

ARTÍCULO ORIGINAL

Riesgo de recurrencia y factores de riesgo de invasión del cáncer diferenciado de tiroides

Risk of recurrence and risk factors for invasion of differentiated thyroid cancer

Velázquez, Sebastián Aníbal¹; Romero, Fabiola Marlene¹; López, Helen María¹; Ramírez, Ana Iris¹; Benítez, Aldo Rafael¹; Jiménez, Jorge Tadeo¹; Cabrera, Francisco Javier²; Vígo, Liliana Beatriz²; Valinotti Elizabeth²; Rodríguez, Ingrid Milva^{3,4}; Valdez, Silvia Liliana⁴; Cabañas, María Luisa⁵

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo, Paraguay.

²Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Asunción, Paraguay.

³Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Servicio de Anatomía Patológica. Asunción, Paraguay.

⁴Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Anatomía Patológica. San Lorenzo, Paraguay.

⁵Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Anatomía Patológica. Asunción, Paraguay.

Como referenciar este artículo | How to reference this article:

Velázquez SA, Romero FM, López HM, Ramírez AI, Benítez AR, Jiménez JT. Riesgo de recurrencia y factores de riesgo de invasión del cáncer diferenciado de tiroides. A propósito de un caso. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Agosto - 2022; 55(2): 32-39

RESUMEN

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se encuentra representado por el carcinoma papilar y el carcinoma folicular. Comprende la gran mayoría (>90%) de todos los cánceres de tiroides. **Objetivos:** Estratificar el riesgo de recurrencia inicial de los pacientes con CDT. Relacionar la edad, sexo y tamaño tumoral con el riesgo de recurrencia, invasión capsular, ganglionar, vascular y de tejido peritiroideo. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con componente analítico. Se incluyó a 432 pacientes con diagnóstico de CDT del Hospital de Clínicas, Instituto de Previsión Social e Instituto Nacional del Cáncer entre 2011 y 2015. **Resultados:** El 87% fueron del sexo femenino. La edad media fue de 43±14 años. Predominó el riesgo de recurrencia bajo en el 49% de los pacientes, seguido del riesgo intermedio (33%) y riesgo alto (18%). El tamaño tumoral >1cm confiere mayor riesgo de ser estratificado como riesgo de recurrencia intermedio/alto (OR 5,7 IC 95% 3,6-9). El sexo masculino representó mayor riesgo de invasión ganglionar (OR 2,8 IC 95% 1,2-6,6); la edad ≥55 años lo fue en la invasión vascular (OR 2,1 IC 95% 1,1-4,1); el tamaño >1cm constituyó un mayor riesgo de manera significativa de invasión capsular (OR 10,5 IC 95% 6,5-17), invasión ganglionar (OR 10,2 IC 95% 3,8-26,9), invasión vascular (OR 30,7 IC 95% 4,2-224) e invasión de tejido peritiroideo (OR 5,2 IC 95% 3,3-8,2). **Conclusión:** El riesgo de recurrencia inicial más frecuente fue el riesgo bajo. El sexo masculino, la edad ≥55años y el tamaño >1cm constituyen factores de riesgo de invasión a estructuras vecinas.

Palabras Clave: cáncer diferenciado de tiroides, riesgo de recurrencia, invasión capsular, ganglionar, vascular, tejido peritiroideo.

Autor correspondiente: Dr. Sebastián Velázquez Abente. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: savabente@hotmail.com

Fecha de recepción el 16 de Marzo del 2022; aceptado el 14 de Julio del 2022.

ABSTRACT

Introduction: Differentiated thyroid cancer (DTC) is represented by papillary carcinoma and follicular carcinoma. It comprises the vast majority (> 90%) of all thyroid cancers. **Objectives:** Stratify the risk of initial recurrence of patients with DTC. Relate age, sex, and tumor size to the risk of recurrence, capsular, nodal, vascular, and perithyroid tissue invasion. **Materials and methods:** Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study with an analytical component. A total of 432 patients with a diagnosis of DTC from Hospital de Clínicas, Instituto de Previsión Social and Instituto Nacional del Cáncer between 2011 and 2015 were included. **Results:** 87% were female. The mean age was 43 ± 14 years. Low recurrence risk predominated in 49% of patients, followed by intermediate risk (33%) and high risk (18%). Male sex, age ≥ 55 years and tumor size $> 1\text{cm}$ confer a higher risk of being stratified as intermediate / high recurrence risk, but only size $> 1\text{cm}$ was significantly (OR 5.7 95% CI 3.6-9). Male sex represented a higher risk of lymph node invasion (OR 3.1 95% CI 1.4-2.8) and vascular invasion (OR 2.3 95% CI 1.1-4.8); age ≥ 55 years was in the vascular invasion (OR 2.6 95% CI 1.4-4.9); size $> 1\text{cm}$ constituted a significantly higher risk of capsular invasion (OR 10.7 95% CI 6.7-17.3), nodal invasion (OR 10.5 95% CI 4-27.7), vascular invasion (OR 33 95% CI 4.5-244) and invasion of perithyroid tissue (OR 5.1 95% CI 3.2-8.1). **Conclusion:** The most frequent initial recurrence risk was low risk. Male sex, age ≥ 55 years, and size $> 1\text{cm}$ are risk factors for invasion of neighboring structures.

Keywords: differentiated thyroid cancer, risk of recurrence, capsular invasion, nodal, vascular, perithyroid tissue.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino (1). En la mayoría de los pacientes no se conoce la razón específica por la que se desarrolla el cáncer de tiroides (2). El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular (3). Tanto el carcinoma papilar como carcinoma folicular derivan del epitelio folicular tiroideo (4). En nuestro país, cerca del 95 % de los cánceres tiroideos están representados por estos dos tipos histológicos (5).

La incidencia de cáncer de tiroides ha ido en aumento, en general el pronóstico es bueno, pero existe un grupo de pacientes que evolucionara con mayor mortalidad y metástasis a distancia. (6).

En cuanto al tratamiento del CDT existe en la actualidad un cambio en el paradigma del tratamiento del CDT, el paradigma tradicional con una medida única, en la cual todos los pacientes por igual eran sometidos a tiroidectomía total, posteriormente ablación con I131, y todos tenían el mismo seguimiento (7).

Sin embargo, hoy día a la luz de nuevas evidencias científicas se utiliza un paradigma adaptado al riesgo: recomendaciones de manejo basadas en el riesgo individualizada y la predicción de resultados (8).

Es por ello por lo que se diseñaron modelos de estratificación de riesgo para realizar un tratamiento más intensivo en aquellos pacientes que evolucionaran peor en la enfermedad a fin de impactar en la sobrevida, y calidad de vida de estos. Por otro lado, para evitar una inadecuada utilización de los recursos y un tratamiento excesivo de los pacientes que no lo precisan.

La estratificación de riesgo en el cáncer diferenciado de tiroides utiliza un conjunto de datos clínicos y anatomopatológicos para crear modelos que predicen la mortalidad específica de la enfermedad o la supervivencia general o el riesgo de recidiva.

Desde un punto de vista práctico, en el postoperatorio, utilizamos el sistema de estratificación de la octava edición del

American Joint Committee on Cancer/tumor node metastasis (AJCC/TNM) para predecir la mortalidad específica de la enfermedad. En general el CDT presenta buen pronóstico son una sobrevida global a los 10 años de alrededor del 98%. Numerosos estudios publicados demuestran que la presencia de metástasis a distancia es uno de los factores más importantes relacionados a mortalidad (9).

Como mencionamos en general el CDT presenta buen pronóstico con baja mortalidad, pero con riesgo de recidiva relativamente mayor a lo largo de la enfermedad. Para predecir el riesgo de recidiva o recurrencia utilizamos el sistema de estratificación de la ATA 2015, en el cual se distinguen pacientes de riesgo bajo, intermedio o alto de recidiva (10).

En el estudio publicado por Tuttle et al, en el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center, New York en el cual realizaron seguimiento a 588 pacientes adultos con CDT durante una mediana de 7 años (rango de 1 a 15 años) después de la tiroidectomía total y la ablación de restos de yodo radiactivo, observaron que el 14 %, 44% y 86% de los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto presentaron recidiva respectivamente a lo largo del estudio (8).

Son varios los factores de riesgo que pueden influir en el pronóstico del CDT y dentro de ellos podemos mencionar la edad al diagnóstico, el sexo, el tamaño y la extensión del tumor primario, además de la presencia de metástasis ganglionares o a distancia (11).

El CDT puede estar asociado con metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el 20-50% de los casos (12) y puede estar presente incluso cuando el tumor primario es pequeño e intratiroideo (13). Así también puede presentarse extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea, a nivel del tejido peritiroideo y se asocia generalmente con mal pronóstico (14).

El sistema de estratificación de riesgo de recidiva predice resultados y sirve para la toma

de decisiones iniciales, como la extensión de la cirugía, la necesidad o no de dosis ablativa de I131, y la dosis a utilizar, en base a dicha predicción.

El mayor conocimiento de esta patología y del riesgo de recidiva nos ayudará a establecer políticas nacionales que contribuyan a implementar esta estrategia de manejo y seguimiento del CDT a fin de optimizar recursos y lograr un tratamiento adecuado e individualizado.

Se presenta este estudio realizado en diferentes centros de referencia de Paraguay (Hospital de Clínicas, Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) e Instituto Nacional del Cáncer) con el objetivo de describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (edad y sexo), estratificar el riesgo de recurrencia inicial en el que se encontraban dichos pacientes, relacionar la edad, sexo y tamaño tumoral con el riesgo de recurrencia, invasión capsular, ganglionar, vascular y de tejido peritiroideo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con componente analítico. Se incluyeron a varones y mujeres diagnosticados de cáncer papilar o folicular en los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas, Hospital Central de IPS e Instituto Nacional del Cáncer en el periodo comprendido entre enero de 2011 a diciembre de 2015.

Se consideró por conveniencia a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer papilar y folicular de tiroides. Las variables utilizadas fueron edad, sexo, diagnóstico anatomopatológico (carcinoma papilar o folicular), tamaño tumoral (en milímetros), riesgo de recurrencia (bajo, intermedio o alto), invasión capsular, invasión ganglionar, invasión vascular, invasión de tejido peritiroideo.

Los datos obtenidos fueron tabulados en una base de datos del programa Microsoft Excel 2007®. Posteriormente la información fue analizada en el programa estadístico EpiInfoTM7 para la confección de tablas. Para la descripción de las variables se utilizó frecuencias simples, porcentajes, promedios y desviación estándar.

Se evaluó la asociación entre la presencia de factores demográficos e histopatológicos y la presencia de invasión capsular, invasión ganglionar, invasión vascular, invasión de tejido peritiroideo y riesgo de recurrencia usando pruebas chi cuadrado y Odds Ratio. Se asumió un valor de 0.05 como máximo error tipo I aceptado.

Este estudio fue llevado a cabo con la autorización de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas, Hospital Central de IPS e Instituto Nacional del Cáncer para la revisión de informes anatomopatológicos de pacientes pertenecientes a su archivo.

Además, se garantizó la integridad de todos los pacientes certificando la confidencialidad de la

información recogida durante este estudio. No existen conflictos de interés.

RESULTADOS

Se identificaron 432 pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en las piezas quirúrgicas analizadas por los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas, Hospital Central de IPS e Instituto Nacional del Cáncer en el periodo entre enero 2011 a diciembre 2015.

El 87% correspondió al sexo femenino. La relación entre sexo femenino y masculino fue 6,7:1 (Tabla 1).

La edad media de los pacientes fue de 43 años (\pm 14 años) con un rango de 8 – 83 años.

En cuanto al tipo histológico, se constató que el 89,5 % de los pacientes presentó carcinoma papilar de tiroides; el 10% carcinoma folicular y el 0,5% carcinoma papilar + carcinoma folicular en la misma glándula. (Tabla 2).

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	376	87%
Masculino	56	13%

Tabla 1. Distribución de cáncer diferenciado de tiroides, según sexo (n 432).

TIPO HISTOLOGICO	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Papilar	387	89,5%
Carcinoma Folicular	43	10%
Carcinoma Papilar + Carcinoma Folicular	2	0,5%

Tabla 2. Distribución de cáncer diferenciado de tiroides, según tipo histológico (n 432).

Riesgo	Todos	%	Femenino	%	Masculino	%	P
Bajo	212	49 %	190	50,5% (IC 95% 45,4-55,5)	22	39,3% (IC 95% 26,4- 52)	0,11
Intermedio	142	33 %	119	31,7% (IC 95% 26,9-36,3)	23	41% (IC 95% 28,1- 54)	0,16
Alto	78	18 %	67	17,8% (IC 95% 13,9-21,6)	11	19,7% (IC 95% 9,2- 30)	0,74
TOTAL	432	100%	376	100%	56	100%	

Tabla 3. Distribución de Cáncer de Tiroides, según Riesgo de Recurrencia ATA 2015 (American Thyroid Association)

En relación al riesgo de recurrencia se observó la presencia de riesgo bajo en el 49% (212/432) de los pacientes, riesgo intermedio en el 33% (142/432) y riesgo alto en el 18% (78/432) de los pacientes. En el sexo femenino fue más frecuente el riesgo bajo mientras que en el masculino fue el riesgo intermedio, sin embargo, no fueron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Se estimó la relación entre sexo, edad \geq 55 años y tamaño $>$ 1 cm con el riesgo de recurrencia intermedio/alto y se observó que el tamaño $>$ 1 cm confiere mayor riesgo de ser estratificado como riesgo de recurrencia intermedio/alto (OR 5,7 IC 95% 3,6 - 9), mientras que en los demás no se observó significancia estadística. (Tabla 4).

	N	Riesgo Intermedio o Alto (n= 220)	Riesgo Bajo (n=212)	OR	p
Sexo Masculino	56	34 (60,7%)	22 (39,3%)	1,5 (0,8 - 2,8)	0,11
Edad \geq 55 años	85	48 (56,5%)	37 (43,5%)	1,3 (0,8 - 2,1)	0,25
Tamaño $>$ 1 cm	284	182 (64,1%)	102 (35,9%)	5,7 (3,6 - 9)	0,0001

Tabla 4. Relación entre la edad, sexo, tamaño del tumor con riesgo de recurrencia inicial.

En las variables sexo, edad \geq 55 años y tamaño $>$ 1 cm se estimó el riesgo de invasión capsular, ganglionar, vascular y de tejido peritiroideo en términos de Odds ratio. Así, el sexo masculino representó mayor riesgo de invasión ganglionar (OR 3,1 IC 95% 1,4-6,8) y de invasión vascular (OR 2,4 IC 95% 1,2-4,8) de manera significativa; la edad \geq 55 años lo fue en la invasión vascular (OR 2,7 IC 95% 1,5-4,9); el tamaño $>$ 1 cm constituyó un mayor riesgo de manera significativa de invasión capsular (OR 10,8 IC 95% 6,7-17,4), invasión ganglionar (OR 10,6 IC 95% 4-27,8), invasión vascular (OR 33,5 IC 95% 4,6-244,7)

e invasión de tejido peritiroideo (OR 5,2 IC 95% 3,3-8,2).

En el análisis multivariado el tamaño $>$ 1 cm se relacionó significativamente a invasión capsular (OR 10,5 IC 95% 6,5-17,0), invasión ganglionar (OR 10,2 IC 95% 3,8-26,9), invasión vascular (OR 30,7 IC 95% 4,2-224,8) e invasión del tejido peritiroideo (OR 5,2 IC 95% 3,3-8,2). Se relacionó a invasión ganglionar también el sexo masculino (OR 2,8 IC 95% 1,2-6,6) y a invasión vascular la edad \geq 55 años (OR 2,1 IC 95% 1,1-4,1). (Tabla 5, 6, 7 y 8).

	Bivariado			Multivariado		
	Total	Invasión Capsular	Valor p	OR (IC95%)	Valor p	OR (IC95%)
Sexo			0,286		0,840	1,07 (0,5-2,1)
Masculino	55	36 (65,5)				
Femenino	375	217 (57,9)				
Edad			0,049	1,65 (1,0-2,7)	0,373	1,3 (0,7-2,3)
\geq 55 años	85	58 (68,2)				
$<$ 55 años	345	195 (56,5)				
Tamaño			$<$ 0,001	10,8 (6,7-17,4)	$<$ 0,001	10,5 (6,5-17,0)
$>$ 1 cm	284	217 (76,4)				
$<$ 1cm	143	33 (25,7)				

Tabla 5. Relación entre la edad, sexo y tamaño del tumor con la invasión capsular.

	Bivariado			Multivariado		
	Total	Invasión Ganglionar	Valor p	OR (IC95%)	Valor p	OR (IC95%)
Sexo			0,002	3,16 (1,47-6,82)	0,022	2,8 (1,2-6,6)
Masculino	32	19 (59,4)				
Femenino	193	61 (31,6)				
Edad			0,24		0,096	0,5 (0,2-1,1)
≥ 55 años	40	11 (27,5)				
< 55 años	185	69 (37,3)				
Tamaño			<0,001	10,6 (4,0-27,8)	< 0,001	10,2 (3,8-26,9)
> 1 cm	155	72 (46,5)				
< 1cm	66	5 (7,6)				

Tabla 6. Relación entre la edad, sexo y tamaño del tumor con la invasión ganglionar.

	Bivariado			Multivariado		
	Total	Invasión Vascular	Valor p	OR (IC95%)	Valor p	OR (IC95%)
Sexo			0,012	2,4 (1,2-4,8)	0,09	1,9 (0,9-4,0)
Masculino	42	13 (23,6)				
Femenino	375	43 (11,5)				
Edad			0,001	2,7 (1,5-4,9)	0,02	2,1 (1,1-4,1)
≥ 55 años	84	20 (23,8)				
< 55 años	310	36 (10,4)				
Tamaño			<0,001	33,5 (4,6-244,7)	<0,001	30,7 (4,2-24,8)
> 1 cm	283	54 (19,1)				
< 1cm	143	1 (0,7)				

Tabla 7. Relación entre la edad, sexo y tamaño del tumor con la invasión vascular.

	Bivariado			Multivariado		
	Total	Invasión Tejido Peritiroideo	Valor p	OR (IC95%)	Valor p	OR (IC95%)
Sexo			0,124		0,342	1,3 (0,7-2,5)
Masculino	55	32 (58,2)				
Femenino	376	177 (47,1)				
Edad			0,666		0,587	0,8 (0,5-1,4)
≥ 55 años	85	43 (50,6)				
< 55 años	346	166 (48,0)				
Tamaño			<0,001	5,2 (3,3-8,2)	<0,001	5,2 (3,3-8,2)
> 1 cm	284	173 (60,9)				
< 1cm	143	33 (23,1)				

Tabla 8. Relación entre la edad, sexo y tamaño del tumor con la invasión de tejido peritiroideo.

DISCUSIÓN

La glándula tiroides es asiento de la neoplasia endocrina más frecuente, pero está compuesta por una variedad de neoplasias malignas de histogénesis distinta y comportamiento biológico muy variable (16). En nuestra experiencia el riesgo de recurrencia predominante fue el riesgo bajo seguido por el riesgo intermedio coincidente con la apreciación de Benítez y col. (17) y Domínguez et al (18). Sin embargo, diferimos con Pitoia y col. (19) quienes encontraron mayor frecuencia de riesgo intermedio seguido por riesgo bajo.

En la actualidad, el enfoque terapéutico y el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides es individualizado de acuerdo con el riesgo de recurrencia de la enfermedad y con una menor tendencia a ablacionar a pacientes de bajo riesgo de recurrencia (20).

Teniendo en cuenta estos resultados podríamos establecer políticas de salud que sean capaces de proveer el tratamiento ablativo con yodo radioactivo a los pacientes que padecen esta patología y son estratificados en riesgo intermedio o alto (cerca del 12% de todos los pacientes sometidos a tiroidectomía por algún motivo).

Así también, la aplicación del riesgo de recurrencia dinámico constituiría una herramienta útil para predecir con mayor certeza la probabilidad de recaída de esta patología.

Teniendo en cuenta la frecuencia de invasión del cáncer diferenciado de tiroides encontramos que el 58,8% presentaba invasión capsular y 35,6% invasión de ganglios linfáticos mientras que en Chala y col (21) fue ligeramente inferior la invasión capsular (47%), y superior en la invasión ganglionar (51,5%). En la experiencia de Sánchez y col. (22) se presentó 51,9 % de invasión capsular, 30,5 % de invasión linfática, 11,8% de invasión vascular y el 48,3% de invasión de tejido peritiroideo siendo estos

resultados bastante similares a los nuestros. Cabe destacar que la evaluación de ganglios afectados en el presente trabajo sólo se pudo realizar a los pacientes en los que por algún motivo fueron sometidos a linfadenectomía.

La experiencia de Zafon y col. observó que el sexo masculino, mayor edad, y mayor tamaño se relacionaban positivamente con enfermedad activa y muerte por cualquier causa en un seguimiento a 5,5 años (23); mientras que en el nuestro estos mismos factores se relacionan con mayor riesgo de invasión a estructuras vecinas (en algunos casos de manera significativa). Si bien es un trabajo con un punto final diferente al nuestro, podríamos decir que la tendencia para considerarlos como factores poco alentadores es similar en ambos estudios.

La fortaleza de este trabajo se basa en haber sido realizado en varios centros de referencia de nuestro país, con un tamaño de muestra importante y a nuestro parecer el único diseñado para evaluar el riesgo de recurrencia inicial, que es la herramienta utilizada actualmente para guiar el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides

Sin embargo, debemos reconocer la limitación de no contar con un seguimiento de los pacientes a largo plazo para valorar la recurrencia y sobrevida de la enfermedad, dejando abierta la posibilidad de un estudio con la metodología adecuada para este fin. Otra limitación es que no se estratificó por sexo, entonces la muestra no representa de manera adecuada a los del sexo masculino.

En conclusión, el sexo más afectado de cáncer diferenciado de tiroides es el femenino y la edad media de presentación es de 43 años. El Riesgo de Recurrencia más frecuente es el riesgo bajo; en el sexo femenino predomina el riesgo bajo mientras que en el sexo masculino el riesgo intermedio. El sexo masculino representa mayor riesgo de invasión ganglionar y de invasión vascular; la edad ≥ 55 años lo es en la invasión vascular; el tamaño > 1 cm constituye un mayor riesgo

de invasión capsular, ganglionar, vascular, del tejido peritiroideo y riesgo de recurrencia intermedio/alto.

Contribución de los autores:

Todos los autores contribuyeron con el diseño, análisis, interpretación de los datos, redacción del trabajo, revisión crítica del contenido y aprobación final para su publicación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación: no existe fuente de financiación externa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa Martín G, Ernand Rizo S. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. Rev Cubana Cir vol.55 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2016
2. Lope Carvajal V, Ocupación, exposición laboral a radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos, agentes químicos e incidencia de cáncer de tiroides en Suecia. [Tesis Doctoral]. Universidad de Alcalá; 2007
3. Fuentes Valdés E, Fuentes Bosquet R. Infiltración traqueal por carcinoma tiroideo diferenciado. Revista Cubana de Cirugía. 2016;55(3)
4. Ross, Paulina. Histología texto y atlas color con biología celular y molecular, 5 ed. Editorial Panamericana 2007.
5. Velázquez S, Romero F, López H, Ramírez A et al. Prevalencia de Cáncer de Tiroides en Centros de Referencia del Paraguay. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) / Vol. 53 - Nº 2, 2020
6. Domínguez M, Torres J, Pérez G, Volpato R et al. Estudio de los factores pronosticadores de la sobrevida del cáncer diferenciado del tiroides. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 63 - Nº 6, Diciembre 2011; pág. 566-572
7. Díez J, Grande E, Iglesias P. Ablación posquirúrgica con radioyodo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. Med Clin (Barc). 2014
8. Tuttle M, Alzaharani A. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up J Clin Endocrinol Metab, September 2019, 104(9):4087–4100
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93–99.
10. Haugen B, Alexander E et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. THYROID Volume 26, Number 1, 2016
11. Sastre, J; Llamazares, O; Vicente, A; Marco, A et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. Endocrinol Nutr. 2011; 58(4):157—162
12. Giugliano G, Proh M, Gibelli B, et al. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer: technical notes. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(1):9-14.
13. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ 1992 Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 112:1139–1146.
14. Guadarrama, F. Cáncer diferenciado de tiroides. Tratamiento quirúrgico. Asignación de grupos de riesgo y análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense De Madrid. Madrid 2017
15. Andía Melero V, de Santa-Olalla Llanes M, Salas M, Percovich Hualpa J, Motilla de la Cámara M, Collado Yurrita L. Comparación de sistemas de estadificación del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española. Endocrinol Nutr. 2015;62(4):152---160
16. Cano Valdez A. Aspectos Histológicos del Cáncer Diferenciado de la Tiroides. Cancerología 4 (2009): 73-83
17. Benítez I, Vielma M, Zerpa Y, Briceño Y et al. Características clínicas, manejo y evolución del carcinoma de tiroides en el instituto autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela Importancia de la clasificación de riesgo. Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 48-59
18. Domínguez, J. M et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL. Rev Med Chile 2018; 146: 282-289
19. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E et al. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Risk-Stratified According to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society Risk of Recurrence Classification Systems. THYROID. Volume 23, Number 11, 2013.
20. Abelleira E, Bueno F, Smulever A, Pitoia F. Riesgo dinámico en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no ablacionados. Rev Argent Endocrinol Metab.2017;5 4(2):69–75
21. Chala AI, Franco HI, Aguilar CD, et al. Estudio descriptivo de doce años de cáncer detiroides, Manizales, Colombia. Rev Colomb Cir. 2010;25:276-89
22. Sánchez G, Gutiérrez C, Valenzuela A, Tovar J. Carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea: hallazgos en 16 años de manejo multidisciplinario. Rev Colomb Cir. 2014;29:102-109
23. Zafon C, Puig-Domingo M, Biarnés J, Halperin I et al. Estudio descriptivo de las características del cáncer diferenciado de tiroides en Cataluña en el periodo 1998-2012. Registro CECaT. Endocrinol Nutr. 2015;62(6):264---269.