



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Factores pronósticos y supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides: Supresión de tirotropina y recaída de la enfermedad

David Mauricio Figueroa Bohórquez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía General
Bogotá, Colombia

2021

Factores pronósticos y supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides: Supresión de tirotropina y recaída de la enfermedad

David Mauricio Figueroa Bohórquez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Cirugía General

Director (a):

Dr Sergio Zúñiga Pavia

Especialista en cirugía de cabeza y cuello

Línea de Investigación en Cirugía de cabeza y cuello

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía General

Bogotá, Colombia

2021

A mi familia, Linda y amigos.

*A todos los sueños que se cumplieron, y los que
no, que me dan la fortuna de estar en este lugar.*

Agradecimientos

A la universidad Nacional de Colombia y a su Hospital Universitario Nacional de Colombia, escenarios de aprendizaje y experiencias.

A los integrantes de la línea de investigación en cirugía de cabeza y cuello, en cabeza del Dr Sergio Zúñiga y la Dra Pilar Pinillos. Sin su apoyo, este y otros proyectos grupales, no serían posibles.

Resumen

Introducción El cáncer papilar de tiroides es el tumor endocrino más frecuente a nivel mundial. Es necesario conocer en nuestro medio los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de recaída de la enfermedad, y estimar la eficacia de otras medidas actualmente utilizadas, como la supresión de la TSH. **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte ambispectivo, que incluyó pacientes llevados a cirugía por cáncer de tiroides bien diferenciado y seguidos posteriormente durante un periodo de 3 años y medio. Se realizaron análisis bivariados entre las diferentes variables estudiadas y el desenlace de recaída, posteriormente se realizó un modelo de regresión lineal multivariado.

Resultados: Se incluyeron 816 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El 85,7% de los pacientes fueron mujeres, documentándose la histología papilar en el 98,8% de los casos. En el 62,25% de pacientes se confirmó algún tipo de compromiso ganglionar. En el análisis de regresión logística multivariado se demostró que la localización ístmica del tumor, la invasión linfática, la extensión extratiroidea y la presencia de compromiso ganglionar en la cirugía inicial, están relacionados con mayor probabilidad de recaída. Por otro lado, no se encontró relación entre el estatus de supresión de la TSH y el riesgo de recaída. **Discusión:** Se lograron identificar a los principales factores de riesgo en nuestra población, que se relacionan con recaída de la enfermedad. Por otro lado, aumenta la evidencia que soporta que la supresión de TSH no impacta en riesgo de recaída.

Palabras clave: cáncer papilar tiroideo; metástasis linfática; tiroidectomía; disección del cuello.

Abstract

Introduction: Papillary thyroid cancer is the most common endocrine tumor worldwide. It is necessary to know in our population the risk factors that increase the likelihood of disease relapse after treatment, and to estimate the efficacy of other treatment strategies, such as TSH suppression. **Materials and methods:** Ambispective cohort study, which included patients undergoing surgery for well-differentiated thyroid cancer and subsequently followed for a period of 3 and a half years. Bivariate analyzes were performed between the different study variables and the outcome of relapse, then a multivariate linear regression model was performed. **Results:** 816 patients with differentiated thyroid cancer were included. 85.7% of the patients were women, papillary histology was found in 98.8% of the cases. In 62.25% of patients, some type of lymph node involvement was confirmed. It was demonstrated in the multivariate logistic regression analysis that the isthmus location of the tumor, the lymphatic invasion, the extrathyroid extension and the presence of lymph node involvement in the initial surgery are related to a higher probability of relapse. On the other hand, it was not found that TSH suppression increases recurrence either in general, or differentiating by subgroups of risk of relapse. **Discussion:** We were able to identify the main risk factors in our population, which are related to disease relapse. On the other hand, these results increase the evidence that support that the TSH suppression does not impact in the relapse of the disease

Keywords: Lymphatic Metastasis, Thyroidectomy, Neck Dissection, Thyroid Cancer, Papillary.

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Abstract	VII
Lista de tablas y de figuras	X
Lista de Símbolos y abreviaturas	XI
Introducción	1
1. Marco teórico	2
1.1 Generalidades del cáncer de tiroides	2
1.2. Tratamiento	3
1.2.1 Tratamiento inicial	3
1.2.2. Vaciamiento ganglionar	5
1.3 Seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides	5
1.3.1 Clasificación de riesgo de recaída	5
1.3.2 Tiroglobulina sérica como predictor de recaída tumoral	6
1.3.3 Supresión de hormona estimulante de tiroides como parte de manejo posterior a la cirugía	7
2. Justificación	11
3. Objetivos	12
3.1 General	12
3.2 Específicos	12
4. Métodos	13
4.1 Tipo de estudio	13
4.2 Población	13
4.2.1. Criterios de inclusión	13
4.2.2. Criterios de exclusión	13

4.3 Hipótesis de investigación	13
4.4. Procedimientos y recolección de información	14
4.5. Análisis de información	15
5 Consideraciones éticas	16
6. Logística del estudio	17
6.1 Investigadores	17
6.2 Cronograma	18
6.3 Recursos	19
5. Resultados	20
6. Discusión	27
7. Conclusiones y recomendaciones	30
8. Bibliografía	31

Lista de figuras y tablas

	Pág.
Figura 1.....	4
Figura 2.....	4
Tabla 1.....	23
Tabla 2.....	25
Tabla 3.....	26

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>DTC</i>	Cáncer diferenciado de tiroides
<i>TSH</i>	Hormona estimulante de tiroides
<i>ATA</i>	American Thyroid Association
<i>ETE</i>	Extensión extratiroidea
<i>T4L</i>	Tetrayodotironina libre
<i>HUN</i>	Hospital Universitario Nacional de Colombia

Introducción

El cáncer papilar de tiroides es el tumor endocrino más frecuente a nivel mundial, su diagnóstico ha venido en aumento en los últimos años, representando el 2% de todos los tipos de cáncer diagnosticados anualmente (1-2). En Colombia ocupa el sexto lugar en incidencia y es el quinto tumor más frecuente en las mujeres. (1-3).

El tratamiento principal del cáncer de tiroides es la cirugía, generalmente tiroidectomía total, con o sin disección ganglionar central. De acuerdo con la clasificación posoperatoria de riesgo de recaída, se ofrece adyuvancia con yodo 131, así como dosis altas de levotiroxina buscando supresión de la hormona estimulante de tiroides (TSH), argumentando que el cáncer diferenciado de tiroides (DTC), expresa el receptor de TSH en la membrana celular y responde a la estimulación de la TSH aumentando la expresión de proteínas específicas de la tiroides, como la tiroglobulina y el simportador de yoduro de sodio, que aumentan las tasas de crecimiento celular. De acuerdo con lo anterior, la supresión de TSH busca disminuir la recurrencia tumoral (4-5).

Los factores de riesgo para recaída más importantes que han sido descritos en la literatura son: variantes histológicas de mal pronóstico, el tamaño tumoral (>4 cm), extensión extratiroidea, ganglios linfáticos positivos para compromiso tumoral, extensión extraganglionar, sexo masculino y edad mayor a 45 años (5-6). De acuerdo a los criterios anteriores, la guía de manejo de la American Thyroid Association (ATA), en el año 2015, estratifica a los pacientes en bajo, mediano y alto riesgo de recaída (4). A pesar de múltiples esfuerzos, las recurrencias se presentan en el 20% de los casos, siendo entre 75% y 80% loco-regionales (7).

1. Marco teórico

1.1 Generalidades del cáncer de tiroides

El abordaje del paciente con cáncer de tiroides comienza con el estudio de un nódulo tiroideo, que se define como una lesión en la glándula tiroidea, radiológicamente distinta al parénquima tiroideo normal, sea o no, clínicamente identificable (8). Estos nódulos, corresponden más frecuentemente a patologías benignas, confirmándose cáncer entre el 4 y 15% de los casos, siendo esta una patología en aumento en las últimas 3 décadas, posiblemente por mejora en técnicas diagnósticas, especialmente en estadios tempranos (8-10).

Se han identificado ciertos escenarios en los que el diagnóstico de un nódulo tiroideo, tiene mayor probabilidad de corresponder a un proceso maligno (10, 11):

- Menores de 30 años
- Pacientes con antecedente de irradiación del cuello
- Pacientes con historia familiar de cáncer medular de tiroides

En Colombia, la incidencia calculada de cáncer de tiroides para mujeres en 2008 fue de 7,9 por cada 100.000 y para hombres fue de 0,8 por cada 100.000, según un estudio del Instituto Nacional de Cancerología (12).

Los clínicos y cirujanos que se enfrentan a esta patología, están en el constante reto de realizar un diagnóstico oportuno, brindar un manejo adecuado, disminuyendo tasas de recaídas y complicaciones, así como de evitar tratamientos excesivos innecesarios (8).

1.2. TRATAMIENTO

1.2.1 Tratamiento inicial

Múltiples guías se han propuesto con el objetivo de unificar criterios y definir algoritmos de manejo. Se mencionarán a continuación las propuestas de manejo de las guías de ATA 2015, NCCN 2018 y guías británicas 2016 de cáncer de tiroides, según los hallazgos en citología, ecografía y su tamaño (4, 13,14):

- Bethesda I: Las 3 guías concuerdan que cuando el resultado de citología no es diagnóstica, debería repetirse la muestra. Si persiste indeterminada, debe correlacionarse con los hallazgos ecográficos, los cuales, si son sospechosos de malignidad se considerará lobectomía diagnóstica (4, 13, 14).
- Bethesda II: Las 3 guías concuerdan en que no requieren manejo quirúrgico rutinario. Las guías ATA recomiendan seguimiento ecográfico cada 2 a 3 años.
- Bethesda III- IV: Las guías británicas sugieren hemitiroidectomía diagnóstica o tiroidectomía si las lesiones son mayores de 4 cm. Guías ATA sugieren en los casos de Bethesda 3, correlacionar con hallazgos ecográficos y se definirá la necesidad de nueva BAF. En caso de no repetir la citología y en Bethesda 4 ATA y NCCN recomiendan estudio molecular en caso de estar disponible. Si indica lesión benigna se recomienda seguimiento. Si el reporte sugiere malignidad o no se realiza estudio molecular, se recomienda hemitiroidectomía de diagnóstico o tiroidectomía total, si la lesión es mayor de 4 cm. En las lesiones entre 1 y 4 cm, en caso de confirmar malignidad, hay gran debate en si requiere completar la tiroidectomía, en aquellos casos de bajo riesgo.
- Bethesda V y VI: Las 3 guías concuerdan en que los tumores mayores de 4cm, con compromiso extratiroideo o con metástasis, deben ser llevados a tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar. En cuanto a los nódulos de entre 1 y 4 cm hay gran debate entre si debe realizarse tiroidectomía total o lobectomía, la cual se considera aceptable en pacientes con lesiones de bajo riesgo.

Después de llevar al paciente a un procedimiento quirúrgico, se debe analizar y evaluar los resultados patológicos de la pieza quirúrgica, ya que esta nos definirá el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Todos los pacientes deben tener una clasificación anatomopatológica y clínica, con miras a definir cuáles son los pacientes de alto o bajo riesgo para definir manejo, pronóstico y seguimiento. Fig 1 y 2 (13).

T stage – primary tumour	TX primary tumour cannot be assessed T0 no evidence of primary tumour T1 tumour ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid T1a tumour ≤1 cm, limited to the thyroid T1b tumour >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid T2 tumour >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension, limited to the thyroid T3 tumour >4 cm in greatest dimension limited to the thyroid or any tumour with minimal extrathyroidal extension (e.g. extension to sternothyroid muscle or peri-thyroid soft tissues) T4 tumour of any size extending beyond the thyroid capsule T4a tumour invades subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, oesophagus or recurrent laryngeal nerve T4b tumour invades pre-vertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessel
N stage – regional lymph nodes (cervical or upper mediastinal)	NX regional lymph nodes cannot be assessed N0 no regional lymph node metastasis N1 regional lymph node metastasis N1a metastases to level VI (pretracheal, paratracheal and prelaryngeal/Delphian lymph nodes) N1b metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I–IV or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
M stage – distant metastases	MX distant metastases cannot be assessed M0 no distant metastasis M1 distant metastasis
R stage – residual disease	RX cannot assess presence of residual primary tumour R0 no residual primary tumour R1 microscopic residual primary tumour R2 macroscopic residual primary tumour

Fig 1 Tomado de: Mitchell A, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(2):150–60.

Stage	Age <45 years	Age >45 years	10-year survival (%)
I	Any T, any N, M0	T1, N0, M0	98.5
II	Any T, any N, M1	T2, N0, M0	98.8
III		T3, N0, M0 or T1–3, N1a, M0	99.0
*IVA		T4a, any N, M0 or T1–3, N1b, M0	75.9
IVB		T4b, any N, M0	62.5
IVC		Any T, any N, M1	63.0

*Undifferentiated or anaplastic carcinomas are all stage IV

Fig 2 Tomado de: Mitchell A, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(2):150–60.

1.2.2. Vaciamiento ganglionar

Metástasis ganglionares, están presentes en la mayoría de pacientes con carcinoma papilar y una menor proporción de pacientes con carcinoma folicular de tiroides, sin embargo, estos hallazgos se consideran de poca relevancia en pacientes de bajo riesgo (15-16). La guía ATA 2015, recomienda vaciamiento del nivel VI, en pacientes con compromiso clínico. El vaciamiento profiláctico es recomendado en pacientes sin compromiso ganglionar clínico, con tumores T3 y T4 o con compromiso clínico de cadenas ganglionares laterales. Los pacientes sin compromiso ganglionar clínico, con tumores T1 y T2 no se benefician de vaciamiento ganglionar profiláctico (4).

1.3 Seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides

La finalidad del seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides está enfocada en la detección oportuna de la recaída tumoral, que se presenta hasta en el 20% de los casos, siendo entre 75% y 80% loco-regionales, a pesar del uso de estrategias como la ablación con yodo y la supresión de tirotrópina (7). El seguimiento para diagnóstico de recaída puede hacerse de manera clínica y paraclínica, con medición de tiroglobulina y el uso de imágenes diagnósticas, siendo especialmente útil la ecografía.

Los factores de riesgo para recaída más importantes que han sido descritos en la literatura son: variantes histológicas de mal pronóstico, el tamaño tumoral (>4 cm), extensión tumoral extratiroidea, ganglios linfáticos positivos para compromiso tumoral, extensión extraganglionar, sexo masculino y edad mayor a 45 años (5-6). De acuerdo a los hallazgos en la patología quirúrgica, se puede estimar el riesgo de recaída (6).

1.3.1 Clasificación de riesgo de recaída según ATA 2009 (17):

Bajo riesgo:

- Cáncer papilar de tiroides con los todos los siguientes
 - Sin metástasis locales ni a distancia
 - Resección tumoral completa
 - Sin invasión loco regional

- Histología no agresiva (Se consideran agresivas las histologías: células altas, Variante con forma de clavo (Hobnail), carcinoma de células columnares)
- Si se administra yodo terapia, que no hayan focos ávidos de yodo en el scan
- Sin invasión vascular
- N0 o < 5 N1 con micrometástasis (<0,2cm)
- Cáncer papilar con variante folicular encapsulado, totalmente intratiroideo.
- Cáncer folicular bien diferenciado, completamente intratiroideo con o sin invasión capsular, sin o con mínima invasión vascular (<4 focos).
- Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal incluyendo aquellos con mutación en BRAF.

Riesgo Intermedio:

- Pacientes en quien se confirma compromiso extratiroideo metastásico microscópico en tejido vecino
- Metástasis ganglionares N1, o más de 5 N1 menores de 3 cm.
- Enfermedad extratiroidea ávida por yodo radioactivo fuera del lecho tiroideo
- Invasión vascular o histología tumoral agresiva.
- Microcarcinoma papilar multifocal con ETE y BRAF mutado

Alto riesgo:

- Pacientes con extensión extratiroidea evidente
- Invasión ganglionar > 3cm
- Resección tumoral incompleta
- Cáncer folicular con invasión vascular extensa (>4 focos)
- Metástasis distante
- Niveles posoperatorios de tiroglobulina (TG) inapropiados.

1.3. 2 Tiroglobulina sérica como predictor de recaída tumoral

La tiroglobulina es una glucoproteína de 660 kD sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso y se glucosila en el aparato de Golgi de las células foliculares en donde se produce la yodación y, posteriormente, la organificación y el acoplamiento de las iodotironinas para la síntesis de hormonas tiroideas (18). La medición en el contexto clínico de pacientes en

posoperatorio de tiroidectomía y yodoterapia, es útil como marcador de recidiva tumoral (20). Más recientemente se ha planteado la posibilidad de funcionar como marcador de recidiva en pacientes que no son llevados a yodoterapia. El Dr Nascimento (19) , en un estudio retrospectivo que siguió a 86 pacientes que fueron llevados a tiroidectomía sin RAI, encontró que el 96% de sus pacientes tenían niveles de TG < 2 ng/ml, no tenían signos de recidiva tumoral, ampliando el uso de esta herramienta diagnóstica.

Más recientemente, el Dr Park (21) siguió durante 6,9 años a 208 pacientes que fueron llevados a lobectomía por cáncer de tiroides de bajo riesgo, y se les midió TG, encontrando una elevación anual de TG de cerca del 10%, así como la relación TG/TSH sin mostrar diferencia significativa entre pacientes con y sin recurrencia de la enfermedad.

1.3.3 Supresión de hormona estimulante de tiroides como parte de manejo posterior a la cirugía

La supresión de TSH en pacientes con cáncer de tiroides, es uno de los paradigmas aceptados mundialmente, basado en la teoría de que las células tumorales de tiroides, responden al estímulo de la TSH por un receptor de membrana específico, aumentando la expresión de proteínas y el crecimiento celular. La supresión de la TSH mediante dosis suprafisiológicas de T4L, se acepta mundialmente como una medida para disminuir el riesgo de recurrencia (4, 13, 20).

A continuación, se revisará la evidencia, con la que la ATA realizó sus recomendaciones de supresión de TSH:

- El Dr Dissl y colaboradores (22), desarrollaron un estudio en Alemania, de carácter retrospectivo, que incluyó a 157 pacientes con cáncer de tiroides de alto riesgo, que tuvieron al menos 3 mediciones de TSH. Todos los pacientes fueron llevados a RAI y posteriormente se administraba T4L hasta niveles de supresión. Los pacientes fueron seguidos en promedio 8 años, encontrando que la sobrevida específica era mejor en pacientes con TSH <0,1mU/l en comparación con aquellos con niveles mayores ($p < 0,001$), sin embargo, este estudio por su carácter retrospectivo no cuenta con una población homogénea, limitando su comparación en especial entre subtipos histológicos, presencia de metástasis, adherencia al tratamiento, tratamientos adicionales a la yodoterapia, comorbilidades y edad.

- El Dr Pujol y colaboradores (23) analizaron de manera retrospectiva 121 pacientes con cáncer de tiroides intervenidos entre 1970 y 1993 en el departamento de endocrinología de la universidad de Montpellier. De estos pacientes, 15 fueron llevados a tiroidectomía subtotal y el resto fueron manejados con tiroidectomía total. Estos pacientes fueron seguidos anualmente con medición de TSH y búsqueda activa de recaída tumoral. Dieciocho pacientes se consideraron constantemente suprimidos por niveles de TSH menores de 0,05 mU/L y 30 con niveles < 0,1 mU/L. Estos grupos se encontraron con mayor sobrevida libre de enfermedad comparado con aquellos con niveles de TSH superiores ($p < 0,01$), que persistió en el estudio multivariado. Este estudio presenta limitaciones principalmente por el número de pacientes y la falta de clasificación entre grupos de riesgo de recaída para hacer una adecuada diferenciación, sin embargo realizan un análisis multivariado que identifica con $p = 0,02$, a la no supresión de TSH como un factor independiente de menor sobrevida libre de enfermedad. Adicionalmente postulan la edad mayor a 45 años como un factor de riesgo independiente de mayor recaída tumoral.
- El Dr Cooper y colaboradores (24), realizaron un estudio de la base de datos “National thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry”, tomando información de pacientes atendidos en 14 centros de Estados Unidos, incluyendo finalmente 617 pacientes con cáncer papilar y 66 pacientes con cáncer folicular de tiroides. Se hizo seguimiento en promedio de 3,6 años con medición anual de TSH, con un promedio bajo del total de mediciones (2,6 por paciente). Los pacientes de mayor edad, estadios tumorales avanzados y con cirugías más agresivas, tuvieron en promedio mayor supresión de TSH. En el estudio multivariado, incluyendo edad, estadio tumoral y uso de yodoterapia, no se encontró relación entre el nivel de TSH y la recaída tumoral. Cuando se estudiaron únicamente los pacientes de alto riesgo de recaída tumoral se encontró mayor incidencia en aquellos con TSH mayores, sin embargo cuando el análisis tuvo en cuenta el uso de yodoterapia, esta relación tuvo una $P = 0,09$, interpretada como significativa por los autores. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la progresión de la enfermedad de pacientes con alto riesgo de recaída y mayor supresión de TSH. Este artículo no muestra las características de los pacientes que recayeron en comparación con los que no recayeron, lo que limita realmente su adecuada comparación.
- El Dr Jonklaas y colaboradores (9), realizaron un estudio retrospectivo de la base de datos del “National thyroid cancer treatment cooperative study group”, registrando 2936 pacientes entre 1987 y 2001 de los cuales 2204 se consideraron libres de enfermedad tras

la primera intervención quirúrgica. Se comparan 2 grupos de pacientes, el primero, con aquellos con terapia de supresión hormonal de TSH y que tuvieron un adecuado registro de TSH (TSHT), y el segundo, en aquellos sin supresión de TSH o sin un adecuado seguimiento (grupo residual). Se registraron en promedio 3,9 TSH por paciente. De los pacientes del grupo residual, eran más frecuentemente menores de 20 y mayores de 45 años, tenían menor probabilidad de haber recibido yodoterapia y tenían más pacientes en estadio IV, es decir, pacientes con mayor riesgo de recaída, lo que se considera puede sesgar su hallazgo de menor sobrevida global en estos pacientes en el análisis univariado, pero no reproducido en los análisis multivariados. Se encontró que la TSHT impactó en mejor sobrevida específica de enfermedad en pacientes de alto riesgo, sin embargo no se pudo encontrar relación entre sobrevida libre de enfermedad y nivel de TSH. Los autores admiten que la duración es relativamente corta y la cantidad de mediciones de TSH es poca. Este es un estudio con alto riesgo de sesgo y con fuertes limitaciones para comparar ambos grupos.

- El Dr Griff y colaboradores (25), realizaron un meta-análisis basándose en 10 estudios clínicos, donde 880 pacientes se encontraban en terapia de supresión hormonal, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el grupo sin supresión de TSH, en cuanto a mayor incidencia de desenlaces adversos, como mortalidad y recurrencia. Concluyen que esta terapia representa un beneficio “cuestionable” o “probable”, dada la asociación descrita, sin embargo, los autores recalcan en la regular calidad de los estudios descritos, dado por su sentido retrospectivo y la falta de homogenización de sus grupos

La terapia de supresión de TSH, implica altas dosis de T4I, llevando al paciente a un hipertiroidismo subclínico, que de manera sostenida, se ha asociado a complicaciones a largo plazo, principalmente con mayor mortalidad por causa cardiovascular, arritmias, osteoporosis y fracturas patológicas, sin embargo esto no ha logrado ser reproducido en todos los estudios (26-27), probablemente, dado que esta serie de efectos adversos se observa en algunas personas más susceptibles y no en todos los expuestos a la terapia (28).

Recientemente se han publicado estudios que contradicen los resultados anteriormente expuestos y ponen en duda la utilidad de la supresión de la TSH:

- El Dr Sugitani y colaboradores (29), realizaron en Japón un estudio prospectivo aleatorizado de no inferioridad, incluyendo un total de 441 pacientes aleatorizados en dos grupos, uno de ellos con supresión de TSH y otro sin supresión, con niveles de TSH en

rango de normalidad. Los grupos se consideran similares, dado que previamente los pacientes habían sido clasificados como de bajo o alto riesgo de recaída. Las conductas quirúrgicas fueron estandarizadas, aunque incluyeron conductas no usuales en nuestro medio, como la disección ganglionar central profiláctica en pacientes llevados a hemitiroidectomía. Los pacientes no fueron llevados a yodo terapia. El seguimiento fue en promedio de 6,9 años. Doce pacientes presentaron tirotoxicosis, 5 angina o fibrilación auricular y 6 osteoporosis progresiva. Este estudio, que es el primero en ser prospectivo y aleatorizado, no encontró diferencia en sobrevida libre de enfermedad ni en mortalidad entre los dos grupos, analizados de manera global, ni diferenciando entre aquellos de bajo y alto riesgo.

- El Dr Klubo-Gwiedzinska y colaboradores (30), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con las bases de datos de “Thyroid Cancer Care Collaborative”, “National Institutes of Health”, “Medstar” y “Mayo Clinic”. Se incluyeron los pacientes con cáncer de tiroides con riesgo alto e intermedio de recaída, que fueron llevados a tiroidectomía total y posteriormente a yodo terapia entre 1979 y 2015, con seguimiento hasta abril del 2017. Se incluyeron finalmente 867 pacientes, con un promedio de mediciones de TSH de 11. Se clasificaron las mediciones de TSH en 3 grupos, según el grado de supresión. Tras el seguimiento se encontró que el grado de supresión no estuvo asociado con mejor sobrevida libre de progresión, ni sobrevida global. Aquellos pacientes que sobrevivieron 3 años con supresión de TSH, tuvieron menor sobrevida global que aquellos con TSH fuera de rango de supresión. Las variables que se relacionaron con menor sobrevida libre de progresión, fueron la edad, metástasis ganglionares y a distancia, y variante histológica.

Estos dos artículos con buena calidad metodológica, uno prospectivo y otro retrospectivo, obligan a la realización de un estudio prospectivo, aleatorizado, con una adecuada muestra y seguimiento, en nuestro medio, para definir la utilidad de someter a los pacientes operados por cáncer de tiroides a altas dosis de T4L.

2. Justificación

El cáncer de tiroides es la patología más frecuente manejada desde el servicio de cabeza y cuello, con un incremento mundial en la presentación del mismo, ocupando en Colombia el sexto lugar de casos nuevos por cáncer al año. Constituye una patología de interés de salud pública dado su alta frecuencia de presentación y su connotación oncológica.

Se considera por lo tanto de relevancia epidemiológica por su incidencia y carga de enfermedad a nivel mundial y local, y además, constituye actualmente la patología central, con nuevos dilemas y retos médicos a diario para el cirujano de cabeza y cuello. Es importante conocer y analizar las características poblacionales y los factores asociados que generen cambios en el pronóstico general y oncológico en términos de indicadores de sobrevida, recaída, estancia, costos y morbimortalidad de los pacientes que se atienden en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), dado el alto volumen de presentación de la patología en este centro. Este proyecto es de gran importancia para el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y para su Hospital Universitario, y pretende convertirse en la cohorte prospectiva oncológica de tiroides más grande del país.

3. Objetivos

3.1 General

- Determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados y seguidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia por patología maligna de la glándula tiroides
- Determinar la asociación entre la supresión de tirotropina y la supervivencia libre de enfermedad.
- Sentar las bases de un estudio que permita determinar el impacto en términos de supervivencia global, entre pacientes operados y seguidos por cáncer papilar de tiroides en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

3.2 Específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de la cohorte de pacientes que son llevados a manejo quirúrgico y seguimiento de patología tiroidea maligna (datos sociodemográficos, comorbilidades asociadas, frecuencia de recurrencias de enfermedad, caracterización y tratamiento de las recurrencias).
- Identificar los factores clínicos y sociodemográficos asociados a la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con carcinoma papilar en los primeros años de seguimiento
- Identificar los factores clínicos asociados a la presentación de las complicaciones más frecuentes y de relevancia clínica y en la literatura actual de los pacientes de la cohorte manejados quirúrgicamente por patología maligna tiroidea.

4. Métodos

4.1 Tipo de estudio

Estudio de cohorte ambispectivo, que incluyó pacientes llevados a cirugía por patología maligna tiroidea en un Hospital universitario de 4° nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá, en el servicio de cirugía de cabeza y cuello

4.2 Población

Todos los pacientes con x patología tiroidea maligna llevados a manejo quirúrgico (tiroidectomía parcial o total, con o sin vaciamiento linfático central profiláctico) y seguidos posteriormente en el Hospital Universitario Nacional de Colombia entre enero de 2017 y julio del año 2020.

4.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad, intervenidos por patología tiroidea por primera vez en nuestra institución, con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides y con registros de seguimiento postoperatorios

4.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron quienes desde el ingreso hubiesen debutado con metástasis a distancia, a aquellos con cáncer mal diferenciado de tiroides, quienes no accedieron a firmar el consentimiento informado en la fase prospectiva de la recolección de datos, que inició en febrero del 2020, así como los pacientes sin registro de seguimiento clínico en el último año.

4.3 Hipótesis de investigación

Para dar cumplimiento al principal objetivo general del estudio, que es determinar la asociación entre la supresión de tirotropina y sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, entre pacientes operados y seguidos por cáncer papilar de tiroides en el Hospital Universitario Nacional de Colombia. Se proponen la siguiente hipótesis de trabajo:

Hipótesis Nula: La supresión tiroidea se asocia con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes con cáncer papilar de tiroides.

Hipótesis Alterna: La supresión tiroidea no se asocia con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes con cáncer papilar de tiroides.

4.4. Procedimientos y recolección de información

Se recolectó la información en una base de datos en la herramienta Redcap, a través de un instrumento donde se incluyeron las diferentes variables según el momento de la atención al paciente, desde la consulta prequirúrgica, procedimiento quirúrgico, reporte de patología y controles posoperatorios, reportes de recaída y su tratamiento respectivo. Los controles posoperatorios se estandarizaron de la siguiente manera en caso de no haber sospechas de recaída: Control posoperatorio en los primeros 15 días del procedimiento quirúrgico, control al mes 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de frecuencia de las características de la población, estas características incluyeron variables sociodemográficas, clínicas y desenlaces. Para el análisis del estado de supresión de TSH de los pacientes durante el seguimiento posoperatorio de acuerdo a su respectivo grupo de riesgo, se utilizó el TSH score, recomendado por otros autores (8), el cual le asigna un valor de la siguiente manera: 1 punto a cada nivel de TSH que sea menor o igual a $0.1\mu\text{U/mL}$; 2 puntos si es mayor de $0.1\mu\text{U/mL}$ y menor o igual a $0.5\mu\text{U/mL}$; 3 puntos si es mayor de $0.5\mu\text{U/mL}$ pero menor o igual a $2\mu\text{U/mL}$; 4 puntos si es mayor de $2\mu\text{U/mL}$. Posteriormente se promediaron los valores de TSH score de cada paciente. Se considera a un paciente con supresión de TSH, si el promedio de TSH score es menor de 2 para pacientes con alto riesgo de recaída, menor de 3 para pacientes de riesgo intermedio, y menor de 4 para pacientes con riesgo bajo de recaída.

4.5. Análisis de información

Se realizaron análisis bivariados entre las diferentes variables estudiadas y el desenlace de recaída, posteriormente se realizó un modelo de regresión lineal multivariado que incluyera todas las variables que fueran significativas en el análisis bivariado o que tuvieran relevancia clínica. Se utilizaron intervalos de confianza del 95% y todos los análisis fueron realizados con Stata 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX), donde los datos fueron organizados en tablas de distribución de frecuencia, se realizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

5. Consideraciones éticas

Este estudio cumple con las normas para la investigación en seres humanos, el protocolo y sus enmiendas fueron aprobadas por el Comité de Ética de investigación de la institución.

Adoptando la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos, resolución 8430 de 1993, en la cual se clasifican los estudios de investigación según las categorías de riesgo citadas en el artículo 11 de dicha resolución, este estudio se clasifica como: Sin riesgo.

La confidencialidad y seguridad de la información fue garantizada usando herramienta de RedCap y no se compartió información relacionada con la identificación de los pacientes en la preparación de este artículo.

6. Logística del estudio

6.1 Investigadores

Sergio Fabián Zúñiga Pavia: Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cirugía Oncológica. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Profesor Asociado del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

David Mauricio Figueroa Bohórquez. Médico. Residente de IV año de especialidad en Cirugía general. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Pilar Pinillos: Médico. Especialista en cirugía general Universidad Nacional de Colombia
Dra Milena Ruiz. Médico Universidad Pontificia Javeriana. Especialista en epidemiología
Fundación universitaria Juan N Corpas.

6.2 Cronograma

Actividades	2019												2020
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	
Preparación de protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■					
Sometimiento a Comité de Ética									■	■			
Diseño de instrumento de recolección de datos	■	■	■	■	■								
Prueba piloto de instrumento					■	■	■						
Recolección de información										■	■	■	

Actividades	2020												2021	
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	
Recolección de información	■	■	■	■	■	■								
Análisis estadístico (Informe parcial para trabajo final de especialidad)								■	■					
Documento final de análisis parcial.										■	■			
Presentación del documento.												■	■	

6.3 Recursos

Descripción	TOTAL	FUENTE	
		UNAL (especie)	PROPIA
Recurso humano total	\$ 51.840.000	\$ 40.320.000	\$ 11.520.000
Software y equipos	\$ 4.000.000	\$ 4.000.000	
Papelería en general	\$ 200.000		\$ 200.000
Publicaciones	\$ 9.000.000		\$ 9.000.000
Total	\$ 65.040.000	\$ 44.320.000	\$ 20.720.000

7. Resultados

Durante los 3.5 años de recolección de datos, se operaron en total 1513 pacientes por patología tiroidea, de los cuales 556 fueron patologías benignas y 957 malignas. Del total de pacientes con patología maligna, 816 tenían DTC y cumplían criterios de inclusión, siendo ésta la población a estudio. Ver Tabla 1.

Se registraron seguimientos clínicos postoperatorios que oscilan entre los 6 y los 36 meses, con un promedio de 10,01 meses. El 34,2% de los pacientes han tenido seguimientos mayores a un año.

Se analizaron 700 mujeres y 116 hombres. El 98,8% de los pacientes tuvieron histología papilar, siendo la variante clásica la más frecuente en el 74,7% de los casos, seguido por la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides representando el 23,7%. El tipo de cirugía más frecuentemente realizada fue la tiroidectomía total con vaciamiento central en el 69,5%, seguido del vaciamiento radical modificado unilateral en el 10,5% y vaciamiento bilateral de cuello en el 3,8%. Al 10% de los pacientes se les realizó hemitiroidectomía de manera inicial, por citologías Bethesda III o IV, o sospecha de microcarcinoma papilar, de

los cuales el 35,4% fueron llevados posteriormente a tiroidectomía residual con vaciamiento central de cuello.

El 72,6% de los tumores intervenidos fueron T1 ([T1a: 42,28%; IC: 38.8 - 45.7; T1b: 30.39%; IC: 27.2;33.6]), seguido por tumores T2 (17,28%; IC: 14.7- 20.0). Se documentaron tumores T3 en 49 pacientes [T3a: 33 (4.04%; IC: 2.8; 5.6); T3b: 16 (1.96%; IC: 1.1; 3.2)] y T4 en 33 pacientes T4 [T4a: 31 (3.80%; 2.6; 5.4); T4b: 2 (0.25%; IC: 0.04; 0.9)]

En 508 de los 816 pacientes con patología maligna (62,25%), se documentó algún tipo de compromiso ganglionar.

De acuerdo al reporte de patología, según las guías ATA 2015, de los 816 pacientes, el 42,4% (IC: 38.9 - 45.8) se consideraron con bajo riesgo de recaída, 50,7% (IC:47.2 - 54.2) con riesgo intermedio, y 6,9% (IC: 5.2 - 8.8) con alto riesgo de recaída. Se ha documentado recaída en 60 pacientes (7,35%), siendo diagnosticado el 63,3% de estos casos, durante el primer año de seguimiento. Del total de pacientes que presentó recaída, el 20% se consideraban en el grupo de bajo riesgo, el 60% con riesgo intermedio y el 20% restante con alto riesgo de recaída.

De los pacientes con recaída tumoral, el 43,3% se encontraban bajo supresión de TSH para su grupo de riesgo, según el promedio de su TSH score, mientras que el 51,7%, no se encontraban bajo supresión tiroidea. Para el grupo de pacientes en quienes no se documentó recaída, el 36% se encontraban bajo supresión tiroidea, mientras que el 44%, no. Ciento cuarenta y cuatro pacientes, no alcanzaron a tener el primer registro de TSH en el seguimiento. El promedio de mediciones de TSH fue de 2,5 por paciente, con rangos entre 1 y 7 mediciones. Ver tabla 2.

Si bien, rutinariamente se remite a valoración por medicina nuclear a los pacientes de riesgo intermedio y alto, solo el 61,1% y el 58,3% respectivamente, recibieron terapia con yodo 131.

En el estudio de regresión logística bivariado, se encontró con significancia estadística, que la variante papilar de célula alta (OR= 3.34 (IC: 1.65 -6.74); $p=0,005$), tumores multifocales (OR= 2.61 (IC: 1.56 - 4.36); $p=0,0001$), bilaterales (OR=2.40 (IC:1.47 -3.90); $p=0,0003$) o ístmicos (OR= 3.06 (IC:1.89 - 4.95); $p<0,0001$), la invasión linfática (OR= 3.94 (IC: 2.40 - 6.45); $p<0,0001$), el margen de sección comprometido por tumor (OR=2.41 (IC: 1.48 - 3.42); $P<0,003$), la extensión extratiroidea (OR= 3.36 (IC: 1.86 - 6.07); $p=0,001$) y el compromiso ganglionar (OR= 4.99 (IC: 2.30 - 10.84); $p<0,0001$), son factores que se relacionan con mayor riesgo de recaída tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides. Por otro lado, ni la edad, el sexo, ni la supresión de TSH, analizada de manera global, y por subgrupos de riesgo de recaída, se relacionaron con este desenlace. (Ver Tabla 3). No se ha documentado mortalidad asociada a esta patología en lo que va de seguimiento, en los pacientes incluidos en el presente estudio.

Tabla 1. Características clinicopatológicas de pacientes llevados a cirugía por patología tiroidea	
Parámetro	Número (%) de pacientes (n=816)
Edad	
< 55 años	610 (74.75%; IC: 71.5; 77.6)
> 55 años	206 (25.24%; IC: 22.3; 28.4)
Sexo	
Femenino	700 (85.78%; IC: 83.1; 88.0)
Masculino	116 (14.22; IC: 11.9; 16.8)
Comorbilidades	
Índice de Charlson	
0	448 (54.90%; IC: 51.4; 58.3)
1- 3	86 (8.23%; IC:8.5; 12.9)
Mayor a 3	1 (0.12%)
Otras	
	245 (30.02%; IC: 26.9; 33.3)
Tipo de cirugía	
Hemitiroidectomía	82 (10,04%; IC: 8.1;12.3)
Tiroidectomía total	50 (6,13%; IC: 4.6; 8.0)
Tiroidectomía total + Vaciamiento central	567 (69,49%; IC: 66.1; 72.6)
Tiroidectomía total + Vaciamiento central + Vaciamiento radical modificado unilateral	86 (10,53%; IC: 8.5; 12.9)
Tiroidectomía total + Vaciamiento central + Vaciamiento radical modificado bilateral	31(3,80; IC: 2.6;5.4)
Procedimientos adicionales*	19 (2,32%; IC: 1.4; 3.6)
Hallazgos patológicos	
Tumor primario (T)	
T1a	345 (42.28%; IC: 38.8; 45.7)
T1b	248 (30.39%; IC: 27.2;33.6)
T2	141 (17.28%; IC: 14.7; 20.0)
T3a	33 (4.04%; IC: 2.8; 5.6)
T3b	16 (1.96%; IC: 1.1; 3.2)
T4a	31 (3.80%; 2.6; 5.4)
T4b	2 (0.25%; IC: 0.04; 0.9)

Ganglios linfáticos positivos	
Si	450 (60.57%; IC: 51.6;58.5)
No	366 (44.85%; IC: 41.4;48.3)
Extension extranodal	
SI	95 (21.25%; IC: 9.5;14.0)
No	355 (38.75%; IC: 0.40;0.46)
TNM estadio	
Estadio I	722 (88.48%, IC: 86.0 - 90.5)
Estadio II	81 (9.92%, IC: 8.0 - 12.2)
Estadio III	12 (1.47%, IC: 0.79- 2.6)
Estadio IV	1 (0.12%, IC: 0.006-0.79)
Histología del tumor	
Papilar	806 (98.77%; IC: 97.6; 99.3)
Folicular	4 (0.49%; IC: 0.15; 1.3)
Células de Hürthle	6 (0.74%; IC: 0.2;1.6)
Focalidad del tumor	
Multifocal	339 (41,54%; IC: 38.1;45.0)
Unifocal	477 (58,46%; IC: 54.9;61.8)
Localización del tumor	
Unilateral	569 (:69.7%; IC:66.4; 72.8)
Bilateral	197 (24,14%; IC: 21.2; 27.2)
Istmo	163 (19,98%; IC: 17.3;22.9)
Lóbulo piramidal	2 (0,25%; IC: 0.04; 0.98)
Invasión linfática	
Presente	225 (27.57%; IC: 24.5;30.8)
No identificada	591 (72.43%; IC: 69.1;75.4)
Invasión perineural	
Presente	22 (2.70%; IC: 1.7;4.1)
No identificada	793 (97.18%; IC:95.7;98.1)
No se puede determinar	1 (0.12%, IC: 0.006 - 0.79)
Extensión extratiroidea	
SI	51 (6.25%;IC:4.7;8.1)
No	765 (93.75%; IC:91.8;95.2)
Clasificación del riesgo de recaída	
Alto	56 (6.86%; IC:5.2;8.8)
Bajo	346 (42.40%; IC:38.9;45.8)
Intermedio	414 (50.74%; IC:47.2;54.2)

Tabla 2. Supresión de TSH y estatus de recaída tumoral							
Riesgo de recaída	Recaída confirmada		No recaída		N (%)	P	OR (IC95%)
	Con supresión de TSH (%)	Sin supresión de TSH (%)	Con supresión de TSH (%)	Sin supresión de TSH (%)			
Bajo	7 (58,3%)	5 (41,3%)	159 (59,1%)	110 (40,9%)	281 (41,8%)	1.00*	0.969 (0.3-3.13)
Intermedio	17 (47,2%)	19 (52,8%)	128 (41,7%)	179 (58,3%)	343 (51,1%)	0.594	1.251 (0.626-2.501)
Alto	2 (16,7%)	10 (83,3%)	9 (25%)	27 (75%)	48 (7,1%)	0.705	0.6 (0.110-3.269)
Total	26 (43,3%)	34 (56,7%)	296 (48,4%)	316 (51,6%)	672 (100%)	0.5	0.816 (0.478-1.393)
* P valor con Test exacto de Fisher							

Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado de factores de riesgo relacionados con recaída tumoral temprana en cáncer de tiroides.							
Factor estudiado	Análisis bivariado			Análisis multivariado			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
Edad	01.08	0.62 -1.87	0.783				
Sexo	Mujer	1.66	0.93 -2.98	0.086			
	Hombre						
Variante	Célula alta	3.34	1.65 -6.74	0.005	2.34	0.76 - 7.20	0.136
	Clásico	1.91	0.95 - 3.81	0.058			
	Folicular	0.57	0.28 - 1.15	0.11			
	Folicular infiltrante	0.91	0.40 - 2.07	0.839			
Multifocalidad	2.61	1.56 - 4.36	0.0001	1.19	0.48 - 2.95	0,693	
Lateralidad	Derecho	0.59	0.33 -1.05	0.070			
	Izquierdo	0.70	0.40 - 1.23	0.216			
	Bilateral	2.40	1.47 -3.90	0,0003	2.65	0.51 - 13.73	0,244
	Ístmico	3,06	1.89 - 4.95	0.0000	2.40	1.18 - 4.87	0,015
Compromiso de Margen de sección	2.41	1.48 - 3.42	0,0003	1.51	0.82 - 2.76	0.17	
Invasión linfática	3.94	2.40 - 6.45	0.0000	2.21	1.15 - 4.21	0,016	
Extensión extratiroidea	3.36	1.86 - 6.07	0.001	2.40	1.01 - 5.71	0,046	
Ganglios positivos	4.99	2.30 - 10.84	0.0000	2.63	1.04 - 6.64	0,040	
Supresión tiroidea	1.17	0.71 - 1.91	0.524				

7. Discusión

Según nuestro protocolo institucional, los pacientes con cáncer bien diferenciado, son manejados mediante tiroidectomía total y vaciamiento central sistemático, lo cual es debatido actualmente, pero los resultados de diversos metaanálisis demuestran que la recurrencia estimada en pacientes manejados con este abordaje quirúrgico es del 2,02% Vs 3,92% en aquellos manejados únicamente con tiroidectomía total, sin que se presenten diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento a largo plazo en cuanto a complicaciones postoperatorias (31-32).

Además de la resección quirúrgica del tumor, se emplea la supresión de tirotrópina en el seguimiento postoperatorio, mediante dosis suprafisiológicas de levotiroxina, con el objetivo de inhibir el crecimiento de enfermedad tumoral. Sin embargo, esta no es una terapia inocua, dado que podría potencialmente inducir osteoporosis y daños cardiovasculares, así como mayor riesgo de mortalidad, especialmente en personas de edad avanzada, debido a un estado de hipertiroidismo subclínico sostenido. Por otro lado, la recurrencia o desarrollo de metástasis bajo supresión, podrían indicar que la enfermedad no siempre responde a esta terapia (33-34).

La recomendación de la ATA 2015 es mantener los niveles de TSH menor a 2.0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ dependiendo de la estratificación de riesgo de recaída, establecido de la siguiente manera: en pacientes de bajo riesgo se recomienda mantener la TSH entre > 0.5 y ≤ 2 $\mu\text{U}/\text{mL}$; en pacientes de riesgo intermedio entre > 0.1 y ≤ 0.5 $\mu\text{U}/\text{mL}$; y en pacientes de alto riesgo mantener la TSH ≤ 0.1 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (4).

Múltiples autores han encontrado desenlaces favorables con la terapia de supresión de TSH, como lo son mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, la mayoría de estos estudios presentan limitaciones dado sus diseños retrospectivos, que no comparan por grupos de riesgo y variabilidad en mediciones de TSH (4,22, 25). Por otro lado, recientemente han surgido otros estudios que controvierten el paradigma de la supresión de la TSH en el manejo postoperatorio del cáncer de tiroides (29-30).

En la población del presente estudio, se encontró, tanto en el grupo que no ha recaído, como en el que sí, que la mayoría de los pacientes no se encuentran bajo supresión de tirotrópina (44% y 51,7% respectivamente), siendo mayor la población que no se encuentra en rango de supresión, aquella clasificada según las guías ATA 2015 (4) como en el grupo de alto riesgo. Lo anterior se podría explicar en parte, porque para este subgrupo, se requieren niveles de TSH menores a 0.1 $\mu\text{U/mL}$, lo que es un poco más exigente desde el punto de vista farmacológico. Dado que el hipertiroidismo subclínico prolongado altera el perfil bioquímico, potencialmente generando retraso en el tratamiento, se ha comenzado a considerar que gracias al progreso de las técnicas diagnósticas, podría ser factible, en aras de buscar una vejez sana para nuestros pacientes, evaluar cada caso de manera individual y definir niveles de supresión de TSH más laxos; En nuestros resultados, no se encontró que la no supresión de TSH incremente la recurrencia en el periodo de seguimiento de nuestros pacientes, analizando el estatus de supresión de manera general, ni diferenciando por subgrupos de riesgo de recaída, en el análisis de regresión logística. Ver tabla 2.

Por otro lado, con respecto a los factores evaluados en la población estudiada, la histología presentada en su mayoría fue papilar, con la variante clásica siendo la más frecuente, se observó que la variante de célula alta se relaciona con mayor riesgo de recaída en el análisis bivariado, sin embargo esta asociación pierde significancia estadística en el análisis multivariado, al igual que la bilateralidad y la multifocalidad, que si bien, no son tenidos en cuenta por las guías ATA 2015 para

aumentar la clasificación de riesgo de recurrencia (4), está en contra de lo descrito por algunos autores que afirman, que estos son factores relacionados con mayor riesgo de recurrencia (35-38). Se logró demostrar con significancia estadística ($p < 0,05$), tanto en el análisis de regresión logística bivariada como multivariada, que la localización ístmica del tumor, la invasión linfática, la extensión extratiroidea y la presencia de compromiso ganglionar en la cirugía inicial están relacionados con mayor probabilidad de recaída, los cuales están en concordancia con lo descrito en la literatura mundial, dando validez a los otros resultados del presente estudio (5,6,39-42).

Durante el análisis de los datos, se encontraron diferentes limitantes, como la exclusión de 141 pacientes por pérdida de seguimiento. Por otro lado, se considera que hay un sesgo de información, propio del carácter retrospectivo del análisis de datos, dada la heterogeneidad del seguimiento de los pacientes y la cantidad de mediciones de TSH. Adicionalmente la institución es de reciente apertura, lo cual no permite tener acceso a seguimientos más prolongados. No se tuvo en cuenta el estatus de respuesta bioquímica incompleta en el postoperatorio, por lo cual no es posible diferenciar entre persistencias y recaídas tumorales. Sin embargo, esta es según nuestro conocimiento, la primera cohorte en nuestro país, que ha logrado incluir mediciones periódicas de TSH en cada paciente, así como otros factores de riesgo que puedan estar relacionados con la recaída tumoral.

El cáncer de tiroides al tratarse de una patología con baja mortalidad y baja tasa de recurrencia, requiere un gran número de pacientes con seguimientos prolongados, para lograr conclusiones acerca de su comportamiento, sin embargo, dado que se ha demostrado que cerca de la mitad de las recurrencias ocurren en los primeros 2 años de seguimiento y el 77,6% a los 5 años (7), estudios como el presente, con seguimientos más cortos, pueden aportar información relevante y significativa, dado que permiten proyectar resultados a largo plazo.

8. Conclusiones y recomendaciones

a. Conclusiones

Los factores asociados a mayor riesgo de recaída tumoral en los pacientes con cáncer de tiroides en el presente estudio, fueron la localización ístmica del tumor, la invasión linfática, la extensión extratiroidea y la presencia de compromiso ganglionar en la cirugía inicial. No se demostró beneficio en la supresión de la TSH en ninguno de los tres grupos de riesgo de recaída. Estos resultados permiten conocer el comportamiento clínico de nuestros pacientes, y permite identificar a aquellos pacientes que requieren un seguimiento clínico más estrecho. Por otro lado, aumenta la evidencia que pone en duda al beneficio de la supresión de TSH en este grupo de pacientes

b. Recomendaciones

Exhortamos a continuar el seguimiento de estos y nuevos pacientes operados por cáncer de tiroides en esta institución, para definir si estos resultados se mantienen en el tiempo. Adicionalmente se demuestra la necesidad de realizar estudios prospectivos con seguimientos más prolongados que también confirmen estas hipótesis y que permitan evaluar impacto en supervivencia.

Bibliografía

1. Laetitia G, Sven S, Fabrice J. Combinatorial Therapies in Thyroid Cancer: An Overview of Preclinical and Clinical Progresses. *Cells* 2020;9(4):830.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá, D.C: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/publicaciones?idpadre=1&idcategoria=59>
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133
5. Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2015; 112(2):149–54.
6. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg*. 2012; 36(6):1274–8.
7. Maria F Bates, Marcos R Lamas, Reese W Randle, Kristin L Long, Susan C Pitt, David F Schneider, et al. Back so soon? – Is early recurrence of Papillary Thyroid Cancer really just persistent disease?, *Surgery*. 2018 January ; 163(1): 118–123.
8. Jackson BS. Controversy regarding when clinically suspicious thyroid nodules should be subjected to surgery: Review of current guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):13634.
9. Jonklaas J, Sarlis N, Litofsky D, Ain K, Bigos T, Brierley J, et, al. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
10. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764

-
11. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989; 121:197.
 12. Garavito G. Factores pronósticos para la recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Colomb Cancerol*. 2005; 9(2):21-30.
 13. Mitchell A, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(2):150–60.
 14. Haddad R, Nasr C, Bischoff L, Busaidy N, Byrd D, Callender G. Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1429–1440
 15. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, Macdonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-93
 16. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292:2591–9.
 17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–1214.
 18. Rico-Morlán FJL, Hernández-Cuéllar A, Martínez-Macías R, Barra-Martínez R, Santiago Vázquez RY. Serum levels of thyroglobulin like predictor of malignancy in patients with thyroid nodule. *GAMO*. 2009; 8(2):54-61
 19. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:689–693 .
 20. Kuo JH, McManus C, Graves CE, Madani A, Khokhar MT, Huang B, Lee JA. Updates in the management of thyroid nodules. *Curr Probl Surg*. 2019;56(3):103-127
 21. Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, Han JM, Kim TY, Chung KW, Kim WB, Shong YK, Kim WG. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018;28(8):997-1003.

22. Diessl S, Holzberger B, Mädert U, Grelle I, Smit J, Buck A, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2012;76:586–592
23. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4318-23
24. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR III. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737–744
25. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34:554–564
26. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:135–146.
27. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6403–6409.
28. De Melo TG, da Assumpção LV, Santos Ade O, Zantut-Wittmann DE. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015;8:7
29. Sugitani I, Fujimoto Y. Does Postoperative Thyrotropin Suppression Therapy Truly Decrease Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma? A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4576–83.
30. Klubo-Gwiezdzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of Thyrotropin Suppression With Survival Outcomes in Patients With Intermediate- and High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2).e187754.
31. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3287–93.

-
32. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3477-3483.
 33. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-163.
 34. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4046-53.
 35. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013;37(2):376-384.
 36. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2609-2616.
 37. Wang, W., Su, X., He, K., Wang, Y., Wang, H., Wang, H., Zhao, Y., Zhao, W., Zarnegar, R., Fahey, T., Teng, X. and Teng, L. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer.* 2015;122(2):198-206.
 38. Wang F, Yu X, Shen X, et al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3241-3250.
 39. 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(11):1144-1152.
 40. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5723-5729.

-
41. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid*. 2013;23(9):1099-1105.
 42. Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. *World J Surg*. 2014;38(4):858-862.