



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Asociación de las características histopatológicas entre el cáncer papilar de tiroides y la Tiroiditis de Hashimoto

Juan Felipe Rivillas Reyes

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas Especialidad
de Cirugía General

Bogotá, Colombia

2023

Asociación de las características histopatológicas entre el cáncer papilar de tiroides y la Tiroiditis de Hashimoto

Juan Felipe Rivillas Reyes

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

Especialista en Cirugía General

Director (a):

Sergio Fabian Zúñiga Pavia.

Cirujano de cabeza y cuello

Asesor metodológico:

Dr. Giancarlo Buitrago

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Especialidad de Cirugía General

Bogotá, Colombia

2023

Dedico este trabajo:

A mi padre, por guiarme, escucharme y darme las herramientas para construir este camino.

A mi madre, por acompañarme siempre y recordarme por que lo escogí.

A Daniela por caminarlo conmigo.

*"La mejor manera de encontrarse a si mismo es perderse en el servicio de los demás."
Mahatma Gandhi*

Declaración de obra original

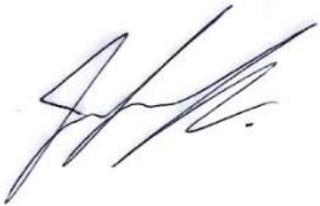
Yo, JUAN FELIPE RIVILLAS REYES, declaro lo siguiente:

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.



Juan Felipe Rivillas Reyes

07/11/23

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Sergio Zúñiga, jefe del departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario Nacional, por su compromiso y su disposición para revisar, corregir y enseñar, no solo en este trabajo, sino también en muchos otros aspectos de la vida.

Al Dr. Mauricio Figueroa, quien participó en el desarrollo intelectual de este trabajo y en la formulación de la pregunta de investigación inicial. Le agradezco por involucrarme en el grupo de investigación y por su orientación en diferentes etapas del proyecto.

Al Dr. Diego Puentes, estudiante de maestría en Epidemiología de la Universidad Nacional de Colombia, quien, bajo la tutoría del Dr. Giancarlo Buitrago, realizó el análisis estadístico y revisó los resultados del proyecto.

Al grupo de Investigación de Cirugía de Cabeza y Cuello, les agradezco por su valiosa ayuda en la digitalización y recopilación de la información necesaria para llevar a cabo el análisis estadístico de más de mil pacientes involucrados en este trabajo.

Quiero subrayar mi sincero agradecimiento a todos los mencionados. Su dedicación, apoyo y colaboración invaluable han sido fundamentales para el éxito de este trabajo. Estoy profundamente agradecido por la generosidad con la que compartieron su tiempo, conocimiento y experiencia. Este proyecto no habría sido posible sin su compromiso y contribuciones. Gracias nuevamente por ser parte fundamental de este viaje de investigación y por su inquebrantable apoyo en la búsqueda de respuestas en el campo de la Cirugía de Cabeza y Cuello

Resumen

Asociación de las características histopatológicas entre el cáncer papilar de tiroides y la Tiroiditis de Hashimoto

Introducción: El cáncer de tiroides (CPT) y la Tiroiditis de Hashimoto (TH) son enfermedades comunes en la práctica clínica y en los últimos años se ha encontrado relación entre las características histopatológicas estas dos entidades. La premisa de que la inflamación crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de malignidad está muy bien establecida para otro tipo de tumores (1), por el contrario, cuando se ha comparado a lo largo del tiempo el CPT y la TH se ha encontrado que podría llegar a tener el efecto contrario, por lo tanto, su asociación histopatológica es incierta hasta el momento. Es por esto que en este trabajo se pretende demostrar que los pacientes que cursan con TH tienen características histopatológicas que podrían favorecer el pronóstico de estos pacientes.

Metodología:

Se utilizó una cohorte histórica de pacientes sometidos a tiroidectomía total o parcial en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) entre junio de 2017 y enero de 2021 con diagnósticos de CPT. Se revisaron los registros clínicos e histopatológicos de 1513 pacientes con patología tiroidea, de los cuales 959 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión que se plantearon para este trabajo. Se realizó un análisis descriptivo para resumir las variables de la población total y por grupo, según la presencia o ausencia de tiroiditis de Hashimoto. Se emplearon pruebas estadísticas como el chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar las variables categóricas, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas. El estudio se basó en un enfoque retrospectivo, observacional y

transversal, y se utilizaron datos de la historia clínica electrónica del HUN. Además, se establecieron criterios de inclusión y exclusión, y se diseñó un formato electrónico para la captura y el análisis de la información de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados:

Se incluyeron un total de 919 pacientes sometidos a tiroidectomía por CPT, de los cuales 160 (16.6%) presentaban TH. El 84% de las tiroidectomías, fueron realizadas en mujeres. Se analizó la distribución de las variables según la presencia o ausencia de TH y se encontraron diferencias significativas en cuanto a los márgenes de resección positivos, la extensión extratiroidea y la invasión linfática, siendo más frecuentes en el grupo de CPT sin TH. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral, la angioinvasión ni la invasión perineural. Asimismo, se detectó que los tumores tempranos (T1a y T1b) eran más comunes en el grupo con TH, mientras que los tumores más avanzados (T3a, T3b, T4a y T4b) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo sin TH.

Conclusión: Los pacientes que cursan con ambas enfermedades tienen una menor probabilidad de extensión extratiroidea, de invasión linfática, de márgenes de sección positivas y de ganglios linfáticos comprometidos. Encontramos relación histopatológica entre los pacientes que cursan con CPT y TH concomitantemente, lo que podría sugerir que estos pacientes tienen factores pronósticos favorables con respecto a aquellos que no cursan con TH.

Palabras claves: Enfermedad de Hashimoto, Cáncer de Tiroides Papilar, Neoplasias de Tiroides, Extensión Extranodal, Tiroiditis Autoinmune.

Abstract

Association of Histopathological Characteristics between Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis

Introduction: Thyroid cancer (TC) and Hashimoto's Thyroiditis (HT) are common diseases in clinical practice, and in recent years, a relationship has been found between the histopathological characteristics of these two entities. The premise that chronic inflammation is a risk factor for malignancy development is well established for other types of tumors (1). However, when TC and HT have been compared over time, it has been found that they may have the opposite effect. Therefore, their histopathological association remains uncertain at the moment. This is why this study aims to demonstrate that patients with HT exhibit histopathological characteristics that could favor their prognosis.

Methodology: A historical cohort of patients who underwent total or partial thyroidectomy at the National University Hospital of Colombia (HUN) between June 2017 and January 2021 with a diagnosis of TC was used. Clinical and histopathological records of 1,513 patients with thyroid pathology were reviewed, of which 959 patients met the inclusion criteria set for this study. Descriptive analysis was conducted to summarize the variables for the total population and by group, based on the presence or absence of Hashimoto's thyroiditis. Statistical tests such as chi-square and Fisher's exact test were employed to compare categorical variables, and the Mann-Whitney U test was used for numerical variables. The study was based on a retrospective, observational, and cross-sectional approach, utilizing electronic medical records from HUN. In addition, inclusion and exclusion criteria were established, and an electronic format was designed for data capture and analysis of the patients included in the study

Results: A total of 919 patients who underwent thyroidectomy for TC were included, of which 160 (16.6%) had HT. The diagnosis of TC and HT was made by the pathologist on the surgical specimen. 84% of thyroidectomies were performed on women. The distribution of variables was analyzed based on the presence or absence of HT, and significant differences were found in terms of positive resection margins and lymphatic invasion, which were more common in the TC and HT group. However, no statistically significant differences were observed in tumor size, extrathyroidal extension, angioinvasion, or perineural invasion. Furthermore, early tumors (T1a and T1b) were more common in the HT group, while more advanced tumors (T3a, T3b, T4a, and T4b) were more frequently seen in the group without HT.

Conclusion: Patients with both diseases have a lower likelihood of extrathyroidal extension, lymphatic invasion, positive resection margins, and involved lymph nodes. These findings may have significant clinical implications and could help improve the management and follow-up of patients with TC and HT. However, more studies are needed to determine associations and prognosis for TC in patients concurrently experiencing HT. We found a histopathological relationship between patients with concurrent TC and HT, which suggests that these patients have favorable prognostic factors compared to those without HT.

Key Words: Hashimoto Disease; Thyroid Cancer, Papillary; Thyroid Neoplasms, Extranodal Extension, Thyroiditis, Autoimmune

Tabla de Contenido

Resumen	9
Lista de Tablas	15
Tabla de símbolos y abreviaturas.....	16
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	4
3. Objetivos	6
3.1 Objetivo general	6
3.2 Objetivos específicos	6
4. Marco Teórico	7
4.1 Cáncer de tiroides.....	7
4.2 Tiroiditis de Hashimoto	7
4.3 Asociación entre TH y CPT.....	8
4.3.1 Mutación BRAF	10
4.3.2 Extensión extratiroidea:	11
4.3.3 Multifocalidad:	11
4.3.4 Tamaño del tumor:	12
4.3.5 Metástasis a ganglios linfáticos regionales	12
4.3.6 Metástasis a distancia	13
4.3.7 Recurrencia	13
4.3.8 Estudios relacionados	13
4.3.9 Perfiles biomoleculares en el CPT y la TH	15
4.3.10 Pronóstico	15
5. Metodología	16
5.1 Tipo de estudio	16
5.2 Población.....	17
5.2.1 Criterios de inclusión.	17
5.2.2 Criterios de exclusión	17
5.3 Fuentes de información y mediciones	17
6. Resultados	18
Tabla 1 Distribucion del sexo y la edad entre pacientes con CPT con o sin TH	18
Tabla 2 Índice de Charlson en pacientes con CPT con o sin TH	19
Tabla 3 Tamaño tumoral	19
Tabla 4 Distribución y localización del tumor	20
Tabla 5 Márgenes de sección comprometidos y extensión extratiroidea.....	21

Tabla de Contenido

Tabla 6	Angioinvasión, invasión linfática e invasión perineural.	22
Tabla 7	Vaciamiento linfático y ganglios linfáticos comprometidos en función de la TH ...	23
Tabla 8	Estadificación local del tumor T.	24
7.	Discusión	25
8.	Limitaciones	28
9.	Conclusiones	29
	Bibliografía	30

Lista de Tablas

Tabla 1	Distribucion del sexo y la edad entre pacientes con CPT con o sin TH	18
Tabla 2	Índice de Charlson en pacientes con CPT con o sin TH	19
Tabla 3	Tamaño tumoral	19
Tabla 4	Distribución y localización del tumor	20
Tabla 5	Márgenes de sección comprometidos y extensión extratiroidea.....	21
Tabla 6	Angioinvasión, invasión linfática e invasión perineural.	22
Tabla 7	Vaciamiento linfático y ganglios linfáticos comprometidos en función de la TH	23
Tabla 8	Estadificación local del tumor T.	24

Tabla de símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Termino
AAT	Anticuerpos antitiroglobulina
APC	Células presentadoras de antígenos
ATA	Asociación Americana de Tiroides
ATPO	Anticuerpos antiperoxidasa
CMT	Cáncer medular de Tiroides
COX-2	Ciclooxigenasa –2
CPT	Cáncer papilar de tiroides
CT	Cáncer de tiroides
LT	Linfoma tiroideo
MAPK	Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinasa
ROS	Especies reactivas de oxígeno
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TG:	Tiroglobulina
TH	Tiroiditis de Hashimoto
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides

1. Introducción

El cáncer papilar de tiroides (CPT) y la Tiroiditis de Hashimoto (TH) son enfermedades comunes en la práctica clínica. En los últimos años se ha encontrado relación importante entre las características histopatológicas de estas dos entidades. Por un lado, el CPT destaca como la neoplasia maligna más frecuente en dicha glándula (2–4) y, por otro lado, la TH es una de las enfermedades autoinmunes con mayor incidencia y una de las patologías endocrinas más comunes a nivel mundial, siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas con ingesta adecuada de yodo (5,6).

Se ha observado predominio de estas patologías en el género femenino, tanto en las pacientes con TH, CPT, y en los pacientes con CPT y TH ((7), especialmente en relación con la autoinmunidad, lo cual se ha intentado explicar mediante las fluctuaciones hormonales y el embarazo (8).

La primera vez que se documentó la incidencia de la TH en los pacientes con CPT fue en 1952 por Lindsay y colaboradores (9) en 195 pacientes que presentaban tiroiditis linfocítica crónica de etiología desconocida encontrando que existían tres tipos diferentes de enfermedades tiroideas. 1. El bocio Linfadenóide (TH) 2. La tiroiditis granulomatosa y 3. La tiroiditis de Riedel. Describieron que el bocio linfadenóide o la TH tenía un espectro amplio, cursando con diferentes fases: proliferativa, fibrosa y degenerativa. Lindsay et al, encontraron que existía una incidencia significativamente mayor de neoplasias malignas de la tiroides en glándulas con este tipo de tiroiditis comparadas con aquellas libres de enfermedad inflamatoria, con una prevalencia del 21%.

En 1955 Dailey y colaboradores (10) describieron por primera vez la asociación entre estas dos patologías, demostrando desde el punto de vista estadístico que existe una relación entre el CPT y la TH, así como entre el adenoma de tiroides y la TH.

Concluyeron a partir de su estudio histológico que el carcinoma en una glándula con enfermedad de Hashimoto generalmente se origina a partir del epitelio proliferante del proceso de Hashimoto y no de una neoplasia benigna previa. Definieron por primera vez que las neoplasias malignas de la tiroides con la TH solían ser de tipo papilar y de grados de malignidad más bajos, incluso infirieron que los pacientes podían llegar a tener una mayor supervivencia cuando existía una enfermedad de Hashimoto concomitante en pacientes con CPT (10).

Hasta la fecha el único factor etiológico respaldado por evidencia en la patogénesis del CPT es la radiación ionizante, que rara vez se encuentra en la historia clínica de los pacientes. Algunos estudios anteriores han encontrado que el CPT es más común en pacientes con TH ((11) que esto ha sido debatido por otros autores. Se ha propuesto que esta relación se debe a la regeneración epitelial folicular defectuosa después del daño inflamatorio crónico, aunque el mecanismo molecular sigue siendo desconocido ((12).

La premisa de que la inflamación crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de malignidad está muy bien establecida para otro tipo de tumores (1), por el contrario, cuando se ha comparado a lo largo del tiempo el CPT y la TH se ha encontrado que podría llegar a tener un efecto opuesto, al tener características histopatológicas de mejor pronóstico; sin embargo, no se ha logrado demostrar que los pacientes que tienen TH tengan una mayor supervivencia que aquellos que no cursan con la enfermedad. La mayoría de los estudios que sugieren una posible asociación entre la TH y el CPT están basados en estudios retrospectivos de piezas quirúrgicas, utilizando un enfoque descriptivo en estudios transversales para medir la prevalencia de la TH en pacientes con CPT y viceversa, generalmente sin grupos de comparación, lo que impide la implementación de criterios estadísticos de asociación y conclusiones al respecto (13).

Algunos artículos han informado que los niveles de TSH eran más altas en pacientes con CPT en comparación con aquellos que tenían un nódulo tiroideo benigno (14,15); dado que la TH está asociada con la progresión de un estado eutiroideo a un

hipotiroidismo manifiesto, la TH podría influir en la carcinogénesis a través de la actividad de TSH y la inflamación ((16), sin embargo, existen muchas controversias en esta afirmación (17).

Algunos autores han informado que la presencia de TH en pacientes diagnosticados y operados por CPT se ha asociado con un curso de la enfermedad menos agresivo y con características histopatológicas favorables en comparación con aquellos que no tienen TH (17,18), sin embargo, otros estudios reportan características histopatológicas desfavorables en aquellos pacientes que cursan con CPT y TH (19).

2. Planteamiento del problema

El CPT es el tumor endocrino más común y este se desarrolla con más frecuencia en mujeres de mediana edad. Se ha descrito que la proporción mujer a hombre del CPT es de 3:1, siendo la edad media al momento del diagnóstico de 46 años. Por otro lado, la tiroiditis linfocítica crónica o TH es la enfermedad autoinmune más común en mujeres y esta se presenta concurrentemente con la edad de presentación del CPT. La proporción de TH de mujeres a hombres es de 20:1 (20).

La TH se produce por una reacción autoinmune que es causada por la infiltración de linfocitos T autorreactivos y otros componentes del sistema de defensa inmunológica que constituyen un infiltrado inflamatorio, que bajo condiciones crónicas lleva a la tiroiditis como tal y al hipotiroidismo ((21).

Desde el punto de vista histopatológico, es importante distinguir entre la infiltración linfocítica difusa y la tiroiditis linfocítica peritumoral focal. La TH es una infiltración linfocítica difusa y por eso se considera como un proceso crónico independiente y no indica una reacción del parénquima tiroideo al tumor; las alteraciones reactivas de las células estromales causadas por la inflamación crónica pueden provocar daño celular y por lo tanto el desarrollo de una neoplasia. Por otro lado, la infiltración linfocítica de la TH puede ser una respuesta inmunológica con efecto inhibitor del cáncer, lo que podría contribuir a un resultado favorable en el CPT ((17), esto también podría explicarse por un descubrimiento más temprano, ya que la mayoría de los pacientes con TH reciben controles médicos más frecuentes para su hipotiroidismo (22).

Al analizar los diferentes trabajos escritos al respecto, se deben considerar varios aspectos relacionados a los sesgos, en particular el sesgo de selección. Los estudios que analizan las asociaciones entre la TH y el CPT son muy heterogéneos en términos de métodos de diagnóstico, lo que dificulta evaluaciones válidas y la fuerza estadística de las asociaciones. Adicionalmente pocos estudios tienen datos disponibles sobre

cuando se diagnosticó la TH, es decir que los pacientes podrían tener TH antes del diagnóstico de CPT.

En la actualidad, el único enfoque posible consiste en un seguimiento cuidadoso y preciso de los pacientes con TH, especialmente en aquellos con su variante nodular, no solo desde el punto de vista clínico, sino sobre todo con el examen citológico de los nódulos. Se ha informado que la multicentricidad en los pacientes con CPT y TH es del 93%, por lo que se recomienda que en los pacientes con ambas patologías se debe realizar tiroidectomía total(23).

A pesar de la controversia actual en cuanto a la asociación entre ambas patologías, parece estar claro, o al menos por algunos autores, que la coexistencia de las dos entidades conduce a un mejor pronóstico en relación con aquellos pacientes que presentan CPT y TH que en aquellos con CPT sin TH (17,19,24). Esto se ha demostrado, entre otros aspectos, por el menor número de recurrencia después del tratamiento quirúrgico inicial, una dosis acumulada más baja de yodoterapia y por la menor persistencia de la enfermedad (8), por lo que parte de nuestra hipótesis es demostrar que los pacientes que cursan con ambas enfermedades tienen en la patología características favorables como menores tasas de extensión extratiroidea, invasión linfovascular, márgenes de sección positivas y menores ganglios linfáticos comprometidos.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

3.1.1. Evaluar la asociación entre las diferentes características clínicas e histopatológicas entre los pacientes que fueron llevados a tiroidectomía por cáncer papilar de tiroides y cursaban concomitantemente con tiroiditis de Hashimoto, en un Hospital de IV Nivel.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1. Describir las características clínico-patológicas de los pacientes llevados a tiroidectomía por CPT en un hospital de IV nivel.

3.2.2. Evaluar si existen diferencias en el tamaño tumoral entre los pacientes que cursan con CPT y TH, y aquellos que solo cursan con CPT.

3.2.3. Identificar si hay relación entre los pacientes que fueron operados por CPT que tienen además TH respecto a los que no, con respecto al grado de extensión de la enfermedad tumoral.

3.2.4. Identificar si los pacientes con CPT y TH tienen menor incidencia de adenopatías metastásicas.

3.2.5. Precisar si existen diferencias histopatológicas de mal pronóstico entre ambos grupos.

3.2.6. Determinar si existe relación de enfermedad más avanzada entre ambos grupos.

3.2.7. Establecer si la presencia de TH puede ser un factor protector de buen pronóstico tumoral.

4. Marco Teórico

4.1 Cáncer de tiroides

El CPT es el cáncer endocrino más común, con una incidencia creciente en todo el mundo (25). Ocurre más frecuentemente en mujeres y tiene un buen pronóstico en pacientes de bajo riesgo ((26).

La incidencia anual del CPT se ha triplicado en los últimos años, pasando de 4.9 por cada 100000 personas en 1975, a 14.3 por cada 100000 personas en 2009 (27). La tasa de mortalidad del CPT es de aproximadamente entre 0.2 y 0.6 por cada 100000 personas/año en mujeres y entre 0.2 y 0.4 por cada 100000 personas/año en hombres (21).

La exposición a la radiación en la tiroides durante la infancia es el principal factor ambiental asociado con nódulos tiroideos, incluyendo tratamientos terapéuticos para enfermedades benignas del cuello con radiación a bajas dosis, exposición a la lluvia radioactiva de armas atómicas o accidentes en plantas de energía nuclear (28). Los antecedentes familiares en primer grado de CPT también aumentan el riesgo de desarrollarlo, así como ciertas condiciones genéticas como el síndrome de Carney, Cowden, Gardner y Werner, además de otros factores aun no conocidos (29).

4.2 Tiroiditis de Hashimoto

La TH se diagnostica mediante pruebas serológicas o histopatológicas. En cuanto a las pruebas serológicas, la presencia de anticuerpos antitiroideos, como los AAT y ATPO, son necesarias para realizar el diagnostico. El AAT se encuentra en aproximadamente el 60% de los pacientes con TH, y en el 20 al 35% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Histológicamente, la infiltración de linfocitos y

células plasmáticas es la característica más importante de la TH. Se puede observar atrofia y pérdida folicular, así como cambios en las células epiteliales semejantes a las características histológicas del CPT (20).

La TPO es una enzima clave en la formación de hormonas tiroideas. Se encuentra en la superficie luminal de las microvellosidades de las células epiteliales tiroideas. La TPO, canaliza tanto la yodación de tirosina como el acoplamiento de residuos de yodotirosilo para formar T3 y T4 (30).

El papel de las Células B en la TH implica una activación de estas células en el tejido glandular, lo que va a llevar a producción de anticuerpos tiroideos. La TH tiene altas concentraciones séricas de anticuerpos contra la TG y la TPO, y estos anticuerpos pueden tener funciones variadas, como la fijación del complemento y la mediación de la citotoxicidad (31). Los anticuerpos contra el receptor de la TSH pueden estar presente también en los pacientes con TH y pueden influir en la función tiroidea (32).

El tratamiento generalmente es médico (33), la cirugía se indica en casos de aumento del volumen de la glándula con síntomas de compresión, fallo de la terapia farmacológica o en casos sospechosos de degeneración neoplásica (34). En caso de determinarse manejo quirúrgico, los ganglios sospechosos deben tener un BACAF preoperatorio, para el tratamiento quirúrgico correspondiente.

4.3 Asociación entre TH y CPT

Se ha encontrado que el CT en paciente con diagnóstico de TH es casi tres veces más frecuente que en pacientes sin TH (35–38). Muchos estudios sugieren una correlación positiva e incluso una relación causa y efecto entre ambas, en especial con el CPT (17). Aunque en pacientes con nódulos tiroideos hay más citologías indeterminadas y malignidad tiroidea asociada a TH (39), en otros estudios no ha

podido ser confirmado(40). En un metaanálisis de 2 497 pacientes con TH, 1 109 fueron diagnosticados con CPT, independientemente del subtipo histológico. En 17 847 pacientes sin TH, se diagnosticaron 5 742 con CPT. El OR fue de 1,71 (IC del 95%, 1,57-1,80; $p < 0,00001$), por lo que determinaron de que la TH es un factor de riesgo para el CPT (41).

Se encontró que pacientes con CPT y TH, eran más jóvenes (42) con tumores más grandes en comparación con los pacientes que tenían CPT sin TH (43). Sin embargo, pacientes con TH y nódulos tienen un riesgo aumentado de aproximadamente 1,6 veces de desarrollar un CPT (23,44). Estos pacientes tienen menos metástasis a distancia, y una tasa de curación más alta con respecto a aquellos sin TH (45). La TH tiene características patológicas distintivas y se asocia con características clínicas y patológicas similares en los pacientes con CPT, lo que destaca la importancia de comprender mejor la relación entre la TH y el desarrollo y la progresión del CPT (20).

Estudios recientes sugieren que la coexistencia entre la TH y el CPT puede explicarse por la producción notable de citoquinas inflamatorias características de la TH. Estas citoquinas, que aumentan con la inflamación, regulan vías fundamentales para el crecimiento neoplásico, como la inhibición de la apoptosis, la proliferación celular y la angiogénesis, además de que esta coexistencia de TH y CPT se asocia con características clínico-patológicas de menor agresividad tumoral y menor recurrencia de la enfermedad (34). Se ha postulado también que la TH induce la transformación maligna a través de la estimulación de la mitosis y proliferación de las células epiteliales foliculares mediante la necrosis celular causada por infiltración linfocítica crónica y estimulación de hormonas tiroideas o mediante la desorganización parcial de la vigilancia inmune contra el desarrollo del cáncer (46).

Los AAT y ATPO representan los antígenos objetivos principales para las reacciones inmunes citotóxicas celulares y humorales, y son presentados por las APCs. La consecuencia de esta disfunción inmunológica es la destrucción específica de la glándula tiroides, lo que resulta en hipotiroidismo. Por analogía, estos anticuerpos

también parecen representar los antígenos objetivo-específicos para la respuesta inmune en el CPT (al menos en la parte humoral) (5).

Por lo anterior, se ha considerado que la TH en el CPT puede ser considerada como un arma de doble filo. Por un lado, la TH puede llegar a aumentar el riesgo de presentar CPT, sin embargo, puede ser considerado como un factor protector contra la progresión del CPT (41).

4.3.1 Mutación BRAF

La mutación del gen BRAF y otros genes como RET y genes de la familia RAS han sido reconocidos como predictores importantes de metástasis en los ganglios linfáticos centrales y de la presencia de múltiples focos en el CT (47); además de otros genes de la vía RET – PCR/RAS/BRAF/quinasa regulada por señales extracelulares. Estas mutaciones inducen la proliferación neoplásica y la tumorigenicidad. La presencia de la mutación BRAF es menor en los pacientes que tienen CPT y TH (48), está presente en el 90% de los casos de CPT sin TH mientras que se encuentra en el 64% de los casos de CPT con TH (49).

En un metaanálisis, encontraron 8 estudios que informaron sobre la mutación BRAFV600E en pacientes con CPT con o sin TH. En pacientes con TH, 2 327 de 3 348 pacientes presentaron la mutación BRAFV600E. En pacientes sin TH, 6 839 de 8 309 pacientes presentaron la mutación. La OR fue de 0,47 (IC del 95%, 0,43-0,52; $p < 0,00001$) (41).

4.3.2 Extensión extratiroidea:

La extensión extratiroidea se ha asociado con la TH en paciente con CPT, esta relación y la asociación entre estas patologías es controvertida (20). En 2022 Lau y colaboradores, en un estudio con 521 pacientes encontraron que la presencia de TH en el CPT tenía menor incidencia de extensión extratiroidea con un OR de 0,59 (IC del 95% 0,37 – 0,95) ((50). Los pacientes con CPT y TH tienen extensión extratiroidea significativamente menor comparado con aquellos con CPT sin TH (4). Ma y colaboradores, encontraron que en pacientes menores de 55 años aquellos pacientes que tenían CPT y TH tendían a tener una mayor extensión extratiroidea y una frecuencia significativamente menor de lesiones malignas pequeñas (19). En un metaanálisis encontraron que diez estudios informaron sobre la extensión extratiroidea en pacientes con CPT con o sin TH. En pacientes con CPT y TH, 1 618 de 3 497 pacientes presentaron una extensión extratiroidea. En pacientes con CPT sin TH, 4 495 de 9 433 pacientes presentaron extensión extratiroidea. El OR fue de 0,79 (IC del 95%, 0,72-0,86; $p < 0,00001$) (41); sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (3).

4.3.3 Multifocalidad:

La multifocalidad se define como la presencia de múltiples focos micro o macroscópicos, uni o bilaterales, en el CPT, se ha asociado con una mayor incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos centrales, lo cual es un factor de mal pronóstico para la recurrencia ((51). En pacientes con CPT y TH la enfermedad multifocal es más frecuente en comparación con aquellos con CPT únicamente (3,21,41,42,52,53). En el estudio de Lee et al., la TH también fue un factor predictor

importante de la multifocalidad, junto con la edad, la extensión extratiroidea y la invasión linfovascular, sin embargo, a pesar de la presencia de multifocalidad, no se observó un efecto de mal pronóstico en cuanto a metástasis en los ganglios linfáticos centrales o recurrencia en los pacientes con TH y CPT (20). Esto sugiere que la TH puede tener un efecto protector contra la propagación tumoral a través de los mecanismos inmunológicos y genéticos como el efecto de supresión inmunológica, la expresión reducida de genes oncogénicos, el efecto protector de citoquinas proinflamatorias y la modulación de la inmunidad adaptativa. (20)

En un metanálisis publicado en 2022, encontraron que 19 estudios informaron sobre la multifocalidad de los pacientes con CPT con o sin TH. En pacientes con CPT y TH, 2018 de 5 793 pacientes presentaron carcinomas multifocales. En pacientes con CPT sin TH 4 443 de 14 880 pacientes presentaron carcinomas multifocales. El OR agrupada fue de 1,17 (IC del 95%, 1,09-1,25; $p < 0,00001$), encontrando también una mayor proporción de multifocalidad en pacientes con ambas patologías. (41).

4.3.4 Tamaño del tumor:

El tamaño tumoral es menor en los pacientes con CPT y TH (1,4,37,43,53), como en el estudio realizado por Campos et al., donde se evidenció que el grupo de pacientes con CPT y TH fue de 12,7 mm mientras que en el grupo que no tenía TH fue de 20,5 mm (54), sin embargo, en otros estudios no hay diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral en ambos grupos (42). El tamaño del tumor se asoció con la presencia de TH en un análisis univariado, sin embargo no fue significativo en el análisis multivariado (19).

4.3.5 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

La presencia de metástasis a los ganglios linfáticos cervicales fue menor en los pacientes con CPT y TH (37,55). En un metaanálisis encontraron 11 estudios que informaron sobre la metástasis en los ganglios linfáticos centrales de pacientes con

CPT con o sin TH. En pacientes con TH 1 784 de 3 847 pacientes presentaron metástasis en los ganglios linfáticos centrales, en pacientes sin TH 4 835 de 9 685 pacientes presentaron metástasis en los ganglios linfáticos centrales, la OR fue del 0,8 (IC del 95%, 0,74-0,87; $p < 0,00001$) (41). En otro trabajo publicado en 2020 no hubo una diferencia significativa en la tasa de compromiso de los ganglios linfáticos cervicales en el CPT asociado a TH en comparación con el CPT en general (38,5% y 37,5% respectivamente; $p = 1,0000$). (3)

4.3.6 Metástasis a distancia

La proporción de metástasis a distancia es significativamente mayor en pacientes sin TH en comparación con aquellos con TH (37,43). En un metaanálisis, cinco estudios informaron sobre la metástasis a distancia en paciente con CPT con o sin TH. En pacientes con TH, 19 de 778 pacientes presentaron metástasis a distancia. En pacientes sin TH 70 de 1 555 pacientes presentaron metástasis a distancia. La OR fue de 0,52 (IC del 95%, 0,31-0,87; $p = 0,01$) (41).

4.3.7 Recurrencia

Los pacientes con CPT y TH cursan con características clínicas menos agresivas (48) tienen una menor tasa de recurrencia que los pacientes con CPT sin TH (43,56). Un metaanálisis con 5 estudios informo sobre la recurrencia del CPT en pacientes con o sin TH. En pacientes con TH, 13 de 724 pacientes tuvieron recurrencia tumoral. En pacientes sin HT, 304 de 3 337 pacientes sufrieron recurrencia tumoral. El OR fue de 0,32 (IC del 95%, 0,18-0,58; $p = 0,0002$) (41).

4.3.8 Estudios relacionados

De Pavia et al., realizaron una revisión de la literatura en el 2017 y encontraron 36 estudios con 64 628 sujetos publicados entre 1955 y el 2016, incluyendo 13 países.

Encontraron un RR de TH entre el CPT de 2,36 (intervalo de confianza del 95% (IC) 1,55-3,29, $p < 0,001$), un RR de CPT entre TH de 1,40 (IC del 95% 1,07-1,85, $p = 0,016$), y un RR de LT entre TH de 9,74 (IC del 95% 3,93-24,13, $p < 0,001$) (22).

La Dra. Fish en 2019, realizó un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 10 054 pacientes con nódulos mayores de 1 cm, evaluados entre 1995 y 2017. En total 21 397 nódulos tiroideos. Se evaluaron en total 14 063 (66%) de los nódulos mediante FNA. Se diagnosticó TH en 2 651 pacientes (27%). La proporción de nódulos tiroideos con citología indeterminada y maligna fue mayor en el grupo de TH en comparación con el grupo sin TH. La citología fue indeterminada en el 20,6% de los pacientes con TH, mientras que se identificó en solo el 17% de los pacientes sin TH ($P < 0,01$). Identificaron también un aumento de la citología maligna en paciente con TH. En su estudio, el CPT fue diagnosticado mediante histopatología con mayor frecuencia en los pacientes con TH en comparación con los pacientes sin TH (23% vs. 15 % con una $P < 0,01$). No hubo diferencias significativas en las características patológicas o en los marcadores pronósticos entre los dos grupos (39).

Nasiri et al., en 2023 realizaron un estudio transversal de casos y controles en pacientes con CPT y TH. Compararon 50 pacientes con CPT y TH y 39 con CPT sin TH. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a factores de invasión tumoral como multifocalidad, invasión linfocelular, invasión margina, invasión extratiroidea o invasión capsular (57).

Hanege et al., realizaron un estudio retrospectivo con 1 080 pacientes que habían sido llevados a tiroidectomía por cáncer de tiroides. Encontraron TH en áreas no neoplásicas de las muestras en un 36% de los 1 080 pacientes con diagnóstico de CPT. Hallaron una correlación positiva significativa entre la presencia de TH y la multifocalidad, mientras que no encontraron una relación significativa entre la invasión de tejido extratiroideo y la TH (58).

Tang et al., realizaron un metaanálisis en 2022 en donde encontraron en total 47 237 pacientes en 65 artículos, de los cuales 12 909 tenían TH y 34 328 no. Hallaron que los pacientes con CPT y TH tendían a tener un menor riesgo de metástasis ganglionares, metástasis a distancia, extensión extratiroidea, recurrencia, invasión vascular y una mejor tasa de supervivencia a 20 años, mientras que tenían un mayor riesgo de multifocalidad, infiltración perineural y bilateralidad (59).

4.3.9 Perfiles biomoleculares en el CPT y la TH

Hay diferentes perfiles de expresión molecular entre los pacientes con CPT y TH ((21). El oncogén RET/PTC produce una respuesta protumorigénica inflamatoria tanto en los pacientes con CPT como en los que cursan con TH. (8,49). La proteína P63 parece desempeñar un papel en la correlación entre ambos pacientes, mostrando una expresión mayor en pacientes con ambas enfermedades en comparación con aquellos con tiroides sana o bocio nodular (22,34). Los componentes de la vía fosfatidilinositol 3-cinasa se expresan en ambas enfermedades, encontrando niveles más altos de expresión cuando la TH se asocia con CPT que en el CPT exclusivamente (60). La expresión de la E-cadherina y la producción de TGF-B1 son mayores en pacientes con CPT y TH en comparación con aquellos con CPT sola, pero los niveles de expresión de N-cadherina y ICAM-1 son menores en pacientes con CPT y TH (61), Todos estos son marcadores que deberían tenerse en cuenta a la hora de analizar el espécimen de la patología.

4.3.10 Pronóstico

En cuanto al pronóstico se han realizado análisis multivariados para evaluar las características clinicopatológicas de recurrencia o muerte, y se ha encontrado que la TH ofrece protección contra la recurrencia, sin embargo, no se ha encontrado una asociación significativa entre ningún factor clinicopatológico y la mortalidad debida, sobre todo, a que el número de muertes es poco (48).

5. Metodología

Teniendo en cuenta la base de datos de una cohorte histórica tomada del servicio de cirugía de cabeza y cuello del Hospital Universitario Nacional de Colombia, se revisaron los registros clínicos e histopatológicos de todos los pacientes que se sometieron a tiroidectomía durante 43 meses desde junio de 2017 hasta enero de 2021. De los 1 513 pacientes operados por patología tiroidea en este periodo, 959 (63%) pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión establecidos más adelante. Todos los pacientes realizaron la consulta preoperatoria en la misma institución, para tomar la decisión de ser llevados a tiroidectomía. Se llevó a cabo un análisis descriptivo para resumir las variables de la población total y por grupo, según la presencia o ausencia de tiroiditis de Hashimoto. Posteriormente, se evaluaron las diferencias en la distribución de las variables entre los grupos, considerando el tipo y la distribución de cada variable. En el resumen de las variables categóricas se utilizó la frecuencia absoluta y el porcentaje, mientras que para las variables continuas se empleó la mediana y el rango intercuartílico debido a la no normalidad de la distribución según la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizaron comparaciones entre los grupos mediante la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas. Todos los análisis se desarrollaron mediante el programa Stata® 17 (StataCorp MP, College Station, TX).

5.1 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional y transversal, de pacientes llevados a tiroidectomía total o parcial por cualquier subtipo de Cáncer de Tiroides en el Hospital Universitario Nacional (entre junio de 2017 y enero de 2021).

5.2 Población

5.2.1 Criterios de inclusión.

5.2.1.1. Pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo.

5.2.1.2. Operados por primera vez por el servicio de cirugía de cabeza y cuello del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

5.2.1.3. Pacientes llevados a tiroidectomía total o parcial por CPT

5.2.2 Criterios de exclusión

5.2.2.1. Pacientes llevados a tiroidectomía total o parcial por otras causas diferentes a CPT o TH

5.2.2.2. Paciente con información insuficiente en la historia clínica

5.2.2.3. Disentimiento informado para el uso de datos

5.3 Fuentes de información y mediciones

La fuente de información fue la historia clínica electrónica del Hospital Universitario Nacional de Colombia en la ciudad de Bogotá, a partir del registro de procedimientos quirúrgicos realizado por el servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Se seleccionaron los pacientes que habían sido llevados a tiroidectomía durante el periodo de tiempo descrito previamente. Tomando en consideración esta información se revisaron los criterios de inclusión y exclusión y se confirmaron los criterios de elegibilidad que ya se han mencionado. Para este trabajo se diseñó un formato de captura electrónica en RedCap®, lo que nos permitió caracterizar y archivar la información de las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

6. Resultados

Se realizaron en total 1 513 tiroidectomías desde junio de 2017 hasta enero de 2021 de las cuales 919 fueron por CPT. De estos pacientes 154 (16,75%) tenían concomitantemente TH, el cual se denominó Grupo A, mientras que 765 (83.24%) no cursaban con TH, el cual se denominó Grupo B (Tabla 1). Hubo predominio en el género femenino, 780 (84%) se realizaron en mujeres, 139 (14,5%) en hombres. 682 (74%) de los pacientes fueron mayores de 55 años y 234 (25%) menores de 55 años.

Tabla 1 Distribucion del sexo y la edad entre pacientes con CPT con o sin TH

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Sexo				
Mujer	140 (90.91)	640 (83.66)	780 (84.87)	0.02
Hombre	14 (9,09)	125 (16.4)	139 (15.13)	
Edad				
< 55 años	122 (79.22)	560 (73.49)	682 (74.45)	0.137
> 55 años	32 (20.78)	202 (26.51)	234 (25.55)	

832 (90%) pacientes tenían un índice de Charlson de 0 a 1, 65 (7,07%) de 2 y 22 (2,9%) mayor a 3 (Tabla 2). El tamaño tumoral promedio por ecografía fue de 13 mm

para el total de la población, en el Grupo A fue de 12 mm y en el Grupo B fue de 13 mm (Tabla 4).

Tabla 2 Índice de Charlson en pacientes con CPT con o sin TH

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Puntaje índice de Charlson				
0-1	141 (91.56)	691 (90.33)	832 (90.53)	0.471
2	8 (5.19)	57 (7.45)	65 (7.07)	
>3	5 (3.25)	17 (2.22)	22 (2.39)	

Tabla 3 Tamaño tumoral

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH Grupo A	Sin TH Grupo B		
Tamaño del tumor en mm	12	13	13	0.202

En el Grupo A la multifocalidad se encontró en 58 (37%) pacientes, mientras que en el Grupo B fueron 322 (42%), este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Predominaron los tumores del lóbulo derecho de la tiroides en 288 (32,1%) pacientes, seguido del lóbulo izquierdo con 253 (28%) y bilaterales en 160 (17%) (tabla 5).

Tabla 4 Distribución y localización del tumor

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Distribución del tumor				
Multifocal	58 (37.91)	322 (42.2)	380 (41.48)	0.325
Unifocal	95 (62.09)	441 (57.8)	536 (58.52)	
Localización del tumor				
Lóbulo derecho	41 (26.97)	247 (33.20)	288 (32.149)	0.207
Lóbulo izquierdo	59 (38.82)	194 (26.08)	253 (28.24)	
Bilateral	23 (15.13)	137 (18.41)	160 (17.86)	
Istmo	7 (4.61)	31 (4.17)	38 (4.24)	
Bilateral + Istmo	10 (6.58)	51 (6.85)	61 (6.81)	
Lóbulo derecho + Istmo	6 (3.95)	39 (5.24)	45 (5.02)	
Lóbulo izquierdo + Istmo	6 (3.95)	43 (5.78)	49 (5.47)	
Lóbulo derecho + Piramidal	0 (0)	1 (0.13)	1 (0.11)	
Lóbulo izquierdo + Piramidal	0 (0)	1 (0.13)	1 (0.11)	

326 (35%) tuvieron márgenes de resección positivos. De estos, en el Grupo A, 31 (20%) tuvieron márgenes positivos, mientras que en el Grupo B 295 (38%) tuvieron márgenes negativos $P < 0,0001$. 58 (6,31%) pacientes tuvieron extensión extratiroidea. Dentro del Grupo A 3 (1,95%) pacientes tuvieron extensión extratiroidea, mientras que en el Grupo B se encontraron 55 (7,19%) pacientes, es decir que la extensión del tumor fuera de la glándula tiroides fue mayor en el grupo de pacientes que no cursan concomitantemente con TH, hallazgos estadísticamente significativos $p < 0,01523$. Esta extensión extratiroidea, se presentó con mayor frecuencia en el nervio laríngeo recurrente en un 42%, en la vena yugular interna en 3,51%, en el esófago en un 3,5% y el resto se evidencio hacia los músculos pretiroideos, la tráquea y la fascia prevertebral (Tabla 6).

Tabla 5 Márgenes de sección comprometidos y extensión extratiroidea

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Márgenes de resección comprometidos				
No	123 (79.87)	468 (61.34)	591 (64.45)	<0.0001
Si	31 (20.13)	295 (38.66)	326 (35.55)	
Extensión extratiroidea				
No	151 (98.05)	710 (92.81)	861 (93.69)	0.0153
Si	3 (1.95)	55 (7.19)	58 (6.31)	
Lugar de extensión extratiroidea				
Nervio laríngeo recurrente	2 (66.67)	22 (40.74)	24 (42.11)	0.103
Vena yugular	0 (0)	2 (3.70)	2 (3.51)	
Esófago	0 (0)	2 (3.70)	2 (3.51)	
músculos pretiroideos	0 (0)	17 (31.48)	17 (29.82)	
Tráquea	0 (0)	2 (3.70)	2 (3.51)	
Fascia prevertebral	1 (33.33)	0 (0)	1 (1.75)	

2 o más lugares	0 (0)	9 (16.67)	9 (15.79)	
-----------------	-------	-----------	-----------	--

Del total de pacientes llevados a tiroidectomía por CPT, 254 (27,64%) mostraron invasión linfática positiva, en el grupo A encontramos 19 (12,34%) con invasión linfática, mientras que en el grupo B hallamos 235 (30,7%) con una $P < 0,0001$. De los 919 pacientes, solo 5 (0,54%) pacientes tuvieron angioinvasión. En el Grupo A solo 1 paciente tuvo angioinvasión, mientras que en el Grupo B encontramos 4 pacientes. En cuanto a la invasión perineural, 28 pacientes mostraban un resultado positivo en la patología. De los pacientes en el Grupo A, 3 (1,85%) tenían invasión perineural, mientras que en el Grupo B hubo 25 (3,27%), estos últimos no fueron hallazgos estadísticamente significativos $P: 0,383$. (Tabla 7)

Tabla 6 Angioinvasión, invasión linfática e invasión perineural.

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Angioinvasión				
No	153 (99.35)	761 (99.48)	914 (99.46)	0.84
Si	1 (0.65)	4 (0.52)	5 (0.54)	
Invasión linfática				
No	135 (87.66)	530 (69.28)	665 (72.36)	0.0001
Si	19 (12.34)	235 (30.72)	254 (27.64)	
Invasión perineural				
No	151 (98.05)	739 (96.73)	890 (96.95)	0.3946
Si	3 (1.95)	25 (3.27)	28 (3.05)	

A 776 (84%) pacientes se les realizó algún tipo de vaciamiento linfático; en el Grupo A, en 135 (87.66%) pacientes, y en el Grupo B en 641 (83,79%) pacientes. Se encontró que los ganglios linfáticos estaban comprometidos en la patología en el 50%

y en el 60 %, en el Grupo A y en el Grupo B respectivamente, con una $P < 0,05$, lo que podría implicar una mayor tasa de recurrencia en los pacientes del Grupo B.

En cuanto a la extensión extranodal de los ganglios, fue positiva en la patología en 109 (21,7%) pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes del Grupo A y del Grupo B.(Tabla 8)

Tabla 7 Vaciamiento linfático y ganglios linfáticos comprometidos en función de la TH

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Vaciamiento linfático				
No	19 (12.34)	124 (16.21)	143 (15.56)	0.2668
Si	135 (87.66)	641 (83.79)	776 (84.44)	
Ganglios linfáticos comprometidos				
No	71 (48.30)	260 (37.74)	331 (39.59)	0.0191
Si	76 (51.70)	429 (62.26)	505 (60.41)	
Extensión extranodal				
No	63 (82.89)	330 (77.46)	393 (78.29)	0.2579
Si	13 (17.11)	96 (22.54)	109 (21.71)	

Por último, se trató de determinar si la presencia de TH influía en el estadio del tumor, o por lo menos en su extensión local definida en la patología (Tabla 9). Se encontró que dentro del Grupo A los tumores temprano T1a y T1b eran más frecuentes en comparación con el Grupo B. Dentro del Grupo A se encontraron 72 (39,74%) pacientes que fueron clasificados como T1a, mientras que en el Grupo B fueron 304 (39,3%). Así mismo, 47 (30,5%) pacientes del Grupo A se clasificaron como T1b comparados contra 240 (31,37 %) pacientes en el Grupo B. En cuanto a los tumores T2 se detectaron en el Grupo A 32 (20,7%) vs 136 (17,7%) en el Grupo B. Los pacientes con tumores más avanzados se encontraron en el Grupo B, es por esto que

en los tumores T3a no hubo ningún paciente en el Grupo A mientras que hubo 33 (4,31%) en el Grupo B. En los tumores T3b no hubo pacientes en el Grupo A mientras que en el Grupo B hubo 16 (2,09%) pacientes. Se encontró que los pacientes en el Grupo A tenían tumores T4a en 2 (1,30%) y solo 1 (0,64%) paciente en estadio T4b; en el Grupo B hubo 34 (4,38%) pacientes con T4a y solo 2 (0,26%) en estadio T4b. (Tabla 9)

Tabla 8 Estadificación local del tumor T.

Características	Tiroiditis de Hashimoto		Total n (%)	Valor p
	Con TH n (%) Grupo A	Sin TH n (%) Grupo B		
Estadificación T				
T1a	72 (46.75)	304 (39.74)	376 (40.91)	0.008
T1b	47 (30.52)	240 (31.37)	287 (31.23)	
T2	32 (20.78)	136 (17.78)	168 (18.28)	
T3a	0 (0)	33 (4.31)	33 (3.59)	
T3b	0 (0)	16 (2.09)	16 (1.74)	
T4a	2 (1.30)	34 (4.44)	36 (3.92)	
T4b	1 (0.65)	2 (0.26)	3 (0.33)	

7. Discusión

Actualmente no existe un consenso entre la asociación del CPT y la TH, es por esto que mediante un estudio retrospectivo se intentó determinar si hay relación entre ambas patologías. La hipótesis que se ha planteado es que dado que las células del CPT provienen de las células foliculares y expresan el antígeno específico de la tiroides, los autoanticuerpos de la TH podrían destruir las células tumorales de manera similar a como ocurre con la TH específicamente. En nuestro trabajo se encontró que la TH se asoció con mejores características clínicas y patológicas que podría corresponder con un mejor pronóstico en pacientes con CPT, se encontraron menores tasas de invasión linfática, menos ganglios linfáticos comprometidos por tumor y menor extensión extratiroidea.

Encontramos que el 16.6% de los pacientes cursaban con TH Y CPT, lo que es concordante con la mayoría de la literatura, aunque existe variabilidad en los estudios registrados hasta el momento. Schaffler et al., reportaron la tasa más baja, siendo esta del 8% (62) mientras que Replinger et al., reportaron la tasa más alta, siendo del 63% (7); esta variabilidad podría explicarse por diferencias étnicas, geográficas, de género y de la prevalencia de cualquiera de los trastornos, así como en la diferencia en la selección de los pacientes. Estos pacientes son mujeres en su mayoría, lo cual es consistente con otros múltiples trabajos (3,19,63,64); y se determinó que los pacientes con CPT y TH eran más jóvenes que los pacientes con CPT sin TH, similar a los trabajos publicados por Lun et al, donde reportaron que la edad en los pacientes con ambas patologías también era menor comparada con aquellos pacientes sin TH, lo que sugiere que la edad puede llegar a ser un factor de riesgo(14).

Se ha informado que la extensión extratiroidea disminuye significativamente en los pacientes con CPT cuando cursan con TH (65). Nosotros encontramos que el 1.9% de nuestros pacientes que tenían CPT y TH tenían extensión extratiroidea en la pieza de patología, mientras que los pacientes que no tenían TH tenían extensión

extratiroidea hasta en el 7.1% de los casos. Similar a los resultados del trabajo de Xu et al., donde reporto un OR de 0.79 a favor de los pacientes con ambas enfermedades, sugiriendo que estos tumores pueden tener un comportamiento menos agresivo (41).

Kim et al., (66) describieron que los tumores multicéntricos y multifocales son más frecuentes en los pacientes que tienen TH y por lo tanto algunos autores sugieren que el tratamiento quirúrgico debería consistir en tiroidectomía total (44), en nuestra población no hubo diferencias en cuanto a la multifocalidad entre los pacientes que tenían TH y los que no, sin embargo, acorde con la literatura encontrada, sugerimos que se realice tiroidectomía total y no parcial en aquellos pacientes que cursen con ambas enfermedades.

Tal vez, en aquellos pacientes que vienen en seguimiento por algún tipo de tiroiditis autoinmune, es más probable identificar nódulos tiroideos e iniciar el estudio diagnóstico y el tratamiento correspondiente más pronto, por lo cual cree que el tamaño tumoral es menor en los pacientes con ambas patologías (4,37), nosotros no hallamos esta diferencia en nuestro trabajo. (ver la tabla)

Las metástasis ganglionares cervicales han sido encontradas en el 50 al 70% de los casos de CPT, considerado esto como un factor de riesgo que aumenta la recurrencia de la enfermedad. Existen varios estudios acerca de la influencia del compromiso ganglionar en el pronóstico de la enfermedad según el número de ganglios, el tamaño, el radio, la extensión fuera de la capsula y la localización de los mismos ((67). Nuestros resultados respaldaron la idea que la TH puede disminuir el riesgo de metástasis ganglionares e invasión vascular en pacientes con CPT pues el porcentaje de pacientes del GRUPO A que tenían ganglios linfáticos comprometidos en cualquier estación fue de 51% mientras que el porcentaje de pacientes del GRUPO B fue del 62% con una $p < 0.0191$. En términos de porcentaje se realizaron igual número de vaciamiento en ambos grupos y se encontró, además, una mayor proporción de

extensión extranodal en los pacientes del GRUPO B, lo que concuerda con los trabajos de Donangelo et al., ((68) y Yoong et al. (69).

Nuestros resultados sugieren que la presencia de TH en pacientes con CPT puede influir en ciertas características del tumor, tales como la extensión extratiroidea, el compromiso ganglionar y el estadio del tumor. Sin embargo, nuestro estudio estuvo en gran medida limitado por la naturaleza retrospectiva de los datos recolectados, por lo que se requieren más estudios para comprender completamente la relación entre la inmunidad anticancerígena tiroidea y la autoinmunidad en estos pacientes. Estos resultados pueden tener implicaciones importantes en el manejo clínico y el pronóstico de los pacientes con CPT y TH, así como pueden sugerir que la asociación entre la tiroiditis autoinmune y el CPT es más que casual.

8. Limitaciones

Durante la realización del estudio se encontraron algunas limitaciones. Inicialmente la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio podría permitir un sesgo de información, sin embargo, los datos y resultados recopilados en este trabajo arrojaron información que puede ser mejor estudiada para estudios prospectivos. La fuente de la información principal fue la historia clínica electrónica, que podría contener errores o información incompleta. Además, el formato de captura electrónico diseñado para el estudio podría haber introducido sesgos al depender de la precisión de los datos ingresados por los investigadores. La falta de datos detallados o precisos podría afectar la validez de los resultados y las conclusiones del estudio.

El estudio se basa en una cohorte histórica de pacientes sometidos a tiroidectomía en un solo centro hospitalario durante un periodo de tiempo específico lo que podría introducir un sesgo de selección, ya que solo se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos; es posible que algunos pacientes con características diferentes hayan sido excluidos, lo que podría afectar la representatividad de la muestra y limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones.

9. Conclusiones

Se encontró una relación histopatológica entre los pacientes que cursan con CPT y TH concomitantemente. Los pacientes del GRUPO A tuvieron menor tasa de extensión extratiroidea, menores tasas de invasión linfática, un menor porcentaje de márgenes de sección positivas y menos ganglios linfáticos comprometidos.

Estos hallazgos pueden tener implicaciones clínicas significativas y podrían ayudar a mejorar el manejo y el seguimiento de los pacientes con CPT y TH, sin embargo, se requieren más estudios para poder determinar asociaciones y poder determinar un pronóstico más preciso del CPT en pacientes que cursan concomitantemente con TH.

Bibliografía

1. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck*. mayo de 2011;33(5):691–5.
2. Muradas F, Bizarro M, Galleano C. Papillary thyroid carcinoma: Does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*. el 1 de mayo de 2015;81(3):283–7.
3. Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, Awany S, Megahed NA, Hafez MT, et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst*. el 1 de diciembre de 2020;32(1).
4. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. agosto de 2012;27(8):883–9.
5. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: Are they immunologically linked? Vol. 25, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2014. p. 656–64.
6. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? Vol. 98, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. p. 474–82.
7. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's Thyroiditis a Risk Factor for Papillary Thyroid Cancer? *Journal of Surgical Research*. noviembre de 2008;150(1):49–52.
8. de Alcântara-Jones DM, de Alcântara-Nunes TF, de Rocha BO, de Oliveira RD, Santana ACP, de Alcântara FT, et al. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. *Radiol Bras*. el 23 de julio de 2015;48(3):148–53.
9. Lindsay S, Dailey M, Friedlander J, Yee G, Soley M. CHRONIC THYROIDITIS: A CLINICAL AND PATHO-LOGIC STUDY OF 354 PATIENTS*f. 1952.
10. Dailey M, Lindsay S, Skahen R. RELATION OF THYROID NEOPLASMS TO HASHIMOTO DISEASE OF THE THYROID GLAND. *Archives of Surgery*. el 1 de febrero de 1955;70(2):291.
11. Jackson D, Handelsman RS, Farrá JC, Lew JI. Increased Incidental Thyroid Cancer in Patients With Subclinical Chronic Lymphocytic Thyroiditis. *Journal of Surgical Research*. el 1 de enero de 2020;245:115–8.
12. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, Mokánszki A, Gyóry F, Nagy E, et al. Thyroid Carcinoma Coexisting with Hashimoto's Thyreoiditis: Clinicopathological and Molecular Characteristics Clue up Pathogenesis. *Pathology and Oncology Research*. el 15 de julio de 2019;25(3):1191–7.
13. Osorio C, Ballestas J, Correa J, Zambrano V, Rosales A, Camargo W, et al. Asociación entre tiroiditis linfocítica crónica y carcinoma papilar de tiroides: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios en especímenes quirúrgicos Association between chronic

- lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Systematic review and meta-analysis of studies on surgical specimens. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 2023;38:37–49. Disponible en: <https://doi.org/10.30944/2011758.2228>
14. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (United States). marzo de 2013;148(3):396–402.
 15. Zhang L, Li H, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/610>
 16. Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, Zhou YL, Hu XQ, Zhang XH. Hashimoto's Thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.wjso.com/content/11/1/56>
 17. Noureldine S, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. Vol. 27, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 21–5.
 18. Grigerova M, Kasko M, Mojtova E, Takacsova E, Kralik R, Waczulikova I, et al. Influence of autoimmune thyroiditis on the prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Bratislava Medical Journal*. 2022;123(12):885–90.
 19. Ma B, Chen X, Zhao Z, Yin X, Ji Q, Zhou Y, et al. Coexisting CLT in PTC is an independent predictor of tumor aggressiveness for patients aged under 55: a retrospective analysis of 635 patients. *BMC Endocr Disord*. el 1 de diciembre de 2022;22(1).
 20. Lee I, Kim HK, Soh EY, Lee J. The Association Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis and the Progress of Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg*. el 1 de mayo de 2020;44(5):1506–13.
 21. Subhi O, Schulten HJ, Bagatian N, Al-Dayini R, Karim S, Bakhashab S, et al. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *PLoS One*. el 1 de junio de 2020;15(6 June).
 22. de Paiva CR, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol*. el 10 de abril de 2017;7(APR).
 23. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, Potasso L, Antonaci A. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's Thyroiditis. *European Surgical Research*. diciembre de 2010;45(3–4):333–7.
 24. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol (Madr)*. noviembre de 2011;50(8):1228–34.
 25. Chen S, Niu C, Peng Q, Tang K. Sonographic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma With Coexistent Hashimoto's Thyroiditis in the Preoperative Prediction of Central Lymph Node Metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. el 15 de marzo de 2021;12.
 26. Cheng V, Brainard J, Nasr C. Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. el 1 de junio de 2012;22(6):647–50.

27. 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*. el 1 de enero de 2016;26(1):1–133.
28. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Vol. 1, *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*. 2005. p. 82–91.
29. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased Risk for Nonmedullary Thyroid Cancer in the First Degree Relatives of Prevalent Cases of Nonmedullary Thyroid Cancer: A Hospital-Based Study. 2001.
30. Medici M, Porcu E, Pistis G, Teumer A, Brown SJ, Jensen RA, et al. Identification of Novel Genetic Loci Associated with Thyroid Peroxidase Antibodies and Clinical Thyroid Disease. *PLoS Genet*. febrero de 2014;10(2).
31. Mclachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Blichert-Toft M, Rees B, et al. IgG SUBCLASS DISTRIBUTION OF THYROID AUTOANTIBODIES: A “FINGERPRINT” OF AN INDIVIDUAL’S RESPONSE TO THYROGLOBULIN AND THYROID MICROSOMAL ANTIGEN. Vol. 26, *Clinical Endocrinology*. 1987.
32. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, Baron E, N D M Sheinfeld SA. THYROTROPHIN RECEPTOR BLOCKING ANTIBODIES: INCIDENCE, CHARACTERIZATION AND IN-VITRO SYNTHESIS. Vol. 27, *Clinical Endocrinology*. 1987.
33. Tao L, Xi-lin H, Xiang-dong M. Surgical Treatment of Hashimoto’s with Thyroid Microcarcinoma. *Cell Biochem Biophys*. el 30 de noviembre de 2015;72(1):123–6.
34. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, et al. Association between Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord*. el 29 de mayo de 2019;19.
35. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically-2 proven Hashimoto’s thyroiditis: a meta-analysis Corresponding author: Young-Sik. 2012.
36. Evren B, Yılmaz S, Karadağ N, Sertkaya AÇ, Topaloğlu Ö, Kılınç F. DNA repair proteins may differentiate papillary thyroid cancer from chronic lymphocytic thyroiditis and nodular colloid goiter. *Sci Rep*. el 1 de diciembre de 2021;11(1).
37. Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, Kassi G, Zapanti E, Prokopiou M, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. *Head Neck*. 2014;36(4):531–5.
38. Konturek A, Barczyński M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. marzo de 2013;398(3):389–94.
39. Fish SA. *Clinical THYROIDOLOGY* ® 333 | Hashimoto’s Thyroiditis Is a Risk Factor for Thyroid Cancer [Internet]. Vol. 31. 2019. Disponible en: www.liebertpub.com

40. Neyd Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's Thyroiditis Is Not Associated with Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients with Thyroid Nodules: A Single-Center Prospective Study.
41. Xu J, Ding K, Mu L, Huang J, Ye F, Peng Y, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. el 24 de febrero de 2022;13.
42. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PHG, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. mayo de 2001;25(5):632–7.
43. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin J Der. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol*. septiembre de 2011;22(3):144–9.
44. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E. Total Thyroidectomy for the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis Coexisting With Papillary Thyroid Carcinoma.
45. Batool S, Das B, Arif M, Islam N. FREQUENCY OF HASHIMOTO THYROIDITIS IN PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS AND ITS IMPACT ON THEIR OUTCOME [Internet]. Vol. 34, *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022. Disponible en: <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk>
46. Tamimi DM. The Association Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis and Thyroid Tumors. Vol. 10, *International Journal of Surgical Pathology*. 2002.
47. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis and braf v600e in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. el 1 de enero de 2016;23(1):27–34.
48. Kwak HY, Chae BJ, Eom YH, Hong YR, Seo JB, Lee SH, et al. Does papillary thyroid carcinoma have a better prognosis with or without Hashimoto thyroiditis? *Int J Clin Oncol*. el 15 de octubre de 2015;20(3):463–73.
49. Santoro' M, Sabino5 N, Ishizaka3 Y, Ushijima3 T, Carlomagno F, Cerratol A, et al. Involvement of RET oncogene in human tumours: specificity of RET activation to thyroid tumours. Vol. 68, *Br. J. Cancer*. 1993.
50. Lau J, Lee J, Mahipal M, Yang SP, Tan WB, Yuan NK, et al. Hashimoto's thyroiditis on outcomes in papillary thyroid cancer revisited: experience from South East Asia. *Ann R Coll Surg Engl*. el 1 de junio de 2022;104(6):465–71.
51. Konturek A, Barczyński M, Nowak W, Wierzchowski W. Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(2):229–36.
52. Asanuma K, Sugeno A, Kasuga Y, Itoh N, Kobayashi S, Amano J. The relationship between multiple intrathyroidal involvement in papillary thyroid carcinoma and chronic non-specific thyroiditis.
53. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, et al. Analisi clinica dell'associazione fra tiroidite di Hashimoto e carcinoma papillare della tiroide in 1392 pazienti. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. el 1 de octubre de 2017;37(5):393–400.
54. Campos LAAF, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to hashimoto's thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(6):77–80.

55. Zhu F, Shen Y Bin, Li FQ, Fang Y, Hu L, Wu YJ. The Effects of Hashimoto Thyroiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *Medicine (United States)*. el 1 de febrero de 2016;95(6).
56. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically-2 proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis Corresponding author: Young-Sik. 2012.
57. Nasiri S, Yazd SMM, Gholami M, Shahriarirad S, Sharghi S, Shahriarirad R. The evaluation of locoregional tumoral involvement in the cooccurrence of hashimoto thyroiditis with papillary thyroid cancer: a case controlled study. *BMC Endocr Disord*. el 1 de diciembre de 2023;23(1).
58. Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallioğlu O, Solmaz OA. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: A 22-year study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2021;41(2):142–5.
59. Tang Q, Pan W, Peng L. Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*. el 1 de junio de 2022;17(6 June).
60. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased Incidence of Well-Differentiated Thyroid Cancer Associated with Hashimoto Thyroiditis and the Role of the PI3k/Akt Pathway. *J Am Coll Surg*. mayo de 2007;204(5):764–73.
61. Kim SJ, Lee SE, Kim Y Il, Nam-Goong IS, Jung HW, Kim ES. Papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis attenuates the tumour aggressiveness through the up-regulation of E-cadherin and TGF- β expression. *Clin Exp Med*. el 1 de julio de 2022;
62. Schäffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, Höhne HM, Riedhammer FJ, Hofstädter F, et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. Vol. 28, *European Journal of Clinical Investigation*. 1998.
63. Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. marzo de 2012;269(3):1013–7.
64. Zhang Y, Ma X peng, Deng F sheng, Liu Z rong, Wei H qing, Wang X hong, et al. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. el 1 de septiembre de 2014;12(1).
65. Selek A, Cetinarıslan B, Tarkun I, Canturk Z, Ustuner B, Akyay Z. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. el 1 de marzo de 2017;274(3):1677–81.
66. Sook Kim E, Jun Lim D, Hyun Baek K, Min Lee J, Kyoung Kim M, Sang Kwon H, et al. Thyroglobulin Antibody Is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules [Internet]. Disponible en: www.liebertpub.com
67. Mac Dermott MM, Gauna A, de Yampey JEW. Impacto del compromiso ganglionar en el pronóstico y la evolución del carcinoma papilar de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. abril de 2017;54(2):51–63.
68. Donangelo I, Walts AE, Bresee C, Braunstein GD. Lymphocytic thypoiditis is associated with increase number of bening cervical noded and fewer central neck compartment metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine Practice*. 2016;22(10):1192–5.

69. Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. marzo de 2012;269(3):1013–7.