto a los riesgos asociados con la extensión de la afectación de los ganglios linfáticos, el estado mutacional y las histologías específicas del CFT ⁽²³⁸⁾.

Si bien el sistema de estratificación de riesgo modificado de 2009 continúa clasificando el CPT intratiroideo sin invasión vascular como de bajo riesgo, la categoría se amplió para incluir pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos de pequeño volumen (N0 clínico o ≤ 5 micrometástasis patológicas N1, $< 0,2$ cm en la dimensión más grande), variante folicular encapsulada intratiroidea de CPT, cáncer folicular intratiroideo bien diferenciado con invasión capsular o vascular menor (< 4 vasos afectados), y microcarcinomas papilares intratiroideos que son de tipo BRAF salvaje o BRAF mutados ⁽²³⁸⁾. De manera similar, la categoría de riesgo intermedio modificada del 2009 continúa incluyendo pacientes con invasión microscópica del tumor a los tejidos blandos peritiroideos, invasión vascular, captación fuera del lecho tiroideo en el momento de la ablación del remanente e histologías

agresivas, pero se ha modificado para incluir solo un subconjunto de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos (N1 clínico o > 5 N1 patológico con todos los ganglios linfáticos afectados < 3 cm en la dimensión mayor y microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAF mutado (si se conoce) ⁽²³⁸⁾.

Finalmente, la categoría de alto riesgo continúa incluyendo pacientes con extensión macroscópica extratiroidea, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia y Tg sérica posoperatoria sugestiva de metástasis a distancia, pero se ha ampliado para incluir pacientes con compromiso de ganglios linfáticos de gran volumen (cualquier ganglio linfático metastásico ≥ 3 cm en la dimensión más grande) y CFT con invasión vascular extensa (> 4 focos de invasión vascular o invasión vascular extracapsular) ⁽²³⁸⁾.

2.2.5 Scores pronósticos del cáncer de tiroides

2.2.5.1 El sistema de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)

Este sistema de estadificación se basa en sumar una serie de valores a la edad del paciente (en años): + 12 si el paciente es varón, + 10 si el tumor es pobremente diferenciado, medular o carcinoma folicular, + 45 si es un carcinoma anaplásico, + 10 si hay invasión tumoral en la cápsula tiroidea, + 15 si hay una metástasis a distancia y + 15 si hay metástasis múltiples.

Los pacientes se dividen en diferentes grupos de pronóstico dependiendo de sus puntuaciones: grupo 1, < 50 ; grupo 2, 50–65; grupo 3, 66–83; grupo 4, 84–108; y grupo 5, ≥ 109 ⁽²⁴⁸⁾. Cada grupo tiene un pronóstico de supervivencia calculado a 5 años ⁽²⁴⁹⁾, tal como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7

Sistema pronóstico EORTC para cáncer de tiroides

Score Total	Grupo de riesgo	% de supervivencia observada a los 5 años
< 50	1	95
50-65	2	80
66-83	3	51
84-108	4	33
≥ 109	5	5

Nota: La presente tabla muestra los grupos de riesgo pronósticos basados en puntajes totales con tasas de supervivencia observadas a los 5 años. Tomada de Byar DP., et al. (1979) ⁽²⁴⁹⁾.

2.2.5.2 El sistema AGES (edad, grado tumoral, extensión, tamaño)

Este sistema se obtiene sumando: 0.05 x la edad del paciente si es < de 40 años, + 0.2 x la medida del diámetro del tumor primario en cm, + 1 si está en un grado histológico tumoral 2, + 3 si es un tumor de grado 3 o 4, + 1 si hay invasión extratiroidea y + 3 si hay metástasis a distancia.

Los grupos de riesgo se establecen utilizando las siguientes puntuaciones: grupo 1, $\leq 3,99$; grupo 2, 4-4,99; grupo 3, 5-5,99; y grupo 4, ≥ 6 ⁽²⁴⁸⁾. Cada grupo tiene un pronóstico de sobrevida calculado a 20 años ⁽²⁵⁹⁾, tal como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8
Sistema pronóstico AGES para cáncer de tiroides

Score Total	Grupo de riesgo	% de sobrevida observada a los 20 años
$\leq 3,99$	1	99%
4-4,99	2	80%
5-5,99	3	67%
≥ 6	4	13%

Nota: La presente tabla muestra los grupos de riesgo pronósticos basados en puntajes totales con tasas de supervivencia observadas a los 20 años. Tomada de Hay ID., et al. (1987) ⁽²⁵⁰⁾.

2.2.5.3 El sistema AMES (edad, metástasis distantes, extensión, tamaño)

Se divide en dos grupos: bajo riesgo (i) mujeres < 51 años y hombres < 41 años sin metástasis a distancia y (ii) pacientes ancianos con tumores < 5 cm sin extensión extratiroidea del carcinoma papilar o afectación capsular menor en el cáncer folicular; y alto riesgo (i) pacientes con metástasis a distancia y (ii) mujeres ≥ 51 años y varones ≥ 41 años con tumores ≥ 5 cm o extensión extratiroidea si se trata de carcinoma papilar e invasión capsular mayor si se trata de carcinoma folicular ⁽²⁴⁸⁾.

Cada grupo tiene un pronóstico de sobrevida calculado a 20 años ⁽²⁵¹⁾, tal como se muestra en la tabla 9:

Tabla 9
Sistema pronóstico AMES para cáncer de tiroides

Score Total	% de sobrevida observada a los 20 años
Bajo riesgo	99%
Alto riesgo	61%

Nota: La presente tabla muestra los grupos de riesgo pronósticos basados en puntajes totales con tasas de supervivencia observadas a los 20 años. Tomada de Sanders LE., et al. (1998) ⁽²⁵¹⁾.

2.2.5.4 El sistema MACIS (Metástasis, Edad, Completitud de la resección, Invasión, Tamaño)

Se obtiene sumando 3,1 si el paciente tiene < 39 años o $0,08 \times$ la edad si el paciente tiene > 40 años, $+ 0,3 \times$ el tamaño del tumor en centímetros, $+ 1$ si no es completamente resecable, $+ 1$ si es localmente invasivo y $+ 3$ si tiene metástasis a distancia. Los pacientes se dividen en cuatro grupos: grupo 1, < 6 ; grupo 2, $6-6,99$; grupo 3, $7-7,99$ y grupo 4, ≥ 8 ⁽²⁵²⁾.

Cada grupo tiene un pronóstico de sobrevida calculado a 20 años ⁽²⁵²⁾, tal como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10

Sistema pronóstico AMES para cáncer de tiroides

Score Total	Grupo de riesgo	% de sobrevida observada a los 20 años
< 6	1	99%
$6-6.99$	2	89%
$7-7.99$	3	56%
≥ 8	4	24%

Nota: La presente tabla muestra los grupos de riesgo pronósticos basados en puntajes totales con tasas de supervivencia observadas a los 20 años. Tomada de Hay ID., et al. (1993) ⁽²⁵²⁾.

2.2.5.5 Comparación de la eficacia de los scores pronósticos

Rios et al, en su trabajo, Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma?, cuyo objetivo fue el de analizar el valor de los sistemas de pronóstico

existentes para evaluar el carcinoma folicular y determinar si alguno de ellos tiene un mejor efecto predictivo, encontró que los scores MACIS y TNM son buenos sistemas pronósticos para evaluar el carcinoma folicular de tiroides, aunque el de mayor valor pronóstico fue el sistema EORTC ⁽²⁴⁸⁾.

Teo KW et al, en su publicación, Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer, cuyo propósito fue establecer la precisión de los diversos sistemas de puntuación para determinar la supervivencia general y libre de enfermedad de los pacientes con FTC en Singapur, determinó que el score MACIS es el mejor sistema de puntuación de pronóstico disponible actualmente para CFT y es superior a otros sistemas de puntuación en términos de gestión de orientación ⁽²⁵³⁾.

2.2.6 Nomogramas pronósticos del CDT

Pathak et al ⁽²⁰²⁾ han construido nomogramas de pronóstico para predecir los riesgos individualizados de tanto la muerte como la recurrencia por cáncer de tiroides a los 10 años, tal como figura en la tabla 13 ⁽²⁵⁴⁾. Se han publicado nomogramas similares para varios otros tumores y se puede modificar en una herramienta basada en la web de fácil acceso, que pueden utilizar tanto los pacientes como los médicos ⁽²⁵⁴⁾, por ejemplo, consulte las herramientas de predicción basadas en la web para cáncer de próstata ⁽²⁵⁶⁾. Un nomograma publicado anteriormente basado en la base de datos SEER evaluó solo el riesgo de morir por cáncer de tiroides a los 5 años ⁽²⁵⁷⁾.

Una de las principales fortalezas de los datos de Pathak et al ⁽²⁵⁵⁾ es el uso de una cohorte de pacientes basada en la población, Cancer Care Manitoba, que es el único centro de cáncer para una población de 1,2 millones. Su nomograma se basa en un seguimiento de 10 años de 2306 pacientes consecutivos con cáncer de tiroides, con solo el 2,1% perdido durante el seguimiento ⁽²⁵⁴⁾. Pacientes evaluados para recaída fueron aquellos que no tenían evidencia de enfermedad residual después de la terapia inicial ⁽²⁵⁴⁾. Sin embargo, el seguimiento de 10 años, como se discutió anteriormente ⁽²⁵⁴⁾, es una limitación importante de sus datos, porque las muertes y las recurrencias no son infrecuentes después de 10 años ⁽²⁵⁴⁾. En la cohorte de Manitoba, solo el 76% de las muertes y el 92% de las recurrencias se observaron dentro de los 10 años, como se muestra en las tablas 11 y 12 ^(254, 255).

De acuerdo con estudios anteriores, observaron una correlación de los ganglios linfáticos cervicales con la recurrencia, pero no con la mortalidad ⁽²⁵⁴⁾. Sorprendentemente, tanto la extensión de la cirugía como el uso de yodo radiactivo parecían importantes para predecir la

recaída. Sin embargo, solo el 55% de su cohorte tuvo una tiroidectomía total, por lo que es posible que los datos de recurrencia no son aplicables a otros centros cuyos protocolos de tratamiento pueden diferir ⁽²⁵⁴⁾.

Los parámetros significativos utilizados en su nomograma para detectar la recurrencia. se limitaron a edad, sexo, histología, metástasis a distancia, metástasis ganglionares y estadio tumoral (según lo definido por TNM, es decir, T1 – T4) ⁽²⁵⁴⁾. Pathak et al ⁽²⁵⁵⁾ incluyeron la histología en sus nomogramas, pero el 76% de su cohorte tenía CPT, por lo que los datos utilizados para predecir el resultado para foliculares y el cáncer medular fue limitado (figuras 6 y 7) ⁽²⁵⁵⁾.

Los nomogramas distintos son necesarios para diferentes histologías de cáncer de tiroides, porque puede haber parámetros de pronóstico únicos relacionados con la histología, por ejemplo, el lugar de la mutación en el gen RET en pacientes con cáncer medular familiar ⁽²⁵⁸⁾.

Tabla 11

Tasa de letalidad de casos y supervivencia específica de la enfermedad (DSS) por tipos histológicos de cánceres de tiroides (CT)

Histological Type	Case Fatality Rate, %	10-y DSS (95% CI)	10-y RFS (95% CI)
Papillary (n = 1763)	3.6	96.8 (95.7–97.7)	87.7 (85.9–89.4)
Follicular (n = 268)	9.0	91.5 (87.0–94.5)	87.3 (82.4–91.0)
Hürthle cell (n = 85)	17.6	81.4 (69.7–89.0)	69.8 (57.9–79.0)
Medullary (n = 79)	26.6	77.6 (65.4–85.9)	27.3 (6.5–53.9)
Poorly differentiated (n = 39)	31.2	74.1 (28.9–93.0)	52.0 (38.5–63.9)
Anaplastic (n = 72)	83.3	7.3 (2.4–15.9)	1.4 (0.1–6.7)

Nota: Esta tabla nos muestra la tasa de casos fatales y de supervivencia por subtipo histopatológico de cáncer de tiroides a los 10 años de seguimiento. Tomada de Pathak K. A., et al. (2013). ⁽²⁵⁵⁾

Tabla 12

Factores pronósticos que influyen en la incidencia acumulada de muerte por CT

Prognostic Factors	Subhazard Ratio	95% CI	P Value
Age (10-y increments)	1.67	1.47–1.91	.001
Sex (male vs female)	2.195	1.49–3.24	.001
Histology			
Histology(medullary vs papillary)	4.219	2.40–7.42	.001
Histology (Follicular vs papillary)	1.122	0.67–1.89	.664
Distant metastasis	8.462	4.86–14.75	.001
T stage			
T4 vs T1	3.439	1.73–6.83	.001
T3 vs T1	2.580	1.30–5.04	.007
T2 vs T1	1.519	0.74–3.13	.257
Posttreatment residual disease	2.412	1.40–4.15	.001
Regional lymph node involvement	2.212	0.97–5.03	.063
Extent of thyroidectomy (total vs hemi)	1.521	0.86–1.41	.151

Nota: La tabla describe los sub hazard ratio de los distintos factores pronósticos que influyen en la incidencia de muerte del cáncer de tiroides en una cohorte con “n 2226”. Tomada de Pathak K. A., et al. (2013).⁽²⁵⁵⁾

Tabla 13

Factores de pronóstico que influyen en la incidencia acumulada de recaída del CT

Prognostic Factors	Subhazard Ratio	95% CI	P Value
Age ^a	0.952	0.92–0.98	.002
Age ^a	1.118	0.99–1.25	.053
Age ^a	0.788	0.55–1.13	.195
Sex (Male vs Female)	1.607	1.16–2.22	.004
Histology			
Medullary vs papillary	2.371	1.39–4.05	.002
Hürthle/poorly differentiated vs papillary	2.651	1.51–4.64	.001
Follicular vs papillary	0.768	0.43–1.37	.370
Distant metastasis	11.593	5.00–26.90	.001
Regional lymph node involvement	2.414	1.68–3.47	.001
T stage			
T4 vs T1	2.728	1.52–4.89	.001
T3 vs T1	2.372	1.62–3.47	.001
T2 vs T1	1.189	0.77–1.83	.432
Extent of thyroidectomy (hemi vs total)	0.803	0.56–1.12	.221

^a Nonmonotonic relationship of age with relapse of thyroid cancer.

Nota: La tabla describe los sub hazard ratio de los distintos factores pronósticos que influyen en la incidencia de recaída del cáncer de tiroides en una cohorte con “n 2226”. Tomada de Pathak K. A., et al. (2013).⁽²⁵⁵⁾

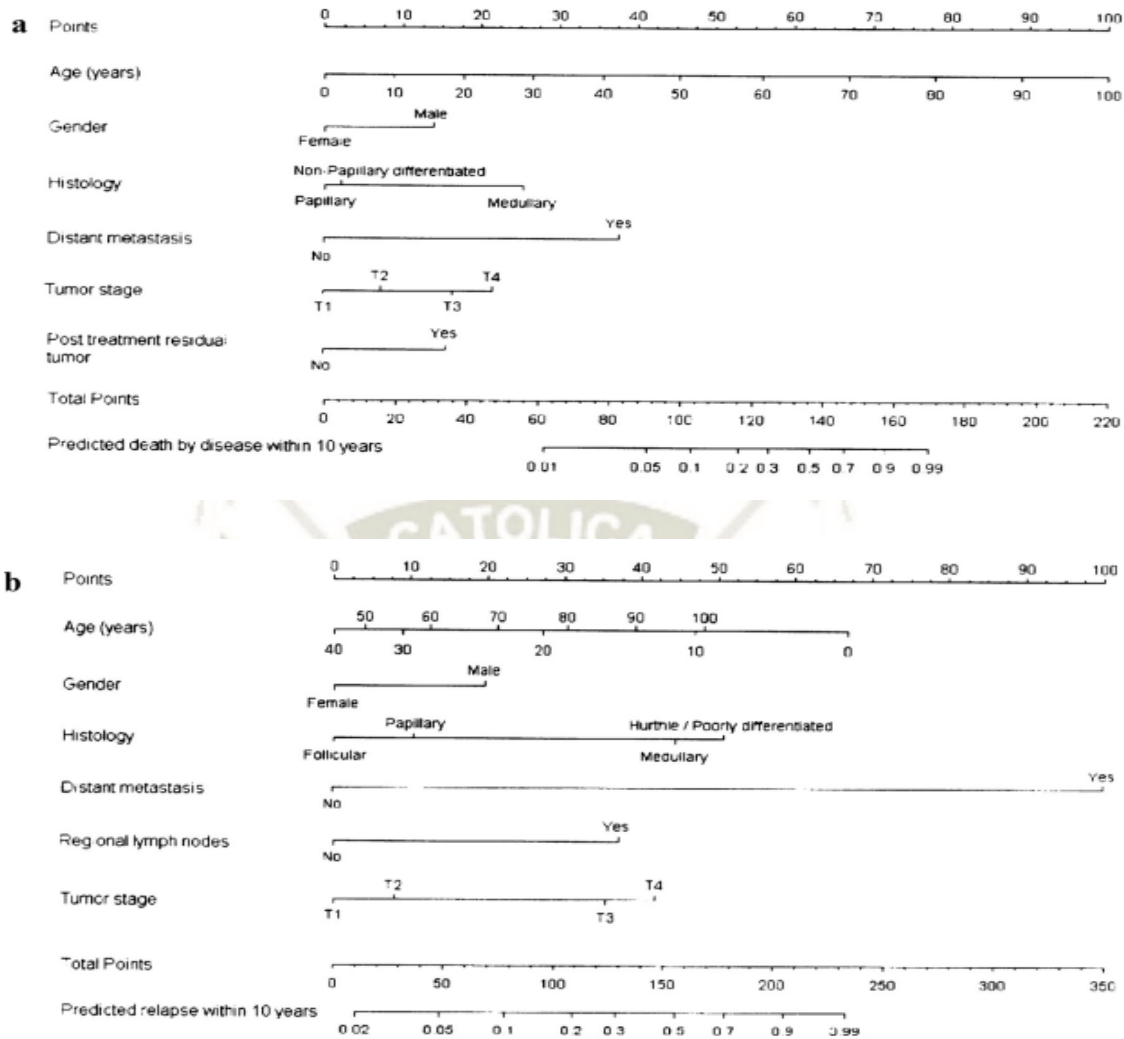


Figura 6: Nomogramas de pronóstico del cáncer de tiroides para predecir el riesgo de muerte (a) y recurrencia (b). Tomada de Pathak K. A., et al. (2013).⁽²⁵⁵⁾

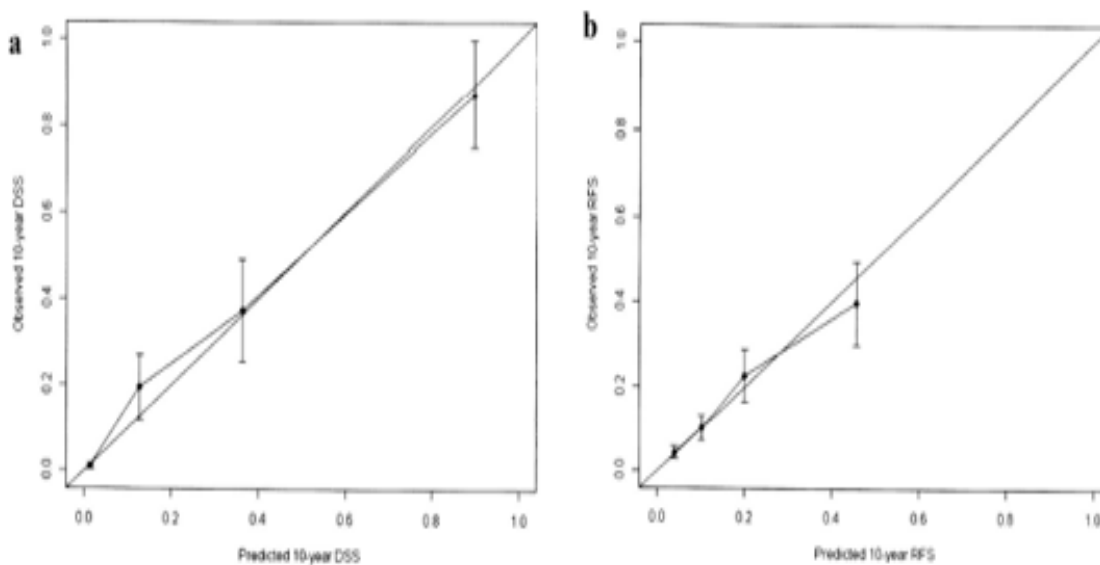


Figura 7: Gráficos de calibración para predecir los riesgos relacionados con la mortalidad (a) y recurrencia (b) del cáncer de tiroides. Tomada de Pathak K. A., et al. (2013). ⁽²⁵⁵⁾

Además de predecir tanto el riesgo de muerte como el riesgo de recurrencia basado en las características iniciales, los nomogramas basados en la Web serán aún más útiles si incorporan las respuestas a las terapias iniciales y posteriores ⁽²⁵⁴⁾; tales nomogramas podrían reevaluar el riesgo de mortalidad y recurrencia basada en la respuesta a la terapia ⁽²⁵⁴⁾. Los algoritmos basados en la web para el tratamiento que utilizan el concepto de estratificación dinámica del riesgo están en desarrollo, pero se basan en principalmente en la opinión de expertos ⁽²⁵⁴⁾.

Datos de población de cohortes (como Manitoba) o cohortes multicéntricas son necesarios para validar no solo el riesgo de muerte y el riesgo de recurrencia, sino también los riesgos cambiantes basados en la respuesta a la terapia ⁽²⁵⁴⁾. La cohorte de Manitoba no incluyó datos de tiroglobulina, pero es probable que los niveles de tiroglobulina sean uno de varios parámetros importantes en futuros nomogramas de pronóstico ⁽²⁵⁴⁾, así lo demuestran Spaas M y colaboradores ⁽²⁵⁹⁾ quienes encontraron un valor predictivo negativo del 91,67% para pre-Tg estimulada de $< 10 \mu\text{g/L}$, concluyendo que el valor de tiroglobulina estimulada (sTg) en el momento de la administración de RAI puede ser útil para predecir la recurrencia de la enfermedad estructural en pacientes con CDT; y Xing, Z. y colaboradores ⁽²⁶⁰⁾, encontraron que el estado posoperatorio de Tg positivo (sTg por suero (off-Tg) $\geq 1 \text{ ng/mL}$ y Tg no estimulada (on-Tg) $\geq 0.2 \text{ ng/mL}$, se asoció con un mayor tamaño de los ganglios linfáticos recurrentes.

El número de LN metastásicos ≥ 8 y la proporción de LN metastásicos $\geq 25\%$ fueron predicadores independientes para el estado positivo de Tg no estimulada y sTg, respectivamente ⁽²⁶⁰⁾.

Así mismo, el valor de la biología molecular y genética, también se han visto de utilidad de los determinantes genéticos de la respuesta y evolución del CDT, como lo menciona Póvoa, A.A y colaboradores ⁽²⁶¹⁾, indican que los marcadores moleculares pueden tener un papel en la predicción del resultado de los pacientes con CPT, donde aquellos tumores BRAF^{mut}/TERTp^{wt} eran propensos a asociarse con agresividad local (enfermedad recurrente/persistente), mientras que los tumores TERTp^{mut} estaban predisuestos a enfermedad estructural recurrente y mortalidad por enfermedad específica ⁽²⁶¹⁾, similares

datos encontrados por Li. M. y colaboradores que encontraron que una cohorte de CPT de alto riesgo de recurrencia, la mayoría de los pacientes tenían más de una aberración del gen conductor, con la coexistencia de las mutaciones BRAF^{V600E}, del promotor TERT o con mutaciones RAS se correlacionó significativamente con peores características clínico-patológicas ⁽²⁶²⁾; como información adicional en el metaanálisis PROSPERO número CRD42019143242 ⁽²⁶³⁾ que incluyen CPT y CFT, concluyen que para el cáncer de tiroides (CT) general, las mutaciones triples de BRAF^{V600E} + TERT + RAS pueden tener un mayor impacto en el pronóstico, y la investigación adicional debe estar relacionada con características potencialmente importantes ⁽²⁶³⁾.

2.2.7 Factores moleculares pronósticos del cáncer de tiroides

En los últimos años, el inicio y la progresión del cáncer de tiroides (CT) se han asociado constantemente con eventos genéticos/epigenéticos que conducen a la activación de vías de señalización celular, a saber, MAPK y PI3K-AKT ⁽²⁶⁴⁻²⁶⁸⁾. Varios estudios han avanzado en la detección de alteraciones de genes o paneles de genes para el diagnóstico de CPT y/o evaluación pronóstica y manejo del paciente ⁽²⁶⁹⁾. Se han descrito ^(265, 269-273) mutaciones en los genes promotores BRAF, RAS y TERT (TERTp) como alteradas en el CPT⁽²⁶⁴⁾. Sin embargo, existe discordancia sobre cómo estos genes afectan el comportamiento del tumor y el resultado del paciente⁽²⁶⁴⁾. Una mutación puntual BRAFV600E en el exón 15 se detecta con frecuencia en CPT, lo que representa más del 90 % de todas las mutaciones BRAF en el CT ⁽²⁶⁴⁾. La mutación BRAF está presente en aproximadamente el 45% de los CPT⁽²⁷⁴⁾ y se ha asociado, en algunos estudios, con características de agresividad clínica como edad avanzada, tumores más grandes, extensión extratiroidea (ETE), metástasis en los ganglios linfáticos (LNM), estadio más alto y peor pronóstico ^(275,276). El impacto de la mutación BRAF en las metástasis a distancia (MD) del CPT, la falta de respuesta a la terapia con yodo radiactivo (RAI) y la mortalidad siguen siendo controvertidos ^(265, 275-279). La importancia genética de la mutación RAS en el CT sigue siendo una pregunta abierta, ya que se detectan mutaciones puntuales en todos los subtipos de nódulos tiroideos, desde lesiones benignas hasta anaplásicas ^(280, 281). Los estudios sobre el pronóstico de la mutación RAS y el CT han mostrado resultados controvertidos hasta el momento⁽²⁶⁴⁾. Algunos estudios no mostraron asociación de la mutación RAS con peor pronóstico ⁽²⁸²⁾, mientras que otros informaron una asociación con MD y peor supervivencia ^(283, 284). La mutación TERT se encontró en aproximadamente el 10% de los casos de CPT⁽²⁶⁴⁾, siendo la más frecuente en variantes agresivas del CPT⁽²⁷¹⁾. En el CT se han asociado a la mutación TERT con edad más avanzada,

tumores más grandes, ETE, estadio tumoral más alto, MD, resistencia a la terapia RAI y mortalidad del paciente^(265, 270, 271, 285, 286, 287).

2.2.8 Estado libre de enfermedad del cáncer de tiroides

La guía de la ATA 2015 define el estado libre de enfermedad del cáncer de tiroides como la ausencia de hallazgos clínicos y/o imagenológicos de enfermedad posteriores al tratamiento quirúrgico con niveles de tiroglobulina (Tg) sérica (no estimulada y/o estimulada) en valores inferiores al límite, en ausencia de anticuerpos anti tiroglobulina (Ab Tg) que pudiesen interferir⁽²⁸⁸⁾. Kunjumohamed FP, et al, la definen como la supervivencia en la última visita de seguimiento sin evidencia de enfermedad persistente o recurrente⁽²⁸⁹⁾.

2.2.9 Persistencia de enfermedad del cáncer de tiroides

Se define enfermedad persistente cuando se tiene aquella situación clínica en la que se evidencia presencia de tiroglobulina sérica (Tg) positiva (por encima de los niveles permitidos con TSH suprimida o no suprimida), valores séricos de anticuerpos anti tiroglobulina (Ab Tg) persistentes y/o crecientes; o la nueva aparición de enfermedad orgánica (estructural), en el periodo dentro del primer año posterior de la cirugía^(290, 291).

2.2.10 Recurrencia de enfermedad del cáncer de tiroides

Cuando la condición clínica de estado libre de enfermedad^(288, 289) persistiera durante al menos 1 año posterior del tratamiento quirúrgico inicial, los eventos clínicos, imagenológicos y/o laboratoriales, nuevos de enfermedad indicarían verdadera recurrencia de enfermedad^(290, 291).

2.2.11 Progresión de enfermedad del cáncer de tiroides

La neoplasia que está creciendo, diseminándose o empeorando posterior a un tratamiento recibido⁽²⁹²⁾. Considerando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1⁽²⁹³⁾, se considera progresión al incremento del 20% del crecimiento en lesiones objetivo, o a la aparición de una lesión nueva⁽²⁹²⁾.

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:** El nomograma predice individualmente el riesgo de metástasis a distancia y el valor pronóstico en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado femenino: un estudio basado en SEER.

Autores: Wang W, et al.

Resumen: *Objetivo:* La metástasis a distancia (MD) es un importante factor pronóstico en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y determina el curso del tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo establecer un modelo de nomograma predictivo que pudiera estimar individualmente el riesgo de MD y analizar el pronóstico de los pacientes con CDT (FCDT). *Materiales y métodos:* Se realizaron búsquedas retrospectivas en un total de 26 998 FCDT de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) de 2010 a 2018 y se dividieron aleatoriamente en cohortes de validación y capacitación. Se realizaron análisis univariados y multivariados para detectar factores pronósticos y construir un nomograma de predicción. El rendimiento del nomograma se evaluó mediante el área bajo la curva característica operativa (AUC) del receptor, el

índice de concordancia (índice C) y una curva de calibración. La supervivencia general (OS) y la supervivencia específica del cáncer (CSS) se evaluaron mediante el análisis de Kaplan-Meier (K-M). *Resultados:* Se informó que un total de 263 (0,97%) FCDT tenían MD. El análisis K-M mostró la asociación de metástasis en múltiples órganos y compromiso cerebral con tasas de supervivencia más bajas ($P < 0,001$) en los pacientes. El tamaño del tumor, la edad al diagnóstico, la tiroidectomía, el estadio N1, el estadio T3-4 y el tipo patológico fueron factores predictivos independientes de DM en los FDTC (todos $P < 0,001$). De manera similar, la edad en el momento del diagnóstico, raza negra, MD, estadio T3-4, tiroidectomía y metástasis pulmonar se determinaron como factores pronósticos independientes para las FCTDs (todos $P < 0,001$). Se establecieron varios nomogramas predictivos basados en los factores anteriores. El índice C, AUC y las curvas de calibración demostraron un buen desempeño de estos modelos de nomograma. *Conclusión:* Nuestro estudio logró establecer y validar nomogramas que pudieran predecir MD, así como CSS y OS en pacientes individuales con FCTD en base a una gran cohorte de estudio. Estos nomogramas podrían permitir a los cirujanos realizar una evaluación de supervivencia individualizada y una estratificación de riesgo para las FCDT.

Cita: Wang W, Shen C, Yang Z. Nomogram individually predicts the risk for distant metastasis and prognosis value in female differentiated thyroid cancer patients: A SEER-based study. *Front Oncol.* 2022 Aug 10; 12:800639^(295.)

3.3. **Título:** Un nomograma para predecir la supervivencia general específica en pacientes con cáncer de tiroides con tiroidectomía total: un análisis de la base de datos SEER.

Autores: Wang C, et al.

Resumen: *Introducción:* Un buen modelo predictivo requiere que los pacientes acudan a consultas para el pronóstico y posterior seguimiento clínico. El objetivo del presente estudio fue construir una tabla de nomograma con factores pronósticos independientes para pacientes con cáncer de tiroides (CT) con tiroidectomía total. *Métodos:* Este fue un estudio observacional retrospectivo. Los datos se recopilaron de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) y fueron aprobados por la junta de revisión institucional de nuestra institución. En total, se seleccionaron 11.614 pacientes con CT después de tiroidectomía desde 2010 hasta 2015. Dividimos a los pacientes seleccionados en un grupo de modelado y un grupo de verificación en una proporción de 7:3. Los factores efectivos fueron seleccionados para establecer el modelo de

nomograma a través del análisis de Cox. Finalmente, se realizó la verificación interna a través del grupo de pruebas. *Resultados:* El análisis de chi-cuadrado de varios factores en el grupo de modelado y el grupo de prueba no tuvo significación estadística significativa, lo que indica que la agrupación aleatoria fue significativa. La mayoría de los pacientes con CT eran pacientes de sexo femenino. Las siguientes variables fueron seleccionadas a través del análisis de Cox univariado y multivariado para la supervivencia global específica: edad, tipo histológico, grado, tamaño del tumor, estadio TMN y sexo. Estas variables se utilizaron para establecer predicciones de tasas de supervivencia a 3 y 5 años mediante un nomograma. Tanto el grupo de modelado como el grupo de verificación tuvieron una buena capacidad predictiva con su índice C superior a 0,8. *Conclusión:* Establecimos el primer modelo de predicción postoperatoria de CT con tiroidectomía total a través de las variables seleccionadas mediante el análisis multivariante de Cox, que sentó las bases para la predicción pronóstica y el seguimiento postoperatorio de cada paciente.

Cita: Wang C, Dai L, Wu X, Wang Z. A nomogram for predicting overall-specific survival in thyroid cancer patients with total thyroidectomy: a SEER database analysis. *GlandSurg.* 2021 Aug;10(8):2546-2556 ^(296.)

3.4. Título: Nuevo sistema de predicción de recurrencia basado en nomogramas en cáncer papilar de tiroides en estadio temprano.

Autores: Ding Y, et al.

Resumen: *Introducción y objetivos:* Los factores de riesgo clinicopatológicos para predecir la recurrencia de los pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) siguen siendo controvertidos. *Métodos:* Se incluyeron pacientes con CPT tratados con tiroidectomía entre enero de 1997 y diciembre de 2011 en el Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Zhejiang (cohorte de Zhejiang). Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariado para identificar predictores de recurrencia independientes. Luego, se construyó el modelo de nomograma para predecir la probabilidad de recurrencia. *Resultados:* Según la cohorte de Zhejiang (N = 1697), encontramos que las tasas de supervivencia libre de eventos (SSC) a 10 años de los pacientes con CPT en estadio temprano (TNM estadios I, II y III) no estaban bien discriminadas (91,6 %, 89,0% y 90,7%; P=0,768). El modelo multivariante de Cox identificó la edad, la bilateralidad, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios como factores de riesgo independientes para la recurrencia del tumor en pacientes con CPT con estadios TNM I-

III. Luego, desarrollamos un nomograma con el índice C de 0,70 (IC del 95 %, de 0,64 a 0,76), que fue significativamente más alto ($P < 0,0001$) que el sistema de estadificación del AJCC (0,52). En el grupo de validación, el índice C se mantuvo en un nivel similar. *Conclusiones:* En este estudio, construimos un nuevo sistema de predicción de recurrencia y establecemos un nomograma para pacientes con CPT en etapa temprana. Este modelo de pronóstico puede predecir mejor los resultados individualizados y realizar tratamientos personalizados.

Cita: Ding Y, Mao Z, Ruan J, Su X, Li L, Fahey TJ 3rd, Wang W, Teng L. Nomogram-Based New Recurrence Predicting System in Early-Stage Papillary Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol.* 2019 Sep5; 2019:1029092^(297.)

3.5. **Título:** Desarrollo y validación de un nomograma basado en la puntuación estromal para predecir la supervivencia libre de progresión de pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Autores: Tang J, et al.

Resumen: *Introducción:* La creciente evidencia ha demostrado que las células del estroma, como componente crítico del microambiente tumoral (TME), están estrechamente asociadas con la progresión del tumor. Sin embargo, no se ha desarrollado el modelo basado en la puntuación estromal para predecir la supervivencia libre de progresión (SLP) en el carcinoma papilar de tiroides (CPT). El estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre la puntuación estromal y el pronóstico, y luego establecer un nomograma para predecir la SLP de los pacientes con CPT. *Método:* Obtuvimos la puntuación estromal y las características clinicopatológicas de los pacientes con CPT de la base de datos del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). El análisis de regresión de Cox ayudó a seleccionar los factores relacionados con el pronóstico. Se construyó y verificó un nomograma basado en la puntuación estromal en las cohortes de entrenamiento y validación, respectivamente. La curva de calibración, el índice de concordancia (índice C), el análisis de la curva de decisión (DCA) y la curva característica operativa del receptor (ROC) ayudaron a medir el rendimiento exhibido por el nomograma. *Resultados:* Dividimos 381 pacientes con CPT en la cohorte de entrenamiento ($n = 269$) y la cohorte de validación ($n = 112$) al azar. En comparación con los pacientes que tenían una puntuación estromal baja, los pacientes con una puntuación estromal alta parecían tener una SLP significativamente mejor [índice de riesgo (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,294, 0,130-0,664]. El índice C del

nomograma de PFS fue 0,764 (0,662-0,866) en la cohorte de entrenamiento y 0,717 (0,603-0,831) en la cohorte de validación. Las curvas de calibración para la predicción de SLP en el nomograma fueron notablemente consistentes con la observación real. El DCA indicó un rendimiento superior del nomograma para predecir la SLP que el sistema de estadificación Tumor Nodos Metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer(AJCC). Las curvas ROC mostraron la sensibilidad y especificidad favorables del nuevo nomograma.*Conclusión:* La puntuación estromal alta se asoció significativamente con una SLP mejorada en pacientes con CPT.El nomograma basado en la puntuación estromal y los patrones clinicopatológicos arrojó un desempeño confiable para predecir el pronóstico del CPT.

Cita:Tang J, Jiang S, Gao Q, Xi X, Gao L, Zhao R, Lai X, Zhang B, Jiang Y. Development and validation of a nomogram based on stromal score to predict progression-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma. Cancer Med. 2021 Aug;10(16):5488-5498^(298.)

4. Objetivos

4.1. General

Elaborar un nomograma predictor de la persistencia, recurrencia o estado libre de

enfermedad 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 epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, imagenológicas y laboratoriales de aquellos pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa durante los primeros cinco años de seguimiento durante el periodo del 2011-2016.
- 2) Determinar la situación clínica de estado libre de enfermedad, persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides a los primeros cinco años de seguimiento en pacientes que fueron tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016.
- 3) Encontrar la relación causal existente entre los factores epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, imagenológicos y laboratoriales con el estado libre de enfermedad, persistencia o recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides a los primeros cinco años de seguimiento en pacientes que fueron tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con Iodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa 2011-2016.

5. HIPÓTESIS

Es posible que el conocimiento y correlación de los factores clínicos, laboratoriales, histopatológicos e imagenológicos permita elaborar un nomograma que pueda predecir la situación clínica de persistencia, recurrencia o estado libre de enfermedad a los 5 años de tratamiento de pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar más radioiodoablación complementaria con iodo 131 por cáncer diferenciado de tiroides.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: La presente investigación científica utilizará la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se aplicará conlleva una ficha de recolección de datos, la que se muestra en el anexo 1.

Materiales:

- Materiales de escritorio.
- Fichade investigación para la recolección de la base de datos.
- Computadora propiaque cuente con softwares de procesamiento de bases de datos, textos y data estadística.
- Paquetes estadísticos SPSS versión 25, análisis de regresión Cox.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: La presente investigación científica se llevará a cabo en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo EsSalud, ubicado en la esquina de Peral y Filtro s/n Cercado, Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: El estudio tomará data histórica recolectada durante el periodo comprendido entre el 2018-2022.

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

2.4. Población: Toda la data de las historias clínicas de los pacientes que fueron tratados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar centra y/o lateral más radioiodoablación complementaria con yodo 131 por cáncer diferenciado de tiroides en el HNCASE EsSalud Arequipa, entre el 2011 y 2016.

Muestra: Se dejará de aplicar el cálculo de un tamaño muestral, ya que se prevee recolectar a todos los pacientes de la población que cuenten con los criterios de selección de la presente investigación.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de cualquier grupo etario.
- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Pacientes con el diagnóstico definitivo de cáncer diferenciado de tiroides.
- Pacientes operados con tiroidectomía total con o sin disección ganglionar cervical central y/o lateral en el periodo de estudio.
- Pacientes sometidos a tratamiento complementario de radioiodoablación con yodo 131 en el HNCASE EsSalud Arequipa.

- **Criterios de Exclusión**

- Historias clínicas faltantes e incompletas.
- No cumplir con los criterios de inclusión.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se llevarán a cabo las coordinaciones con la Oficina de Investigación y Docencia de la Red Asistencial de EsSalud Arequipa, Gerencia del Hospital HNCASE EsSalud Arequipa y la jefatura de los servicios de endocrinología, cirugía de cabeza y cuello, anatomía patológica y oncología médica para contar con la autorización formal para realizar la investigación.

Se recolectarán los datos de las historias clínicas de aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión del presente estudio en el periodo de investigación con el código CIE 10 C73.X, que se obtendrán de la data de pacientes operados del Servicio de Cabeza y Cuello y/o de la Oficina de Informática del HNCASE, para recolectar los números de historia clínica y nombres de pacientes; luego se buscarán las historias clínicas en el área de archivos hospitalario, para la aplicación del instrumento y extracción de las variables de interés en software Excel a medir según criterios de

selección.

Una vez finalizada la recolección de la data, se organizarán en bases de datos informáticos para la aplicación de softwares estadísticos y su pertinente análisis e interpretación científica.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigador, asesor, médicos asistentes de los servicios de oncología médica, endocrinología, cirugía de cabeza y cuello y medicina nuclear.

b) Materiales

- Material de escritorio (papel, lapiz, lapicero, hojas, etc).
- Fichas de recolección de datos de la investigación.
- Computadora propia con diversos programas procesadores de base de datos, texto y software estadístico.
- Paquetes de softwares estadísticos (SPSS versión 25, análisis de regresión Cox).

c) Financieros

- Investigación autofinanciada.

3.3. Validación de los instrumentos

No es requerida la validación por utilizarse una ficha de recolección de data.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos obtenidos y organizados del Anexo 1 serán posteriormente codificados y tabulados para su respectivo análisis e interpretación científica.

b) Plan de Clasificación:

Se utilizará una matriz de sistematización de datos en la cual se transcribirán la data obtenida de cada ficha de recolección para sistematizar su uso. La matriz se diseñó en

una hoja electrónica de cálculo Excel 2019.

c) Plan de Codificación:

Se llevará a cabo la codificación de la data que se organizará como indicadores en escalas continua y categórica para permitir el ingreso de datos de la investigación.

d) Plan de Recuento.

El recuento de la data se realizará con sistema electrónico, en una matriz diseñada previamente en la hoja de cálculo Excel.

e) Plan de análisis

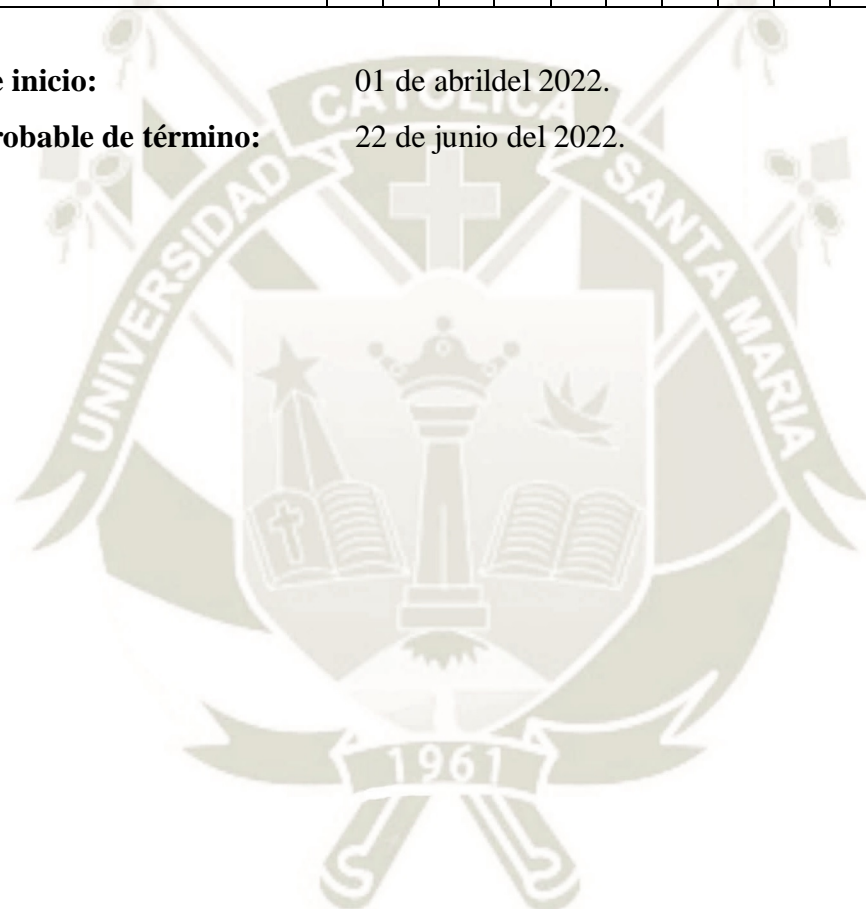
Se aplicará estadística descriptiva calculando medidas de dispersión (desviación estándar, rango) y de tendencia central (promedio), para variables continuas; las variables categóricas se describirán como frecuencias absolutas y relativas. La comparación entre grupos independientes se desarrollará calculando valores de chi cuadrado para variables categóricas; se obtendrán factores de riesgo univariados y multivariados aplicando odds ratio con intervalos de confianza al 95%, y se calcularán los factores de sobrevida mediante curvas de Kaplan Meier y análisis de Mantel Haenszel. Se utilizará una prueba t, la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para comparar las características iniciales de los diferentes grupos. Las variables con una $P < 0,05$ en el análisis univariado se incluirán en el análisis multivariado, en el que se realizará un análisis de regresión logística para evaluar los factores de riesgo. Las variables con una $P < 0,05$ en el análisis multivariado se utilizarán luego para construir un modelo de predicción de riesgo – Nomograma, con el software R. Se utilizará la curva característica operativa del receptor (ROC) para probar el poder discriminativo y el consenso de nuestro modelo de predicción establecido. El rendimiento del nomograma se evaluará aún más mediante el gráfico de calibración, que trazará la probabilidad predicha del nomograma frente a la probabilidad observada. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSS v.25.0.

III. Cronograma de Trabajo

Actividades	Abril 22				Mayo22				Junio 22				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1. Descisión del tema													
2. Revisión de bibliografía													
3. Aprobación del proyecto													
4. Ejecución del proyecto													
5. Análisis e interpretación													
6. Informe final													

Fecha de inicio: 01 de abril del 2022.

Fecha probable de término: 22 de junio del 2022.



IV. Referencia

1. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. *New Engl J Med.* 2016;375:614–617.
2. Current thyroid trends in the United States. Davies L, Welch HG. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:317–322.
3. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. Davies L, Welch HG. *JAMA.* 2006;295:2164–2167.
4. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. *Laryngoscope.* 2010;120:2446–2451.
5. 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 laprevalencia y mortalidad por cáncer de tiroides condatosdelMinisterio de Salud de Perú [Nationaltrends in prevalenceandmortality rates ofthyroidcancerusing data fromtheMinistryof Health of Peru]. *Medwave*, 19(4), e7631.
6. GLOBAL CANCER OBSERVATORY. <https://gco.iarc.fr/>.
7. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *EurThyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210046.
8. 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.
9. Schlumberger, M.; Leboulleux, S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021, 17, 176–188.
10. Shobab, L.; Burman, K.D.; Wartofsky, L. Sex Differences in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2022, 32, 224–235.
11. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.

12. Ge MH, Cao J, Wang JY, Huang YQ, Lan XB, Yu B, Wen QL, Cai XJ. Nomograms predicting disease-specific regional recurrence and distant recurrence of papillary thyroid carcinoma following partial or total thyroidectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7575.
13. Kattan MW, Scardino PT. Evidence for the usefulness of nomograms. *Nat Clin PractUrol* 2007;4:638–9.
14. Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3967–72.
15. Grimes DA. The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. *Ann InternMed*. 2008 Aug 19;149(4):273–5.
16. Allcock HJ, Jones JR, Michel J. *The nomogram: The theory and practical construction of computation charts*. Pitman; 1950.
17. Evesham HA. *The history and development of nomography*. DocentPress; 2010.
18. Grimes DA. The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. *Ann InternMed*. 2008 Aug 19;149(4):273–5.
19. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. 2015;16(4): e173-e180.
20. Brodetsky S. *A First Course in Nomography Bell's mathematical series*. G. Bell and sons, Limited; 1925.
21. Broadbent S. Some Uses of the Nomogram in Statistics. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*. 1954;3(1):33–43.
22. Jalali A, Alvarez-Iglesias A, Roshan D, Newell J. Visualising statistical models using dynamic nomograms. *PLoSOne*. 2019;14(11): e0225253.
23. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: ¿III How large a sample? *British Medical Journal*. 1980; 281:1336–1338.
24. Fagan T. nomogram for Bayes theorem. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(5):257.
25. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Based Emergency Medicine; Part 4: Pre-test and Post-test Probabilities and Fagan's nomogram. *Emergency*. 2016;4(1):48–51.
26. Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter RV, Fleming I, Henson DE, Sobin LH. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control*. 1998 Dec;2(6):262–8.

27. Cho CS, Gonen M, Shia J, Kattan MW, Klimstra DS, Jarnagin WR, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008 Feb;206(2):281–91.
28. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2003 Mar;13(2):111–6.
29. Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, Coit DG. A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American Joint Committee on Cancer staging system. *Ann Surg Oncol.* 2005 Apr;12(4):282–8.
30. Weiser MR, Gonen M, Chou JF, Kattan MW, Schrag D. Predicting survival after curative colectomy for cancer: individualizing colon cancer staging. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 20;29(36):4796–802.
31. Ross PL, Gerigk C, Gonen M, Yossepowitch O, Cagiannos I, Sogani PC, et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol.* 2002 May;20(2):82–8.
32. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol.* 2005 Aug;12(8):654–9.
33. Kattan MW, Yu C, Stephenson AJ, Sartor O, Tombal B. Clinicians versus nomogram: predicting future technetium-99m bone scan positivity in patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2013 May;81(5):956–61.
34. Pleijhuis RG, Kwast AB, Jansen L, de Vries J, Lanting R, Bart J, et al. A validated web-based nomogram for predicting positive surgical margins following breast-conserving surgery as a preoperative tool for clinical decision-making. *Breast.* 2013 Oct;22(5):773–9.
35. Hayashi Y, Xiao L, Suzuki A, Blum MA, Sabloff B, Taketa T, et al. A nomogram associated with high probability of malignant nodes in the surgical specimen after trimodality therapy of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Dec;48(18):3396–404.

36. Kim DY, Shim SH, Kim SO, Lee SW, Park JY, Suh DS, et al. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 7;110(1):34–41.
37. Thompson AM, Turner RM, Hayen A, Aniss A, Jalaty S, Learoyd DL, et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):675–82.
38. Gold JS, Gonen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2009 Nov;10(11):1045–52.
39. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gönen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized Prediction of Colon Cancer Recurrence Using a Nomogram. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Feb 20;26(3):380–5.
40. Zhang JX, Song W, Chen ZH, Wei JH, Liao YJ, Lei J, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis. *The Lancet Oncology*. 2013 Dec;14(13):1295–306.
41. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Mar 01;20(3):791–6.
42. Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3647–50.
43. Kattan MW, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A Nomogram for Predicting Disease-specific Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2008 Mar;247(2):282–7.
44. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM, Jr, Soslow RA, Veras E, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):660–9.
45. Yang L, Takimoto T, Fujimoto J. Prognostic model for predicting overall survival in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer*. 2014;14:654.
46. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):29–38.

47. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR, Jr, Ravdin PM. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2112–7.
48. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker GV, Fuller CD, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4627–32.
49. Wang SJ, Patel SG, Shah JP, Goldstein DP, Irish JC, Carvalho AL, et al. An oral cavity carcinoma nomogram to predict benefit of adjuvant radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jun;139(6):554–9.
50. Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *EurUrol.* 2012 Jul;62(1):42–52.
51. Chipman JJ, Sanda MG, Dunn RL, Wei JT, Litwin MS, Crociani CM, et al. Measuring and predicting prostate cancer related quality of life changes using EPIC for clinical practice. *J Urol.* 2014 Mar;191(3):638–45.
52. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2007;(3):CD004929.
53. Ellett ML, Beckstrand J, Flueckiger J, Perkins SM, Johnson CS. Predicting the insertion distance for placing gastric tubes. *Clin Nurs Res.* 2005 Feb;14(1):11–27. discussion 8-31.
54. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *MedDecisMaking.* 2006 Nov-Dec;26(6):565–74.
55. 2013 Apr; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
56. Stephan C, Siemssen K, Cammann H, Friedersdorff F, Deger S, Schrader M, et al. Between-method differences in prostate-specific antigen assays affect prostate cancer risk prediction by nomograms. *Clin Chem.* 2011 Jul;57(7):995–1004.
57. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology.* 2014 Feb;46(2):113–20.
58. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23(9):2442–9.
59. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast

- cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec;10(10):1140–51.
60. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2009 Feb;208(2):229–35.
 61. Gonen Ma, H G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*. 2005;92(4):965–70.
 62. Nam RK, Kattan MW, Chin JL, Trachtenberg J, Singal R, Rendon R, et al. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 1;29(22):2959–64.
 63. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569
 64. Frankel TL, Fischer M, Grant F, Krone J, D'Angelica MI, DeMatteo RP, et al. Selecting patients for acute normovolemic hemodilution during hepatic resection: a prospective randomized evaluation of nomogram-based allocation. *J Am Coll Surg*. 2013 Aug;217(2):210–20.
 65. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046. PMID: 34981741; PMCID: PMC9142814.
 66. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM & Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. *Thyroid* 2011 21 125–134.
 67. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirlaque MD, Capocaccia R, Larrañaga N, Colonna M, Agius D, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *European Journal of Cancer* 2017 77 140–152.
 68. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, Wémeau JL, et al.

- Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology* 2004 150 133–139.
69. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-245. doi: 10.1159/000502229. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31768334; PMCID: PMC6873012.
 70. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. IARC WHO Classification of Tumours; 2017.
 71. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, 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 Aug;31(8):1256–64. 0147-5185.
 72. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1245–52. 0021-972X.
 73. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):40–52. 0309-0167.
 74. Volante M, Bussolati G, Papotti M. The story of poorly differentiated thyroid carcinoma: from Langhans' description to the Turin proposal via Juan Rosai. *Semin Diagn Pathol*. 2016 Sep;33(5):277–83. 0740-2570.
 75. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma—diagnostic implications and outcome. *Histopathology*. 2012 Jun;60(7):1045–51. 0309-0167.
 76. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008 Jul;113(1):48–56. 0008-543X.
 77. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;16(1):34–41. 8756-0437.
 78. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al.; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct;159(3):676–90. 0092-8674.

79. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar;126(3):1052–66. 0021-9738.
80. Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *EndocrPathol*. 2016 Sep;27(3):205–12. 1046-3976.
81. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, 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 EndocrinolMetab*. 2006 Aug;91(8):2892–9. 0021-972X.
82. NCCN GuidelinesVersion 2.2022 Thyroid Carcinoma
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
83. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
84. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-573.
85. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-388.
86. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
87. Koshkina A, Fazlzad R, Sugitani I, et al. Association of patient age with progression of low-risk papillary thyroid carcinoma under active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head NeckSurg* 2020;146:552-560.
88. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J NuclMed* 1997;38:669-675.
89. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J NuclMed* 1998;39:1531-1536.
90. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin EndocrinolMetab* 1987;65:1088-1094.

91. 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;114:1050-1057; discussion 1057-1058.
92. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131- 1136; discussion 1136-1138.
93. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;83:844-847.
94. 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;18:123-130.
95. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, et al. Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. *ArchSurg* 1998;133:89-93.
96. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, et al. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *ArchOtolaryngol Head NeckSurg* 2004;130:819-824.
97. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-343.
98. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin EndocrinolMetab* 2005;90:5747-5753.
99. Agostini L, Mazzi P, Cavaliere A. Multiple primary malignant tumours: gemistocytic astrocytoma with leptomeningeal spreading and papillary thyroid carcinoma. A case report. *Acta Neurol (Napoli)* 1990;12:305-310.
100. Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-135.
101. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin EndocrinolMetab* 1997;82:2037-2043.
102. Marsh DJ, Dahia PL, Caron S, et al. Germline PTEN mutations in Cowden syndrome-like families. *J Med Genet* 1998;35:881-885.

103. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987;14:315-332.
104. LiVolsi VA. Follicular lesions of the thyroid. In: LiVolsi VA, ed. *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: WB Saunders; 1990:173- 212.
105. LiVolsi VA. Papillary lesions of the thyroid. In: LiVolsi VA, ed. *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: WB Saunders; 1990:136-172.
106. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists reporting on thyroid carcinomas. *Head NeckPathol* 2009;3:86-93.
107. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin EndocrinolMetab* 2010;95:4197-4205.
108. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *JAm Coll Surg* 2004;198:341-348.
109. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005;241:640-646.
110. Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, et al. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;177:207-216.
111. Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, et al. Clinicopathological risk factors for distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma: a metaanalysis. *World J Surg* 2018;42:1005-1017.
112. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin EndocrinolMetab* 2008;93:682-687.
113. Wan B, Deng P, Dai W, et al. Association between programmed cell death ligand 1 expression and thyroid cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25315.
114. Girolami I, Pantanowitz L, Mete O, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is a potential biomarker of disease-free survival in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis of PD-L1 immunoeexpression in follicular epithelial derived thyroid carcinoma. *EndocrPathol* 2020;31:291-300.

115. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, eds. *Endocrine Tumors*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1993:278-333.
116. LiVolsi VA. Unusual variants of papillary thyroid carcinoma. In: Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS, eds. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994:39-54.
117. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176:433-441.
118. Donaldson LB, Yan F, Morgan PF, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;72:27-39.
119. Patel KN. Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid "Cancer" (or Not): Time for a Name Change. *JAMA Oncol* 2016;2:1005-1006.
120. 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;2:1023-1029.
121. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23:273-279.
122. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, et al. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J SurgPathol* 2010;34:868-872.
123. Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006;107:1255-1264.
124. Bongiovanni M, Faquin WC, Giovanella L, et al. Impact of noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP) on risk of malignancy in patients undergoing lobectomy/thyroidectomy for suspected malignancy or malignant fine-needle aspiration cytology findings: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019;181:389-396.
125. Ruanpeng D, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) on cytological diagnosis and thyroid cancer prevalence. *EndocrPathol* 2019;30:189-200.

126. Seethala RR, Asa SL, Bullock MJ, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
127. 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;23:1191-1200.
128. Paulson VA, Shivdasani P, Angell TE, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features accounts for more than half of "carcinomas" harboring RAS mutations. *Thyroid* 2017;27:506- 511.
129. Brandler TC, Liu CZ, Cho M, et al. Does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) have a unique molecular profile? *Am J Clin Pathol* 2018;150:451-460.
130. Pool C, Walter V, Bann D, et al. Molecular characterization of tumors meeting diagnostic criteria for the non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *VirchowsArch* 2019;474:341- 351.
131. Jiang XS, Harrison GP, Datto MB. Young Investigator Challenge: Molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. *CancerCytopathol* 2016;124:893-900.
132. Song SJ, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: An analysis of their cytological, Gene Expression Classifier and sonographic findings. *Cytopathology* 2017;28:488-494.
133. Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-1136; discussion 1136-1138.
134. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994;4:233-236.
135. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
136. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *DiagnCytopathol* 2002;26:41-44.

137. Eilers SG, LaPolice P, Mukunyadzi P, et al. Thyroid fine-needle aspiration cytology: performance data of neoplastic and malignant cases as identified from 1558 responses in the ASCP Non-GYN Assessment program thyroid fine-needle performance data. *CancerCytopathol* 2014;122:745-750.
138. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
139. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-22.
140. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
141. Maxwell EL, Palme CE, Freeman J. Hürthle cell tumors: applying molecular markers to define a new management algorithm. *ArchOtolaryngol Head NeckSurg* 2006;132:54-58.
142. Belchetz G, Cheung CC, Freeman J, et al. Hürthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. *ArchOtolaryngol Head NeckSurg* 2002;128:237-240.
143. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin EndocrinolMetab* 2013;98:E962-972.
144. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998;227:542-546.
145. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *SurgGynecolObstet* 1974;139:555-560.
146. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003;97:1186- 1194.
147. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin EndocrinolMetab* 1985;60:376-380.
148. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin EndocrinolMetab* 1988;67:501-508.

149. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin EndocrinolMetab* 1992;75:714-720.
150. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83:2638-2648.
151. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553-559.
152. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-673.
153. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *EndocrPract* 2007;13:498-512.
154. Sugino K, Ito K, Jr., Ozaki O, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J EndocrinolInvest* 1998;21:445-448.
155. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-576.
156. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287-3295.
157. Salvesen H, Njølstad PR, Akslen LA, et al. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg* 1992;158:583-589.
158. Pingpank JF, Jr., Sasson AR, Hanlon AL, et al. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence. *ArchOtolaryngol Head NeckSurg* 2002;128:1275-1278.
159. 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;26:1-133.
160. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005;71:731-734.

161. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070-1077; discussion 1077-1078.
162. 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;22:1144-1152.
163. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2006;30:1088-1095.
164. Sampson E, Brierley JD, Le LW, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110:1451- 1456.
165. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Parmentier C. Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J EndocrinolInvest* 1995;18:170-172.
166. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996;78:2184-2192.
167. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J NuclMed* 1996;37:598-605.
168. Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-327.
169. 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 NuclMed* 1993;34:1626-1631.
170. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
171. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
172. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

173. . Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010:1-646.
174. . Kim M, Kim WG, Oh HS, et al. Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2017;27:1149-1155.
175. Li S, Ren C, Gong Y, Ye F, Tang Y, Xu J, Guo C, Huang J. The Role of Thyroglobulin in Preoperative and Postoperative Evaluation of Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 2;13:872527.
176. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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.
177. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? *J Clin EndocrinolMetab* (2012) 97 (8):2748–53.
178. Tian T, Kou Y, Huang R, Liu B. Prognosis of High-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients With Pre-Ablation Stimulated Tg<1 Ng/MI. *EndocrPract* (2019) 25(3):220–5.
179. Jayasekara J, Jonker P, Lin JF, Engelsman AF, Wong M-S, Kruijff S, et al. Early Postoperative Stimulated Serum Thyroglobulin Quantifies Risk of Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Surgery* (2020) 167(1):40–5.
180. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Does an Undetectable Rhtsh-Stimulated Tg Level 12 Months After Initial Treatment of Thyroid Cancer Indicate Remission? *Clin Endocrinol (Oxf)* (2011) 74 (1):111–7.
181. Park DJ, Lim JA, Kim TH, Choi HS, Ahn HY, Lee EK, et al. Serum Thyroglobulin Level Measured After Thyroxine Withdrawal Is Useful to Predict Further Recurrence in Whole Body Scan-Negative Papillary Thyroid Cancer Patients After Reoperation. *Endocr J* (2012) 59(11):1021–30.
182. Giovanella L. Circulating Biomarkers for the Detection of Tumor Recurrence in the Postsurgical Follow-Up of Differentiated Thyroid Carcinoma. *CurrOpin Oncol* (2020) 32(1):7–12.

183. Giovanella L, Castellana M, Trimboli P. Unstimulated High-Sensitive Thyroglobulin Is a Powerful Prognostic Predictor in Patients With Thyroid Cancer. *Clin ChemLabMed* (2019) 58(1):130–7.
184. Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F. Surveillance of Patients With Differentiated Thyroid Cancer and Indeterminate Response: A Longitudinal Study on Basal Thyroglobulin Trend. *J EndocrinolInvest* (2019) 42(10):1223–30.
185. Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and I Ablation. *Thyroid* (2018) 28(6):722–8. doi: 10.1089/thy.2017.0352.
186. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* (2003) 13(1):3–126.
187. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy. *Thyroid* (2011) 21(7):707–16.
188. Rössing RM, Jentzen W, Nagarajah J, Bockisch A, Görge R. Serum Thyroglobulin Doubling Time in Progressive Thyroid Cancer. *Thyroid* (2016) 26(12):1712–8.
189. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, et al. Thyroglobulin Detection in Fine-Needle Aspirates of Cervical Lymph Nodes: A Technique for the Diagnosis of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Eur J Endocrinol* (2007) 157(1):101–7.
190. Salmashioğlu A, Erbil Y, Cıtlak G, Ersöz F, Sarı S, Olmez A, et al. Diagnostic Value of Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration Biopsy for Detecting Metastatic Lymph Nodes in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. *LangenbecksArchSurg* (2011) 396(1):77–81.
191. Snozek CLH, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum Thyroglobulin, High-Resolution Ultrasound, and Lymph Node Thyroglobulin in Diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma Nodal Metastases. *J Clin EndocrinolMetab* (2007) 92(11):4278–81.
192. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of Thyroglobulin in Fine Needle Aspirates of Nonthyroidal Neck Masses: A Clue to

- the Diagnosis of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin EndocrinolMetab* (1992) 74(6):1401–4.
193. Borel A-L, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of Low Levels of Thyroglobulin in Fine Needle Aspirates From Cervical Lymph Nodes of Patients With a History of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur J Endocrinol* (2008) 158(5):691–8.
 194. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. Diagnostic Values of Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration of Lymph Nodes in Patients With Thyroid Cancer. *Endocrine* (2015) 49(1):70–7.
 195. Righi I, Rosso L, Grisorio G, Fugazzola L. Fine Needle Aspiration Wash Out for Thyroglobulin Determination in the Differential Diagnosis of Lung Lesions. *Endocrine* (2021) 71(1):253–5.
 196. Lin JD, Huang HS, Chen SC, Chao TC. Factors That Predict Metastasis of Papillary and Follicular Thyroid Cancers in Taiwan. *Otolaryngol Head NeckSurg* (1997) 116(4):475–82.
 197. Demir F, Şimşek FS, AnsalBalcı T. The Role of Pre-Ablative Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin/Thyroid-Stimulating Hormone Ratio for Predicting Metastasis in Thyroid Cancer. *Mol ImagingRadionuclTher* (2019) 28(1):21–6.
 198. Zhao T, Liang J, Li T, Gao W, Lin Y. Serial Stimulated Thyroglobulin Measurements Are More Specific for Detecting Distant Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Before Radioiodine Therapy. *Chin J Cancer Res* (2017) 29(3):213–22.
 199. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A Cutoff Thyroglobulin Value Suggestive of Distant Metastases in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Braz J MedBiol Res* (2020) 53(11): e9781.
 200. Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, Dora JM, Maia AL. Role of Postoperative Stimulated Thyroglobulin as Prognostic Factor for Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Thyroid* (2017) 27(6):787–92.
 201. Liu L, Huang F, Liu B, Huang R. Detection of Distant Metastasis at the Time of Ablation in Children With Differentiated Thyroid Cancer: The Value of Pre-Ablation Stimulated Thyroglobulin. *J PediatrEndocrinolMetab* (2018) 31(7):751–6.

202. Scappaticcio L, Trimboli P, Verburg FA, Giovanella L. Significance of "de novo" appearance of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. *Int J BiolMarkers*. 2020 Sep;35(3):41-49.
203. Verburg, FA, Luster, M, Cupini, C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013; 23: 1211–1215.
204. Hollowell, JG, Staehling, NW, Flanders, DW, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III. *Journal Clin EndocrinolMetab* 2002; 87: 489–499.
205. Spencer, CA, Takeuchi, M, Kazarosyan, M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin EndocrinolMetab* 1998; 83: 1121–1127.
206. Giovanella, L, Clark, PM, Chiovato, L, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R33–R46.
207. Spencer, C, Fatemi, S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods: Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *BestPract Res Clin EndocrinolMetab* 2013; 27: 701–712.
208. Carvalho, MS, Rosario, PW, Mourão, GF, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis does not influence the risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and excellent response to initial therapy. *Endocrine* 2017; 55 (3): 954–958.
209. Gorges, R, Maniecki, M, Jentzen, W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 49–55.
210. Chiovato, L, Latrofa, F, Braverman, LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann InternMed* 2003; 139: 346–351.
211. Donegan, D, McIver, B, Algeciras-Schimmich, A. Clinical consequences of a change in anti-thyroglobulin antibody assays during the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *EndocrPract* 2014; 20: 1032–1036.

212. Katrangi, W, Grebe, SK, Algeciras-Schimmich, A. Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up. *Clin ChemLabMed* 2017; 55: 1987–1994.
213. Seo, JH, Lee, SW, Ahn, B, et al. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using 18F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 558–563.
214. Chung, JK, Park, YJ, Kim, TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 215–221.
215. Kim, WG, Yoon, JH, Kim, WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin EndocrinolMetab* 2008; 93: 4683–4689.
216. Côrtes, MCS, Rosario, PW, Oliveira, LFF, et al. Clinical impact of detectable antithyroglobulin antibodies below the reference limit (borderline) in patients with papillary thyroid carcinoma with undetectable serum thyroglobulin and normal neck ultrasonography after ablation: A prospective study. *Thyroid* 2018; 28: 229–235.
217. Tumino, S, Belfiore, A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid cancer: a case report. *Thyroid* 2000; 10: 431–433.
218. Viola, D, Agate, L, Molinaro, E, et al. Lung recurrence of papillary thyroid cancer diagnosed with antithyroglobulin antibodies after 10 years from initial treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 590.
219. Reverter, JL, Rosas-Allende, I, Puig-Jove, C, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2020; 14:8312628.
220. Gray KD, Bannani S, Caillard C, Amanat S, Ullmann TM, Romanov P, Brunaud L, Beninato T, Fahey TJ 3rd, Mirallie E, Zarnegar R. High-dose radioactive iodine therapy is associated with decreased risk of recurrence in high-risk papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):37-43.
221. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *CancerTreat Rev*. 2015;41:925–934.

222. Moore MD, Postma E, Gray KD, Ullmann TM, Hurley JR, Goldsmith S, et al. Less is more: The impact of multidisciplinary thyroid conference on the treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2018;42:343–349.
223. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin EndocrinolMetab.* 2015;100:3270–3279.
224. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. 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.* 2010;20:1235–1245.
225. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663–1673.
226. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674–1685.
227. Verburg FA, Hänscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *BestPract Res Clin EndocrinolMetab.* 2017;31:279–290.
228. Zerdoud S, Giraudet A-L, Leboulleux S, Leenhardt L, Bardet S, Clerc J, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017;78:162–175.
229. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16:1229–1242.
230. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid 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 EndocrinolMetab.* 2014;99:4487–4496.
231. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. 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.* 2014;24:1088–1095.

232. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J NuclMed*. 2003;44:451–456.
233. 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.
234. Bradley N.L., Wiseman S.M. Papillary thyroid microcarcinoma: The significance of high risk features. *BMC Cancer*. 2017;17:142.
235. Fraser S., Go C., Aniss A., Sidhu S., Delbridge L., Learoyd D., Clifton-Bligh R., Tacon L., Tsang V., Robinson B., et al. BRAF V600E Mutation is Associated with Decreased Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Cancer. *World J. Surg.* 2016;40:1618–1624.
236. 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.
237. 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 NuclMed* 1993; 34:1626.
238. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.

243. 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.
244. 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.
245. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:603.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.

254. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *EndocrRelatCancer* 2005; 12:245.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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 EndocrinolMetab* 90:5723–5729.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.

263. 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.
264. Póvoa AA, Teixeira E, Bella-Cueto MR, Batista R, Pestana A, Melo M, Alves T, Pinto M, Sobrinho-Simões M, Maciel J, Soares P. Genetic Determinants for Prediction of Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 23;13(9):2048.
265. Melo M., Da Rocha A.G., Batista R., Vinagre J., Martins M.J., Costa G., Ribeiro C., Carrilho F., Leite V., Lobo C., et al. TERT, BRAF, and NRAS in Primary Thyroid Cancer and Metastatic Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:1898–1907.
266. Castro L., Alves S., Chaves S.R., Costa J.L., Soares P., Preto A. RAF-1 promotes survival of thyroid cancer cells harboring RET/PTC1 rearrangement independently of ERK activation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;415:64–75.
267. Sobrinho-Simões M., Máximo V., Rocha A.S., Trovisco V., Castro P., Preto A., Lima J., Soares P. Intragenic Mutations in Thyroid Cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2008;37:333–362.
268. Nikiforov Y.E. Thyroid carcinoma: Molecular pathways and therapeutic targets. *Mod. Pathol.* 2008;21:S37–S43.
269. Panebianco F., Mazzanti C., Tomei S., Aretini P., Franceschi S., Lessi F., Di Coscio G., Bevilacqua G., Marchetti I. The combination of four molecular markers improves thyroid cancer cytologic diagnosis and patient management. *BmcCancer*. 2015;15:918.
270. Melo M., Da Rocha A.G., Vinagre J., Batista R., Peixoto J., Tavares C., Celestino R., Almeida A., Salgado C., Eloy C., et al. TERT Promoter Mutations Are a Major Indicator of Poor Outcome in Differentiated Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:E754–E765.
271. Penna G.C., Pestana A., Cameselle J.M., Momesso D., De Andrade F.A., Vidal A.P.A., Junior M.L.A., Melo M., Fernandes P.V., Corbo R., et al. TERTp mutation is associated with a shorter progression free survival in patients with aggressive histology subtypes of follicular-cell derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2018;61:489–498.
272. Censi S., Cavedon E., Bertazza L., Galuppini F., Watutantrige-Fernando S., De Lazzari P., Nacamulli D., Pennelli G., Fassina A., Iacobone M., et al. Frequency and Significance of Ras, Tert Promoter, and Braf Mutations in Cytologically

- Indeterminate Thyroid Nodules: A Monocentric Case Series at a Tertiary-Level Endocrinology Unit. *Front. Endocrinol.* 2017;8:273.
273. Xing M., Liu R., Liu X., Murugan A.K., Zhu G., Zeiger M.A., Pai S., Bishop J. BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Cooperatively Identify the Most Aggressive Papillary Thyroid Cancer With Highest Recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:2718–2726.
274. Cantwell-Dorris E.R., O’Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: Implications for Carcinogenesis and Molecular Therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2011;10:385–394.
275. Xing M., Westra W.H., Tufano R.P., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K.J., Carson K.A., Vasko V., Larin A., Tallini G., et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:6373–6379.
276. Shen X., Zhu G., Liu R., Viola D., Elisei R., Puxeddu E., Fugazzola L., Colombo C., Jarzab B., Czarniecka A., et al. Patient Age–Associated Mortality Risk Is Differentiated by BRAF V600E Status in Papillary Thyroid Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:438–445.
277. Trovisco V., Soares P., Preto A., De Castro I.V., Lima J., Castro P., Máximo V., Botelho T., Moreira S., Meireles A.M., et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients’ age but not with tumour aggressiveness. *VirchowsArch.* 2005;446:589–595.
278. Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A., Viola D., Elisei R., Bendlova B., Yip L., Mian C., Vianello F., Tuttle R.M., et al. Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer. *JAMA.* 2013;309:1493–1501.
279. Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A., Shong Y.K., Kim T.Y., Viola D., Elisei R., Bendlová B., Yip L., Mian C. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:42.
280. Lemoine N.R.M.E., Wyllie F.S., Williams E.D., Goyns M., Stringer B., Wynford-Thomas D. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene.* 1989;4:149–164.
281. Schulten H.-J., Salama S., Al-Ahmadi A., Al-Mansouri Z., Mirza Z., Al-Ghamdi K., Al-Hamour O.A., Huwait E., Gari M., Al-Qahtani M.H., et al. Comprehensive

- survey of HRAS, KRAS, and NRAS mutations in proliferative thyroid lesions from an ethnically diverse population. *Anticancer. Res.* 2013;33:4779–4784.
282. Medici M., Kwong N., Angell T.E., Marqusee E., Kim M.I., Frates M.C., Benson C.B., Cibas E.S., Barletta J.A., Krane J.F., et al. The variable phenotype and low-risk nature of RAS-positive thyroid nodules. *BMC Med.* 2015;13:184.
283. Fukahori M., Yoshida A., Hayashi H., Yoshihara M., Matsukuma S., Sakuma Y., Koizume S., Okamoto N., Kondo T., Masuda M., et al. The association between RAS gene mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: New insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid.* 2012;22:683–689.
284. Jang E.K., Song D.E., Sim S.Y., Kwon H., Choi Y.M., Jeon M.J., Han J.M., Kim W.G., Kim T.Y., Shong Y.K., et al. NRAS Codon 61 Mutation Is Associated with Distant Metastasis in Patients with Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2014;24:1275–1281.
285. Jin A., Xu J., Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine.* 2018;97:e11548.
286. Gandolfi G., Ragazzi M., Frasoldati A., Piana S., Ciarrocchi A., Sancisi V. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172:403–413.
287. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016;23:R143–R155.
288. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2004 Preoperativeultrasonographicexamination for lymph node metastasis: usefulnesswhendesigninglymph node dissection for papillarymicrocarcinomaofthethyroid. *World J Surg* 28:498–501.
289. Kunjumohamed FP, Al Rawahi A, Al Busaidi NB, Al Musalhi HN. Disease-free Survival of Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Study from a Tertiary Center in Oman. *OmanMed J.* 2021 Mar 31;36(2):e246.
290. 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 NeckSurg* 139:1164–1170.
291. 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.

292. 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.
293. Kim J. Han Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016; 7: 13680-13687.
294. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/13319>
295. Wang C, Dai L, Wu X, Wang Z. A nomogram for predicting overall-specific survival in thyroid cancer patients with total thyroidectomy: a SEER database analysis. *GlandSurg*. 2021 Aug;10(8):2546-2556.
296. Wang C, Dai L, Wu X, Wang Z. A nomogram for predicting overall-specific survival in thyroid cancer patients with total thyroidectomy: a SEER database analysis. *GlandSurg*. 2021 Aug;10(8):2546-2556.
297. Ding Y, Mao Z, Ruan J, Su X, Li L, Fahey TJ 3rd, Wang W, Teng L. Nomogram-Based New Recurrence Predicting System in Early-Stage Papillary Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2019 Sep 5;2019:1029092.
298. Tang J, Jiang S, Gao Q, Xi X, Gao L, Zhao R, Lai X, Zhang B, Jiang Y. Development and validation of a nomogram based on stromal score to predict progression-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma. *CancerMed*. 2021 Aug;10(16):5488-5498.

Anexo (s)

Anexo 1:

Ficha de recolección de datos

FichaNº: _____

1.- Edad: años.

2.- Género:

Femenino	<input type="checkbox"/>
Masculino	<input type="checkbox"/>

3.- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides y grado de consanguinidad:

Si	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

Primer grado	<input type="checkbox"/>
Segundo grado	<input type="checkbox"/>
Tercer grado	<input type="checkbox"/>

3.- Variedad de cirugía sometida:

Tiroidectomía total sola	
Tiroidectomía total más disección cervical central	
Tiroidectomía total más disección cervical lateral	
Tiroidectomía total más disección cervical central y lateral	

4.- Tamaño del tumor predominante:

≤ 1 cm	
>1 cm a <2 cm	
>2 cm a < 3 cm	
>3 cm a < 4 cm	
≥ 4 cm	

5.- Estadíaje T:

Tx	
T0	
T1a	
T1b	
T2	
T3a	
T3b	
T4a	
T4b	

6.- Número de tumores:

Solitario	
Múltiple	

Si es múltiple:

Unifocal	
Multifocal	

Multifocal: (≥ 2 focos tumorales tiroideos).

Unilateral	
Bilateral	

Bilateral: Presencia de tumores en ambos lóbulos tiroideos.

7.- Extensión extratiroidea del tumor dominante:

Presencia de tejido tumoral que sobrepasa la capsula tiroidea

Si	
No	

6.- EstadíajeN:

Nx	
N0a	
N0b	

N1a	
N1b	

7.- Extensión tumoral extraganglionar:

Presencia de tejido tumoral por fuera del limite ganglionar, en el tejido adiposo perilinfático.

Si	
No	

8.- Estadije M:

M0	
M1	

9.- Compromiso linfovascular:

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

Si	
No	

10.- Tiroiditis linfocítica de Hashimoto crónica coexistente:

Presencia de infiltración linfocítica en parénquima tiroideo no tumoral en los cortes de la muestra histopatológica.

Si	
No	

11.- Invasión perineural

Presencia de células cancerosas en torno a o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa dentro de la próstata.

Si	
No	

12.- Estadío TNM

Según la JACC 8va edición:

< 55 años	Estadio I	
	Estadio II	

≥ 55 años	Estadio I	
	Estadio II	
	Estadio III	
	Estadio IV	

13.- Imagen de rastreo posterapia RAI iodo 131:

CLT: Captación lecho tiroideo	
-------------------------------	--

CRCL: Captación región cervical lateral uni o bilateral	
CMD: Captación de metástasis a distancia	
CLT – CRCL – CMD: Captación lecho y/o cervical y/o metástasis a distancia	
Ninguna captación (rastreo negativo)	

14.- Cantidad de mCi de RAI con yodo 131 administrada:

≥ 30 – 100 mCi	
101 – 149 mCi	
150 – 199 mCi	
≥ 200 mCi	

15.- Frecuencia de terapias RAI administradas, con yodo 131 por paciente:

1	
2	
>2	

16.- Valores de tiroglobulina sérica estimulada (TSH >30), al momento de la RAI:

≤ 1 ng/ml	
2 – 29 ng/ml	
≥ 30 ng/ml	

17.- Coexistencia de Anticuerpos anti-Tiroglobulina séricos al momento de la RAI:

Coexistencia de anticuerpos anti-Tiroglobulina ≥ 10 IU/mL.

Si	
No	

21.- Estado clínico del cáncer de tiroides a los 5 años de seguimiento:

<p>Persistencia de enfermedad Elevación sostenida no estimulada del nivel de Tg >1.0 ng/mL con TSH suprimida apropiadamente, evidencia de enfermedad estructural en ecografía de cuellos y/o imágenes de captación con I 131, confirmación de carcinoma papilar de tiroides mediante aspiración con aguja fina o patología posoperatoria si se realizó cirugía adicional.</p>	
<p>Recurrencia de enfermedad Local: repetición de la lesión neoplásica en proximidad de la intervención previa de escisión, Loco-regional: enfermedad en los ganglios linfáticos cervicales del compartimento central o en los ganglios cervicales laterales, Metástasis a distancia. Ocurridas después de 1 año de estado libre de enfermedad.</p>	
<p>Estado libre de enfermedad No evidencia clínica (examen físico), imagenológica (sonografía, gammagrafía I 131, tomografía, RMN, PET-CT) y bioquímica (Tg sérica < 0.2 ng/ml con TSH suprimida o Tg < 1 ng/ml después de TSH estimulada en ausencia de anticuerpos anti-Tg.</p>	

Otros hallazgos no considerados:

.....