



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

Gloria Marcela Estévez Ramírez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2021

Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

Gloria Marcela Estévez Ramírez

Trabajo de Investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Edgar Alberto Sánchez

Médico Neumólogo

Línea de Investigación:

Neumología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2021

Con gratitud a Dios por haber vivido una etapa importante en el camino de crecer como persona y médico. Dedico mi tesis a mis padres, Carlos Ariel Estévez y Gloria Ramírez, que me han dado su apoyo incondicional, a mi hermano por ser un incentivo para continuar en este camino académico, a mi abuelita por haber sido mi primera maestra, a toda mi familia por su acompañamiento, oraciones y gran amor y a Dios por ser mi creador y guía en cada instante de mi vida.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Gloria Marcela Estévez Ramírez

Fecha 20/12/2021

Agradecimientos

Ha sido para mí una gran oportunidad continuar con mi formación profesional en una institución excelente, todo esto gracias al apoyo de muchas personas que han aportado con su compañía, conocimientos y disposición.

De forma especial agradezco al Dr. Edgar Alberto Sánchez, el director de mi tesis, por su mentoría, acompañamiento, y las enseñanzas valiosas que me ha aportado.

Agradezco a Yeison Santamaría, Mónica Romero y Alexandra Hurtado por su asesoría en torno a métodos y análisis estadístico.

Agradezco al Dr. Javier Fajardo, la Dra. Tanía Mendoza y el Dr. Andrés Villabona por las enseñanzas en investigación que impartieron en mí, años atrás.

Agradezco a Harvey Mejía por su apoyo incondicional.

Y finalmente agradezco a la Universidad Nacional de Colombia por haberme abierto las puertas a sus aulas y colocado a disposición sus excelentes docentes y recursos.

Resumen

Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

Introducción: El cáncer de tiroides es una enfermedad oncológica considerada como la neoplasia endocrina más frecuente y el tercer tumor más frecuente en las mujeres colombianas. Tiene un buen pronóstico cuando la neoplasia está imitada a la glándula; sin embargo, el pronóstico se ensombrece cuando compromete órganos a distancia, siendo el pulmón, el órgano más comúnmente comprometido por metástasis. Existen pocos estudios que caractericen las metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides. Por lo tanto, determinar la prevalencia de cada tipo de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides y caracterizar las metástasis pulmonares, se traduce la disponibilidad de más datos epidemiológicos que permitan a futuro plantear estudios en torno a identificación de variables asociadas y factores pronósticos en pacientes con carcinoma tiroideo y metástasis pulmonares.

Metodología: Estudio de corte transversal con muestreo no probabilístico de casos consecutivos en pacientes mayores de 18 años con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de un centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre 2016 y 2019.

Resultados: Se incluyeron 241 pacientes. El promedio de edad fue de 54.08 años (DE +/- 14.31). El 85,48% pertenecieron al género femenino. El 95.02% presentó carcinoma papilar, 2.49% carcinoma folicular, 1.24% carcinoma medular, 0.41% carcinoma anaplásico, 0.82% dos subtipos histológicos. La prevalencia de metástasis torácicas fue del 21.99% y de metástasis pulmonares del 20.75%. Las metástasis mediastinales, pleurales, en la vía aérea y la pared torácica se presentaron en un 0.83% cada una. Los pacientes con metástasis torácicas tenían una media de edad de 59.3 (DE +/- 12.8) años, mediana de peso e IMC de 63 kg (RIQ 53-71) y 26.11 (RIQ 22.10 – 29.80)

respectivamente. El 90.57% presentaron carcinoma papilar y un estadio clínico al momento del diagnóstico de I en el 33.96% y II en el 35.85%. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (32.08%), hipoparatiroidismo (20.75%) y compromiso ganglionar cervical (86.79%). El síntoma más frecuente fue la disnea en un 11.32% seguido de la tos presentada en un 3.77%. El 90.0% de los pacientes con metástasis torácicas presentaron tiroglobulina mayor a 0.2ng/ml y un 20.7% tenían anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb) detectables. Un 43.4% presentaron lesiones yodo captantes en la gammagrafía con I131. Al comparar los pacientes que presentaron metástasis torácicas con aquellos que no, se encontró que hubo una diferencia estadísticamente significativa en variables tales como: la edad ($p=0.002$), el estadio clínico ($p<0.001$), el peso ($p=0.0046$), índice de masa corporal ($p=0.025$), el antecedente de enfermedad renal crónica ($p=0.022$), falla cardíaca ($p=0.010$), la parálisis de cuerda vocal ($p=0.013$), compromiso ganglionar a nivel cervical ($p=0.007$), antecedente de exposición a combustibles de biomasa ($p=0.004$); así como características clínicas y paraclínicas como la presencia de disnea en los pacientes con metástasis ($p=0.004$) la ausencia de síntomas en los pacientes sin metástasis ($p=0.002$). y valores de tiroglobulina mayores a 0,2ng/ml ($p<0.001$).

Conclusiones: El presente estudio, muestra una prevalencia de metástasis torácicas del 21.99% sin documentarse estudios similares comparables, sin embargo, sí se evidenció una mayor prevalencia de metástasis pulmonares a la reportada tanto en la literatura global, como en un estudio local de Manizales, Colombia. Los pacientes más afectados con metástasis pulmonares fueron los mayores de 55 años, diferente a lo reportado en la literatura global. El 69.81% de los pacientes con metástasis presentaron estadios I y II al momento del diagnóstico, lo que sugiere progresión de la enfermedad; por otro lado, en cohortes internacionales se presentó un estadio IV al momento del diagnóstico. Se encontró asociación estadísticamente significativa con presencia de metástasis torácica, a la presencia de linfadenopatías cervicales; hallazgo que fue contemplado y analizado en una cohorte asiática. Sin embargo, en la literatura, se disponen de pocos estudios que evalúen la prevalencia de metástasis torácicas, pulmonares, sus características y variables asociadas; se requiere entonces estudios adicionales que evalúen dichos datos.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, metástasis, tórax.

Abstract

Prevalence of chest metastases in patients with thyroid cancer between 2016 and 2019 at a reference center in Bogotá, Colombia

Introduction: Thyroid cancer is an oncological disease considered the most common endocrine neoplasia and the third most common tumor in Colombian women. It has a good prognosis when the neoplasia is limited to the gland; however, compromising organs at a distance show a worse prognosis. The lung is most commonly site compromised by metastases. There are few studies that characterize chest metastases in patients with thyroid cancer. Therefore, to determine the prevalence of each type of thoracic metastases in patients with thyroid cancer and to characterize pulmonary metastases, results in more epidemiological data available, that will allow future studies regarding the identification of associated variables and prognostic factors in patients with thyroid carcinoma and pulmonary metastases.

Methodology: A cross-sectional study with non-probabilistic sampling of consecutive cases in outpatients over 18 years of age with thyroid cancer who attended in a reference cancer treatment center between 2016 and 2019.

Results: A total of 241 patients were included. The population age average was 54.08 years old (SD +/- 14.31). 85.48% were female. 95.02% had a papillary carcinoma, 2.49% had a follicular carcinoma, 1.24% had a medullary carcinoma, 0.41% had an anaplastic carcinoma, 0.82% had two histological subtypes. The chest metastases' prevalence was 21.99% and the pulmonary metastases' prevalence was 20.75%. Mediastinal, pleural, airway and chest wall metastases occurred each in 0.83%. Patients with chest metastases had an average age of 59.3 (SD +/- 12.8) years old, weight average was of 63 kg (RIQ 53-71) and average BMI was 26.11 (RIQ 22.10 - 29.80). 90.57% had papillary carcinoma and 33.96% had I clinical stage at the time of diagnosis and 35.85% had II clinical stage. The most common symptom was dyspnea in 11.32% followed by cough in 3.77%. 90.0% of patients with chest metastases had thyroglobulin greater than 0.2ng/ml and 20.7% had detectable anti-thyroglobulin (TgAb) antibodies. 43.4% had iodine-capturing lesions in the scan with I131. According to chest metastases, there was a statistically significant difference in variables such as age ($p = 0.002$), clinical stage ($p < 0.001$), weight ($p = 0.0046$), body mass index ($p = 0.025$), history of chronic kidney disease ($p = 0.022$), heart

failure ($p = 0.010$), vocal cord paralysis ($p = 0.013$), ganglion involvement at the cervical level ($p = 0.007$), history of exposure to biomass combustion ($p = 0.004$), presence of dyspnea ($p = 0.004$) the absence of symptoms in patients in patients without metastases ($p = 0.002$). and thyroglobulin values greater than 0.2ng/ml ($p < 0.001$).

Conclusions: This study shows a prevalence of thoracic metastases of 21.99% without similar studies to compare, however, it shows a higher prevalence of pulmonary metastases than reported in both global data and the one for Colombia. The oldest patients (over 55-year-old) were most affected patients with pulmonary metastases. This data are different from the reported global literature. 69.81% of metastasis' patients had stages I and II at diagnosis, suggesting disease progression; data that are different from an international cohort. The stage IV was presented at the time of diagnosis in an international cohort. Statistically significant association was find with the presence of chest metastasis and cervical lymphadenopathies; a similar data founded in an Asian cohort. However, in the literature, few studies are available to assess the prevalence of thoracic, pulmonary metastases, the variables associated; more studies are required to evaluate such data.

Keywords: chest metastasis, thorax, thyroid carcinoma

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XVI
Lista de tablas	XVII
Lista de Abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Planteamiento del problema y pregunta de Investigación	2
1.1 Planteamiento del Problema	2
1.2 Pregunta de Investigación	3
2. Justificación	3
3. Marco Teórico	5
3.1 Carcinoma de Tiroides	5
3.1.1 Carcinoma papilar.....	5
3.1.2 Carcinoma folicular	5
3.1.3 Carcinoma medular	5
3.1.4 Carcinoma anaplásico:	5
3.2 Epidemiología	6
3.3 Presentación clínica	6
3.4 Diagnóstico y Estudios diagnósticos	6
3.5 Tratamiento del carcinoma de tiroides.....	7
3.5.1 Tratamiento Carcinoma Diferenciado.....	7
3.5.2 Tratamiento Carcinoma pobremente diferenciado	7
3.5.3 Tratamiento Carcinoma medular.....	7
3.5.4 Tratamiento Carcinoma anaplásico:.....	7
3.6 Seguimiento y estudios complementarios	8
3.7 Biología y etiopatogenia de las metástasis	8
3.7.1 Invasión	8
3.7.2 Migración	9
3.7.3 Disrupción de la membrana basal.....	9
3.7.4 Invasión y extravasación.....	9
3.7.5 Capacidad de sobrevivir	9
3.7.6 Supervivencia en el sistema circulatorio	9
3.7.7 Proliferación.....	10

XIV Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

4.	Estado del Arte	10
4.1	Compromiso metastásico torácico	10
4.2	Compromiso metastásico pulmonar	11
4.3	Estudios en metástasis	12
4.3.1	Gammagrafía corporal total con yodo radioactivo I131	12
4.3.2	Tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa (PET CT FDG)	12
4.4	Tratamiento de las Metástasis	12
4.4.1	Tratamiento de metástasis pulmonar	12
4.4.2	Terapias sistémicas para cáncer metastásico resistente a yodo radioactivo I131	13
5.	Objetivos	13
5.1	Objetivo General	13
5.2	Objetivos Específicos	14
6.	Metodología	15
6.1	Diseño del estudio	15
6.2	Marco Muestral	15
6.2.1	Población a estudio	15
6.2.2	Población blanco	15
6.2.3	Tipo de Muestreo	15
6.2.4	Tamaño de Muestra	15
6.2.5	Criterios de Inclusión	15
6.2.6	Criterios de Exclusión	16
6.3	Descripción de las variables	16
6.3.1	Variables Independientes	16
6.3.2	Variables Dependientes	18
6.4	Plan de procesamiento de datos	18
6.5	Análisis estadístico	19
6.5.1	Análisis Descriptivo	19
6.5.2	Comparación de grupos	19
7.	Resultados	20
7.1	Inclusión de pacientes	20
7.2	Descripción de la población	21
7.3	Comorbilidades	22
7.4	Exposiciones	23
7.5	Tratamientos	24
7.6	Manifestaciones clínicas	24
7.7	Hallazgos paraclínicos	25
7.7.1	Tiroglobulina	25
7.7.2	Últimos Anticuerpos Anti-tiroglobulina	25
7.7.3	Calcitonina	25
7.7.4	Gammagrafía con I131	25
7.8	Metástasis torácicas	26
7.9	Análisis Bivariado	30
7.10	Caracterización de Metástasis Pulmonares	31
8.	Discusión	36
8.1	Consideraciones Iniciales	36

8.2	Prevalencia	36
8.3	Diagnóstico histopatológico	38
8.4	Estadio clínico	38
8.5	Comorbilidades	38
8.6	Exposiciones	39
8.7	Tratamiento	39
8.8	Correlación clínica.....	40
8.9	Correlación con paraclínicos	40
8.10	Forma de presentación radiológica de las metástasis pulmonares.....	41
8.11	Localización y número de las metástasis pulmonares	42
8.12	Avidez por Yodo y por FDG en PET CT	42
8.13	Análisis bivariado	43
8.14	Fortalezas y Limitaciones	44
9.	Conclusiones	46
	A. Anexo: Escala del Comité Conjunto Americano en Cáncer (AJCC) octava edición: Sistema TNM	48
	B. Grupos de estadiaje AJCC	49
	C. Operacionalización de las variables.....	50
	D. Consideraciones éticas	58
	Bibliografía	59

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.....	20
Figura 2. Prevalencia de las principales comorbilidades en pacientes con cáncer de tiroides	22
Figura 3. Prevalencia de las principales exposiciones en pacientes con cáncer de tiroides.....	23
Figura 4. Prevalencia de síntomas respiratorios, categorizados por edad.	24
Figura 5. Prevalencia de metástasis torácicas de acuerdo con su localización en cada una de las estructuras del tórax.	26
Figura 6. Distribución de frecuencias del tipo de lesión radiológica identificada como metástasis pulmonar	32
Figura 7. Localización de las metástasis pulmonares.....	35

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características de la población con cáncer de tiroides según la presencia de metástasis torácicas.....	28
Tabla 2. Variables asociadas con presencia de metástasis torácicas	30
Tabla 3. Características de la población con cáncer de tiroides y metástasis pulmonares.....	32

Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>FDG</i>	2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa.
<i>HTA</i>	Hipertensión arterial
<i>ITK</i>	Inhibidor de tirosincinasa
<i>I 131</i>	Yodo radioactivo 131
<i>IMC</i>	Índice de masa corporal
<i>LII</i>	Lóbulo inferior izquierdo pulmonar
<i>LSD</i>	Lóbulo superior derecho pulmonar
<i>TSH</i>	Hormona Estimulante Tiroidea
<i>Tg</i>	Tiroglobulina
<i>Tg Ab</i>	Anticuerpos antitiroglobulina
<i>TAC</i>	Tomografía axial computarizada

Introducción

El carcinoma de tiroides es una neoplasia con una incidencia relativamente baja, sin embargo, genera una importante afectación a la población femenina, y en los últimos años en Colombia, se ha convertido en la tercera neoplasia más frecuente en mujeres. Su evolución clínica generalmente tiene un comportamiento benigno, más aún si se trata de los dos tipos histológicos más frecuentes, el carcinoma papilar y el folicular; que ambos en conjunto se denominan carcinomas diferenciados.

Cuando hay compromiso metastásico, los pulmones son los órganos que con más frecuencia se detectan metástasis, con prevalencias variables en las distintas cohortes. Existen estudios asiáticos que caracterizan las metástasis pulmonares en los pacientes con carcinoma tiroideo, sin embargo, en la práctica clínica, se observa que no sólo el compromiso puede ser pulmonar; también se presenta compromiso mediastinal, pleural, de la vía aérea intratorácica y de la pared del tórax. La información disponible en nuestro país no es la suficiente para obtener una caracterización general que describa metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides.

En esta patología, la sobrevida a 10 años supera el 90% de los casos (1), sin embargo, la presencia de metástasis genera una disminución de la expectativa de vida y un peor curso clínico de la enfermedad; en varios de los casos, existen tratamientos específicos que pueden disminuir la tasa de mortalidad y deterioro clínico. Por lo tanto, caracterizar la población con cáncer de tiroides metastásico a nivel intratorácico, es un inicio para posteriormente definir si es necesario buscar variables asociadas con la presencia de metástasis torácicas que puedan ser intervenidas y de esta manera se favorezca un mejor curso clínico y sobrevida de los pacientes afectados.

1. Planteamiento del problema y pregunta de Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

El cáncer de tiroides corresponde la neoplasia más frecuente del sistema endocrino; se caracteriza por tener un curso benigno, sin compromiso de órganos a distancia y con sobrevida de más de un 90% a 10 años, sobre todo si se trata carcinomas diferenciados de tiroides (1).

A nivel mundial, según datos del observatorio global del cáncer (GCO por sus siglas en inglés) para el 2018, la tasa de incidencia acumulada fue del 0,68% para ambos sexos (1,03% mujeres y 0,33% en hombres) y generó 41.071 muertes al año, con una tasa de mortalidad de 0,4y 0,5 en hombres y mujeres respectivamente (2). A nivel pulmonar es el lugar que con más frecuencia se detectan metástasis. Corresponde al 49% de las metástasis (3). Existen datos coreanos que reportan una frecuencia de metástasis a distancia por cáncer de tiroides, entre el 0,2 y 1,7%, (4) sin embargo, dentro de la literatura revisada, se carece de datos mundiales sobre las metástasis intratorácicas por cáncer tiroideo. En Latinoamérica la incidencia de cáncer de tiroides es del 4,4% y la mortalidad del 0,56% de acuerdo con datos de 2018 del GCO; sin embargo, en Colombia, la incidencia varía de acuerdo con el sexo, dado que es de 1,1% en hombres y 9,7% en mujeres y corresponde al tercer tumor más frecuente en las mujeres colombianas (1), ocupa el vigésimo tumor más frecuente en hombres (1), con un buen pronóstico al momento del diagnóstico cuando no hay compromiso de órganos a distancia. Sin embargo, dentro de la literatura colombiana revisada no hay datos que describan de forma específica las metástasis torácicas; sólo se dispone de un estudio colombiano de Manizales que describe de forma general una cohorte de pacientes con cáncer de tiroides (5).

En los pacientes con cáncer de tiroides la supervivencia disminuye cuando presentan metástasis a distancia; viéndose afectada también la funcionalidad y la calidad de vida de

estos pacientes, sobre todo cuando se presentan metástasis pulmonares, ya que el tejido pulmonar es el que más frecuentemente puede presentar metástasis a distancia (4). La información disponible en nuestro país no es la suficiente para obtener una caracterización general que describa metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides; y tampoco se dispone de información que determine variables relacionadas a las posibles teorías que expliquen la aparición de metástasis pulmonares y torácicas en éstos pacientes; y por ende determinar quiénes se benefician de estudios diagnósticos más tempranos, seguimiento cercano o determinado manejo sobre las metástasis. Por lo tanto, de forma inicial, es importante caracterizar la población con cáncer de tiroides metastásico a nivel torácico; para posteriormente plantear a futuro estudios que permitan documentar las estrategias para un diagnóstico temprano e identificar variables relacionadas con la presencia de metástasis, las cuales podrían ser intervenidas.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia?

2. Justificación

El cáncer de tiroides es una enfermedad oncológica considerada como la neoplasia endocrina más frecuente y el tercer tumor más frecuente en las mujeres colombianas (1), el cual, tiene buen pronóstico cuando es limitada a la glándula; sin embargo, el pronóstico se ensombrece cuando compromete órganos a distancia, siendo el pulmón, el órgano más comúnmente comprometido por metástasis.

Existen pocos estudios previos que caractericen las metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides. Dentro de un estudio que describe los pacientes con metástasis como

4 Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

presentación inicial, se caracterizó que aquellos que tenían sólo metástasis pulmonares tenían una tasa de supervivencia a 3 años del 77% ($p=0.02$) y aquellos cuyas metástasis pulmonares eran con compromiso micro nodular, no presentaban evidencia de enfermedad después del tratamiento individualizado con manejo quirúrgico asociado a terapia con yodo radioactivo (6).

Si bien hay datos en Latinoamérica y en Colombia sobre las características de los pacientes con cáncer de tiroides, no se dispone de datos netamente locales que caractericen el compromiso metastásico torácico en esta población, lo que hace necesario determinar el escenario propio con el que se cuenta. Se plantea en el presente estudio realizar una revisión documental de historias clínicas de pacientes con cáncer de tiroides, para posteriormente realizar el cálculo de la prevalencia de metástasis torácicas y a su vez, caracterizar la muestra estudiada, describirla y obtener datos locales; de esta manera conocer la casuística local y a futuro favorecer la implementación políticas que permitan un diagnóstico oportuno, un seguimiento óptimo y manejo de complicaciones como las metástasis pulmonares en los pacientes con cáncer de tiroides, y se genere un impacto positivo en el curso de la enfermedad de los sujetos que la padecen.

Así mismo mediante la generación de conocimiento autóctono, se contribuye con el reconocimiento de una complicación, que impacta en el pronóstico de una enfermedad usualmente de curso indolente, y en la que mediante la investigación y avances técnicos y científicos se puede favorecer el entendimiento y posterior tratamiento de los pacientes.

3.Marco Teórico

3.1 Carcinoma de Tiroides

El cáncer de tiroides corresponde a la multiplicación sin control de células tiroideas anormales. De acuerdo con el origen histológico y diferenciación, existen 4 subtipos de cáncer de tiroides: (7), (8)

3.1.1 Carcinoma papilar

Derivado de las células foliculares y se denomina carcinoma diferenciado junto con el carcinoma folicular.

3.1.2 Carcinoma folicular

Derivado de células foliculares tiroideas. Abarca también los carcinomas por células de Hürthle (con células grandes, eosinófilas, con pleomorfismo nuclear) (9).

3.1.3 Carcinoma medular

Derivado de las células C parafoliculares, presenta comportamiento agresivo.

3.1.4 Carcinoma anaplásico:

Carcinoma pobremente diferenciado: derivado de células foliculares con alta tasa mitótica y necrosis (9).

3.2 Epidemiología

El cáncer tiroideo es el cáncer endocrino más frecuente, cuya incidencia se encuentra en aumento (8). Es frecuente en mujeres de más de 50 años de raza blanca. El carcinoma papilar aporta un 80 % de los casos y el folicular representa un 15%; por otro lado, los carcinomas medular, pobremente diferenciado y anaplásico corresponden al 3-10%, 6% y 0,9% de todos los tumores tiroideos respectivamente (10).

A nivel mundial, según datos del observatorio global del cáncer (GCO por sus siglas en inglés) para el 2018, la tasa de incidencia acumulada fue del 0,68% para ambos sexos (1,03% mujeres y 0,33% en hombres) y generó 41.071 muertes al año (3). En Colombia, la incidencia es de 1,1% en hombres y 9,7% en mujeres y corresponde al tercer tumor más frecuente en las mujeres colombianas (1). Dentro de los factores de riesgo para presentar metástasis se encuentran edad temprana de presentación (11)(12)(13), el estadio clínico del tumor (11), y los tipos histológicos: folicular de células de Hürthle (9), carcinoma medular, anaplásico y el pobremente diferenciado.

3.3 Presentación clínica

De forma general se presenta como un nódulo tiroideo asintomático. Y cuando se presentan síntomas se encuentran manifestaciones de compresión en el cuello (15).

3.4 Diagnóstico y Estudios diagnósticos

La historia clínica y el examen físico son el abordaje inicial, sin embargo, también se debe hacer una aproximación diagnóstica con estudios paraclínicos con hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina libre (T4) (7), ecografía tiroidea con biopsia por aspiración con aguja fina, para la evaluación histológica del nódulo tiroideo según la clasificación del sistema Bethesda (6).

3.5 Tratamiento del carcinoma de tiroides

El principal objetivo del tratamiento del cáncer es mejorar la supervivencia y la calidad de vida (15). En el siguiente apartado, se resume el manejo general de cada tipo de carcinoma tiroideo (9):

3.5.1 Tratamiento Carcinoma Diferenciado

En general se realiza tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar central o lateral y en caso de persistencia de niveles altos de tiroglobulina, o presencia de metástasis sensibles al yodo, se administra terapia con Yodo radioactivo (I131). También se indican dosis altas de hormona tiroidea para suprimir la secreción de la TSH, la cual es un factor de crecimiento.

3.5.2 Tratamiento Carcinoma pobremente diferenciado

El tratamiento es quirúrgico; encontrándose poca respuesta a la terapia con I131; y usualmente en estadios avanzados se plantea la terapia paliativa (9).

3.5.3 Tratamiento Carcinoma medular

El tratamiento inicial es quirúrgico, siendo necesario descartar compromiso de otras glándulas antes de la cirugía (9). Cuando se presenta con metástasis al momento del diagnóstico, el manejo de las metástasis se realiza con inhibidores de multiquinasa (9); sin beneficiarse de terapia con I131(16).

3.5.4 Tratamiento Carcinoma anaplásico:

Es una emergencia oncológica debido a la alta posibilidad de oclusión de la vía aérea por compresión. El manejo es resección quirúrgica, y posteriormente tratamiento multimodal (14).

3.6 Seguimiento y estudios complementarios

El seguimiento depende de la respuesta al tratamiento inicial y el riesgo de recaída tumoral (15)(17)(18). La respuesta al tratamiento inicial; se subdivide en excelente, bioquímica o estructural incompleta, e indeterminada, de acuerdo los estudios principales de seguimiento, que son ecografía de cuello y tiroglobulina (19). Según la respuesta se pueden hacer estudios adicionales como la gammagrafía corporal total con yodo radioactivo I131, tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa (PET CT FDG) y /o tomografía axial computarizada de tórax (TAC) que sirven para determinar si hay extensión extra tiroidea (15), (17).

3.7 Biología y etiopatogenia de las metástasis

La capacidad de las neoplasias de colonizar y diseminara sitios distantes de su origen y discontinuos del mismo, constituyen las metástasis; es decir las metástasis corresponden a lesiones neoplásicas secundarias que se localizan de manera distante de su tejido originario, debido a mutaciones genéticas que le confieren a las células neoplásicas incapacidad para la diferenciación, incapacidad para el anclaje y contacto con la membrana basal, capacidad de atravesar la membrana basal y viajar a estructuras lejanas. El entendimiento de la generación de metástasis es bastante complejo, y está siendo dilucidado en los últimos años. En la actualidad se están estudiando los mecanismos por los cuales se producen las metástasis, con el objetivo de idear tratamientos que los impidan; dentro de las vías de metástasis se encuentran principalmente la vía hematógica, linfática y transcelómica y se ha comenzado a identificar las adaptaciones de las células neoplásicas por las cuales se producen las metástasis, y que suceden por múltiples señales intra y extracelulares. Dichas adaptaciones o capacidades que adquieren las células tumorales son (20):

3.7.1 Invasión

Es el primer paso de la metástasis. La célula se debe desprender del tejido tumoral cambiando las interacciones de unión entre célula y célula y degradando la matriz extracelular. Se producen cambios en la E-cadherina (principal proteína de unión intercelular) y un proceso denominado transición epitelio-mesénquima, en donde las

células epiteliales adquieren la capacidad de transformarse en células mesenquimales, perdiendo la adherencia a células y obteniendo la capacidad de invadir y migrar (20).

3.7.2 Migración

Se presentan cambios en las proteínas integrinas; las cuales se unen a componentes de la matriz extracelular, lo que le permiten a la célula realizar desplazamientos (20).

3.7.3 Disrupción de la membrana basal

Se presentan alteraciones en los componentes de la membrana basal (glicoproteínas y peptidoglucanos) estimuladas por factores de crecimiento, péptidos bioactivos y quimiocinas, los cuales permiten a la célula tumoral irrumpir la membrana basal y llegar al nuevo tejido donde realizarán metástasis (20).

3.7.4 Invasión y extravasación

Corresponde al ingreso de las células tumorales a la circulación y posterior invasión a los tejidos, al parecer estimulado por quimiocinas (20).

3.7.5 Capacidad de sobrevivir

Las células tumorales tienen la capacidad de sobrevivir en condiciones de hipoxia, lo que les permite migrar en condiciones de falta de oxígeno y nutrientes. También pierden la funcionalidad del gen supresor de tumores p53 y presentan disminución de las proteínas proapoptóticas, lo que les permite perpetuar una supervivencia (20).

3.7.6 Supervivencia en el sistema circulatorio

Las células tumorales al adquirir la capacidad de resistir a la apoptosis se adhieren a las plaquetas y a factores de la coagulación, con el fin evitar el reconocimiento, respuesta inmune y la anoikis, que corresponde a la apoptosis por pérdida del contacto entre célula y matriz extracelular (20).

3.7.7 Proliferación

Al llegar las células metastásicas al nuevo tejido huésped, se producirán señales autocrinas, paracrinas y endocrinas que influirán en el crecimiento de las células tumorales y la inducción de angiogénesis por parte de estas (20).

4. Estado del Arte

El compromiso metastásico a distancia es poco frecuente en el carcinoma de tiroides, sin embargo, disminuye la supervivencia de los pacientes que lo presentan (21). Se ha encontrado durante el diagnóstico o seguimiento en un 10 a 15% de los pacientes; siendo la localización más frecuente de las metástasis es a nivel pulmonar (7), afectando más a personas jóvenes con subtipo papilar; sin embargo, en el subtipo medular, cerca del 5 a 10% de los casos se pueden encontrar metástasis al momento del diagnóstico y en el subtipo anaplásico se presenta en un 90% de los casos (14).

4.1 Compromiso metastásico torácico

El compromiso metastásico del carcinoma de tiroides en general predomina a nivel pulmonar, sin embargo, el compromiso a nivel torácico ha sido poco descrito. La prevalencia de las metástasis pulmonares en carcinoma de tiroides está entre el 2 al 20% (22), (23). Respecto a los demás compromisos torácicos los datos son escasos. Un pequeño estudio de carcinoma de tiroides con metástasis a sitios inusuales reportó un 3% de compromiso pleural (24). En un estudio coreano se describió el compromiso de pared torácica en un 10% (25). Sin embargo, se desconoce la prevalencia de metástasis a nivel de ganglios mediastinales, de vía aérea intratorácica descrita como lesiones endobronquiales, a nivel pleural y de pared torácica debido a los pocos estudios disponibles, que en su gran mayoría son reportes de caso.

4.2 Compromiso metastásico pulmonar

Las metástasis pulmonares se clasifican según el tamaño en micro nodulares cuando miden menos de 3 mm, nódulos pequeños con dimensiones entre 3mm y 1 cm, nódulos grandes con tamaños entre 1cm y 3 cm y masas cuando su tamaño es superior a 3 cm(26)(27) de acuerdo a la sociedad Fleischner de radiología; se localizan predominantemente en la periferia pulmonar y bases pulmonares(26); La Tomografía Axial computarizada del tórax (TAC) es el método diagnóstico que mejor caracteriza las lesiones metastásicas pulmonares. El compromiso de vasos linfáticos pulmonares con células tumorales, denominado carcinomatosis linfangítica, es muy poco frecuente, y dentro de la literatura se dispone de muy poca información acerca de su relación con el carcinoma de tiroides.

La distribución anatómica de los nódulos pulmonares se caracteriza de acuerdo con la ubicación en los lóbulos pulmonares y puede describirse en la TAC, en tres posibles distribuciones (26), (27):

- Centrolobulillar: es una distribución localizada en el centro de los lóbulos pulmonares.
- Perilinfática: se describe esta distribución acorde a los sitios por donde discurren los vasos linfáticos en el pulmón; y puede ser a alrededor del paquete bronco vascular, en los septos interlobulillares y a nivel subpleural.
- Aleatoria: usualmente es una distribución que pueden observarse en relación con las superficie pleural, vasos sanguíneos pequeños o septos interlobulillares, pero sin tener una relación predominante con ninguna estructura mencionada.

También es posible describir una distribución de los nódulos de acuerdo a la anatomía del intersticio pulmonar, que se puede dividir en intersticio axial que corresponde a la región peri hilar e intersticio periférico que corresponde desde la presencia de los tabiques interlobares hasta la región localizada debajo de la pleura visceral (21)(26).

4.3 Estudios en metástasis

4.3.1 Gammagrafía corporal total con yodo radioactivo I131

Es un estudio nuclear que se realiza en pacientes que recibieron tratamiento inicial (tiroidectomía, yodo terapia y supresión de TSH); que utiliza un isótopo radiactivo del yodo (I131) para identificar regiones con células tiroideas que podrían corresponder a persistencia de enfermedad neoplásica y metástasis (15). Por lo tanto, las metástasis se clasifican en dos grupos de acuerdo con la captación del yodo, es decir a la presencia o ausencia de avidéz por el yodo.

4.3.2 Tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa (PET CT FDG)

Estudio que emplea a la 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa, como marcador de células tumorales. Esto se debe a que las células neoplásicas utilizan las vías metabólicas de la glucosa y la FDG es un análogo de la glucosa. La administración de la FDG se acompaña de la realización de una tomografía que permite una localización anatómica del radiofármaco, el cual ingresa a las células tumorales metabólicamente activas (28). Por lo tanto, las metástasis se clasifican en dos grupos de acuerdo con la capacidad de captación 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa.

4.4 Tratamiento de las Metástasis

4.4.1 Tratamiento de metástasis pulmonar

Usualmente el tratamiento es con yodo radioactivo 131, el cual se administran en una primera oportunidad y requiere una segunda dosis a los 6 a 12 meses de la inicial, si las metástasis presentaron captación inicial al yodo. (17)(29)

4.4.2 Terapias sistémicas para cáncer metastásico resistente a yodo radioactivo I131

Es en pacientes con enfermedad metastásica no sensible a la terapia con I131, se puede considerar el manejo con radioterapia paliativa sola o radioterapia en combinación con quimioterapia a dosis bajas, en pacientes cuyo compromiso metastásico está progresando, genere síntomas, o esté ubicado en una localización que ponga en riesgo la vida. (9). Dicha quimioterapia aprobada es realizada con fármacos inhibidores de multikinasa, dentro de los cuales se encuentra el sorafenib, levatinib.

En conclusión, las metástasis del cáncer de tiroides se pueden clasificar de acuerdo a su avidéz por el I131 y posibilidad de demarcación con FDG; específicamente las metástasis intratorácicas se dividen de acuerdo al compromiso pulmonar en micronódulos, nódulos pequeños, nódulos grandes o masas y la afección de otras estructuras como pared torácica, vía aérea, pleura y ganglios mediastinales, sin embargo, en general, se disponen de pocos estudios que describan el compromiso metastásico a nivel torácico en el carcinoma de tiroides.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de un centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre los años 2016 a 2019

5.2 Objetivos Específicos

- Describir las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas en pacientes con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre los años 2016 a 2019
- Calcular la prevalencia de metástasis pulmonares, en ganglios mediastinales, pleural, en vía aérea y pared torácica en pacientes con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de un centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre los años 2016 a 2019
- Describir las características de las metástasis pulmonares de acuerdo con el tamaño, la localización, la captación de yodo y captación de FDG en pacientes con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de un centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre los años 2016 a 2019.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

Corte transversal

6.2 Marco Muestral

6.2.1 Población a estudio

Población con cáncer de tiroides

6.2.2 Población blanco

Población con cáncer de tiroides atendidos por consulta externa en un centro de referencia de atención en cáncer de la ciudad de Bogotá, desde 1 de enero de 2016 hasta 31 de diciembre de 2019.

6.2.3 Tipo de Muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos de todos los sujetos que cumplan criterios de inclusión

6.2.4 Tamaño de Muestra

Usando el software OpenEpi y teniendo en cuenta la cantidad de casos prevalentes registrados en el reporte de incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007 – 2011 del ministerio de salud de Colombia y el Instituto Nacional de Cancerología, con una prevalencia estimada de metástasis pulmonares de 20% (máxima prevalencia reportada) y una significancia estadística del 95% se obtuvo un cálculo de tamaño de muestra de 219. Se considera aumentar en un 10% el tamaño de muestra por posibles pérdidas en la información, para un total de 241 pacientes. Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma de tiroides, de todos los subtipos histológicos, que hayan sido atendidos en consulta externa de un centro de referencia en atención del cáncer de la ciudad de Bogotá desde 1 de enero de 2016 hasta 31 de diciembre de 2019.

6.2.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas
- Menores de 18 años
- Pacientes con historia clínica incompleta, con pérdida de más del 30% de las variables

6.3 Descripción de las variables

6.3.1 Variables Independientes

- Identificación
 - Edad
 - Género
 - Diagnóstico histopatológico
 - Estadio clínico
 - Último peso
 - Última talla
 - IMC

La escala del comité conjunto americano en cáncer (AJCC) octava edición: Sistema TNM y grupos de estadiaje AJCC se encuentran en los Anexos A y B.

- Comorbilidades
 - Diabetes Mellitus tipo 2
 - Hipertensión arterial
 - Enfermedad Pulmonar
 - Nefropatía
 - Enfermedad hepática
 - Falla cardiaca
 - Extensión ganglionar a cuello

- Exposiciones
 - Tabaquismo activo
 - Tabaquismo pasivo
 - Combustibles de Biomasa
 - Sílice
 - Radiación previa
- Tratamiento
 - Tiroidectomía parcial
 - Tiroidectomía total
 - Vaciamiento ganglionar
 - Yodo terapia
 - Yodo terapia por metástasis
 - Inhibidores de tirosin kinasa
 - Radioterapia
 - Otro tratamiento
- Síntomas
 - Tos
 - Disnea
 - Producción de esputo
 - Hemoptisis
- Laboratorios
 - Última tiroglobulina bajo supresión de TSH
 - Anticuerpos anti-tiroglobulina
 - Gammagrafía con I31 corporal total
 - Localización de lesiones yodocaptantes
 - Tomografía de tórax
 - Tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa (PET CT FDG)

6.3.2 Variables Dependientes

- Variable dependiente principal: Presencia de metástasis torácicas
- Caracterización de metástasis torácicas
 - Metástasis pulmonares micro nodulares
 - Metástasis pulmonares nodulares pequeñas
 - Metástasis pulmonares nodulares grandes
 - Masas pulmonares
 - Localización de las metástasis pulmonares
 - Distribución de las metástasis pulmonares en el intersticio axial
 - Distribución de las metástasis pulmonares en el intersticio periférico
 - Número de metástasis pulmonares
 - Metástasis Yodo captantes
 - Metástasis No Yodo captantes
 - Metástasis Mediastinales
 - Metástasis pleurales, manifestadas con derrame pleural
 - Metástasis pleurales, manifestadas con engrosamiento pleural
 - Metástasis en vía aérea
 - Metástasis en Pared del tórax

Operacionalización de variables se encuentra en el anexo C

6.4 Plan de procesamiento de datos

Se diseñó un formato de recolección de datos usando la aplicación Web REDcap. El diseño estuvo a cargo del Data Manager del Grupo Área Análisis de Datos de la institución hospitalaria. Posteriormente se introdujeron en el instrumento los datos de cada paciente. Posteriormente se exportó la base de datos a formato.dta.

La base de datos fue analizada usando el Software Stata 15.0.

6.5 Análisis estadístico

6.5.1 Análisis Descriptivo

- Variables cualitativas: Se analizaron mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa
- Variables cuantitativas: Se determinó la distribución de las variables usando el test de Shapiro – Wilk para normalidad. Aquellas variables con distribución normal fueron expresadas en medias y desviación estándar; mientras que aquellas variables sin distribución normal se expresaron en mediana y rango intercuartílico
- Estratificación de variables: Se realizó estratificación de variables cuantitativas teniendo en cuenta criterios de plausibilidad biológica

6.5.2 Comparación de grupos

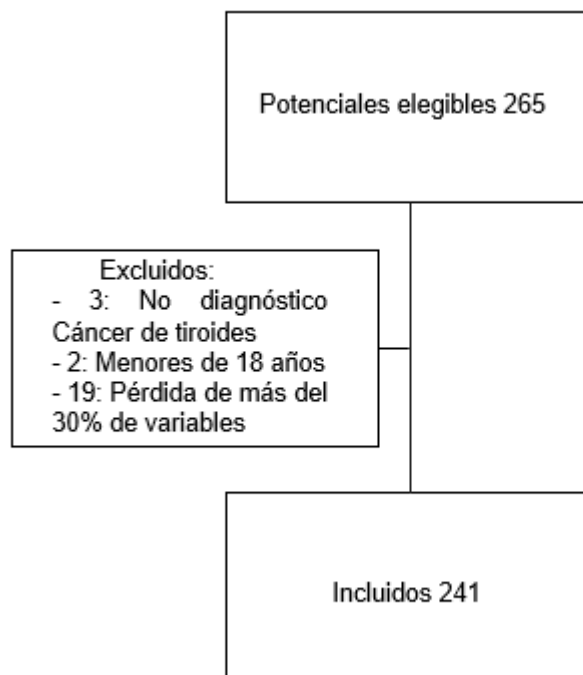
- Se realizó análisis de comparación de grupos (de acuerdo con la presencia o ausencia de metástasis torácicas) usando la prueba de Chi 2 o Fisher en variables categóricas y T Student o test de Wilcoxon en variables continuas según su distribución.

7. Resultados

7.1 Inclusión de pacientes

En total se realizó tamización de 265 sujetos, de los cuales se excluyeron 24 pacientes. De los pacientes excluidos 3 no tenían diagnóstico histopatológico de carcinoma de tiroides, 2 eran menores de 18 años y 19 tuvieron pérdida de más del 30% de la información. En la figura 1, se muestra el flujograma de inclusión de pacientes en el estudio.

Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes



7.2 Descripción de la población

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, mientras que las cuantitativas fueron reportadas en media y desviación estándar si la variable tuvo distribución normal, o en mediana y rango intercuartílico si no la tuvo.

Del total de pacientes incluidos, el 85,48% pertenecieron al género femenino, con una relación de 5,8 mujeres por cada hombre con diagnóstico de carcinoma de tiroides. La media de edad de la población general fue de 54.08 años (DE +/- 14.31), siendo menor en las mujeres, con una media de edad de 53.47 (DE +/- 13.72), comparada con los hombres, cuya media de edad fue 57.68 (DE +/- 17.21).

Con respecto al tipo histológico de carcinoma tiroideo, el 95.02% de pacientes tenían carcinoma papilar, 2.49% carcinoma folicular, 1.24% carcinoma medular, 0.41% carcinoma anaplásico y el 0.82% restante presentaron dos subtipos histológicos de carcinoma tiroideo de forma sincrónica (0.41 folicular y papilar y 0.41 folicular y medular a la vez). Al evaluar el tipo de carcinoma según género, se observó que el 95.15% de mujeres tuvieron carcinoma papilar, y los hombres en un 94.29% lo presentaron; así mismo en cuanto a carcinoma folicular el 2.43% de las mujeres y el 2.86% de los hombres lo presentaron. Y con respecto al carcinoma medular el 2.86% de los hombres tuvo dicho diagnóstico, mientras que el 0.97% de las mujeres lo presentó. Así mismo, sólo en el género femenino se presentó dos carcinomas tiroideos de forma sincrónica, encontrándose en el 0.98% de las mujeres.

Con respecto al estadio clínico al momento del diagnóstico del carcinoma tiroideo el 69.29% de los pacientes se encontraban en estadio I, el 21.58%, 2.49%, 1.24%, 4.15% y 1.24% en estadio II y III, IVA, IVB y IVC respectivamente. El 73.79% de las mujeres se encontraba en estadio I mientras que el 42.86% de los hombres tuvieron un estadio I al momento del diagnóstico. Por otro lado, dado que el estadio clínico al momento del diagnóstico en carcinoma de tiroides diferenciado (papilar y folicular) se dictamina de acuerdo con la edad del paciente; se encontró que el 9.91% de los pacientes menores de 55 años se encontraban en estadio II al momento del diagnóstico, es decir, ya presentaban metástasis de cualquier localización al momento del diagnóstico.

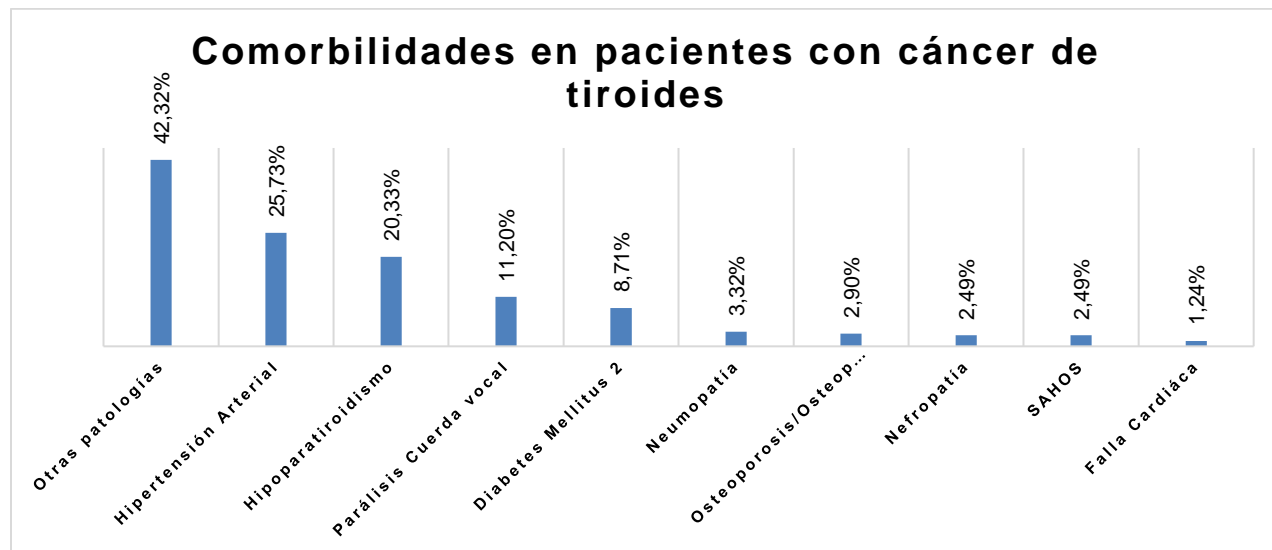
En cuanto a las medidas antropométrica de los pacientes, se logró obtener el dato de peso del 95.43% de los pacientes, encontrándose que en general presentaron un peso promedio de 65.6 kg (DE +/- 13.16) los pacientes con carcinoma folicular, 68.45 kg (DE +/- 13.66) los pacientes con carcinoma papilar, 68.5 kg (DE +/- 3.5) y 62 kg los sujetos con carcinoma medular y anaplásico respectivamente. Así mismo se obtuvo un en 80% de los sujetos datos de IMC, encontrándose un IMC promedio de 27.68 (DE +/- 5.28), 26.59 (DE +/- 3.37), 27.95 (DE +/- 0.68) y 27.55 para los pacientes con carcinoma papilar, folicular, medular y anaplásico respectivamente. Un 68.28% de los pacientes con carcinoma papilar presentaron sobrepeso u obesidad, datos similares encontrados en el carcinoma folicular en los que el 60% de pacientes presentaron IMC superior a 25 y la totalidad de pacientes con subtipos histológicos medular y anaplásico presentaron sobrepeso.

7.3 Comorbilidades

Sin tener en cuenta la edad ni el estadio clínico, el 57.68% de los pacientes no presentaba comorbilidad. El 20.3% de los pacientes presentaron hipoparatiroidismo y el 11.2% parálisis de cuerdas vocales posiblemente en relación con el tratamiento específico del cáncer.

La prevalencia de las principales comorbilidades en pacientes con cáncer de tiroides se evidencia en la Figura 2.

Figura 2. Prevalencia de las principales comorbilidades en pacientes con cáncer de tiroides

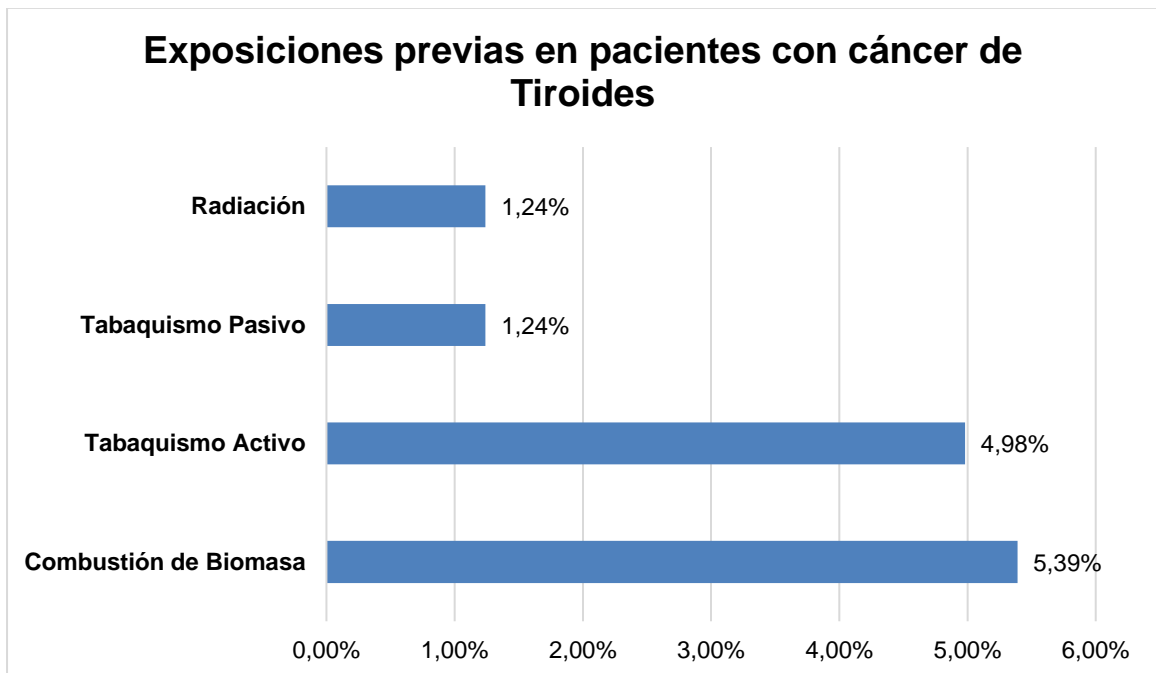


Adicionalmente el 72.2% de los pacientes presentaban compromiso ganglionar cervical. De dichos pacientes el 83.33% eran mujeres y de acuerdo con el subtipo histológico, el 97.13% de los sujetos con compromiso ganglionar cervical presentaban carcinoma papilar, el 1.72% carcinoma folicular y el 0.57% carcinoma medular. Discriminando por edades, el 75.61% de los sujetos de menos de 55 años presentaban compromiso ganglionar, similar a los sujetos de más de 55 años que el 68% también lo presentaron.

7.4 Exposiciones

La mayoría de los pacientes no tenía antecedentes a exposiciones relevantes, y la exposición más frecuente fue a combustibles de biomasa en un 5.39% de los pacientes, por otro lado, la radiación fue infrecuente, con una frecuencia del 1.24%. La Figura 3 caracteriza la prevalencia de exposiciones previas de los sujetos.

Figura 3. Prevalencia de las principales exposiciones en pacientes con cáncer de tiroides



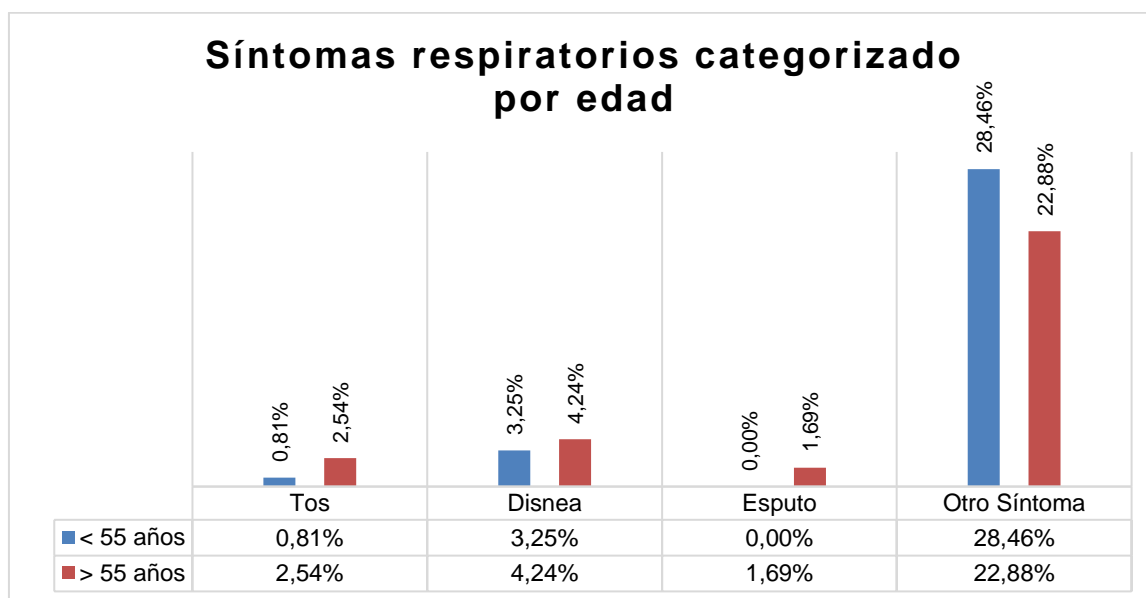
7.5 Tratamientos

El principal tratamiento fue la resección tumoral por parte de cirugía de cabeza y cuello. Se identificó que a un 13% de los pacientes les fue realizada tiroidectomía parcial la cual pudo haber sido ampliada posteriormente en la gran mayoría, ya que el 97.51% de los pacientes se trataron con tiroidectomía total. Al 79% y al 71.37% de los pacientes se les realizó vaciamiento ganglionar y terapia con I131 respectivamente. Con respecto al tratamiento específico de pacientes con metástasis en cualquier localización, el 25% recibió terapia con I131 para tratar las metástasis; el 10%, 18% y 15% recibieron inhibidores de tirosincinasa, radioterapia u otro tratamiento respectivamente.

7.6 Manifestaciones clínicas

El 93.78% de los pacientes se encontraban asintomáticos. El 15.09% de los pacientes con metástasis intratorácicas presentaron síntomas, mientras que sólo el 3.86% de los pacientes sin metástasis presentaron cualquier síntoma respiratorio. En cuanto a la distribución por edad, se encontró que el 4.88% de los menores de 55 años presentaron síntomas, diferente al 7.63% de los mayores de 55 años. De acuerdo con el tipo histológico, sólo los pacientes con carcinoma papilar presentaron síntomas en un 6.55%, en los demás tipos histológicos no se encontraron síntomas reportados en la historia clínica. La figura 4 evidencia la prevalencia de síntomas respiratorios, categorizados por edad.

Figura 4. Prevalencia de síntomas respiratorios, categorizados por edad.



7.7 Hallazgos paraclínicos

Con respecto a los laboratorios más recientes que disponía el paciente, se analizaron resultados de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina.

Adicionalmente, se tomaron en cuenta los reportes de gammagrafía con I131 de aquellos pacientes a los cuales se le solicitaron éstos paraclínicos de forma reciente a última valoración.

7.7.1 Tiroglobulina

La mediana de la tiroglobulina fue de 0.2 ng/ml (RIQ 0.04 – 1.365). El 46.93% del total de los pacientes se encontraban con niveles de tiroglobulina menores a 0.2ng/ml, siendo de este 46.93% la mayoría mujeres en un 89.72%.

7.7.2 Últimos Anticuerpos Anti-tiroglobulina

Se dispuso del 93.78% de los datos de anticuerpos anti-tiroglobulina en la muestra. El 77.18% de los sujetos presentaron anticuerpos indetectables, y el 16.6% tenían detección de anticuerpos. Dentro de los pacientes que tuvieron detección de anticuerpos, el 62.5% fueron menores de 55 años.

7.7.3 Calcitonina

Tres de 241 sujetos, tenían carcinoma medular, el cual requiere seguimiento con calcitonina. El 75% de dichos pacientes presentaba niveles detectables de calcitonina, que sugiere que la mayoría estaba con enfermedad activa.

7.7.4 Gammagrafía con I131

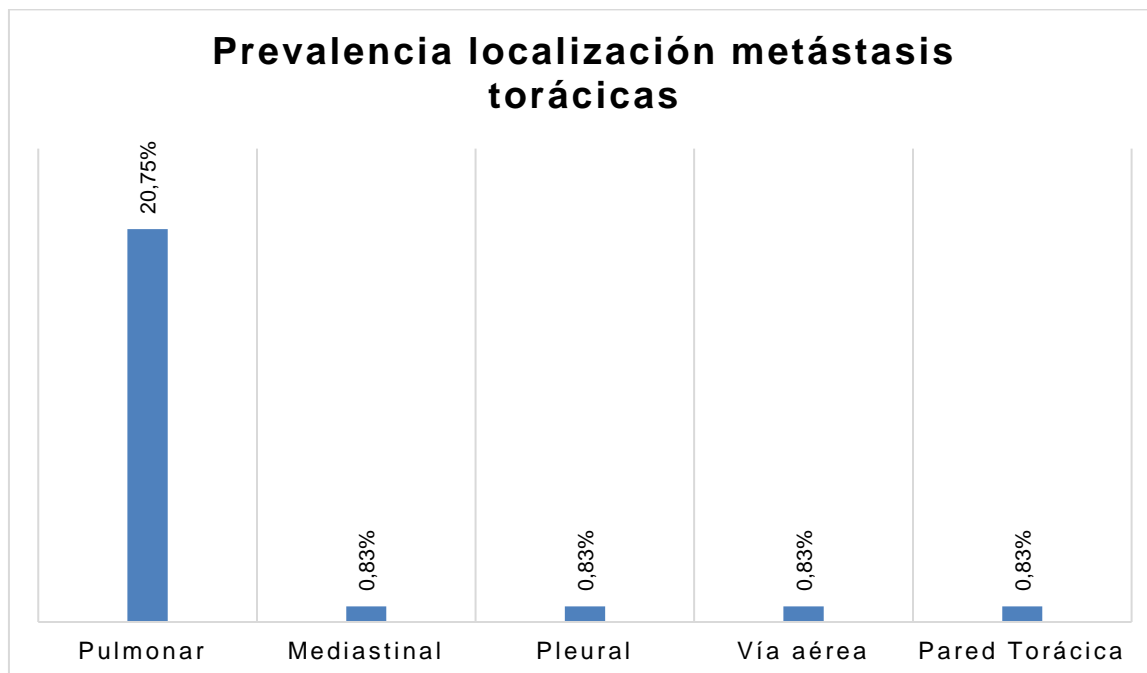
Al 24.07% de los pacientes no les fue realizada gammagrafía con I131. Del 75.93% de pacientes que tuvieron gammagrafía el 45.36% no tenía lesiones. El 51.37% tenía lesiones

yodocaptantes, el 1.09% presentaron lesiones no yodocaptantes y el 2.19% presentaron ambas lesiones. El 85.71% de los pacientes con lesiones yodocaptantes, presentaban lesiones en cuello, como remanente tiroideo, mientras que el 14.28% si presentaron metástasis en cualquier localización, estando el 88.89% de dichas metástasis a nivel intratorácico.

7.8 Metástasis torácicas

El desenlace primario (presencia de metástasis torácicas) se presentó en el 21.99% de los pacientes. Las metástasis pulmonares se presentaron en el 20.75% de los sujetos, mientras que la prevalencia de metástasis mediastinales fue del 0.83% al igual que las metástasis pleurales, de la vía aérea y la pared torácica se presentaron en un 0.83% cada una. En la figura 5 se grafica la prevalencia de metástasis torácicas de acuerdo con su localización en cada una de las estructuras del tórax.

Figura 5. Prevalencia de metástasis torácicas de acuerdo con su localización en cada una de las estructuras del tórax.



Los pacientes con metástasis torácicas fueron el 77.36% mujeres y el 22.64% hombres, con un promedio de edad de 59.3 años, y con una mediana de peso e IMC de 63 kg y 26.11 respectivamente. El 90.57% presentaron carcinoma papilar y un estadio clínico al momento del diagnóstico de I en el 33.96% y II en el 35.85%, el 32.08% presentaron HTA como comorbilidad y el 20.75% hipoparatiroidismo. Así mismo el 86.79% presentaron compromiso ganglionar cervical. En cuanto al tratamiento al 96.23% les realizaron tiroidectomía total, al 75.47% yodo terapia y los tratamientos específicos para metástasis, el 24.53% recibió yodo terapia por metástasis, el 11.32%, 16.98% y el 26.42% recibieron ITK, radioterapia y otro tratamiento respectivamente.

Los pacientes con metástasis torácicas presentaron antecedente de tabaquismo en un 9.43%, de exposición a combustibles de biomasa en un 3.19% y radiación previa en un 1.89%.

El síntoma más frecuente fue la disnea en un 11.32% seguido de la tos presentada en un 3.77%. En cuanto los paraclínicos cercal del 90.0% de los pacientes con metástasis torácicas presentaron tiroglobulina mayor a 0.2ng/ml y un 20.7% tenían TgAb detectables y un 43.4% presentaron lesiones yodo captantes que en su mayoría fueron metastásicas, comparado con un 37.77% de lesiones yodo captantes en los pacientes sin metástasis, que en su mayoría correspondieron a remanentes tiroideos. En cuanto a la cuantificación de las metástasis intratorácicas, el 9.43% presentaron una única lesión, el 1.89% dos lesiones y el 81.13% múltiples lesiones metastásicas.

Al comparar los pacientes que presentaron metástasis torácicas con aquellos que no, se encontró que hubo una diferencia estadísticamente significativa en variables como: la edad ($p=0.002$), el estadio clínico ($p<0.001$), el peso ($p=0.0046$), índice de masa corporal ($p=0.025$), el antecedente de enfermedad renal crónica ($p=0.022$) y falla cardiaca ($p=0.010$), la parálisis de cuerda vocal como complicación al tratamiento quirúrgico ($p=0.013$), y la presencia de compromiso ganglionar a nivel cervical ($p=0.007$). El antecedente de exposición a combustibles de biomasa ($p=0.004$), la presencia de disnea en los pacientes con metástasis ($p=0.004$) y la ausencia de síntomas en los pacientes sin metástasis ($p=0.002$). Con respecto a los paraclínicos los valores de tiroglobulina presentaron una diferencia significativa ($p<0.001$) y los tratamientos específicos para

compromiso metastásico se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con metástasis intratorácicas ($p < 0.001$). Aunque se observó mayor carga de exposiciones previas y de síntomas en aquellos pacientes con metástasis intratorácicas con respecto a los pacientes que no tenían metástasis, no se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos. El resumen del análisis descriptivo comparando los dos grupos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población con cáncer de tiroides según la presencia de metástasis torácicas

Variable	Total (n= 241)	Metástasis Torácicas (n= 53)	Sin metástasis Torácicas (n=188)	p
<i>Edad en años X (DS)</i>	54.08 (14.3)	59.3 (12.8)	52.59 (14)	0.0022
<i>Mujeres, n (%)</i>	206 (85.48)	41 (77.36)	165 (87.77)	0.058
Diagnóstico histopatológico, n (%)				
<i>Papilar</i>	229 (95.02)	48 (90.57)	181 (96.28)	0.143
<i>Folicular</i>	6 (2.49)	1 (1.89)	5 (2.66)	1
<i>Medular</i>	3 (1.24)	1 (1.89)	2 (1.06)	0.527
<i>Anaplásico</i>	1 (0.41)	1 (1.89)	0 (0)	0.220
<i>Folicular y papilar</i>	1 (0.41)	1 (1.89)	0 (0)	0.220
<i>Folicular y medular</i>	1 (0.41)	1 (1.89)	0 (0)	0.220
Estadio clínico, n (%)				
<i>I</i>	167 (69.29)	18 (33.96)	149 (79.26)	<0.001
<i>II</i>	52 (21.58)	19 (35.85)	33 (17.55)	
<i>III</i>	6 (2.49)	2 (3.77)	4 (2.13)	
<i>IVA</i>	3 (1.24)	2 (3.77)	1 (0.53)	
<i>IVB</i>	10 (4.15)	9 (16.98)	1 (0.53)	
<i>IVC</i>	3 (1.24)	3 (5.66)	0 (0)	
<i>Peso, M (RIQ)</i>	67 (60 - 76)	63 (53-71)	68 (61-78)	0.0046
<i>Talla, M (RIQ)</i>	157 (152-160)	154.5 (150-162.5)	157 (153-160)	0.195

<i>IMC, M (RIQ)</i>	27.42 (24.09 – 30.09)	26.11 (22.10 – 29.80)	27.60 (24.63-30.17)	0.025
Comorbilidades, n (%)				
<i>Hipertensión arterial</i>	62 (25.73)	17 (32.08)	45 (23.94)	0.231
<i>Hipoparatiroidismo</i>	49 (20.33)	9 (16.98)	40 (21.28)	0.493
<i>Parálisis cuerda vocal</i>	27 (11.2)	11 (20.75)	16 (8.51)	0.013
<i>Enfermedad Pulmonar</i>	8 (3.32)	3 (5.66)	5 (2.66)	0.379
<i>Enfermedad renal</i>	6 (2.49)	4 (7.55)	2 (1.06)	0.022
<i>Falla cardiaca</i>	3 (1.24)	3 (5.66)	0 (0)	0.010
<i>SAHOS</i>	6 (2.49)	3 (5.66)	3 (1.6)	0.122
<i>Osteoporosis/ Osteopenia</i>	7 (2.49)	3 (5.66)	4 (2.13)	0.181
<i>Compromiso ganglios cervicales, n (%)</i>	174 (72.2)	46 (86.79)	128 (68.9)	0.007
Exposiciones, n (%)				
<i>Tabaquismo activo</i>	12 (4.98)	5 (9.43)	7 (3.72)	0.143
<i>Tabaquismo pasivo</i>	3 (1.24)	0 (0)	3 (1.6)	1
<i>Exposición a combustibles de Biomasa</i>	13 (5.39)	6 (3.19)	7 (13.21)	0.004
<i>Sílice</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Radiación previa</i>	3 (1.24)	1 (1.89)	2 (1.06)	0.633
Tratamientos, n (%)				
<i>Tiroidectomía Parcial</i>	33 (13.69)	9 (16.98)	24 (12.77)	0.430
<i>Tiroidectomía Total</i>	235 (97.51)	51 (96.23)	184 (97.87)	0.615
<i>Vaciamiento ganglionar</i>	192 (79.67)	43 (81.13)	149 (79.26)	0.764
<i>Yodo terapia</i>	172 (71.37)	40 (75.47)	132 (70.21)	0.454
<i>Yodo terapia por metástasis</i>	17 (7.05)	13 (24.53)	4 (2.13)	<0.001
<i>Inhibidores de tirosincinasa</i>	6 (2.49)	6 (11.32)	0 (0)	<0.001

<i>Radioterapia</i>	11 (4.56)	9 (16.98)	2 (1.06)	<0.001
<i>Otro tratamiento</i>	18 (7.47)	14 (26.42)	4 (2.13)	<0.001
Síntomas, n (%)				
<i>Tos</i>	4 (1.66)	2 (3.77)	2 (1.06)	0.211
<i>Disnea</i>	9 (3.73)	6 (11.32)	3 (1.60)	0.004
<i>Espujo</i>	2 (0.83)	1 (1.89)	1 (0.53)	0.392
<i>Asintomático</i>	226 (93.78)	45 (84.91)	181 (96.28)	0.002
Paraclínicos, n (%)				
<i>Tiroglobulina >0,2ng/ml</i>	121 (50.2)	45 (90)	76 (42.7)	<0.001
<i>Detección de anticuerpos anti-tiroglobulina</i>	40 (16.60)	11 (20.75)	29 (15.43)	0.367
Lesiones en Gammagrafía, n (%)				
<i>Yodocaptantes</i>	94 (39)	23 (43.4)	71 (37.77)	0.060
<i>No Yodocaptantes</i>	2 (0.83)	1 (1.89)	1 (0.53)	
<i>Ambas lesiones</i>	4 (1.66)	3 (5.66)	1 (0.53)	

7.9 Análisis Bivariado

En el análisis bivariado, se observó una mayor prevalencia de metástasis torácicas en pacientes mayores de 55 años, con menos de 60 kg de peso o IMC menor de 21, con antecedente de enfermedad renal crónica o de complicación con parálisis de cuerda vocal, antecedente de exposición a combustibles de biomasa, con hallazgo de compromiso ganglionar cervical, con presencia de disnea y tiroglobulina mayor a 0,2ng/ml. Los resultados se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Variables asociadas con presencia de metástasis torácicas

Variable	OR	IC	P
Edad mayor de 55 años	2.64	1.36-5.12	0.004
Peso < 60kg	2.10	1.10 – 4.04	0.024

IMC < 21	5.32	1.85-15.28	0.002
Tiroglobulina mayor a 0,2mg/ml	12.07	4.57 – 31.87	<0.001
Parálisis de cuerda vocal	2.81	1.21-6.51	0.016
Enfermedad renal crónica	7.59	1.35-42.66	0.021
Compromiso Ganglios cervicales	3.08	1.31-7.22	0.010
Exposición a combustibles de Biomasa	4.61	1.48 – 14.39	0.008
Disnea	7.87	1.89 -32.64	0.004

7.10 Caracterización de Metástasis Pulmonares

Los pacientes con metástasis pulmonares fueron el 78.0% mujeres y el 22.0% hombres, con un promedio de edad de 59.32 años, y con una mediana de peso e IMC de 63.5 kg (RIQ 53 - 71) y 26.63 (RIQ 22.22 – 29.93) respectivamente. El 90.0% presentaron carcinoma papilar y un estadio clínico al momento del diagnóstico de I en el 30.0% y II en el 38.0%, el 34% presentaron HTA como comorbilidad y el 18.00% hipoparatiroidismo. Así mismo el 88.00% presentaron compromiso ganglionar cervical. En cuanto al tratamiento al 96.00% les realizaron tiroidectomía total, al 78% yodo terapia y los tratamientos específicos para metástasis, el 26.00% recibió yodo terapia por metástasis, el 12.0%, 18.0% y el 28.0% recibieron ITK, radioterapia y otro tratamiento respectivamente. El síntoma más frecuente fue la disnea en un 12.0% seguido de la tos presentada en un 4%. En cuanto los paraclínicos cercal del 89.36% de los pacientes con metástasis torácicas presentaron tiroglobulina mayor a 0.2ng/ml y un 23.40% tenían TgAb detectables y un 44.0% presentaron lesiones yodo captantes, de las cuales el 24% fueron remanentes tiroideos, 10% metástasis y 14% tanto remanentes tiroideos como metástasis a la vez; de dichas metástasis yodo captantes, el 8% fueron intratorácicas, 30% extratorácicas y el 12% tanto intra como extratorácicas. En el 8% de los pacientes con metástasis pulmonares, estas fueron no yodo captantes; y en el 12% y 2% de los pacientes, las lesiones pulmonares presentaron marcación FDG positiva y FDG negativa respectivamente en el PET CT. La

<i>Papilar</i>	45 (90)	10 (90)	11 (84.6)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	11 (91.6)	2 (100)	1 (100)
<i>Folicular</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)
<i>Medular</i>	1 (2)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Anaplásico</i>	1 (2)	1 (9.09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Folicular y papilar</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Folicular y medular</i>	1 (2)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estadio clínico									
<i>I</i>	15 (30)	5 (45.4)	2 (15.3)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (33.33)	0 (0)	0 (0)
<i>II</i>	19 (38)	3 (27.2)	6 (46.15)	3 (75)	1 (33.3)	0 (0)	5 (41.67)	1 (50)	0 (0)
<i>III</i>	2 (4)	0 (0)	2 (15.38)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>IVA</i>	2 (4)	1 (9.09)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>IVB</i>	9 (18)	2 (18.18)	1 (7.69)	0 (0)	2 (66.6)	0 (0)	2 (16.67)	1 (50)	1 (100)
<i>IVC</i>	3 (6)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)
<i>Peso, M (RIQ)</i>	63.5 (53-71)	62 (53-71)	62 (56-71)	62 (54.5-71.5)	50 (47-70)	69	68 (59-78.5)	51 (45-57)	52
<i>Talla, M (RIQ)</i>	154 (150-162)	154 (148-163)	157 (149.5-163.5)	153 (147-155)	149.5 (145-154)	150	155 (150-163)	161	165
<i>IMC, M (RIQ)</i>	26.63 (22.2-29.9)	26.6 (20.7-29.9)	23.6 (20.7-26.4)	28.1 (24.5-30.2)	26.5 (19.8-33.2)	30.66	28.67 (24-30.2)	21.99	19.1
Comorbilidades, n (%)									
<i>Hipertensión arterial</i>	17 (34)	2 (18.1)	5 (38.4)	2 (50)	3 (100)	1 (100)	4 (33.3)	0 (0)	1 (100)
<i>Hipoparatiroidismo</i>	9 (18)	3 (27.27)	3 (23.08)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16.67)	0 (0)	0 (0)
<i>Parálisis cuerda</i>	11 (22)	2 (18.18)	2 (15.38)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	5 (41.67)	0 (0)	0 (0)
<i>Enferm. Pulmonar</i>	3 (6)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	1 (33.33)	0 (0)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)
<i>Enfermedad renal</i>	2 (4)	0 (0)	1 (7.69)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Falla cardiaca</i>	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (33.3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>SAHOS</i>	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (33.3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Osteoporosis/Osteopenia</i>	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (66.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Compro. ganglios cervicales, n (%)</i>	44 (88)	10 (90.9)	12 (92.3)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	11 (91.6)	2 (100)	1 (100)
Exposición, n (%)									
<i>Tabaquismo activo</i>	5 (10)	1 (9)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	1 (100)
<i>Tabaquismo pasivo</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Combustibles Biomasa</i>	7 (14)	10 (90.9)	12 (92.3)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	11 (91.6)	2 (100)	1 (100)
<i>Radiación previa</i>	1 (2)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tratamientos, n (%)									
<i>Tiroidectomía Parcial</i>	9 (18)	1 (9)	2 (15.3)	2 (50)	1 (33.3)	1 (100)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Tiroidectomía Total</i>	48 (96)	11 (100)	12 (92.3)	4 (100)	3 (100)	1 (100)	12 (100)	2 (100)	1 (100)
<i>Vaciamiento ganglionar</i>	40 (80)	10 (90.9)	8 (61.5)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	11 (91.6)	2 (100)	0 (0)
<i>Yodo terapia</i>	39 (78)	10 (90.9)	8 (61.5)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	10 (83.3)	1 (50)	1 (100)

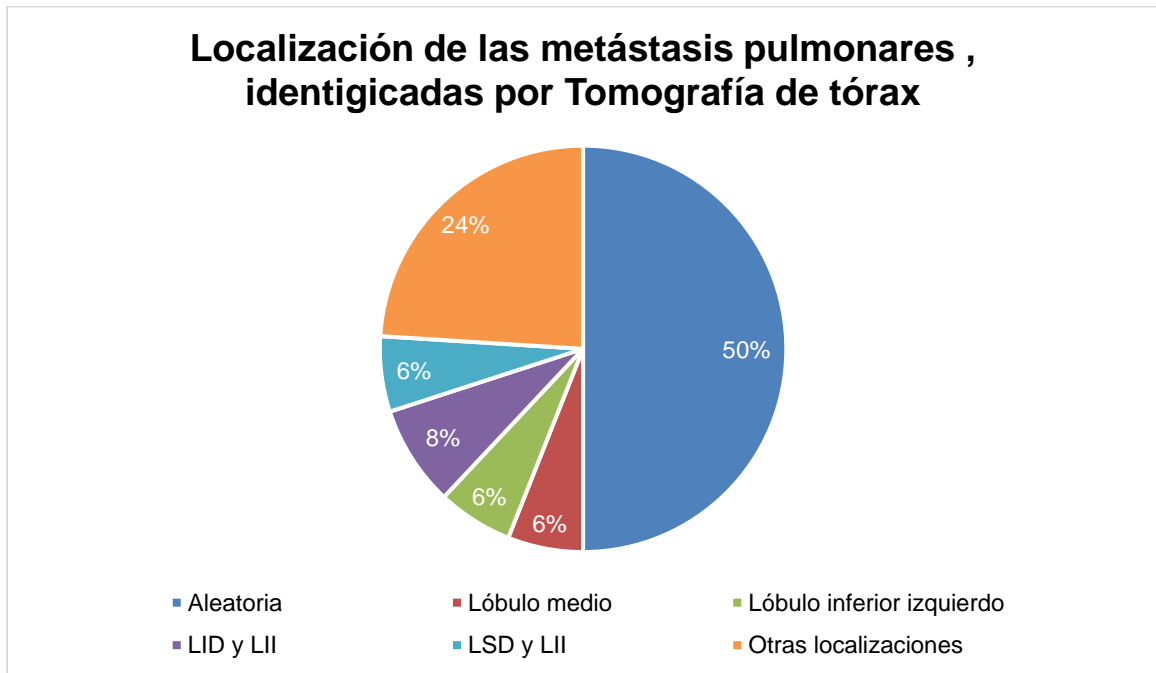
34 Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

<i>Yodo terapia por metástasis</i>	13 (26)	4 (36.3)	2 (15.38)	1 (25)	3 (100)	1 (100)	2 (16.6)	0 (0)	0 (0)
<i>ITK</i>	6 (12)	1 (9)	3 (23)	1 (25)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Radioterapia</i>	9 (18)	1 (9)	4 (30.7)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (50)	1 (100)
<i>Otro tratamiento</i>	14 (28)	3 (27.2)	6 (46.1)	1 (25)	1 (33.3)	0 (0)	2 (16.6)	0 (0)	1 (100)
Síntomas, n (%)									
<i>Tos</i>	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0(0)	1 (33.3)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>Disnea</i>	6 (12)	3 (27.2)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (100)
<i>Espujo</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Asintomático</i>	42 (84)	9 (81.8)	11 (84.6)	4 (100)	2 (66.6)	0 (0)	11 (91.6)	2 (100)	0 (0)
Paracrínicos, n (%)									
<i>Tiroglobulina >0,2ng/ml</i>	42 (89.36)	9 (90)	10 (90.9)	3 (75)	3 (100)	0 (0)	12 (100)	2 (100)	1 (100)
<i>Detección de anticuerpos anti-tiroglobulina</i>	11 (23.4)	3 (30)	2 (18.1)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	1 (100)
Lesiones en Gammagrafía, n (%)									
<i>Yodocaptantes</i>	22 (44)	5 (45.4)	6 (46.1)	3 (75)	1 (33.3)	1 (100)	6 (50)	0 (0)	0 (0)
<i>No Yodocaptantes</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Ambas lesiones</i>	3 (6)	0 (0)	1 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (50)	0 (0)
PET CT, n (%)									
<i>Metástasis pulmonares FDG Positivas</i>	12 (24)	1 (9)	3 (23)	2 (50)	2 (66.6)	0 (0)	3 (25)	1 (50)	0 (0)
<i>Metástasis pulmonares FDG Negativas</i>	2 (4)	1 (9)	1 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
metástasis, n (%)									
<i>1 metástasis</i>	4 (8)	1 (9)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>2 metástasis</i>	1 (2)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Múltiples</i>	42 (84)	9 (81.8)	12 (92.31)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	10 (83.33)	2 (100)	1 (100)
Localización, n (%)									
<i>Intersticio axial</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Intersticio periférico</i>	48 (96)	11 (100)	12 (92.3)	4 (100)	3 (100)	1 (100)	11 (91.6)	2 (100)	1 (100)
Localización, n (%)									
<i>Lóbulo superior derecho</i>	10 (20)	3 (27.2)	2 (15.38)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Lóbulo Medio</i>	4 (8)	2 (18.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)
<i>Lóbulo inferior derecho</i>	12 (24)	3 (27.2)	3 (23)	0 (0)	1 (33.3)	1 (100)	3 (25)	0 (0)	1 (100)
<i>Lóbulo superior izquierdo</i>	3 (6)	1 (9)	1 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Lóbulo inferior izquierdo</i>	11 (22)	2 (18.1)	2 (15.3)	1 (25)	1 (33.3)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	0 (0)
<i>Língula</i>	3 (6)	1 (9)	1 (7.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.33)	0 (0)	0 (0)
<i>Aleatorio</i>	26 (52)	4 (36.3)	8 (61.5)	3 (75)	2 (66.6)	0 (0)	6 (50)	2 (100)	1 (100)

Con respecto a la localización de las metástasis, se encontró que el 50% de los pacientes con metástasis pulmonares presentaron lesiones en distribución aleatoria, el 8%

presentaron lesiones en lóbulo inferior derecho y lóbulo inferior izquierdo. La caracterización de la localización de las metástasis pulmonares identificadas por tomografía de tórax se encuentra en la figura 7.

Figura 7. Localización de las metástasis pulmonares



8. Discusión

8.1 Consideraciones Iniciales

Nuestro estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia de metástasis torácicas por cáncer de tiroides y caracterizar las metástasis pulmonares encontradas; sin embargo, se trata de un estudio que no cuenta con estudios comparables y estudios similares realizados en Rusia en 1983 por Lutsenko (30), en Francia en 1972 por Dargent (31) y en Polonia por Dominiczak (32) no se encuentran disponibles en el archivo documental. Por lo tanto, las comparaciones realizadas con la literatura mundial se realizan con estudios que evalúan poblaciones similares a la nuestra con desenlaces diversos y diferentes.

8.2 Prevalencia

En nuestro estudio la prevalencia de metástasis torácicas fue del 21.99%, siendo el 20.75% la prevalencia de metástasis pulmonares, el 0.83% la prevalencia de cada una de las metástasis de diferente localización torácica: mediastinal, pleural, vía aérea y pared torácica. No se dispone de literatura nacional que referencie la prevalencia de metástasis torácicas, sin embargo un estudio realizado en Manizales que caracterizó casos de cáncer de tiroides entre 2008 y 2015, documentó una prevalencia de metástasis a distancia el 1% en hombres y 1.04% en mujeres, sin caracterizar la localización de dichas metástasis (33); éstos datos difieren de la prevalencia encontrada, probablemente debido a que la población estudiada proviene de un centro de referencia nacional en cáncer. Por otro lado, a nivel internacional, en el estudio de Chen et al, se reportó la identificación de 107 pacientes con metástasis pulmonares dentro de un total de 1050 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, es decir una prevalencia del 10.19% (34). Y en el estudio de Song et al, realizado en China se encontró prevalencia del 7.95% de metástasis pulmonares, siendo el 62.89% de esa población, mujeres (22). En nuestro estudio, no fue posible identificar en qué momento de la historia natural de la enfermedad fue realizado el

diagnóstico de metástasis torácica y pulmonar debido a la naturaleza del tipo de estudio, sin embargo, estudios como el de Chopra et al, realizado en la India (35), reportan una prevalencia de un 5% de metástasis pulmonares al momento del diagnóstico, dato que, al igual que los demás estudios, indica una menor prevalencia, sin embargo, no es comparable con nuestro estudio.

El 77.36% y el 78% de los pacientes con metástasis torácicas y pulmonares fueron mujeres respectivamente, con una proporción entre mujeres y hombres de 3.4:1; datos similares a cohortes asiáticas como la reportada en el estudio de Sabra et al. (36) en donde el 53% de los casos se presentaron en mujeres; el estudio de Cho et al (37) en Corea, con una relación mujer: hombre de metástasis pulmonares de 3.6:1; el estudio realizado por Liete et al, realizado en 2016, con un 64.8%, 35.2% de mujeres y hombres afectados respectivamente(38). O finalmente datos también muy similares a una cohorte india en donde el 69% de los participantes fueron mujeres (35). Datos locales e internacionales que demuestran la mayor prevalencia de este tipo de neoplásica en mujeres.

Con respecto a la edad de la población estudiada con metástasis pulmonares, el promedio de edad fue de 59.3 años, que difiere un poco de estudios como el de Sabrá et al (36), en donde el promedio de edad fue de 52 años; y el de Chopra en donde la media de la edad fue de 45 años (35). De hecho, otras cohortes también asiáticas, reportan que la mayoría de la población afectada era menor de 40 años, comparado con nuestro estudio, en el cual el 72% de los pacientes con metástasis pulmonares fueron pacientes mayores de 55 años, y por ejemplo en estudios como el de Song et al (22) que evaluó la eficacia de la yodo terapia y los factores pronósticos en pacientes con metástasis pulmonares, se encontró que el 43.75% de los individuos estudiados, se encontraba entre los 20 y 39 años de edad. Sin embargo, una cohorte brasilera, la reportada en el estudio de Leiet et al (38), encontró que el 68.5% de los pacientes tenían más de 45 años, lo que sugiere datos disímiles entre poblaciones y que probablemente las poblaciones latinoamericanas tienen la tendencia a presentar el compromiso metastásico en tórax y pulmones de forma más tardía, comparado con poblaciones asiáticas.

Con respecto a las medidas antropométricas se encontró en nuestro estudio, que la mediana del peso de los pacientes estudiados fue de 63 kg y la mediana del IMC de 26.1; sin embargo, dentro de los estudios revisados, no fueron descritas ni evaluadas medidas antropométricas.

8.3 Diagnóstico histopatológico

En nuestro estudio se encontró que el 90.57% de los pacientes con metástasis torácicas, tenían carcinoma papilar; y dentro de los pacientes con metástasis pulmonares el 2% presentaron carcinoma folicular y el 90% carcinoma papilar; éste último subtipo histológico, con una prevalencia un poco más alta comparado con lo reportado en la literatura, en donde en el estudio de Sabra et al (36) se encontró en un 60% de los pacientes, y en el estudio de Song et al (22) con una prevalencia de carcinoma papilar del 75.39% y de carcinoma folicular del 24.61%, sin encontrarse ni incluirse los demás subtipos histológicos. Por otro lado, el estudio de Leite (38.) de una cohorte brasilera, se encontró una frecuencia del 75.9% y 24.1% de carcinoma papilar y folicular respectivamente. Sin embargo, nuestros datos, son más similares al estudio realizado en Corea por Cho et al. en el cual, fue más frecuente el carcinoma papilar en un 82.2%, mientras que el folicular se encontró en el 17.8% de los pacientes (37).

En nuestro estudio, los demás subtipos histológicos se presentaron cada uno en un 1.89% de la población con metástasis torácicas, sin embargo, los estudios anteriormente mencionados se enfocaron en caracterizar población con carcinoma diferenciado y excluyeron los subtipos anaplásico y medular.

8.4 Estadío clínico

En el presente estudio el 69.81% de los pacientes con metástasis presentaron estadios I y II al momento del diagnóstico, lo que sugiere que en estos pacientes hubo progresión de la enfermedad. Mientras que, en la literatura, el 53% de estos pacientes cursaban ya con estadios avanzados (IV) al momento del diagnóstico, y tan sólo el 38% tenían un estadio II o III (36).

8.5 Comorbilidades

En el presente estudio se determinó la prevalencia de comorbilidades en los pacientes con metástasis torácica en donde el 32.08% presentaron HTA como comorbilidad y el 20.75% hipoparatiroidismo. Así mismo el 86.79% de los pacientes con metástasis torácicas presentaron compromiso ganglionar cervical, y el 88% de los pacientes con metástasis

pulmonares; de los cuales el 70% correspondía a sujetos mayores de 55 años, diferente a los resultados encontrados en el estudio de Showalter et al (39), en población norteamericana, donde la gran mayoría de pacientes con metástasis pulmonares con linfadenopatías cervicales eran jóvenes y adolescentes; hallazgo que apoya la hipótesis de que probablemente en población latino-americana el comportamiento del carcinoma tiroideo genera mayor compromiso en personas de mayor edad.

8.6 Exposiciones

Los pacientes con metástasis torácicas presentaron antecedente de tabaquismo en un 9.43%, de exposición a combustibles de biomasa en un 3.19% y radiación previa en un 1.89%. Por otro lado, la presencia de antecedente de radiación en otras poblaciones con metástasis torácicas se encontró en porcentajes mayores (14%) (36) y no fueron estudiados otras exposiciones en los estudios consultados.

8.7 Tratamiento

En cuanto al tratamiento, en todos los pacientes fue indicado seguimiento clínico e imagenológico, al 96.23% de los pacientes con metástasis torácicas les realizaron tiroidectomía total, al 75.47% yodo terapia. Con respecto a los tratamientos específicos para metástasis, el 24.53% recibió yodo terapia por metástasis, el 11.32%, 16.98% y el 26.42% recibieron ITK, radioterapia y otro tratamiento respectivamente.

En los pacientes con metástasis pulmonares, el 18% de los pacientes recibieron tratamiento con hemitiroidectomía, al 96% les realizaron tiroidectomía total, al 78% yodo terapia, el 26% recibió yodo terapia por metástasis, el 12%, 18% y el 28 recibieron ITK, radioterapia y otro tratamiento respectivamente.

Con respecto a los reportes de la literatura, hay datos similares a los encontrados, dado que en el estudio de Sabra et al (36) se reporta que la tiroidectomía total fue realizada en el 94% de los pacientes y la hemitiroidectomía en el 6% de los pacientes; y el estudio de Song et al. el 54.69% de los pacientes con metástasis torácicas habían sido tratados con hemitiroidectomía y el 45.31% con tiroidectomía total (22); y en el estudio de Liete et al

(38). se encontró que el 96.3% de los pacientes habían sido tratados con tiroidectomía total, el 63% con vaciamiento ganglionar central, el 40.7% con vaciamiento ganglionar lateral y el 92.6% habían recibido yodo terapia. Estos datos similares a los nuestros indican que hay un manejo estandarizado de la patología a nivel mundial.

8.8 Correlación clínica

En nuestro estudio para los pacientes con metástasis pulmonares el síntoma más frecuente fue la disnea en un 11.32% seguido de la tos presentada en un 3.77%. No fueron encontrados estudios similares que reporten las características de la sintomatología de los pacientes con metástasis pulmonares, sin embargo, un estudio realizado por Jang et al. (40) en el cual se evaluaba el deterioro de la función pulmonar en pacientes que recibieron yodo terapia como tratamiento para cáncer tiroideo con metástasis pulmonares, documentó que la presencia de síntomas respiratorios se asoció a una disminución en la capacidad vital forzada después del tratamiento, lo que da un valor importante al interrogatorio de síntomas respiratorios en pacientes similares, dado que podría predecir la probabilidad de deterioro en la función pulmonar, antes del tratamiento con I131.

8.9 Correlación con paraclínicos

El 90.0% y el 89.36% de los pacientes con metástasis torácicas y pulmonares respectivamente, presentaron tiroglobulina mayor a 0.2ng/ml (0.2mg/ml es uno de los criterios para determinar que el paciente presentó respuesta excelente al tratamiento inicial) (18), hallazgo concordante con estudios internacionales, por ejemplo, en el estudio de Song et al en población China, el 83.98% de los pacientes con metástasis pulmonares presentaron valores superiores a 100 ng/ml de tiroglobulina (22). Y en el estudio de Chopra et al, que evaluó factores de riesgo para recaída en pacientes con metástasis pulmonares, se encontró que valores altos de tiroglobulina estaban relacionados con mayor recaída (35).

Por otro lado, un estudio en población pediátrica la cual sólo había recibido manejo quirúrgico, y no había recibido manejo con I131, que fue publicado por Livhits et al. se encontró en pacientes pediátricos con carcinoma diferenciado de tiroides y metástasis

pulmonares, presentaron valores de tiroglobulina en promedio de 1.037 ng/ml, que corresponde a un punto de corte más elevado con respecto al evaluado en nuestro estudio. (41)

Con respecto a los TgAb, un 20.7% de los pacientes con metástasis torácicas tenían TgAb detectables, y el 23.4% de los pacientes con metástasis pulmonares; dentro de los cuales el 81.82% presentaron valores de tiroglobulina mayores a 0.2ng/ml y el 18.18% tenían tiroglobulina menor a 0.2ng/ml, similar al estudio de Cho en el cual, el 12.5% tenían TgAb detectables con niveles de tiroglobulina no detectables. (37)

En nuestro trabajo, dentro de los pacientes con metástasis torácicas y pulmonares un 43.4% y 44% presentaron lesiones yodo captantes respectivamente. Así mismo, el 44% de los pacientes con metástasis pulmonares presentaron lesiones yodo captantes, el 2% no yodo captantes, y el 6% ambos tipos de lesiones. El restante 48% no disponía de reporte de gammagrafía con I131. Si bien, en la revisión de la literatura no se encontró la caracterización de pacientes con metástasis torácicas, si se cuentan con estudios en pacientes con metástasis pulmonares, que incluso buscan evaluar el estado de yodo-avididad de las metástasis pulmonares y su respuesta clínica en remisión total o parcial; como el estudio de Song et al (22) que evidenció que el 68.8% de pacientes, presentaron metástasis pulmonares yodo-ávidas y un 31.18% no yodo-ávidas, valores que quizá distan de los encontrados en nuestro trabajo debido, a la menor disponibilidad de realización de gammagrafía con I131 en nuestro medio

8.10 Forma de presentación radiológica de las metástasis pulmonares

En nuestro estudio la presentación radiológica más frecuente de las metástasis pulmonares fueron los nódulos pequeños con un 27.66%, seguido de la presencia concomitante de nódulo pequeño y micronódulo en un 25.53%, los micronódulos solos se presentaron con una frecuencia del 23.4%. El 86.0% de los pacientes presentaban lesiones inferiores a 1 cm de diámetro.

Hallazgos similares a estudios asiáticos como el de Sabra et al. (36), que reporta el tamaño de las metástasis como macro y micro, siendo macro mayores de 1 cm y micro menores

de 1 cm; y el cual se encontró datos similares a los nuestros, con un 75% de pacientes con lesiones de menos de 1 cm (micronódulos y nódulos pequeños) y un 25% con nódulos grandes o masas. Sin embargo, en el estudio de Song et al. (22), se encontró mayor prevalencia de lesiones de menos de 1 cm, comparado con nuestro estudio; dado que el 92.58% de los pacientes presentaron micronódulos y nódulos pequeños, mientras que el 7.42% de los pacientes evaluados tuvieron lesiones mayores de 1cm (nódulos grandes y masas). Por otro lado, en el estudio de Massin et al (23) se encontró la caracterización del tamaño de las lesiones por macro y micronódulos siendo la prevalencia de los primeros en un 24% y de los segundos del 47% de los pacientes con metástasis pulmonares estudiados. Lo que hace concluir que, pese a frecuencias variables, en su gran mayoría las metástasis pulmonares se presentan con lesiones micro nodulares y nodulares pequeñas.

8.11 Localización y número de las metástasis pulmonares

En cuanto a la cuantificación de las metástasis intratorácicas, el 9.43% presentaron una única lesión, el 1.89% dos lesiones y el 81.13% múltiples lesiones metastásicas. Cerca del 50% de los pacientes con metástasis pulmonares tenían una ubicación aleatoria de las múltiples metástasis, mientras que el 8% presentaron lesiones tanto el lóbulo superior derecho (LSD) y lóbulo inferior izquierdo (LII), el 6% de los pacientes presentaron lesiones a nivel de lóbulo medio, el 6% presentaron lesiones en lóbulo inferior izquierdo y el 6% en LSD y LII concomitante

No se encontró en la literatura el reporte de la localización y cantidad de metástasis pulmonares de los pacientes estudiados.

8.12 Aidez por Yodo y por FDG en PET CT

En el 8% de los pacientes con metástasis pulmonares, estas fueron no yodo captantes; datos que difieren con la literatura en donde en el estudio de Sabrá (36) se reportó un 33% de ausencia de aidez por el yodo en las lesiones, denominados por los autores como lesiones refractarias al yodo.

En cuanto a la marcación con FDG en el PET CT, en el 12% y 2% de los pacientes, las lesiones pulmonares presentaron marcación FDG positiva y FDG negativa respectivamente, con la ausencia de datos en el 72% de los pacientes, dado que no le fue realizado PET CT. Comparado con otros estudios, la presencia de lesiones FDG positivas y FDG negativas ha sido reportada en un 42% y 58% respectivamente (36). y en un estudio realizado por Zhong et al en China en el que exploraba con PET CT la recurrencia de metástasis en cáncer tiroideo diferenciado después del tratamiento, fue encontrado que, de 60 casos con metástasis pulmonares, 40 pacientes presentaron lesiones FDG positivas, es decir en el 66.6% y 20 pacientes presentaron lesiones FDG negativas, es decir el 33.3%, presentándose con más frecuencia las lesiones FDG positivas en los pacientes con carcinoma papilar (42). Sin embargo, en nuestro estudio no hay los suficientes datos para realizar comparación con estudios similares.

8.13 Análisis bivariado

Finalmente, se encontró asociación estadística entre la presencia de metástasis torácicas y la edad mayor de 55 años, peso menor de 60 kg, IMC menor de 21, antecedente de enfermedad renal crónica, antecedente de parálisis de cuerda vocal, exposición previa a combustibles de biomasa, el hallazgo de compromiso ganglionar cervical, disnea y tiroglobulina mayor a 0,2ng/ml.

Existen pocos estudios que evalúen los factores asociados a la presencia de metástasis torácicas y pulmonares en los pacientes con cáncer tiroideo; sin embargo en el estudio de Massini realizado en 1984, se documentó la presencia de ganglios linfáticos cervicales en el 52% de los casos con metástasis pulmonares, hallazgos que en nuestro estudio se presentó 72.2% de pacientes con metástasis torácicas y en el 88% de los pacientes con metástasis pulmonares; si bien, diferente a nuestro estudio, los autores no encontraron asociación entre la presencia de compromiso ganglionar cervical y presencia de metástasis pulmonares, si consideran al igual que el autor Nemeč (43)., que existe la plausibilidad biológica que explique que la presencia de ganglios cervicales podría estar relacionada con la diseminación por vía linfática de metástasis a los pulmones (23).

Con respecto a las demás variables asociadas a mayor prevalencia de metástasis torácicas encontradas en nuestro estudio, no se dispone en la literatura otros estudios que

identifiquen factores asociados, que permitan realizar comparaciones con nuestros resultados.

8.14 Fortalezas y Limitaciones

El presente estudio tiene múltiples fortalezas ya que permite establecer datos locales en la capital del país, sobre la prevalencia de las metástasis torácicas en cáncer tiroideo e identificar las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y oncológicas asociadas a la presencia de metástasis torácicas. Estos datos epidemiológicos son valiosos para la generación de hipótesis en futuras líneas de investigación.

Nuestro estudio tiene limitaciones dadas por el diseño de tipo corte transversal el cual sólo fue posible calcular la prevalencia de las metástasis torácicas sin poder discernirse entre la presencia de metástasis torácicas que se presentaron desde el momento del diagnóstico y las que se presentaron durante la evolución de la enfermedad, es decir la progresión de la enfermedad. Por otro lado, no fue posible documentar claramente la dosis acumulada de I131 recibida por los pacientes, hecho que pudiese diferenciar entre el grupo de tumores ávidos por I131 y tumores refractarios al I131, último grupo en el cual se pudiese presentar mayor compromiso metastásico por las características moleculares del tumor. La gran mayoría de estudios en pacientes con cáncer de tiroides con metástasis pulmonar, incluyen sólo pacientes con carcinoma diferenciado, evalúan desenlaces diferentes al de nuestro estudio (mortalidad, tiempo de supervivencia y factores pronósticos), y han sido realizados en poblaciones asiáticas cuyas características poblacionales y genéticas son diferentes a la de nuestra población.

Otra de las limitaciones es que existen pocos estudios similares al nuestro que permitan comparar los datos obtenidos; y la gran mayoría de estudios no incluyen los todos los tipos histológicos de carcinoma tiroideo, sino sólo los dos tipos de conforman el carcinoma diferenciado.

Así mismo, se considera que hay un potencial sesgo de selección al tratarse de pacientes que asisten a un centro de referencia en el tratamiento del cáncer, en donde los pacientes

pueden tender a tener cáncer de tiroides más agresivo o se cuenta con personal con mayor entrenamiento enfocado al seguimiento de potenciales recaídas tumorales.

Con respecto al sesgo de clasificación, se puede presentar riesgo de clasificar inadecuadamente a los individuos en estudio; por lo tanto, los criterios para clasificar a los pacientes de acuerdo con el desenlace primario fueron exhaustivos. Sin embargo, se acepta que es posible la existencia de sesgo de clasificación.

9. Conclusiones

- La prevalencia de metástasis torácicas fue del 21.99%, de metástasis pulmonares del 20.75% y la prevalencia de metástasis mediastinales, pleurales y de la pared de tórax fue del 0.83% cada una. No se dispone de literatura estudios que referencie la prevalencia de metástasis torácicas.
- La proporción entre mujeres y hombres con hallazgo de metástasis torácicas fue de 3.4:1, observándose una mayor frecuencia en mujeres, similar a lo descritos en estudios realizados en China, Corea e India.
- El 72% de los pacientes con metástasis pulmonares tenían más de 55 años, los datos a nivel mundial reportan pacientes con menor edad, hallazgo que puede estar explicado por características genéticas propias de nuestra población, o por las barreras de acceso a los métodos diagnósticos del sistema.
- El carcinoma papilar fue el subtipo histológico más frecuente en la población estudiada, encontrándose en el 90.0% de los pacientes con metástasis pulmonares.
- El 33% de los pacientes con metástasis presentaron estadios I al momento del diagnóstico, lo que sugiere hubo progresión de la enfermedad en un tercio de los pacientes.
- Los pacientes con metástasis torácicas estudiados presentaron en un 11.32% disnea, y en un 3.77% tos, sin embargo, no se disponen de estudios similares que reporten las características de la sintomatología de los pacientes con metástasis torácica ni pulmonar.
- El 90.0% y el 89.36% de los pacientes con metástasis torácicas y pulmonares respectivamente, presentaron tiroglobulina mayor a 0.2ng/ml, similar a estudios asiáticos con valores elevados de tiroglobulina en un 83.98% de los pacientes con metástasis pulmonares.

- La presentación radiológica más frecuente de las metástasis pulmonares fueron los nódulos pequeños y micronódulos en el 76.59%.
- En cuanto a la cuantificación de las metástasis intratorácicas, el 9.43% presentaron una única lesión, el 1.89% dos lesiones y el 81.13% múltiples lesiones metastásicas.
- La variable con asociación estadística significativa con presencia de metástasis torácica, que fue contemplada en una cohorte asiática fue la presencia de linfadenopatías cervicales; sin embargo las otras variables identificadas en el estudio; la edad mayor de 55 años, peso menor de 60 kg, IMC menor de 21, antecedente de enfermedad renal crónica, antecedente de parálisis de cuerda vocal, exposición previa a combustibles de biomasa, disnea y tiroglobulina mayor a 0,2ng/ml, no fueron comparadas con otros estudios, dado que no se encontraron estudios similares que valoraran las variables asociadas a metástasis pulmonares o torácicas.
- La principal fortaleza de esta investigación es que contribuye con el cálculo de la prevalencia de las metástasis torácicas en cáncer tiroideo e identifica las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y oncológicas asociadas a la presencia de metástasis torácicas. Así mismo, se trata de un estudio único en la población colombiana, que permite aportar datos epidemiológicos para futuras investigaciones originales en el tema. Por otro lado, la debilidad del estudio, al ser retrospectivo es la posibilidad de no disponerse de los datos completos que limiten la obtención de resultados representativos.

A. Anexo: Escala del Comité Conjunto Americano en Cáncer (AJCC) octava edición: Sistema TNM

T (Tumor) Estadio	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor < 2cm en la mayor dimensión, limitado al tiroides
T1a	Tumor de < 1 cm, limitado a la tiroides
T1b	Tumor > 1 cm y < 2 cm, limitado a la tiroides
T2	Tumor >2 y < 4 cm limitado al tiroides
T3	Tumor > 4 cm limitado al tiroides, o con extensión extra tiroidea que invade solamente músculos infrahioideos
T3a	Tumor >4cm, limitado a la tiroides
T3b	Tumor de cualquier tamaño, con extensión extra tiroidea que invade sólo músculos infrahioideos
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor que invade la fascia prevertebral o encierra la arteria carótida o los vasos mediastinales
N (Nódulos) Estadio	
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Compromiso ganglionar regional
N1a	Metástasis nivel IV o mediastino superior
N1b	Metástasis unilateral o bilateral en otros niveles cervicales (I, II, III, IV, V) o retrofaringeos
M (Metástasis) Estadio	
MX	Metástasis a distancia no puede ser evaluada
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

B. Grupos de estadiaje AJCC

Estadio	Categoría T (Tumor)	Categoría N (Nódulos)	Categoría M (Metástasis)
Carcinoma de tiroides diferenciado (En menores de 55 años)			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma de tiroides diferenciado (En mayores de 55 años)			
I	T1 – T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
II	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4a	Cualquier N	M0
IVA	T4b	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma Medular			
I	T1a, T1b	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
IVA	T1-T3	N1b	M0
	T4a	Cualquier N	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma de tiroides anaplásico			
IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
IVB	T1, T2, T3a	N1a	M0
IVB	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

C. Operacionalización de las variables

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Datos Generales			
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Años
Género	Grupo sociocultural y/o biológico con el que cada ser humano de cada sexo se identifica	Cualitativa nominal	Femenino o masculino
Diagnóstico histopatológico	Tipo de neoplasia tiroidea documentada por histopatología	Cualitativa nominal	Carcinoma folicular Carcinoma papilar Carcinoma medular Carcinoma anaplásico
Estadio clínico	Fase de evolución del cáncer	Cualitativo ordinal	Ver Grupos de estadiaje AJCC octava edición (Anexo 2)
Último Peso	Unidad de masa o cantidad de peso de un individuo, expresada en kilogramos, medido en la última valoración médica	Cuantitativa continua	Números reales
Última Talla	Distancia entre planta del pie hasta el punto más cefálico de la cabeza de un individuo, con el cuerpo de pie sobre una superficie plana y completamente extendido; medido en la última valoración médica	Cuantitativa continua	Números reales

Comorbilidades			
Diabetes Mellitus	Aumento patológico de glicemia o HbA1c o consumo de fármacos antidiabéticos orales o insulina	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Hipertensión arterial	Aumento patológico de la presión arterial o consumo de fármacos antihipertensivos	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Enfermedad Pulmonar	Presentar diagnóstico previo de neumopatía y/o uso de fármacos para neumopatía	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
Nefropatía	Presentar diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, o estar en un programa de hemodiálisis	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Enfermedad Hepática	Presentar diagnóstico previo de patología hepática	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Falla cardiaca	Función cardiaca anormal que genera síntomas de insuficiencia cardiaca y/o consumo de fármacos para el manejo de falla cardiaca	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Extensión ganglionar en cuello	Compromiso tumoral en ganglios cervicales	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Metástasis extratorácica	Metástasis en localizaciones extratorácicas, documentadas por gammagrafía corporal total o tomografías	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia

52 Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

Exposiciones			
Exposición activa a tabaquismo	Consumo activo de cigarrillos o algún derivado del tabaco	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Exposición pasiva a tabaquismo	Convivir actualmente o en el pasado con una persona con consumo de cigarrillos o algún derivado del tabaco	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Índice tabáquico	(Número de cigarrillos consumidos al día x años de consumo) /20	Cuantitativa continua	Números reales (paquetes/año)
Exposición a combustibles de biomasa	Contacto prolongado a los combustibles de biomasa	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Exposición a Sílice	Contacto prolongado con polvo de sílice	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Exposición previa a radiación	Contacto con radiación ionizante por la piel, ingerida por vía oral, inhalada o exposición corporal	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Tratamiento			
Tiroidectomía parcial	Resección quirúrgica de un lóbulo tiroideo	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Tiroidectomía total	Resección quirúrgica de la glándula tiroides	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Vaciamiento ganglionar	Resección quirúrgica de ganglios cervicales	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Yodo terapia	Administración de Yodo radioactivo como tratamiento	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia

	inmediatamente posterior a la cirugía		
Yodo terapia por metástasis	Administración de Yodo radioactivo como tratamiento a metástasis	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Inhibidores de Tirocin kinasa	Uso de sorafenib como tratamiento de enfermedad metastásica	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Radioterapia	Uso de radioterapia como tratamiento de enfermedad metastásica	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Otro tratamiento	Tratamiento diferente a hemitiroidectomía, tiroidectomía, yodo terapia o inhibidores de tirosinkinasa	Cualitativa nominal	Quimioterapia Intervención quirúrgica Otro
Síntomas			
Tos	Presentar reflejo para mantener la vía aérea permeable	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Disnea	Sensación de dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Producción de esputo	Generación de secreción pulmonar o bronquial	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Hemoptisis	Expectoración con sangre	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Paraclínicos			
Última Tiroglobulina bajo supresión de TSH	proteína producida por las células tiroideas utilizada como marcador en el seguimiento posterior al primer tratamiento en	Cuantitativa continua	Número real

54 Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

	cáncer de tiroides; se mide cuando el paciente está recibiendo levotiroxina como supresión de los valores de TSH (TSH<0,5)		
Anticuerpos anti-tiroglobulina	Anticuerpos producidos contra la tiroglobulina, utilizada como marcador en el seguimiento posterior al primer tratamiento en cáncer de tiroides.	Cualitativa nominal	<p>Detectables (valores superiores a 20mg/dl)</p> <p>Indetectable (valores menores a 20mg/dl)</p>
Gammagrafía con I-131 corporal total	Estudio de medicina realizado en pacientes que recibieron tratamiento con tiroidectomía y posteriormente yodo terapia. Utiliza isótopo radioactivo del yodo para identificar regiones que podrían corresponder a persistencia de enfermedad neoplásica y metástasis	Cualitativa nominal	<p>Presencia de lesiones yodocaptantes</p> <p>Ausencia de lesiones yodocaptantes</p>
Localización de lesiones yodocaptantes	Lesiones que captan el yodo radioactivo suministrado en el estudio de medicina nuclear Gammagrafía con I-131 corporal total.	Cualitativa nominal	<p>Intratorácica</p> <p>Extratorácica</p> <p>Ausencia de lesiones yodocaptantes</p>
Tomografía de tórax	Método diagnóstico utilizado para la identificación de patologías torácica	Cualitativa nominal	Presencia de metástasis intratorácicas

			Ausencia de metástasis intratorácicas
Tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa (PET CT FDG)	Estudio, en el cual se utiliza 2-fluoro-2-deoxi-D Glucosa, que es un marcador de posibles de células tumorales	Cualitativa nominal	Presencia de metástasis intratorácicas Presencia de metástasis extratorácicas Ausencia de metástasis
VARIABLES DEPENDIENTES			
Presencia de metástasis torácicas	Lesiones del parénquima pulmonar, pared del tórax, mediastino o pleural descritas por el radiólogo como sugestivas metástasis	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis pulmonares en general	Lesiones del parénquima pulmonar descritas por el radiólogo como sugestivas metástasis	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis pulmonares Micro nodulares	Lesiones del parénquima pulmonar descritas por el radiólogo como sugestivas metástasis entre 1 mm y 3mm de diámetro	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis pulmonares nodulares pequeñas	Lesiones del parénquima pulmonar descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis entre 3.1mm y 10 mm de diámetro	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

56 Prevalencia de metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides entre los años 2016 a 2019 en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia

Presencia de metástasis pulmonares nodulares grandes	Lesiones del parénquima pulmonar descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis entre 10.1mm y 30 mm de diámetro	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de Masas pulmonares	Lesiones del parénquima descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis de más de 3 cm de diámetro	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Localización de las metástasis pulmonares	Ubicación de las lesiones del parénquima pulmonar descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis	Cualitativa nominal	Lóbulo superior derecho Lóbulo Medio Lóbulo inferior derecho Lóbulo superior izquierdo Lóbulo inferior izquierdo Língula
Distribución de las metástasis pulmonares en el intersticio axial	El intersticio axial que corresponde a la región perihiliar (2)(4).	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Distribución de las metástasis pulmonares en el intersticio periférico	El intersticio periférico que corresponde desde la presencia de los tabiques interlobares hasta la región localizada debajo de la pleura visceral(2)(4)	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Número de metástasis pulmonares	Número de lesiones del parénquima pulmonar, descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis	Cuantitativa discreta	Número real
Metástasis Yodo captantes	Lesiones del parénquima pulmonar, descritas como yodo captantes en el estudio de gammagrafía con escaneo corporal total	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Metástasis No Yodo captantes	Lesiones del parénquima pulmonar, descritas como no yodo captantes en el estudio de gammagrafía con escaneo corporal total	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
FDG Positivo	Lesiones del parénquima pulmonar, descritas como FDG Positivo en el estudio PET CT FDG	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
FDG Negativo	Lesiones del parénquima pulmonar, descritas como FDG Negativo en el estudio PET CT FDG	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis Mediastinales	Lesiones de los ganglios linfáticos del mediastino; descritas por el radiólogo como sugestivas de metástasis	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis pleurales, manifestadas con derrame pleural	Engrosamiento visible de la pleural de más de 2 mm evidenciado en imagen del tórax	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis pleurales, manifestadas con engrosamiento pleural	Presentar acumulación anormal de líquido en cavidad pleural	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis en vía aérea	Presentar masa sugestiva de metástasis en bronquios o bronquiolos	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Presencia de metástasis en Pared del tórax	Presentar masa sugestiva de metástasis en la pared del tórax anterior o posterior por compromiso de piel o músculos	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

D. Consideraciones éticas

El diseño del presente estudio fue concebido teniendo en cuenta lineamientos internacionales y nacionales respecto a la bioética con el fin de garantizar la no vulneración de los derechos de los participantes.

Adicionalmente el personal participante en el proyecto cuenta con formación certificada en buenas prácticas clínicas.

Este proyecto se ajusta a la normatividad vigente internacional (particularmente a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a los parámetros establecidos en el ámbito nacional por la “Resolución 8430 de 1993”.

De acuerdo con las disposiciones de la Resolución 8430 de 1993, según el artículo 11 este proyecto se considera una “Investigación sin riesgo”: por tratarse de una revisión documental retrospectiva y en donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada a los individuos que participaron en el estudio, por lo cual no requirió de consentimiento informado. La información de los sujetos se mantiene con confidencialidad.

Se obtuvo autorización y se ha mantenido contacto escrito del comité de ética de la institución en la que se recolectó la información y se hizo captación de sujetos.

Bibliografía

1. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. v.1. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015. p. 148.
2. GLOBOCAN IA for R on C. [Internet]. Bogotá: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2018. [Actualizado Marzo 2019]. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2018. [aprox. 2 patallas] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
3. Hernández A, Hurtado S, Silva L, Ortega C. Capítulo 37: Cáncer de tiroides. En: Herrera-Gómez A, Ñamendys-Silva S, Meneses-García A editor. Manual de Oncología. 6e ed. México, D. f mcgraw-hill interamericana editores sa; 2017. p. 1–2.
4. Oh CM, Kong HJ, Kim E, Kim H, Jung KW, Park S, et al. National Epidemiologic Survey of Thyroid cancer (NEST) in Korea. *Epidemiol Health*. 2018;40:e20180525
5. Chala A, Franco H, Aguilar C, Cardona J. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Rev colomb cir*. 2010;25(1):276–89.
6. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*. 2007;110(7):1451–6.
7. Cooper D, Ladenson P. Chapter 7: The Thyroid Gland. En: Gardner D, Shoback D. Greenspan ' s Basic and clinical endocrinology. 10 edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 227-235.
8. Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2014 [Agosto 2020];38(2):48–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2014.04.001>

9. Novelli JL, Brunás O, García MG, Sánchez A. Neoplasias de células de Hürthle: diagnóstico. *Glánd Tir Paratir* 2005; 1(14): 8-15
10. Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;1(375) 1054–67.
11. Vergnaud JP, Lopera C, Penagos S. carcinoma tiroideo bien diferenciado en niños y adolescentes. *Med UPB Medellín*. 1999;18(2):125–35.
12. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well- differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1998;39(9):1531–6.
13. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104(6):1157–66.
14. Chintakuntlawar A V., Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):269–84.
15. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856–83.
16. Cabal-López PD. Carcinoma Medular de tiroides metastásico a Hígado y a Pulmón. *Repert.med.cir*. 2011;20(2):124–7.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
18. Fierro-Maya LF et al. Protocolo de atención del paciente cáncer diferenciado de tiroides, 2019. V.1. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2019. p. 1-17
19. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin from molecular and cellular biology to clinical endocrinology. *Endocr Rev*. 2016;37(1):2–36.
20. Rankin EB, Erler J, and Giaccia AJ. The Cellular Microenvironment and Metastases. En: Gatsch M/ Dimock K/ Ball T. *ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY*. 5a Ed. Philadelphia: 40-51 Elsevier;2014.

21. Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, Samson P, Haager B, Wiesemann S, et al. Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53(3):625–30.
22. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):399–408.
23. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G LF& BF. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer.* 1984;53(1):982–992
24. Zunino A, Pitoia F, Faure E, Reyes A, Sala M, Sklate R, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid carcinoma: analysis of 36 cases. *Endocrine [Internet].* 2019[Sep 2020];65(3):630–6. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01991-0>
25. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Ram Hong A, Kim HK, Shin DY, et al. unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *PLoS One [Internet].* 2020 ; [8 August 2020] ;15:1–13. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238207>
26. Alberto J, Lorenzo P, Torres L, Eslinda A, Rojas C. Thyroid Cancer: Behavior in Cienfuegos. *Rev Finlay.* 2018;8(2):94–102.
27. Hernández A, Hurtado S, Silva L, Ortega C. Capítulo 37: Cáncer de tiroides. En: Herrera-Gómez A, Ñamendys-Silva S, Meneses-García A editor. *Manual de Oncología.* 6e ed. México, D. f mcgraw-hill interamericana editores sa; 2017. p. 1–2.
28. Roldán-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-cárdenas G, Rumoroso-García A, Osorio-Cardiel Os et al. Conceptos básicos del 18 F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales. *Gac Méd Méx.* 2008;144(2):137–46.
29. Perros P, Colley S, Evans C, Evans R, G G, Gilbert J, et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;1(81):1–122
30. Lutsenko I. Clinical characteristics of metastases of thyroid cancer to the lungs. *Vopr Onkol.* 1983;29(6):60-2.

31. Dargent M, Colon J. Mediastinal and pulmonary metastases from thyroid body cancers. *JFORL J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac.* 1972;21(7):583-4.
32. Dominiczak K, Fafrowicz B, Szmygin J. Thyroid cancer with metastases to the lungs. *Gruzlica.* 1968;36(11):1169.
33. Arias-Ortiz N, Guzmán-Gallego E. Características clínicas del cáncer de tiroides en Manizales, Colombia. 2008-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet].* 2020;37(2):287–91. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4892>
34. Chen P, Feng HJ, Ouyang W, Wu JQ, Wang J, Sun YG, et al. Risk Factors for Nonremission and Progression-Free Survival after I-131 Therapy in Patients with Lung Metastasis from Differentiated Thyroid Cancer: A Single-Institute, Retrospective Analysis in Southern China. *Endocr Pract.* 2016;22(9):1048–56.
35. Chopra S, Garg A, Ballal S, Bal CS. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma: Prognostic factors related to remission and disease-free survival. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(3):445–52.
36. Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(4):518–24.
37. Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, Lim JA, Moon JH, Park DJ, et al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors. *Thyroid.* 2014;24(2):277–86.
38. Leite AKN, Kulcsar MAV, De Godoi Cavalheiro B, De Mello ES, Alves VAF, Cernea CR, et al. Death related to pulmonary metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2017;23(1):72–8.
39. Showalter TN, Siegel BA, Moley JF, Baranski TJ, Grigsby PW. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2008;23(5):655–9.
40. Jang EK, Kim WG, Kim HC, Huh JW, Kwon H, Choi YM, et al. Changes in the pulmonary function test after radioactive iodine treatment in patients with pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *PLoS One.* 2015;10(4):1–15.
41. Livhits MJ, Pasternak JD, Xiong M, Li N, Gosnell JE, Yeh MW, et al. Pre-ablation thyroglobulin and thyroglobulin to thyroid-stimulating hormone ratio may be

- associated with pulmonary metastases in children with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2016;22(11):1259–66.
42. Zhong Y, He J, Zhang C, Ardlee B. Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Recurrent Laryngeal Nerve Function with ¹³¹Iodine Based on Positron Emission Tomography/Computed Tomography Image Segmentation Algorithm. *World Neurosurg* [Internet]. 2021; 149(1):428–35. Available from: doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.160
- 43 Nemeč J, Pohunková D, Zamrasil V, Rohling S, Zeman V. Pulmonary metastases of thyroid carcinoma. *Czech Med* 1979; 2(1):78-83.