



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

PROTOCOLO

**¿EL TRATAMIENTO RADICAL EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES
SOBRE-TRATA A LOS PACIENTES EN ESTADIO CLÍNICO TEMPRANO?**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

Dr. Gabriel Pacheco Juárez

PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:

Dr. César Athié Gutiérrez

ASESOR DE TESIS:

Dr. Luis Mauricio Hurtado López
Médico adscrito a Cirugía General.

Ciudad de México a 15 de julio del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. César Athié Gutiérrez

Presidente de Tesis en Cirugía General

Dr. Luis Mauricio Hurtado López

ASESOR DE TESIS

Médico Adscrito de Cirugía General

Dr. Gabriel Pacheco Juárez

AUTOR

DEDICATORIA

- *A mi madre, que con dedicación, tiempo, sufrimiento, ha hecho que llegue hasta este momento de mi vida.*
- *A mis hermanos, que han logrado hacer que han logrado hacer más fácil este camino con su apoyo incondicional.*

AGRADECIMENTOS

- Al Dr. Luis Mauricio Hurtado López que con paciencia, dedicación y enseñanza, ha hecho que llegue al final de esta etapa en mi desarrollo profesional.
- Al Dr. Erich Paul Basurto Kuba y Dr. Edgar Rafael Montes de Oca Durán, que me han fomentado y forjado disciplina de servicio, dedicación y trabajo dentro y fuera de quirófano así como la responsabilidad y apego a los pacientes, siendo ellos la base de nuestro esfuerzo y trabajo.
- Al resto de los médicos de base, compañeros de residencia y enfermeras, que durante esta maravillosa experiencia, han compartido día a día, parte de su vida, sus risas, tropiezos y éxitos que me han llevado a madurar en la parte tanto emocional como laboral.
- A todos aquellos que hasta el día de hoy han hecho de esto una realidad.

ÍNDICE

Parte	Página
Agradecimientos	2
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Resumen	5
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Objetivo y Metodología	12
Procedimiento	14
Cronograma de Actividades	14
Aspectos Éticos y de Bioseguridad	15
Resultados	17
Discusión	18
Conclusiones	20

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
Ca	Cáncer
CDT	Cáncer Diferenciado de Tiroides
I131-	Yodo 131
TNM	Clasificación (Tumor, ganglios, metástasis)
MACIS	Clasificación (Metástasis, edad, cirugía complete, invasion local, tamaño)
Tg	Tiroglobulina

RESUMEN

Planteamiento: El cáncer diferenciado de tiroides representa la neoplásia endócrina mas frecuente, el cual ha presentado un incremento considerable en los últimos años debido a la utilización de estudios de imagen en distintos padecimientos en donde se evidencian lesiones tiroideas como hallazgos incidentales que requieren evaluación y estudio por parte de un especialista. Se ha propuesto la tiroidectomía total con terapia ablativa con yodo radioactivo así como la terapia de supresión hormonal como un método eficaz para disminuir la recidiva locorregional, así como para facilitar el seguimiento de dicha enfermedad.

Objetivo: Determinar si el tratamiento radical en cáncer diferenciado de tiroides, seguido de terapia ablativa con yodo 131 y terapia de supresión hormonal sobretrata a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en estadios clínicos tempranos, comparandolos con estadios clínicos mas avanzados.

Hipotesis: Determinar si el tratamiento radical en cáncer diferenciado de tiroides, seguido de terapia ablativa con yodo 131 y terapia de supresión hormonal sobretrata a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en estadios clínicos tempranos, comparandolos con estadios clínicos mas avanzados.

Metodología: Estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo, se analizaron aquellos pacientes operados de tiroidectomía total secundario a cáncer diferenciado de tiroides, seguido de terapia ablativa con yodo 131 y que se encuentran en vigilancia y seguimiento clínico y serológico con tiroglobulina en la clínica de tiroides de cirugía general del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 2 de Enero del 2010 y 30 de Diciembre del 2015.

Análisis de Resultados: De acuerdo a las variables de estudio propuestas, éstas fueron trabajadas en el programa estadístico STATA, versión 12.0, realizando análisis univariado de cada una, con el fin de obtener las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes. Por otra parte, atendiendo al teorema del límite central, para el análisis bivariado se utilizaron las pruebas de χ^2 de Wald y T de Student, para contrastar la variable dependiente con cada una de las variables independientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer diferenciado de tiroides, cáncer papilar de tiroides, cáncer folicular de tiroides, clasificación TNM, clasificación MACIS, yodo 131-, tiroglobulina.

ANTECEDENTES

El cáncer de tiroides representa la primera causa de neoplasia endócrina, 90% está constituido por cáncer bien diferenciado, el cual engloba al cáncer papilar (representa hasta un 85%) y al cáncer folicular (12%) (1). De acuerdo a datos de Estados Unidos, se ha presentado un aumento en la incidencia anual de dicha patología, mientras que, en 1975 era de 4.9/1000,000 habitantes, para el año 2009, ascendió a 14.3/100,000 habitantes en 2009(2). Este incremento se ha relacionado con el aumento en la utilización de estudios de imagen como el ultrasonido, detectando nódulos tiroideos hasta en 67%; sin embargo menos del 10% de estos son malignos (3).

Aunque hay reportes que indican que los nódulos palpables tienen el mismo riesgo de malignidad que los nódulos detectados por ultrasonido (4), debido al curso indolente y al buen pronóstico de la enfermedad a largo plazo, los nódulos menores a 1 cm, que se encuentren de forma incidental, no requieren algún estudio diagnóstico adicional, a no ser que presenten imágenes sospechosas por ultrasonido, así como linfadenopatías o que el paciente presente algún otro factor de alto riesgo, como antecedente de radiación en cabeza y cuello o antecedente de cáncer de tiroides en uno o más familiares de primer grado (5).

De igual forma se ha visto que en pacientes operados de tiroidectomía, con diagnóstico histopatológico de microcarcinoma papilar (tumores menores a 1cm sin evidencia de linfadenopatía), presentan una mortalidad asociada a la enfermedad menor a 1%, con tasas de recurrencia locoregional entre 2-6% y recurrencia a distancia entre 1-2%, siendo probable que estos excelentes resultados se deban al curso indolente de la enfermedad, más que a la efectividad del tratamiento (6). Lo anterior justifica la postura de sólo vigilancia activa a los pacientes con diagnóstico

de microcarcinoma papilar en tiroides y no someterlos a tratamiento quirúrgico llevada a cabo en algunos centros (7).

Con base en la evidencia, se sugiere valorar hemitiroidectomía para tumores pequeños (menores de 1 cm); valorar hemitiroidectomía vs tiroidectomía total, para aquellos tumores unifocales, intratiroideos (en ausencia clínica de metastasis ganglionar cervical), para tumores de 1 a 4 cm, (sin evidencia de lesión ganglionar), considerando la necesidad de tratamiento ablativo con yodo radiactivo. Por otra parte, para tumores mayores a 4cm, con extensión extratiroidea o datos clínicos de enfermedad ganglionar cervical, el tratamiento deberá ir encaminado a realizar tiroidectomía con resección completa del tumor primario.

Aún es discutida la extensión del tratamiento quirúrgico cuando se considera el reporte citológico de la clasificación de Bethesda, principalmente cuando éste es indeterminado, donde se ha establecido como opción terapéutica la hemitiroidectomía, ya que, aunado a hallazgos sugestivos de benignidad, se ha reportado, en estudios de patología posteriores a tratamiento quirúrgico, cáncer en 8% de los casos, 58% en presencia de hallazgos sonográficos de malignidad indeterminados o bajos, y 100% cuando existen hallazgos sugestivos de malignidad por imagen (8).

Con lo anterior, la hemitiroidectomía estaría justificada en pacientes con riesgo bajo, con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones asociadas como, lesión del nervio laríngeo recurrente, hipocalcemia, tanto transitoria como permanente, y necesidad de remplazo hormonal (9). Se ha demostrado una incidencia de hipotiroidismo bioquímico en 22% de pacientes sometidos a hemitiroidectomía y 4% de hipotiroidismo clínico (10). Sin embargo, no hay estudios sobre el costo-beneficio

del seguimiento estrecho que requieren los pacientes sometidos a hemitiroidectomía, los cuales pueden requerir de reintervención quirúrgica para completar la hemitiroidectomía en caso de recidiva, teniendo en cuenta que en el caso de carcinoma papilar se ha encontrado multifocalidad hasta en un 80% de los casos (11).

La decisión del tratamiento quirúrgico, ya sea tiroidectomía o hemitiroidectomía, deberá de realizarse considerando la suma de factores de riesgo y la decisión del paciente, una vez planteado y evaluado el riesgo-beneficio. En el caso del Hospital general de México, se estableció en la Clínica de Cuello del Servicio de Cirugía General del Hospital General de México, como protocolo sistematizado de tratamiento, realizar de forma rutinaria tiroidectomía total en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, sin evidencia de enfermedad ganglionar, seguido, de acuerdo al riesgo de enfermedad residual, de terapia ablativa con yodo 131-radioactivo, así como la supresión hormonal con levotiroxina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la creciente incidencia de cáncer diferenciado de tiroides se han establecido guías de manejo, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento y el pronóstico de dicha patología, ejemplo de ello son las recientemente publicadas por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) en 2015, mismas que son utilizadas en el Hospital General de México.

En dichas guías se establece como objetivo mejorar la supervivencia, así como disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la morbilidad asociada. Asimismo, permiten una estadificación del riesgo de la enfermedad, para disminuir las terapias innecesarias y con ello disminuir el riesgo asociado al tratamiento (5).

Las metas van encaminadas a reseca por completo el tumor primario, así como la remoción de ganglios sugestivos de presentar enfermedad, ya que representan el sitio más común de persistencia/recurrencia de éste. Además, facilitan el tratamiento post-operatorio con terapia de supresión de TSH y la ablación mediante yodo radiactivo, en los casos de enfermedad metastásica residual sospechada o conocida. Sin embargo, no se ha determinado si hay diferencias o no en cuanto recidiva post-tratamiento con tiroidectomía total.

JUSTIFICACIÓN

Aunque el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides aún es controversial, respecto al uso de tiroidectomía radical versus hemitiroidectomía, la postura del Hospital General de México atiende al criterio de dejar la menor cantidad de tejido susceptible de desarrollar recidiva locorregional, y dado que la factibilidad de realizar un seguimiento estrecho de todos los pacientes que maneja la institución es limitada, ya que gran parte de ellos residen en localidades lejanas al hospital lo que interfiere en la accesibilidad a consultas rutinarias de seguimiento.

Por otra parte, el uso de escalas pronósticas como TNM y MACIS ha permitido estratificar el riesgo de recidiva de cáncer en diferentes lapsos de tiempo, por lo que es factible su uso en la evaluación de la tiroidectomía radical como tratamiento de elección en cáncer diferenciado de tiroides (14), independientemente del riesgo y del estadio clínico en el que se encuentren los pacientes.

OBJETIVO

General: Determinar la relación entre la recidiva de cáncer tiroideo y el estadio clínico inicial (TNM), así como el riesgo de acuerdo a la escala MACIS, en los pacientes tratados con tiroidectomía radical, en el Hospital General de México, 2000-2015.

METODOLOGÍA

a) Tipo y diseño del estudio: observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

b) Población y tamaño de la muestra: se incluyeron todos los pacientes con tiroidectomía total por diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, intervenidos quirúrgicamente por la Clínica de Tiroides del servicio de Cirugía General, del 02 de enero de 2010 al 30 de diciembre de 2015, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

c) Criterios de inclusión: registros de pacientes con tiroidectomía total, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, intervenidos quirúrgicamente por el servicio de Cirugía General, durante el período del 02 de enero de 2010 al 30 de diciembre de 2015, en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

d) Criterios de exclusión: registros de pacientes sin tiroidectomía total, con diagnóstico de cáncer indiferenciado de tiroides, intervenidos quirúrgicamente por otros servicios (Oncología), registros previos al 02 de enero de 2010, o posteriores al 30 de diciembre de 2015, pacientes intervenidos fuera del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

e) Criterios de eliminación: registros que tengan menos del 85% de las variables requeridas para este estudio.

f) Definición de variables: la Tabla 1 muestra las variables incluidas en el presente proyecto:

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<i>NOMBRE</i>	<i>TIPO</i>	<i>CLASIFICACIÓN</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>	<i>UNIDAD DE MEDIDA</i>
Recidiva de cáncer tiroideo	Dependiente	Cualitativa nominal	Definida como "presencia o ausencia" de cáncer tiroideo en el paciente post-tiroidectomía total, por dicho diagnóstico	0 = No 1 = Si
Edad	Independiente/confusora	Cuantitativa discreta	Años de vida del paciente, desde su nacimiento hasta el momento del registro en la base de datos	Años (0, 1, 2, 3,...)
Sexo	Independiente/confusora	Cualitativa nominal	Características fenotípicas del paciente al momento del registro en la base de datos	0 = Mujer 1 = Hombre
Estadío TNM	Independiente	Cualitativa ordinal	Estratificación hecha con base en los criterios definidos por el <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>	1 = Estadío I 2 = Estadío II 3 = Estadío III 4 = Estadío IV (incluye IV-A y IV-C)
Estadío MACIS	Independiente principal	Cualitativa ordinal	Estratificación hecha con base en el puntaje determinado por Hay et al. (1993)	1 = ≤ 5.99 puntos 2 = 6.00 a 6.99 puntos 3 = 7.00-7.99 puntos 4 = ≥ 8.00 puntos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo a las variables de estudio propuestas, éstas fueron trabajadas en el programa estadístico STATA, versión 12.0, realizando análisis univariado de cada una, con el fin de obtener las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes. Por otra parte, atendiendo al teorema del límite central, para el análisis bivariado se utilizaron las pruebas de χ^2 de Wald y T de Student, para contrastar la variable dependiente con cada una de las variables independientes.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la Declaración de Helsinki, debido a que el presente estudio es observacional retrospectivo, cuya fuente primaria de los datos a utilizar son los registros hospitalarios, no representaron ningún daño para los pacientes ni para el investigador, por lo que no se requirieron Cartas de Consentimiento y/o Asentimiento Informado. Asimismo, estuvo apegado a la normativa institucional en materia de investigación con fines académicos.

Por otra parte, el autor reconoció no tener ningún conflicto de intereses, ya que esta investigación no mantuvo lazos con individuos u organizaciones ajenas a los fines académicos.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados encontrados en este trabajo serán presentados en el próximo congreso Internacional de Cirugía General, que se llevará a cabo en Mérida, Yucatán el presente año. Buscando colocarlo como un referente mundial en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides y presentar la incidencia por género y edad en la

población mexicana de la enfermedad y de la recurrencia locorregional de acuerdo a los diferentes estadios clínicos y scores de riesgo.

RECURSOS DISPONIBLES

Recursos Humanos: El autor de este trabajo realizó todas las actividades señaladas en el cronograma, a excepción de las revisiones que fueron realizadas por parte del Director de Tesis.

Recursos Materiales: Se utilizó una computadora equipada con procesador de texto (Word), procesador de bases de datos (Excel) y programa para paquetes estadísticos (STATA 12).

Recursos Financieros: Todos los gastos que el desarrollo de este trabajo generó, fueron cubiertos en su totalidad por el autor.

RECURSOS NECESARIOS

No aplica.

RESULTADOS

Se incluyeron 138 casos, que cumplieron con los criterios de inclusión. Del total de pacientes, 90.58% (n=125, IC=85.64-95.61) fueron mujeres y 9.42% (n=13, IC=4.48-14.35) hombres. La edad promedio de la muestra fue 42.98 ± 14.56 (IC=40.53-45.43). Por otro lado, 6.52% (n=9, IC=2.35-10.69) de la muestra tuvo cáncer folicular y el restante 93.48% (n=129, IC=89.30-97.64) cáncer papilar.

De acuerdo al estadio clínico inicial (EC), 65.94% (n=91, IC=57.93-73.94) fue clasificado en EC-I, 7.25% (n=10, IC=2.86-11.62) en EC-II, 15.22% (n=21, IC=9.14-21.28) en EC-III y 11.59% (n=16, IC=6.18-17.00) en EC-IV. Así mismo, utilizando la clasificación MACIS, 84.06% (n=116, IC=77.87-90.24) c1, 10.14% (n=14, IC=5.04-15.24) c2, 1.45% (n=2, IC=0.00-3.46) c3 y 4.35% (n=6, IC=0.90-7.79) c4.

Del total de casos, sólo 9.42% (n=13, IC=4.48-14.35) tuvieron recidiva, de los cuales 84.62% (n=11, IC=61.92-100) fueron mujeres y 15.38% (n=2, IC=0.00-38.07) hombres, sin encontrar diferencias significativas ($p=0.352$). En relación a la edad, el promedio fue 46.61 ± 14.99 (IC=37.55-55.67), sin diferencias significativas entre los que tuvieron recidiva y los que no ($p=0.3470$).

De acuerdo al EC, 46.15% (n=6, IC=) tuvieron EC-I, 7.69% (n=1, IC=) EC-II, 15.38% (n=2, IC=) EC-III, 30.77% (n=4, IC=) EC-IV. Se obtuvo X² con corrección de Yates=5.40 ($p=0.121$). Considerando los resultados de la escala MACIS, 61.54% (n=8, IC=30.93-92.13) c1, 23.08% (n=3, IC=0.00-49.57) c2, 15.38% (n=2, IC=0.00-38.07) c4. Se obtuvo X² con corrección de Yates=7.46 ($p=0.052$).

Al realizar la comparación entre estadíos clínicos, tomando como referencia al EC-I como referencia, se obtuvo: EC-I vs EC-II, X2 con corrección de Yates=0.0042 (p=0.64); EC-I vs EC-III, X2 con corrección de Yates=0.0003 (p=0.62); EC-I vs EC-IV, X2 con corrección de Yates=5.14 (p=0.05).

Por último, utilizando la escala MACIS, y tomando como grupo de referencia a la C-1, se obtuvo: C-1 vs C-2, X2 con corrección de Yates=2.63 (p=0.129); C1 vs C3, X2 con corrección de Yates=0.21 (p=0.82); C1 vs C4, X2 con corrección de Yates=4.20 (p=0.099).

DISCUSIÓN

Si bien las escalas TNM y MACIS se han utilizado como predictores de sobrevida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, no se había evaluado su valor pronóstico y con la recidiva de cáncer, tampoco se consideró exclusivamente en pacientes con tiroidectomía radical. Sin embargo, desde hace más de dos décadas, el tratamiento con tiroidectomía radical ha sido contrastado con el manejo mediante lobectomía, siendo el primero, el que ha reportado menor riesgo de recidiva, así como la facilitación en cuanto al seguimiento con marcadores serológicos y la eficacia en la captación de yodo radiactivo (15) (16).

El porcentaje de recidiva estimado para este trabajo es similar al reportado en otros estudios, ejemplo de lo anterior, el estudio de Grant y equipo en 2009, con 162 casos de cáncer diferenciado de tiroides, tratados con tiroidectomía radical seguido de ablación con yodo, reportando una recidiva del 10% (17).

Holler y colaboradores utilizaron, dentro de sus variables de análisis, la escala TNM y MACIS para comparar el riesgo de recidiva de cáncer entre pacientes con tiroidectomía radical y lobectomía, encontrando diferencias significativas a favor del manejo con tiroidectomía radical para estadíos de alto riesgo en ambas escalas (18), resultado contrario al encontrado en el presente trabajo, ya que no hubo diferencias significativas en relación a los diferentes estadíos de estas escalas.

Actualmente, la creación de perfiles para establecer el pronóstico de distintas enfermedades permite determinar las pautas de tratamiento y como indicadores de seguimiento con mayores beneficios para el paciente. En el caso del cáncer diferenciado de tiroides, la escala TNM permite establecer la pauta de tratamiento, de acuerdo al estadío clínico del paciente; sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio, no demuestran diferencias significativas en cuanto a la recidiva de cáncer en pacientes tratados con tiroidectomía radical, relacionadas con el estadío clínico inicial de la enfermedad.

Así mismo, utilizando la escala MACIS, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la recidiva y el riesgo determinado por dicha escala. Por lo anterior y basado en el estudio de Mazzaferri (13) se sugiere la tiroidectomía radical como tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, independientemente del estadío clínico en el que se encuentren, seguido de acuerdo a la evaluación individual de terapia ablativa con yodo 131 y terapia de supresión hormonal.

Por lo anterior se plantea que probablemente se encuentren factores aún no determinados ni evaluados por las escalas pronósticas que puedan tener relación al aumento en el riesgo de progresión y recidiva de la enfermedad y que en años

recientes se han investigado una serie de genes involucrados que han demostrado ante su presencia una histología mas agresiva que podría marcar una pauta dentro de los factores ya reconocidos para una nueva estadificación del riesgo.

En consecuencia, hasta el momento, no se puede definir como sobre-tratamiento el manejo radical del cáncer diferenciado de tiroides en estadios clínicos iniciales, dado que si existiera este sobre-tratamiento, no deberían existir recidivas, y esta si se presentan de igual manera que en los estadios intermedios, por tanto, es claro que existe algún factor pronostico no evaluado y que clasifica inadecuadamente a los pacientes, por tanto, en este momento el realizar tratamiento radical es la forma más segura de evitar recaída, en tanto se determina cual es el factor aun no analizado para determinar mal pronóstico en estadios tempranos.

Conclusión

El tratamiento radical del cáncer diferenciado de tiroides No sobre trata al estadio clínico temprano.

REFERENCIAS

1. 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(2):125-34.
2. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(4):317-22.
3. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(6):955-69.
4. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998; 8(11):989-95.
5. Haugen BRM, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015.
6. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2007; 13(5):521-33.
7. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010; 34(6):1222-31.
8. Gweon HM, Son EJ, Youk JH, Kim JA. Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step? *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(9):3083-8.

9. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2013; 75(1):6-17.
10. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2243-55.
11. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987; 102(6):1088-95.
12. Mazzaferri EL. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer (and why is it controversial)? *Oncology (Williston Park).* 2009; 23(7):579-88.
13. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010; 20(12):1341-9.
14. Dean D, Hay I. Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Control.* 2000; 7 (3): 229-239.
15. Mazzaferri E, Jhiang S. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Treatment of thyroid cancer.*
16. Bilimoria K, Bentrem D, Ko C, Stewart A, Winchester D, Talamonti M, et al. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgery.* 2007; 246 (3): 375-384.

17. Grant C, Stulak J, Thompson G, Richards M, Reading C, Hay I. Risk and Adequacy of an Optimized Surgical Approach to the Primary Surgical Management of Papillary Thyroid Carcinoma Treated During 1999-2006. *World J Surg.* 2010; 34: 1239-1246.
18. Holler T, Theriault J, Payne R, Clark J, Eski S, Freeman J. Prognostic Factors in Patients with Multiple Recurrences of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Journal of Oncology.* 2009.