



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total ¿qué tan frecuente es?

Diego Fernando León Sierra

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Especialidad de Cirugía General

Bogotá, Colombia

2023

Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total, ¿Qué tan frecuente es?

Diego Fernando León Sierra

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al
título de:

Especialista en Cirugía General

Director:

Sergio Fabian Zuñiga Pavia.

Cirujano de cabeza y cuello

Asesor metodológico:

Diana Carolina de la Hoz Díaz Granados

Máster (c) en Epidemiología.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Especialidad de Cirugía General

Bogotá, Colombia

2023

Dedicado a mi familia por su apoyo incondicional en mis años de residencia. A Alejandra con quien compartí los sentimientos de felicidad, tristeza, desesperanza y júbilo que hicieron parte del día a día en mi proceso de formación como cirujano general

“Todo cirujano lleva en su interior un pequeño cementerio al que acude a rezar de vez en cuando, un lugar lleno de amargura y pesar, en el que debe buscar explicación a sus fracasos”

Rene Leriche,
La filosofía de la cirugía, 1951

Declaración de obra original

Yo, DIEGO FERNANDO LEON SIERRA, 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.



Diego Fernando León Sierra

Fecha 18/01/2023

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a mi Alma Mater, la Universidad Nacional de Colombia por darme estos 6 años de educación en Medicina y 4 años en cirugía general, permitiéndome desarrollar a cabalidad mis proyectos académicos y personales.

Al Dr. Sergio Fabian Zuñiga Pavia, líder del grupo de investigación de cabeza y cuello del Hospital Universitario Nacional por guiarme en la realización de este trabajo y motivarme a ser un investigador que se haga preguntas continuamente y las desarrolle hasta el final, por más controvertidas que estas sean.

Al Dr. Rubén E. Caycedo y al Dr. Carlos Manuel Zapata, quienes me dieron el honor de ser jefe de residentes del programa y que gracias a su disposición logramos contribuir al mejoramiento de nuestro programa.

Al Dr. Hugo Combita que con su vocación de docente logra impregnar a los residentes de infinita confianza en sí mismos para realizar procedimientos que se requiere de alta destreza quirúrgica.

Al Dr. Oscar Guevara que siempre será un ejemplo para mí por su integralidad como ser humano, cirujano y académico.

Al Dr. Edgar German Junca por mostrarme el gozo de la cirugía gastrointestinal e inculcarme la continua búsqueda de mantenerse siempre actualizado para ofrecer el mejor tratamiento a los pacientes que padecen de estas patologías.

Al Lic. Eric Ricardo Sierra Hernández quien tuvo la paciencia y dedicación para realizar las correcciones de redacción y estilo a este trabajo.

Finalmente, a todos mis compañeros y hermanos, con quienes compartí mis pasiones y muchos momentos felices en estos cuatro años de residencia en cirugía general.

Resumen

Tejido tiroideo residual posttiroidectomía total, ¿Qué tan frecuente es?

Introducción. La tiroidectomía total tiene indicaciones tanto en patología benigna como maligna y es el pilar del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) (1). A su vez, el yodo 131 es el tratamiento adyuvante del CDT (1), el cual se realiza con la intención de detectar recurrencia y mejorar el periodo libre de enfermedad destruyendo el tejido tiroideo residual persistente benigno o maligno (2).

La presencia de tejido tiroideo residual ha sido demostrada mediante estudios realizados en pacientes llevados a tiroidectomía total con o sin vaciamiento central y posterior estudios preablativos con ^{131}I donde se describe tejido tiroideo residual en más del 90% de los casos (3-8). Lo anterior ha llevado a dudar en la posibilidad de realizar una tiroidectomía total “real” (8), llevando a desarrollar conceptos ambiguos como “tejido tiroideo microscópico usual” o “enfermedad microscópica residual” (9).

En este contexto, se diseñó este estudio descriptivo que busco la frecuencia de tejido tiroideo microscópico residual posterior a una tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar mediastinal central, realizadas en el mismo acto quirúrgico mediante la toma de biopsias del lecho tiroideo, definido como el área donde yace la glándula tiroides, teniendo como referentes anatómicos las arterias carótidas comunes como límites laterales, el musculo cricotiroideo como límite superior e inferior el sexto anillo traqueal. Posteriormente se realiza tracción del tejido residual a nivel de la fascia pretraqueal y resección de este tejido en forma aleatoria para posterior análisis histopatológico de las muestras obtenidas.

De acuerdo con los resultados del informe histopatológico se registró si había presencia o no de tejido tiroideo microscópico residual en las muestras obtenidas y su frecuencia de presentación.

Metodología. Estudio retrospectivo tipo descriptivo de los pacientes llevados a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal en el Instituto de Cancerología Las Américas auna de Medellín entre octubre de 2006 y noviembre de 2018, y en el Hospital Universitario Nacional de Bogotá entre febrero de 2017 y Julio de 2020, a

quienes se les realizaron biopsias del lecho tiroideo con la técnica descrita en el mismo acto quirúrgico y contaban con reporte histopatológico en la posterior revisión de la historia clínica. Se diseñó un sistema de captura tipo base de datos mediante la plataforma RedCap y se analizaron las variables sociodemográficas y clínicas asociadas a su presencia o no, mediante un análisis estadístico bivariado realizado mediante el sistema Stata versión 15.

Resultados. Se realizaron en total 1923 tiroidectomías totales con o sin vaciamiento ganglionar central, por patología benigna o maligna en los dos centros hospitalarios durante el periodo evaluado. El 88% de las cirugías fue realizadas en mujeres, con una media de edad para la muestra de 46 años (DE 14.2). La principal indicación de cirugía fue por patología maligna en el 86% de los casos, 95% con histología de cáncer papilar de tiroides.

Se obtuvieron 1007 biopsias de lecho tiroideo, de estas se reportó tejido tiroideo residual microscópico en 33 muestras, 31 de estas mostraron malignidad; siendo el 67% tumores T4 y evidenciando compromiso ganglionar metastásico cervical en el 85% de los casos. El análisis bivariado encontró asociación entre la variable desenlace (presencia de tejido tiroideo residual) y las variables tipo de procedimiento, tejido reportado en biopsia, tamaño del tumor y compromiso ganglionar.

Conclusión. La frecuencia de tejido tiroideo residual microscópico posttiroidectomía total evaluada por histopatología mediante biopsias de lecho tiroideo en el mismo acto quirúrgico fue del 3%. Su presencia puede estar asociada a patología maligna, tamaño del tumor, procedimientos adicionales y compromiso ganglionar metastásico locoregional. Estos resultados contrastan con los reportes de imágenes realizadas con yodo- 131 donde reportan restos tiroideos en la mayoría de los casos y abren la puerta para un método diagnóstico fácilmente asequible que puede contribuir con la racionalización de los pacientes con CDT llevados a yodoterapia.

Palabras clave: residuos tiroideos, tiroidectomía total, lecho tiroideo, cáncer diferenciado del tiroides

Abstract

Residual thyroid tissue after total thyroidectomy, how frequent is it?

Introduction. Total thyroidectomy has indications for both benign and malignant pathologies and is the mainstay of treatment for well-differentiated thyroid cancer (DTC) (1). In turn, iodine 131 is the adjuvant treatment of DTC (1), which is performed with the intention of detecting recurrence and improving the disease-free period by destroying persistent benign or malignant residual thyroid tissue (2).

The presence of residual thyroid tissue has been demonstrated by studies carried out in patients undergoing total thyroidectomy with or without central dissection, and subsequent preablative studies with ^{131}I where residual thyroid tissue is described in more than 90% of cases (3-8). This has led to doubts about the possibility of performing a “real” total thyroidectomy (8), leading to the development of ambiguous concepts such as “usual microscopic thyroid tissue” or “residual microscopic disease” (9).

In this context, this descriptive study was designed to search for the frequency of thyroid remnants after a total thyroidectomy with or without central mediastinal lymph node dissection, performed by taking biopsies of the thyroid bed, defined as the area where the thyroid gland lies, having as anatomical references the common carotid arteries as lateral limits, the cricothyroid muscle as the upper limit and the sixth tracheal ring as the lower limit. Subsequently, traction of the residual tissue is performed at the level of the pretracheal fascia and resection of this tissue randomly for subsequent histopathological analysis of the samples obtained.

According to the results of the histopathological report, it was recorded whether or not, were thyroid remnants in the samples obtained and its frequency of presentation.

Methodology. Retrospective descriptive study of patients undergoing total thyroidectomy with or without central mediastinal lymph node dissection at the Las Americas auna Cancer Institute in Medellín between October 2006 and November 2018, and at the National University Hospital in Bogota between February 2017 and July 2020, who underwent biopsies of the thyroid bed with the technique described in the same surgical act and had a histopathological report in the subsequent review of the clinical history. A database-type capture system was designed using the RedCap platform and the sociodemographic and clinical variables associated with its presence or not were analyzed through a bivariate statistical analysis performed using the Stata version 15 system.

Results. A total of 1923 total thyroidectomies with or without central dissection were performed for benign or malignant pathologies in the two hospitals during the period evaluated. 88% of the surgeries were performed on women, with a mean age for the sample of 46 years (SD 14.2). The main indication for surgery was due to malignant pathology in 86% of the cases, 95% with histology of papillary thyroid cancer.

A total of 1007 biopsies of the thyroid bed were obtained, of this microscopic residual thyroid tissue was reported in 33 samples, 31 of these showed malignancy: 67% being T4 tumors and showing cervical metastatic lymph node involvement in 85% of cases. The bivariate analysis found an association between the outcome variable (presence of residual thyroid tissue) and the variables type of procedure, tissue reported in biopsy, tumor size, and lymph node involvement.

Conclusion. The frequency of post-thyroidectomy microscopic residual thyroid tissue evaluated by histopathology using thyroid bed biopsies in the same surgical procedure was 3%. Its presence may be associated with malignancy, tumor size, additional procedures, and locoregional metastatic lymph node involvement. These results contrast with the reports of images performed with iodine-131 where they report thyroid remnants in most

cases and open the door for an easily accessible diagnostic method that can contribute to the rationalization of CDT patients taken to iodotherapy.

Keywords: thyroid remnants, total thyroidectomy, thyroid bed, well differentiated thyroid cancer

Contenido

Agradecimientos	VI
Resumen	VII
Abstract	X
Contenido	XIII
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de ilustraciones	XVII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVIII
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	5
3. Objetivos	8
3.1 Objetivo General	8
3.2 Objetivos específicos	8
4. Capítulo 1: MARCO TEÓRICO	11
4.1 Nódulo tiroideo	11
4.1.1 Estudio del paciente con nódulo tiroideo.....	12
4.1.2 Enfoque terapéutico del paciente con nódulo tiroideo	18
4.2 Cáncer de tiroides	19
4.2.1 Epidemiología	19
4.2.2 Clasificación	19
4.2.3 Genética del cáncer.....	20
4.2.4 Manejo del cáncer diferenciado de tiroides	23
4.2.5 Técnica quirúrgica tiroidectomía-lobectomía.....	28
4.2.6 Yodoterapia	32
4.2.7 Inhibidores de tirosinquinasa	35
4.2.8 Seguimiento del paciente con CDT.....	36
4.2.9 Riesgo de recaída.....	36
5. Capítulo 2: METODOLOGÍA	40
5.1 Tipo de estudio.....	40
5.2 Población	40

5.2.1	Criterios de Inclusión	40
5.2.2	Criterios de Exclusión	42
5.2.3	Tamaño de la muestra.....	42
5.3	Fuentes de información y mediciones	42
5.4	Variables.....	42
6.	Capítulo 3: RESULTADOS	45
7.	Capítulo 4: DISCUSIÓN.....	52
7.1	Limitaciones.....	57
8.	Conclusiones	58
9.	Bibliografía	59

Lista de figuras

Figura 1: Vías de desarrollo del cáncer de tiroides	22
Figura 3: Diagrama resumen del estudio	50

Lista de tablas

Tabla 1: Clasificación EU- TIRADS	15
Tabla 2 Sistema Bethesda para el reporte citopatológico del nódulo tiroideo	17
Tabla 3 Clasificación histológica del cáncer de tiroides (2).....	19
Tabla 4 Clasificación TNM* del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición	26
Tabla 5: Estadios pronóstico de acuerdo con el TNM del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición	28
Tabla 6: Variables a medir en el estudio	42
Tabla 7: VARIABLES DE LOS PACIENTES	45
Tabla 8: VARIABLES DE LOS PACIENTES CON EVIDENCIA DE TEJIDO TIROIDEO RESIDUAL.....	49
Tabla 9: RESUSTADOS ANÁLISIS ESTADÍSTICO BIVARIADO	51

Lista de ilustraciones

Ilustración 1 Lecho Tiroideo.....	4
Ilustración 2 Nódulo tiroideo	11
Ilustración 3 Características ecográficas de los nódulos tiroideos y riesgo de malignidad	14
Ilustración 4 Biopsia por aspiración con aguja fina	16
Ilustración 5: Carcinoma papilar del Tiroides	23
Ilustración 6: Compromiso por carcinoma folicular del tiroides	24
Ilustración 7: Disección de los músculos pretiroideos	29
Ilustración 8: Disección del pedículo.....	30
Ilustración 9 Nervio laríngeo recurrente	30
Ilustración 10 Endoscopia efectos adversos yodoterapia	34
Ilustración 11: Técnica toma de biopsias del lecho tiroideo	41

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
ATA	Asociación Americana de Tiroides
BACAF	Biopsia por aspiración con aguja fina
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
HUN	Hospital Universitario Nacional de Colombia
I	Yodo
¹²³ I	Yodo 123
¹³¹ I	Yodo 131
LT	Lecho tiroideo
TNM	del inglés <i>tumor, node, metastasis</i>
MAPK	del inglés <i>mitogen activated kinases</i>
Na	Sodio
OR	Odds ratio
RM	Resonancia magnética
TIRADS	del inglés <i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
TAC	Tomografía axial computarizada
Tg	Tiroglobulina
TgAb	Anticuerpos tiroglobulinicos
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
US	Ultrasonografía

1. Introducción

La remoción de la glándula tiroidea (tiroidectomía total, lobectomía), tiene indicaciones tanto por enfermedad de naturaleza benigna como maligna que se va a manifestar clínicamente como nódulos tiroideos (10). Para su realización se requiere un profundo conocimiento anatómico y destreza especial, evitando daños a estructuras adyacentes, especialmente al nervio laríngeo recurrente y a las glándulas paratiroides (11).

Los nódulos tiroideos sospechosos de malignidad o con evidencia de cáncer de tiroides son la indicación más frecuente de tiroidectomía total (1). Por otra parte, el bocio es la principal indicación quirúrgica por patología benigna principalmente por síntomas compresivos o estéticos, otras veces por multinodularidad o tirotoxicosis (10).

En el seguimiento de los pacientes operados por cáncer de tiroides, es importante conocer el estatus del tumor una vez operado y determinar si el paciente es candidato a algún tipo de tratamiento ulterior que permita tener seguridad de no recurrencia o recidiva (1). Para esto se ha utilizado la ultrasonografía (US), niveles de tiroglobulina y el rastreo con yodo-131 (^{131}I) (2). Una vez hecha la evaluación postoperatoria del paciente y los resultados de patología, se determina qué posibilidad tiene el paciente de recaer por la enfermedad y se le clasifica como de alto, mediano o bajo riesgo. (1)

El ^{131}I como tratamiento posterior a la cirugía, se ha implementado desde 1946 para: 1) facilitar la detección de enfermedad recurrente, 2) mejorar el periodo libre de enfermedad mediante la destrucción de los focos de captación interpretados como

tejido tiroideo residual, dado que las células tiroideas son ávidas en yodo por su simportador Na/I, en pacientes con algún riesgo de recaída (1,2).

No obstante, hoy en día se debate si realmente se cumplen estos objetivos de prolongar el periodo libre de enfermedad y si reduce la recurrencia. Por ejemplo, en un estudio publicado en el 2013 y realizado en Corea del Sur (12), que evaluó en una cohorte de 704 pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides y que recibieron terapia adyuvante con radioyodo, encontró que estos pacientes no se beneficiaron de esta terapia complementaria, ya que no hubo diferencia en cuanto a recurrencia tumoral en este grupo de pacientes, comparado con el grupo que no recibió terapia con radioyodo ($p=0.17$) (12). Inclusive, en largas series de pacientes con tumores pT3N0 que recibieron el manejo quirúrgico adecuado y posteriormente manejados sin terapia ablativa con radioyodo han mostrado una tasa libre de recurrencia a 5 años mayor al 90%. (13).

Por otro lado, el ^{131}I presenta toxicidad en diferentes estructuras del organismo, así como la posibilidad de inducir segundos cánceres (14). Los principales efectos adversos conocidos son la disfunción de glándulas salivares en el 20-30% de los pacientes con sialoadenitis secundaria. Otros menos frecuentes, son la disminución transitoria de la fertilidad, ojo seco, leucopenia y trombocitopenia (15). De acuerdo con la US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database, la incidencia de segundos cánceres por exposición al radioyodo es de 4.6 por cada 10000 pacientes/año aún en pacientes con carcinoma de tiroides de bajo riesgo (15).

Dado que, una de las indicaciones del radioyodo en el tratamiento del cáncer de tiroides, es destruir el tejido tiroideo residual posterior al manejo quirúrgico, se realizó una búsqueda en la literatura evaluando ¿cuál es la frecuencia de tejido tiroideo microscópico residual posterior a una tiroidectomía total?

Los primeros estudios fueron realizados por Reinhardt en 1945 en modelos de ratas tiroidectomizadas a quienes evaluó la presencia de tejido tiroideo residual mediante la

toma de radiografías con I-131 evidenciando la presencia de restos tiroideos por este método en 7 de 12 ratas (3). Posteriormente, con el advenimiento de los escáneres de cuerpo completo con preablativos con radioyodo, diferentes estudios demostraron que en más del 90% de los casos, se evidenció tejido tiroideo residual (6,8). Esta afirmación, será desarrollada de manera más amplia en el capítulo 4: DISCUSIÓN, donde, luego de analizar los resultados de nuestro estudio, se contrastarán y retroalimentarán con los distintos puntos de vista que expresados en otras investigaciones a nivel internacional (Estado del Arte), frente al dilema sobre la frecuencia del tejido tiroideo residual, luego de una tiroidectomía total.

Asimismo, encontramos estudios relacionados con el tema tejido tiroideo residual posttiroidectomía total, realizados mediante el uso de la ultrasonografía de cuello, evidenciando la presencia de tejido tiroideo residual en un 33%, de estos, el 12% presentaban restos tiroideos menor a 1 cm (tiroidectomías casi totales) y 22% restos tiroideos mayor o igual a 1 cm (tiroidectomías subtotaes) (7).

En relación con este último, se han diseñado otros estudios que han evaluado el rendimiento de la toma de biopsias con aguja fina (ACAF) y aguja gruesa (TRUCUT) a lesiones sospechosas ecográficamente de malignidad, a nivel del lecho tiroideo, en pacientes tiroidectomizados por cáncer. Dentro de estos, recientemente se publicó un artículo que reporto una sensibilidad del 98% y especificidad del 100% para la detección de tejido maligno en pacientes tiroidectomizados, mediante la toma de biopsias con aguja TRUCUT (16). Sin embargo, estos estudios, son realizados cuando las lesiones son ecográficamente visibles, semanas posteriores al manejo quirúrgico primario.

En este contexto, se ideó un método que permitiera detectar en forma temprana la presencia de tejido tiroideo microscópico residual benigno o maligno en pacientes tiroidectomizados, sin tener que recurrir a imágenes diagnósticas y sin generar morbilidad al paciente. Por lo cual, en una serie de pacientes, a quienes posterior a haber realizado la tiroidectomía total, con o sin vaciamiento central, se realizaron biopsias aleatorias del lecho tiroideo, (VER ILUSTRACIÓN 1), posteriormente, se realizó tracción del tejido residual a nivel de la fascia pretraqueal y resección de este para posterior análisis histopatológico de las muestras obtenidas.

Ilustración 1 Lecho Tiroideo¹

De acuerdo con los resultados del informe histopatológico, se registró si había presencia o no de tejido tiroideo microscópico residual en las muestras obtenidas, su frecuencia de presentación, histología y se analizaron los resultados junto con las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes de la muestra.

Por tanto, La importancia de este estudio radica en poder determinar con qué frecuencia hay tejido tiroideo residual, posterior a una tiroidectomía total, ya sea por patología benigna o maligna, mediante la toma de biopsias a nivel del lecho tiroideo realizadas en el mismo acto quirúrgico.

¹ Fotografía que evidencia el lecho tiroideo definido como el área (demarcada en línea punteada amarilla), donde yace la glándula tiroides teniendo como referentes anatómicos las arterias carótidas comunes como límites laterales, el músculo cricotiroideo como límite superior e inferior, y el sexto anillo traqueal. Fuente: Dr. Sergio Zuñiga.

2. Planteamiento del problema

La incidencia de nódulos tiroideos se estima entre el 4 a 7% de la población general (17). En el caso del cáncer de tiroides, el incremento del diagnóstico del carcinoma papilar a nivel mundial lo ha colocado en el 9° lugar entre los diferentes tipos de cáncer, con una incidencia de 6.7/100.000 habitantes (18). En Colombia se presentaron 5114 casos nuevos en el 2018, con una incidencia de 14.5/100.00 en mujeres y el 3.1/100.000 en hombres, ocupando el 7 lugar de todos los cánceres nuevos durante el mismo periodo. (19).

El ^{131}I , como parte del tratamiento del cáncer de tiroides, fue usado por primera vez en 1935 como diagnóstico en el Instituto tecnológico de Massachusetts, Estados Unidos en cooperación con la Unidad de Tiroides del Massachusetts General Hospital y en 1946 como tratamiento para enfermedades benignas y/o malignas del tiroides. (20).

Sin embargo, el tratamiento con El ^{131}I no es inocuo: se ha demostrado la captación fisiológica en glándulas salivares, estómago, intestinos, orofaringe, tejido mamario, tracto y vejiga urinarios, captación difusa en hígado, exponiendo estos órganos a daño celular y tisular, además de la probabilidad de inducir segundos cánceres. (14, 21, 22, 23).

Un estudio de cohorte multicéntrico con una muestra de 6841 pacientes (de los cuales el 62% requirió tratamiento con radiyodo), mostró que el riesgo de desarrollar segundos

tumores primarios asociados al tratamiento con radioyodo fue del 30%; evidenciando una relación con la dosis acumulada y el desarrollo de tumores sólidos (14).

En una revisión sistemática con metanálisis realizada por Swaka y cols. en el 2009, que buscó cual era el riesgo de desarrollo de segundos cánceres en pacientes con CDT, que recibieron manejo con radioyodo, evidenció que el riesgo relativo (RR) para este desenlace aumentó a 1.19 (intervalo de confianza (IC) 95% 1.04, 1.36, $p=0.010$). Así como también incrementaba el riesgo de leucemia con un RR de 2.5 (IC 95% 1.13, 5.53, $p = 0.024$), en comparación con los pacientes con CDT no tratados con radioyodo (24).

Por lo anterior, actualmente se busca racionalizar y discriminar adecuadamente a los pacientes que serán llevados a terapia ablativa con ^{131}I (14). Por ejemplo, los tumores que son clasificados como microcarcinomas o pT1aN0, se consideran de bajo riesgo de recaída o persistencia y no se benefician de terapia adyuvante con radioyodo (1,12). Así como los tumores sin compromiso ganglionar regional o con menos de 5 micrometástasis ($<0.2\text{cm}$) (1).

Dado que uno de los principios del tratamiento con radioyodo es destruir la enfermedad microscópica residual, el poder determinar la frecuencia de tejido tiroideo residual ha sido una de las preguntas más cuestionadas en el manejo del paciente con CDT. Como veremos más adelante, en el capítulo 4, se han realizado diferentes estudios que documentan la presencia de tejido tiroideo residual mediante el uso de imágenes con ^{131}I , ecografía, biopsias con aguja fina y aguja gruesa guiadas por ecografía.

En este sentido, la pregunta problema de esta investigación, quiere aportar al conocimiento realizando biopsias del lecho tiroideo durante el mismo acto quirúrgico, para determinar con qué frecuencia y qué características evidencian los tejidos tiroideos residuales microscópicos, demostrado por histopatología. Esta tesis, busca contribuir con la tendencia mundial de racionalizar el número de pacientes llevados a terapia adyuvante con

radioyodo. Y también evaluar si este método sirve para la detección temprana de tejido tiroideo residual en pacientes tiroidectomizados por patología maligna y benigna.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

- Caracterizar, analizar y relacionar la existencia de tejido tiroideo microscópico residual, en pacientes llevados a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal, mediante biopsias tomadas a nivel del lecho tiroideo posterior a la remoción completa de la glándula tiroides, en el mismo acto quirúrgico; en pacientes de dos instituciones de reconocimiento nacional: el Instituto de Cancerología Las Américas auna de Medellín, entre octubre de 2006 y noviembre de 2018, y en el Hospital Universitario Nacional de Bogotá (HUN) entre febrero de 2017 y Julio de 2020.

3.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes llevados a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal en el Instituto de Cancerología Las Américas auna de Medellín y en el HUN.
- Identificar la frecuencia de toma de biopsias del lecho tiroideo en el mismo acto quirúrgico en estos pacientes.
- Determinar la frecuencia de tejido tiroideo microscópico residual mediante este método.
- Identificar si hubo complicaciones relacionadas con la realización de las biopsias del lecho tiroideo
- Correlación con las variables demográficas y clínicas.
- Establecer si existe relación con las características histopatológicas reportadas.
- Relacionar la presencia de tejido tiroideo residual con la clasificación TNM.

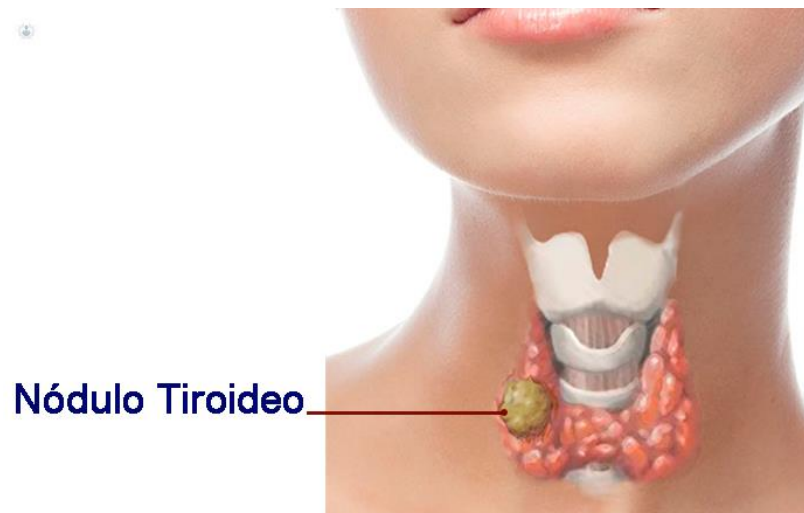
- Realizar un análisis bivariado entre las variables sociodemográficas y la variable a estudio (presencia de tejido tiroideo residual en biopsias del lecho tiroideo).

4. Capítulo 1: MARCO TEÓRICO

4.1 Nódulo tiroideo

Los nódulos tiroideos son bastante frecuentes en nuestra población a nivel mundial llegando a presentarse de forma incidental hasta en el 50% (25). Estos nódulos corresponden a un cúmulo de células en la glándula tiroides (2) (VER ILUSTRACION 2).

Ilustración 2 Nódulo tiroideo²



Representación del nódulo tiroideo en el polo superior del lóbulo tiroideo derecho. ²

Consultada en: <https://www.topdoctors.com.co/diccionario-medico/nodulos-tiroideos> el 20/01/2023

Los nódulos tiroideos palpables ocurren en el 4 a 7% de la población general, de estos solo el 5 al 10% corresponden a cáncer de tiroides (26). Anteriormente se detectaban nódulos tiroideos tumorales cuando estos medían por encima de 4 cm, pero con el advenimiento de las imágenes diagnósticas ha habido un incremento en la detección de nódulos tiroideos menores de 2 cm; sin embargo, su detección temprana no ha demostrado mejoría en la supervivencia a largo plazo (27).

4.1.1 Estudio del paciente con nódulo tiroideo

Para el estudio del paciente con nódulo tiroideo, inicialmente, se debe contar con una historia clínica completa, indagar por antecedentes de radiación en el cuello en la infancia, o la existencia de cáncer de tiroides en la historia familiar (17). Adicionalmente, se deben evaluar síntomas que sugieran compresión de estructuras vecinas como disfagia, cambios en la voz, ronquera reciente, o dolor, los cuales son más frecuentes en pacientes con cáncer de tiroides (10).

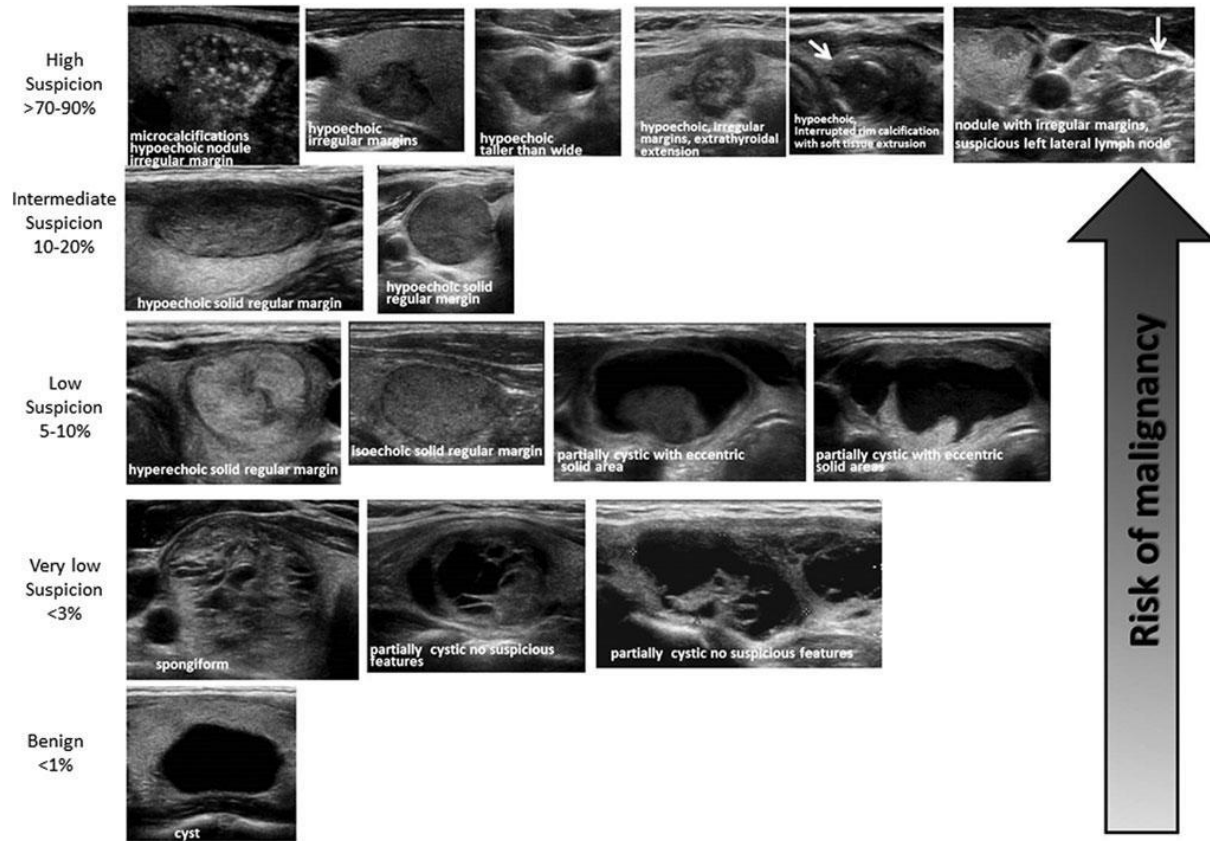
Adicionalmente, se deben considerar síndromes heredofamiliares ante la presencia de antecedentes de cáncer de tiroides y cáncer de colon en primera línea de consanguinidad (17). En el examen físico debemos ser minuciosos con la palpación del tiroides, describiendo las características del nódulo (firmeza, adherencia a planos profundos, movilidad), así como también, buscando palpar adenopatías en el compartimiento anterior y lateral; ganglios firmes o inmóviles son más probablemente malignos, sobre todo cuando son ipsilaterales con el nódulo tiroideo (10).

En pacientes a quien se les detecta nódulos tiroideos, se recomienda la medición de hormona estimulante del tiroides (TSH), si esta es baja o indetectable es sugestivo de nódulo hiperfuncionante, por lo cual se debe realizar un escaneo con tecnecio 99m o yodo 123 (^{123}I) (10). En caso de evidenciar nódulo hiperfuncionante, o caliente, se debe

confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo midiendo tiroxina (T4) libre y triyodotironina (T3) total (10).

A todos los pacientes con nódulo tiroideo se les debe realizar ultrasonido (US) para establecer el número, tamaño, características del o los nódulos tiroideos y evaluar la presencia de adenopatías (17). Las características ecográficas de un nódulo tiroideo con alta sospecha de malignidad son: forma irregular, bordes irregulares, microcalcificaciones, marcada hipoecogenicidad (1) VER ILUSTRACION 3. Esto ha llevado a desarrollarse la clasificación de EU-TIRADS (VER TABLA 1), que al igual que su homólogo en cáncer de mama busca detectar nódulos con alto riesgo de malignidad (28).

Otras modalidades de imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) no están justificadas a excepción de casos en los cuales se sospecha cáncer de tiroides localmente avanzado (17).

Ilustración 3 Características ecográficas de los nódulos tiroideos y riesgo de malignidad³

³ Imágenes ecográficas que evidencian las características ecográficas de los nódulos, aumentando su riesgo de malignidad con cada escalón. Fuente: tomado de Haugen y cols. (1)

Tabla 1: Clasificación EU- TIRADS

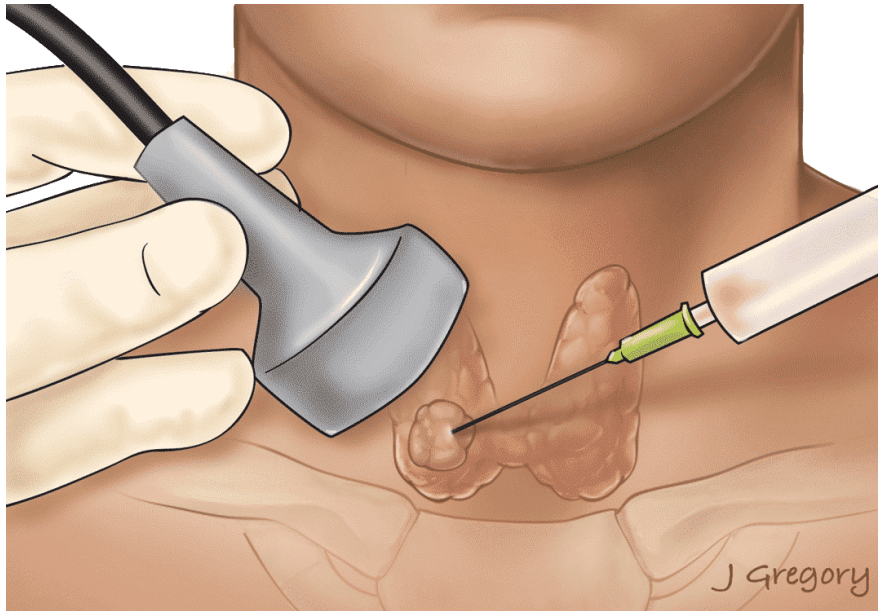
Categoría EU-TIRADS	Características ecográficas	% Riesgo de malignidad
1: Normal	No evidencia de nódulos	Sin riesgo
2: Benigno	Quiste puro Completamente espongiforme	0
3: Bajo riesgo	Ovoide, ligeramente hipoecoico/hiperecoico Sin características de alta sospecha	2-4
4: Riesgo intermedio	Ovoide, liso, moderadamente hipoecoico Sin características de alta sospecha	6-17%
5: Riesgo alto	Al menos una de las siguientes características de alta sospecha de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • Forma irregular • Márgenes irregulares • Microcalcificaciones • Hipoecogenicidad marcada (y solido) 	26-87%

Fuente: adaptado de Russ G y cols. (20)

La biopsia con aguja fina (BACAF) (VER ILUSTRACION 4) es la opción diagnóstica idónea para conocer la naturaleza del nódulo. El objetivo es obtener al menos 6 grupos de células foliculares, cada uno con 10 a 15 células, de por lo menos 2 aspirados del nódulo. (1). Las guías ATA del 2015 (1) recomiendan realizar la biopsia en nódulos mayores a 1 cm en su

diámetro mayor, que tengan características de alta o intermedia sospecha de malignidad, nódulos de >1.5 cm con baja sospecha de malignidad y todos los nódulos mayores de 2 cm (1). De igual forma, los nódulos linfáticos con características de malignidad deben ser aspirados (1).

Ilustración 4 Biopsia por aspiración con aguja fina⁴



La clasificación de Bethesda (VER TABLA 2) es la clasificación histológica más ampliamente usada en el mundo y con la cual se realiza el manejo del paciente con nódulo tiroideo (2).

⁴ Toma de biopsia de nódulo tiroideo en el lóbulo derecho del tiroides mediante a por aspiración con aguja fina guiado por ecografía.⁴ consultada en: <https://thancguide.org/es/cancer-basics/diagnosis/biopsy/thyroid/> el 31/01/2023

Tabla 2 Sistema Bethesda para el reporte citopatológico del nódulo tiroideo

Categoría Bethesda	Riesgo de malignidad (%)	Manejo usual
<i>I: No diagnóstico o muestra insatisfactoria</i>	1-4	Repetir BACAF
<i>II: Benigno</i>	0-3	Seguimiento clínico
<i>III: Atipia o lesión folicular de significancia indeterminada</i>	5-15	Marcadores moleculares* o lobectomía o seguimiento
<i>IV: Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular</i>	15-30	Marcadores moleculares o lobectomía o seguimiento
<i>V: Sospechoso de malignidad</i>	60-75	Lobectomía vs. Tiroidectomía total
<i>VI: Maligno</i>	97-99	Lobectomía vs. Tiroidectomía total

Adaptado y modificado de Cibas y cols. (29)

Las lesiones clasificadas como Bethesda categoría I, son no diagnósticas y se recomienda repetir el aspirado. Las lesiones categoría II son benignas y su manejo dependerá, si está asociado a bocio o síntomas compresivos (2). Las lesiones categoría III, evidencian atipia folicular con una probabilidad de malignidad del 5- 15%. Las lesiones categoría IV evidencian neoplasia de células foliculares con una probabilidad de malignidad del 15-30%. Las lesiones categoría III y IV, representan un reto terapéutico para el cirujano y su manejo lo trataremos más adelante. Las lesiones categoría V son sospechosas de malignidad y las lesiones categoría VI son lesiones malignas por lo cual su manejo es quirúrgico (3). De igual forma, las pruebas moleculares nos ayudan para evaluar el riesgo de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos Bethesda categoría III y IV. Estas consisten en 2 pruebas de diagnóstico molecular, una compuesta de un panel de perfil mutacional y la segunda corresponde a un panel de 167 oncogenes (22)

El panel de perfil mutacional tiene un alto valor predictivo positivo. Del otro lado, el panel de 167 oncogenes tiene un alto valor predictivo negativo, sin embargo, su positividad solo es predictivo del 50% de los cánceres de tiroides. A pesar de esto, su uso es controvertido en términos de costo - efectividad (30), más en Colombia, debido a la alta prevalencia de nódulos tiroideos y el alto costo y baja disponibilidad de estas pruebas moleculares. Por lo que, en nuestro medio, se opta en general por realizar seguimiento o llevar a cirugía (lobectomía o tiroidectomía total), a los pacientes con lesiones reportadas como Bethesda III o IV teniendo en cuenta las preferencias del paciente y sus antecedentes (historia familiar de cáncer de tiroides). Este tema se tratará a continuación.

4.1.2 Enfoque terapéutico del paciente con nódulo tiroideo

El manejo de los pacientes con nódulos tiroideos está basado en su clasificación citológica sin dejar a un lado el contexto clínico y ecográfico (10). Nódulos clasificados como Bethesda II (benignos) evaluados por patólogo experto, se les puede realizar seguimiento ecográfico en 1 o 2 años en ausencia de signos o síntomas compresivos (30). Nódulos clasificados como Bethesda III, se prefiere un seguimiento más corto entre 6 a 12 meses, en caso de evidencia de crecimiento del nódulo ($>50\%$ de cambio en el volumen o $\geq 20\%$ de aumento en al menos dos dimensiones del nódulo o un aumento de ≥ 2 mm), se recomienda repetir BACAF (30). En general, se recomienda realizar tiroidectomía total en casos de nódulos Bethesda III y IV con patrón molecular de alto riesgo (BRAF mutado), estudio citológico sospechoso de malignidad (Bethesda V) o confirmatorio (Bethesda VI), enfermedad nodular bilateral con al menos un nódulo con indicación quirúrgica o historia de radiación durante la infancia o adolescencia, o en paciente con historia familiar de cáncer de tiroides (30).

4.2 Cáncer de tiroides

4.2.1 Epidemiología

El cáncer de tiroides ha tenido un incremento del diagnóstico a nivel mundial colocándolo en el 9° lugar con una incidencia de 6.7/100000 habitantes. (18). En el 2015, se proyectaron más de 62000 casos nuevos y más de 1900 muertes asociadas en los Estados Unidos (31). En Colombia, en 2018, se presentaron 5114 casos nuevos, con una incidencia de 14.5/100000 en mujeres y el 3.1/100000 en hombres, ocupando el 7 lugar de todos los cánceres nuevos (19). Este aumento de casos puede atribuirse en gran parte al uso frecuente de las imágenes diagnósticas por otras causas (ecografía, tomografía, resonancia), en los cuales se evidencian nódulos tiroideos incidentales (25).

El cáncer de tiroides es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 3:1, su edad de presentación es entre los 45 y 55 años (2).

4.2.2 Clasificación

El cáncer de tiroides tiene 4 tipos histológicos principales (TABLA 3):

Tabla 3 Clasificación histológica del cáncer de tiroides (2)

Histología	Frecuencia	Descripción
Papilar	70-80%	El carcinoma papilar de tiroides es el más frecuente. Se encuentra estadísticamente entre el 70-80% de los casos. A su vez, es <i>el menos agresivo</i> , porque tiende a crecer y metastatizar de forma lenta. Está compuesto por elementos papilares y foliculares donde se asienta el adenocarcinoma.
Folicular	14%	El cáncer folicular de tiroides representa el 14% de los casos. Es más agresivo que el tipo papilar y está asociado a baja ingesta de

		yodo. Tiene una variante que es el carcinoma de célula de Hurthle (25).
Medular	3%	El carcinoma medular ocupa el tercer puesto. Se origina de las células productoras de calcitonina y representa el 3% de los casos. Está asociado al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (2).
Anaplásico	2%	El carcinoma anaplásico, representa el 2% de los cánceres de tiroides siendo el más agresivo y de peor pronóstico: hace metástasis a los ganglios vecinos y otros órganos en forma más rápida (26).
Linfoma	<5%	Raro, menos del 2% de los linfomas extra-ganglionares. Frecuente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (30).

El cáncer bien diferenciado de tiroides (CDT) agrupa el tipo papilar, folicular y la variante de células de Hurthle que representan el 95% de los casos (30). En cuanto a la estadificación del CDT, el 50% de los pacientes se presentarán con metástasis en ganglios cervicales, y de estos, solo el 50 % de los ganglios comprometidos son visualizados por ecografía previo a la cirugía (2). Los ganglios sospechosos de compromiso por malignidad deben ser confirmados previamente por biopsia con aguja fina (1).

4.2.3 Genética del cáncer

La mayoría de las vías que llevan al desarrollo del cáncer de tiroides, se encuentran involucradas con la familia de las MAP quinasas, una superfamilia de enzimas encargada de enviar señales de crecimiento celular desde la membrana celular al núcleo (30). Estas enzimas, al mutarse, derivan como consecuencia en oncogénesis, ya que se alteran los procesos de diferenciación, crecimiento, proliferación celular y angiogénesis (32).

La mutación más frecuente es la BRAF^{T1799A}, la cual produce la proteína quinasa mutada BRAF^{V600E}, mutación exclusiva del cáncer papilar y cáncer anaplásico de tiroides derivado del cáncer papilar (32). Otra fuente de mutaciones viene por la vía de los oncogenes RAS, mutaciones en estos oncogenes están involucrados en el desarrollo del cáncer folicular del

tiroides y la variante folicular del cáncer papilar de tiroides (22). Otras vías de generación del cáncer de tiroides involucran a mutaciones tipo translocación en el PPAR (33) y la familia RET, BRAF, NTRK, ALK, y THADA (30). (VER FIGURA 4). La mutación a nivel del oncogen RET en el cáncer medular de tiroides es la más frecuente y por tanto se cree que es la causa en la mayoría de los casos (VER FIGURA 4) (30).

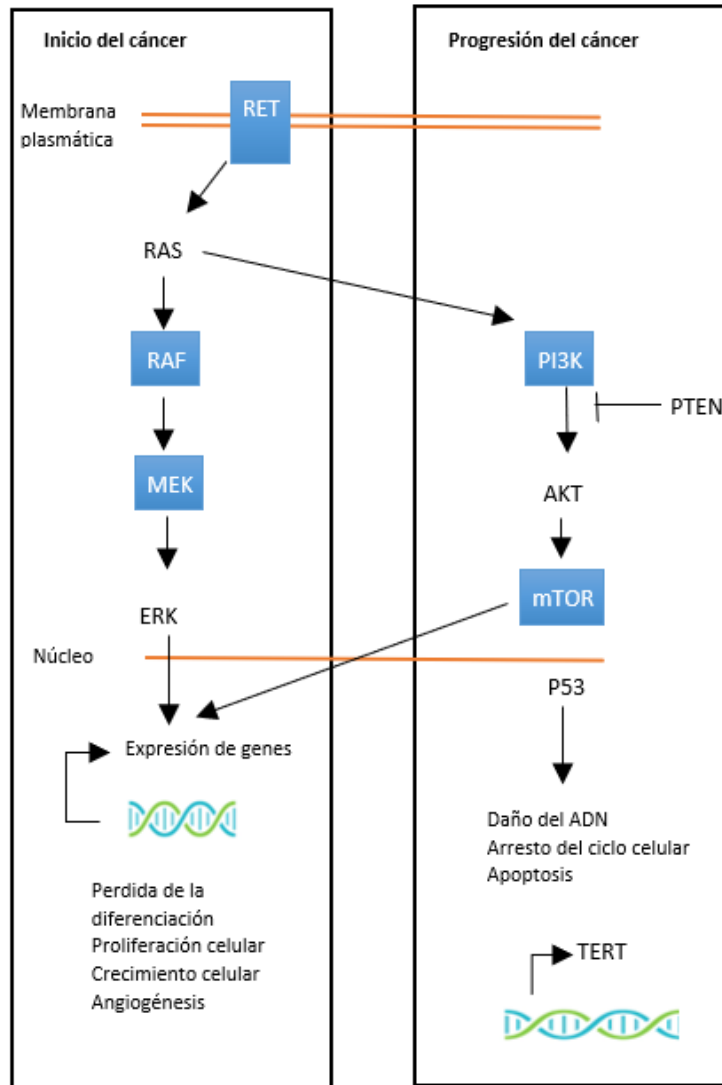
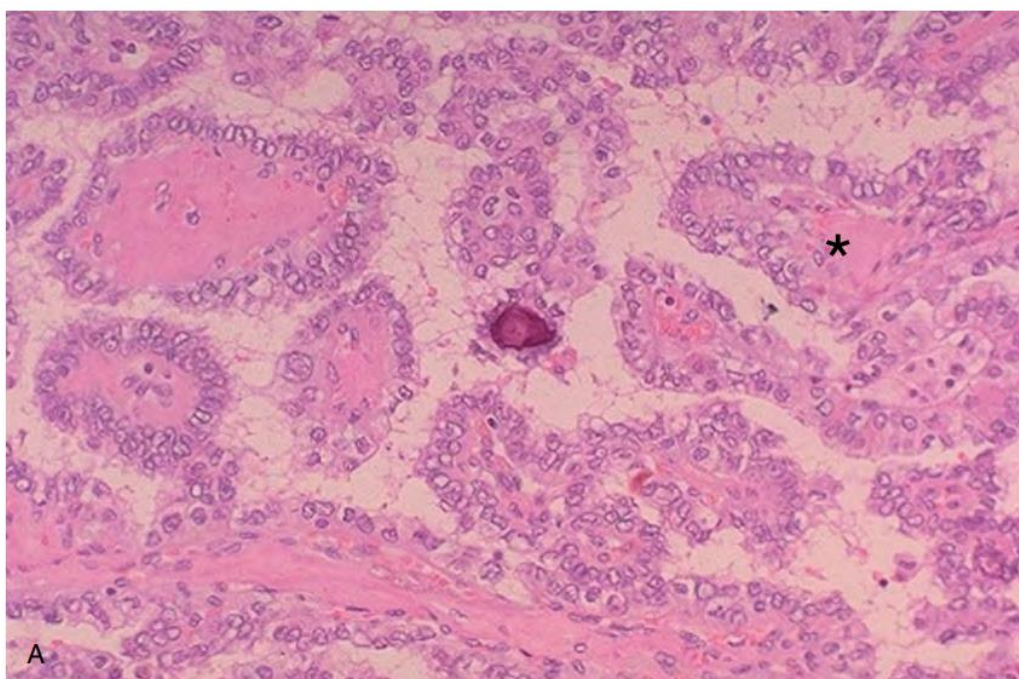
Figura 1: Vías de desarrollo del cáncer de tiroides⁵

Figura 1: La caja de la izquierda, ilustra el inicio del cáncer de tiroides. La proteína RET ubicada en la membrana plasmática (doble línea roja), al estar mutada desencadena una cascada que involucra las proteínas RAF, MEK, ERK y termina en alteraciones en la expresión génica en el núcleo celular (delimitado con línea roja) promoviendo la proliferación celular, angiogénesis y pérdida de la diferenciación celular. La caja de la derecha muestra las vías de progresión del cáncer avanzado de tiroides: vía PI3K-Mtor, p53 y mutación en el promotor de TERT. Fuente: Cabanillas ME y cols (30).

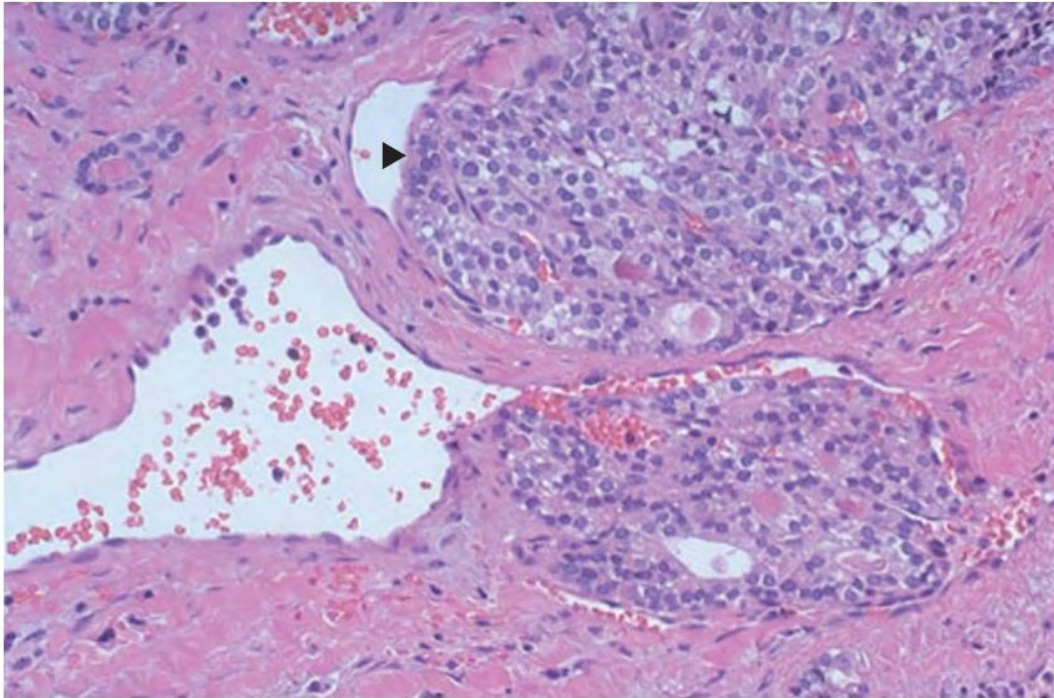
4.2.4 Manejo del cáncer diferenciado de tiroides

Como ya se mencionó previamente, el cáncer diferenciado del tiroides corresponde al 95% de los casos de cáncer de tiroides, dentro de este, agrupamos el tipo papilar, folicular y la variante de célula de Hurthle (30) ((VER FIGURA 5 y 6). El manejo del cáncer de tiroides es principalmente quirúrgico, siendo la tiroidectomía total o lobectomía, el tratamiento estándar.

Ilustración 5: Carcinoma papilar del Tiroides⁶



⁶ Corte histológico con coloración de hematoxilina eosina (HE) que evidencia compromiso por carcinoma papilar del tiroides. Se visualizan papilas con delgados ejes fibrovasculares (*) revestidos por células con núcleos de aspecto claro (vacíos) en la tinción de HE tras la fijación en formol. Tomado (34)

Ilustración 6: Compromiso por carcinoma folicular del tiroides⁷

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de la ATA 2015 (1), los tumores unilaterales menores de 4 cm sin compromiso extratiroideo y sin metástasis ganglionares identificadas pueden ser tratados con lobectomía del lado afectado, sin que esto afecte la supervivencia de los pacientes, con respecto a la tiroidectomía total (1). En casos de tumores pequeños sin evidencia de compromiso ganglionar, la lobectomía está justificada junto con la exploración del compartimento central y en caso de evidenciar invasión se debe convertir a tiroidectomía total (1).

En los casos llevados a lobectomía se puede identificar durante el seguimiento enfermedad en el lado contralateral y llevar a tiroidectomía residual sin poner esto en riesgo la supervivencia del paciente (2), sin embargo, esta recomendación está basada en largas series de casos y estudios de cohorte que deben ser corroboradas con ensayos clínicos. En casos de

⁷ Corte histológico con coloración de HE que evidencia compromiso por carcinoma folicular del tiroides. Se evidencian a menudo las células de las neoplasias tiroideas, sean benignas o malignas, no son muy pleomorfas o hiper cromáticas. (►) corresponde a invasión vascular. Tomado de (34).

microcarcinomas (tumores de menos de 1cm) sin evidencia de enfermedad nodal o antecedentes familiares de cáncer de tiroides, ensayos observacionales realizados en Japón indican la posibilidad de realizar seguimiento estricto difiriendo el manejo quirúrgico sin que esto impacte en la mortalidad (35).

Se recomienda el vaciamiento central (nivel VI) terapéutico en tumores con compromiso nodular clínico y vaciamiento central profiláctico en tumores T3, T4 o compromiso ganglionar lateral documentado clínicamente o por histología (1) (VER TABLA 3 y 4). En caso de evidenciar compromiso clínicamente por lo grupos ganglionares laterales se debe realizar el vaciamiento lateral modificado del lado involucrado (1).

Dado la alta probabilidad de multifocalidad (hasta del 43%), se debe velar por reseca todo el parénquima tiroideo visible con la finalidad de disminuir al mínimo la posibilidad de dejar enfermedad residual (36).

Las complicaciones más importantes y frecuentes de la tiroidectomía total son la hipocalcemia (20-30%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (5-11%) (31). El riesgo de hipocalcemia dependerá de la extensión de la disección, el drenaje venoso de las paratiroides y su posibilidad de identificación. Por otro lado, la lesión del nervio laríngeo recurrente es más frecuente en casos de reintervenciones, compromiso tumoral a estructuras adyacentes o enfermedad metastásica ganglionar que requiere de disección extensa (37).

El calcio y en lo posible niveles de parathormona se deben medir en el posoperatorio entre las 6 y 24 horas (30). En caso de estar disminuida la parathormona se considera dar calcitriol junto con la suplementación de calcio y vitamina D por 2 semanas (30).

No está claro si la monitorización del nervio laríngeo recurrente ayuda a prevenir la lesión de este, sin embargo, esto nos ayuda a documentar su integridad al final de la cirugía (37).

Tabla 4 Clasificación TNM* del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición

Tumor primario (T)	
Papilar, folicular, pobremente diferenciado, carcinoma de células de Hurthle y anaplásico	
Categoría T	Criterios T
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T1b	Tumor >1 cm y <2 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T2	Tumor ≥ 2 cm y ≤ 4 cm en su diámetro mayor limitado al tiroides
T3	Tumor >4 cm limitado al tiroides o invasión de los músculos pretiroideos
T3a	Tumor >4 cm limitado al tiroides
T3b	Invasión tumoral extratiroidea que se limita a los músculos pretiroideos
T4	invasión tumoral extratiroidea que se extiende más allá de los músculos pretiroideos
T4a	Invasión tumoral extratiroidea que se extiende a los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente a partir de un tumor de cualquier tamaño
T4b	Invasión tumoral extratiroidea que involucra la fascia prevertebral o envuelve los vasos carotídeos o mediastinales superiores a partir de un tumor de cualquier tamaño
Nota: todas las categorías se subdividen en (s): tumor solitario, (m): tumor multifocal siendo el tumor más grande quien determina la clasificación	
Ganglios regionales (N)	
Nx	No se puede establecer el compromiso ganglionar regional
N0	Sin evidencia de compromiso ganglionar locoregional

N0a	Uno o más ganglios benignos confirmados por citología o histología
N0b	No evidencia clínica ni radiológica de compromiso ganglionar regional
N1	Metástasis a ganglios regionales
N1a	Compromiso ganglionar cervical central unilateral, contralateral o bilateral (niveles VI y VII)
N1b	Compromiso ganglionar cervical lateral unilateral, contralateral o bilateral (niveles I a V) o ganglios retrofaríngeos
Metástasis (M)	
M0	No evidencia de metástasis a órganos distales
M1	Compromiso metastásico a distancia
T(tumor), N (ganglio en inglés), M (metástasis)	
Fuente: adaptado de UptoDate (38)	

Las complicaciones más importantes y frecuentes de la tiroidectomía total son la hipocalcemia (20-30%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (5-11%) (37). El riesgo de hipocalcemia dependerá de la extensión de la disección, el drenaje venoso de las paratiroides y su posibilidad de identificación. Por otro lado, la lesión del nervio laríngeo recurrente es más frecuente en casos de reintervenciones, compromiso tumoral a estructuras adyacentes o enfermedad metastásica ganglionar, que requiere de disección extensa (37).

El calcio, y en lo posible niveles de parathormona, se deben medir en el posoperatorio entre las 6 y 24 horas (30). En caso de estar disminuida la parathormona, se considera dar calcitriol junto con la suplementación de calcio y vitamina D por 2 semanas (30). No está claro si la monitorización del nervio laríngeo recurrente ayuda a prevenir la lesión de este, sin embargo, esto nos ayuda a documentar su integridad al final de la cirugía (37).

Tabla 5: Estadios pronóstico de acuerdo con el TNM del cáncer diferenciado de tiroides según la AJCC UICC octava edición⁸

Edad	T	N	M	Estadio
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M0	I
< 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	II
≥ 55 años	T1	N0/Nx	M0	I
≥ 55 años	T1	N1	M0	II
≥ 55 años	T2	N0/Nx	M0	I
≥ 55 años	T2	N1	M0	II
≥ 55 años	T3a/T3b	Cualquier N	M0	II
≥ 55 años	T4a	Cualquier N	M0	III
≥ 55 años	T4b	Cualquier N	M0	IVa
≥ 55 años	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVb

*TNM: T(tumor), N (ganglio en inglés), M (metástasis)

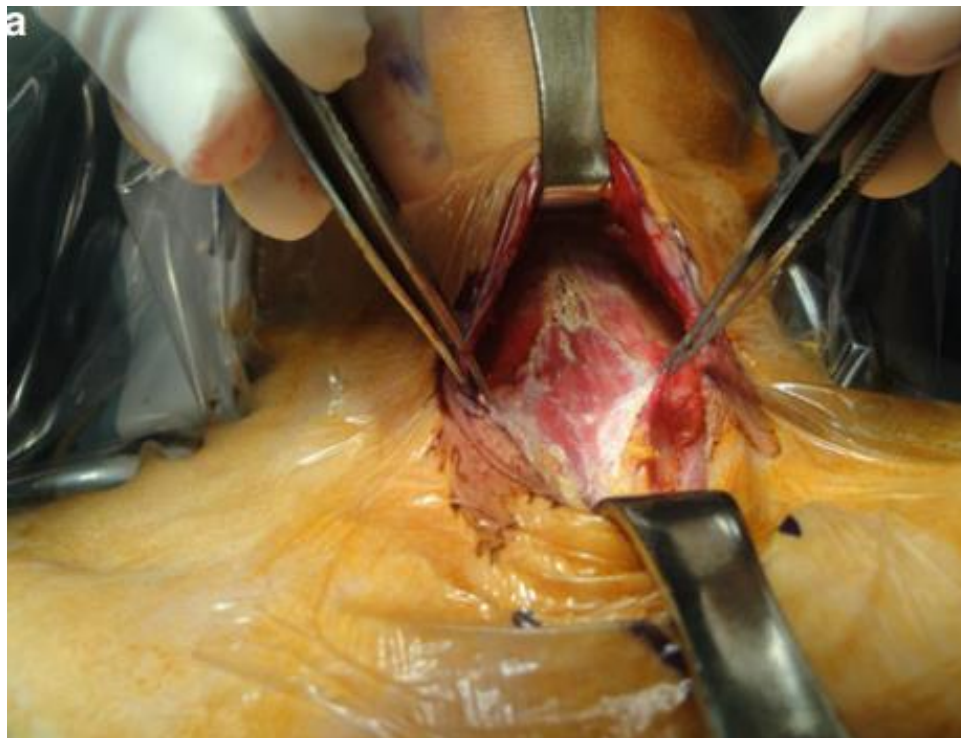
4.2.5 Técnica quirúrgica tiroidectomía-lobectomía

Para realizar adecuadamente la lobectomía tiroidea o tiroidectomía total, se debe posicionar al paciente en decúbito supino elevando la espalda con un rollo permitiendo caer los hombros hacia atrás, con los brazos estirados a los lados. El cuello se hiperextiende, con la precaución de sostener la cabeza mediante una almohada o “roscón”, la mesa quirúrgica se posiciona en un leve Trendelenburg inverso (11). A continuación, se realiza una incisión transversa tipo Kocher, se disecciona el tejido celular subcutáneo y se tallan los colgajos subplatismales, el superior hasta el cartílago tiroideo y el inferior hasta la horquilla esternal, se disecciona la fascia superficial y se inciden los músculos pretiroideos en

⁸ Fuente: adaptado de UptoDate (36)

forma longitudinal para posterior disección y retracción de la fascia media de la capsula del tiroides en dirección cefálica, caudal y lateral (11) VER ILUSTRACIÓN 7

Ilustración 7: Disección de los músculos pretiroideos⁹



Hoy en día, es común el uso de dispositivos de energía avanzada que permiten tanto una disección como ligadura de los pequeños vasos, como el bisturí armónico (HARMONIC FOCUS®) o la energía bipolar avanzada (LigaSure™ exact) (37).

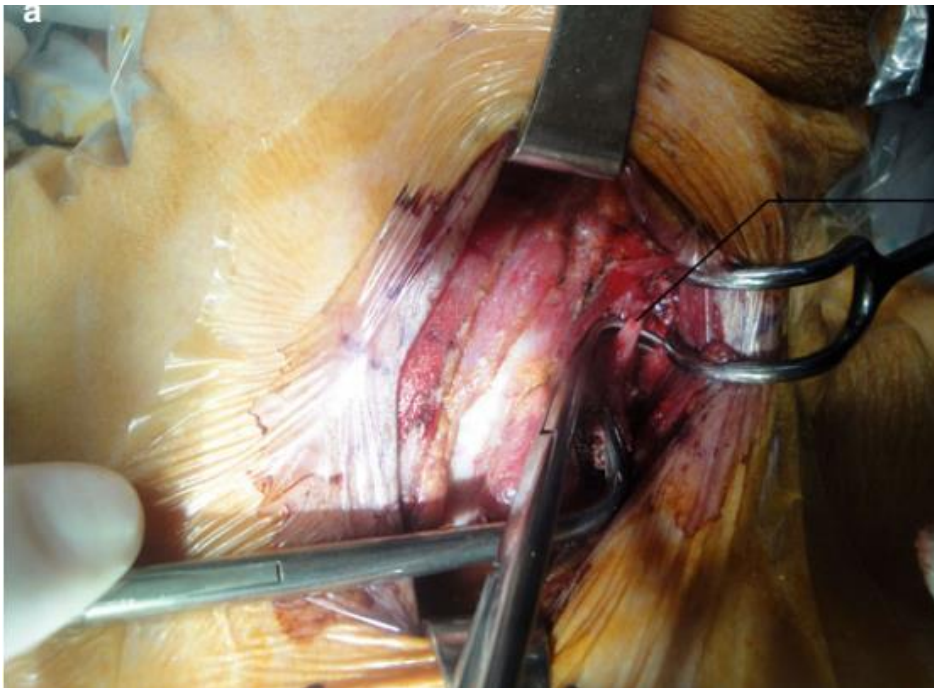
Se procede a realizar la disección extracapsular separando la fascia visceral de la capsula propia del tiroides, posteriormente se dividen y ligan los vasos tiroideos sobre la capsula

⁹ Imagen que evidencia la disección de los músculos pretiroideos posterior a la realización de los colgajos subplatismales superior e inferior. Tomado de Gemenjaeger E. Atlas of thyroid surgery: Principles, practice and clinical cases (11).

propia hasta el lado posterior en relación con el tubérculo de Zuckerkandl y se preservan las paratiroides preservando sus vasos nutricios (11).

Posteriormente, con el polo tiroideo superior traccionado lateral y hacia abajo se abre el espacio cricotiroideo cerca del tiroides, se disecan, cortan y ligan las ramas de los vasos tiroideos superiores en la superficie del tiroides y se preservan las paratiroides superiores (11) VER ILUSTRACIÓN 8.

Ilustración 8: Disección del pedículo¹⁰

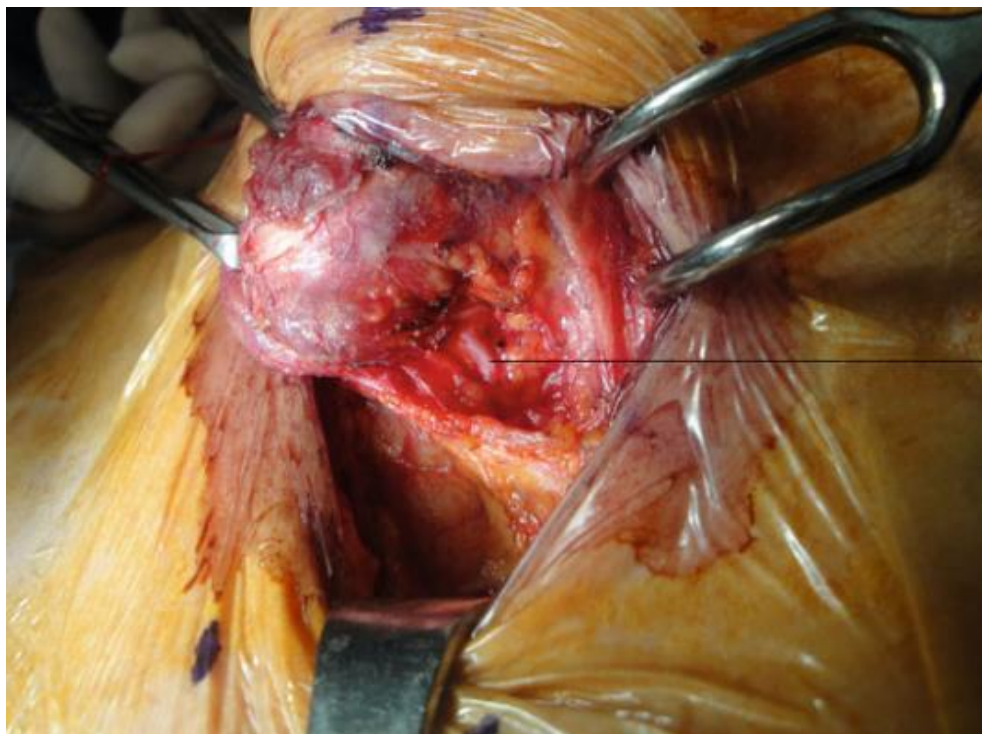


En este punto se disecciona el nervio laríngeo recurrente en forma anterógrada o retrograda y se visualiza durante el resto de la lobectomía (11) VER ILUSTRACIÓN 9.

Ilustración 9 Nervio laríngeo recurrente¹¹

¹⁰ Fotografía que evidencia la disección de pedículo superior del lóbulo tiroideo. Tomado de Genssenjaeger E. Atlas of thyroid surgery: Principles, practice and clinical cases (11).

¹¹ Fotografía que evidencia Nervio laríngeo recurrente durante una lobectomía del tiroides. Tomado de Genssenjaeger E. Atlas of thyroid surgery: Principles, practice and clinical cases (11).



Finalmente, se procede a la disección del hilio tiroideo, se diseña el tubérculo posterior del tiroides, preservando el nervio laríngeo superior, se realiza disección del ligamento suspensorio o de Berry (esta disección es bastante importante ya que pueden quedar remanentes de tejido tiroideo al momento de realizar la disección del tubérculo de Zuckerkandl) y se completa la lobectomía reseccionando el lóbulo de la tráquea (11). Se procede a disecar los ganglios del compartimiento central hasta la horquilla esternal en caso de tener esta indicación y se realiza el mismo procedimiento del lado contralateral en casos de tiroidectomía total.

Los pacientes llevados a lobectomía se dan de alta el mismo día del procedimiento, en el control posoperatorio se revisa la patología del espécimen quirúrgico y se revisan los niveles de calcio y TSH para evaluar si se requiere de suplencia hormonal (38).

Los pacientes llevados a tiroidectomía total, se hospitalizan en general 24 horas dado el riesgo de hipocalcemia sintomática, se inicia suplencia hormonal con levotiroxina para

suplir las necesidades hormonales e impedir recrecimiento del tumor a una dosis de 1.6 a 2 mcg/K/d desde el posoperatorio (38). Se inicia reposición de calcio oral (carbonato de calcio y calcitriol) y se da de alta una vez se obtenga niveles de calcio seguros (8 a 10 mg/dL). (38)

4.2.6 Yodoterapia

El ^{131}I es usado como terapia adyuvante en combinación con la cirugía desde 1946, para reseca completamente el tejido tiroideo y eliminar el posible tejido maligno o benigno residual posoperatorio (2). El ^{131}I actúa entrando en la célula folicular del tiroides a través del simportador de Na/I, emitiendo rayos Beta de longitud de onda corta causando la muerte celular (30). Su utilidad fue demostrada con los estudios de Mazzaferri y Jhiang en 1994, donde se estudiaron 1500 pacientes seguidos por más de 40 años, evidenciando que los pacientes tratados con ^{131}I presentaron menor mortalidad y recidiva (39).

El ^{131}I presenta toxicidad en diferentes estructuras del organismo, así como la posibilidad de inducir segundos cánceres (14). De acuerdo con la base de datos US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), la incidencia de segundos cánceres por exposición al radioyodo es de 4.6 por cada 10000 pacientes/año aún en pacientes con carcinoma de tiroides de bajo riesgo (15)

En las guías de la ATA 2015 (1), se recomienda el tratamiento con ^{131}I en pacientes con metástasis conocidas, extensión extratiroidea, tamaño del tumor mayor a 4 cm, o tumores más pequeños; pero con características histológicas de alto riesgo: como invasión vascular e histologías agresivas. No se recomienda en tumores menores de 1 cm, sin características de alto riesgo (1).

Para considerar el tratamiento con ^{131}I se debe evaluar en primer lugar, si el paciente es operable, ya que la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera línea (2). En segundo lugar, se evalúa la avidéz del yodo por los tejidos, por lo cual se usa el escáner de cuerpo

completo con ^{131}I a dosis diagnósticas, para confirmar la presencia de remanentes tiroideos (15).

Hoy en día, es poco solicitado el escaneo pretratamiento con radioyodo, dado que se asume que la gran mayoría de pacientes tendrán remanentes tiroideos (38). Por ende, los pacientes reciben dosis terapéuticas de ^{131}I y posteriormente, se realiza un escaneo postablatoivo, para evaluar la respuesta al tratamiento y guiar la terapia ulterior (38).

Lo anterior, como se mencionó previamente en la introducción, justificado en los estudios preablatoivos con ^{131}I que documentan la captación de ^{131}I en más del 90% de los pacientes (3-8). Por lo que, desde la presentación de estos resultados, se ha considerado que no se justifica la realización de estudios preablatoivos con ^{131}I , en pacientes con CDT que se benefician de yodoterapia, ya que en su mayoría van a demostrar presencia de residuos tiroideos por este método (34). Cabe entonces preguntar *¿qué pasa con los pacientes que no presentan residuos de tejido tiroideo luego de la cirugía, y sin embargo reciben tratamiento con radioyodo?*

Independientemente de la presencia o no de los tejidos tiroideos residuales, los efectos secundarios asociados a la yodoterapia descritos son: la disfunción de glándulas salivares (40%), ojo seco (25%), reducción transitoria de la fertilidad (20%), leucopenia transitoria y trombocitopenia (15). Las contraindicaciones absolutas para la administración del ^{131}I son el embarazo y la lactancia materna. (15).

La imagen 3, ilustra a partir de una endoscopia, el resultado adverso de la yodoterapia en las glándulas salivares generando sialoadenitis. En esta imagen al realizar masaje externo de la glándula parótida izquierda, se observa escaso drenaje de saliva y presencia de secreciones purulentas por el conducto de Stenon. tomado de Geres y cols. (21)

Ilustración 10 Endoscopia efectos adversos yodoterapia¹²

Los pacientes que van a terapia adyuvante con ^{131}I deben llevar una dieta baja en yodo por 4 a 6 semanas, suspender medicamentos que aportan yodo como la amiodarona o los contrastes yodados (15). Al igual que se suspende la levotiroxina con el fin de tener concentraciones en sangre por encima de 30 mU/L, para incrementar el número de simportadores Na/I (15).

Otro medicamento usado en cambio de la levotiroxina, es la TSH recombinante (rhTSH). Este medicamento, puede ser usado en cambio de la deprivación de tiroxina, sin aumentar los niveles de TSH en sangre, lográndose llevar a terapia con ^{131}I sin producir los efectos adversos del hipotiroidismo iatrogénico, al cual debe someterse el paciente (30).

Cuando el paciente presenta los niveles adecuados de TSH (>30 mU/L), recibe el ^{131}I en una capsula. Posteriormente, se realiza un escáner completo para evaluar la absorción correcta del radiofármaco y otro a los 6 y 12 meses (30). En este punto, se miden los

¹² Sialoadenitis: Imagen endoscópica. Tomado de (21)

niveles de tiroglobulina (Tg) y se hace un seguimiento estructural con ecografía. Una adecuada respuesta al tratamiento se considera cuando se evidencia $<0.1\%$ de ^{131}I en el lecho tiroideo, Tg baja y ecografía con evidencia de lecho tiroideo vacío sin masas o adenopatías (38).

4.2.7 Inhibidores de tirosinquinasa

Los inhibidores de tirosinquinasa, son medicamentos usados en casos de tumores recurrentes no yodocaptantes (30). Las tirosinquinasa son enzimas muy importantes en el metabolismo celular, que median la comunicación intra e intercelular mediante la fosforilación de proteínas (40). El principio de estos medicamentos se encuentra en la cascada de las tirosinquinasa, por medio de los genes RET/ RAF o RAS, que activan el factor de crecimiento epidérmico activado o VEGF y su receptor (40). Como la mayoría de los tumores, expresan la mutación de ganancia y de función en el oncogen BRAF, que aumenta la expresión del VEGF haciéndolo un objetivo de tratamiento importante (40).

Dentro de estos medicamentos tenemos: el “vandenatib” y el “cabozantinib” usados en cáncer medular de tiroides irresecable o metastásico (2). Y también el “sorafenib”, que fue aprobado en el 2013 por la FDA indicado en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodoresistente, progresivo, recurrente o metastásico (30). Este medicamento, es un inhibidor multiquinasa actuando sobre RET, BRAF mutado, receptor 2 y 3 del VEGF (30). De acuerdo con el estudio DECISION, un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), doble ciego, multicéntrico realizado por Brose y cols., y publicado en el 2014 (41), evidencio que a los pacientes que se les administro sorafenib presentaron un aumento en el promedio de supervivencia libre de progresión de enfermedad (10,8 meses vs. 5.8 meses), frente a placebo. Los principales efectos adversos asociados con el fármaco fueron la reacción cutánea mano pie, alopecia, diarrea, rash y prolongación del QT (41).

Finalmente, el papel de la radioterapia está reservado como manejo paliativo para pacientes con cáncer de tiroides inoperable y se reserva para mayores de 45 años con enfermedad extratiroidea y alto riesgo de enfermedad residual posterior a cirugía o en tumores yodoresistentes (2).

4.2.8 Seguimiento del paciente con CDT

Se recomienda posterior al manejo quirúrgico, con o sin yodoterapia, mantener suprimida la TSH (1). Esto debido a que los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, expresan receptores sensibles a TSH (30). Estas células, responden de manera teórica, incrementando el simportador de Na/I, promoviendo el crecimiento celular y la recaída tumoral (30). Esto se puede lograr usando dosis suprafisiológicas de levotiroxina y buscando una meta de TSH < 0.1 mU/mL o 0.5 mU/mL en pacientes con tumores de bajo riesgo de recaída (2). Se recomienda realizar seguimiento con Tg y anticuerpos tiroglobulinicos cada 6 a 12 meses. La búsqueda de anticuerpos tiroglobulinicos, se basa en que el 25% de los pacientes con cáncer de tiroides producen estos anticuerpos falseando una tiroglobulina baja (38).

De igual forma, como tratamiento posterior, se debe realizar seguimiento ecográfico en pacientes llevados a hemitiroidectomía y tiroidectomía total, sin tratamiento adyuvante con ¹³¹I, para evaluar crecimiento de tejido tumoral (2).

4.2.9 Riesgo de recaída

Las guías de la ATA en el 2009 y posteriormente en el 2015 (1) clasifican los pacientes posteriores al tratamiento primario según su riesgo de recurrencia en alto, mediano y bajo riesgo. En los tumores de *bajo riesgo* de recurrencia (<5%), se encuentran: Carcinoma papilar sin evidencia de metástasis locales o a distancia, tumor macroscópico resecado en

su totalidad, no invasión locoregional, no histología agresiva, clínicamente cN0 o ≤ 5 micrometástasis (<0.2 cm), carcinoma intratiroideo o microcarcinoma papilar variante folicular (1, 38).

Los tumores con *riesgo intermedio* tienen una probabilidad entre el 5 y el 20%, dentro de estos tenemos: tumores papilares con mínima extensión extratiroidea, histología agresiva (carcinoma de células altas, variante hobnail y carcinoma de células columnares), invasión vascular, clínicamente N1 o más de 5 metástasis ganglionares (<3 cm en su diámetro mayor), tumor intratiroideo 1-4 cm con BRAF mutado, microcarcinoma con BRAF mutado con extensión extratiroidea y multifocal (1, 38).

Pacientes con *alto riesgo* de recurrencia (mayor al 20%) se encuentran tumores papilares con extensión extratiroidea T4, metástasis a distancia, metástasis ganglionares de 3 o más cm. Tumores foliculares con más de 4 focos de invasión vascular. Los pacientes de bajo riesgo no se benefician de yodoterapia (1,38).

En resumen, se tienen las siguientes recomendaciones (1, 30, 38):

- Bajo riesgo: no se benefician de yodoterapia, mantener TSH suprimida 0.5-2 mU/mL, realizar controles con tiroglobulina, anticuerpos tiroglobulinicos (TgAb) y ecografía de cuello cada 6 a 12 meses
- Riesgo intermedio: se sugiere la ablación posoperatoria con yodo radiactivo en pacientes seleccionados dentro de estos, aquellos pacientes con metástasis de ganglios linfáticos clínicamente significativas fuera del lecho tiroideo; invasión vascular; o subtipos histológicos más agresivos como histologías de células altas, células columnares, insulares o pobremente diferenciadas.
- Riesgo alto: se recomienda la ablación posoperatoria con ¹³¹I.

En este punto, es relevante anotar que nuestra investigación podría ayudar en caso tal que, al evidenciar alta o baja presencia de tejido tiroideo residual, mediante biopsias realizadas en el mismo acto quirúrgico, podría ser tenido en cuenta como criterio de riesgo intermedio/alto, y por tanto recomendarse para el uso o no uso, de la terapia adyuvante con radioyodo, en pacientes con CDT.

Adicionalmente, en cada consulta, se debe evaluar el estado del paciente según el perfil bioquímico y estructural (tiroglobulina, anticuerpos tiroglobulínicos, TSH y ecografía). Para lo cual, se usan varios términos (38). Por ejemplo: Se logra un estado *libre de enfermedad* cuando no hay evidencia clínica de tumor o por imágenes (escáner de cuerpo completo negativo) y presenta tiroglobulina sérica estimulada indetectable en ausencia de TgAb (2). A estos pacientes se les puede hacer un seguimiento anual con niveles de Tg y suplencia tiroidea (38). Si el paciente tenía enfermedad de alto riesgo, la TSH debe ser suprimida a 0.1 a 0.5 mU/L durante 5 a 10 años (2).

Durante el seguimiento también se debe establecer en cada consulta el riesgo de recurrencia (38). Se considera una *respuesta excelente* con una probabilidad de recaída del 1 a 4% cuando no hay evidencia imagenológica de enfermedad y la concentración de Tg es menor a 0.2 ng/mL sin Tg estimulada o menor a 1-2 ng/mL con Tg estimulada en ausencia de TgAb detectables (2). Se denomina *respuesta bioquímica incompleta* cuando no hay evidencia de recaída estructural y la Tg se encuentra elevada > 5 ng/mL o mayor a 10 ng/mL con Tg estimulada o se documenta incremento en los TgAb (38).

Se denomina *respuesta estructural incompleta* (probabilidad del 50 al 85% de recurrencia) cuando hay evidencia imagenológica estructural de imágenes que sugieren recaída tumoral (38).

Finalmente, se denomina *respuesta indeterminada* (riesgo de recaída del 15-20%) ante la presencia de cambios inespecíficos en las imágenes, Tg sérica 0.2–1 ng/mL o 1–10 ng/mL con Tg estimulada, o TgAb estables o en descenso (38).

El manejo subsiguiente estará dado según el riesgo calculado de recaída en cada consulta y según la terapia extensión de la terapia inicial realizada en el paciente (38).

5. Capítulo 2: METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo descriptivo multicéntrico, tipo serie de casos, de pacientes llevados a tiroidectomía total, con o sin disección ganglionar central mediastinal, en el Instituto de Cancerología Las Américas auna de Medellín, (entre octubre de 2006 y noviembre de 2018) y en el Hospital Universitario Nacional de Bogotá (entre febrero de 2017 y Julio de 2020).

5.2 Población

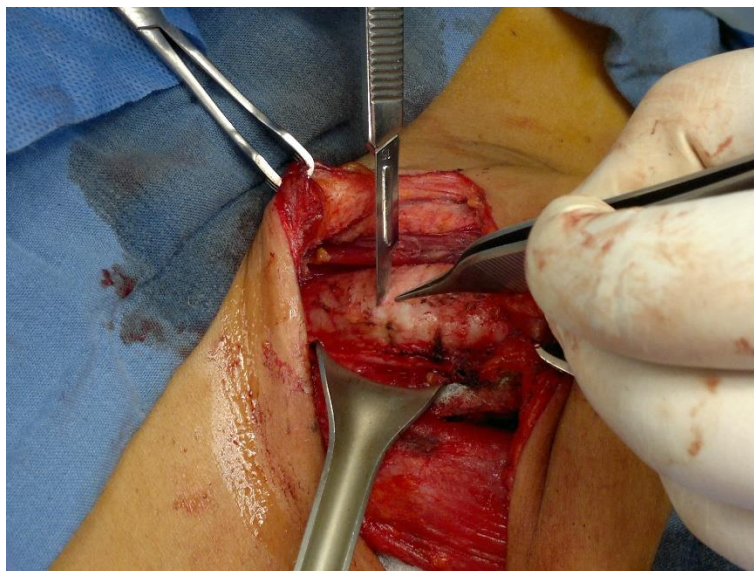
5.2.1 Criterios de Inclusión

- a. Pacientes mayores de edad, de cualquier sexo, operados de tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal por patología benigna o maligna, por el servicio de cabeza y cuello.

- b. Pacientes a quienes se les realizó tiroidectomía total y se les tomó biopsia del lecho tiroideo durante el acto quirúrgico mediante la técnica descrita en la FIGURA 3, y tienen reporte histopatológico.

El estudio histológico evaluará si las muestras obtenidas presentan células provenientes del tiroides o de los tejidos circundantes; en caso de reportar células del tiroides se tomará como positiva para tejido tiroideo microscópico residual y en caso contrario como negativa para tejido tiroideo microscópico residual; posteriormente se indicará si el tejido obtenido tiene características benignas o malignas (cáncer).

Ilustración 11: Técnica toma de biopsias del lecho tiroideo¹³



¹³ Las biopsias fueron realizadas por los investigadores posterior a realizar una tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal por patología benigna o maligna. Mediante tracción sobre el tejido fascial residual a nivel de la fascia pretraqueal. La imagen describe un rasurado con bisturí frío de este tejido en sentido caudal a cefálico, posteriormente es fijado en formol y enviado al laboratorio de patología.

Fuente: Dr. Sergio Zuñiga

5.2.2 Criterios de Exclusión

Pacientes con información insuficiente en historia clínica, tiroidectomías no totales y pacientes con enfermedad macroscópica irresecable.

5.2.3 Tamaño de la muestra

Por ser un estudio de serie de casos, no se realiza una estimación del tamaño de muestra. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad antes mencionados.

5.3 Fuentes de información y mediciones

La principal fuente de información fue la historia clínica electrónica del Instituto de Cancerología Las Américas auna de Medellín y del Hospital Universitario Nacional de Colombia en Bogotá, a partir del registro de procedimientos quirúrgicos realizado por el servicio de cirugía de cabeza y cuello. Aquí se identificaron a todos los casos de pacientes operados por tiroidectomía durante el período de observación. Y con la información de la historia clínica, se revisó el cumplimiento de los criterios de elegibilidad previamente mencionados. Se diseñó un formato de captura electrónica en RedCap®, lo que permitió caracterizar la información de cada paciente.

5.4 Variables

La siguiente tabla 6, describe la información de las variables adicionales a la historia clínica, que permiten caracterizar los resultados de los estudios histológicos de cada paciente.

Tabla 6: Variables a medir en el estudio

Variables	Naturaleza		Valores			
Documento	Continua	Numérica				
Edad	Continua	Numérica				
Sexo	Discreta	Dicotómica	Masculino	Femenino		
Diagnostico patológico benigno	Discreta	Dicotómica	SI	No		
Diagnostico patológico maligno	Discreta	Dicotómica	SI	No		
Procedimiento	Discreta	Cualitativa	Tiroidectomía total con vaciamiento central	Tiroidectomía total	Hemitiroidectomía derecha o izquierda	Tiroidectomía total con vaciamiento central + vaciamiento lateral modificado derecho/ izquierdo / bilateral
Fecha de la cirugía	Continua	Numérica				
Biopsias de lecho tiroideo	Discreta	Dicotómica	SI	No		
Tipo de tejido reportado en biopsias	Discreta	Dicotómica	Maligno	Benigno		
Clasificación TNM	Discreta	Categorica	T (x,1, 1a, 1b, 2, 3, 3a, 3b, 4a, 4b)	N (x,0,0a,0b, 1,1a,1b)	M(x,0,1)	
Vaciamiento ganglionar central	Continua	Numérica				
Complicaciones relacionadas con la toma de biopsias	Discreta	Dicotómica	Si	No		

El análisis estadístico se realizó en el programa Stata versión 15.0. mediante una descripción univariado de las características *sociodemográficas* y *clínicas* de los pacientes llevados a tiroidectomía total durante el periodo descrito. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias relativas y absolutas. Se evaluó la normalidad de las variables *continuas*, mediante el valor del sesgo y mediante métodos gráficos con diagramas de cajas, bigotes e histogramas. Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar.

6. Capítulo 3: RESULTADOS

Se realizaron en total 2450 tiroidectomías parciales o totales por el servicio de cirugía de cabeza y cuello en el Instituto de Cancerología Clínica Las Américas AUNA de Medellín entre octubre de 2006 hasta noviembre de 2018 y en el Hospital Universitario Nacional de Bogotá entre febrero de 2017 y Julio de 2020; de las cuales 1984 correspondían a tiroidectomías totales. Se excluyeron 61 casos por falta de datos en el registro de la historia clínica quedando un total de 1923 tiroidectomías totales con o sin vaciamiento ganglionar central mediastinal (VER TABLA 7)

Tabla 7: VARIABLES DE LOS PACIENTES

<u>Característica</u>	<u>Valor^a</u>
Sexo	
Mujeres	1685 (88)
Hombres	238 (12)
Edad media	46 (DE 14.2)
Indicación quirúrgica	
Patología benigna	255 (13)
Patología maligna	1656 (86)
Sospechoso de malignidad	12 (0.6)
Tipo de procedimiento	
TT +/- VC	1651 (86)
TTVC+VRD	116 (6)
TTVC+VRI	96 (5)
TTVC+VRB	60 (3)

Histología	
Papilar	1577 (95)
Folicular	8 (0.48)
Células de Hurthle	5 (0.3)
Neoplasia de células foliculares	48 (2.9)
Anaplásico	1 (0.06)
Medular	9 (0.5)
Otros	8 (0.48)
Tamaño del tumor (T)	
T1	955 (58)
T2	287 (17)
T3	308 (19)
T4	93 (6)
Compromiso ganglionar (N)	
N0	594 (38)
N1(a o b)	964 (62)
Biopsias de lecho tiroideo	
Si	1007 (52)
No	916 (48)
Evidencia de tejido tiroideo residual microscópico en biopsias	
Si	33 (3)
No	974 (97)
Tipo de tejido reportado en biopsias positivas para tejido tiroideo microscópico residual	
Benigno	2 (7)
Maligno	31 (93)
Histología biopsias lecho tiroideo	
Sin datos	953 (94.5)
Tejido conjuntivo	19 (1.9)
Carcinoma papilar	31 (3)

Tiroides	2 (0.2)
Esófago	1 (0.1)
Tráquea	1 (0.1)
a: expresado en frecuencias y medias, DE: desviación estándar, TT: tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRD: vaciamiento ganglionar cervical modificado derecho, VRI: vaciamiento ganglionar cervical modificado izquierdo, VRB: vaciamiento ganglionar cervical modificado bilateral	

De estas 1923 tiroidectomías totales, el 88% (n= 1685) se realizaron en mujeres, el promedio de edad fue de 46 años y la indicación de cirugía fue en el 86% (n=1656) por cáncer, sospecha de malignidad 0.6% (n=12) y 13% (n= 255) por patología benigna. Del total de tiroidectomías, el 86% fueron tiroidectomías totales con o sin vaciamiento central (n=1651), 6% tiroidectomías totales con vaciamiento central y vaciamiento radical modificado derecho (n=116), 5% tiroidectomías totales con vaciamiento central y vaciamiento radical modificado izquierdo (n=96) y 3% tiroidectomías totales con vaciamiento central y vaciamiento radical modificado bilateral (n=60).

En cuanto a la histología en casos de cáncer de tiroides, el tipo histológico más frecuente fue el cáncer papilar de tiroides en el 95% de los casos (n= 1557). En los pacientes con cáncer de tiroides (n= 1668), se lograron estadificar 1643 casos con el sistema TNM siendo tumores T1 en el 58% (n=955), T2 en el 17% (n=287), T3 en el 19% (n=308) y T4 en 6% (n=93); se obtuvieron datos en 1558 casos para clasificarlos por compromiso ganglionar siendo N0 en el 38% de los casos (n=594) y N1 (a o b) en el 62% de los casos (n=964).

Del total de tiroidectomías totales por patología, tanto maligna como benigna, se obtuvieron 1007 biopsias del lecho tiroideo posterior a la remoción completa del tiroides y se reportó tejido tiroideo microscópico residual en el 3% de los casos (n=33). En los casos con biopsias, cuya patología reporto positiva para tejido tiroideo residual, se encontraron células malignas en 31 reportes de los 33 casos (93%) No se reportó ninguna complicación asociada a la toma de biopsias.

En cuanto a la histología de las biopsias en el lecho tiroideo, no se encontró registro en 953 casos. Esto posiblemente por falta de registro en la base de datos por reporte de patología que solo describió presencia o ausencia de células malignas. 54 casos que contaban con registro en la historia clínica reportaron carcinoma papilar (n=31), tejido conjuntivo (n=19), tiroides (n=2), tráquea (n=1) y esófago (n=1) (VER TABLA 7). Se revisó la historia clínica de los pacientes que reportaron tejido traqueal y esofágico, en ninguno de los casos se presentó morbilidad o reintervención y por tanto no se consideró como complicación derivada de las biopsias en el lecho tiroideo.

Se analizó la muestra de pacientes, donde se evidenció tejido microscópico residual en las biopsias de lecho tiroideo (n=33), encontrando distribución por sexo y edad similar a la muestra general (VER TABLA 8).

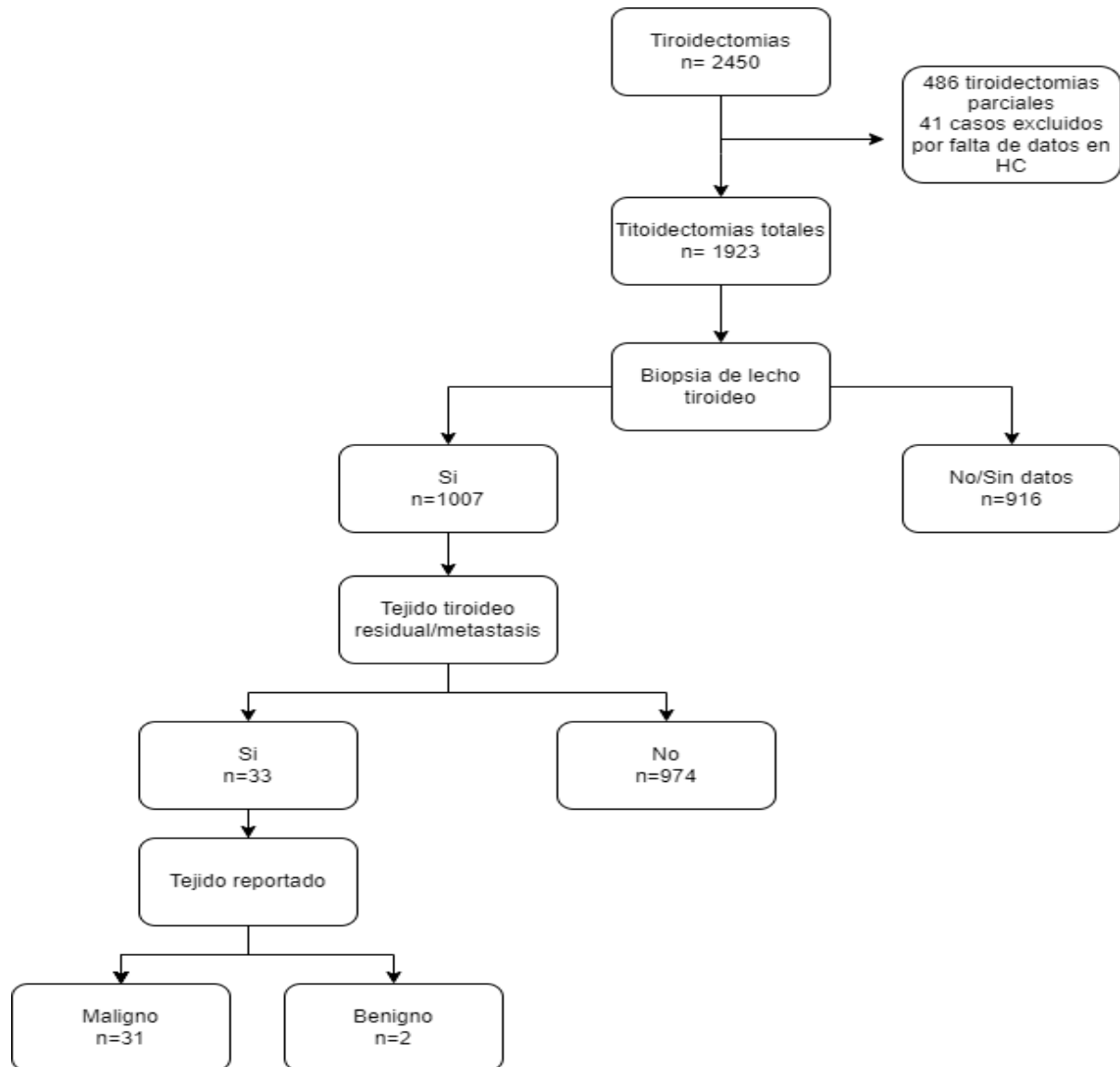
Tabla 8: VARIABLES DE LOS PACIENTES CON EVIDENCIA DE TEJIDO TIROIDEO RESIDUAL

<u>Características</u>	<u>Valor^a</u>
Sexo	
Mujeres	28 (85)
Hombres	5 (15)
Edad media	46.8 (DE 14.2)
Indicación quirúrgica	
Patología benigna	0 (0)
Patología maligna	33 (100)
Tipo de procedimiento	
TT +/- VC	14 (42)
TTVC+VRD	8 (24)
TTVC+VRI	7 (21)
TTVC+VRB	4 (12)
Histología	
Papilar	32 (97)
Folicular	1 (3)
Tamaño del tumor (T)	
T1	3 (9.1)
T2	4 (12.1)
T3	4 (12.1)
T4	22 (66.7)
Compromiso ganglionar (N)	
N0	4 (12.1)
N1(a o b)	28 (84.9)
Nx	1 (3)
a: expresado en frecuencias y medias, DE: desviación estándar, TT: tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRD: vaciamiento ganglionar cervical modificado derecho, VRI: vaciamiento ganglionar cervical modificado izquierdo, VRB: vaciamiento ganglionar cervical modificado bilateral	

Se encontró que en esta población todos los casos fueron de patología maligna, siendo el carcinoma papilar la histología más frecuente (n=32). El tamaño tumoral fue en el 66.7% de los casos tumores T4 (n=22), seguido de T3 (n=4), T2 (n=4) y T1 (n=3). Se encontró compromiso ganglionar (N1 a o b) en el 84.9% de los casos (n=28).

La figura 2 resume el diseño y resultados del estudio haciendo énfasis la variable a estudio (presencia de tejido tiroideo residual en biopsias).

Figura 2: Diagrama resumen del estudio



C: historia clínica

Se realizó un análisis bivariado entre la variable de exposición y la variable de desenlace para identificar la presencia de asociación o independencia entre las variables. Se encontró independencia entre la variable de desenlace (biopsias de tejido tiroideo que reportan tejido tiroideo residual) y las variables sexo, patología, histología y edad. (VER TABLA 9).

Tabla 9: RESUSTADOS ANÁLISIS ESTADÍSTICO BIVARIADO

Variable	χ^2	p	t test	p	OR	p
Edad			- 0.49	0.6		
Sexo	0.34	0.560				
Procedimiento	45.44	0.000				
Indicación quirúrgica	0.94	0.625				
Histología malignos	8.99	0.437				
Tamaño del tumor	221.20	0.000			5.86	0.000
Compromiso ganglionar	9.27	0.002			4.4	0.005
Tipo de tejido reportado en LT	944	0.000				
LT: lecho tiroideo						

Se evidenció asociación entre la variable de desenlace y las variables tipo de procedimiento, tejido reportado en biopsia, tamaño del tumor y compromiso ganglionar. Se midió la magnitud de la asociación de la variable desenlace y las variables que presentaron Chi cuadrado (χ^2) significativo, a través del cálculo del OR, los datos se describen en la TABLA 9.

7. Capítulo 4: DISCUSIÓN

El criterio de pertinencia de esta tesis quiere discutir y debatir sobre la aceptación mundial que, por más de 60 años, ha asumido que todos los pacientes llevados a tiroidectomía total por cáncer de tiroides tendrán tejido residual microscópico benigno o maligno. Premisa fundamentada por los estudios con ^{131}I , en los pacientes que se planea el uso de esta terapia, los cuales reportan focos de captación de ^{131}I a nivel del lecho tiroideo que pueden corresponder a tejido tiroideo en fase de ablación (15); lo cual plantea la discusión si realmente la totalidad de una tiroidectomía sea posible.

El primer estudio que evaluó la posible presencia de residuos tiroideos fue realizado por Reinhardt en 1942 (3), y los describió en radiografías realizadas con ^{131}I en 7 de 12 ratas tiroidectomizadas. Posteriormente, en 1951 Szilagyi y cols (4) realizaron un estudio utilizando el método de conteo de puntos en el estudio de excreción del ^{131}I , evidenciando que el 54% de los pacientes llevados a tiroidectomía total, presentaron tejido tiroideo residual funcional.

Otro estudio realizado por Cailleux, Schlumberger y Cols en 1999 (6), para evaluar la pertinencia del uso del radioyodo, en una serie de 256 pacientes llevados a tiroidectomía total, con o sin vaciamiento ganglionar central mediastinal por cáncer de tiroides, determinó que en el 100 % de los pacientes presentaban captación a nivel del lecho tiroideo, en el rastreo realizado a las 4 semanas posterior a la cirugía. Sin embargo, la actividad de captación fue menor al 2%. Por lo cual una de las conclusiones de los autores fue, que posterior a una tiroidectomía total realizado por cirujano experto, se presenta una actividad de captación a nivel del lecho tiroideo menor al 2% (42). Este estudio es muy importante ya que logró determinar, en términos de actividad de captación con ^{131}I , la presencia de tejido tiroideo residual, y a su vez, dar un estándar al tratamiento quirúrgico; es decir, si la tiroidectomía total es correctamente realizada, debería tener menos del 2% de captación en el lecho tiroideo en el posterior escáner con ^{131}I (42).

Se han estudiado mediante pruebas de captación de ^{131}I , cuáles son los sitios en el cuello donde más quedan residuos tiroideos, evidenciando estos en más del 50% a nivel o en cercanía de los lóbulos tiroideos superiores y en el trayecto descendente embrionario del tiroides (5). Esto debido a que pueden quedar residuos tiroideos al no querer dañar las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo recurrente o su rama externa (5). Con estos resultados se dieron nuevas recomendaciones a los cirujanos de la época, teniendo especial precaución en reseca completamente los polos superiores del tiroides y el lóbulo piramidal (5).

En el año 2000 Salvatori y cols. (8), demostraron que solo en 7% de los pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides era posible realizar una tiroidectomía total “real” demostrada por estudio ablativo con ^{131}I sin residuos tiroideos, con captación menor al 1% y tiroglobulina no estimulada menor al 1% (8). Por tanto, este estudio encontró un grupo de pacientes a los cuales no se identifica tejido tiroideo residual posterior a una tiroidectomía total y por tanto no se benefician de la terapia adyuvante con radioyodo (8).

Otro método usado para evaluar la frecuencia de tejido tiroideo residual ha sido la ecografía. En una serie de pacientes evaluada en forma retrospectiva llevados a tiroidectomía catalogada como totales por patología benigna, se evaluó la presencia de residuos tiroideos por ecografía encontrando que el 33% presentaron residuos tiroideos identificados por este método (7). Por lo cual, estos casos, se catalogaron como tiroidectomías subtotalet. De estos pacientes con evidencia de residuos tiroideos por US, el 12% presentaban restos tiroideos menor a 1 cm (tiroidectomías casi totales) y 22% restos tiroideos mayor o igual a 1 cm (tiroidectomías subtotalet) (7).

En relación con este último, se han diseñado otros estudios que han evaluado el rendimiento de la toma de biopsias con aguja fina (ACAF) y aguja gruesa (TRUCUT) a lesiones sospechosas ecográficamente de malignidad, a nivel del lecho tiroideo, en pacientes tiroidectomizados por cáncer. Dentro de estos, recientemente se publicó un artículo que reporto una sensibilidad del 98% y especificidad del 100% para la

detección de tejido maligno en pacientes tiroidectomizados, mediante la toma de biopsias con aguja TRUCUT (16). Sin embargo, estos estudios, son realizados cuando las lesiones son ecográficamente visibles, semanas posteriores al manejo quirúrgico primario.

El no determinar de manera detallada la frecuencia del tejido tiroideo residual, ha generado debates y controversias tales, como emplear conceptos ambiguos como “tiroidectomía casi total”, ya que no se garantiza la efectividad de su resección. También se emplean conceptos como “tejido tiroideo residual normal” o “enfermedad microscópica”, en casos en los cuales se realiza tiroidectomía total con evidencia de focos de captación de ^{131}I en los escáneres de cuerpo completo preablativos (9).

En resumen, la mayoría de los estudios que evalúan la presencia de tejido tiroideo residual posttiroidectomía total, han sido realizados con las imágenes de captación del ^{131}I evidenciando en más del 90% la presencia de residuos evaluados por este método (3,4,5,6,8) y por ecografía (7). Los estudios realizados con BACAF y TRUCUT son realizados solo cuando las lesiones sospechosas de residuos tiroideos son ecográficamente visibles (16).

El presente estudio evaluó una serie de casos en forma retrospectiva de pacientes llevados a tiroidectomía total, con o sin vaciamiento central mediastinal, por patología benigna o maligna, y evidenció la presencia de tejido tiroideo residual microscópico, demostrado por biopsias tomadas en el mismo acto quirúrgico en el 3% de los casos. Ninguna complicación fue asociada a la toma de biopsias del lecho tiroideo. Lo cual demuestra que la toma de estas muestras es un método seguro para el paciente.

En la muestra de pacientes cuyas biopsias reportó tejido tiroideo residual, se encontró distribución de sexo y edad similar a lo reportado en la población general y en otras series. Interesantemente, todos los pacientes que presentaron biopsias con tejido tiroideo residual microscópico fueron casos operados por cáncer diferenciado del tiroides (CDT); de los

cuales aproximadamente el 67% fueron tumores que invaden más allá de los músculos pretiroideos (T4) y evidenciando compromiso ganglionar (N1a o b) en el 85% de los casos. Esto va en concordancia con los resultados del análisis bivariado donde se encontró asociación con la presencia de tejido tiroideo residual con el tamaño del tumor y compromiso ganglionar; lo cual abre la puerta a la realización de estudios analíticos donde se pueda determinar la fuerza de asociación de estas variables y así, discriminar aún mas el grupo de pacientes que se benefician de la toma de biopsias en el lecho tiroideo.

Esta baja frecuencia de tejido tiroideo residual microscópico contradice lo reportado por los estudios realizados con ^{131}I donde refieren residuos tiroideos por encima del 90% de los casos y abre la puerta a un nuevo método diagnóstico de bajo costo y alta disponibilidad para evaluar si el paciente se beneficia o no de terapia adyuvante con radioyodo.

Por otro lado, al confirmar con este nuevo método diagnóstico que solo el 3% de los pacientes con cáncer diferenciado del tiroides (CDT) tendrán restos tiroideos, se logrará racionalizar los pacientes que serán llevados a yodoterapia y no tendrán que sufrir los eventos adversos como la captación en glándulas salivares, estómago, intestinos, orofaringe, tejido mamario, tracto y vejiga urinarios, hígado, exponiendo estos órganos a daño tisular y la probabilidad de inducir segundos cánceres (14, 21, 22).

Como conclusión relevante a la hipótesis que plantea esta tesis, y al igual que lo evaluado por otros autores en el Estado del Arte, se demuestra que, en la mayoría de las tiroidectomías totales (97%) realizadas por expertos, se logra un estado libre de residuos tiroideos. Por tanto, se propone estandarizar la técnica de toma de biopsias del lecho tiroideo, incluyendo los sitios donde puede haber más riesgo de residuos y establecer un lenguaje común, con el cual se demuestre histopatológicamente la totalidad de una tiroidectomía.

Para finalizar, consideramos que quedan sin responder y deben ser objeto de otros estudios, las siguientes preguntas: ¿qué tejido es el que reportan los estudios con radioyodo?, ¿cómo diseñar un estudio que compare los estudios de captación de

radioyodo con las biopsias de lecho tiroideo?, ¿existe relación en el seguimiento del paciente con los niveles de TG y la toma de biopsias del lecho tiroideo?.

7.1 Limitaciones

Se identificaron algunas limitaciones que merecen ser mencionadas. En primer lugar, la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio podría permitir un sesgo de información, lo cual como ya se mencionó previamente, los resultados del presente estudio abren la puerta a la realización de estudios prospectivos. La realización de las biopsias fue realizada a nivel del lecho tiroideo (área donde yace la glándula tiroides, teniendo como referentes anatómicos las arterias carótidas comunes como límites laterales, el músculo cricotiroideo como límite superior e inferior, y el sexto anillo traqueal); sin embargo posterior a la revisión de la literatura evidenciamos estudios que describen presencia de tejido tiroideo residual en áreas diferentes al lecho tiroideo (6,8) como por ejemplo, por encima del músculo cricotiroideo hasta el hioides áreas donde no es posible realizar este tipo de técnica y por tanto se puede caer en un sesgo de confusión. Sin embargo, debemos anotar que la mayoría de escáneres con ^{131}I reportan captación en el lecho tiroideo (15) y por tanto se considera continúan siendo relevantes los resultados de la presente investigación.

8. Conclusiones

1. En el presente estudio se demostró tejido tiroideo residual microscópico posterior a tiroidectomía total con o sin disección ganglionar central mediastinal mediante la toma de biopsias a nivel del lecho tiroideo en el mismo acto quirúrgico, en el 3% de los casos.
2. No hubo ninguna complicación relacionada a la toma de biopsias en los 1007 casos estudiados
3. La mayoría de los casos se presentaron en patología maligna en tumores T4 con compromiso ganglionar regional.
4. Las variables que se encontró asociación con la presencia de tejido tiroideo residual mediante análisis estadístico bivariado fueron: el tipo de procedimiento, tejido reportado en biopsia, tipo de tejido reportado en biopsia, tamaño del tumor y compromiso ganglionar.
5. Esta baja frecuencia contradice lo reportado por los estudios realizados con ¹³¹I donde refieren residuos tiroideos por encima del 90% de los casos.
6. Este estudio contribuye a racionalizar el uso de la yodoterapia, considerando llevar a tratamiento adyuvante a los pacientes quienes tengan biopsia demostrando tejido tiroideo residual en el lecho tiroideo, que pueden sumarse a los criterios de riesgo intermedio/alto de recaída recomendados por la ATA.

9. Bibliografía

- 1- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
- 2- Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Heal Drug Benefits*. 2015;8(1):30–8.
- 3- Reinhardt WO: Method for determining completeness of thyroidectomy using radioactive iodine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;50:81-84.
- 4- Szilagyi DE, McClure RD, Connell TH, et al: Radioiodine tracer studies after total thyroidectomy. *Ann Surg* 1951;134:546-564.
- 5- Fratkin MJ, Newsome HH, Sharpe AR, Tatum JL. Cervical Distribution of Iodine 131 Following Total Thyroidectomy for Thyroid Cancer. *Arch Surg*. 1983;118(7):864–7.
- 6- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):175–8.
- 7- D’Andrea V, Cantisani V, Catania A, Di Matteo FM, Sorrenti S, Greco R, et al. Thyroid tissue remnants after “total thyroidectomy”. *G Chir*. 2009;30(8–9):339–44.
- 8- Salvatori M, Raffaelli M, Castaldi P, Treglia G, Rufini V, Perotti G, et al. Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(5):648–54.
- 9- Bal C, Padhy A. Radioiodine Remnant Ablation: A Critical Review. *World J Nucl Med*. 2015;14(03):144–55.
- 10- Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(24):2347–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650154>

- 11-** Gemenjaeger E. Atlas of thyroid surgery: Principles, practice and clinical cases. Stuttgart, Alemania: Thieme Publishing Group; 2008.
- 12-** Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, Bae JC, Min YK, Chung JH, Kim SW. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):614-20.
- 13-** AU Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Di Lorenzo MM, Grewal RK, Larson SM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP SO. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification.. *Thyroid*. 2013;23(6):683.
- 14-** Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-44.
- 15-** Reiners C, Hänscheid H, Luster M, Lassmann M, Verburg FA. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2011;7(10):589–95.
- 16-** Jeong SY, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Song DE, Chung KW, et al. Diagnostic Performance of Core Needle Biopsy for Characterizing Thyroidectomy Bed Lesions. *Korean J Radiol*. 2022;23(10):1019–27.
- 17-** Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2013;88:193-196.
- 18-** GLOBOCAN. Estimated crude incidence rates in 2018, worldwide, both sexes, all age [Internet]. *CANCER TODAY*. 2018 [citado 22 noviembre 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id= [citado 22 noviembre 2020].
- 19-** GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, Colombia, both sexes, all ages [Internet]. *CANCER TODAY*. 2018 [citado 22 noviembre 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online->

- 20-** Hanqing Liu, et Al., Appraisal of radioiodine refractory thyroid cancer: advances and challenges. *Am J Cancer Res* 2020; 10(7):1923-1936.
- 21-** Geres AE, Szafryk Mereshian P, Fernández S, Rey Caro DG, Castro R, Podio R, et al. Sialoadenitis por radioyodo. Análisis de factores que influyen en la respuesta al tratamiento médico. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. 2015;62(10):493–8.
- 22-** Kismet K, Sadic M, Bag YM, Atilgan HI, Koca G, Onalan AK, et al. Hepatoprotective effect of dexmedetomidine against radioiodine toxicity in rats: Evaluation of oxidative status and histopathologic changes. *Int Surg*. 2016;101(3–4):176–84.
- 23-** Abhyankar A, Basu S. Thymus uptake of 131I in patients with differentiated thyroid carcinoma: Three different case scenarios and patterns of uptake and the importance of its recognition in thyroid cáncer practice. *J Can Res Ther* 2015; 11:648.
- 24-** Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-7.
- 25-** Hoang JK, Nguyen XV. Understanding the risks and harms of management of incidental thyroid nodules: A review: A review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]*. 2017;143(7):718–24
- 26-** Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67:559-566
- 27-** Zuniga S, Sanabria A. Prophylactic central neck dissection in stage N0 papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;135(11):1087–91.
- 28-** Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
- 29-** Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
- 30-** Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet [Internet]*. 2016;388(10061):2783–95.
- 31-** American Cancer Society. Thyroid cancer: what are the key statistics about thyroid cancer? Consultada el 5/02/23 en: www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-key-statistics.
- 32-** Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159: 676–90.

- 33-** Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 616–23
- 34-** Kumar V, Abbas AK, Robbins Y Cotran ; Kumar FN, Cotran V, Robbins R, Patología S. Patología estructural y funcional. 7. Elsevier; 2004.
- 35-** Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34: 28–35.
- 36-** Lucchini R, Monacelli M, Santoprete S, et al. Differentiated thyroid tumors: surgical indications. *G Chir.* 2013;34:153-157.
- 37-** Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg.* 2013;150:249-256.
- 38-** Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. In: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado Diciembre 2, 2022.
- 39-** Mazzaferri, E. L. & Jhiang, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 97, 418–428 (1994).
- 40-** Smit J. Tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Endocr Abstracts.* 2010;22. Abstract S5.3.
- 41-** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al; for the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:319-328.
- 42-** Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JWA, Franco FS, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: A European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(5):539–48.

Bibliografía consultada en la web:

- <https://www.topdoctors.com.co/diccionario-medico/nodulos-tiroideos> consultada el 20/01/2023
- <https://thancguide.org/es/cancer-basics/diagnosis/biopsy/thyroid/> consultada el 31/01/2023