

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.



FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

**CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: CARACTERÍSTICAS DE
LA POBLACIÓN EN UN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA:
MÉDICO JESÚS DÍAZ MARÍN.

TUTORES DE TESIS:
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO.
DRA. MÓNICA CHAPA IBARGUENGOITIA.



INCMNSZ

CIUDAD DE MÉXICO.
2018.



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.

Título de tesis

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN UN TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales.
Director de enseñanza.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

Dr. Alfonso Gulías Herrero.
Subdirector de Servicios Médicos.
Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Dra. Mónica Chapa Ibarguengoitia.
Profesor adscrito al departamento de Radiología e
imagen diagnóstica.
Tutora de Tesis.

Jesús Díaz Marín.
Residente de cuarto año de Medicina Interna.

Índice

Antecedentes	página 4.
Planteamiento del problema	página 7.
Justificación	página 8.
Objetivos	página 8.
Material y métodos	página 8.
Variables	página 9.
Consideraciones éticas o financieras	página 10.
Resultados	página 11.
Análisis inferencial	página 19.
Discusión	página 21.
Conclusiones	página 24.
Referencias	página 25.

Antecedentes:

La glándula tiroidea es un órgano situado en la región anterior del cuello, consta de 2 lóbulos simétricos adosados a los lados de la traquea y la laringe que están unidos entre sí por el istmo. La glándula, en su histología, está constituida por folículos cerrados de tamaño variable (15-500 micrometros de diámetro) revestidos de células epiteliales cilíndricas y conteniendo la sustancia coloidal. Junto a las células foliculares se encuentran las células C o parafoliculares, secretoras de calcitonina. (1)

La transformación de células foliculares derivadas del endodermo tiroideo lleva a la génesis de distintos tipos de cáncer. De éstas surgen dos tipos de cáncer diferenciados, el papilar y el folicular y los cánceres poco diferenciados, el anaplásico. El carcinoma medular surge de las células C. (1, 2)

Nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos se definen como lesiones dentro de la glándula tiroidea que de forma radiográfica se distinguen de tejido parenquimatoso tiroideo normal, es un diagnóstico muy frecuente en la práctica clínica. Se sabe que por lo menos en los Estados Unidos 16 millones de individuos tienen un nódulo palpable, el número de pacientes que se encuentran con nódulos se incrementa a 219 millones si se usa ultrasonido. (2)

Cerca de un 90% de éstos son benignos y un 95% se mantienen asintomáticos en el seguimiento, únicamente el 10% se encuentran con cáncer y el 5% generan síntomas por compresión. (2)

Es una enfermedad tan frecuente que la prevalencia en poblaciones sin deficiencia de yodo se estima en un 5%, la prevalencia se eleva hasta un 68% cuando se usa algún estudio de imagen (ultrasonido, tomografía o resonancia magnética) y en donde es importante mencionar que pueden ser hallazgos incluso incidentales, estudios que se solicitan para otros propósitos pero en donde se encuentran los llamados incidentalomas tiroideos. (3)

Si se trata de malignidad, el 10% de los pacientes con nódulos tienen riesgo de malignidad, ésta cifra varía entre un 5-13% si se usa ultrasonido, tomografía o resonancia magnética o hasta un 55% cuando se evalúan éstas lesiones con Tomografía por emisión de positrones (PET). (2)

Cáncer de tiroides

Por todo lo anterior, el cáncer de tiroides, a nivel mundial, es una de las neoplasias malignas con mayor incremento en su incidencia en los últimos años. Tan solo en los Estados Unidos, ésta, se ha incrementado un 300% en los últimos 30 años y se anticipa que para el 2019 el cáncer de tiroides pudiera ser la tercera neoplasia diagnosticada en frecuencia en mujeres. (3)

De todos, el papilar, representa la mayor parte de los casos y es aquel que presenta un grado histológico menos agresivo, esto en parte a la densidad tan baja de mutaciones en comparación con las otras variedades de carcinoma. Aunque anteriormente se creía que se trataba de una patología, el carcinoma papilar engloba distintos tipos de tumores con mutaciones exclusivas en genes codificadores de distintas señales a lo largo de la cascada de las proteínas cinasas activadoras de mitosis (MAPK). BRAF V600E representa un 60% de las mutaciones, seguido con un 15% de RAS y de rearrreglos cromosomales que alteran la expresión de BRAF o de los receptores de tirosin cinasa como son RET, NTRK y ALK, todos representando un 12%. Las

diferentes mutaciones se asocian con diferentes variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides y que confieren patrones diferentes de expresión genética, señalización y características clínicas. (4)

Los carcinomas asociados a mutaciones BRAF en sus variantes clásicas o de células altas de los carcinomas papilares tienen una frecuencia alta de metástasis a ganglios linfáticos, de recurrencia tras tiroidectomía y una respuesta pobre a la terapia con yodo radioactivo, ésta última pudiera deberse a una estimulación discriminada de la señalización MAPK que es mediada por la oncoproteína BRAF V600E, ésta última cumpliría la función de suprimir la expresión de genes necesarios para la incorporación de yodo. Del total, la variante clásica corresponde a un 32% de los casos y la variedad de células altas corresponde a un 7%.(4)

Los carcinomas papilares con mutaciones en RAS están asociados con la variante folicular, éstos se caracterizan por tener menor invasión vascular, se extienden con menor frecuencia a los ganglios linfáticos y son ávidos al yodo ya que la expresión de los genes implicados en el metabolismo no se ve modificado. La variante encapsulada de éstos carcinomas se considera una entidad benigna. La variante folicular encapsulada con invasión corresponde a un 4% de todos los carcinomas, mientras que la variante folicular encapsulada sin invasión representa un 17% y la variante folicular infiltrativa representa el 6%. Los microcarcinomas, de todas las variantes, corresponden a un 33% del total de casos. (1, 4)

Factores de riesgo

Respecto al incremento en incidencia, hay muchas causas que han generado éste fenómeno, se piensa que pudiera tratarse simplemente de una neoplasia que se detecta con mayor frecuencia gracias a las herramientas diagnósticas con que se cuentan actualmente, haciendo énfasis en la ultrasonografía, lo que hace posible que se detecten nódulos tiroideos que antiguamente pudieran pasar desapercibidos y/o que incluso nunca mostraran sintomatología en los pacientes. (1, 5)

Sin embargo, hay evidencia que respalda la existencia de un incremento en la incidencia de esta neoplasia y que no está del todo asociada a los métodos diagnósticos. Un análisis de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) de un registro de cáncer de los años 1980 a 2005 reveló un incremento sustancial de cáncer papilar de tiroides avanzados, con dimensiones mayores a los 5 centímetros de diámetro, en este registro se encontró que los tumores generalmente eran lo suficientemente grandes para ser detectados por palpación, causar síntomas o ambas, asimismo se encontró que la relación tumores grandes (aquellos mayores de 5 centímetros) y tumores pequeños o microcarcinomas (menores a 1 cm) era similar en mujeres blancas, grupo étnico en quien se ha visto una mayor asociación de esta patología. (5)

Se han encontrado algunos factores de riesgo asociados a malignidad tiroidea, de éstos, destacan exposición a radiación en la infancia, principalmente a cuello, cabeza y secundariamente radiación de cuerpo completo, historia familiar de cáncer tiroideo, pero está más frecuentemente asociada a síndromes de neoplasia endócrina múltiple tipo 2 o poliposis adenomatosa familiar, nódulos de crecimiento rápido, pero no está muy claro el tiempo y el tamaño para considerarse “rápido” y la disfonía, ésta última asociada a masas tumorales grandes que por consecuencia invaden estructuras extratiroideas. No hay suficiente evidencia hasta el momento para asociar malignidad con niveles séricos de tirotrópina, anticuerpos antitiroideos, obesidad o síndrome metabólico. (6)

Respecto a las manifestaciones clínicas, éstas son amplias, los pacientes pueden estar asintomáticos, o presentar síntomas por crecimiento tiroideo, donde se incluyen sensación de cuerpo extraño en la faringe (ésta se presenta con nódulos mayores a 3 centímetros de diámetro y en posiciones cercanas a la traquea), disfagia, odinofagia, ahogamiento (éstas dos últimas pueden

reportarse hasta en un 67% de los casos), síntomas del tracto respiratorio como disnea, disfonía o carraspera e inclusive dolor (en caso de crecimiento agudo del nódulo o por sangrado del mismo). La exploración tiroidea puede revelar además del crecimiento glandular, crecimientos ganglionares, éstos si se encuentran firmes, adheridos a planos profundos, de consistencia sólida o que se nota un crecimiento rápido requieren valoración inmediata. La exploración física es una mala herramienta de escrutinio de nódulos, ya que el contorno tiroideo puede palpase de características normales y tener nódulos, esto asociado a la misma consistencia de los nódulos con el tejido tiroideo normal. (6)

El diagnóstico generalmente se lleva a cabo con la clínica, que incluye masas cervicales palpables, adenopatías, algunos enfermos y que son realmente una minoría, pueden referir disfonía o bocios que comprometen la vía aérea de forma importante (estridor). Respecto a las pruebas de laboratorio, la tirotropina sérica debería de ser medida en el abordaje inicial de los nódulos tiroideos, esto con la finalidad de poder excluir aquellos nódulos hiperfuncionantes (hasta el 5% de todos los nódulos), si la tirotropina se llegara a encontrar en rangos subnormales, deberá medirse tiroxina libre y total junto con triyodotironina y realizarse un estudio de medicina nuclear buscando zonas de captación focal. Caso aparte, de encontrarse elevada la tirotropina, se deberá medir la tiroxina libre y anticuerpos antiperoxidasa para búsqueda de tiroiditis de Hashimoto. (7)

La tiroglobulina, no juega un papel importante como parte del abordaje rutinario en éstos pacientes, es un mal indicador de malignidad, ya que puede elevarse en patologías benignas como el bocio multinodular o en la tiroiditis. La calcitonina, igualmente, no se incluye dentro del abordaje de los nódulos tiroideos, valores superiores a 100 pg/ml sugieren cáncer medular con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 100%. (8, 9)

El ultrasonido, es una herramienta importante en el diagnóstico, reportes en la literatura señalan que se pueden detectar microcarcinomas de tiroides (carcinomas iguales o menores a 1 cm.) con una precisión que ronda el 70-90%, dentro de los hallazgos ultrasonográficos más importantes y asociados a malignidad destacan composición sólida de los nódulos, hipoecogenicidad, márgenes irregulares o que sugieran infiltración y la presencia de microcalcificaciones. (4, 12)

Manejo y seguimiento:

Existe mucha controversia sobre el manejo apropiado en ésta patología, históricamente el cáncer en la tiroides se ha tratado de forma predominantemente quirúrgica, donde la tiroidectomía total es el estándar de tratamiento que además de remover el tejido tiroideo permite la exploración ganglionar tanto en los niveles peritiroideos, centrales y laterales. (10)

Si bien la tiroidectomía es parte del tratamiento en éstos pacientes, éste procedimiento no está libre de complicaciones, en centros sin experiencia en cirugía tiroidea las complicaciones oscilan entre un 30-40% y algunas de ellas pueden dejar con secuelas permanentes a los pacientes, principalmente aquellas complicaciones que involucran los nervios laríngeos. (11)

Hay corrientes muy recientes que abogan por la vigilancia activa en éstos pacientes, se hace énfasis en vigilancia activa en pacientes con microcarcinomas tiroideos, donde las principales organizaciones internacionales recomiendan seguimiento radiológico. (12)

Estadificación:

Si bien existen muchos sistemas para clasificar el cáncer tiroideo al diagnóstico, consideramos utilizar el TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis) en su versión 7 porque era el método de clasificación en el momento, si bien existe una versión 8, en el expediente clínico no se encontraba homologada dicha categoría. Este sistema de clasificación se divide en dos grupos grandes, los menores de 45

años donde solo se pueden encontrar dos etapas clínicas: con y sin metástasis a distancia y en los mayores de 45 años donde se encuentran 4 estadios. (13)

Carcinoma Papilar o Folicular		
Estadio	Paciente menor de 45 años	Paciente mayor de 45 años
I	Cualquier T, Cualquier N, M0	T1a, T1b, N0, M0
II	Cualquier T, Cualquier N, M1	T2, N0, M0
III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
IVa		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
IVb		T4b, Cualquier N, M0
IVc		Cualquier T y/o N, M1

American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) 7ma Ed.⁽¹⁴⁾

Imagen 1: TNM versión 7.

Planteamiento del problema:

Desconocemos el impacto del cáncer papilar de tiroides en la población mexicana, por fuentes internacionales se sabe que ha cobrado gran impacto en países asiáticos (Corea) y que las cifras de incidencia y prevalencia crecen de forma exponencial en los Estados Unidos de América, sin embargo en nuestro país, no se sabe cuál es la forma de presentación más frecuente, ni el rango de edad o género mayormente involucrado, además de que no hay un programa de seguimiento bien establecido. De ahí es que nuestro trabajo pudiera tener un impacto en nuestra sociedad. (14)

Nuestro instituto al tratarse de un centro de referencia en patología tiroidea tiene la oportunidad de aplicar medidas de tamizaje y seguimiento adecuados a los pacientes con nódulos tiroideos.

Lo que se sabe por fuentes internacionales es que cerca del 80 a 90% de los cánceres de tiroides son papilares.

Lo curioso es que con estrategias de tamizaje y detección es razonable pensar que los pacientes se diagnostiquen a edades más tempranas y por consecuencia en estadios tempranos, sin embargo hay estudios que no explican ni comprueban del todo ésta asociación. Hay muchas publicaciones que muestran que mutaciones BRAF se asocian más frecuentemente a carcinomas en pacientes ancianos y que los arreglos RET/PTC se encuentran más comúnmente en pacientes jóvenes. (15)

Justificación:

La importancia del presente radica en que no hay estudios previos en México y que desconocemos las características de la población afectada, al conocer más sobre la población afectada se podrían aplicar medidas para la detección temprana de ésta patología.

Morris et al., establecen que parte en el incremento en la incidencia se debe a las estrategias de detección actuales, ya que actualmente se diagnostican más microcarcinomas gracias al desarrollo de la ultrasonografía, pero que dichas medidas no explican del todo el incremento exponencial que se ha visto en los últimos años, el verdadero incremento en la incidencia del cáncer tiroideo en general podría deberse a factores hormonales, dietéticos, genéticos o relacionados al ambiente que aún no conocemos. (5)

Objetivos:

Primario: determinar las principales características clínicas e histológicas al diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en la población de un tercer nivel de atención entre los años 2005 a 2015, y aquellas asociadas a recurrencia o muerte durante el seguimiento de esta cohorte de pacientes.

Secundarios:

Determinar la frecuencia de microcarcinomas en piezas quirúrgicas.

Determinar la etapa clínica más frecuente al diagnóstico.

Evaluar la frecuencia de los principales signos y síntomas en enfermedad tiroidea maligna.

Evaluar la edad al diagnóstico y su correlación con el estadio clínico.

Evaluar la participación de otros factores de riesgo asociados al cáncer de tiroides.

Determinar la asociación entre patología maligna y enfermedad tiroidea autoinmune

Conocer que grupos de edad son los más vulnerables.

Material y métodos:

I. Diseño del Estudio:

Cohorte longitudinal, retrospectiva, descriptiva y retrolectiva.

II. Universo del Estudio.

Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) sometidos a tiroidectomía total, subtotal, radical de enero de 2005 a diciembre de 2015.

III. Criterios:

De inclusión: pacientes con registro activo en nuestro instituto y quienes hayan sido sometidos a tiroidectomía total, parcial, radical exclusivamente en nuestro centro; que cuenten con reporte histopatológico, expediente clínico y seguimiento institucional.

De exclusión: pacientes en quienes no se documentó cáncer papilar de tiroides o microcarcinoma de tiroides en piezas quirúrgicas.

De eliminación: aquellos pacientes que no tuvieron seguimiento en nuestro instituto.

IV. Método:

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico de nuestro instituto, donde se buscaron los registros de todos los pacientes que fueron sometidos a uno de las siguientes intervenciones quirúrgicas; tiroidectomía parcial, total, subtotal, radical o hemitiroidectomía.

De éstos registros se buscó la información respecto a las piezas quirúrgicas en el sistema de archivos de patología, donde de cada pieza se documentó el tipo histológico del tumor (sólo incluimos papilares), la variedad histológica predominante, el tamaño del nódulo dominante, si existía o no multicentricidad, invasión a la cápsula tiroidea, invasión vascular, linfática, extensión extratiroidea, si se trataba de un microcarcinoma o si se encontraba concomitantemente un microcarcinoma en la pieza, si se realizó disección ganglionar central o lateral y si existía metástasis en tales compartimentos. Y además se buscó de existir metástasis a distancia el sitio de implante (pulmón, hueso, traquea, adenopatías, etcétera).

Posteriormente se realizó la búsqueda en archivo clínico de los expedientes para recabar información sobre los pacientes. Dicha información fue género, edad al diagnóstico, antecedentes familiares de neoplasias tiroideas, información sobre exposición a radiación ionizante en la infancia, radioterapia, presencia de disfonía, si existía enfermedad tiroidea autoinmune concomitante, si el paciente requirió la aplicación de Yodo radioactivo y la dosis total acumulada, si contaba o no con biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y el estadio de la enfermedad maligna según la clasificación TNM, si hubo recurrencia o muerte durante el seguimiento.

Variables:

Variables numéricas:

- La edad se consideró una variable numérica continua y expresada en años.
- El tamaño del nódulo principal se consideró una variable numérica continua expresada en milímetros.
- La dosis de yodo radioactivo recibida se consideró una variable numérica y continua expresada en milicurios (mCi).
- El número de meses en seguimiento se consideró una variable numérica continua expresada en años.

Variables cualitativas:

- El género se consideró una variable cualitativa dicotómica, se expresó en masculino o femenino.
- El estadio clínico una variable cualitativa ordinal y se expresó en estadios del 1 al 4.
- La realización de biopsia por aspiración con aguja fina una variable cualitativa dicotómica, se expresó por presencia o ausencia.
- La variedad histológica una variable cualitativa categórica, se expresó en variedad clásica, folicular, insular, trabecular, oncocítica, macrofolicular, oxifílica.
- La invasión linfática una variable cualitativa dicotómica y se expresó por ausencia o presencia.
- La invasión vascular variable cualitativa dicotómica y se expresó por ausencia o presencia.
- La extensión extratiroidea variable cualitativa dicotómica y se expresó por ausencia o presencia.
- Las metástasis centrales, laterales y a distancia variables cualitativas dicotómicas y se expresaron por ausencia o presencia.
- La necesidad de radioterapia una variable cualitativa dicotómica y se expresó por ausencia o presencia.
- Los antecedentes heredofamiliares relacionados a patología neoplásica tiroidea se consideraron variables cualitativas dicotómicas y se expresaron por ausencia o presencia.
- El tabaquismo variable cualitativa dicotómica se expresó en ausencia o presencia.
- La presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.

- La presencia de enfermedad tiroidea concomitante como hipertiroidismo o hipotiroidismo se consideró una variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.
- El antecedente de radioterapia previa variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.
- La recurrencia se consideró una variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.
- El momento de la recurrencia se consideró una variable cualitativa ordinal y se expresó en número de meses.
- La mortalidad se consideró una variable cualitativa dicotómica y se expresó como ausencia o presencia.

V. Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 11.

En el análisis descriptivo, se realizaron medidas de tendencia central para las variables numéricas, con media y desviación estándar para variables de distribución normal, y mediana y rango intercuartilar para variables de distribución no paramétrica de acuerdo al sesgo y la Curtosis; así como porcentajes para las variables cualitativas.

El análisis inferencial para variables numéricas de distribución no paramétrica incluyó pruebas de comparación de medianas con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para significancia estadística. Regresión logística uni y multivariada para determinar asociación, con pruebas de chi cuadrada para significancia estadística. Así como pruebas de Kaplan Meier para recurrencia y supervivencia global.

VI. Consideraciones éticas:

Corresponde a una investigación sin riesgo, es un estudio observacional y descriptivo, por lo que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

VII. Consideraciones financieras:

No se requirió ningún recurso financiero, debido a que no se modificaron las intervenciones que normalmente se realizan en estos pacientes.

Resultados

Se realizaron un total de 1369 tiroidectomías en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2015, se incluyeron tiroidectomías totales y hemitiroidectomías, de las cuales en un total de 688 tiroidectomías se encontró cáncer papilar de tiroides que corresponde a un total del 50.25%, 25 tiroidectomías donde se documentó cáncer medular de tiroides que corresponde a un 1.8% del total, 60 donde se encontró cáncer folicular y que corresponde a un 4.38% y finalmente cáncer anaplásico de tiroides en 14 tiroidectomías y que corresponde a un 1.02% del total.

Abandono.

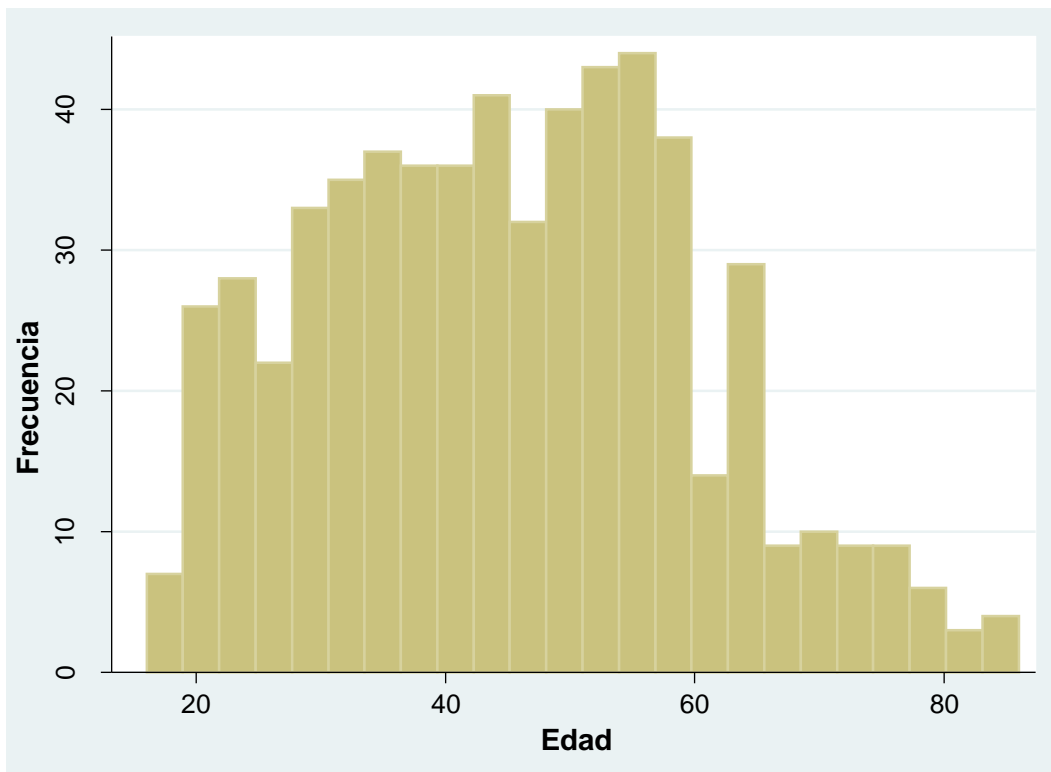
En el seguimiento de los pacientes con carcinoma papilar se perdieron un total de 97 pacientes que corresponde a un 14.09% del total de tiroidectomías donde se documentó carcinoma papilar, restando un total de 591 pacientes para nuestra cohorte.

Seguimiento.

La cohorte comprendió 591 pacientes que se siguieron por un mínimo de 12 meses y un máximo de 180 meses, con una mediana de 72 meses y rango intercuartilar de 48 a 156 meses.

Características de la población:

La mediana de edad fue de 45 años con rango intercuartilar de 17 a 84 años de edad.



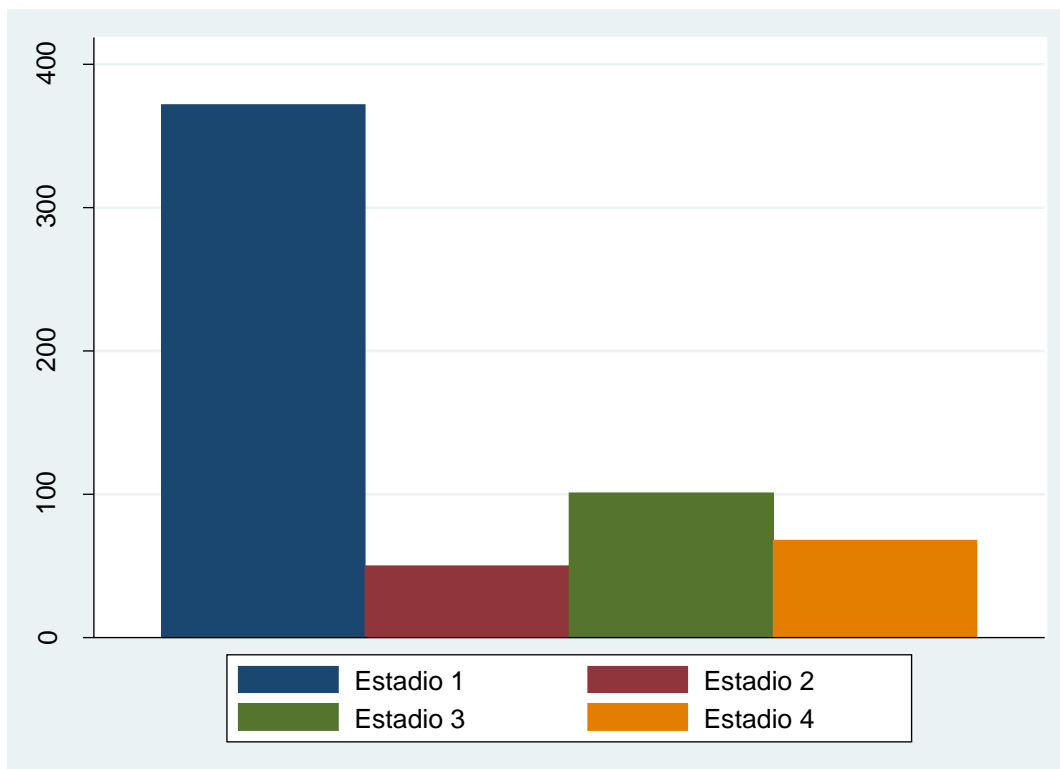
Gráfica 1: número de enfermos por grupo de edad.

Género.

Del total de la población estudiada un 89.84% correspondió a mujeres (531/591) y un 10.16% correspondió a hombres (60/591).

Estadio clínico.

Respecto al estadio clínico un 62.93% (372/591) correspondió a estadio uno, un 8.47% (50/591) correspondió a un estadio dos, un 17.1% a estadio tres (101/591) y un 11.5% a estadio cuatro (68/591). Y en base al TNM 7ª edición, en pacientes de 45 años o menos, un total de 290 enfermos correspondían a estadio uno y 12 personas a estadio dos (total de 301 personas).



Gráfica 2: Número de pacientes por estadio clínico.

Pacientes con biopsia por aspiración con aguja fina.

Un 70.38% de los pacientes contaban con biopsia por aspiración previa a la tiroidectomía. (416/591).

Asociación con enfermedad tiroidea y anticuerpos antitiroglobulina, disfonía y otras.

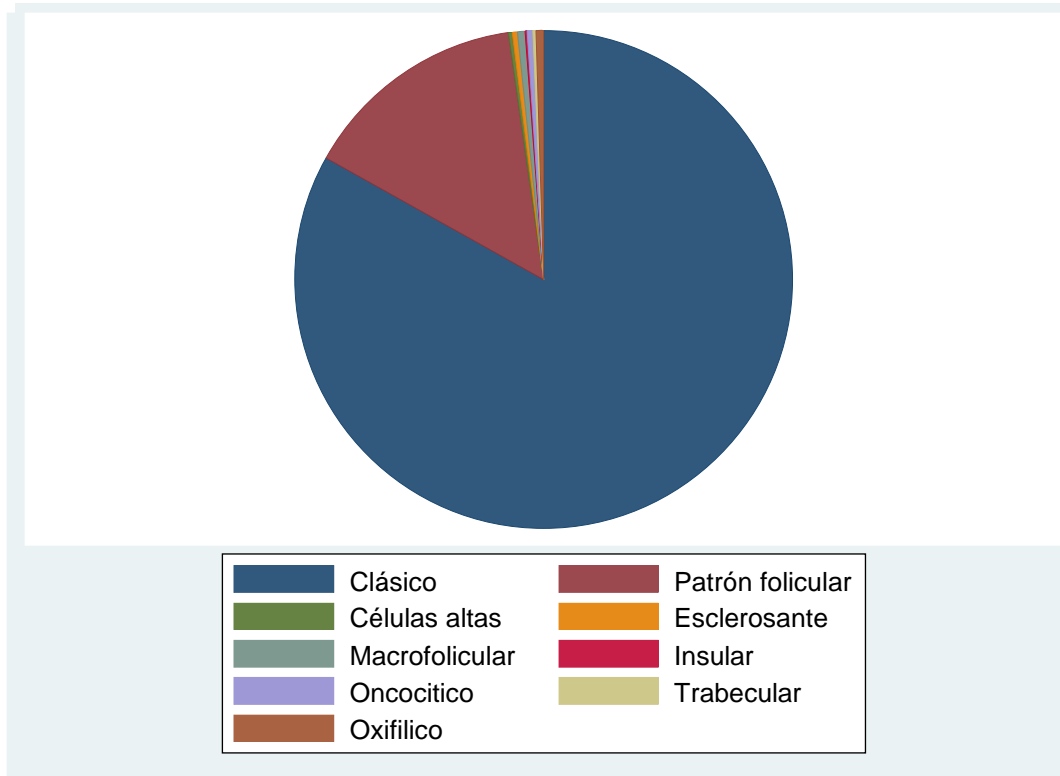
Una prevalencia de 9.98% (59/591) de anticuerpos antitiroglobulina en la población, 2.53% (15/591) de hipotiroidismo, un 5.58% (33/591) de hipertiroidismo.

Se encontró presente al diagnóstico la disfonía en un 1.18% (7/591), antecedentes familiares de neoplasia tiroidea en un 2.36% (14/591), exposición a radioterapia previa por alguna otra neoplasia en un 2.36% (14/591), tabaquismo en un 1.35% (8/591).

Hallazgos histopatológicos:

Tipo histológico.

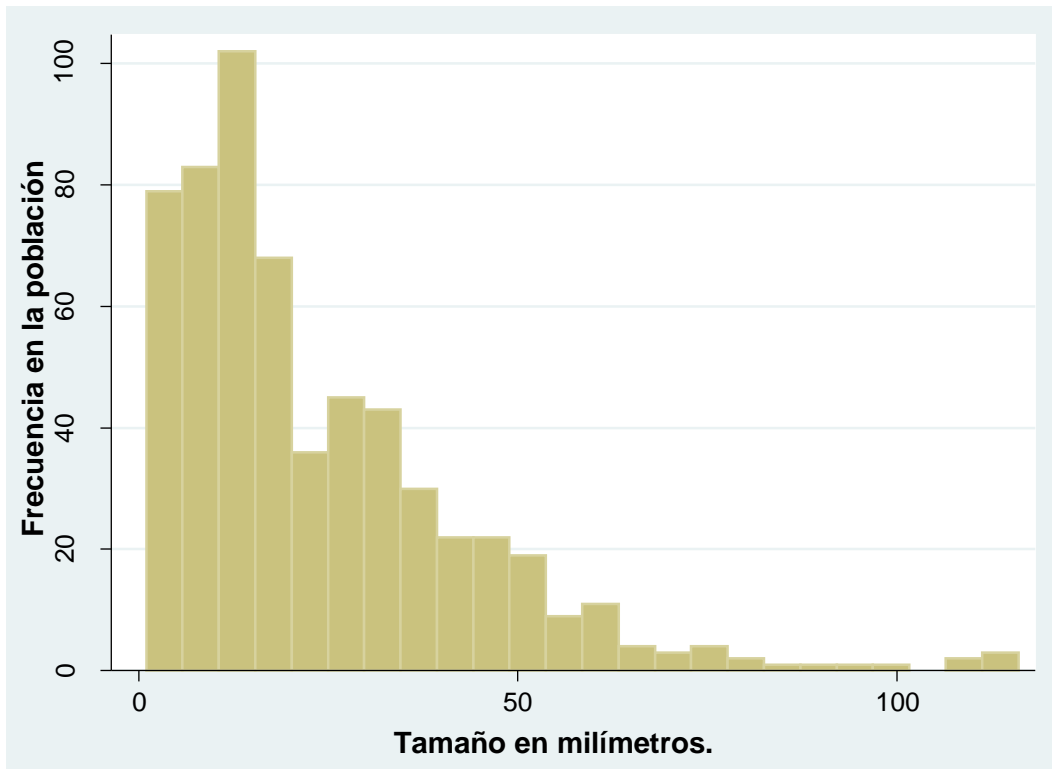
Un 83.07% (491/591) de los enfermos un patrón histológico clásico, en un 14.72% (87/591) un patrón folicular, en un 0.16% (1/591) un patrón de células altas, en un 0.16% (1/591) patrón insular, un 0.33% (2/591) con patrón esclerosante, un 0.50% (3/591) patrón macrofolicular, un 0.33% (2/591) con patrón oncocítico, 0.16% (1/591) con patrón trabecular y un 0.50% (3/591) con patrón oxifílico.



Gráfica 3: población según variedad histológica.

Tamaño.

Se encontró mediana de 18 mm y rango intercuartilar de 10 – 110 mm en el tamaño del nódulo principal con un mínimo de 1mm y un máximo de 116mm-



Gráfica 4. Relación tamaño nodular y número de casos.

Invasión capsular, linfática, venosa y vascular.

Se encontró en un 30.79% (182/591) de las piezas quirúrgicas invasión de la cápsula tiroidea, invasión linfática en 37.05% (219/591), e invasión vascular en 37.90% (224/591).

Extensión extratiroidea, multifocalidad.

De todas las piezas quirúrgicas se encontró extensión extratiroidea en un 42.97% (254/591) y multifocalidad en un 48.22% (285/591).

Incidencia de microcarcinomas.

Un total de 26.90% (159/591) de microcarcinomas, en algunos casos fueron hallazgos fortuitos que acompañaron hasta en un 25.88% (153/591) a los carcinomas mayores a 10mm.

Frecuencia de metástasis ganglionares centrales, laterales y a distancia.

Se encontraron metástasis centrales en un total de 45.17% (267/591), metástasis laterales en un 24.02% (142/591) y metástasis a distancia en un 3.72% (22/591), al diagnóstico.

Seguimiento:

Radioterapia y Yodo radioactivo.

Un 2.03% (12/591) requirió de radioterapia, 90.18% (533/591) se sometió a terapia con yodo 131. La mediana de la dosis acumulada de I131 durante el seguimiento fue de 150 mci con un rango intercuartil de 75 – 750.

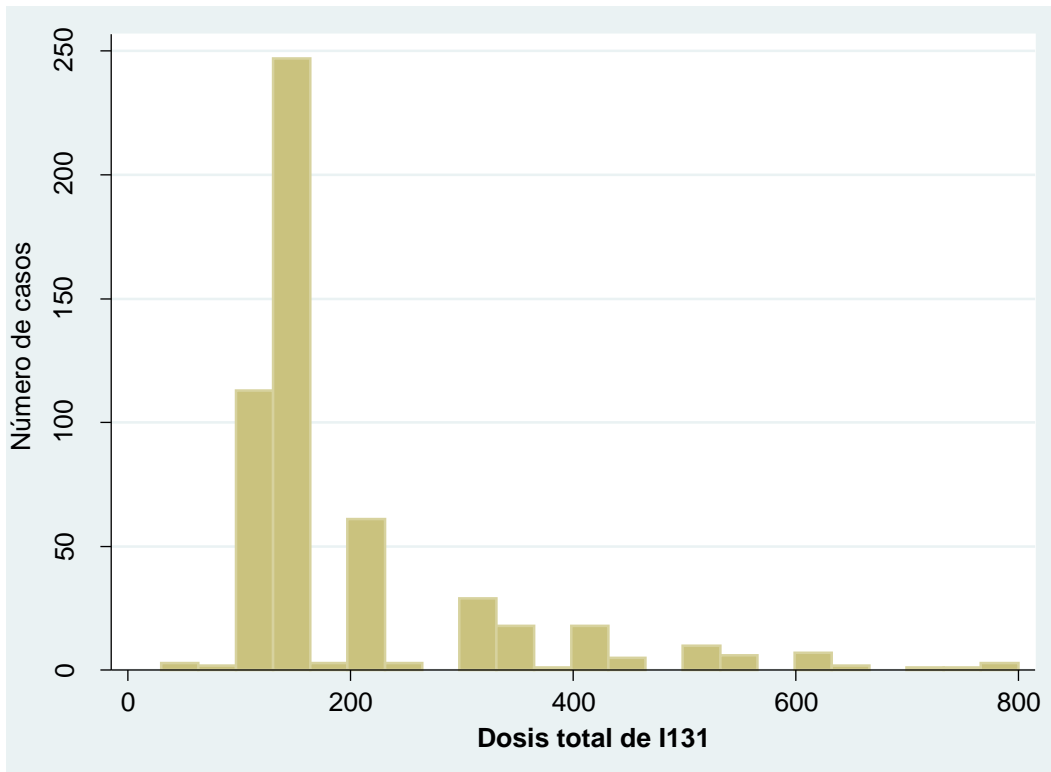


Gráfico 5. .Dosis de Yodo radioactivo, dosis mínima y máxima y frecuencia en la población.

Mortalidad y recurrencia:

Se encontró una mortalidad de 1.69% (10/591) y una tasa de recurrencia del 18.10% (107/591).

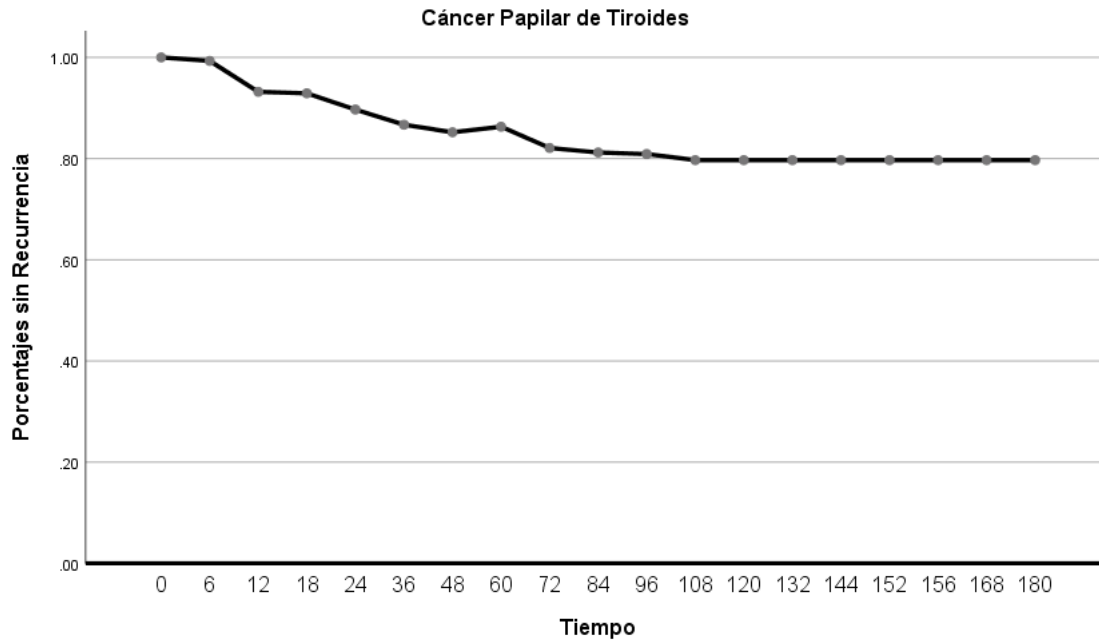
Mortalidad en el seguimiento					
Tiempo (meses)	Población	Casos muerte	Pérdidas	% sobrevida	% mortalidad
0	591	2	0	99.7	0.3
6	589	0	0	99.7	0.3
12	589	3	2	99.2	0.8
18	584	0	1	99.2	0.8
24	583	1	19	99	1
36	564	1	82	98.8	1.2
48	482	3	66	98.2	1.8
60	416	0	75	98.2	1.8
72	341	0	61	98.2	1.8
84	280	0	54	98.2	1.8
96	226	0	49	98.2	1.8
108	177	0	40	98.2	1.8

120	137	0	125	98.2	1.8
132	12	0	3	98.2	1.8
144	9	0	2	98.2	1.8
152	7	0	1	98.2	1.8
156	6	0	4	98.2	1.8
168	2	0	1	98.2	1.8
180	1	0	0	98.2	1.8

Tabla 1. Mortalidad durante el seguimiento.

Recurrencia en el seguimiento					
Tiempo (meses)	Población	Casos recurrencia	Pérdidas	% sin recurrencia	% recurrencia
0	591	0	2	100	0
6	589	4	0	99.3	0.7
12	589	36	5	93.2	6.8
18	584	2	1	92.9	7.1
24	583	20	19	89.7	10.3
36	564	19	82	86.7	13.3
48	482	8	66	85.2	14.8
60	416	8	75	83.6	16.4
72	341	6	61	82.1	17.9
84	280	3	54	81.2	18.8
96	226	1	49	80.9	19.1
108	177	0	40	80.9	19.1
120	137	2	125	79.7	20.3
132	12	0	3	79.7	20.3
144	9	0	2	79.7	20.3
152	7	0	1	79.7	20.3
156	6	0	4	79.7	20.3
168	2	0	1	79.7	20.3
180	1	0	0	79.7	20.3

Tabla 2. Recurrencia durante el seguimiento.



Gráfica 6. Kaplan Meier de supervivencia.

Variables en la población	Promedios (%) n= 591
Género	
<i>Femenino</i>	531 (90%)
<i>Masculino</i>	60 (10%)
Edad al diagnóstico	45 años (mediana 45 años)
Estadio al diagnóstico	
<i>I</i>	372 (62.94%)
<i>II</i>	50 (8.46%)
<i>III</i>	101 (17.08%)
<i>IV</i>	68 (11.5%)
Pacientes con BAAF	416 (70.38%)
Anticuerpos anti-tiroglobulina	9.98%
Hipotiroidismo	2.53%
Hipertiroidismo	5.58%
Disfonía	1.18%
Antecedentes familiares de cáncer de tiroides	2.36%
Radioterapia previa	1.35%
Tabaquismo	1.01%

Hallazgos por patología	
Variante clásica	491 (83%)
Variante folicular	87 (14.72%)
Variante en células altas	1 (0.16%)
Variante insular	1 (0.16%)
Variante oxifílica	3 (0.50%)
Variante oncocítica	2 (0.33%)
Variante esclerosante	2 (0.33%)
Variante trabecular	1 (0.33%)
Variante macrofolicular	3 (0.50%)
Tamaño del tumor	23.48 mm (DE 19.30)
Invasión capsular	30.79%
Invasión vascular	37.90%
Invasión linfática	37.05%
Extensión extratiroidea	42.97%
Multifocalidad	48.22%
Micropapilares	29.90%
Micropapilar anexo a lesión primaria	25.88%
Metástasis centrales	45.17%
Metástasis laterales	24.02%
Metástasis a distancia	3.72%
Hallazgos del seguimiento	
Necesidad de radioterapia	2.03%
Necesidad de terapia con I131	90.18%
Recurrencia	18.10%
Muertes	10 (1.69%)
Hipoparatiroidismo	44 (7.44%)
Parálisis cordal	10 (1.69%)

Tabla 3. Características de la población.

Análisis inferencial:

Las características de la población asociadas a recurrencia fueron:

Análisis univariado (regresión logística)			
Variable	RR	p	Intervalo de confianza 95%
Género masculino	2.551724	0.002	1.423173-4.575195
Estadio I	0.557207	0.007	0.3650529-0.8505059
Estadio IV	6.643519	<0.0001	3.884339-11.36264
Disfonía	11.81373	0.003	2.260494- 61.74052
Hallazgos patológicos			
Variante folicular	0.4780224	0.046	0.2316597- 0.986384
Invasión linfática	2.869639	<0.0001	1.869686- 4.404392
Invasión vascular	2.376389	<0.0001	1.553906- 3.634211
Extensión extratiroidea	3.413501	<0.0001	2.190135- 5.320215
Micropapilares	0.2044898	<0.0001	0.100644- 0.4156488
Metástasis centrales	4.705882	<0.0001	2.932246- 7.552344
Metástasis laterales	5.351294	<0.0001	3.425318- 8.360201
Metástasis a distancia	5.987368	<0.0001	2.514331- 14.2577
Hallazgos del seguimiento			
Requerimiento de radioterapia	3.340338	0.043	1.039446- 10.73443

Tabla 4. Resultados significativos del análisis univariado.

La mediana de edad del grupo de recurrencia fue de 43 años y del grupo sin recurrencia de 45.5 p=NS.

La mediana de edad del grupo de mortalidad fue de 67.5 años y la mediana del grupo de sobrevida fue de 45 años, p=0.0035

Características histológicas:

La mediana del tamaño de los tumores que recurrieron fue de 30mm y los que no de 16mm, p<0.00001.

La mediana de los tumores de la población que murió fue de 34mm y la superviviente 18mm, p=NS.

Resultados del seguimiento:

La mediana de seguimiento del grupo con recurrencia fue de 72 meses al igual que la del grupo libre de recurrencia. p=NS.

Mediana de Seguimiento (p no significativa)	
Libre de enfermedad	Recaída
72 meses	72 meses

Tabla 5. Mediana de de seguimiento entre grupo libre de enfermedad y grupo con recidiva de la enfermedad.

La mediana de la dosis de yodo radioactivo de los pacientes que recaen fue de 350mCi y del grupo libre de recurrencia 150mCi. $p = <0.00001$.

Dosis de I131	
Libre de enfermedad	Recaída
150	350

Tabla 6. Mediana de la dosis de Yodo radioactivo expresado en milicurios (mCi) mediana entre grupo libre de enfermedad y grupo con recidiva de la enfermedad.

Análisis multivariado			
Parámetro	Mediana Libre de enfermedad	Mediana de Recurrencia	Valor de P
Edad	45.5	43	$p=0.6983$
Tamaño del tumor	16mm	30mm	$p<0.00001$
Dosis de Yodo	150mCi	350mCi	$p<0.0001$
Seguimiento	72 meses	72 meses	$p=0.2343$
Parámetro	Odds Ratio (OR)	p	Intervalo de confianza 95%
Género masculino	1.781922	$P=0.080$	0.9332316 - 3.402419
Estadio IV	7.488086	$P<0.0001$	3.69607 - 15.17052
Disfonía	7.311807	$P=0.027$	1.250437 - 42.75506
Invasión linfática	3.900137	$P=0.013$	1.32803 - 11.45386
Extensión extratiroidea	2.765282	$P<0.0001$	1.728203 - 4.424701
Metástasis centrales	2.79813	$P<0.0001$	1.651812 - 4.739966
Metástasis laterales	3.142523	$P<0.0001$	1.908254 - 5.175124
Metástasis a distancia	3.537022	$P=0.009$	1.376501 - 9.088637

Tabla 7. Muestra las variables que permanecieron asociadas de forma significativa después del análisis multivariado.

Discusión:

No contamos con información en nuestro país sobre el comportamiento del cáncer tiroideo en su variante papilar, por fuentes internacionales sabemos y aplicamos guías de tratamiento pero se tiene muy poca noción de los grupos de riesgo.

Pudimos constatar que se trata de una patología que afecta a mujeres predominantemente pero que de presentarse en hombres a éstos les confiere un riesgo mayor para presentar recurrencia, esto se entiende en parte por cuestión de probabilidad, pero sería importante identificar otros factores genéticos que explicaran el comportamiento agresivo en varones. (18)

Respecto a la edad es una enfermedad que puede afectar a personas muy jóvenes y a muy ancianas, muy heterogénea la distribución por edades en el grupo de recurrencia y en el libre de enfermedad, está claro que predomina su presencia en población joven, explicado por las medianas cercanas a los 45 años, muy acorde a lo que encontramos en la literatura de otras partes del mundo, asimismo corroborando que en poblaciones jóvenes encontramos enfermedad con un comportamiento menos agresivo ya que ninguno de los pacientes fallece antes de ésta edad y son pocos los casos que se presentan con enfermedad metastásica a distancia. (4, 18)

Respecto a la etapa de la enfermedad al diagnóstico, al ser una enfermedad donde la presencia de nódulos tiroideos resulta llamativa y lleva a la investigación inmediata del mismo, (adicional a los incidentalomas por imagen o en piezas quirúrgicas), predominan los estadios iniciales de la enfermedad, esto representado por los 372 pacientes que se encontraron en el estadio I, pocos pacientes se encontraron en estadio II que resulta llamativo y que pudiera indicar en primer lugar que la enfermedad avanzada es poco frecuente en personas jóvenes o simplemente por el muestreo y las escalas que utilizamos para clasificarlos.

Al tratarse de una enfermedad con unas manifestaciones clínicas específicas, en la mayoría de los casos indolente, es fundamental tener métodos diagnósticos de buen rendimiento, si bien sabemos que el rendimiento de la biopsia por aspiración con aguja fina es aceptable, es importante implementarla en ésta patología, ya que encontramos casi un 30% de población sin la realización de ésta prueba diagnóstica, esto pudiera explicarse porque no se consideraba una práctica habitual o por tratarse en algunas ocasiones de pacientes que iniciaron un abordaje y seguimiento fuera de nuestro instituto.

Sobre factores de riesgo asociados, en la literatura se ha encontrado que los nódulos tiroideos en niños tienen un mayor riesgo de malignidad, representaron un bajo porcentaje en nuestra cohorte, y no se asociaron como factores de riesgo de recurrencia ni muerte, encontramos que los factores ambientales no tienen relación alguna con la recurrencia. (20)

Se han encontrado factores independientes como el género, el tamaño del tumor, la presencia de invasión extratiroidea, las metástasis ganglionares, la calidad de la resección tiroidea, la edad al diagnóstico e incluso el género como factores que pudieran influir en el pronóstico. Parece ser que la disfonía es un factor de riesgo para recurrencia, lo sugerimos con reserva, en parte porque la disfonía sugiere lesiones de mayor tamaño

y extensión al diagnóstico y éste grupo de pacientes pudieran tener enfermedad residual posterior a la resección lo que no podría indicar que se tratara francamente de una enfermedad que recidiva o que simplemente no se pudo erradicar.

No encontramos que la enfermedad tiroidea (presencia de anticuerpos, hipo o hipertiroidismo) se relacionara con mayor riesgo recurrencia ni muerte, casi un 10 % de la cohorte tenía anticuerpos positivos, resultando valioso para el seguimiento de los pacientes, y sirve para reforzar la importancia de la determinación de los anticuerpos anti-tiroglobulina durante la enfermedad y su influencia sobre los niveles de tiroglobulina que son fundamentales en el seguimiento.

Respecto a los hallazgos histológicos, no sorprende que la variedad predominante sea la clásica, información similar a la encontrada en otras cohortes internacionales, cerca de un 15% de los enfermos contaban con una variante folicular, es importante porque en el análisis se encontró como factor protector con lo que se podría inferir que la variante folicular tiene un pronóstico mejor a las demás variantes y un menor riesgo de recurrencia en el seguimiento.

En cuestión de dimensiones, se encontraron lesiones que van de 1 mm a 116 mm, parece ser que el tamaño no se relaciona con mayor agresividad en la enfermedad, porque en la cohorte pudimos encontrar enfermos con lesiones de tamaño importante, mayores a 80 mm pero que de la misma forma se encontraban sin invasión ganglionar y sin recurrencia en el seguimiento y en contraparte, algunos casos de microcarcinomas pero con un comportamiento agresivo, lo que si es llamativo es que en lesiones superiores a los 30 milímetros es aun más importante reforzar el seguimiento estrecho, por lo que encontramos asociado a la recurrencia. El tamaño de los tumores si fue un factor de riesgo para recurrencia.

De los parámetros histopatológicos sugestivos de diseminación de la enfermedad, solo encontramos que la invasión linfática y la invasión vascular junto con la extensión extratiroidea confieren un riesgo de recurrencia, ni la invasión capsular, ni la multifocalidad parecen influir en la capacidad de extensión de la enfermedad, es concordante que la invasión linfática confiera más riesgo de recurrencia por la forma de diseminación de la enfermedad, a través de la vía linfática. Es también importante mencionar que el no encontrarse riesgo de recurrencia asociado a la invasión capsular debe de tomarse con mesura ya que en muchos casos no se encuentra la cápsula en el estudio histopatológico de la pieza, explicado esto por cuestiones asociadas a la técnica quirúrgica.

Encontramos 159 casos de lesiones menores a 10mm, los denominados microcarcinomas, siendo significativamente asociados como factor protector para recurrencia, ya que sólo el 5.7% (9/159) de los microcarcinomas recurrió, contra el 22.7% (98/432) de los carcinomas mayores de 10 mm. Sin embargo, para mortalidad no hubo diferencia estadísticamente significativa, el 1.26% de los pacientes con microcarcinomas falleció comparado a el 1.85% del grupo de tumores mayores de 10 mm. es importante mencionar que encontramos 2 casos donde los microcarcinomas mostraban un carácter invasor, esto basado en la presencia de enfermedad ganglionar al muestreo de la pieza quirúrgica, sería importante tener una cohorte con más sujetos para poder soportar la evidencia respecto al seguimiento de pacientes con nódulos menores a 10mm pero parecería ser seguro en casos en donde se encuentren nódulos con carcinoma papilar de

tiroides y no se documenten lesiones ganglionares aplicar la estrategia de vigilancia activa., quizás estos tumores tengan otro tipo de mutaciones.

En lo asociado a la invasión ganglionar, se encuentran metástasis a distancia en cerca de 30 a 80% de los enfermos en reportes de la literatura y aunque las metástasis ganglionares no afectan la mortalidad estimada si se asocia a mayores tasas de recurrencia, ésta se encontró como un factor de riesgo para recurrencia, lo podemos explicar por muchos mecanismos involucrados, la presencia de enfermedad ganglionar sugiere que se trata de una etapa avanzada de la enfermedad, es factible también que haya siembras microscópicas vía linfática y que no se documenten macroscópicamente durante la cirugía, esto pudiera implicar que se tiene un mayor riesgo de reoperación por recurrencia ganglionar e implicaría realizar cirugías con mayor disección de los sistemas ganglionares.

En el seguimiento encontramos significativo que la necesidad de radioterapia es un factor de riesgo para recurrencia, esto se pudiera explicar simplemente por la extensión de los tumores, tumores que invaden territorios vasculares importantes o que se encuentran muy en contacto con estructuras de la vía aérea y en donde no se pueden realizar disecciones completas, no quedan libres de enfermedad y pudieran requerir dosis de radioterapia para manejo de la enfermedad residual, si bien encontramos pudiera tratarse de un factor de riesgo para recurrencia, pudiera también tratarse de un subrogado de enfermedad residual. Pudiera pasar algo similar con lo que se encontró con las dosis de yodo radioactivo, recibir dosis mayores pudiera implicar una resección incompleta del tumor, enfermedad residual o como en muchos casos vimos recurrencia bioquímica, importante en ésta última, la recurrencia bioquímica es independiente de la recurrencia ganglionar o en otros órganos, no fue el propósito de nuestro estudio evaluar la recurrencia bioquímica, ya que es un parámetro que difiere entre cada especialista, que se ve modificado por la presencia de anticuerpos, no hay parámetros aceptados ni totalmente validados para considerar recurrencia bioquímica, se considera en ocasiones una medida preventiva que terapéutica.

Respecto a la recurrencia, se encontró cercana al 20%, muy similar a lo que se encuentra en la literatura, lo que refuerza que la enfermedad posee un comportamiento indolente, nosotros consideramos recurrencia a la presencia de enfermedad ganglionar no documentada previamente o a la invasión a distancia en órganos como pulmón, mediastino, entre otros, no consideramos la recaída bioquímica como recurrencia.

Respecto a la mortalidad, fue muy baja en nuestra cohorte, 1.6%, en la literatura encontramos estudios donde se documentan supervivencias de hasta 20 años en 90% de los enfermos, sobre nuestra mortalidad es importante aclarar que si bien se encontraron 10 muertes en el seguimiento, no todas pueden ser atribuidas directamente al cáncer papilar de tiroides, una se debió a un carcinoma de mama metastásico, una a una neumonía adquirida en la comunidad grave con requerimiento de ventilación mecánica no asociada a progresión o recurrencia de la enfermedad, otra como complicación de una colonoscopia, otra por una esclerosis lateral amiotrófica con la consecuente insuficiencia respiratoria, del resto 2 por complicaciones infecciosas durante la tiroidectomía por involucro de la vía aérea y por extensión importante y el resto por progresión de la enfermedad, lo anterior refuerza la idea respecto al pronóstico bueno con esta enfermedad.

Conclusiones:

En esta cohorte de 591 pacientes con cáncer papilar de tiroides de un periodo comprendido entre 2005 a 2015, tratados en nuestro instituto, encontramos que el porcentaje de recurrencia global 18.10% con una mediana de seguimiento de 72 meses; al año la recurrencia fue 6.8%, a los dos años de 10.3%, a los 5 años y a los 10 años 16.4% y 20.3% respectivamente.

Los factores de riesgo asociados significativamente a recurrencia fueron: el género masculino, la presencia de disfonía, el estadio IV al diagnóstico, dentro de los hallazgos de patología tanto la invasión linfática como vascular y la extensión extratiroidea y la presencia de metástasis ganglionares en compartimentos centrales, laterales y las metástasis a distancia; así como la necesidad de radioterapia como tratamiento adyuvante.

Los factores protectores para recurrencia fueron el estadio I al diagnóstico, como hallazgos histológicos la variante folicular y los microcarcinomas.

La mortalidad global fue de 1.6%, de la cual no es representada en su totalidad como consecuencia del cáncer papilar de tiroides.

El carcinoma micropapilar, tuvo una prevalencia del 26.9%, se encontraba como hallazgo incidental o asociado a nódulos de tamaño superior al centímetro en un 25.88%, ésta variante del papilar tiene un excelente pronóstico con una recurrencia significativamente menor, sin encontrar, en nuestra cohorte de pacientes, diferencia en mortalidad.

Consideramos nuestro trabajo pudiera contribuir a la adopción de algunas recomendaciones internacionales y a tomar con cautela algunas otras, es importante el seguimiento de estos pacientes en el corto plazo que es donde es mayor la probabilidad de recurrencia.

Referencias:

- 1) James A. Fagin, Samuel A. Wells. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. The New England Journal of Medicine. 2016.
- 2) Burman Kennet, Leonard Wartofsky. Thyroid nodules. The New England Journal of Medicine. 2015.
- 3) Carrie C. Lubitz, Julie A. Sosa. The changing landscape of papillary thyroid cáncer: epidemiology, management, and the implications for patients. Cancer. 2016.
- 4) Fagin James A, Wells Samuel A. Biologic and clinical perspectives on thyroid cáncer. The New England Journal of Medicine. 2016.
- 5) Griffin Andrew, et al. Applying criteria of active surveillance to low-risk thyroid papillary cáncer over a decade: how many surgeries and complications can be avoided? Thyroid. 2016.
- 6) Konturek Aleksander, et al. Trends in prevalence of Thyroid cáncer over three decades: a retrospective cohort study of 17,526 surgical patients. World Journal of Surgery. 2016.
- 7) Hyeyeun Lim, et al. Trends in Thyroid Cancer incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017.
- 8) Hitomi Oda, et. Al. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. Endocrine Journal. 2017.
- 9) Ronald Cohen. Management of Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. JAMA. 2017.
- 10) Nathalie Chereau, et al. Prognosis of papillary thyroid carcinoma in elderly patients after thyroid resection. Medicine Open. 95:47. 2016.
- 11) Jenny K. Hoang, Xuan V. Nguyen. Understanding the risks and harms of management of incidental thyroid nodules. A review. JAMA. 2017.
- 12) Salvatore Vaccarella, et al. Worldwide Thyroid-Cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. NEJM. 2016.

- 13) Arjun Gupta. Unnecessary Thyroid ultrasonography in the evaluation of laboratory Thyroid abnormalities. JAMA internal Medicine. 2017.
- 14) Kim Hi, et al. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018.
- 15) Yasuhiro Ito et al. Insights and clinical questions about the active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas. Endocrine Journal. 2016.
- 16) Karina Tanase, et al. The TNM system (versión 7) is the most accurate staging system for the predictor of loss of life expectancy in differentiated thyroid cancer. Clinical Endocrinology. 2015.
- 17) Haugen Bryan, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. THYROID. 2016.
- 18) Young Chang Lim, et al. Lateral lymph node recurrence after total thyroidectomy and central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer without clinical evidence of lateral neck metastasis. Oral Oncology. 2016.
- 19) Ping Wang, et al. Defining a new tumor dimension of staging of papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol. 2017.
- 20) J. Larry Jameson. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. NEJM. 2012.