



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA

Departamento de Medicina

**Utilidad Clínico-Diagnóstica de los Anticuerpos
Antitiroglobulina en el Seguimiento de los Pacientes con
Cáncer Diferenciado de Tiroides**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Ana Bediaga Collado

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Carlos Sánchez Juan

Dr. D. Guillermo Sáez Tormo

Dra. Dña. Concepción Cerdá Micó

Valencia, marzo de 2023



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Dr. D. Carlos Sánchez Juan, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Dr. D. Guillermo Sáez Tormo, Catedrático del Departamento de Biquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

Dra. Dña. Concepción Cerdá Micó, Doctora en Medicina por la Universidad de Valencia. Especialista en Análisis Clínicos. Directora Médica Asistencial del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Como directores de la tesis titulada **“Utilidad Clínico-Diagnóstica de los Anticuerpos Antitiroglobulina en el Seguimiento de los Pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides”**

CERTIFICAN QUE:

Dña. Ana Bediaga Collado, Licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctora por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Valencia a 22 de marzo de 2023.

CARLOS
JAVIER|
SANCHEZ|
JUAN

Dr. C. Sánchez Juan

Firmado digitalmente por CARLOS
JAVIER|SANCHEZ|JUAN
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=CARLOS JAVIER|SANCHEZ|
JUAN, serialNumber=22539683M,
givenName=CARLOS JAVIER,
ou=SANCHEZ JUAN,
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2023.03.22 07:54:31 +01'00'

GUILLERMO
MARIA|SAEZ|
TORMO

Dr. G. Sáez Tormo

Firmado
digitalmente por
GUILLERMO MARIA|
SAEZ|TORMO
Fecha: 2023.03.24
07:58:53 +01'00'

Dra. C. Cerdá Micó

Agradecimientos

Al **Dr. Carlos Sánchez Juan**, director de esta tesis. Gracias por tu confianza en mí, por tu paciencia y por ser el mejor capitán que podría haber elegido para orientar mi rumbo en este viaje.

Al **Dr. Guillermo Sáez Tormo**, mi profesor de bioquímica y referente. Gracias por creer en mí, en mi capacidad para desarrollar este proyecto y por transmitirme parte de tu experiencia y tus conocimientos como docente e investigador.

A la **Dra. Concha Cerdá**, mi mentora, mi senséi. Gracias por compartir tu sabiduría conmigo y brindarme tu amistad desde el primer día. Nunca olvidaré que mi primera guardia como MIR de la especialidad de Análisis Clínicos fue contigo como adjunta y desde entonces siempre me has prestado tu apoyo incondicional.

Al **Servicio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia** y en especial, a la **Dra. Goitzane Marcaida**, por despertar mi interés en comenzar un proyecto de tesis doctoral durante mi etapa como residente y por el aprendizaje adquirido durante las muchas guardias compartidas.

Al **Dr. Rafael Torregrosa**, que en paz descanse. Gracias por confiar en mí y compartir tus conocimientos conmigo. Te gustaría saber, que la gestión de la calidad hoy forma parte de mi día a día.

A la **Dra. Juana Rodríguez Delgado**, por su amistad, su compañerismo y por ese pragmatismo vital que tanto admiro de ella y que he procurado adoptar desde que nos conocimos.

A **Araceli Carbonell, Alicia Ten, Mónica Castillo, Natividad Tolosa y Vanesa Alba**, por esos momentos compartidos durante las horas de trabajo, tanto en mi etapa como MIR de Análisis Clínicos como en mi etapa como MIR de Medicina Preventiva, que junto a vosotras recuerdo muy agradables y felices.

Al **Dr. D. Joaquín Soler Guzmán**, mi pediatra, al que dibujaba como parte de la familia a mis 4 años de edad y por quien siempre sentí gran admiración. Él fue la razón de que quisiera ser médico.

Al **Dr. D. Ricardo Lliso Marco**, por sus palabras de ánimo en los últimos años. Siempre recordaré su interés por "*cómo le va a la doctora*", sus palabras amables y cálidas. El aprecio de mis padres hacia él por su gran calidad humana y profesional, lo tendré siempre presente como un referente de la clase de médico que quiero ser en mi día a día.

A **Martín** por su disponibilidad y paciencia para escuchar mis dudas existenciales respecto al desarrollo de este trabajo y animarme a no desfallecer y llegar a la meta. Has sido como el avituallamiento imprescindible a lo largo del recorrido en una maratón.

A **mis amigas**: Isabel Díaz, Isabel De La Morena, Ana María López y Marta Marcos. Después de todos estos años de kit kat club, sois para mí como una segunda familia y nunca habéis dudado de que conseguiría finalizar este proyecto.

A mi cuñado, **Ignacio Ballester**, que se ha convertido en un hermano y siempre me hace sacar una sonrisa.

A **mi hermana**, la persona en la que más confío del mundo, porque sé que pase lo que pase siempre puedo contar contigo. Te adoro.

A **mis padres**, por estar ahí siempre, junto a mí apoyándome y respaldándome en mis momentos de flaqueza. Me habéis enseñado que en la vida sólo existe un camino y es seguir siempre hacia adelante con esfuerzo, trabajo y honestidad, sacando la mejor versión de mi misma. Os quiero muchísimo.

Índice de contenidos

RESUMEN	31
Antecedentes.....	33
Métodos.....	33
Resultados.....	34
Conclusiones.....	34
Palabras Clave.....	35
INTRODUCCIÓN	37
1.1.- Glándula tiroides: Visión general.....	39
1.1.1.- Fisiología del tiroides y producción hormonal.....	41
1.2.- Epidemiología del cáncer de tiroides.....	44
1.2.1.- Incidencia, prevalencia y pronóstico.....	44
1.2.2.- Factores de Riesgo.....	59
1.3.- Etiopatogenia.....	62
1.3.1.- Carcinogénesis en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides.....	62
1.3.1.1. Carcinogénesis del Carcinoma Papilar.....	64
1.3.1.2. Carcinogénesis del Carcinoma Folicular.....	66
1.3.2.- Carcinogénesis de la progresión.....	67
1.4.- Clasificación del Cáncer de Tiroides.....	68
1.5.- Presentación y curso clínico del CDT.....	71
1.5.1.- Nódulo tiroideo.....	72
1.5.2.- Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT).....	76
1.5.2.1. Carcinoma Papilar de Tiroides y Tiroiditis Autoinmunitaria.....	80
1.5.3.- Carcinoma Folicular de Tiroides (CFT).....	82
1.5.4. Carcinoma de Células de Hürthle (CCH) (Oncocíticas).....	85
1.5.5. Tumores Secundarios y Metástasis.....	87
1.6.- Métodos diagnósticos.....	89
1.6.1.- Evaluación Clínica Inicial.....	89
1.6.2.- Evaluación mediante Técnicas de Imagen.....	90
1.6.2.1.- Ecografía Tiroidea (ET).....	91

1.6.2.1.1.- Clasificación TIRADS. Thyroid Imaging Reporting And Data Systems	93
1.6.2.1.2.- Directrices de la European Thyroid Association (ETA) para la estratificación del riesgo de malignidad por US de los NT en adultos: EU-TIRADS	98
1.6.2.1.3.- Evaluación Ecográfica de los Compartimentos Ganglionares Cervicales	100
1.6.2.2.- Otras Técnicas de Imagen	101
1.6.3.- Evaluación Citológica del Tiroides	102
1.6.3.1.- Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)	103
1.6.3.2.- Sistema Bethesda	104
1.7. Tratamiento del CDT	109
1.7.1.- Tratamiento Quirúrgico	110
1.7.1.1.- Tipos de intervención sobre la glándula tiroides	110
1.7.1.1.1.- CPT inferior a 1 cm	111
1.7.1.1.2.- CPT superior a 1 cm	112
1.7.1.1.3.- CFT superior a 1 cm	112
1.7.1.2.- Disección de los ganglios linfáticos	113
1.7.2.- Tratamiento supresor con levotiroxina	114
1.7.3.- Tratamiento con Yodo Radiactivo (I131)	116
1.7.3.1.- Objetivos del tratamiento del CDT con RAI	117
1.7.3.2.- Indicación del tratamiento	117
1.7.3.3.- Procedimiento	118
1.7.4.- Otros tratamientos	120
1.8.- Estratificación del riesgo de recurrencia en el CDT	120
1.8.1.- Evaluación Anatomopatológica	121
1.8.1.1.- Datos macroscópicos	121
1.8.1.2.- Datos microscópicos	122
1.8.1.2.1.- Microscopía de los Carcinomas Papilar y Folicular de Tiroides	122
1.8.1.2.2.- Microscopía de los tumores de células de Hürthle (oncocíticas)	123

1.8.1.3.- Informe de Anatomía Patológica.....	123
1.8.1.4.- Estadificación TNM de la AJCC/UICC	124
1.8.2.- Estratificación inicial del riesgo	132
1.9. Seguimiento del CDT	137
1.9.1. A nivel bioquímico	140
1.9.1.1. Pruebas de Función Tiroidea	140
1.9.1.2. Tiroglobulina sérica	141
1.9.1.2.1. Métodos de cuantificación	145
1.9.1.2.1.1. Inmunoensayos	147
1.9.1.2.1.2. Ensayos de Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas en Tándem (LC-MS/MS)	148
1.9.1.2.2. Capacidad de detección del ensayo. Sensibilidad (S)...	148
1.9.1.2.3. Especificidad (E) y Estandarización	149
1.9.1.2.4. Precisión.....	151
1.9.1.2.5. Interferencias en la cuantificación de Tg	152
1.9.1.2.5.1. Interferencia por Anticuerpos Antitiroglobulina (AcTg)	153
1.9.1.2.5.2. Anticuerpos Heterófilos (HAc).....	156
1.9.1.2.5.3. Efecto gancho (<i>hook effect</i>)	159
1.9.1.2.6. Monitorización postoperatoria de la Tg sérica	160
1.9.1.2.7. Tiroglobulina estimulada (rhTSH).....	165
1.9.1.3. Anticuerpos Antitiroglobulina (AcTg).....	169
1.9.1.3.1. Métodos de cuantificación	172
1.9.1.3.1.1. Estandarización.....	173
1.9.1.3.1.2. Sensibilidad y precisión de la determinación de AcTg	173
1.9.1.3.1.3. Definición de un nivel de AcTg " <i>positivo</i> " en pacientes con CDT	175
1.9.1.3.2. Monitorización postoperatoria de los AcTg en suero.....	176

1.9.1.3.3. Utilidad potencial de los AcTg como marcador tumoral subrogado	179
1.9.1.3.4. Importancia pronóstica de los AcTg en el CDT	182
1.9.1.4. Determinación de Tg en aspirado de ganglios linfáticos	185
1.9.2. A nivel estructural	188
1.9.2.1. Ecografía Cervical.....	188
1.9.2.2. PAAF durante el seguimiento	190
1.9.2.3. Otras pruebas de imagen durante el seguimiento	191
1.9.2.3.1. Rastreo Corporal Total (RCT) diagnóstico con RAI.....	191
1.9.2.3.2. RCT con SPECT-TC	193
1.9.2.3.3. Estudio con ¹⁸ FDG-PET	194
1.9.2.3.4. Estudio de TC y RMN.....	195
1.9.3. Estratificación dinámica del riesgo de recidiva	197
PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	203
2.1.- Propuesta de investigación.....	205
2.2.- Hipótesis	207
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	209
3.1.- Objetivo principal	211
3.2.- Objetivos específicos	211
MATERIAL Y MÉTODOS.....	213
4.1.- Diseño del estudio	215
4.2.- Material	216
4.2.1.- Población a estudio	216
4.2.2.- Criterios de Inclusión	216
4.2.3.- Criterios de Exclusión	216
4.2.4.- Búsqueda Bibliográfica	217
4.2.5.- Recogida de Datos	222
4.2.5.1.- Instrumentos y Recolección de Datos	223
4.2.5.2.- Registro de datos.....	225
4.2.6.- Consideraciones Éticas	226
4.3.- Método.....	227

4.3.1. – Cálculo del tamaño muestral.....	227
4.3.2.- Definición de las Variables	228
4.3.2.1.- Variables Individuales.....	228
4.3.2.2.- Variables Clínicas	228
4.3.2.3.- Variables Quirúrgicas.....	232
4.3.2.4.- Variables de Tratamiento.....	234
4.3.2.5.- Variables Histopatológicas.....	236
4.3.2.5.1.- Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica	237
4.3.2.6.- Variables de Extensión Tumoral	239
4.3.2.7.- Variables Analíticas de Seguimiento	239
4.3.2.8.- Variables de Evolución	240
4.3.3.- Métodos Analíticos	242
4.3.4.- Método Estadístico	249
RESULTADOS	251
5.1.- Resultados Descriptivos	253
5.1.1.- Variables Individuales: características sociodemográficas	253
5.1.2.- Variables clínicas.....	254
5.1.2.1.- Factores potenciales de riesgo de desarrollo de CDT	254
5.1.2.2.- Forma de presentación	256
5.1.2.3.- Técnicas diagnósticas	258
5.1.2.4.- Nódulo Tiroideo: Características ecográficas	261
5.1.3.- Variables Quirúrgicas	263
5.1.3.1.- Cirugía	263
5.1.3.2.- Determinación de Tg intraoperatoria en aspirado de adenopatías	266
5.1.4.-Variables Histopatológicas	267
5.1.4.1.- PAAF: diagnóstico citológico	267
5.1.4.2.- Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.....	268
5.1.5.- Variables de tratamiento	270
5.1.5.1.- Tratamiento Hormonal Sustitutivo.....	270
5.1.5.2.- Radioyodo.....	270

5.1.5.3.- Otras terapias	272
5.1.6.- Variables de extensión tumoral.....	272
5.1.6.1.- Clasificación TNM y Estadaje	272
5.1.7.- Variables evolutivas.....	276
5.1.7.1.- Variables evolutivas según sexo.....	276
5.1.7.2.- Riesgo de recurrencia.....	277
5.1.7.3.- Respuesta tras cirugía: Estratificación Dinámica del Riesgo	278
5.1.7.3.1.- Respuesta inicial tras cirugía	278
5.1.7.3.2.- Respuesta al final del seguimiento.....	279
5.1.8.- Variables analíticas de seguimiento	280
5.2.- Características Epidemiológicas.....	281
5.2.1.- Prevalencia.....	282
5.3.- CDT: significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento (AcTg y Tg) tras cirugía	282
5.3.1.- Primera visita tras cirugía	283
5.3.1.1.- Análisis estratificado según el riesgo de recurrencia inicial	285
5.3.2.- A lo largo del seguimiento evolutivo	287
5.3.2.1.- Análisis estratificado según el riesgo de recurrencia (EDR)	292
5.4.- CDT: propiedades de los AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva	295
DISCUSIÓN.....	299
6.1.- Discusión de resultados descriptivos.....	301
6.1.1.- Características demográficas	301
6.1.2.- Características clínico-diagnósticas.....	302
6.1.3.- Características relacionadas con el tratamiento empleado	305
6.1.4.- Clasificación TNM y estratificación del riesgo de recurrencia.....	311
6.1.5.- Variables evolutivas.....	315
6.1.6.- Respuesta tras cirugía: Estratificación dinámica del riesgo.....	316
6.1.7.- Variables analíticas de seguimiento	318
6.2.- Discusión de las características epidemiológicas.....	319

6.3.- CDT: significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento (AcTg y Tg) tras cirugía	321
6.3.1.- Primera visita tras cirugía	323
6.3.2.- A lo largo del seguimiento evolutivo	326
6.4.- CDT: propiedades de los AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva	333
6.5.- Fortalezas y limitaciones del estudio	338
CONCLUSIONES	341
BIBLIOGRAFÍA.....	345
ANEXOS.....	381
Anexo I: Resolución Comisión de Investigación	383
Anexo II: Resolución del CEIC.....	385
Anexo III: Patrón evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg en varios casos de la serie a estudio.....	387

Símbolos, Abreviaturas y Siglas

µm: micrometros

1ª G: Primera Generación

2ª G: Segunda Generación

Ac: Anticuerpo/s

ACR: American College Radiology

ACS: American Cancer Society

AcTg: Anticuerpos antitiroglobulina

AcTPO: Anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AECAT: Asociación Española de Cáncer de Tiroides

Ag: Antígeno/s

ATA: American Thyroid Association

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

BMN: Bocio Multinodular

CAP: College of American Pathologists

CAT: Carcinoma Anaplásico de Tiroides

CCH: Carcinoma de Células de Hürthle

CDT: Carcinoma Diferenciado de Tiroides

CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica

CF: Carcinoma Folicular

CFT: Carcinoma Folicular de Tiroides

CH: Células de Hürthle

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

cm: centímetro

CP: Carcinoma Papilar

CPT: Carcinoma Papilar de Tiroides

Símbolos, Abreviaturas y Siglas

CRM-457: Material de referencia certificado (Instituto de Materiales de Referencia de la Comisión Europea)

CT: cáncer de tiroides

CTPD: Carcinoma de Tiroides Pobremente Diferenciado

CV: Coeficiente de Variación

E: Especificidad

EDR: Estratificación Dinámica del Riesgo

EE.UU.: Estados Unidos

EIA: Inmunoensayo Enzimático

ET: Ecografía Tiroidea

ETA.: European Thyroid Association

EU-TIRADS: Sistema Europeo de Datos de Informes e Imágenes de Tiroides

FDG: F¹⁸-fluorodesoxiglucosa

FR: Factor de riesgo

gTg: Tiroglobulina en ganglio

HAc: Anticuerpos Heterófilos

HCDSNS: Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud

HCE: Historia Clínica Electrónica

HT: Hemitiroidectomía

I: Yodo

I¹³¹: Yodo radioactivo

IDH: Índice de Desarrollo Humano

Ig: Inmunoglobulinas

IHQ: inmunohistoquímica/s

ILE: Intervalo Libre de Enfermedad

IMA: Ensayos Inmunométricos

IRMA: ensayo inmunorradiométrico

IRP: International Reference Preparation / Preparación de Referencia Internacional

LC-MS / MS: Ensayos de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem

L-T₄: Levotiroxina

mCi: milicurios

mETE: mínima extensión extratiroidea

mg: miligramos

ml/min: mililitros/minuto

mm: milímetros

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

NCI: National Cancer Institute

ng/ml: nanogramos/mililitro

NIFTP: Neoplasia Folicular del Tiroides No Invasiva con características Nucleares de Tipo Papilar

NIS: Simportador de yodo y sodio

NT: Nódulo Tiroideo

OMS: Organización Mundial de la Salud

P/R: Persistencia/Recurrencia

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PAAF-Tg: Medición de tiroglobulina en punción aspiración con aguja fina

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

Pv: Prevalencia

QT: Quimioterapia

RAI: Yodo radioactivo

RCT: Rastreo Corporal Total

Símbolos, Abreviaturas y Siglas

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

rhTSH: Tirotropina recombinante humana

RIA: Radioinmunoensayo

RMN: Resonancia Magnética

RR: Riesgo Relativo

RT: Radioterapia

S: Sensibilidad

SEER: National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results / Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales

SEyN: Servicio de Endocrinología y Nutrición

SF: Sensibilidad funcional

SIP: Sistema de Información Poblacional

SPECT: Tomografía Computarizada de Emisión Fotónica Única

T₃: triyodotironina

T₄: tiroxina

T₄L: Tiroxina Libre

TC: Tomografía Computarizada

Tg: Tiroglobulina

Tg-IMA: Medición de tiroglobulina mediante ensayos inmunométricos

Tg-MS: Medición de Tg por LC-MS/MS

TH: Tiroiditis de Hashimoto

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TIRADS: Thyroid Imaging Reporting And Data Systems

TS: Tratamiento Supresor

TSH: Thyroid Stimulating Hormone / Hormona Estimulante del Tiroides / Tirotropina

TSH-R: Receptor de TSH

TT: Tiroidectomía Total

TTF-1: Factor Tiroideo de Transcripción

UICC/AJCC: International Union Against Cancer / American Joint
Committee on Cancer

US: ultrasonografía

UV: Universitat de València / Universidad de Valencia

VFPC: Variante Folicular de Carcinoma Papilar

VPN: valor predictivo negativo

Índice de Tablas

Tabla 1. Datos de incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer de tiroides a nivel global.....	50
Tabla 2. Factores de riesgo predisponentes a CT.....	60
Tabla 3. Factores potenciales del riesgo de desarrollo de CT.....	61
Tabla 4. Clasificación de la OMS de los Tumores de la Glándula Tiroides (año 2017).....	70
Tabla 5. Diagnóstico Diferencial del NT.....	73
Tabla 6. Principales factores de mal pronóstico en el CDT.....	74
Tabla 7. Resumen de las alteraciones genéticas más relevantes en el CPT con estimaciones de prevalencia de la literatura.....	80
Tabla 8. Clasificación TI-RADS.....	95
Tabla 9. Categorías de EU-TIRADS y riesgo de malignidad.....	99
Tabla 10. Categorías de diagnóstico citopatológico según el Sistema de Bethesda, 2017.....	106
Tabla 11. Sistema Bethesda (2017) para informar la citopatología tiroidea: riesgo implícito de malignidad y tratamiento clínico recomendado.....	107
Tabla 12. Concentraciones de TSH (en μ U/ml) propuestas según el riesgo de efectos secundarios de la terapia supresora con Levotiroxina y el riesgo de recidiva tumoral.....	115
Tabla 13. Sistema de Estadificación TNM de la AJCC/UICC para el CDT (7 ^a edición).....	127
Tabla 14. Agrupación por estadios.....	128
Tabla 15. Sistema de Estadificación TNM de la AJCC/UICC para el CDT (8 ^a edición).....	130
Tabla 16. Agrupación por estadios.....	131
Tabla 17. Sistema de estratificación del riesgo de la ATA 2015.....	134
Tabla 18. Seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA.....	137
Tabla 19. Seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA. Continuación tabla 18.....	138
Tabla 20. Métodos de determinación de la Tg.....	146
Tabla 21. Factores capaces de modificar las concentraciones de Tg sérica.....	161

Índice de Tablas

Tabla 22. Seguimiento del CDT con rhTSH.....	166
Tabla 23. Seguimiento a largo plazo (>2 años), según la respuesta a la terapia (EDR).....	201
Tabla 24. Estratificación Dinámica de Riesgo según la respuesta al tratamiento en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y ablación con RAI.	202
Tabla 25. Ecuaciones de búsqueda utilizadas para la investigación	219
Tabla 26. Parámetros analíticos, rangos de referencia, interpretación de los resultados, analizador automático y técnica utilizada para su medición en el Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV	243
Tabla 27. Rangos de referencia analíticos de los AcTg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia.....	248
Tabla 28. Rangos de referencia analíticos de la Tg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia	248
Tabla 29. Rangos de referencia analíticos de la Tg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Dr. Peset de Valencia	249
Tabla 30. Rangos de referencia analíticos de TSH y T4L, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear y el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Dr. Peset de Valencia.....	249
Tabla 31. Media y rangos de edad de los pacientes incluidos en el estudio ..	253
Tabla 32. Descripción de los factores de riesgo	255
Tabla 33. Características de la forma de presentación del CDT en el momento del diagnóstico.....	257
Tabla 34. Técnicas realizadas para la evaluación diagnóstica del NT.....	258
Tabla 35. Características ecográficas del nódulo principal en nuestra serie de pacientes	261
Tabla 36. Cirugía	263
Tabla 37. Primera Cirugía.....	264
Tabla 38. Segunda Cirugía.....	265
Tabla 39. Tercera Cirugía	265

Tabla 40. Análisis descriptivo bivariado (tabla 2x2) de la determinación de niveles de gTg a partir de citología intraoperatoria mediante PAAF de adenopatías sospechosas de malignidad.....	266
Tabla 41. Diagnóstico citológico a partir de muestra obtenida mediante PAAF	267
Tabla 42. Características macroscópicas	268
Tabla 43. Diagnóstico histológico tras 1ª cirugía según la Clasificación de Tumores de la Glándula Tiroides de la OMS 2004 (casos intervenidos quirúrgicamente hasta año 2017 incluido)	268
Tabla 44. Diagnóstico histológico tras 1ª cirugía según la Clasificación de Tumores de la Glándula Tiroides de la OMS 2017 (casos intervenidos quirúrgicamente desde el año 2018)	269
Tabla 45. Casos en THS tras cirugía	270
Tabla 46. Tratamiento con RAI	270
Tabla 47. Estimulación de los niveles de TSH previo a tratamiento ablativo con RAI	271
Tabla 48. Imagen de RCT tras tratamiento con dosis ablativa de RAI	271
Tabla 49. Otras terapias	272
Tabla 50. Clasificación TNM según la 7ª edición de la AJCC/UICC	273
Tabla 51. Estadificación según la AJCC Cancer Staging 7th Ed.	274
Tabla 52. Clasificación TNM según la 8ª edición de la AJCC/UIC.....	275
Tabla 53. Estadificación según la AJCC Cancer Staging 8th Ed.	275
Tabla 54. Descripción de variables evolutivas según género	276
Tabla 55. Riesgo de Recurrencia según la guía de práctica clínica, ATA del 2009	277
Tabla 56. Riesgo de Recurrencia según la guía de práctica clínica, ATA del 2015	278
Tabla 57. Tipo de respuesta inicial tras cirugía.....	278
Tabla 58. Tipo de respuesta tras cirugía al final del seguimiento evolutivo	279
Tabla 59. Parámetros bioquímicos de seguimiento de los pacientes con CDT	280
Tabla 60. Estratificación de la cohorte en 4 grupos según niveles séricos negativos y positivos de Tg y AcTg en 1ª visita de seguimiento en consulta del SEyN tras cirugía	283

Índice de Tablas

Tabla 61. Respuesta inicial tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y positivos.....	284
Tabla 62. Número de casos de nuestra serie a estudio con Riesgo de Recurrencia de CDT bajo, medio y alto	285
Tabla 63. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y bajo riesgo de recurrencia de CDT	286
Tabla 64. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y riesgo medio de recurrencia de CDT	286
Tabla 65. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y alto riesgo de recurrencia de CDT	287
Tabla 66. Estratificación de la cohorte en 4 grupos según niveles séricos negativos y positivos de Tg y AcTg desde 2ª hasta última visita de seguimiento evolutivo en el período de estudio	288
Tabla 67. Respuesta final al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos.....	289
Tabla 68. Visitas de seguimiento tras cirugía a lo largo del período de estudio	291
Tabla 69. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y bajo riesgo de recurrencia de CDT	293
Tabla 70. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y riesgo medio de recurrencia de CDT	293
Tabla 71. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y alto riesgo de recurrencia de CDT	294
Tabla 72. Estratificación dinámica de riesgo (EDR) en el CDT en función de la terapia inicial.....	317

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Visión ventral de la Glándula Tiroides	39
Ilustración 2.Histología de la Glándula Tiroides.....	40
Ilustración 3. Se representan los diez tipos principales de cáncer para los nuevos casos estimados de cáncer por sexo, (EE. UU, 2021)..	46
Ilustración 4. Los gráficos circulares presentan la distribución de casos y defunciones de los 10 cánceres más comunes en 2018 para (A) ambos sexos, (B) hombres y (C) mujeres.....	47
Ilustración 5. Gráficos de barras de incidencia y mortalidad. Tasas estandarizadas por edad en regiones de Índice de Desarrollo Humano (IDH) Alto / Muy Alto versus Regiones de IDH Bajo / Medio entre (A) hombres y (B) mujeres en 2020.....	48
Ilustración 6. Gráficos de barras de la incidencia específica de la región. Tasas estandarizadas por edad y por sexo para los cánceres de tiroides en 2020..	49
Ilustración 7. Tasas de incidencia estandarizadas por edad (mundiales) y por sexo de los 10 cánceres principales. España.....	51
Ilustración 8. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (mundiales) de los 10 cánceres principales. España.....	51
Ilustración 9. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Ambos sexos.....	53
Ilustración 10. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Mujeres.....	53
Ilustración 11. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Hombres.....	54
Ilustración 12. Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea de 2013 por tipo tumoral en España, 2021. Hombres.....	54
Ilustración 13. Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea de 2013 según tipo tumoral en España, 2021. Mujeres.....	55
Ilustración 14. : Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea por tipo tumoral en España, 2021. Ambos Sexos. (Tasas por 100.000 habitantes y año).....	55
Ilustración 15. Modelo Escalonado de la Carcinogénesis Tiroidea.....	63

Índice de Ilustraciones

Ilustración 16. Vías de señalización y alteraciones genéticas implicadas en la carcinogénesis tiroidea.....	65
Ilustración 17. Nódulo Tiroideo.....	76
Ilustración 18. Esquema que muestra cinco categorías según el léxico del Sistema de datos, informes e imágenes de tiroides de ACR (TI-RADS), los niveles de TR y los criterios para la aspiración con aguja fina o la ecografía de seguimiento.....	96
Ilustración 19. Compartimientos ganglionares del cuello divididos en niveles y subniveles.....	101
Ilustración 20. Algoritmo de decisión ante citología indeterminada.....	105
Ilustración 21. Tipos de abordajes quirúrgicos sobre la glándula tiroidea y extensión de la cirugía.....	111
Ilustración 22. Riesgo de recidiva estructural en CPT para pacientes con resección tumoral completa macroscópica.....	136
Ilustración 23. Objetivos de TSH para el tratamiento a largo plazo con hormonas tiroides.....	141
Ilustración 24. Exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad en los inmunoensayos.....	152
Ilustración 25. Esquema del funcionamiento de un inmunoanálisis inmunométrico y mecanismo supuesto para la interferencia producida por HAc.....	159
Ilustración 26. Interpretación de la Tg y AcTg séricas.....	163
Ilustración 27. Propuesta de diagrama de flujo para la selección desde el servicio de análisis clínicos de pacientes que podrían beneficiarse de la prueba de estimulación con rhTSH.....	169
Ilustración 28. Tendencias en las concentraciones de AcTg vs. el riesgo de que se detecte una enfermedad persistente o recurrente durante el seguimiento de los pacientes con CDT con AcTg detectables en el momento del tratamiento inicial.....	183
Ilustración 29. Gráfico circular que muestra la proporción porcentual de mujeres y varones que componen la muestra a estudio.....	253
Ilustración 30. Gráfico de barras que representa los factores de riesgo predisponentes al desarrollo de CDT predominantes en la muestra a estudio.....	254
Ilustración 31. Gráfico de barras que representa las principales formas de presentación del CDT en la muestra a estudio.....	256

Ilustración 32. Gráfico de barras que representa las principales técnicas diagnósticas empleadas para el estudio del NT en la muestra a estudio.	260
Ilustración 33. Gráfico de barras que representa las principales características ecográficas del NT en la muestra a estudio.....	262
Ilustración 34. Gráfico dinámico que muestra el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondiente al caso nº 62 de la muestra estudiada.	290
Ilustración 35. Gráfico que muestra la respuesta al tratamiento en 1º y 2ª visita de seguimiento tras cirugía correspondiente al caso nº 62 de la muestra estudiada.	291
Ilustración 36. Curva de Kaplan-Meier. Correlación entre los niveles de Tg a lo largo del tiempo de seguimiento y punto en que los AcTg resultan positivos.	296

RESUMEN

Antecedentes

En los últimos años ha cambiado la estrategia terapéutica y de seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT). Los anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) se presentan entre un 25% y un 30% de casos con CDT y pueden interferir la medición de los niveles de tiroglobulina (Tg).

El objetivo del estudio es analizar cuál es la utilidad clínico-diagnóstica de los AcTg en el seguimiento de una serie de pacientes con CDT y su utilidad como marcador subrogado de recidiva tumoral.

Métodos

Se ha llevado a cabo un estudio transversal retrospectivo no aleatorizado de 225 pacientes diagnosticados de CDT en alguna de sus variantes histológicas (*papilar, folicular, de células de Hürthle*) tras tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total y en seguimiento evolutivo tras 1ª cirugía por parte del Servicio de Endocrinología de un hospital terciario de la ciudad de Valencia.

Tras calcular la prevalencia de los AcTg positivos en la muestra seleccionada, se realizaron análisis bivariados (T-Student y Ji-cuadrado o Fisher) según la naturaleza de las variables y la variable respuesta (AcTg).

Para analizar el significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento determinados en los casos con diagnóstico de CDT tras cirugía, se establecieron dos momentos

de análisis: (1) Primera visita tras cirugía y (2) a partir de segunda visita tras cirugía hasta la última visita de seguimiento realizada en el período del estudio. Posteriormente, la cohorte se estratificó en cuatro grupos según niveles séricos de Tg (*positivo/negativo*) y AcTg (*positivo/negativo*) y procedimos a analizar la respuesta tras cirugía en ambos períodos de seguimiento en pacientes con AcTg negativos y positivos, según el riesgo de recurrencia (*bajo, medio y alto*).

Para analizar la correlación entre los niveles de Tg sérica (*marcador tumoral*) y la tendencia de los AcTg a lo largo del seguimiento evolutivo de nuestra serie de casos, se describió una curva de Kaplan-Meier junto con la prueba de rango logarítmico (*Log Rank*).

Resultados

Hallamos significación estadística en la fase de análisis estratificado según el riesgo de recurrencia medio desde la valoración en primera visita tras tiroidectomía y a lo largo del seguimiento evolutivo del paciente. Además, observamos que los pacientes con niveles séricos de Tg negativa tardaban aproximadamente 2 años más que los pacientes con niveles de Tg positiva a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía en presentar niveles de AcTg positivos.

Conclusiones

Los pacientes con CDT con niveles séricos de AcTg positivos y niveles de Tg negativa tras cirugía hallados en nuestra cohorte

a estudio con riesgo de recurrencia medio, presentaron un peor curso evolutivo (*respuesta bioquímica incompleta*). A partir de nuestros resultados, no podemos afirmar que la medición de los niveles séricos de AcTg resulten de utilidad como marcador tumoral subrogado de recidiva.

Palabras Clave

Cáncer Diferenciado de Tiroides, Anticuerpos antitiroglobulina, Marcador tumoral, Riesgo de recurrencia.

INTRODUCCIÓN

1.1.- Glándula tiroides: Visión general

La glándula tiroides (del griego, *thyreos*, escudo, y *eidos*, forma) se localiza en el cuello, en situación anterior a la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura yugular del esternón. Consta de dos lóbulos conectados por un istmo. (1,2) (Véase *Ilustración 1*).

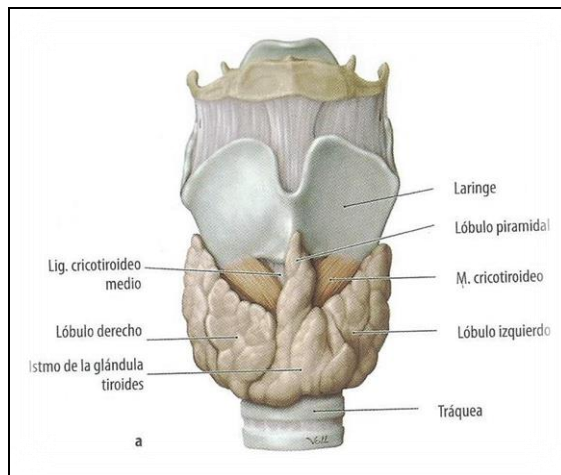


Ilustración 1. Visión ventral de la Glándula Tiroides, formada por dos lóbulos situados lateralmente y un istmo que los une en el medio y, que en su parte superior puede sostener el lóbulo piramidal. Fuente: Ilustración extraída de referencia (1).

Se desarrolla a partir del suelo de la faringe primitiva durante la tercera semana de gestación. Emigra desde el agujero ciego, en la base de la lengua, por el conducto tirogloso para alcanzar su ubicación definitiva en el cuello (3,4).

El peso del tiroides adulto normal es de 15 a 20 gramos y es de consistencia blanda. La glándula posee una rica red capilar dependiente de las arterias tiroideas superior e inferior (1) (5).

Introducción

Las fibras nerviosas procedentes de los ganglios simpáticos cervicales influyen indirectamente en la secreción de la glándula tiroides, actuando a través de los vasos sanguíneos (1) (5).

Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides y deben identificarse durante la cirugía tiroidea con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales (1) (5).

La glándula tiroides madura contiene numerosos folículos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean una sustancia coloidal secretada (*véase Ilustración 2*), que contiene grandes cantidades de tiroglobulina (Tg) (*precursor proteínico de las hormonas tiroideas*), habitualmente señalada por la unión de la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (*thyroid stimulating hormone, TSH*) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, que provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular. Ésta se somete a un proceso de proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo (2).

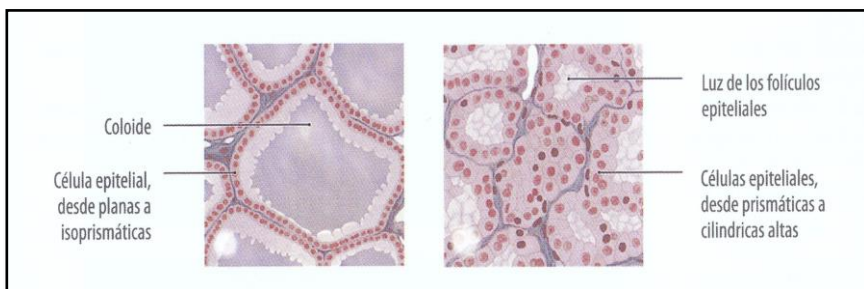


Ilustración 2. Histología de la Glándula Tiroides. *Fuente:* Ilustración extraída de referencia (1).

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). Al actuar por medio de receptores nucleares, estas hormonas desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica del adulto (1) (5).

1.1.1.- Fisiología del tiroides y producción hormonal

La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente en la semana 11 de gestación (3,4).

El tiroides secreta dos hormonas importantes: la *tiroxina* (T_4) y la *triyodotironina* (T_3). Ambas hormonas inducen un significativo incremento del metabolismo, de modo que su secreción en exceso aumenta el metabolismo hasta un 60-100% por encima de lo normal. Por otra parte, el déficit de secreción induce un descenso metabólico del organismo de hasta un 40-50% por debajo de lo normal (6).

La secreción tiroidea está controlada principalmente por la TSH, que a su vez es secretada en la adenohipófisis (6).

La glándula tiroides también secreta calcitonina, una hormona implicada en el metabolismo del calcio (6).

Alrededor del 93% de las hormonas con actividad metabólica que secreta el tiroides corresponde a la T_4 y el 7% restante a la T_3 . Prácticamente toda la T_4 se acaba convirtiendo en T_3 en los tejidos, desempeñando ambas hormonas una función importante. Cualitativamente presentan la misma función, sin

embargo, difieren en la rapidez e intensidad de la acción que desempeñan. La T_3 es unas cuatro veces más potente que la T_4 , aunque se detecta una cantidad mucho menor en la sangre y su duración es más breve (6).

Las células tiroideas, de origen epitelial, se agrupan formando un elevado número de *folículos* cerrados (100 a 300 micrómetros (μm) de diámetro), repletos de una sustancia secretora: el *coloide* y, revestidos de *células epiteliales cúbicas* que secretan al interior de los folículos. En el coloide se almacena la Tg, gran glucoproteína cuya molécula contiene las hormonas tiroideas (6). Las hormonas tiroideas se forman a partir de la hidrólisis de la Tg (7). Una vez que la secreción se ha producido en los folículos, se absorben a través del epitelio folicular al torrente sanguíneo para desempeñar su acción en el organismo (6).

Para sintetizar una cantidad normal de T_4 , se necesitan aproximadamente 50 miligramos (mg) de yodo (I) al año (ingerido en forma de yoduros) o el equivalente a 1 mg/semana (6).

Las hormonas tiroideas ejercen una serie de funciones fisiológicas en el organismo, tales como (6):

- **Aumentar la transcripción de un gran número de genes** (*activan receptores nucleares*).
- **Incrementar la actividad metabólica celular** (*elevan el número y la actividad de las mitocondrias, aumentan el transporte activo de iones a través de la membrana celular*).

- **Ejercer efectos generales y específicos sobre el crecimiento.**
- **Estimular el metabolismo de los carbohidratos y lípidos y el metabolismo basal.**
- **Incrementar la necesidad de vitaminas**, *secundario a que aumentan la cantidad de numerosas enzimas corporales de las que las vitaminas forman parte esencial.*
- Un gran incremento de la hormona tiroidea casi siempre induce **descenso del peso corporal.**
- **Sobre el aparato cardiovascular**, las hormonas tiroideas **aumentan el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la fuerza cardíaca.**
- **Activar todos los mecanismos que aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración.**
- **Aumento de la motilidad digestiva.**
- **Excitación del sistema nervioso central.**
- **Ejercer efecto sobre la función muscular, el sueño, la función sexual y otras glándulas endocrinas.**

La glándula tiroides constituye la localización de patología de naturaleza muy diversa. Se pueden observar alteraciones en su forma o nivel de función y también neoplasias.

Así pues, los trastornos de la glándula tiroides son resultado, primordialmente, de procesos autoinmunitarios que estimulan la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o

producen destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*).

Las neoplasias tiroideas se presentan en forma de lesiones nodulares, que pueden ser únicas o multinodulares, detectables o no a la palpación durante la exploración física. Los nódulos benignos y diversas formas de cáncer de tiroides (CT) son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir mediante la exploración física (1)

1.2.- Epidemiología del cáncer de tiroides

1.2.1.- Incidencia, prevalencia y pronóstico

El CT sigue siendo el cáncer de más rápido crecimiento (5,1% por año desde 2003 a 2012, tanto en hombres como en mujeres) (8), constituyendo el tumor maligno más frecuente (más del 92%) (9) de origen endocrino, representando aproximadamente el 1% de los cánceres que afectan al ser humano (10). Este hecho se debe en parte al sobrediagnóstico, consecuencia de un mayor uso de técnicas avanzadas de imagen (8).

El CT comprende un grupo de tumores que son diferentes clínicamente, epidemiológicamente y respecto a pronóstico: los originados en las células foliculares del tiroides, denominados "**Carcinomas Diferenciados de Tiroides**" (CDT), así como los originados en las células parafoliculares (carcinoma medular de tiroides (CMT)) y los carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT).

Los CDT incluyen el carcinoma papilar (CP), el folicular (CF) y el oncocítico (que suponen más del 90%) (11).

La incidencia anual del CT varía considerablemente en función del área geográfica, la edad y el sexo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12), en el año 2008 representaba el decimotavo tumor más frecuente en ambos sexos (un total de 213.179 casos, con tasas de 3'1/100.000 personas), demostrando un claro predominio en las mujeres (relación de 2'5:1), en las que es el quinto tumor más frecuente (10), (13) (4'7/100.000), frente a los varones (1'5/100.000).

Cada año, la **American Cancer Society (ACS)** estima la cantidad de casos nuevos de cáncer y muertes que ocurrirán en los Estados Unidos (EE.UU.), y compila los datos más recientes sobre la incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer.

Según datos actualizados de la ACS, se estima que alrededor de 1.898.160 nuevos casos de cáncer van a ser diagnosticados en 2021¹ en los EE.UU, además de 608.570 muertes por cáncer. En relación al CT, se prevé que en 2021 se diagnosticarán unos 44.280 casos nuevos, siendo la tasa de incidencia casi tres veces mayor en mujeres que en hombres (*véase Ilustración 3*) (14) y se estiman 2.200 muertes por esta misma causa.

¹ Éstas son estimaciones basadas en modelos que deben interpretarse con precaución y no compararse con las de años anteriores. Redondeado a la decena más cercana, los casos excluyen el cáncer de piel de células basales y de células escamosas y el carcinoma in situ, excepto la vejiga urinaria.


Estimated New Cases							
			Males	Females			
Prostate	248,530	26%		Breast	281,550	30%	
Lung & bronchus	119,100	12%		Lung & bronchus	116,660	13%	
Colon & rectum	79,520	8%		Colon & rectum	69,980	8%	
Urinary bladder	64,280	7%		Uterine corpus	66,570	7%	
Melanoma of the skin	62,260	6%		Melanoma of the skin	43,850	5%	
Kidney & renal pelvis	48,780	5%		Non-Hodgkin lymphoma	35,930	4%	
Non-Hodgkin lymphoma	45,630	5%		Thyroid	32,130	3%	
Oral cavity & pharynx	38,800	4%		Pancreas	28,480	3%	
Leukemia	35,530	4%		Kidney & renal pelvis	27,300	3%	
Pancreas	31,950	3%		Leukemia	25,560	3%	
All Sites	970,250	100%	All Sites	927,910	100%		

Ilustración 3. Se representan los diez tipos principales de cáncer para los nuevos casos estimados de cáncer por sexo, (EE. UU., 2021). Las estimaciones se redondean a los 10 más cercanos y excluyen los cánceres de células basales y de células escamosas y el carcinoma in situ, excepto la vejiga urinaria. La clasificación se basa en proyecciones modeladas y puede diferir de los datos observados más recientes. Fuente: Ilustración extraída de referencia (14).

Según datos referidos al año 2020, se produjeron 586.000 casos de CT en todo el mundo, quedando en el 9º lugar por incidencia en relación al resto de neoplasias. La tasa de incidencia global en mujeres fue de 10,1 por 100.000, siendo 3 veces mayor que en varones. La enfermedad representa el 4,9% de la carga total estimada de cáncer femenino (1 de cada 20 diagnósticos de cáncer en 2020) (15).

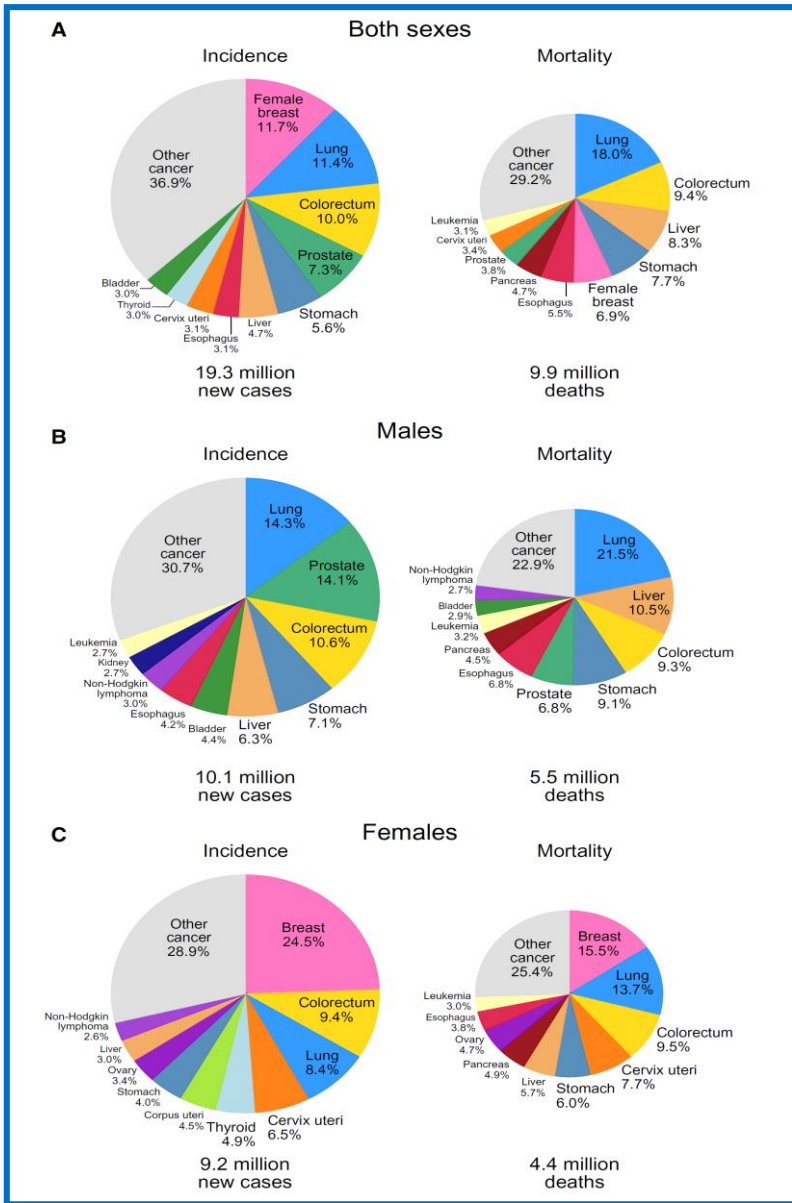


Ilustración 4. Los gráficos circulares presentan la distribución de casos y defunciones de los 10 cánceres más comunes en 2018 para (A) ambos sexos, (B) hombres y (C) mujeres. Para cada sexo, el área del gráfico circular refleja la proporción del número total de casos o muertes. Fuente: Ilustración extraída de referencia (15).

Introducción

Las tasas de mortalidad por la enfermedad son mucho más bajas, con tasas de 0,3 por 100.000 en hombres y 0,5 por 100.000 en mujeres y, una estimación de 44.000 muertes en ambos sexos combinados (15).

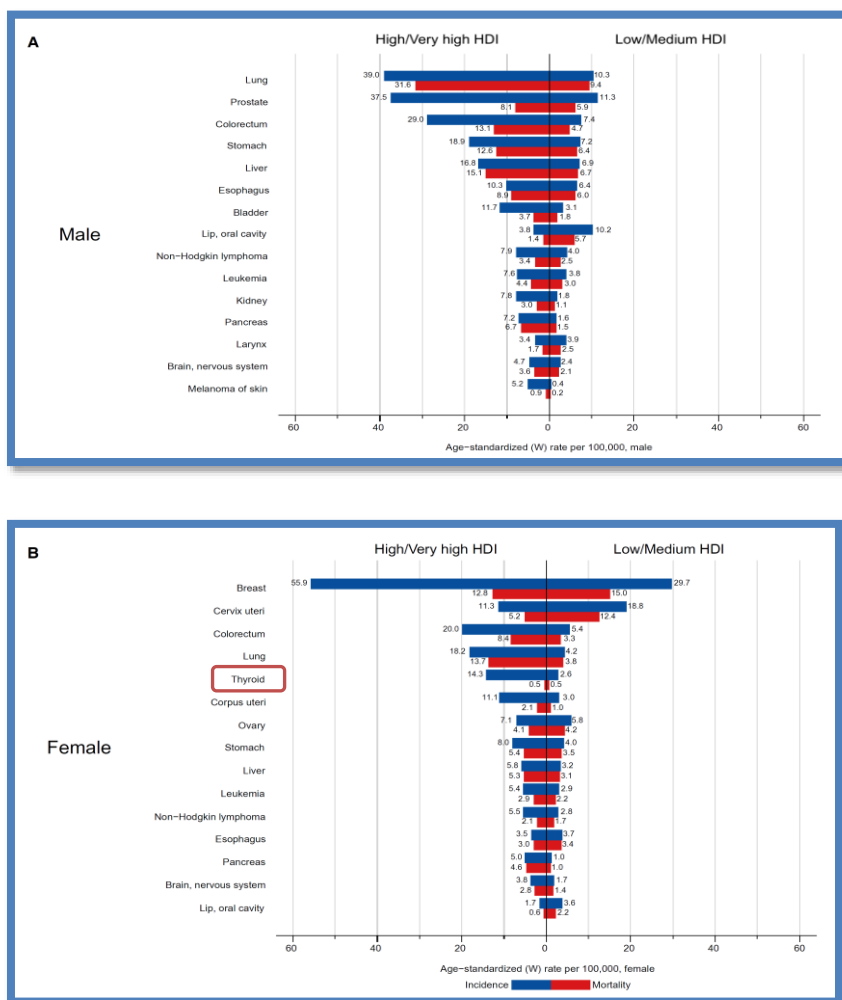


Ilustración 5. Gráficos de barras de incidencia y mortalidad. Tasas estandarizadas por edad en regiones de Índice de Desarrollo Humano (IDH) Alto / Muy Alto versus Regiones de IDH Bajo / Medio entre (A) hombres y (B) mujeres en 2020. Los 15 cánceres más comunes del mundo (W) en 2020 se muestran en orden descendente de la tasa general estandarizada por edad para ambos sexos combinados. Fuente: GLOBOCAN, 2020. (Ilustración extraída de referencia (15)).

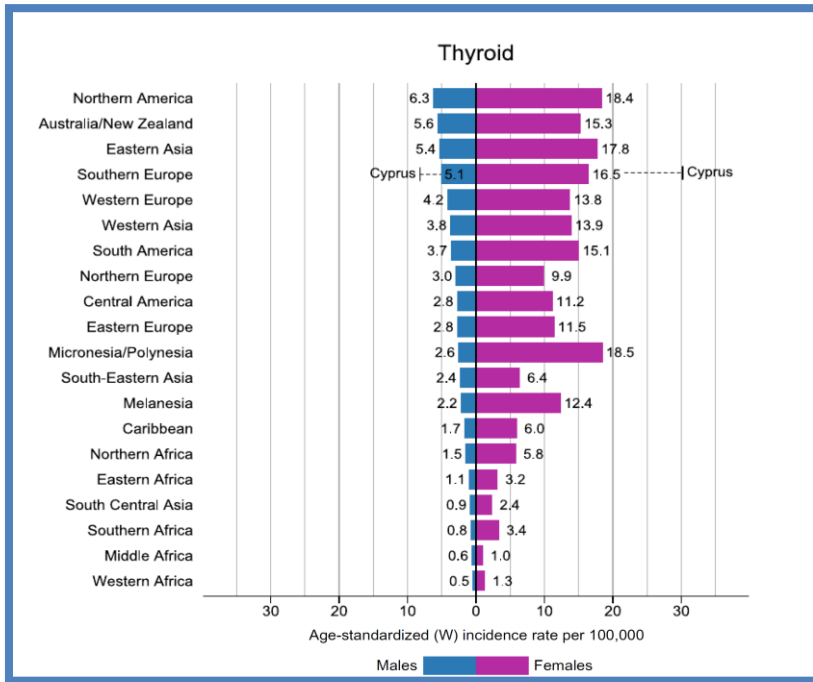


Ilustración 6. Gráficos de barras de la incidencia específica de la región. Tasas estandarizadas por edad y por sexo para los cánceres de tiroides en 2020. Las tasas se muestran en orden descendente por regiones del mundo (W): tasa estandarizada por edad entre hombres, y las tasas nacionales más altas entre hombres y mujeres están superpuestas. Fuente: GLOBOCAN 2020. (Ilustración extraída de referencia (15)).

Se prevé que en el año 2021 se diagnosticará CT a 44.280 adultos (12.150 varones y 32.130 mujeres) en EE.UU. El CT representa el 6º cáncer más frecuente en mujeres, siendo más asiduo en mujeres comprendidas entre los 20 a los 34 años. Un 2% de los casos se produce en niños y un 11% en adolescentes (16). Haber recibido durante la infancia radioterapia (RT) en cabeza, cuello o tórax por enfermedades malignas, implica un riesgo incrementado, de aparición de nódulos tiroideos (NT) tanto benignos como malignos. Alrededor de un 25% a un 50% de ellos presentarán NT en imagen de ecografía tiroidea (ET).

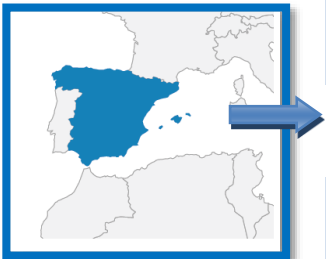
Introducción

Entre el 10% y el 40% de dichos nódulos serán malignos (17), equivalente a una incidencia de CDT de un 8% aproximadamente en este subgrupo de población, siendo una cifra muy elevada al considerar que la patología nodular tiroidea y el CT son de baja incidencia en la población infantil (18).

Se estima que este mismo año se producirán 2.200 defunciones (1.050 varones y 1.150 mujeres) por esta enfermedad (16). Las mujeres tienen 3 veces más probabilidades de presentar CT que los varones (16). Sin embargo, en contraste, las tasas de mortalidad son bastante similares (15). Esto sugiere que los hombres presentan peor pronóstico que las mujeres diagnosticadas de CT ("*pronóstico de la probabilidad de recuperación*") (16).

En España, según datos de **GLOBOCAN 2020**, se diagnosticaron 5.063 casos nuevos de CT (1'8% del total de cánceres) y 336 muertes (0,3%), con una prevalencia a los 5 años en todas las edades de 19.494 casos (19).

Tabla 1. Datos de incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer de tiroides a nivel global

	Población total	46.754.783 hbts.
	Número de casos nuevos de cáncer (global)	282.421 casos
	Número de muertes (por cáncer en general)	113.054 personas
	Número de casos prevalente (5 años)	858.220 casos.

Fuente: Tabla extraída de referencia (19). **Incidencia** - Fuente de datos específicos del país: Registro de Cáncer de Albacete, Registro de Cáncer de Asturias, Registro de Cáncer del País Vasco, Registro de Cáncer de Canarias, Registro de Cáncer de Castellón, Registro de Cáncer de Ciudad Real, Registro de Cáncer de Cuenca, Registro de Cáncer de Gerona, Registro de Cáncer de Granada,

Registro de Cáncer de La Rioja, Registro de Cáncer de Mallorca, Registro de Cáncer de Murcia, Registro de Cáncer de Navarra, Registro de Cáncer de Tarragona **Método:** Estimado a partir de estimaciones de mortalidad nacional mediante modelos, utilizando tasas de mortalidad: incidencia derivadas de datos de registros de cáncer específicos del país **Mortalidad** - Fuente de datos específicos del país: nacional (OMS) **Método:** Tasas nacionales proyectadas hasta 2020 **Prevalencia** - Calculado usando sexo; incidencia específica por sitio y edad a Razones de Prevalencia de 1, 3 y 5 años de los países nórdicos para el período (2006-2015), y escalada utilizando las razones del IDH como indicador de referencia.

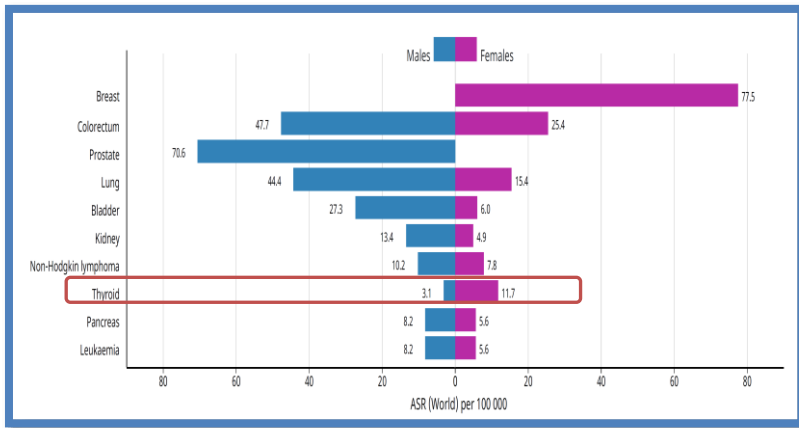


Ilustración 7. Tasas de incidencia estandarizadas por edad (mundiales) y por sexo de los 10 cánceres principales. España. **Fuente:** GLOBOCAN 2020. (Ilustración extraída de referencia (19)).

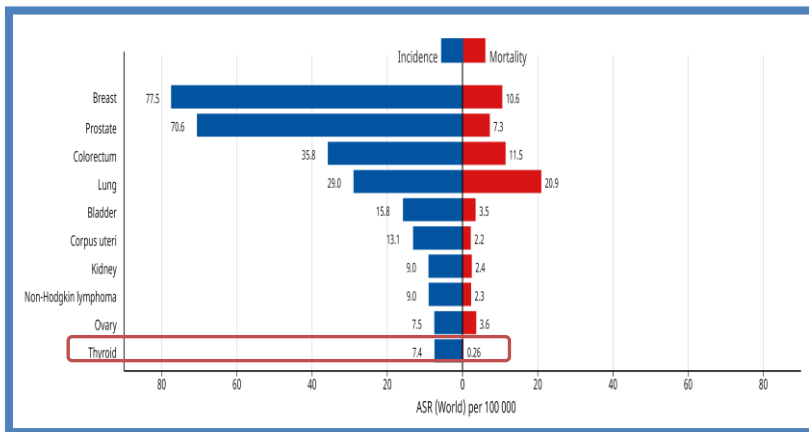


Ilustración 8. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (mundiales) de los 10 cánceres principales. España. **Fuente:** GLOBOCAN 2020. (Ilustración extraída de referencia (19)).

Hasta hace poco, el CT fue el diagnóstico de cáncer que aumentó más rápidamente en los EE.UU. Los investigadores creen, que parte del motivo de este aumento fue que las pruebas de diagnóstico nuevas y altamente sensibles llevaron a una mayor detección de tumores de menor tamaño. El aumento ahora ha disminuido desde el 7% anual durante la década del 2000 hasta el 1.5 % anual desde 2011 hasta 2015 (16).

Asimismo, en España se ha detectado el incremento de la incidencia del CT en algunas regiones (20,21), aunque algunos estudios indican que no existe un verdadero aumento de la incidencia, siendo el resultado de cambios en la práctica clínica y, que se deben a la utilización de técnicas de imagen que posibilitan la detección de incidentalomas de pequeño tamaño en estadios precoces y, al incremento de las tiroidectomías totales respecto a otras técnicas quirúrgicas. Esto conlleva, según algunos autores, un sobrediagnóstico y sobretratamiento de tumores de muy bajo riesgo (22).

Según datos de la **Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)**, las proyecciones para ambos sexos del número de casos incidentes de CT en España en 2021 será de 5.431 casos con una tasa bruta de 11,5, una tasa ajustada a la población estándar mundial de 7,9, una tasa ajustada a la población estándar europea de 9,7 y una tasa ajustada a la nueva población estándar europea de 10,8 (23).

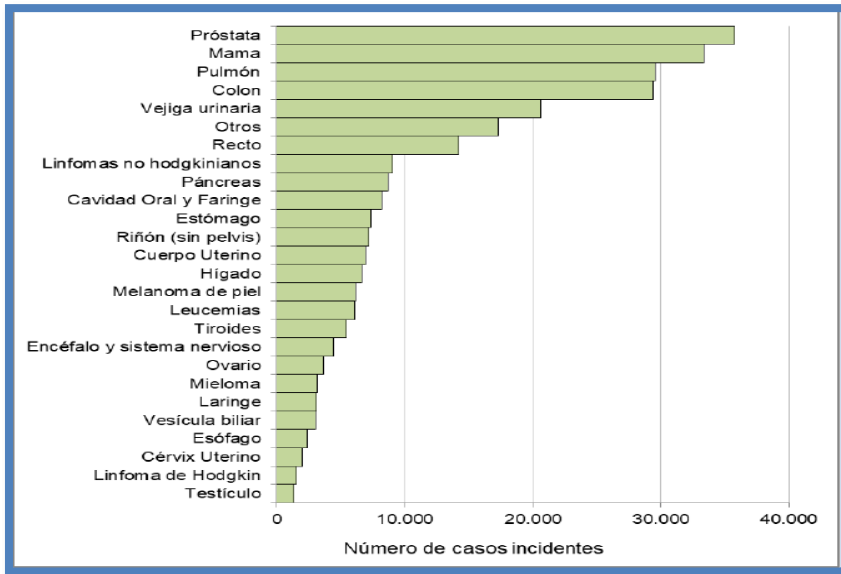


Ilustración 9. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Ambos sexos. Fuente: REDECAN- <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html>. (Ilustración extraída de referencia (23))

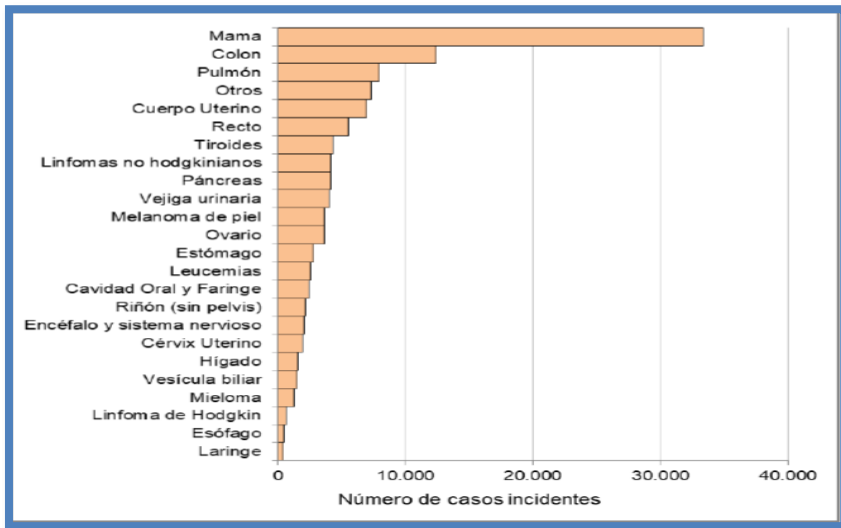


Ilustración 10. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Mujeres. Fuente: REDECAN- <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html>. (Ilustración extraída de referencia (23)).

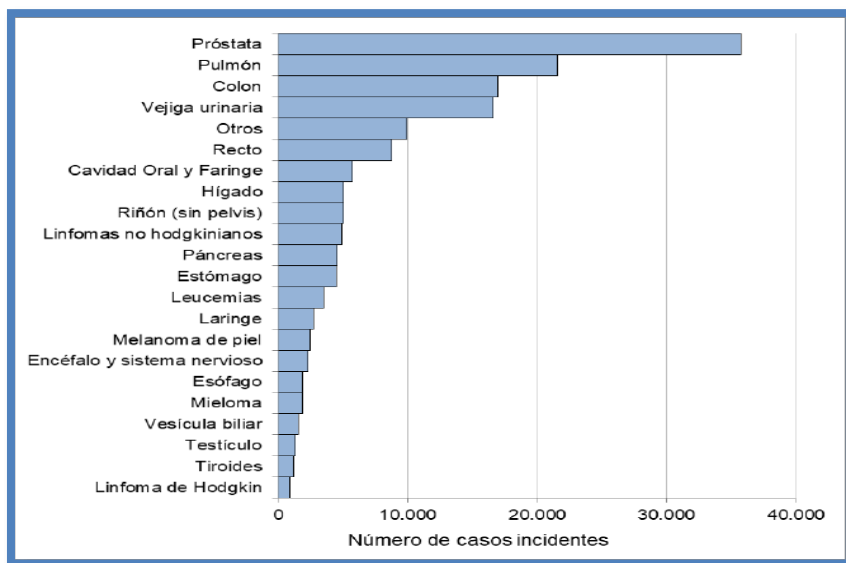


Ilustración 11. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Hombres. Fuente: REDECAN- [\[https://redecana.org/redecana.org/es/index.html\]](https://redecana.org/redecana.org/es/index.html). (Ilustración extraída de referencia (23))

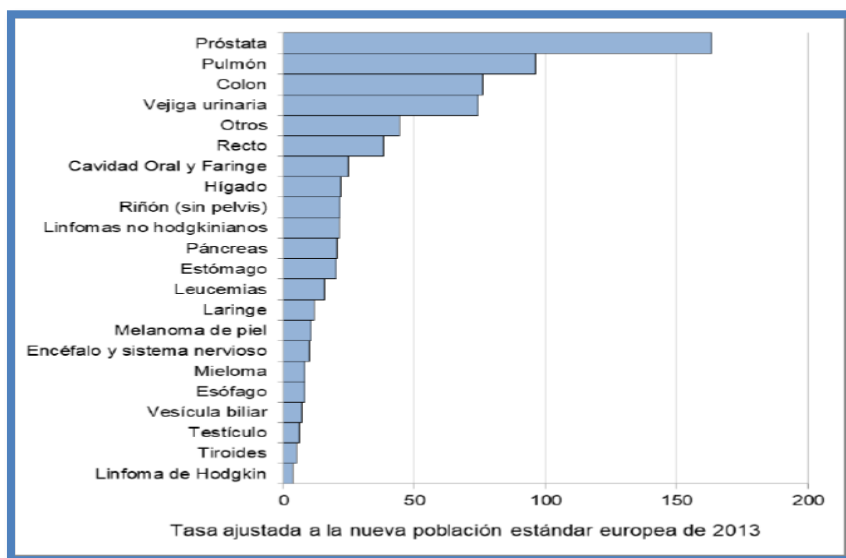


Ilustración 12. Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea de 2013 por tipo tumoral en España, 2021. Hombres. (Tasas por 100.000 hombres y año). Fuente: REDECAN- [\[https://redecana.org/redecana.org/es/index.html\]](https://redecana.org/redecana.org/es/index.html). (Ilustración extraída de referencia (23).)

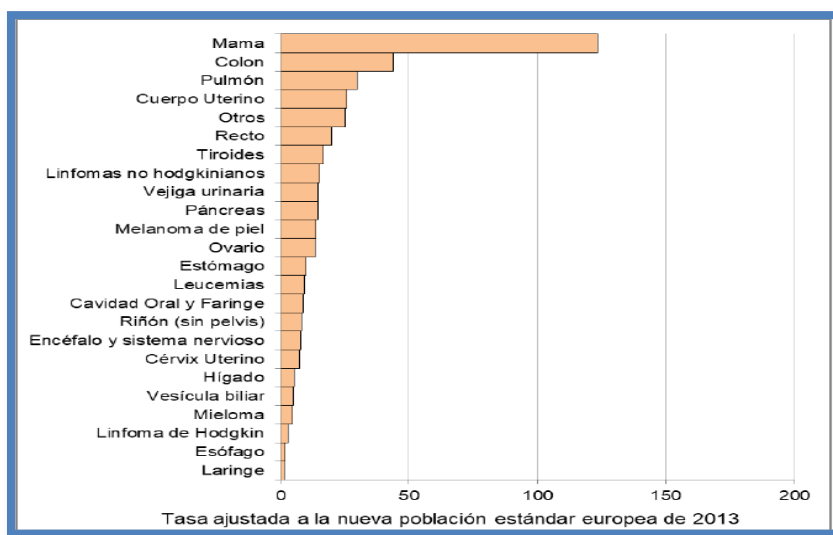


Ilustración 13. Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea de 2013 según tipo tumoral en España, 2021. Mujeres. (Tasas por 100.000 mujeres y año). Fuente: REDECAN- <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html> (Ilustración extraída de referencia (23).

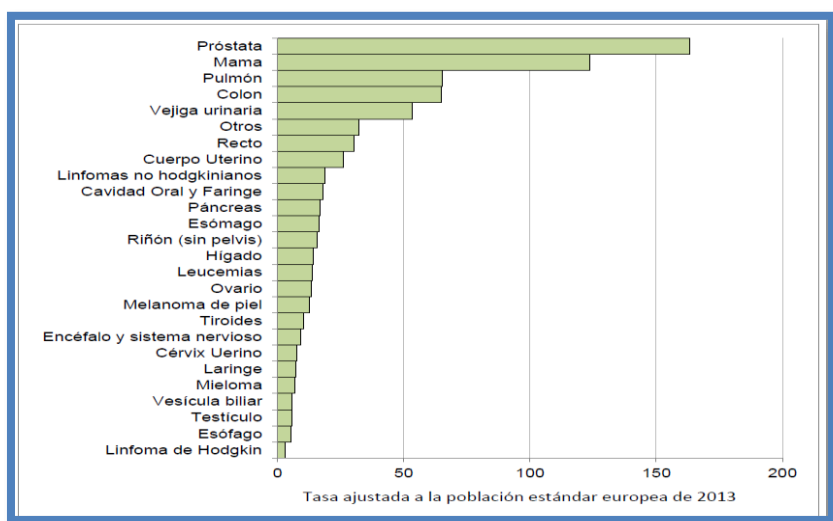


Ilustración 14. Tasas estimadas de incidencia de cáncer ajustadas por edad a la nueva población estándar europea por tipo tumoral en España, 2021. Ambos Sexos. (Tasas por 100.000 habitantes y año). Esta ilustración sólo incluye los principales tumores que se presentan en ambos sexos. Por lo tanto, no incluye: próstata, testículo, mama, cuello uterino, cuerpo uterino y ovario. Aunque en la mama masculina también se desarrollan y diagnostican cánceres, este tipo de cáncer es muy infrecuente por lo que los cánceres de la mama masculina se incluyen en la categoría "Otros". Fuente: REDECAN- <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html> (Ilustración extraída de referencia (23).

El CP es la forma predominante de CT tanto en adultos como en niños. Representa aproximadamente el 65% de los casos en Irlanda, el 86,2% en los EE.UU. y el 93% en Japón y la República de Corea (24). En los EE.UU., la mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 50 años, con el 91% de los pacientes diagnosticados a una edad de 20 a 74 años (25). La tasa de incidencia en las mujeres es aproximadamente tres veces la tasa en los hombres, pero esta disparidad disminuye con el aumento de la edad del paciente (26).

Entre 2008 y 2012, la incidencia media anual de CT en los EE.UU. fue de 13,5 casos por cada 100.000 habitantes. Desde la introducción de nuevas técnicas de imágenes de alta resolución (p.ej., ET) en la práctica clínica (27) (28), se ha producido un aumento global espectacular en la incidencia de CT. En los EE.UU., la tasa de incidencia se triplicó durante un período de 30 años. Casi todos los tumores que explican este aumento reciente son del tipo papilar. La muerte por CP es poco común y, a pesar de la creciente incidencia, las tasas de mortalidad han permanecido sin cambios o disminuido en la mayoría de los países. En los EE.UU., los datos de SEER²

² La Sociedad Americana contra el Cáncer obtiene la información de la base de datos del **Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER)**, mantenida por el *National Cancer Institute* (NCI) para proporcionar estadísticas de supervivencia para diferentes tipos de cáncer.

La base de datos de SEER lleva un registro de las tasas relativas de supervivencia a 5 años para el CT en los EE.UU., basándose en cuán lejos se ha propagado el cáncer sin agrupar a los cánceres según el sistema de estadificación TNM del AJCC. Por su parte, divide a los grupos de cánceres en etapas localizadas, regionales y distantes:

indican que la mortalidad se mantuvo estable entre 2003 y 2012 y, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 97,9% (25). En 2012 en los EE.UU., se estima que 600.000 personas vivían o tenían antecedentes de CT. El aumento en las tasas de incidencia de CP comprende un aumento tanto en casos detectados por ultrasonido como en casos con nódulos potencialmente palpables. Este hallazgo aumenta la posibilidad de que haya otros factores en juego más allá de las técnicas de imagen mejoradas (26).

En 1980-2009, la tasa de incidencia anual de CF en los EE.UU. fue de 1,19 casos por 100.000 mujeres y 0,55 casos por 100.000 hombres (29). La tasa de incidencia anual más alta de CF fue entre pacientes de 70 a 79 años, con 2,16 casos por 100.000 habitantes. Durante el mismo período de tiempo, la proporción de CP a CF se multiplicó por 3,5 veces aproximadamente. A diferencia de la tasa de CP, la tasa de incidencia mundial de CF se ha mantenido relativamente constante, pero en algunos países como Italia, disminuyó entre 1960 y 2007 (28). La mayoría de los estudios indican que el CF representa el 6-10% de los CT (26) (30,31,32).

El CMT representa < 2%-3% de todas las neoplasias malignas de tiroides, un rango más bajo de lo que se cita con frecuencia, debido al marcado aumento en la incidencia relativa del CP durante las últimas dos décadas (26).

El CAT es la forma más agresiva de neoplasias tiroideas primarias, con una tasa de supervivencia media a 1 año de solo 10%-20%. Los pacientes suelen ser ancianos y presentan

tumores en estadio avanzado, la proporción de mujeres a hombres es de 2:1 (26).

CMT y CAT constituyen juntos el 5% de todos los CT y tienen más probabilidad de diseminarse (16).

En los casos de CP, CF y CMT localizados, la tasa de supervivencia a 5 años es superior al 99%, mientras que para el CAT, la tasa de supervivencia a 5 es del 30% (16).

La tasa de supervivencia a 5 años en el caso de CP es mayor al 99%, en el CF es del 96% y en el caso de CMT regional es del 91%. Para el CAT regional, la tasa es del 13% (16).

La edad también es un factor pronóstico importante: el CT en sujetos jóvenes (< 20 años) o ancianos (> 65 años) tiene peor pronóstico (33). Así pues, la supervivencia está inversamente relacionada con la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, el grado de invasión local y el tipo histológico de tumor (34) (*mayor mortalidad en cáncer medular, en anaplásico y en cáncer poco diferenciado*), pero fundamentalmente es la presencia de metástasis a distancia lo que modifica radicalmente el **pronóstico** en este tipo de tumor.

La tasa de supervivencia a 5 años para el CP metastásico es del 78%. En el caso de CF metastásico, la tasa es del 56%. En caso de CMT metastásico, la tasa es del 37% y en caso del CAT metastásico, la tasa es del 3% (16).

Según datos de supervivencia a los 5 años, referidos para el período 2010-2016 por el *Surveillance, Epidemiology, And End Results Program (SEER)* del NCI, las mujeres presentan una

mejor supervivencia (98,9% frente al 95,9% en varones) para todas las edades y todos los estadios, sin embargo, dicha diferencia es muy pequeña (0,6%) en el grupo etario comprendido entre los 15 y los 39 años, siendo mayor el grupo etario comprendido entre los 65 y 74 años (4,7%). La mayor supervivencia se observa en el grupo de 15 a 39 años (99,8% a los 5 años en mujeres y 99,2% en varones), supervivencia que varía según el país (35).

1.2.2.- Factores de Riesgo

Un **factor de riesgo (FR)** es todo aquello que aumenta las probabilidades que tiene una persona de padecer una determinada enfermedad, como por ejemplo: cáncer (36).

Así, existen FR modificables (*véase Tabla 2*) como, por ejemplo: el hábito tabáquico; mientras que otros como la edad de una persona o sus antecedentes familiares, no lo son. Aunque el hecho de que una persona presente uno o incluso varios FR no significa que acabe manifestando la enfermedad (36) (*Véase Tabla 2 y Tabla 3*)

Tal y como se ha referido en el apartado anterior, algunos estudios refieren un incremento real de la incidencia y la prevalencia del CT a expensas del CP, pudiendo ser varias las posibles causas: la yodación generalizada de las poblaciones, la exposición a las radiaciones ionizantes, el tratamiento con RT cervical en la infancia, la autoinmunidad tiroidea, algunos factores nutricionales, tóxicos ambientales o síndromes genéticos (22).

Tabla 2. Factores de riesgo predisponentes a CT.

Modificables	No modificables
Exposición a la Radiación	Actividad volcánica
Yodo	Enfermedades tiroideas previas
Bocio Endémico	Resistencia a la insulina
Ocupación laboral	Determinantes genéticos
Obesidad	
Estilo de vida	
Exposición contaminantes ambientales	

Fuente: Tabla de elaboración propia

Otros autores opinan que el incremento en la incidencia de CT es un incremento real y posiblemente justificado por otros factores (37,38), de otra forma resultaría difícil de explicar el crecimiento de tumores de mayor tamaño y en estadios avanzados, (37) (39) el mayor incremento en mujeres que en hombres (158 frente al 106%), el claro patrón según cohorte de nacimiento (40), el aumento de la incidencia que también se está demostrando en los países en desarrollo (41) y los diferentes patrones de comportamiento de los distintos tipos histológicos. Todos estos hechos reflejan la existencia de factores potenciales de riesgo de desarrollo de CT (véase *Tabla 3*) (11).

Tabla 3. Factores potenciales del riesgo de desarrollo de CT

FACTORES	FUENTE
EXÓGENOS	
Rayos X	Estudios diagnósticos (TC, Rx dental) RT terapéutica
¹³¹ I	Procedimientos de medicina nuclear Accidentes nucleares
Yodo	Dieta, profilaxis con yodo
Actividad Volcánica	Carcinógenos aún no descubiertos
Nitratos	Agua y dieta
Contaminantes Ambientales	Carcinógenos aún no descubiertos
Ocupación Laboral	
ENDÓGENOS	
TSH	
Tiroiditis Autoinmunitaria	
Obesidad e Insulinorresistencia	
Determinantes Genéticos	
(TC, tomografía computarizada; TSH, hormona estimulante de la tiroides).	

Fuente: Tabla extraída de referencia (11).

Muchas personas que adquieren la enfermedad pueden presentar alguno o ninguno de los FR conocidos. Aun cuando una persona con CT tiene un FR, a menudo es muy difícil saber en qué medida pudo haber contribuido al desarrollo del cáncer.

1.3.- Etiopatogenia

Según *Hanahan y Weinberg* (42,43), una célula debería cumplir seis condiciones para ser considerada neoplásica:

- a. ***Autosuficiente en la producción de factores de crecimiento*** y, a su vez,
- b. ***insensible a las señales inhibitoras de esos factores;***
- c. debería poseer la ***capacidad de evadir la apoptosis,***
- d. un ***potencial replicativo ilimitado*** y
- e. una ***capacidad de angiogénesis mantenida,*** y finalmente,
- f. debería disponer de los ***mecanismos necesarios para la invasión tisular y la diseminación metastásica.***

1.3.1.- Carcinogénesis en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides

En el caso del CDT, el **Modelo Escalonado** ha sido el más ampliamente aceptado. Es un modelo **basado en características histológicas, clínicas y en el grado de diferenciación de los tumores.** Cada paso está determinado por una o varias alteraciones genéticas. (*Véase Ilustración 15*).

Desde hace más de 25 años, antes del descubrimiento de las bases moleculares que lo sustentan, se ha venido postulando un origen paso a paso tanto en el CP como en el CF (44).

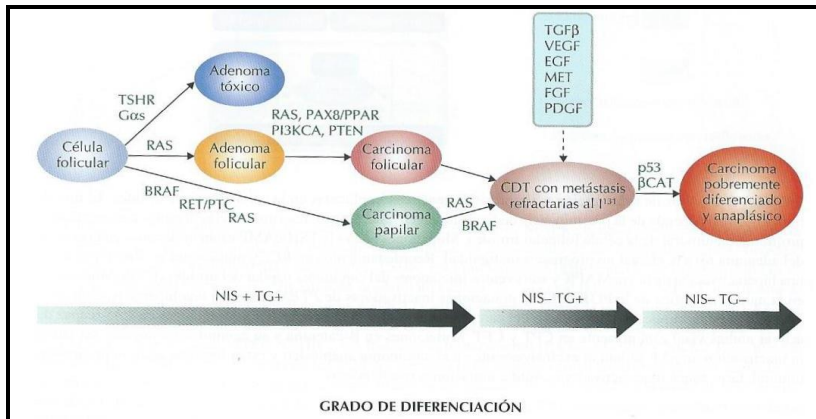


Ilustración 15. Modelo Escalonado de la Carcinogénesis Tiroidea. TSH, hormona estimulante del tiroides; TSHR, receptor de TSH. Fuente: Ilustración extraída de referencia (42).

Como muestra la *ilustración 15*, el *Adenoma Tóxico* es un tumor benigno hiperfuncionante que no progresa a malignidad. El *Adenoma Folicular* es un tumor benigno que puede evolucionar a malignidad, considerándose una lesión premaligna. Los *Carcinomas Folicular y Papilar* son CDT que expresan el simportador de yodo y sodio (NIS) y Tg. Son sensibles al yodo radioactivo (RAI) y tienen un pronóstico excelente.

Algunos CDT pierden la expresión de NIS y dan metástasis refractarias al RAI que empeoran el pronóstico. Finalmente, los *Carcinomas Pobrementemente Diferenciados y Anaplásicos* han perdido casi todo rasgo de diferenciación tiroidea (incluyendo Tg y NIS) y su pronóstico es muy malo (42).

En ambos casos el origen sería la célula tiroidea normal.

El CDT (*tanto el CP como el CF*), puede dar lugar a formas agresivas intermedias, que conservando características histopatológicas típicas de carcinoma diferenciado, derivan en metástasis refractarias al RAI (I¹³¹) (42).

1.3.1.1. Carcinogénesis del Carcinoma Papilar

En el CP se hipotetizaba que no existiría el paso intermedio de proliferación benigna, sino que la evolución del tirocito sería directamente hacia el CP, y la de éste hacia formas más indiferenciadas, como el CAT (42).

Más allá de las evidencias histológicas sobre el carácter progresivo de la carcinogénesis tiroidea, el primer dato importante que demostraba el nexo entre una alteración genética y el inicio de la transformación neoplásica fue aportado en 1987, con el descubrimiento de lo que más tarde sería conocido como el **reordenamiento *RET/PTC***.

Desde el hallazgo de *Fusco et al*, diversos trabajos demostraron que la aparición de *RET/PTC* en células tiroideas normales era suficiente para iniciar el proceso de transformación neoplásica hacia un fenotipo característico de CP, por lo que se consideró a la translocación cromosómica de *RET* un elemento iniciador-promotor de carcinogénesis (45,46,47,48,49).

Después del descubrimiento de *RET/PTC* como elemento inicial de tumorigénesis del CP, el segundo gran hallazgo se produciría en 2003 con la publicación de la elevada frecuencia de mutación del gen *BRAF* en el CP (50). En la inmensa mayoría de los casos se trata de la mutación puntual V600E (cambio de timidina por adenosina en el nucleótido 1796, que provoca la sustitución de una valina por un ácido glutámico).

Una de las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer humano es la que implica al protooncogén *RAS*. Se han descrito

mutaciones de los tres genes de la familia (*H-RAS*, *K-RAS* y *N-RAS*) en el CP, especialmente en la variante folicular de este tumor (51). Todas ellas fueron las primeras en ser asociadas a CT y son mucho más frecuentes en el CFT.

Se han descrito tres vías distintas para explicar la proliferación tumoral de la célula folicular tiroidea. Mutaciones en la vía TSH/cAMP están implicadas en la génesis del adenoma tóxico, el cual no progresa a malignidad. Reordenamientos en RET y mutaciones en BRAF producen una hiperactivación de la vía MAPK y son eventos iniciadores del CP. Mutaciones en la unidad catalítica de la P13K, AKT y mutaciones inactivadoras de PTEN producen una hiperactivación de la vía P13K y están implicados en el inicio del CF. Mutaciones en RAS (capaz de activar ambas vías) está presente en CP y CF. Mutaciones en β -catenina y su acumulación nuclear, así como la inactivación de p53, se hallan exclusivamente en el CAT y están implicadas en la progresión tumoral (Véase *Ilustración 16*) (42).

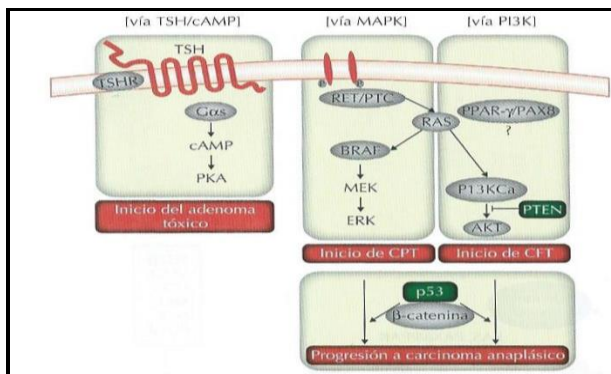


Ilustración 16. Vías de señalización y alteraciones genéticas implicadas en la carcinogénesis tiroidea. El tipo de tumor tiroideo depende de la preeminencia de la vía hiperactivada. Fuente: Ilustración extraída de referencia (42). (Gris, mutaciones activadoras. Verde, mutaciones inactivadoras).

1.3.1.2. Carcinogénesis del Carcinoma Folicular

En el CF el tirocito daría lugar a un adenoma folicular, que se transformaría en un CF que, a su vez, debido a una serie de mutaciones acumulativas, podría acabar derivando en un tumor pobremente diferenciado o un CAT (42). La evolución de la célula tiroidea hasta alcanzar el fenotipo característico de un CF sigue una ruta diferente de la del CP.

La mutación de *RAS* es mucho más prevalente, llegando en algunas series al 50% (52). Además, esta alteración ha sido descrita también en adenomas foliculares con una incidencia que llega a superar el 40% de los casos (53). Por ello, en el CF la mutación de *RAS* se considera un evento inicial, probablemente relacionado con estadios intermedios o premalignos; es decir, es un marcador que ofrece una elevada evidencia de malignidad (54) y además, otros trabajos apuntan que la presencia de *RAS* mutado otorga una mayor capacidad de diseminación metastásica y una menor supervivencia de los pacientes (55).

Por otro lado, en el CF también se ha descrito un reordenamiento similar al de *RET/PTC*. Se trata de la alteración genética conocida como *PAX8-PPAR γ* . Esta alteración fue descrita inicialmente por *Kroll et al* en el año 2000 (56) y determina la fusión del gen *PAX8* (un factor de transcripción) con el gen *PPAR γ* (del inglés *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). *PAX8-PPAR γ* se encuentra presente en el 30% al 40% de los CF mínimamente invasores (57,58). Finalmente, la coexistencia de *PAX8-PPAR γ* y *RAS* mutado es excepcional.

Este hecho parece indicar que existen dos vías iniciadoras del CF (véase *Ilustración 16*) (54).

1.3.2.- Carcinogénesis de la progresión

Según el modelo escalonado, la célula tiroidea dirigida por determinados eventos genéticos y moleculares puede progresar desde el CP o CF (con muy buen pronóstico) a formas mucho más agresivas que empeoran sustancialmente el pronóstico de los pacientes (véase *ilustración 15*). En la práctica clínica dichas formas agresivas del cáncer avanzado son esencialmente tres (42):

- a. El CDT con metástasis refractarias al I¹³¹: No se define tanto por su histología como por su comportamiento clínico agresivo: son pacientes con CDT que desarrollan lesiones localmente invasoras o a distancia que son resistentes al I¹³¹; son positivas en la tomografía por emisión de positrones (PET) y llevan a la muerte a los 5 a 10 años del diagnóstico.
- b. El carcinoma pobremente diferenciado (CTPD)
- c. El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT).

El presente trabajo se centra en las variantes de CDT, fundamentalmente CP y CF, por lo que no se van a desarrollar las formas pobremente diferenciadas e indiferenciadas de CT.

1.4.- Clasificación del Cáncer de Tiroides

Desde la publicación de la tercera edición de la clasificación de la OMS de tumores de órganos endocrinos en 2004 ha habido un desarrollo importante en el conocimiento de los tumores de tiroides. Por consiguiente, llevar a cabo una clasificación precisa de dichas neoplasias es un trabajo complejo (26).

La nueva edición de la clasificación de la OMS de los tumores tiroideos (4ª edición) publicada en 2017 (*véase tabla 4*) refleja la preocupación del consenso de expertos por el dramático incremento en la incidencia mundial de tumores bien diferenciados, el exceso de diagnósticos de malignidad y sobre tratamientos innecesarios (26).

El proceso más importante desde la edición anterior de la clasificación de la OMS ha sido la caracterización molecular-genética de tumores de tiroides con patrones foliculares bien diferenciados compuestos de células foliculares. La mejor comprensión de estos tumores ha condicionado su categorización tradicional en tipos papilares versus foliculares y benignos versus malignos (26).

Se han identificado varias variantes nuevas de CP y, continúa siendo controvertido el diagnóstico diferencial en base a una serie de características nucleares, exigiéndose en esta nueva edición, también la existencia de papilas y/o invasión (26).

La invasión capsular y/o vascular se ha mantenido como el criterio principal para el diagnóstico de malignidad en tumores encapsulados y bien diferenciados, y se ha encontrado que

criterios más estrictos para el reconocimiento de tales tumores tienen un nivel de importancia pronóstica que coincide y, en algunos casos, supera el del criterio clásico de invasión capsular y/o vascular (26).

El tema más controvertido ha sido la introducción propuesta en la clasificación de tumores foliculares bien diferenciados de un grupo de neoplasias que están morfológicamente y conductualmente entre el adenoma folicular y el carcinoma folicular: *la variante folicular del carcinoma papilar*. Estas neoplasias pueden considerarse representantes de un grupo de tumores del tiroides que se han descrito recientemente en una amplia variedad de órganos, denominados *tumores de potencial malignidad incierta*. La cuestión crucial de si estos tumores constituyen entidades distintas (y de ser así, si se califican como carcinomas/neoplasias con bajo potencial maligno) es actualmente el tema de discusión (26).

Debido a sus peculiares características clínico-patológicas y moleculares, los tumores de *células de Hürthle (CH)* (oncocíticos) se consideran un grupo a parte en esta nueva clasificación. Los tumores oncocíticos no invasivos se clasifican como *adenomas de CH* y los tumores con invasión capsular y/o vascular como *carcinomas de CH*. Los carcinomas de CH se clasifican en los subtipos *mínimamente invasivo*, *encapsulado angioinvasivo* y *ampliamente invasivo*, según los mismos criterios que para el CF. Además, se ha identificado un subgrupo de carcinomas de CH pobremente diferenciado con peor pronóstico, que suele ser resistente al RAI.

Tabla 4. Clasificación de la OMS de los Tumores de la Glándula Tiroides (año 2017)

Adenoma Folicular	Timoma ectópico
Tumor trabecular hialinizante	Tumor epitelial del huso con diferenciación tipo timo
Otros tumores tiroideos encapsulados con patrón folicular → Tumor folicular de potencial maligno incierto → Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto → Neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares papilares	Carcinoma tímico intratiroideo
Carcinoma papilar de tiroides (CPT) → Carcinoma papilar → Variante folicular de CPT → Variante encapsulada de CPT → Microcarcinoma papilar → Variante de células columnares de CPT → Variante oncocítica de CPT	Paraganglioma y tumores mesenquimales / estromales → Paraganglioma → Tumores de la vaina del nervio periférico (PNST) ⇒ Schwannoma ⇒ PNST maligno → Tumores vasculares benignos ⇒ Hemangioma ⇒ Hemangioma cavernoso ⇒ Linfangioma → Angiosarcoma → Tumores de músculo liso ⇒ Leiomioma ⇒ Leiomiosarcoma → Tumor fibroso solitario
Carcinoma folicular de tiroides (CFT), NOS → CFT, mínimamente invasivo → CFT, angioinvasivo encapsulado → CFT, ampliamente invasivo	Tumores hematolinfoides → Histiocitosis de células de Langerhans → Enfermedad de Rosai-Dorfman → Sarcoma folicular de células dendríticas → Linfoma primario de tiroides
Tumores de células de Hürthle (oncocítico) → Adenoma de Células de Hürthle → Carcinoma de Células de Hürthle	Tumores de células germinales → Teratoma benigno (grado 0 ó 1) → Teratoma inmaduro (grado 2) → Teratoma maligno (grado 3)
Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado	Tumores secundarios
Carcinoma anaplásico de tiroides	
Carcinoma de células escamosas	
Carcinoma medular de tiroides	
Carcinoma mixto tiroideo medular y folicular	
Carcinoma mucoepidermoide	
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia	
Carcinoma mucinoso	

Fuente: Tabla extraída de referencia (26).

La categorización independiente de los tumores de CH facilitará los estudios epidemiológicos y de investigación (26) (59).

El *CTPD* es una neoplasia de células foliculares que muestra una evidencia limitada de diferenciación folicular y es morfológicamente intermedio entre los CDT (CP y CF) y el CAT. Aunque el *CTPD* aparecía ya en la clasificación de 2004, se consideró que la inclusión de un algoritmo diagnóstico (consenso de Turín (60)) para su definición, facilitaría su diferenciación de los CDT y disminuiría la variabilidad interobservador (26) (59).

En este trabajo, se explicará con más detalle en los *apartados 1.5.2. 1.5.3 y 1.5.4* las características propias de la forma de presentación de las variantes correspondientes a CDT, dado que es el CDT el tipo de CT en el cual se centra el trabajo de investigación.

1.5.- Presentación y curso clínico del CDT

La forma de presentación más frecuente del CDT es un NT solitario, que normalmente es descubierto incidentalmente a modo de bulto o masa cervical, bien por el paciente, o bien por el médico mediante la palpación del cuello durante la exploración física e incluso, puede ser un hallazgo fortuito en la ET o incluso al realizar otras pruebas de imagen, tales como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RMN).

1.5.1.- Nódulo tiroideo

El NT es una lesión bien diferenciada, localizada en la glándula tiroidea. Radiológicamente se diferencia del parénquima tiroideo circundante (18) (61).

Es una entidad muy frecuente en la práctica clínica habitual, constituyendo uno de los motivos más comunes de consulta (18).

Los NT no palpables, descubiertos casualmente mediante ecografía u otras técnicas de imagen se denominan **incidentalomas** (62). Su prevalencia varía dependiendo de la modalidad de técnica de imagen empleada. Así, en el caso de la ecografía, oscila entre un 10% y un 41%. En la TC o en la RMN, la prevalencia es del 16% y en la PET con F¹⁸ - fluorodesoxiglucosa (FDG), oscila entre el 1% y el 4% (18).

La prevalencia del NT palpable es del 5% en mujeres y el 1% en hombres; prevalencia que aumenta si el método de detección es la ecografía cervical, alcanzando cifras desde el 19% al 68%, especialmente con ecógrafos de alta resolución (62,63). Los estudios en series de autopsias corroboran estos datos ecográficos, encontrándose NT en el 50% de los casos (18) (64).

La mayoría de los NT son benignos. En el diagnóstico diferencial del NT nos encontramos fundamentalmente con patología benigna (95%) (**véase Tabla 5**) (65).

La importancia clínica de los NT y el objetivo principal de su evaluación y exploración, reside en la necesidad de diagnosticar o descartar malignidad, lo cual ocurre aproximadamente en el

5% de los NT (CDT, CMT, CAT, linfoma tiroideo o metástasis), y esta es la razón principal para llevar a cabo su estudio (66), siendo imprescindible la valoración de la clínica compresiva local y/o la disfunción tiroidea (véase *tabla 6*) (18) (62).

Tabla 5. Diagnóstico Diferencial del NT

- Bocio nodular benigno
- Quiste tiroideo simple
- Hemorragia intranodular
- Adenoma folicular
- Tiroiditis linfocítica crónica
- Tiroiditis subaguda
- Tiroiditis aguda
- Tiroiditis de Riedel
- Carcinoma diferenciado de tiroides (papilar, folicular)
- Carcinoma medular de tiroides
- Linfoma tiroideo y otros tumores como: sarcoma, teratoma, etc.
- Carcinoma anaplásico de tiroides
- Metástasis.

Fuente: Tabla extraída de referencia (18).


En el estudio inicial del paciente con un NT es precisa la realización de una anamnesis detallada, que incluya una exploración física encaminada a detectar o descartar FR para el CT. En la medida de lo posible, se deberán hacer constar en la historia clínica datos sobre la historia familiar o la yodosuficiencia del lugar de origen, el tiempo de evolución del nódulo, su velocidad de crecimiento, clínica sugestiva de hipo- o hipertiroidismo y sobre los síntomas locales (síntomas compresivos)³, como dolor, disfagia, disnea o disfonía.

³ En ocasiones, los pacientes presentan una serie de síntomas compresivos como disfonía, disfagia, dificultad para la deglución, tos persistente o dolor, que pueden ocurrir por nódulos malignos con infiltración de estructuras vecinas (tráquea o nervio laríngeo recurrente).

Tabla 6. Principales factores de mal pronóstico en el CDT

FACTORES DE ALTO RIESGO DE MALIGNIDAD	FACTORES DE BAJO RIESGO DE MALIGNIDAD
⇒ > 45 años*	⇒ < 45 años (> 15) *
⇒ Tumor > 4cm	⇒ Tamaño < 4 cm
⇒ Crecimiento rápido del nódulo.	⇒ Monofocal y unilateral
⇒ Enfermedad bilateral	⇒ No extensión extratiroidea.
⇒ Extensión extratiroidea	⇒ No invasión (vascular y capsular/extracapsular)
⇒ Invasión (vascular y capsular/extracapsular).	⇒ No metástasis linfáticas o a distancia
⇒ Nódulo de mayor consistencia y adherido a estructuras vecinas.	⇒ Tumor encapsulado y papilar quístico
⇒ Metástasis linfáticas o a distancia (adenopatías laterocervicales sospechosas)	⇒ Grado histológico bien diferenciado
⇒ Variantes: células altas, células columnares, esclerosante difuso, insular.	⇒ Buena captación de yodo por el tumor
⇒ Poco diferenciado: atipias, necrosis, etc.	⇒ Tg no detectable o descendido.
⇒ Tg aumentada (evolución)	
⇒ Varón	
⇒ Historia familiar de CT	
⇒ Historia de Síndromes Familiares que pueden asociarse a CDT	
⇒ Historia de tratamiento previo con RT cervical o exposición a radiación ionizante en la infancia o adolescencia.	
⇒ Síntomas de compresión local (disfonía por parálisis de cuerda vocal, disfagia, disnea, tos persistente).	

* Respecto a la EDAD, según Gómez Sáez, JM (18) una edad inferior a 20 y superior a 70 representa un dato clínico de sospecha de malignidad en el NT.

 En azul se encuentran representados aquellos factores que han sido descritos como datos clínicos de sospecha de malignidad en el NT (18).

Fuente: Tabla extraída de referencia (67).

El crecimiento rápido del nódulo (generalmente en semanas), el aumento de consistencia a la palpación, la adherencia a tejidos cervicales, la parálisis de la cuerda vocal ipsilateral y/o la presencia de adenopatías laterocervicales, constituyen datos sugestivos de malignidad (18).

Un NT tiene más probabilidades de ser maligno si se trata de un varón, se detecta a una edad temprana (menos de 20 años) o a una edad avanzada (mayor de 45 años y especialmente más de 70 años), o si el paciente recibió radiación cervical durante la infancia (véase *tabla 6*) (67).

La probabilidad de malignidad de un NT no depende del tamaño del mismo (68) ni de la forma de presentación, por lo que el estudio de los **incidentalomas** no se diferencia del de los nódulos palpables (18). Cada vez es más frecuente encontrar NT durante la realización de pruebas de imagen indicadas por otras patologías a nivel cervical, como: TC, RMN, eco-Doppler carotídeo o la PET con FDG, que reciben el nombre de **incidentalomas tiroideos**. Prácticamente todos estos pacientes se encuentran asintomáticos, son eutiroideos y los nódulos no son palpables (18) (69). Los NT (véase *ilustración 17*) son más frecuentes en las mujeres, en las personas de edad avanzada, en zonas yododeficientes y tras la exposición a la radiación cervical. El riesgo de malignidad está relacionado con la dosis de radiación recibida⁴. (18) (70).

⁴ Es máximo a dosis de 20Gy (riesgo relativo [RR] de 14,6), pero disminuye en dosis mayores (20-25 Gy) debido a la muerte celular que se produce en esta situación.

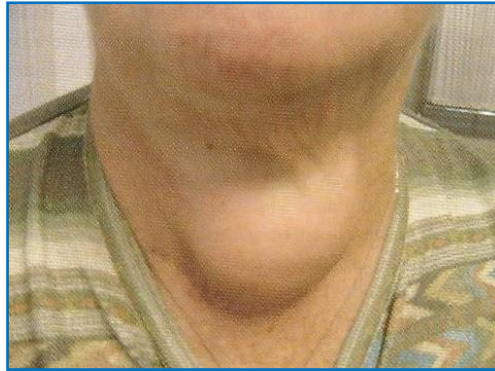


Ilustración 17. Nódulo Tiroideo. *Fuente:* Ilustración extraída de referencia (18).

1.5.2.- Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT)

Es un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular y características nucleares distintivas (67).

Es la neoplasia tiroidea más frecuente (*80%-85% de los CT (71)*) y menos agresiva, con una incidencia mayor en el sexo femenino (4:1). Se caracteriza por ser una neoplasia de baja malignidad, con una supervivencia superior al 90% a los 5 años de seguimiento (72). Se descubre generalmente por un nódulo palpable o una adenopatía cervical (67).

La causa ambiental mejor documentada de CPT es la exposición a la radiación ionizante, aunque se han identificado muchos otros FR, como: factores reproductivos, obesidad, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, nitratos en la dieta, exceso de yodo en la dieta y factores genéticos (73). Sin embargo, la relación entre estos factores y el CPT no está del todo clara (26).

Se manifiesta a cualquier edad aunque la máxima incidencia es en la 3ª - 4ª década de la vida. (62).

El CPT puede surgir en cualquier lóbulo o en el istmo de la glándula normalmente situada, así como en cualquier lugar donde pueda estar presente el tejido tiroideo ectópico, como en un quiste tirogloso o estruma ovarii (26). Es con frecuencia multifocal (entre el 21% y el 46%), bilateral (entre el 19% y el 61%) y se disemina por vía linfática. La probabilidad de encontrar afectación ganglionar oscila entre el 50% y el 90% de los casos, lo que comporta tasas elevadas de persistencia, afectación ganglionar y metástasis a distancia (74).

Inmunohistoquímicamente, sus células son positivas para Tg y el factor tiroideo de transcripción (TTF-1) (75).

Generalmente, el CPT se presenta en forma de masa tiroidea asintomática (indolora) con o sin incremento del tamaño de la glándula o afectación de ganglios linfáticos regionales (cervicales) (26) (76). La ronquera y la disfagia se producen en aproximadamente el 20% de los casos (77), lo que puede indicar afectación del nervio laríngeo con parálisis de las cuerdas vocales o compresión traqueal. Las metástasis ganglionares en el cuello lateral se informan en el 27% de los pacientes en el momento de la presentación (77), la mayoría de las veces se originan de tumores en el lóbulo tiroideo ipsilateral y se relaciona con recurrencia sin afectar la mortalidad en pacientes menores de 45 años (26) (67) (78).

Cuando se produce diseminación hematógena, el órgano más afectado es el pulmón (62) (67) (71).

En niños y en mayores de 45 años se comporta de manera más agresiva. A partir de los 45 años, la afectación ganglionar se asocia a mayor recurrencia y mortalidad (67). Las células tienen capacidad para captar el I¹³¹. La mortalidad global es del 8-20% y ocurre con más frecuencia en pacientes con lesiones invasivas locales, con metástasis en el momento del diagnóstico o mayores de 45 años (62).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) desempeña un papel fundamental en el diagnóstico prequirúrgico y de metástasis cervicales⁵, mientras que la utilidad de las pruebas de función tiroidea es limitada en el diagnóstico de CPT, dado que la mayoría de pacientes presentan una función tiroidea normal (74).

Según la 4ª edición de la Clasificación de la OMS de Tumores de Órganos Endocrinos del 2017, se describen las siguientes variantes histológicas del CPT: microcarcinoma papilar, variante encapsulada, variante folicular, variante esclerosante difusa, variante de células altas, variante de células columnares, variante cribiforme-morular, variante *hobnail*, CPT con fibromatosis/estroma *fascitis-like*, variante sólida/trabecular, variante oncocítica, variante de la célula del huso, variante de células claras y variante *Warthin-like* (26).

De las citadas variantes, sólo se procederá a describir el **microcarcinoma papilar**, dada su importancia.

⁵ Se aborda el tema de la PAAF en el apartado de la introducción: 1.6. Métodos Diagnósticos.

Así pues, se define como un tumor que mide 1 centímetro (cm.) o menos de diámetro (26) (74). Debido a su pequeño tamaño, estas lesiones pueden pasarse por alto fácilmente en el examen general (79,80,81).

Es la forma más común y su incidencia ha aumentado sensiblemente en las últimas tres décadas en Europa y EE.UU., detectado fundamentalmente por ultrasonografía (US) (10), (82). En varias series, la incidencia informada en el material de autopsia es del 3%-5%, siendo en España del 22% (83), con una supervivencia indistinguible de la de la población normal (74). La prevalencia de este tumor aumenta abruptamente desde el nacimiento hasta la edad adulta y luego permanece relativamente constante (26).

El pronóstico es especialmente bueno (82) siendo raros los casos con comportamiento agresivo y características inmunohistoquímicas (IHQ) diferentes (84,85). En una serie, el 93% de los pacientes estaban libres de enfermedad en el seguimiento y no hubo casos de metástasis a distancia (26) (76) (86).

Sin embargo, el hecho de que estas lesiones pueden exhibir un comportamiento maligno ha sido demostrado por varios autores (87,88,89), especialmente en casos con mutación *BRAF* (26) (90).

Estudios realizados en autopsias han demostrado una incidencia de las alteraciones genéticas más frecuentes del CPT, que son: el reordenamiento *RET/PTC* y de *TRK*, mutaciones de *RAS* y mutaciones de *BRAF* (véase tabla 7). Se ha descrito la

asociación del *RET/PTC3* con las variantes sólida y de células claras, y el antecedente de radiación, (91,92). La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), los síndromes de Cowden y de CP familiar y el complejo de Carney se consideran condiciones de susceptibilidad genética (36) (67). Asimismo, aproximadamente el 5% de pacientes con CP suelen tener al menos un familiar de primer grado afecto (93).

Tabla 7. Resumen de las alteraciones genéticas más relevantes en el CPT con estimaciones de prevalencia de la literatura

Histotipo CPT	<i>BRAF</i>	<i>RET</i>	<i>RAS</i>	<i>Promotor</i>	
				<i>TERT</i>	<i>ALK</i>
Todos los histotipos	30-90%	5-35%	0-35%	5-25%	0-5%
CPT convencional	45-80%	5-25%	0-15%	5-15%	No determinado
Variante folicular	5-25%	5-25%	15-35%	5-15%	No determinado
Variante de células altas	60-95%	35%	0%	5-30%	No determinado

Fuente: Tabla extraída de referencia (26).

En general, el pronóstico del CPT es excelente, con una supervivencia a los 10 años del 90% de los pacientes (94).

1.5.2.1. Carcinoma Papilar de Tiroides y Tiroiditis Autoinmunitaria

La Tiroiditis de Hashimoto (TH) es la enfermedad tiroidea autoinmune más común, que ocurre en el 1,5‰ a 3‰ de individuos a nivel mundial, siendo predominante en el sexo

femenino con relaciones de prevalencia según género de 5 a 20 (1:4) (95,96,97).

La TH constituye la causa más habitual de hipotiroidismo (95). Se caracteriza por infiltración linfocitaria difusa, fibrosis y atrofia parenquimatosa, además de disfunción tiroidea y desarrollo ocasional de bocio (96,97).

El 90% de los casos presentan altos títulos de anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa (AcTPO) y antitiroglobulina (AcTg). La TH es un diagnóstico histológico por criterios estrictos, aunque puede realizarse mediante evaluación clínica y medición de anticuerpos (82) (97).

La asociación entre TH y CPT se propuso por primera vez por *Dailey et al* (98) en 1955. Es interesante la posibilidad de que exista un vínculo entre ambos trastornos, dado que el concepto de inflamación crónica que lleva a una afección neoplásica se encuentra bien establecida para otros tejidos (97).

Así pues, existe un debate persistente respecto a si la TH predispone al desarrollo del CPT (99). Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de CPT en pacientes con TH (100,101,102,103,104), mientras que en otros no se observó un incremento del riesgo (97) (105).

El CPT coexiste con una TH en el 30%-80% de los casos, aunque la validez de dicha asociación no es fácilmente comprobable a día de hoy. Suelen ser nódulos de crecimiento rápido (18).

Los criterios de definición de la TH en los estudios publicados son bastante heterogéneos, así como los grupos de pacientes estudiados (bien en series quirúrgicas o en estudios citológicos prospectivos sin cirugía posterior), lo que ha dado lugar a una divergencia de resultados en los trabajos publicados con este objetivo (106,107).

No se ha demostrado relación entre la positividad de los AcTPO con la presencia de CPT, pero sí con la positividad de los AcTg⁶. Este hecho, junto con la infiltración linfocítica que se observa en este tipo de pacientes y que a veces no muestra los signos típicos de la tiroiditis autoinmunitaria, podría explicarse como una expresión de la reacción al propio antígeno tumoral (18) (102).

1.5.3.- Carcinoma Folicular de Tiroides (CFT)

Es un tumor epitelial maligno, que manifiesta evidencia de diferenciación celular folicular y carencia de rasgos nucleares diagnósticos de CPT (108).

Representa el segundo tumor de tiroides más frecuente, con una incidencia del 10% al 15% (67) (74). Aparece en mujeres con mayor frecuencia que en varones y, usualmente, en pacientes de mayor edad que en el tumor papilar, con una incidencia

⁶ Se abordará el tema de los anticuerpos antitiroglobulina en el apartado 1.9. *Seguimiento del CDT.*

máxima en la 5ª década de la vida (62) (67), siendo raros en niños (109,110).

Su frecuencia está aumentada en áreas de bocio endémico (62) (111). Una dieta yodo-deficiente se considera un FR importante para el desarrollo de bocio nodular y CFT. Al introducir suplementación con yodo en estas áreas, la proporción de CFT con respecto a CPT, disminuye (112,113). La exposición a radiación ionizante se asocia con un mayor riesgo de CFT, aunque dicho riesgo es mucho más bajo que el del CPT (26) (114).

El CFT puede situarse en cualquier parte del tiroides, aunque se ha informado en localizaciones ectópicas (*tiroides mediastínica y estruma ovarii*) (26) (115,116,117). Suele manifestarse como una masa indolora en el cuello, que puede presentar un tamaño desde < 1 cm a varios cm (26).

Pueden ser tumores grandes (entre 2 y 5 cm), bien encapsulados, unicéntricos, con predisposición a la diseminación hematógena y escasa afectación ganglionar (10%). El incremento de tamaño regional de los ganglios linfáticos en su forma de presentación es muy poco frecuente en comparación con el CPT (26). Se caracterizan por su similitud con la arquitectura folicular normal (74). Estos tumores más grandes, pueden causar disfagia o disnea (26).

En algunos casos el diagnóstico inicial es metástasis, como, por ejemplo: una fractura ósea o un nódulo pulmonar.

En algunos casos, se han documentado ejemplos raros de CFT funcional con hipertiroidismo asociado (118,119).

El diagnóstico de malignidad precisa de la demostración de invasión capsular en todo su espesor y/o vascular, por lo que su diagnóstico por citología o en cortes por congelación es difícil (26) (74).

Según la 4ª edición de la Clasificación de la OMS de Tumores de Órganos Endocrinos del 2017 se describen las siguientes variantes histológicas del CFT:

1. **Variante de células claras.**
2. **Otras variantes:** *CFT tipo de célula en anillo de sello, CFT con células grasas, CFT con un patrón glomeruloide y CFT tipo huso celular.*

Los CFT que muestran una invasión capsular sin invasión vascular tienen un pronóstico excelente (120); sin embargo, los tumores con cualquier invasión vascular (venosa) pueden mostrar evidencia de metástasis hematógenas y en estos casos, incluso si sólo están involucrados 1 o 2 vasos, peor es el pronóstico (121). Las localizaciones más comunes de metástasis a distancia son: huesos, pulmones, cerebro e hígado (122). En algunos casos poco frecuentes, se han informado de metástasis dérmicas (123,124). La mutación *TERT* es un marcador independiente de un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y mortalidad relacionada con el cáncer (26) (125,126).

Debido a que muchos CFT están bien diferenciados, se espera una respuesta al tratamiento con RAI, y puede estar asociado con una supervivencia prolongada. Inmunohistoquímicamente, las células del CFT son Tg y *TTF-1* positivas (127).

Existen síndromes tumorales hereditarios, como por ejemplo el Síndrome de Cowden o el Síndrome de Werner, que se encuentran asociados con tumores de origen folicular, incluidas neoplasias malignas y, estas neoplasias a menudo se corresponden con un CFT (26).

Se identifican antecedentes familiares de CT en el 3,7% de los pacientes diagnosticados de CFT en EE.UU. (26).

Desde el punto de vista pronóstico, los CFT mínimamente invasivos tienen una mortalidad a largo plazo muy baja (3%-5%), y las curvas de supervivencia se aproximan a las de la población general. Los CFT extensamente invasivos tienen una morbimortalidad a largo plazo de aproximadamente el 50% y en algunos de ellos, existen antecedentes de cirugía conservadora por CFT microinvasivo (67).

1.5.4. Carcinoma de Células de Hürthle (CCH) (Oncocíticas)

Según la **4ª edición de la Clasificación de la OMS de Tumores de Órganos Endocrinos del 2017**, el CCH se describe como una entidad independiente al CFT. Por consiguiente, se procede a su descripción en un apartado propio.

Los tumores llamados Hürthle (oncocíticos) son neoplasias (generalmente encapsuladas) compuestas de células oncocíticas. Los casos no invasivos se denominan **adenoma de células de Hürthle** y los casos con invasión capsular y/o vascular se denominan **carcinoma de células de Hürthle (CCH)** (26).

Suele presentarse como masas indoloras, cuyo tamaño es variable (desde < 1 cm. hasta \geq 2 cm.) (26). Crece de manera lenta y generalmente es de mayor tamaño que la masa tumoral de un CPT; produciendo invasión local en el 25% de los casos, afectación ganglionar en el 5-10% y metástasis a distancia en el 10%-20%. Tiende a metastatizar por vía hematógena a pulmones y huesos. Las metástasis óseas son osteolíticas (62) (67) (71,72).

No se conocen factores exógenos que predispongan a un individuo a desarrollar tumores de CH (26).

Las **células oncocíticas** tiene una mayor propensión a producir metástasis en los ganglios cervicales, a causar la muerte por invasión de órganos vecinos, así como a producir más frecuentemente metástasis ganglionares o a distancia (pulmón y hueso) (el 33% frente al 22%) que los CFT convencionales. La PAAF no es útil para su diagnóstico y tampoco la biopsia intraoperatoria, dado que no distingue invasión vascular y/o capsular que lo confirme (67). Es multicéntrico en el 10% de los casos. Las células tienen capacidad para captar el I^{131} . La mortalidad global es del 10%-50% dependiendo de las series (62).

Se han descrito alteraciones genéticas somáticas (*desequilibrio cromosómico, reordenamiento PPAR-γ, mutaciones RAS, TP53PTEN, β-catenina y variantes del mtADN*) (67). Ciertos síndromes genéticamente definidos están asociados con un riesgo significativamente mayor de tumores de CH. El más destacado de estos es el síndrome de Cowden, que forma parte del espectro del síndrome de tumor de hamartoma PTEN. Se encuentran nódulos hiperplásicos, adenomas de CH y CCH en pacientes afectados (26).

Debido a que los tumores de CH son resistentes al I¹³¹ (128), las opciones de tratamiento son más limitadas que las del CPT y el CFT no oncocítico (26).

La tasa de supervivencia general para el CCH varía del 85% para lesiones mínimamente invasivas a aproximadamente el 10% para casos ampliamente invasivos (128,129). Los tumores con histología pobremente diferenciada tienen peor pronóstico (26).

Una pequeña proporción de los CCH se transforman a CAT, lo cual puede ocurrir tras una historia de CCH con recurrencias o puede observarse en la biopsia de diagnóstico inicial, con CAT como la lesión principal y CCH en el fondo (26) (130).

1.5.5. Tumores Secundarios y Metástasis

Los tumores secundarios del tiroides surgen en la glándula por extensión directa desde estructuras adyacentes o por diseminación vascular desde sitios no tiroideos (26).

En la glándula tiroides pueden producirse metástasis de tumores de otras localizaciones (131,132,133). El tiroides se identifica como ubicación para metástasis en hasta un 24% de autopsias (134). En la práctica habitual actual, la frecuencia de metástasis representa <0,2% de las neoplasias tiroideas (135,136,137,138). Las metástasis tiroideas son más comunes en las mujeres, con una relación mujer/hombre de 1,2: 1, y tienden a ocurrir con la edad avanzada (edad promedio del paciente > 60 años) (137,138,139,140,141). Ocasionalmente estos tumores metastásicos se manifiestan clínicamente como tumores primitivos del tiroides y dificultan el diagnóstico. Es muy típica la metástasis tiroidea de un cáncer de riñón (132) que puede simular un CFT, o las metástasis de carcinomas neuroendocrinos (133), que pueden simular un CMT. También se han descrito metástasis de melanomas, de cánceres de mama o del aparato digestivo (26).

Por otra parte, en la presentación inicial del CT bien diferenciado, la metástasis a distancia raramente se observa. La tasa varía del 1% al 9% (142,143,144). Las metástasis pueden ser únicas, múltiples o bilaterales (26) (137) (140).

Los pacientes con CDT que inicialmente presentaron metástasis a distancia, en general tienen un mal pronóstico, no importa si se trata de un CDT (145).

La tasa de supervivencia general a los 5 años informada después de la detección de un tumor secundario o después de la tiroidectomía para extirpar la enfermedad metastásica es del 20%-30% (135) (140). La identificación del sitio del tumor

primario mediante la biopsia por PAAF de los NT ha brindado oportunidades para evaluar los parámetros moleculares útiles en la administración de la terapia adyuvante (26) (146,147,148,149).

1.6.- Métodos diagnósticos

El abordaje diagnóstico del CDT es superponible al diagnóstico del NT. El objetivo principal del proceso diagnóstico del NT consiste en descartar malignidad (150).

A continuación, se va a describir tanto la evaluación clínica inicial que se debe realizar ante la detección de un NT como las pruebas disponibles para la orientación diagnóstica del mismo.

Concretamente, me centraré en las técnicas de imagen y la citología.

1.6.1.- Evaluación Clínica Inicial

El estudio inicial de un paciente con un NT requiere llevar a cabo una anamnesis detallada orientada a detectar o descartar FR para el CT (18) (150) y que ya han sido comentados en el *apartado 1.2.2* de este capítulo.

Por consiguiente, es fundamental que la **historia clínica** recoja datos respecto a la historia familiar de patología tiroidea y/o CT, antecedentes personales, la yodosuficiencia del lugar de origen, el tiempo de evolución del nódulo, su velocidad de crecimiento, clínica sugestiva de hipo- o hipertiroidismo (adenoma tóxico) y síntomas locales, como: dolor, disfagia, disnea o disfonía (18).

Además de una minuciosa historia clínica, es importante realizar una correcta **exploración física del cuello**, en la cual es imprescindible inspeccionar tanto el tamaño como la localización del NT, además de palpar la consistencia del mismo (blando, duro, pétreo), su movilidad (desplazable a la deglución o fijo y adherido a estructuras vecinas) y valorar la presencia de adenopatías (150).

La palpación del cuello por sí sola presenta una baja sensibilidad respecto al número y tamaño de los nódulos. Algunos de ellos, tales como los ubicados en la parte posterior del tiroides o los menores a 1 cm., son difícilmente palpables (18). De ahí, la importancia de completar la exploración con pruebas de imagen, siendo imprescindible en el abordaje diagnóstico del NT su estudio mediante ecografía (150).

1.6.2.- Evaluación mediante Técnicas de Imagen

Las técnicas de imagen juegan un importante papel en la evaluación clínica de los pacientes con patología tiroidea y, por consiguiente, en el estudio inicial y complementario del NT.

La prevalencia de *nódulo clínicamente palpable* en adultos es del 4% al 8% (151). Sin embargo, la del *incidentaloma* varía dependiendo de la modalidad de la imagen: en el caso de la ecografía, oscila entre el 10% y el 41%; en la TC o en la RMN, la prevalencia es del 16% y, en la PET con FDG, oscila entre el 1% y el 4% (152).

En los siguientes apartados, se van a exponer las distintas modalidades de estudio clínico por imagen enfocadas a la evaluación del NT, incidiendo especialmente en la ET.

1.6.2.1.- Ecografía Tiroidea (ET)

La ET es una técnica no invasiva y coste-efectiva, que permite caracterizar morfológicamente el NT y nos ayuda a identificar aquellos nódulos con mayor probabilidad de ser malignos (150), dado que no existen características ecográficas patognomónicas de CT (152).

Pese a la elevada prevalencia del NT y el incremento en la incidencia del CDT, actualmente no existe indicación de realizar cribado universal con ET en la población general (18) (153).

Las principales indicaciones para la realización de ET son (61), (152):

- Presencia de NT único o Bocio Multinodular (BMN) detectados mediante palpación del cuello.
- NT hallados de forma incidental ("*incidentalomas*") en otras pruebas de imagen (TC, RMN o PET) solicitadas para la evaluación de enfermedades no tiroideas.
- Confirmación de la presencia de un NT en la anomalía detectada mediante la palpación.
- Determinación del tamaño del NT; (la ET puede detectar nódulos de hasta 3 mm).

- Definición de signos ecográficos de benignidad o de sospecha de malignidad.
- Evaluación de otras estructuras adyacentes del cuello, como adenopatías u otras masas cervicales extratiroideas, y su diagnóstico diferencial con el NT.
- Guiar determinados procedimientos intervencionistas diagnósticos (PAAF y biopsia con aguja gruesa) y terapéuticos (aspiración de quistes, inyección de etanol y ablación por láser).

Según la guía 2015 de la American Thyroid Association (ATA) para el manejo de los pacientes adultos con NT y CDT, debería realizarse una ET con exploración de los ganglios linfáticos cervicales en todos los pacientes con sospecha de NT o con NT conocidos (153).

Las características ecográficas que se han de estudiar en una exploración del tiroides son: el número de nódulos, el tamaño de cada uno, su componente interno y naturaleza (*sólido, mixto - sólido/líquido, quístico*), la ecogenicidad (*hiperecoico, isoecoico, hipoecoico, marcadamente hipoecoico, heteroecoico*), la descripción de sus *márgenes (bien delimitado, microlobulado, irregular, mal delimitado)*, los ecos en el interior del nódulo (*grumos de coloide, microcalcificaciones y macrocalcificaciones intranodulares*), su forma (*más ancho que alto, más alto que ancho*), su vascularización (*estudio Doppler*) y las adenopatías regionales (154).

Respecto al **número**, los nódulos pueden ser únicos (solitarios) o múltiples. Éstos últimos son más frecuentes (154).

La presencia de múltiples nódulos no es sinónimo de benignidad (155). El CF con frecuencia se encuentra en tiroides multinodulares, mientras que el CP es multifocal en el 20% de los casos (156).

1.6.2.1.1.- Clasificación TIRADS. Thyroid Imaging Reporting And Data Systems

Desde 2009, muchas sociedades profesionales e investigadores han propuesto sistemas de estratificación de riesgo basados en ecografía para identificar nódulos que ameriten biopsia o seguimiento ecográfico (157).

Hovarth et al. (158,159), plantearon la conveniencia de disponer de un sistema estandarizado de informe de los NT, para estratificar su riesgo de malignidad. Basándose en el sistema de clasificación de informes de radiología mamaria (BI-RADS), estos autores definieron por primera vez la **clasificación TI-RADS** (152) (véase *tabla 8*).

Para elaborar el Sistema TI-RADS, las características analizadas en cada nódulo son: componente interno y naturaleza, ecogenicidad, márgenes, calcificaciones y forma (154).

Las microcalcificaciones, los márgenes irregulares o microlobulados, la hipoecogenicidad o hipoecogenicidad marcada y ser más alto que ancho, serán signos indicativos de

malignidad y aquellos NT que presenten al menos uno de estos datos ecográficos, se considerarán sospechosos de malignidad (154).

Así pues, a cada característica ecográfica se le asocia un nivel de probabilidad de malignidad y el grado de malignidad total es la suma ponderada de las distintas características descritas, de modo que el riesgo de malignidad de un nódulo aumenta conforme se incrementa el número de signos ecográficos probablemente malignos que se observan (*véase Tabla 8*) (154) (159,160).

En 2012, el ***American College of Radiology (ACR)*** convocó comités para alcanzar tres objetivos (157):

1. Desarrollar pautas de manejo para nódulos que se descubren incidentalmente en TC, RMN, PET o US.
2. Crear un léxico para describir todos los NT identificados en la ecografía.
3. Desarrollar un sistema de estratificación de riesgo TI-RADS estandarizado basado en el léxico para informar a los médicos sobre qué nódulos requieren una biopsia.

La fase final se completó en la primavera de 2017 con la publicación de ACR TI-RADS.

Las recomendaciones de la ACR están destinadas a servir como orientación para los profesionales que incorporan la ecografía en el tratamiento de pacientes adultos con NT y no deben interpretarse como estándares (157).

Tabla 8. Clasificación TI-RADS

	DESCRIPCIÓN	INTERPRETACIÓN	RIESGO DE MALIGNIDAD
TIRADS 1	Negativo	Glándula tiroidea normal	0%
TIRADS 2	Procesos Benignos	Quiste simple coloide Nódulo hiperecogénico o <i>white knight</i> Patrón "en jirafa" Nódulo esponjiforme Múltiples nódulos hiperplásicos sólidos, isoecogénicos confluentes	0%
TIRADS 3	Probablemente benignos.	Sin características ecográficas de malignidad.	< 5%
TIRADS 4	Sospechoso de Maligno		
4A	Al menos un signo sospechoso de malignidad	Baja sospecha de malignidad.	2-10%
4B	Presencia de 2 signos sospechosos de malignidad.	Sospecha intermedia de malignidad.	10-50%
4C	Presencia de 3 ó 4 signos de malignidad.	Sospecha moderadamente alta de malignidad.	50-95%
TIRADS 5	Con 5 signos sospechosos de malignidad.	Nódulos altamente sugerentes de malignidad.	> 95%
TIRADS 6	Comprobado histológicamente	Carcinoma Tiroideo.	

Fuente: Tabla adaptada de referencias (152) (154).

Así pues, la decisión de realizar una PAAF también debe tener en cuenta la preferencia del médico remitente y los FR del paciente para el CT, así como la ansiedad, las comorbilidades, la esperanza de vida y otras consideraciones relevantes (157).

Descripción general del ACR TI-RADS

Las características ecográficas del ACR TI-RADS se clasifican en *benignas, mínimamente sospechosas, moderadamente sospechosas o muy sospechosas de malignidad* (157).

Se otorgan puntos por todas las características de US en un nódulo y las características más sospechosas reciben puntos adicionales. La *Ilustración 18* presenta estas características ordenadas por las cinco categorías de léxico (157) (161).

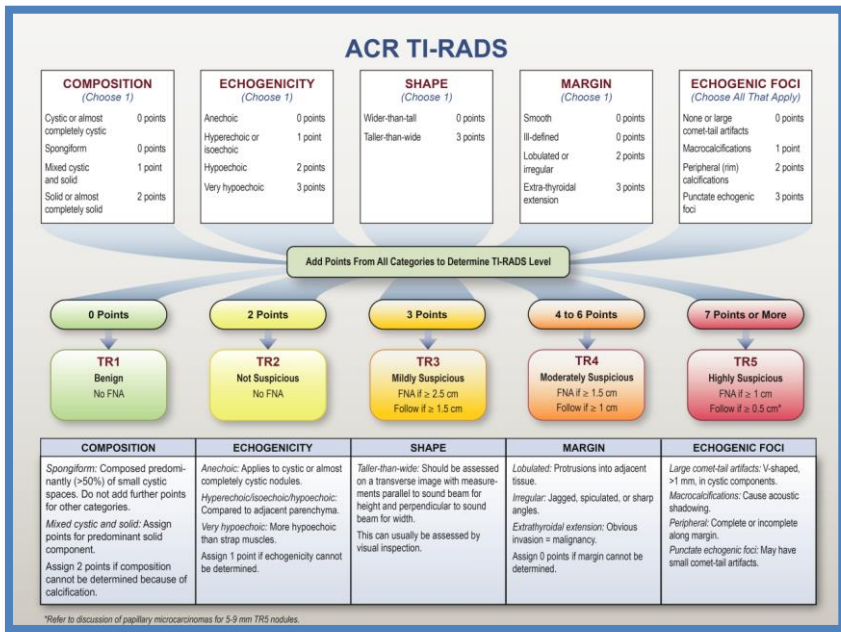


Ilustración 18. Esquema que muestra cinco categorías según el léxico del Sistema de datos, informes e imágenes de tiroides de ACR (TI-RADS), los niveles de TR y los criterios para la aspiración con aguja fina o la ecografía de seguimiento. Las notas explicativas aparecen en la parte inferior. Fuente: Ilustración extraída de referencia (157).

Al evaluar un nódulo, el lector selecciona una característica de cada una de las primeras cuatro categorías y todas las características que se aplican a la categoría final y suma los

puntos. El total de puntos determina el nivel ACR TI-RADS del nódulo, que varía de TR1 (benigno) a TR5 (alta sospecha de malignidad) (157).

En el ACR TI-RADS, las recomendaciones para el seguimiento mediante US o PAAF, se basan en el nivel ACR TIRADS de un nódulo y su diámetro máximo. Para los niveles de riesgo TR3 a TR5, la *ilustración 18* presenta un umbral de tamaño en o por encima del cual se debe recomendar PAAF. También definen límites de tamaño más bajos para recomendar la ecografía de seguimiento para los nódulos TR3, TR4 y TR5, con el fin de limitar el número de ecografías repetidas para aquellas lesiones que probablemente sean benignas o no sean clínicamente significativas (157).

Al igual que otras sociedades profesionales (153) (162), el ACR TI-RADS recomienda la biopsia de los nódulos de alta sospecha sólo si miden 1 cm o más. Además, aboga por la biopsia de nódulos que tienen un riesgo bajo de malignidad solo cuando miden 2,5 cm o más (157).

El ACR TI-RADS está diseñado para equilibrar el beneficio de identificar cánceres clínicamente importantes con el riesgo y el costo de someter a pacientes con nódulos benignos o cánceres indolentes a una biopsia y tratamiento (157).

Estas recomendaciones para la ecografía de seguimiento mitigan sustancialmente la posibilidad de que las neoplasias malignas importantes no se detecten con el tiempo y son concordantes con la tendencia creciente hacia la vigilancia

activa ("espera vigilante") para el CT de bajo riesgo (157) (163,164).

1.6.2.1.2.- Directrices de la European Thyroid Association (ETA) para la estratificación del riesgo de malignidad por US de los NT en adultos: EU-TIRADS

La **Asociación Europea de Tiroides (ETA)** convocó a un panel de expertos internacionales para establecer directrices europeas sobre la estratificación del riesgo de los NT en ecografía. Estas directrices se fundamentan en una revisión de la literatura y en el trabajo de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos, la Asociación Estadounidense de Tiroides y las directrices coreanas (165).

El panel de expertos creó el novedoso **Sistema Europeo de Datos de Informes e Imágenes de Tiroides**, llamado **EU-TIRADS** (165).

Descripción general del EU-TIRADS

EU-TIRADS constituye una nueva herramienta para la estratificación del riesgo de los NT. Como ya se ha comentado, la ecografía es el examen clave en la evaluación inicial y el seguimiento de los NT y el cáncer. Para mejorar la reproducibilidad interobservador de las descripciones y simplificar la comunicación de los resultados, el grupo de trabajo de la ETA ha publicado un nuevo TIRADS simplificado, que ha denominado EU-TIRADS (165).

De acuerdo con los objetivos descritos anteriormente, el sistema presenta (165):

- Un informe estructurado y estandarizado
- Un léxico para describir adecuadamente los nódulos.
- Cinco categorías de evaluación, correspondientes a un sistema de puntuación basado en las características de ecografía. Así, presenta: una categoría que incluye la ausencia de NT y las otras cuatro que incluyen grupos de riesgo benigno y bajo, intermedio y alto, respectivamente. Al nódulo se le atribuye un número del 1 al 5, según las categorías EU-TIRADS, lo que refleja un riesgo creciente de malignidad (véase Tabla 9).

Tabla 9. Categorías de EU-TIRADS y riesgo de malignidad

Categoría	Características de la Ecografía	Riesgo de Malignidad (%)
EU-TIRADS 1 Normal	Sin nódulos	Ninguna
EU-TIRADS 2 Benigno	Quiste puro Totalmente esponjiforme	≈0
EU-TIRADS 3 Bajo riesgo	Ovoide, liso isoecoico / hiperecoico Sin características de alta sospecha	2–4
EU-TIRADS 4 Riesgo intermedio	Ovoide, suave, levemente hipoecoica Sin características de alta sospecha	6–17
EU-TIRADS 5 Alto riesgo	Al menos 1 de las siguientes características de alta sospecha: - Forma irregular - Márgenes irregulares - Microcalcificaciones - Hipoeogenicidad marcada (y sólida)	26–87

Fuente: Tabla extraída de referencia (165).

1.6.2.1.3.- Evaluación Ecográfica de los Compartimentos Ganglionares Cervicales

Las linfadenopatías cervicales sospechosas son un hallazgo específico, pero poco sensible. Previamente a la cirugía es recomendable realizar una evaluación ecográfica de las cadenas linfáticas, dado que aproximadamente el 50% de los pacientes con CPT presentan metástasis linfáticas (152,153). La ET tiene la ventaja añadida de permitir la identificación de adenopatías cervicales sospechosas de malignidad, siendo la región paratraqueal la más comúnmente afectada en caso de metástasis (72) (166)

La ecografía prequirúrgica permite identificar ganglios sospechosos en un 20%-31% de los casos, siendo recomendable realizar una valoración ecográfica de los compartimentos ganglionares cervicales anteriores (central y lateral) (153,154) (véase Ilustración 19).

El CDT se propaga desde el lado del tumor hasta los ganglios del compartimento central homolateral, desde aquí pasa a los ganglios del compartimento lateral homolateral, posteriormente a los compartimentos central y lateral contralateral y, finalmente, al mediastino, (74) (167,168).

La incidencia de afectación ganglionar en el compartimento central es mayor que en el lateral y, a su vez, a nivel yugular es más frecuente que a nivel supraclavicular, siendo muy infrecuente la afectación de ganglios submentonianos (nivel I). Hasta en un 25% de los pacientes con CPT se pueden encontrar metástasis de más de 1 cm en los compartimentos contralaterales, fundamentalmente en el central, (74) (169).

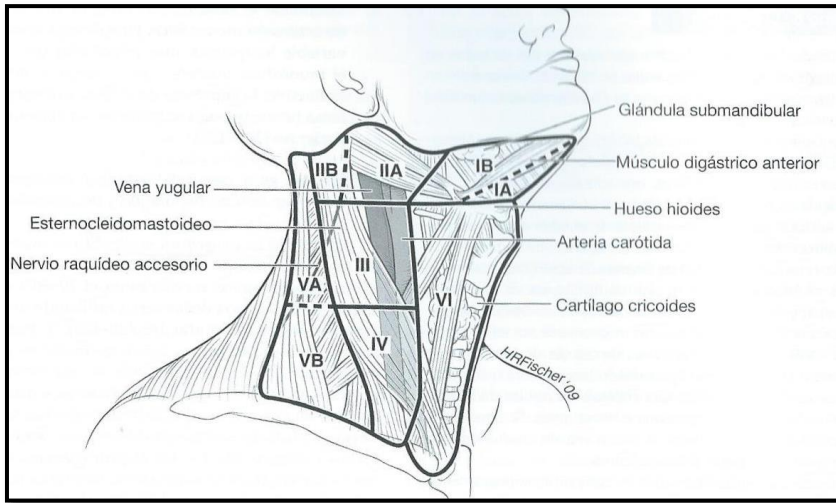


Ilustración 19. Compartimientos ganglionares del cuello divididos en niveles y subniveles. *Fuente:* Ilustración extraída de referencia (153).

1.6.2.2.- Otras Técnicas de Imagen

Existen pruebas de imagen alternativas a la ET que no está indicado realizar de forma rutinaria, pero sí en aquellos pacientes en los que haya sospecha de tumor primario invasivo, extensión local (ganglionar) o metástasis a distancia.

Dichas pruebas son la TC, la RMN y la PET y, rara vez son necesarias.

La **TC** de cuello podría resultar de utilidad para delimitar el grado de extensión de tumores que se presentan con invasión local agresiva a nivel laríngeo, traqueal y/o esofágico; así como para delimitar la enfermedad ganglionar voluminosa con o sin extensión extranodal significativa y afectación de tejidos blandos peritiroideos, permitiendo una mejor planificación de la cirugía (153) (170).

La **RM** puede indicarse para detección de metástasis ganglionares cervicales. Sin embargo, puede afectarse por artefactos respiratorios y, por tanto, ser más complicada de interpretar por parte de los cirujanos en caso de enfermedad ganglionar no muy voluminosa (153) (171).

Mediante la **PET** se pueden detectar cambios inflamatorios, lo que reduce la especificidad de esta prueba en muchos pacientes con CDT. La ^{18}F FDG puede revelar metástasis a distancia y ser sensible en algunos pacientes con afectación a nivel de cuello y mediastino (153) (171).

En población de pacientes con NT descubiertos de forma incidental y, que presentan síntomas clínicos, se debería realizar una gammagrafía tiroidea en caso de TSH baja y, así poder evaluar si el NT es hiperfuncionante ("*caliente*"), isofuncionante ("*templado*") o no funcionante ("*frío*") (153) (172). Estudio que debería complementarse con la realización de una ET con el fin de discriminar qué nódulos cumplen criterios ecográficos para proceder a la PAAF (153) (173).

No se recomienda emplear estas técnicas de imagen en la evaluación inicial de la mayoría de NT (150).

1.6.3.- Evaluación Citológica del Tiroides

Dada la altísima prevalencia de nodularidad (del 35% al 46% con sondas de alta frecuencia) es importante identificar qué nódulos detectados mediante ecografía deberían estudiarse mediante PAAF y cuáles no lo precisan (150) (174).

Se estima que la aplicación de la técnica PAAF reduce las tiroidectomías un 50%, duplica la confirmación quirúrgica de los CT y reduce los costes médicos en un 25% en comparación con la cirugía realizada en base a datos clínicos. Adicionalmente, nos aporta información específica sobre la celularidad del nódulo, influyendo en la toma de decisiones y en el seguimiento y manejo posterior (175), dado que clasifica adecuadamente los nódulos malignos y, por tanto, candidatos a cirugía (176).

Dada la relación coste/beneficio de esta técnica, ésta se encuentra en primera línea diagnóstica para llevar a cabo la evaluación prequirúrgica del NT (176,177,178).

Durante las tres últimas décadas, la progresiva utilización de la ET y la mayor accesibilidad al análisis citológico del NT mediante la PAAF guiada con ecografía han modificado notablemente la actitud diagnóstica y terapéutica en el paciente con CDT. En la actualidad, mediante el uso sistemático de la citología preoperatoria, el porcentaje de malignidad de los NT resecaados quirúrgicamente supera el 50% (174); mientras que en épocas anteriores no superaban el 15% (174) (178).

1.6.3.1.- Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La citología obtenida tras PAAF constituye el "*Gold Standard*" para el diagnóstico de CDT, presentando menos de un 5% de falsos negativos y entre un 4%-8% de falsos positivos. Es, por tanto, una técnica coste-efectiva (175) con escasas complicaciones sin comprometer la vida del paciente (176).

Las principales indicaciones de PAAF ante lesiones tiroideas son (176):

- Evaluación de nódulos solitarios
- Estudio de lesiones tiroideas difusas
- Confirmación y diagnóstico de lesiones tiroideas clínicamente evidentes.
- Obtención de material celular para estudios complementarios (IHQ y técnicas moleculares).

Se puede realizar por palpación o ecoguiada, siendo más recomendable ésta última opción (176).

1.6.3.2.- Sistema Bethesda

La Clasificación de Bethesda, descrita en el año 2007 para los informes de citopatología tiroidea, permite a los clínicos expresarse con una terminología común y expresar mejor el riesgo de malignidad (176). Estratifica los hallazgos citomorfológicos en 6 categorías, cada una de ellas asociada a un riesgo de malignidad (179).

En el año 2017 se efectuó una revisión del Sistema de Clasificación de Bethesda, que reafirmó que cada informe de PAAF debe comenzar con una de las seis categorías de diagnóstico, cuyos nombres permanecen sin cambios desde su introducción en el 2007 (véase *Tabla 10*) (179,180).

Cada categoría presenta un riesgo implícito de CT que oscila entre el 0% y el 3% para la categoría "benigna" y prácticamente el 100% para la categoría "maligna".

En la revisión de 2017, se actualizaron los riesgos de malignidad, debido principalmente a la reclasificación de la **Variante Folicular de Carcinoma Papilar (VFCP)** encapsulada, que se consideraba maligna y actualmente se considera benigna, denominándose: **Neoplasia Folicular del Tiroides No Invasiva con características Nucleares de Tipo Papilar (NIFTP)** (179).

En base a sus asociaciones de riesgo, cada categoría se vincula a unas recomendaciones de manejo clínico actualizadas y basadas en evidencia (180).

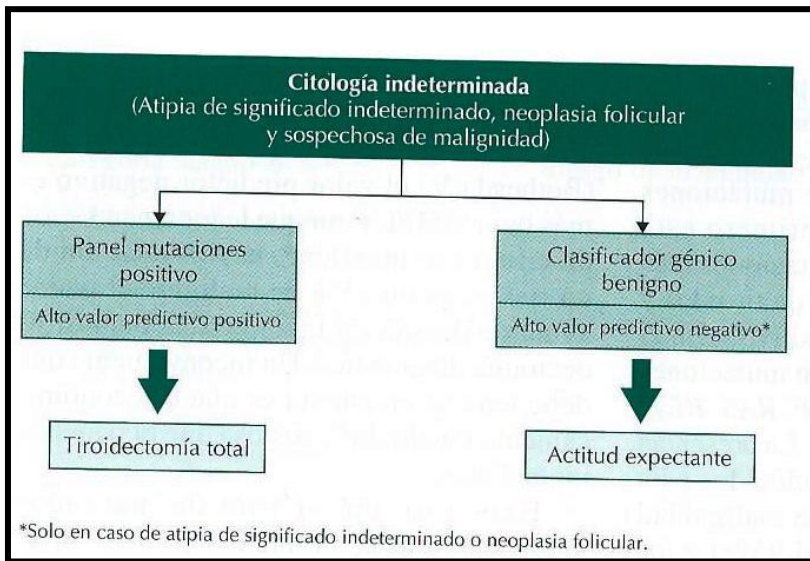


Ilustración 20. Algoritmo de decisión ante citología indeterminada. *Fuente:* Ilustración extraída de referencia (181)

Tabla 10. Categorías de diagnóstico citopatológico según el Sistema de Bethesda, 2017.

I. NO DIAGNÓSTICO O MUESTRA NO SATISFACTORIA
<ul style="list-style-type: none">▪ Solo líquido quístico▪ Espécimen virtualmente acelular▪ Otros (sangre oscurecida, artefactos de coagulación, etc.)
II. BENIGNO
<ul style="list-style-type: none">▪ De acuerdo con un nódulo folicular benigno (incluye nódulo adenomatoide, nódulo coloide, etc.)▪ Consistente con tiroiditis linfocitaria (<i>Hashimoto</i>) en el contexto clínico apropiado▪ Consistente con tiroiditis granulomatosa (subaguda)▪ Otro
III. ATIPIA DE SIGNIFICACIÓN INDETERMINADA o LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICACIÓN INDETERMINADA
IV. NEOPLASIA FOLICULAR o SOSPECHOSO PARA UNA NEOPLASIA FOLICULAR
<ul style="list-style-type: none">▪ Especificar si corresponde a la variante de Células de Hürthle (oncocítico)
V. SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD
<ul style="list-style-type: none">▪ Sospechoso de carcinoma papilar▪ Sospechoso de carcinoma medular▪ Sospechoso de carcinoma metastásico▪ Otro
VI. MALIGNO
<ul style="list-style-type: none">▪ Carcinoma papilar de tiroides▪ Carcinoma pobremente diferenciado▪ Carcinoma medular de tiroides▪ Carcinoma indiferenciado (anaplásico)▪ Carcinoma de células escamosas▪ Carcinoma con características mixtas (especificar)▪ Carcinoma metastásico▪ No linfoma de Hodgkin▪ Otro

Fuente: Tabla extraída de referencia (180).

Tabla 11. Sistema Bethesda (2017) para informar la citopatología tiroidea: riesgo implícito de malignidad y tratamiento clínico recomendado.

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	RIESGO DE MALIGNIDAD		ACTITUD ^(a)
	SI NIFTP	SI NIFTP	
	No se considera carcinoma	Se considera carcinoma	
I. No diagnóstico o Muestra no satisfactoria	5%-10%	5%-10%	Repetir PAAF ecoguiada
II. Benigno	0%-3%	0%-3%	Seguimiento clínico y ecográfico.
III. Atipia de significación indeterminada o Lesión folicular de significación indeterminada	6%-18%	~ 10%-30%	Repetir PAAF, prueba molecular o lobectomía.
IV. Neoplasia folicular o Sospechoso para neoplasia folicular	10%-40%	25%-40%	Pruebas moleculares, lobectomía.
V. Sospechoso de malignidad	45%-60%	50%-75%	Tiroidectomía total o lobectomía ^(b,c) .
VI. Maligno	94%-96%	97%-99%	Tiroidectomía total o lobectomía ^(c)

^(a) El manejo real puede depender de otros factores (p.ej., clínicos, ecográficos) además de la interpretación de la PAAF.

^(b) Algunos estudios han recomendado análisis moleculares para evaluar el tipo de procedimiento quirúrgico (lobectomía versus tiroidectomía total).

^(c) En el caso de "sospechoso de tumor metastásico" o una interpretación "maligna" que indica tumor metastásico en lugar de una neoplasia maligna tiroidea primaria, la cirugía puede no estar indicada.

NIFTP, Neoplasia Tiroidea Folicular No Invasiva con Características Nucleares Papilares.

Fuente: Tabla extraída de referencias (180) (182).

Como se ha comentado previamente, **NIFTP** ha inferido un cambio en este sentido al excluir la variante folicular no invasiva del CPT de la lista de CT. No obstante, el NIFTP es una "*enfermedad quirúrgica*" (la cirugía es necesaria para estos nódulos) y la *tabla 11* muestra los **ROM** calculados de dos maneras: cuando el NIFTP no se considera una neoplasia maligna y cuando el NIFTP todavía se incluye entre los "*carcinomas*". Podría decirse que las estimaciones de mayor riesgo tienen más relevancia clínica porque están definidas para la enfermedad quirúrgica (180).

El Sistema de Bethesda de 2017 continúa recomendando que cada informe comience con una categoría de diagnóstico general (180).

Las seis categorías generales de diagnóstico no cambian y se muestran en la **Tabla 10**. Algunas categorías tienen dos nombres alternativos, al igual que sucedía en la clasificación del 2007. Asimismo, cada una de las categorías tiene un riesgo implícito de cáncer que lo relaciona con una guía de manejo clínico basada en la evidencia (180).

Otra consideración adicional que recoge la nueva revisión de la clasificación del 2017 es la introducción de estudios de biología molecular como método adyuvante al examen citohistológico (179).

El estudio de marcadores moleculares se ha sugerido en los casos cuya citología es de significación indeterminada ($\approx 30\%$) (categorías Bethesda III y IV), con la finalidad de tomar

decisiones de manejo terapéutico, concretamente enfocado a discriminar cuáles de estos nódulos son benignos y requieren seguimiento evolutivo y cuáles son malignos y precisan cirugía (179) (182,183).

Así pues, parece que el uso complementario a la citología de paneles moleculares, ha sido hasta el momento la única herramienta útil en este difícil escenario (182,183), ya que entre el 60% y el 70% de los CT albergan al menos una mutación genética conocida: *mutación BRAF*, *reordenación RET/PCT* y *mutación RAS*, *fusión PAX8/PPARγ*, principalmente (182).

Actualmente, el estudio de marcadores moleculares se presenta como un instrumento complementario al estudio citopatológico mediante la PAAF y la ET, ya que son pruebas económicamente costosas y se precisan estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos, que aporten datos a largo plazo respecto a la utilidad real de dichos marcadores (179) (182,183).

1.7. Tratamiento del CDT

El propósito terapéutico inicial del CDT implica (153) (184):

- La extirpación del tumor primario a nivel tiroideo y ganglionar (185,186,187).
- Minimizar el riesgo de recidiva locorregional y diseminación a distancia (metástasis) (188,189,190).
- Estadificación TNM.
- Estratificación del riesgo de recidiva (191,192)

- Facilitar el tratamiento complementario con I¹³¹ (193)
- Lograr la mayor supervivencia posible, libre de recurrencias.
- Minimizar la morbilidad yatrogénica (194,195,196,197).

A continuación, se procederá a describir los distintos aspectos relacionados con el abordaje terapéutico del CDT, que incluye: cirugía, tratamiento ablativo con RAI, terapia supresora sustitutiva con levotiroxina y otras terapias con técnicas no quirúrgicas (*terapia sistémica y radioterapia*).

1.7.1.- Tratamiento Quirúrgico

Es importante que el tratamiento quirúrgico se lleve a cabo por parte de un equipo quirúrgico experto para obtener un resultado satisfactorio con las mínimas complicaciones postoperatorias posibles (184) (198).

1.7.1.1.- Tipos de intervención sobre la glándula tiroides

Las indicaciones para llevar a cabo alguna modalidad de tiroidectomía ante un diagnóstico prequirúrgico de CDT, varían en función del tipo de tumor (CPT o CFT), el tamaño y extensión del mismo (*véase Ilustración 21*).

Con un énfasis cada vez mayor en el manejo estratificado por riesgo, los enfoques de tratamiento recomendados por las directrices de la ATA de 2015 (153) son más conservadores que en el pasado (199).



Ilustración 21. Tipos de abordajes quirúrgicos sobre la glándula tiroidea y extensión de la cirugía. Fuente: Ilustración extraída de referencia (198).

1.7.1.1.1.- CPT inferior a 1 cm

Ante tumores de tamaño igual o inferior a 1 cm sin extensión extratiroidea y sin metástasis en ganglios linfáticos regionales (N0) la cirugía inicial mínima a ofertar es la Hemitiroidectomía (HT) (184).

Según la *Guía de la ATA del 2015*, en pacientes adecuadamente seleccionados con microcarcinomas papilares de tiroides, la observación activa es una alternativa válida a la cirugía inmediata. En estos casos, es importante realizar seguimiento con ecografías seriadas cada 6 meses durante 2 años. En caso de observar crecimiento, se podría recurrir a la cirugía, siendo

igual de efectiva que en el caso de haberla realizado de forma inmediata en el momento del diagnóstico. Se trataría, por tanto, de una actitud conservadora con observación activa para valorar si realmente es necesaria la cirugía, con la garantía de que la demora en el tratamiento quirúrgico no afecta negativamente al pronóstico (153).

1.7.1.1.2.- CPT superior a 1 cm

En una revisión realizada en 2014 de los artículos relevantes publicados a partir de diciembre de 2008, que se clasificaron por temas y grados de evidencia según un esquema modificado utilizado por el *Preventive Services Task Force* de los EE.UU, titulada *The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* (200), se reseña la recomendación de tiroidectomía total (TT) o casi total en caso de CT primario de más de 1 cm (201) con NT contralaterales o metástasis regionales o a distancia, antecedentes de tratamiento con radiaciones de cabeza y cuello o antecedentes de CDT en familiares de primer grado. La edad (> 45 años) puede ser también un criterio para recomendar TT o casi total, incluso en tumores de menos de 1 - 1,5 cm, debido a las tasas más altas de recidiva en este grupo de edad (200) (202,203,204,205,206).

1.7.1.1.3.- CFT superior a 1 cm

El diagnóstico intraoperatorio de las lesiones foliculares del tiroides es complicado, resultando imposible diferenciar entre

lesión benigna (adenoma) y maligna (carcinoma). Esto hace necesario estudiar de forma diferida la totalidad de la pieza quirúrgica para confirmar o descartar si existe invasión vascular y capsular, lo cual sería indicativo de carcinoma (198).

En caso de carcinoma de tamaño superior a 1 cm está indicada una TT, que debe realizarse en dos tiempos. Esto es, en un primer tiempo se realizaría una HT y biopsia diferida hasta disponer del diagnóstico histológico, debiendo reintervenir en un segundo tiempo para completar la tiroidectomía ante evidencia de CF (74) (198).

Según la *Guía de la ATA del 2015*, una lobectomía puede ser tratamiento suficiente para CP y CF de bajo riesgo sin necesidad de completar la tiroidectomía posteriormente (153).

1.7.1.2.- Disección de los ganglios linfáticos

Según las recomendaciones de las últimas guías de la ATA enfocadas al manejo inicial del CDT, la disección terapéutica del compartimento ganglionar central del cuello (nivel VI), debería abordarse al realizar una TT en aquellos casos que presenten ganglios linfáticos centrales clínicamente afectados con el objetivo de erradicar la enfermedad de la parte central del cuello (153) (200).

En pacientes con tumores primarios en estadio avanzado (T₃ o T₄) correspondientes a CPT con ganglios centrales del cuello no afectados clínicamente (cN₀) (153) (200), junto con afectación clínica de ganglios laterales (cN_{1b}), se debería considerar la

disección profiláctica del compartimento central del cuello (ipsilateral o bilateral) (153).

Para casos con CPT pequeños (T_1 o T_2) no invasivos, con ganglios clínicamente negativos (cN_0) y en la mayoría de los CFT, la TT o casi total sin disección profiláctica central puede ser adecuada (153) (200).

En pacientes que presenten diagnóstico mediante biopsia de linfadenopatías cervicales metastásicas, debería llevarse a cabo una disección terapéutica del compartimento ganglionar lateral del cuello (153) (200).

1.7.2.- Tratamiento supresor con levotiroxina

La utilidad del tratamiento supresor (TS) con T_4 no es una estrategia terapéutica novedosa, sino que fue propuesta hace más de 75 años (207), al demostrar que la administración de extractos tiroideos mejoraba la evolución de las metástasis del CDT (208).

El efecto trófico de la TSH se mantiene en el CDT. Así pues, su inhibición mediante dosis altas de T_4 favorece la prevención de la diseminación de células neoplásicas remanentes que no han sido erradicadas tras la cirugía y la ablación (208).

El nivel de supresión necesario para conseguir la reducción de recurrencia y mortalidad, no está claro (199). La supresión de TSH mediante dosis suprafisiológicas de levotiroxina ($L-T_4$), se ha utilizado habitualmente en pacientes intervenidos de CDT, dado que varios estudios prospectivos y retrospectivos

demuestran que niveles de supresión de la TSH por debajo de 0,1 mU/L puede mejorar los resultados clínicos y el pronóstico (209,210). En contraposición, la supresión de la TSH no ha demostrado beneficios en pacientes de bajo riesgo, por lo que se debe valorar la probabilidad de complicaciones respecto al riesgo de aumento de proliferación de células tumorales en base a la evaluación dinámica del riesgo de recurrencia de forma individualizada (199) (210).

No existe una evidencia científica clara respecto a la utilización de L- T₄ en aquellos casos que han sido tratados únicamente con lobectomía, pero la función tiroidea debe ser evaluada igualmente (210).

Tabla 12. Concentraciones de TSH (en $\mu\text{U/ml}$) propuestas según el riesgo de efectos secundarios de la terapia supresora con Levotiroxina y el riesgo de recidiva tumoral

	Riesgo bajo	Riesgo alto
Persistencia de enfermedad	< 0,1 $\mu\text{U/ml}$	< 0,1 $\mu\text{U/ml}$ salvo efectos inaceptables
Riesgo alto de recidiva (sin evidencia de enfermedad)	Alrededor de 0,1 $\mu\text{U/ml}$ (durante unos 5 años) Luego 0,5 - 1 $\mu\text{U/ml}$	0,1 - 0,5 $\mu\text{U/ml}$ (durante unos 5 años) Luego 0,5 - 2 $\mu\text{U/ml}$
Riesgo bajo de recidiva	0,5 - 2 $\mu\text{U/ml}$	1 - 2 $\mu\text{U/ml}$

Fuente: Tabla extraída de referencia (211).

1.7.3.- Tratamiento con Yodo Radiactivo (I131)

El I^{131} es un isótopo radiactivo con una vida media de 8 días, producido en reactores nucleares mediante la irradiación de neutrones de dióxido de telurio y en el proceso de fisión del uranio. Se desintegra mediante emisión de partículas (electrones) β - y también emite radiación γ (212,213).

El efecto del I^{131} sobre las células tiroideas se debe a la acción de la radiación β , con un alcance máximo de 2 milímetros (mm.) y produce un daño irreparable del ADN. Así comienza un proceso destructivo en la glándula tiroides que deriva en una disminución de la función tiroidea junto con una reducción del volumen de la glándula. La radiación γ se utiliza para la obtención de imagen y por ella se precisan medidas de radioprotección (212,213).

Se administra por vía oral (solución líquida o cápsulas), se absorbe por el tracto gastrointestinal pasando a la circulación sanguínea, desde donde difunde con rapidez al fluido extracelular y desde ahí es aclarado hacia la célula tiroidea con un índice de alrededor de 17 ml/min (212).

El I^{131} se considera un agente teragnóstico, dado que permite identificar una diana molecular sobre la cual se va actuar con una modalidad terapéutica específica, que a su vez constituye el propio agente diagnóstico (212).

1.7.3.1- Objetivos del tratamiento del CDT con RAI

La ablación postquirúrgica de los remanentes tiroideos con RAI en el CDT, tiene los siguientes objetivos:

- Aumentar la supervivencia global y específica
- Reducir la tasa de recidivas y la morbilidad asociada
- Facilitar la estadificación y estratificación de riesgo iniciales de la enfermedad
- Minimizar los efectos secundarios del tratamiento
- Evitar tratamientos innecesarios

Para conseguir dichos objetivos se debe extirpar el tumor primario y destruir cualquier remanente de enfermedad que se haya extendido más allá de la cápsula tiroidea (212,213).

Así pues, el concepto de **ablación** se relaciona con el seguimiento de pacientes en función de su riesgo específico, mientras que el de **terapia adyuvante** representa una herramienta para la reducción de la recurrencia y de las tasas de mortalidad específicas (153) (212) (214,215).

1.7.3.2.- Indicación del tratamiento

En la revisión del 2014 titulada *The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* (200), se recoge cuál es el papel de la ablación postoperatoria con RAI del resto tiroideo.

La ablación de pequeñas cantidades de tiroides normal residual remanentes tras TT, puede facilitar la detección precoz de recidivas en base a la medición de la Tg sérica y/o en el Rastreo Corporal Total (RCT) con RAI (200). El escáner obtenido en el momento de la ablación de los restos tiroideos puede facilitar el estadiaje al identificar enfermedad previamente no diagnosticada, especialmente en la parte lateral del cuello (200).

En la nueva Guía de la ATA del 2015 (153) se propone un notable cambio en la indicación del RAI. Ya no se recomienda rutinariamente la **ablación** de los restos tiroideos con I¹³¹ tras la tiroidectomía para todos los pacientes con CDT de bajo riesgo, en ausencia de otros FR. La recomendación se clasifica como *"débil, basada en evidencia de baja calidad"*. Sin embargo, considera el **tratamiento adyuvante** con I¹³¹ tras TT en pacientes de riesgo intermedio y, se recomienda de forma rutinaria tras TT en pacientes de alto riesgo (*recomendación débil basada en evidencia de baja calidad*) (153).

1.7.3.3- Procedimiento

Para llevar a cabo el tratamiento con I¹³¹ se ha de preparar al paciente elevando sus niveles de TSH, lo cual se puede conseguir mediante dos procedimientos (212):

- a. Deprivación hormonal mantenida al menos 4 semanas, con sustitución o no en las primeras semanas por T₃.
- b. La administración de tirotropina α recombinante (rhTSH) sin suspender el tratamiento con hormona tiroidea.

La Guía de la ATA del 2015 establece la utilización de la rhTSH como alternativa aceptable, mientras que los grupos europeos apuestan por su utilización sistemática y en la actualidad, el procedimiento de elección para incrementar los niveles séricos de TSH es la administración de rhTSH, lo que evita la morbilidad del hipotiroidismo y disminuye el tiempo de hospitalización del paciente (212). Existe evidencia para utilizar este procedimiento en la ablación independientemente del estadio tumoral (212) (216).

Se ha demostrado la efectividad y utilidad de dosis bajas (entre 30 mCi y 100 mCi) en pacientes de bajo riesgo y en pacientes de riesgo intermedio con características de bajo riesgo (150) (153) (212) (214,215) (217,218).

En caso de remanente tumoral tras cirugía, metástasis a distancia o histología agresiva, pueden indicarse dosis más elevadas (100 - 150 mCi) (212).

Tras la administración de RAI, a la semana o 10 días, se llevará a cabo un RCT completo, el cual permitirá realizar un estadiaje más exacto de los pacientes y conocer si existe extensión de la enfermedad. A su vez, se realizará una extracción de sangre para medición de niveles de Tg y AcTg. El valor de Tg estimulada presenta un valor pronóstico y niveles bajos se asocian con baja probabilidad de recidiva (150).

Se obtiene una **ablación satisfactoria** cuando los niveles séricos de Tg resultan indetectables en ausencia de AcTg con o sin confirmación de ausencia de alteraciones estructurales mediante técnicas de diagnóstico por imagen. En caso de

presentar AcTg, una definición alternativa es la ausencia de captación de I¹³¹ en el subsecuente RCT diagnóstico con RAI (213).

1.7.4- Otros tratamientos

En el abordaje terapéutico inicial del CDT no está indicado el tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante y la indicación de RT externa se limita a los pacientes mayores de 45 años con gran afectación cervical extratiroidea y posiblemente, refractarios al tratamiento con RAI y cirugía posteriores (150).

En los últimos años se han aprobado muchos fármacos, tales como: sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, levantinib, axitinib, vemurafenib, dafrafenib y selumetinib, que como **terapias diana** han relegado a la QT a líneas muy tardías de tratamiento (219).

1.8.- Estratificación del riesgo de recurrencia en el CDT

La estratificación de riesgo de recidiva constituye la piedra angular para la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con CDT (212). La estratificación del riesgo de los pacientes con CDT se lleva a cabo tras el tratamiento quirúrgico, teniendo además en cuenta factores clínicos y patológicos (220).

En este apartado se van a abordar primero aquellos aspectos relacionados con la evaluación anatomopatológica de los tumores de la glándula tiroidea, concretamente de los correspondientes a CDT, incluyendo el Sistema de Clasificación

TNM de la *International Union Against Cancer* y de la *American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) y su estadificación, valorando los cambios que se han producido con la publicación de la octava edición de los mismos.

Después se procederá a exponer las características del Sistema de Estratificación del Riesgo de la ATA con los cambios incluidos en la última guía publicada en el 2015, todos ellos datos que a su vez pueden influir en la decisión de administrar RAI postquirúrgicamente.

1.8.1- Evaluación Anatomopatológica

La evaluación anatomopatológica de los tumores de la glándula tiroides es fundamental para definir un diagnóstico y, por consiguiente, establecer la estrategia de manejo clínico de cada paciente, siendo el patólogo parte esencial del equipo multidisciplinar local dedicado al CT.

1.8.1.1.- Datos macroscópicos

El examen macroscópico de la pieza quirúrgica es un proceso sistematizado cuyo objetivo es obtener información respecto a (221):

- a. tipo de cirugía y estado de la pieza quirúrgica (*en fresco, en formaldehído, seccionado, etc.*).
- b. tamaño de la muestra (*3 dimensiones en mm*)
- c. peso de la muestra (*en gramos*)

- d. integridad de la pieza
- e. presencia de tejidos extratiroideos (*rotura de la cápsula, glándula paratiroides, músculo*)
- f. características tumorales: número, localización, tamaño (*3 dimensiones en mm*), forma, consistencia, color, encapsulación, cambios secundarios (*fibrosis, quistes, calcificación, hemorragia*), relación con la cápsula tiroidea y los márgenes de resección quirúrgica. Se ha de especificar si el crecimiento (*borde*) del tumor es infiltrante, expansivo, bien delimitado y/o si existe una cápsula. Los tumores múltiples deben describirse individualmente.
- g. número de ganglios linfáticos examinados y afectados, localización, diámetro del ganglio de mayor tamaño y la presencia de extensión tumoral extracapsular.

1.8.1.2.- Datos microscópicos

Para establecer el diagnóstico microscópico, el patólogo se basa en el **Protocolo para el Examen de Muestras de Pacientes con CT -- College of American Pathologists (CAP)**, siguiendo los criterios de la **Clasificación Internacional de Tumores Tiroideos** de la **OMS** (26).

1.8.1.2.1.- Microscopía de los Carcinomas Papilar y Folicular de Tiroides

Las dos características morfológicas cardinales del CPT convencional (clásico) son las papilas y los cambios nucleares.

Por otra parte, el diagnóstico de CFT requiere la demostración de invasión capsular y/o vascular. El CFT se subclasifica en tres grupos:

1. mínimamente invasivo (solo invasión capsular)
2. angioinvasivo encapsulado, y
3. ampliamente invasivo (222,223).

1.8.1.2.2.- Microscopía de los tumores de células de Hürthle (oncocíticas)

Las CH son células grandes con un citoplasma granular voluminoso y núcleos grandes ubicados en el centro, que a menudo tienen nucléolos prominentes. El citoplasma granular, que se parece al de los hepatocitos normales, está ocupado a nivel ultraestructural por numerosas mitocondrias anormalmente grandes (224,225).

Los términos "**oncocitos**" y "**células oxifílicas**" se han utilizado indistintamente para describir las CH.

1.8.1.3.- Informe de Anatomía Patológica

Es fundamental que el patólogo elabore un informe anatomopatológico cuyo contenido resultará imprescindible para diseñar la estrategia de manejo postquirúrgico de cada paciente (226).

Dicho informe se basa en una serie de parámetros registrados en una lista de verificación y debe proporcionar las

características necesarias para establecer la estadificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* y la *International Union Against Cancer (AJCC/UICC)*, que se detalla en el siguiente apartado (226).

1.8.1.4.- Estadificación TNM de la AJCC/UICC

Tras la intervención quirúrgica, se lleva a cabo una estimación del riesgo de recurrencia que se ajusta en base a los hallazgos quirúrgicos y patológicos. En consecuencia, se toman decisiones respecto a la pertinencia de administrar dosis ablativas de RAI o supresoras de TSH o ambas. Dicha evaluación se basa en el Sistema de Estadificación TNM (208).

El Sistema de Estadificación TNM se diseñó para (200):

1. Establecer un pronóstico para cada caso de CDT de forma individualizada.
2. Decidir de forma personalizada el tratamiento adyuvante post-quirúrgico más adecuado en cada caso (tratamiento con RAI y supresión de la TSH), además de evaluar el riesgo de recidiva del CDT y de mortalidad del paciente.
3. Tomar decisiones respecto a la frecuencia y rigor del seguimiento clínico, llevando a cabo un seguimiento más estrecho en aquellos casos con riesgo más elevado de recidiva.
4. Permitir una comunicación segura sobre un caso a nivel multidisciplinar.

Se han desarrollado a lo largo de los años diferentes sistemas de estadificación para la predicción de mortalidad en pacientes con CDT (227), cada uno de los cuales emplea una combinación de factores para estratificar a los pacientes en una de varias categorías con diferentes riesgos de un fallecimiento por CT. Dichos factores son (153):

- la edad en el momento del diagnóstico
- el tamaño del tumor primario
- la histología tumoral específica
- la extensión extratiroidea del tumor (extensión directa del tumor fuera de la glándula tiroidea, metástasis locorregionales o a distancia).

No se ha demostrado que ninguno de los sistemas de estadificación sea claramente superior al otro. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el sistema TNM de la AJCC/UICC proporciona de forma consistente una elevada *proporción de la varianza explicada* (PVE, *medición estadística sobre cómo un sistema de estadificación puede predecir el resultado*) cuando se aplica a una cohorte amplia de pacientes (191) (228,229,230).

Pese a que las categorías principales T, N y M permanecen prácticamente sin cambios desde su concepción inicial, el sistema de estadificación se ha ido ajustando periódicamente **para incorporar factores de pronóstico anatómicos más recientes**. El Sistema TNM original se basaba únicamente en la extensión anatómica del tumor, otros parámetros no anatómicos

relacionados tanto con el tumor como con el huésped han sido tenidos en cuenta en revisiones sucesivas (231).

Lamentablemente, el diseño de cada nueva edición no permite añadir nuevas variables fácilmente sin comprometer su mayor ventaja: la simplicidad y la facilidad de uso, lo cual supone un desafío en cada nueva revisión (231).

Cabe comentar en este punto, que para el estudio de nuestra serie de casos se ha tenido que trabajar tanto con la 7ª edición del Sistema de Estadificación TNM (véase *Tabla 13*) como con la 8ª edición (véase *Tabla 15*).

Esta última edición se publicó en octubre de 2016 y ha incorporado cambios sustanciales y significativos, que han tenido varias ediciones anteriores. La puesta en marcha de estos criterios de estadificación comenzó el 1 de enero de 2018.

Tabla 13.7 Sistema de Estadificación TNM de la AJCC/UICC para el CDT (7ª edición).

Tumor Primario (T)	
T_x	No se puede evaluar el tumor primario.
T₀	No se encuentran evidencias del tumor primario.
T₁	Tumor de tamaño ≤ 2 cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea.
T_{1a}	Tumor ≤ 1 cm, sin extensión extratiroidea.
T_{1b}	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea.
T₂	Tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm, confinado en el tiroides.
T₃	Tumor > 4 cm en su dimensión mayor, limitado al tiroides o cualquier tamaño tumoral con extensión extratiroidea mínima (por ejemplo, extensión al músculo esternotiroideo o a los tejidos blandos peritiroideos).
T_{4a}	Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula del tiroides e invade el tejido blando subcutáneo, la laringe, tráquea, esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T_{4b}	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o recubre la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
<i>(Ganglios linfáticos regionales son los del compartimento central, cervical lateral y los ganglios linfáticos superiores).</i>	
N_x	No se pueden evaluar los ganglios regionales
N₀	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N₁	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N_{1a}	Metástasis en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo/ganglios delphianos)
N_{1b}	Metástasis en los ganglios linfáticos cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaringeos o mediastínicos superiores (nivel VII)
Metástasis a distancia (M)	
M₀	No se encuentran metástasis a distancia
M₁	Existen metástasis a distancia.

Fuente: Tabla extraída de referencias (153) (232).

⁷ La fuente original de este material es el *AJCC Cancer Staging Manual, 7ª ed* (232), publicado por Springer Science and Business Media LLC. (<http://www.springer.com>).

Introducción

Tabla 14.⁸ Agrupación por estadios.

	Paciente de edad <45 años	Paciente de edad ≥ 45 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0 (cáncer confinado al tiroides)	T1, N0, M0 (cáncer únicamente del tiroides, en uno o ambos lóbulos)
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1 (cáncer extendido a órganos a distancia)	T2, N0, M0 (cáncer únicamente en el tiroides y > 1,5 cm)
Estadio III*		T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N0, M0 T3, N1a, M0
Estadio IV**		
Estadio IVA		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Estadio IVB		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVC		Cualquier T, cualquier N, M1

* (cáncer extendido fuera del tiroides, pero no fuera del cuello)

** (cáncer extendido a otras partes del cuerpo)

Fuente: Tabla extraída de referencias (153) (232).

La 8ª edición del Sistema de Estadificación TNM (AJCC/UICC) introduce cambios significativos respecto a ediciones anteriores para el CDT.

⁸ La fuente original de este material es el *AJCC Cancer Staging Manual, 7ª ed (232)*, publicado por Springer Science and Business Media LLC. (<http://www.springer.com>).

Los cambios más importantes para la práctica clínica se resumen fundamentalmente en tres:

1. Cambio avalado por varios estudios en el corte de **edad de riesgo**, que pasa de 45 a 55 años, para predecir la mortalidad a largo plazo (233,234,235). Esto implica reclasificar a todos los pacientes de entre 45 y 54 años a un Estadio I, a excepción de aquellos casos con metástasis a distancia que pasarán de Estadio IV a II (235).
2. No se incluye **la mínima extensión extratiroidea (mETE)**. Así pues, los tumores menores a 4 cm con mETE pasarán de T₃ a T₁ o T₂ y, por tanto, en los mayores de 55 años de estadio III a I o II en función de la presencia de adenopatías. Únicamente se clasificarán como T₃ aquellos casos que presenten tumores ≥ 4 cm (T_{3a}) y aquellos que manifiesten una amplia invasión de tejidos musculares extratiroideos (T_{3b}) (235).
3. **Exclusión de las adenopatías centrales**. Así, se clasifica a los pacientes de ≥ 55 años de edad en el Estadio III. De forma global sólo se tiene en cuenta si el paciente es N₁, independientemente de la región ganglionar afectada y, pasarán a un Estadio II (235).

Introducción

Tabla 15. Sistema de Estadificación TNM de la AJCC/UICC para el CDT (8ª edición)

Tumor Primario (T)	
T_x	No se puede evaluar el tumor primario.
T₀	No se encuentran evidencias del tumor primario.
T₁	Tumor < 2 cm limitado a la tiroides
T_{1a}	Tumor ≤1 cm en su mayor dimensión limitado a la tiroides
T_{1b}	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión limitada a la tiroides
T₂	Tumor de 2 a 4 cm limitado a la tiroides
T₃	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides, o extensión extratiroidea macroscópica que invade solo los músculos de la banda
T_{3a}	Tumor > 4 cm limitado a la glándula tiroides
T_{3b}	Tumor de cualquier tamaño con ETE macroscópico que afecta a tejido muscular peritiroideo
T₄	Incluye extensión extratiroidea macroscópica a las principales estructuras del cuello.
T_{4a}	ETE macroscópica que invade los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño
T_{4b}	ETE macroscópica que invade la fascia prevertebral o encierra la arteria carótida o los vasos mediastínicos de un tumor de cualquier tamaño
<i>Nota: Todas las categorías deben subdividirse en: (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal (el tumor más grande determina la clasificación).</i>	
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N_x	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N₀	Uno o más confirmados citológica o histológicamente ganglios linfáticos benignos
N_{0a}	Uno o más ganglios linfáticos benignos confirmados citológicamente o histológicamente
N_{0b}	Sin evidencia radiológica o clínica de metástasis en los ganglios linfáticos locorreionales
N₁	Metástasis a los ganglios regionales
N_{1a}	Metástasis a los ganglios linfáticos de nivel VI o VII (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngeo / delfos o mediastínico superior)
N_{1b}	Metástasis a lateral unilateral, bilateral o contralateral ganglios linfáticos del cuello (niveles I, II, III, IV o V) o retrofaríngeos ganglios linfáticos
Metástasis a distancia (M)	
M₀	No se encuentran metástasis a distancia
M₁	Existen metástasis a distancia.

Fuente: Tabla extraída de referencia (231).

Después de que varios estudios de cohortes demostraran que la edad de 55 años discriminaba mejor los resultados que la edad de 45 años; en la actualidad se utiliza la edad de 55 años para estratificar el riesgo de los pacientes entre grupos de bajo y alto riesgo (véase *Tabla 16*).

Tabla 16. Agrupación por estadios.

	Paciente de edad <55 años	Paciente de edad ≥ 55 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0 (<i>cáncer confinado al tiroides</i>)	T1, N0, M0 T1, Nx, M0 T2, N0, M0 T2, Nx, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1 (<i>cáncer extendido a órganos a distancia</i>)	T2, N1, M0 T3a, cualquier N, M0 T3b, cualquier N, M0
Estadio III*		T4a, cualquier N, M0
Estadio IV		
Estadio IVA		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVB		Cualquier T, cualquier N, M1

Fuente: Tabla adaptada de referencia (235).

En resumen, la 8ª edición del *AJCC/TNM* ha reducido el impacto de la mETE y del compromiso ganglionar sobre la mortalidad y ha incrementado la edad que determina peor pronóstico de 45 a 55 años (233) (236). De este modo, se pretende prevenir la sobreestadificación derivada de la aplicación de criterios de la 7ª edición de la *AJCC/TNM*, dado que categorizaba a todos los pacientes mayores de 45 años con diagnóstico de microcarcinoma papilar con mETE en Estadio III, en condiciones en que la mortalidad asociada en estos casos es inferior al 2%, siendo por consiguiente compatible con Estadio I según la 8ª edición del *AJCC/TNM* (237).

1.8.2.- Estratificación inicial del riesgo

A partir del diagnóstico establecido tras el examen patológico de las piezas anatómicas obtenidas mediante cirugía del tiroides se obtiene información relevante para establecer la estratificación del riesgo inicial de recidiva del cáncer y para el manejo postquirúrgico del paciente.

En este subapartado me voy a centrar en desarrollar aquellos aspectos concernientes a la estratificación del riesgo inicial de recurrencia del CDT.

Hasta el año 2009, el enfoque empleado para la estratificación inicial de riesgo de recidiva con el fin de determinar conductas de tratamiento y seguimiento en el CDT, consistió en (238):

- a. Abordaje quirúrgico: TT o casi total con o sin disección central profiláctica.
- b. Ablación postquirúrgica con RAI
- c. Supresión de TSH mediante tratamiento sustitutivo con L- T₄.
Varios estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que la supresión de la TSH por debajo de 0,1 mU/L puede mejorar el pronóstico de los pacientes con CDT de alto riesgo. Sin embargo, la supresión de la TSH no ha demostrado beneficios en pacientes de bajo riesgo (210).
- d. Seguimiento con determinación de Tg con o sin estimulación, rastreos corporales con I¹³¹ y ecografía.
- e. Tratamiento quirúrgico y adyuvante con I¹³¹ de casos persistentes y recidivas.

Con el propósito de estimar el riesgo de recurrencia en los CDT, en el año 2009, la ATA propuso y validó un sistema de estratificación del riesgo de recidiva inicial en 3 categorías de riesgo: *bajo, intermedio o alto*, en función de las características clínicas, histológicas y analíticas (153) (237).

- **Pacientes de bajo riesgo:** se definían como los que tenían CDT intratiroideo, sin evidencia de extensión extratiroidea, invasión vascular o metástasis.
- **Pacientes de riesgo intermedio:** presentaban extensión extratiroidea microscópica, metástasis en los ganglios cervicales, enfermedad que capta el yodo en el cuello, pero fuera del lecho tiroideo, invasión vascular o una histología tumoral agresiva.
- **Pacientes de alto riesgo:** presentaban extensión extratiroidea macroscópica, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o niveles inadecuados de Tg sérica postoperatoria (153).

En la nueva Guía Clínica de la ATA del año 2015 se proponen modificaciones que no estaban presentes en el sistema inicial de estratificación del riesgo validado en 2009 (véase *Tabla 17*), de modo que:

- A. Se recomienda el Sistema de Estratificación del Riesgo Inicial de la ATA de 2009 para los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía, debido a su utilidad para predecir el riesgo de recidiva y/o presencia de la enfermedad.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

B. Pueden utilizarse las variables pronósticas adicionales (como la extensión de la afectación ganglionar, la situación de mutaciones y/o el grado de invasión vascular en el CFT), no incluidas en el de Estratificación del Riesgo Inicial de la ATA de 2009 (véase *Ilustración 22*). Por otra parte, no se ha establecido el beneficio de añadir estas variables al Sistema de Estratificación del Riesgo del 2009. **(Recomendación débil, evidencia de baja calidad).**

C. Aunque no se recomienda sistemáticamente para la estratificación del riesgo postoperatorio en el CDT, la situación mutacional del *BRAF* y posiblemente otras mutaciones como *TERT*, tienen la posibilidad de ajustar estimaciones del riesgo cuando se interpretan en el contexto de otros FR clínico-patológicos. **(Recomendación débil evidencia de calidad moderada).**

Tabla 17. Sistema de estratificación del riesgo de la ATA 2015

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<p>CPT con todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resección tumoral completa. - Ausencia de metástasis locales o a distancia, invasión loco-regional, histología agresiva o invasión vascular. 	<p>Presencia de cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extensión extratiroidea microscópica. - Captación de ¹³¹I cervical en la exploración sistémica. 	<p>Presencia de cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasión macroscópica del tumor a los tejidos blandos peritiroideos (<i>extensión extratiroidea importante</i>).

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<ul style="list-style-type: none"> - Si recibe ¹³¹I, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en el RCT. - Compromiso ganglionar ausente (N₀) o hasta 5 ganglios con micrometástasis patológicas N₁ (< 0,2cm en la dimensión mayor). - CPT variante folicular encapsulado, intratiroideo. - CFT bien diferenciado, intratiroideo, con invasión capsular, pero sin invasión vascular o mínima (< 4 focos). - Microcarcinoma papilar intratiroideo, unifocal o multifocal, incluyendo el <i>BRAF V600E</i> mutado (si se conoce). 	<ul style="list-style-type: none"> - Histología agresiva (células altas, variante hobnail, células columnares, etc.). - CPT con invasión vascular. - Compromiso ganglionar clínico (N₁) o N₁ patológico > 5, con todos los ganglios afectados <3 cm en su dimensión mayor. - Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y <i>BRAF V600E</i> mutado (si se conoce). 	<ul style="list-style-type: none"> - Resección incompleta del tumor. - Metástasis a distancia. - Tg sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia. - Compromiso ganglionar N₁ patológico, con algún ganglio metastásico > 3 cm en la dimensión mayor. - CFT con invasión vascular extensa (> 4 focos de invasión vascular).

En azul se reseñan las modificaciones propuestas por la ATA en el 2015 respecto al sistema de estratificación establecido en 2009.

Fuente: Tabla extraída de referencia (153).

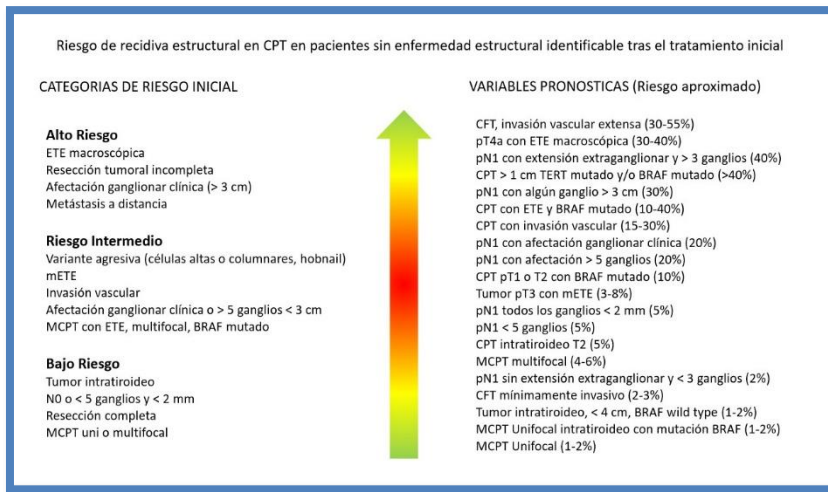


Ilustración 22. Riesgo de recidiva estructural en CPT para pacientes con resección tumoral completa macroscópica. Fuente: Ilustración extraída de referencia (239).

La edición de la *ATA 2015* incluye variables pronósticas como estatus mutacional (*BRAF/TERT*) y extensión de afectación ganglionar. Sigue agrupando en tres categorías (*bajo, intermedio y alto*) la clasificación del riesgo de recidiva, pero de una forma más individualizada y se percibe como un continuo desde la situación de mejor pronóstico (con un riesgo de recidiva del 1%-2%) hasta la más desfavorable, con un riesgo superior al 40% (véase *Ilustración 22*).

El riesgo de recidiva y mortalidad específica pueden cambiar en función del curso de la enfermedad y de la respuesta terapéutica, por lo que se recomienda realizar valoración del riesgo dinámico durante el seguimiento. La valoración del riesgo dinámico se abordará en el apartado 1.9.3 de este capítulo.

1.9. Seguimiento del CDT

En el seguimiento del CDT, podemos diferenciar dos etapas:

a. Seguimiento a corto plazo o inicial.

Como se describía en apartados anteriores, el manejo inicial de los pacientes con CDT tras someterse a cirugía, seguida o no de ablación de restos tiroideos con RAI, incluye en primer lugar, una valoración del riesgo de mortalidad y especialmente del riesgo de recidiva (240).

Tras esta valoración inicial del riesgo, se deberán realizar evaluaciones de los niveles séricos de Tg y de los hallazgos de la ecografía cervical. La frecuencia de estas pruebas complementarias, así como el grado de supresión de la concentración de TSH dependerán del riesgo de recidiva estimado (véase *Tabla 18* y *Tabla 19*) (240).

Tabla 18. Seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA

Estratificación de riesgo	Plan de seguimiento inicial	Objetivo principal
Riesgo bajo	<p>Visita de seguimiento 6 y 12 meses después de la evaluación de riesgo inicial con Tg, AcTg y TSH.</p> <p>Ecografía de cuello a los 12 meses.</p> <p>No es necesario RCT para seguimiento: la mayoría de las recurrencias pueden identificarse mediante Tg y ecografía.</p> <p>Supresión de TSH 0,5-1,5 mU/L.</p>	<p>Identificar a los pacientes con respuesta excelente al tratamiento (remisión) que pueden pasar a un seguimiento menos estricto.</p>

Introducción

Tabla 19. Seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA. Continuación tabla 18.

Estratificación de riesgo	Plan de seguimiento inicial	Objetivo principal
Riesgo intermedio	<p>Seguimiento cada 5 meses con Tg, AcTg y TSH.</p> <p>Ecografía de cuello a los 12 meses en caso de afectación extensa de ganglios en la evaluación inicial.</p> <p>Considerar TC de cuello con contraste en el seguimiento de 6-12 meses en paciente con metástasis ganglionar inicial extensa, para evaluar áreas que pueden no visualizarse adecuadamente mediante ecografía, como el área retrofaríngea.</p> <p>El RCT no está indicado de forma rutinaria, sin embargo, se puede utilizar para localizar la fuente de una Tg elevada o en aumento.</p> <p>Supresión de TSH 0,1-0,5 mU/L.</p>	<p>Identificar el 30% de los pacientes que entrarán en remisión y podrán pasar a un seguimiento menos intenso y el 70% que no entrarán en remisión y pueden beneficiarse de observación adicional, pruebas de imagen o intervención.</p>
Riesgo alto	<p>Seguimiento individualizado.</p> <p>El tipo de prueba a emplear varía según cada caso. En términos generales: repetir ecografía y otras pruebas de imagen de 2 a 3 meses después de la terapia inicial (incluye TC de cuello y tórax o RCT).</p> <p>Las recomendaciones para el seguimiento durante el resto del primer año estarán motivadas por los hallazgos de estas pruebas y no pueden generalizarse.</p> <p>Supresión de TSH < 0,1 mU/L.</p>	<p>Evaluar con precisión la respuesta al tratamiento inicial y comportamiento biológico subyacente del tumor.</p>

Fuente: Tabla extraída de referencia (241).

Al final del primer año se recomienda llevar a cabo una **Estratificación Dinámica del Riesgo (EDR)**, cuyo resultado será fundamental para determinar el seguimiento a largo plazo (véase apartado 1.9(b)) (242).

b. Seguimiento a largo plazo.

El objetivo principal del seguimiento a largo plazo de los pacientes con CDT es detectar la posibilidad de persistencia/recurrencia (P/R) de la enfermedad (242)

Se define el **Estado Libre de Enfermedad** como ausencia de evidencia clínica de tumor, con pruebas de imagen negativas y niveles de Tg plasmática basal $< 0,2$ ng/ml o < 1 ng/ml tras estímulo, en ausencia de AcTg que interfieran. Cuando no se cumplen estas 3 condiciones hablamos de P/R (véase Tabla 24) (242).

Este riesgo depende, tanto de las características iniciales del tumor (véase Tabla 17 e Ilustración 22), como de la respuesta que haya presentado a los tratamientos realizados (**evaluación dinámica**). Por consiguiente, es fundamental individualizar el seguimiento (242).

La mayoría de los pacientes alcanzan la curación con el tratamiento inicial. Sin embargo, alrededor de un 20% presentarán P/R, siendo la localización más frecuente a nivel cervical (ganglionar o en tejidos blandos).

Entre un 5% y un 23% de los pacientes con CDT presentarán metástasis en pulmón o hueso, siendo más rara la detección de metástasis a distancia en SNC o en otros tejidos (*ver apartado 1.5.5*) (242).

A continuación, se desarrollan los instrumentos fundamentales de los que se dispone para llevar a cabo el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de CDT, tanto a nivel bioquímico como estructural.

1.9.1. A nivel bioquímico

A los 2-3 meses de la cirugía, debemos solicitar (241):

1. **Pruebas de Función Tiroidea** para verificar una adecuada TS con L- T₄ o evitar un tratamiento demasiado agresivo.
2. Determinación de **Tg sérica y AcTg**.

1.9.1.1. Pruebas de Función Tiroidea

El grado adecuado de supresión de la TSH con el tratamiento con hormonas tiroideas todavía no se conoce, especialmente para los pacientes de alto riesgo que quedan libres de enfermedad (153).

Aumento del riesgo por supresión de la TSH	Excelente	Indeterminado	Incompleta bioquímica**	Incompleta estructural
Sin riesgo conocido				
Menopausia				
Taquicardia				
Osteopenia				
Edad > 60 años				
Osteoporosis				
↓ Fibrilación auricular				

*0,5 mU/L representa el límite inferior del rango de referencia para el ensayo de TSH, que puede ser desde 0,3 a 0,5 mU/L, dependiendo del ensayo específico.
**El objetivo de TSH para los pacientes con respuesta bioquímica incompleta puede ser diferente según el riesgo original de la ATA, el nivel de Tg, la tendencia de la Tg a lo largo del tiempo, y el riesgo de supresión de la TSH.

□ No supresión, objetivo de TSH 0,5*2 mU/L
 ■ Supresión leve, objetivo de TSH 0,1-0,5* mU/L
 ■ Supresión moderada o completa, objetivo de TSH < 0,1 mU/L

Ilustración 23. Objetivos de TSH para el tratamiento a largo plazo con hormonas tiroideas. Fuente: Ilustración extraída de referencia (153).

1.9.1.2. Tiroglobulina sérica

La Tg sérica es una yodoglicoproteína dimérica de alto peso molecular (660 kDa) producida exclusivamente en la glándula tiroidea (células foliculares) y actúa como precursora de las hormonas tiroideas (sirve como fuente de producción de T₄ y T₃ dentro de los folículos tiroideos) (241) (243). Mediante la acción de un complejo enzimático que incluye la peroxidasa tiroidea, se cataliza la yodación de los residuos de tirosina de la Tg (244).

La Tg yodada se almacena en el lumen folicular formando el coloide hasta que, por la acción de la TSH, éste se reabsorbe a través de la membrana apical y, la Tg sufre proteólisis, resultando la secreción de T₄ y T₃ a través de la membrana basal a la circulación sistémica, mientras que los residuos mono- y diyodados son desyodados y reciclados. Este proceso conlleva la secreción asociada de algunas moléculas de Tg intacta, de

modo que todo sujeto con una función de la glándula tiroidea normal tendrá algo de Tg en circulación (244).

La Tg en suero es paralela al tamaño del tiroides con concentraciones entre 0,5 y 1,0 mg/L de Tg por gramo de tejido tiroideo (243) (245). La única fuente de Tg es el tejido tiroideo (*con excepción del struma ovarii*) y es esta elevada especificidad de tejido, lo que fundamenta la utilización de la concentración sérica de Tg como marcador tumoral en el seguimiento de pacientes diagnosticados de CDT desde hace más de 30 años (244).

La cantidad de Tg circulante depende de 3 factores fundamentales (244):

- La masa de tejido presente, ya es tejido tiroideo normal o tumoral.
- Cualquier tipo de inflamación o daño de la glándula tiroidea que cause liberación de Tg (*por ejemplo: secundario a la realización de una PAAF, una biopsia, cirugía, la administración de I¹³¹ o a procesos inflamatorios*).
- La magnitud de estimulación del receptor de TSH (TSH-R), bien sea por la unión de TSH, gonadotropina coriónica o Ac anti-TSH-R.

La medición de Tg es una parte integral del seguimiento y manejo de los pacientes con CDT (243). La Tg sérica es producida y secretada exclusivamente por células tiroideas benignas o malignas diferenciadas (*es una molécula producto de las células foliculares tiroideas, por lo que sus niveles no*

umentan en los carcinomas medulares o anaplásicos (214) (245). Sus niveles reflejan de forma cuantitativa el tejido tiroideo remanente, tanto de células benignas como malignas, resultando de utilidad para monitorizar a pacientes con CDT (241).

Eso sí, es importante destacar que no se trata de una prueba de detección de CT (241). Los pacientes con tumores pequeños tienen concentraciones séricas de Tg dentro del rango de concentraciones observado en individuos sanos, lo que convierte a la Tg en un marcador insensible e inespecífico para diagnosticar el CDT. En su lugar, las mediciones de Tg sérica se utilizan posoperatoriamente en el seguimiento de los pacientes con CDT para controlar la enfermedad residual o recurrente (243), actuando como marcador biológico en estos casos con un valor predictivo negativo (VPN) alto ($\approx 98\%$ a $99,5\%$) (246).

A finales de la década de 1970, con frecuencia se practicaba una tiroidectomía subtotal, dejando un resto considerable de tejido tiroideo, de modo que el seguimiento con la Tg sérica resultaba difícil. En la actualidad, la mayor parte de los cirujanos de tiroides llevan a cabo una TT, que provoca que en muchos pacientes no haya Tg sérica detectable después de la intervención. (247). Es por esto que, la Tg sérica se considera un marcador tumoral altamente sensible y específico para pacientes con CDT después de la extirpación de tejido tiroideo benigno y maligno mediante cirugía y ablación con I^{131} (153) (244) (248,249).

La vida media sérica de la Tg después de un tratamiento con RAI es de 2 a 4 días, pero la eliminación de la Tg después de otro tratamiento puede variar y puede tardar hasta 3 meses en aclararse después del tratamiento con RAI, de forma que la determinación de Tg no debería realizarse hasta transcurridos 3 meses tras la ablación con RAI y, sólo considerar recidiva si la concentración de Tg muestra una tendencia ascendente (153) (244) (248,249).

No se recomienda la medición de Tg para la evaluación inicial de NT sospechosos (250,251) debido a la superposición de las concentraciones de Tg en pacientes con trastornos tiroideos benignos y CDT (153) (243) (252,253). No se dispone de evidencias que demuestren que la medición preoperatoria de la Tg sérica afecte al manejo o a los resultados del paciente (153).

Durante el seguimiento inicial, el intervalo recomendado para la medición de la Tg sérica es de 6 a 12 meses, aunque para pacientes de alto riesgo, puede ser apropiado realizar mediciones de Tg más frecuentes (250). También existe una tendencia creciente a medir la Tg en el líquido de lavado con aguja después de la biopsia por PAAF de los ganglios linfáticos sospechosos (*ver apartado 1.9.1.4*), como complemento del examen citológico en casos de sospecha de CDT metastásico (243) (254).

La Tg se puede medir cuando la TSH se suprime con terapia con L- T₄ o si se requiere una mayor sensibilidad diagnóstica después de la estimulación con TSH, ya sea retirando la L- T₄ para lograr una TSH sérica > 30 mUI/L o después de la

administración de rhTSH (153) (214). Cuando hay presencia de CDT, las concentraciones séricas de Tg aumentan significativamente al estar estimulada su producción por la TSH. Es por ello, que la medición y evaluación de la TSH sérica al mismo tiempo que la Tg sérica ayuda a la interpretación de los resultados analíticos (214) (249).

1.9.1.2.1. Métodos de cuantificación

La utilidad clínica de la Tg en el seguimiento del CDT está comprometida por las características técnicas de la metodología empleada para su medida (244).

Las metodologías actuales para la cuantificación de Tg varían en su desempeño analítico y clínico. Durante años, se han utilizado **radioinmunoensayos competitivos de Tg** y **ensayos inmunométricos** a pesar de las interferencias analíticas de los AcTg y de los anticuerpos heterófilos (HAc) (243).

Los ensayos de Tg se podrían agrupar en dos metodologías principales:

1. Inmunoensayos, que a su vez se dividen en RIA e IMA. Actualmente, la mayoría de los Servicios de Análisis Clínicos utilizan los IMA para medir la Tg y es importante, que estos ensayos estén calibrados frente al estándar CRM-457⁹.

⁹ Ver apartado 1.9.1.2.3. Especificidad y estandarización.

2. Ensayos de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS / MS) (véase *Tabla 20*).

Estos métodos tienen diferentes sensibilidades, especificidades y susceptibilidades a la interferencia de AcTg y HAc. (243).

Tabla 20. Métodos de determinación de la Tg.

Ensayo	Fuente	Sensibilidad Funcional ¹⁰ (µg/L)	Interferencias	
			AcTg	HAc
RIA	LDT	0,5-5,0	Sí (resultados falsamente bajos o falsamente elevados)	No
IMAs	Comercial	0,1-0,9	Sí (resultados falsamente bajos)	Sí (resultados falsamente altos o falsamente bajos)
LC-MS/MS	LDT	0,5-1,0	No	No

LDT: Laboratory-developed test (*prueba desarrollada en laboratorio*).

Fuente: Tabla extraída de referencia (243).

Un conocimiento adecuado de los métodos de cuantificación de la Tg y sus limitaciones resulta imprescindible para una interpretación correcta de los resultados obtenidos.

¹⁰ La **Sensibilidad Funcional** se define como "la menor concentración que puede ser medida con un coeficiente de variación entre ensayos del 20%, bajo condiciones experimentales establecidas" (262).

1.9.1.2.1.1. Inmunoensayos

Una técnica de inmunoensayo es una prueba que utiliza inmunocomplejos a partir de la unión Antígeno (Ag) – Anticuerpo (Ac) para generar una señal perceptible que pueda medirse (255).

Los inmunoensayos utilizan uno o más Ac seleccionado/s para detectar analitos de interés en una muestra biológica. Los analitos que se miden pueden ser aquellos que están presentes en el cuerpo de forma natural (*por ejemplo, una hormona tiroidea*), aquellos que el cuerpo produce, pero no están típicamente presentes (*por ejemplo, un Ag de cáncer*) o aquellos que naturalmente no existen en el cuerpo (*por ejemplo, niveles plasmáticos de un fármaco*). En el inmunoensayo, el analito puede ser tanto un Ac como un Ag (255).

Los Ac poseen una alta especificidad y afinidad para un Ag específico. Es la unión específica de un Ac a un Ag, lo que permite la detección de analitos por medio de una variedad de técnicas de inmunoensayo (255).

Existen distintas categorías de técnicas de inmunoensayo, según:

- La técnica de medición: inmunoensayos no competitivos y competitivos.
- El medio donde se realiza la medición: inmunoensayos heterogéneos y homogéneos.

- El tipo de marcaje: Radioinmunoensayo (RIA), Inmunoensayo Enzimático (EIA) y Ensayos Inmunométricos (IMA).

1.9.1.2.1.2. Ensayos de Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas en Tándem (LC-MS/MS)

La medición de Tg por LC-MS/MS (Tg-MS) se ha introducido como una solución para la cuantificación precisa de Tg en presencia de AcTg. En los últimos años, esta metodología ha sido adoptada por varios laboratorios comerciales estadounidenses. El primer método Tg-MS fue publicado por *Hoofnagle et al.* (256) y posteriormente se han publicado otros métodos (243) (257,258,259).

Los ensayos de Tg-MS se basan en la cuantificación de péptidos después de la digestión triptica y la inmunocaptura de un péptido/s específico/s de Tg (257,258,259,260).

La ventaja de la digestión con tripsina es que se escinden todas las proteínas, incluidas AcTg y HAc, eliminándolas, así como interferencias. El uso de mezclas de Tg y AcTg así como las comparaciones de métodos de medición de Tg mediante IMA (Tg-IMA) han demostrado que los ensayos de Tg-MS no se ven afectados por la presencia de AcTg (243) (257) (261).

1.9.1.2.2. Capacidad de detección del ensayo. Sensibilidad (S)

Es importante conocer la capacidad de detección de los métodos de cuantificación de Tg, dada su repercusión en el seguimiento

de pacientes con CDT. Durante el período de seguimiento de estos pacientes, se busca evidenciar restos de tejido tiroideo, de modo que las variaciones halladas en la concentración de Tg durante períodos de seguimiento a largo plazo, reflejen un cambio clínico (262).

Los Tg-IMA se clasifican en ensayos de primera y segunda generación (1ª G y 2ª G). *Teres I et al* verificaron en un estudio de revisión que la **sensibilidad funcional (SF)** es de 0,1-0,2 µg/L en los ensayos de 2ª G y de 0,5-1 µg/L en los de 1ª G (262,263). Esta nomenclatura es similar a la nomenclatura ampliamente aceptada para los ensayos de TSH (243) (264).

Otra aplicación clínica de los IMA de 2ª G es la monitorización de las concentraciones muy bajas de Tg en los pacientes que no han sido sometidos a ablación con I¹³¹ (262).

Dado que la indicación de radioablación ha disminuido en aquellos casos con CPT sometidos a TT con resección completa del tumor y bajo riesgo de recurrencia (265), es importante establecer en estos pacientes si los niveles de Tg basal observados pueden ser atribuidos a presencia de tejido residual o recurrencia de la enfermedad. En este sentido, no existen muchos estudios al respecto y los resultados son discordantes (262).

1.9.1.2.3. Especificidad (E) y Estandarización

La variabilidad entre los resultados producidos por diferentes inmunoanálisis puede llegar a ser tan amplia, que distintos métodos pueden proporcionar cifras de Tg completamente

diferentes para una misma muestra de suero (266,267,268). Esto dificulta el seguimiento de pacientes a los que se les determinan los niveles de Tg en diferentes laboratorios (269).

Es por esta razón, que la mayoría de los métodos de Tg están estandarizados frente al material de referencia certificado CRM-457 (*Instituto de Materiales de Referencia de la Comisión Europea*) (270). La adopción de este estándar por la mayoría de los fabricantes de inmunoanálisis de Tg ha reducido significativamente, pero no eliminado, la variabilidad entre métodos (267) (269).

La variabilidad intermétodos es mayor que el máximo de imprecisión recomendado para el seguimiento individual de pacientes con CDT. Es por ello, que se desaconseja el uso de diferentes métodos en el seguimiento de estos pacientes. Además, pese a la estandarización frente al mismo material de referencia, los resultados de diferentes métodos de medida no son intercambiables, por lo que la monitorización de las concentraciones de Tg en un paciente debe hacerse en el mismo laboratorio y siempre con el mismo método (269).

Si el Servicio de Análisis Clínicos cambia el método de inmunoanálisis utilizado para la determinación de Tg, ha de comunicarlo debidamente al clínico para determinar si es necesario establecer nuevas basales de los pacientes (269).

Esta variabilidad entre los resultados de los diferentes métodos de medida implica que los puntos de corte para sospecha de recidiva en pacientes sin tejido tiroideo remanente, esgrimidos en los diferentes protocolos (*detectabilidad/SF, 2 ng/ml, 5 ng/ml*

y 10 ng/ml) (61) (271), puedan diferir entre los distintos laboratorios, de manera que deben tomarse como cifras orientativas y no como valores absolutos (269) (272).

1.9.1.2.4. Precisión

Los IMA deben ser exactos y precisos. La exactitud y la precisión en los IMA son fundamentales para su propia utilidad (véase *Ilustración 24*).

- **Exactitud:** es la capacidad de medir la concentración correcta de analito en una muestra. Significa que el ensayo le está dando la respuesta correcta tanto al analista clínico como al endocrinólogo y está describiendo la cantidad de analito realmente presente en la muestra. Normalmente, se ilustra este concepto con una flecha dando en el blanco (255).
- **Precisión:** en los IMA significa que la combinación de reactivo, analizador automático y otros factores posibles de influencia, puede proporcionar resultados reproducibles. En la *Ilustración 24* puede compararse con la flecha dando en el mismo punto de blanco, una y otra vez, aunque no necesariamente en el centro de la diana (255).

Los IMA pueden ser exactos pero imprecisos, precisos pero inexactos o ambas cosas, exactos y precisos (255).

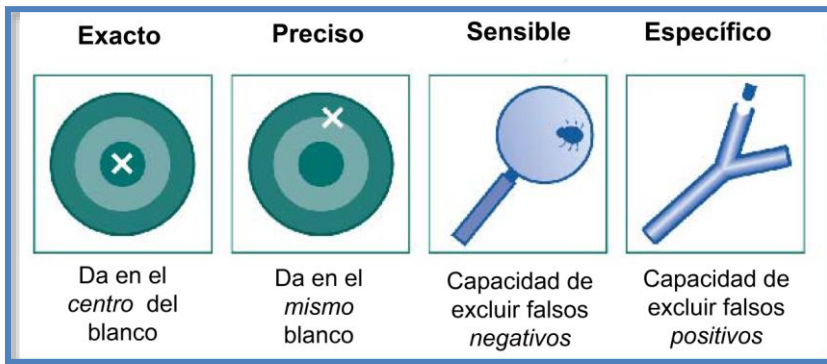


Ilustración 24. Exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad en los inmunoensayos. Fuente: Ilustración extraída de referencia (255)

1.9.1.2.5. Interferencias en la cuantificación de Tg

El facultativo peticionario de la medición de las concentraciones de Tg sérica para el seguimiento clínico de pacientes con diagnóstico de CDT, debería tener un conocimiento claro de cuáles deben ser los objetivos mínimos de calidad analítica a cumplir por parte del laboratorio responsable de su determinación (273).

Asimismo, el laboratorio clínico debe controlar la influencia de todos los factores limitantes sobre la determinación efectiva de las concentraciones de dicho parámetro (273).

De ahí, la importancia de conocer aquellos factores que pueden interferir en una correcta interpretación de los resultados analíticos por parte del clínico solicitante y responsable del seguimiento del paciente y, que se procede a describir en el siguiente apartado.

1.9.1.2.5.1. Interferencia por Anticuerpos Antitiroglobulina (AcTg)

En los métodos de análisis IMA, la principal limitación de la determinación de Tg es que puede ser modificada por la presencia de AcTg en suero, que dan resultados falsamente disminuidos de Tg (153). Además, esta interferencia es variable entre los pacientes y solo se correlaciona con las concentraciones de AcTg (274). Por lo tanto, no se puede predecir el grado de interferencia y no se puede obtener un valor de Tg preciso. También debe tenerse en cuenta, que cualquier ensayo de AcTg detectará sólo un subconjunto de AcTg interferentes (248) (275).

Los métodos de Tg-RIA pueden ser más resistentes a las interferencias de AcTg; sin embargo, aún pueden producirse resultados de Tg-RIA falsamente bajos o elevados debido a la interferencia de AcTg (243).

La presencia de AcTg en el 25% de los pacientes con CDT puede interferir con la medición de Tg, particularmente con el método de ensayo inmunoradiométrico (IRMA), lo que da como resultado un valor de Tg bajo y poco confiable (276).

La interferencia de AcTg limita la utilidad de la Tg como marcador tumoral en el 30% de los pacientes con AcTg positivos. En consecuencia, son necesarios estudios adicionales para descartar enfermedad persistente o recurrente en estos pacientes (276).

Recientemente, se han introducido LC-MS/MS (Tg-MS) como una solución a los problemas de interferencia observados en los inmunoensayos. Sin embargo, su S analítica es inferior a la de los inmunoensayos de alta S (243). El reciente desarrollo de un ensayo de LC-MS/MS de Tg es muy prometedor para conseguir mediciones fiables de Tg en presencia de AcTg (256,257,258), pero son necesarios más estudios para validar estos ensayos en cuanto a la SF, la correlación con los resultados del inmunoensayo y los resultados del paciente, reflejando o bien una respuesta excelente o bien persistencia de la enfermedad (153) (254).

A lo largo de los años, los ensayos de Tg han evolucionado para lograr sensibilidades superiores y disminuir el impacto de las interferencias en la cuantificación de Tg. La reciente introducción de los Tg-MS ha permitido comprender mejor las limitaciones de los inmunoensayos ampliamente utilizados y el efecto de diversas interferencias en estos métodos (243).

La presencia de AcTg puede causar una Tg falsamente baja/indetectable que puede enmascarar la enfermedad; mientras que HAc puede causar una Tg falsamente alta que puede confundirse con una enfermedad residual o recurrente (243).

La interferencia de AcTg es variable entre los pacientes y además, los efectos de los AcTg sobre los niveles de Tg medidos varían según el tipo de ensayo de Tg (277). Asimismo, el grado de interferencia no se correlaciona con las concentraciones de AcTg (278,279,280). En consecuencia, es difícil predecir el

grado de subestimación o sobreestimación de Tg en un paciente dado considerando únicamente la concentración de AcTg (243).

Es controvertido el uso de **ensayos de recuperación** en estas situaciones para detectar interferencias (153) (281,282). Aunque la presencia de AcTg representa un problema importante en el seguimiento de los pacientes con CDT (274,275) (283,284), las diversas revisiones sobre este tema (275) y las guías sobre su manejo publicadas en los últimos años, no hacen alusión a los métodos que se deberían utilizar para detectar dicha interferencia relacionada con los Ac en la medición de Tg (61) (271) (285,286,287,288).

Asimismo, las guías actuales carecen de recomendaciones claras sobre el manejo de los pacientes con AcTg positivo en los que la Tg no puede utilizarse de forma fiable como marcador tumoral (288).

Por estas razones, un grupo internacional de expertos en endocrinología, medicina nuclear y análisis clínicos, que participaban en la atención de pacientes con CDT se reunió en una conferencia celebrada en Berlín el 6 de noviembre de 2011 y en Pisa, el 9 de septiembre de 2012, para establecer un consenso sobre cómo enfocar el tratamiento y seguimiento de pacientes con CDT que son AcTg positivos. El grupo de consenso también incluyó a un representante de un fabricante de ensayos y uno de organizaciones de pacientes con CT (288).

Esta declaración de consenso no fue explícitamente pensada como una guía, ya que existe poca o ninguna evidencia científica

sólida en la literatura para responder a muchas de las preguntas que ya se han planteado con frecuencia (288).

Los pacientes con CDT con AcTg circulantes requerirán un manejo y seguimiento individualizados, los cuales exigen la habilidad y experiencia de un equipo interdisciplinario de expertos en endocrinología, medicina nuclear y análisis clínicos (288).

1.9.1.2.5.2. Anticuerpos Heterófilos (HAc)

Los HAc son Ac humanos (inmunoglobulinas (Ig)) presentes en el suero de algunos pacientes, que pueden unirse a Ig del suero de especies animales empleadas como reactivo en el inmunoanálisis y, por consiguiente, generar interferencias en el mismo (269) (273).

En los IMA, la presencia de HAc suele interferir produciendo resultados falsamente elevados o falsamente positivos, según haya o no en el suero el constituyente cuya concentración se pretende medir. Esto se debe a que los HAc reaccionan con los Ac específicos de origen animal utilizados en el inmunoanálisis, de modo que se forma un puente entre ellos que da lugar a un aumento de la señal de medida (273).

Se sospecha que una de las causas de la aparición de HAc es el uso de Ac monoclonales de ratón en medicamentos y técnicas de imagen, con la consecuente inmunización del receptor. Es previsible que, con su uso progresivo, este tipo de interferencia en inmunoanálisis sea cada vez más frecuente (273).

Por otra parte, también es posible que se produzcan resultados falsamente bajos o falsamente negativos, pero es menos habitual. Esto, suele producirse porque el interferente reacciona sólo con uno de los Ac específicos e impide la unión con el Ac portador de la señal (273).

Desde la década de los 80, todos los fabricantes de inmunoanálisis añaden reactivos bloqueantes a los métodos inmunométricos para prevenir esta interferencia (269). No obstante, a pesar de estas medidas, se han descrito casos en la literatura científica de alteraciones analíticas atribuidas a interferencias por HAc (273) (269).

La evaluación de la interferencia de HAc en Tg-IMA no es una práctica habitual. Se debe sospechar la interferencia de HAc y se debe alertar al laboratorio cuando los resultados de la Tg no concuerden con la presentación clínica (243).

Según la población estudiada y el ensayo utilizado, un porcentaje de pacientes que según la literatura varía de < 1% a > 10%, muestra interferencia de HAc en la medición de Tg (288,289,290,291,292). Se ha descrito una prevalencia de un 1,5% a un 3%, produciendo en los pacientes portadores artefactos clínicamente significativos (269) (273).

En los pacientes con CDT, la posible aparición de estas interferencias resulta particularmente preocupante, dado que podría derivar a una toma de decisiones tanto a nivel diagnóstico como terapéutico equívocas e innecesarias (273).

Se deberá sospechar interferencia por HAc cuando se obtenga una concentración de Tg elevada o baja en ausencia de AcTg y que no concuerde con el estado clínico del paciente o cuando, en ausencia de AcTg, el paciente presente una Tg basal detectable, pero que no se incrementa con el estímulo con TSH (269). Es decir, se sospechará interferencia de HAc cuando las diluciones en serie muestren una respuesta a la dosis no lineal (243).

La forma más sencilla y práctica de descartar la interferencia por HAc es repetir el análisis de la muestra sospechosa con un inmunoanálisis diferente, dado que una muestra que presenta dicha interferencia en un método en particular, puede no verse afectada usando otro inmunoanálisis, a ser posible de tipo competitivo, puesto que son menos proclives a esta interferencia (269) (273).

Un método adicional de resolución del problema es diluir la muestra y observar si pierde linealidad en diluciones sucesivas (269) (273). Pero lo más recomendable, es el pretratamiento del suero con reactivos de bloqueo de HAc patentados y, posteriormente, comparar el resultado con una muestra no tratada (243) (269) (273).

Otra posibilidad menos accesible consiste en intentar separar mediante cromatografía las Ig presentes en el suero del paciente antes de repetir la determinación de la Tg (269),

Prevenir la aparición de interferencias por HAc no resulta una tarea fácil. Por ello, la vigilancia clínica y mantener una adecuada

comunicación entre clínicos y analistas clínicos, resulta esencial para resolverlas en caso de sospechar su presencia (273).

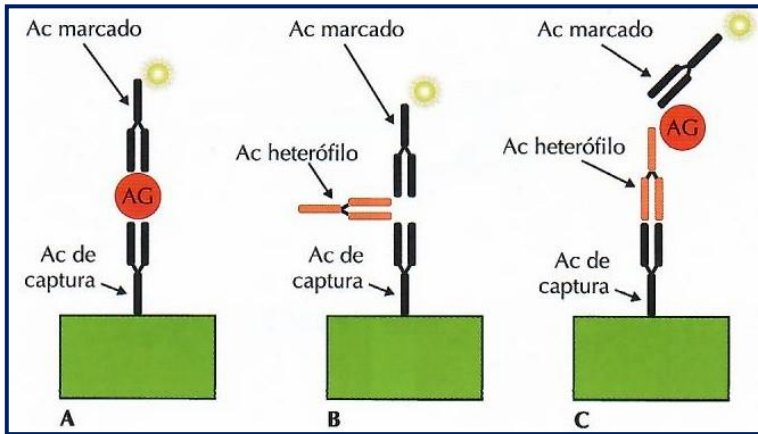


Ilustración 25. (A) Esquema del funcionamiento de un inmunoanálisis inmunométrico. **(B)** Mecanismo supuesto para la interferencia producida por HAC más habitualmente; el HAC se une tanto al Ac de captura como al de medida y simula la presencia de Tg produciendo valores de concentración falsamente elevados. **(C)** El HAC se une al Ac de captura (también podría unirse al de detección) impidiendo la unión de la Tg y dando como resultado una concentración falsamente baja. Esta interferencia es menos habitual. Fuente: Ilustración extraída de referencia (269).

1.9.1.2.5.3. Efecto gancho (*hook effect*)

El efecto gancho o *hook effect* es un fenómeno paradójico mediante el cual, todo inmunoanálisis no competitivo puede producir valores inadecuadamente normales o bajos de la magnitud si sus concentraciones reales en el suero son lo suficientemente elevadas. Es el resultado de la presencia en el suero de un exceso masivo del constituyente a determinar, cuya exagerada concentración (> 10 veces el límite superior del intervalo de normalidad del método) supera o agota la capacidad de unión del Ac de captura usado en el inmunoanálisis. Esto se traduce en una señal (*isotópica, luminiscente o fluorescente*)

inadecuadamente baja y, en consecuencia, en una concentración del analito falsamente baja (273) (293).

Este efecto parece deberse a la saturación de los dos Ac por una excesiva cantidad de Ag (Tg), lo cual evita la formación del complejo Ag-Ac y deriva en un resultado de concentración normal o incluso bajo para un paciente con una concentración real de Tg elevadísima (269).

Este fenómeno es especialmente importante en un marcador tumoral como la Tg, dado que no es infrecuente encontrar cifras muy elevadas en el suero de pacientes con enfermedad metastásica (294,295) o en el líquido de lavado de la aguja de la punción de ganglios metastásicos (269).

1.9.1.2.6. Monitorización postoperatoria de la Tg sérica

Es importante la medición de los niveles séricos de Tg para controlar a los pacientes con enfermedad residual o recidivante (153).

El médico solicitante de la prueba, debería tener en cuenta todas las variables que pueden influir en una correcta interpretación de los resultados de la misma (véase *Tabla 21*) (273).

Tabla 21. Factores capaces de modificar las concentraciones de Tg sérica

Aumento mediado por TSH	Aumento no mediado por TSH	Disminución mediada por TSH	Disminución por otras causas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administración de TSH. ▪ Administración de TRH. ▪ Posparto (1-96h). ▪ Déficit de yodo. ▪ Bocio endémico. ▪ Bociógenos. ▪ Baja reserva tiroidea. ▪ Resistencia hormona tiroidea. ▪ Inhibición por yoduros. ▪ Tumor productor de TSH. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunoglobulinas (Enfermedad de Graves). ▪ hCG. ▪ Punción tiroidea percutánea. ▪ Cirugía tiroidea o paratiroidea ¹³¹. ▪ NT autónomos. ▪ Tiroiditis subaguda. ▪ CDT ▪ Fallo renal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administración de hormona tiroidea. ▪ Tejido tiroideo insuficiente. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defecto de síntesis. ▪ Prematuridad.
<p>TSH <i>tirotropina</i>, TRH <i>hormona liberadora de TSH</i>, hCG <i>gonadotropina coriónica humana</i>. <i>Adaptada de Torrens y Burch (272).</i></p>			

Fuente: Tabla extraída de referencia (273).

En la etapa de seguimiento inicial adaptado según la estratificación de riesgo de la ATA, en caso de no disponer de ensayo de alta S para la determinación de Tg se recomienda medir los niveles de Tg estimulada con rhTSH a los 12 meses (241).

Los pacientes con Tg detectable bajo supresión no precisan que se les realice determinación de Tg estimulada y se deberán realizar pruebas de imagen complementarias para localizar la enfermedad o tratamiento adicional (153) (241).

La E y S de la Tg sérica es más alta en la detección de enfermedad P/R en pacientes que han sido sometidos a TT más ablación con RAI. Esto se debe a que los niveles de Tg sérica se tornan indetectables tras la eliminación de los restos tiroideos y tumorales (241).

Por otra parte, es importante tener en cuenta que existen grupos seleccionados de pacientes de riesgo bajo o intermedio que pueden ser tratados de forma segura con lobectomía o sin terapia adyuvante con RAI. En estos pacientes, los niveles seriados de Tg sérica y su tendencia evolutiva en el tiempo podrían ser también eficaces como método de vigilancia (241) (296,297).

Los valores de corte de Tg en pacientes tratados únicamente con lobectomía aún no han sido definidos. Sin embargo, según datos recientes, **se debe considerar el valor de la Tg sérica basal tras la cirugía como punto de partida**, dado que las células residuales normales tienden a estabilizar o reducir su producción. Por este motivo, una tendencia al alza o a la baja del parámetro, adquiere significación (241).

Los pacientes con diagnóstico de CDT clasificados como de riesgo bajo de recurrencia reciben un tratamiento cada vez menos agresivo respecto a hace unos años. Los pacientes con diagnóstico de microcarcinoma papilar a veces se tratan de forma conservadora con vigilancia (298) y pacientes seleccionados con CDT de hasta 4 cm de diámetro se tratan solo con HT (249) (299).

Se ha observado que una cohorte cada vez más importante de pacientes con diagnóstico de CDT no se trata con ablaciones con RAI tras someterse a una TT. Estos grupos de pacientes generalmente no reciben TS de TSH y, en consecuencia, se espera que tengan niveles de Tg sérica detectables. La monitorización de la Tg sérica todavía tiene un papel en estos grupos de pacientes, siendo las tendencias en las mediciones seriadas a lo largo del tiempo, el determinante crítico de la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, las fluctuaciones en las concentraciones séricas de Tg ocurren en este escenario clínico como resultado del rendimiento del ensayo, oscilaciones en la TSH sérica y otros factores mal caracterizados, por lo que la interpretación de un aumento en la Tg sérica es más desafiante que en los casos tratados con TT y ablación con RAI (249).

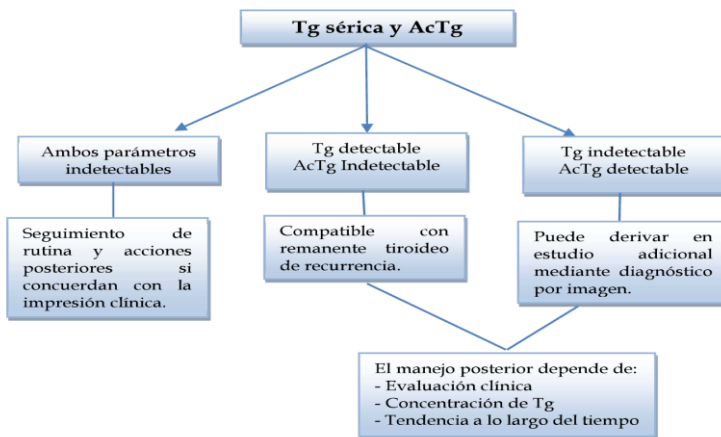


Ilustración 26. Interpretación de la Tg y AcTg séricos. Mediciones de Tg realizadas mediante un ensayo inmunométrico que pueden estar sujetas a falsos negativos o mediciones de Tg disminuidas en presencia de AcTg. Fuente: Ilustración extraída de referencia (249).

La estimulación con TSH en estas circunstancias generalmente no mejora la precisión del diagnóstico y el manejo se basa en la evaluación clínica y las investigaciones de imágenes adicionales (249).

Tal y como se ha descrito en el *apartado 1.9.1.2* de este capítulo, la Tg es específica del tejido tiroideo y no específica del tumor, de modo que diversos factores pueden influir en las concentraciones séricas de Tg y, por consiguiente, en su interpretación (300). Estos factores, pueden ser (301):

- La masa de tejido tiroideo presente (resto de tejido tiroideo normal y todo posible tumor existente).
- La eficiencia o ineficiencia del tejido por lo que respecta a la secreción de Tg.
- La lesión secundaria a la cirugía, la biopsia por PAAF o el tratamiento con RAI pueden causar una liberación de Tg por parte del tejido dañado, que causa una elevación de los niveles de Tg.
- El grado y la cronicidad de la estimulación de TSH, que tienen un profundo efecto en la Tg sérica.
- La posibilidad de un aumento del aclaramiento metabólico de los complejos de Tg-AcTg, que modificará la interpretación de las concentraciones séricas de Tg en presencia de AcTg.

Un valor de corte de Tg no estimulada a partir de 30 ng/ml, parece ser un indicador de evidencia de enfermedad estructural al representar aproximadamente el 50% de la cantidad de Tg

que se esperaría de una glándula tiroides normal (*rango de referencia habitual entre 20 – 60 ng/ml.*) (241) (302).

En la mayoría de los pacientes, la Tg alcanza su nadir a las 3 – 4 semanas tras la cirugía (153). Su medición puede realizarse con la TSH suprimida mientras el paciente se encuentra bajo dosis supresoras de hormona tiroidea o tras estímulo de la TSH (*al retirar el tratamiento durante 3-4 semanas o con la administración de rhTSH*) (241) (297).

Junto con la Tg sérica deben medirse los AcTg, de modo que niveles indetectables de AcTg, podrían considerarse como evidencia de remisión de la enfermedad. Sin embargo, un incremento progresivo de la concentración de AcTg podría ser indicador de enfermedad y se recomienda una evaluación adicional con prueba de imagen (241) (271) (297).

1.9.1.2.7. Tioglobulina estimulada (rhTSH)

Como se ha descrito en el *apartado 1.9.1.2.1*, existen dificultades técnicas en la cuantificación de la Tg, debido a que los diferentes ensayos presentan distinta S (303,304), así como posibles interferencias, provocadas especialmente por la presencia de AcTg (260) (301) (305,306).

Los niveles de Tg circulante se relacionan con la carga tumoral, por lo tanto, resulta fundamental incrementar la S de las técnicas empleadas para su cuantificación, con el objetivo de detectar enfermedad P/R de forma precoz (306).

Introducción

La TSH estimula la producción de Tg. Así pues, tal y como se ha explicado en el apartado 1.7.3.3 de este capítulo, los niveles séricos de Tg pueden elevarse mediante la inducción de hipotiroidismo, con la retirada de la terapia hormonal sustitutiva (THS) o con la administración de rhTSH (306,307).

La estimulación con rhTSH tiene un coste elevado y constituye una alternativa a la retirada de T₄ que previene las morbilidades que el hipotiroidismo ocasiona (306) (308).

El procedimiento de la prueba es el siguiente (306):

La estimulación con rhTSH precisa de la extracción de sangre en tres días diferentes durante un período de 5 días (306).

Tabla 22. Seguimiento del CDT con rhTSH

Para RCT diagnóstico				
Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
TSH, Tg/AcTg rhTSH 0,9 mg i.m	rhTSH 0,9 mg i.m.	TSH, 4 -mCi ¹³¹		TSH, Tg/AcTg, Rastreo

Para tratamiento ablativo			
Día 1	Día 2	Día 3 – Día 4	Día 5
Lunes	Martes	Miércoles Jueves	Viernes
TSH, Tg/AcTg rhTSH 0,9 mg i.m	rhTSH 0,9 mg i.m.	TSH, Tg/AcTg Dosis terapéutica	Rastreo

Para seguimiento diagnóstico en pacientes con criterios de remisión				
Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
TSH, Tg/AcTg rhTSH 0,9 mg i.m	rhTSH 0,9 mg i.m.		TSH, Tg/AcTg	TSH, Tg/AcTg,

Para seguimiento diagnóstico en no remisión				
Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
TSH, Tg/AcTg rhTSH 0,9 mg i.m	rhTSH 0,9 mg i.m.	TSH, Tg/AcTg PET-FDG		Tg, AcTg,

Fuente: Tabla extraída de referencia (309).

La estimulación con rhTSH se utiliza en múltiples contextos. Según el consenso de la ETA en 2015 (310), existe un amplio contexto respecto a su aplicación en pacientes que presentan un riesgo intermedio o alto de recurrencia (309).

Por ejemplo, cuando un paciente tiene una Tg sérica basal $\leq 0,1$ ng/ml, más estudio de imagen negativo, puede considerarse libre de enfermedad. Por el contrario, cuando la Tg sérica basal es $\geq 0,1$ pero < 1 ng/ml, no es posible distinguir entre presencia o ausencia de enfermedad y en estos casos, su medición tras estímulo podría detectar aquellos casos en los que la Tg aumenta > 1 ng/ml, lo que resulta especialmente útil en pacientes de alto riesgo y en caso de sospecha de P/R de enfermedad (241) (311).

Está ampliamente aceptado que no es necesario realizar la prueba de estimulación con rhTSH en pacientes con Tg basal en el límite de detección (303) (312). Sin embargo, existen pocos datos sobre su utilidad en pacientes con valores de Tg basal indicativos de respuesta bioquímica indeterminada o incompleta (306).

La prueba de estimulación con rhTSH resultaba de gran utilidad con los antiguos métodos de cuantificación de Tg, los cuales presentaban una baja S de entre 0,5 y 1,0 ng/ml (260); lo que induce a cuestionar la utilidad de las pruebas de estimulación de Tg con rhTSH para la clasificación de los pacientes (153) (306) (312).

La mejora en la capacidad de detección de los IMA de 2ª G respecto a los de 1ª G de 10 veces al que se hacía referencia en el apartado 1.9.1.2.2 de este capítulo, conlleva una repercusión clínica. En este sentido, la bibliografía señala que midiendo directamente la Tg bajo tratamiento con L-T₄ (*Tg basal*) con métodos de 2ª G, se podría predecir el valor de la Tg estimulada, ya sea por la suspensión de la THS como por el empleo de la rhTSH (262).

Estudios como el de *Smallridge et al* (313) y el de *Spencer et al* (307) en los que se emplea un IMA para Tg de 2ª G (*Access® Beckman Coulter, Fullerton, CA; SF: 0,1 ng/ml*), hallaron una Tg estimulada positiva (> 2,0 ng/ml) (61) en tan solo un 2,5% y un 0,3% de los pacientes con Tg basal no detectable, respectivamente. De modo que, el hallazgo de una Tg estimulada positiva es poco frecuente en pacientes con Tg basal < 0,1 ng/ml y evidencia que la S de un método para predecir una Tg estimulada negativa debe ser 0,1-0,2 ng/ml. En consecuencia, una Tg basal resuelta con un método de 1ª G no sería confiable para predecir una respuesta negativa de la Tg estimulada, por su limitada capacidad de detección (SF ≈ 1 ng/ml) (262).

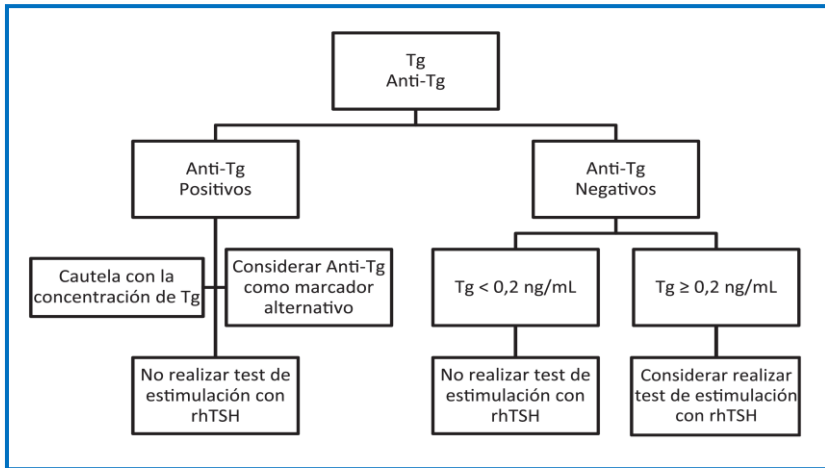


Ilustración 27. Propuesta de diagrama de flujo para la selección desde el servicio de análisis clínicos de pacientes que podrían beneficiarse de la prueba de estimulación con rhTSH. *Fuente:* Ilustración extraída de referencia (306).

1.9.1.3. Anticuerpos Antitiroglobulina (AcTg)

Los AcTg están presentes con mayor frecuencia en mujeres que en hombres con CDT (275), y son mucho más prevalentes en pacientes con CDT que en la población general (275) (288) (314).

Cuando están presentes, pueden interferir en la medición de Tg, que como ya sabemos es el marcador bioquímico principal utilizado para la vigilancia de la enfermedad. Este hecho, crea desafíos en el seguimiento de estos pacientes a la hora de detectar enfermedad residual o recurrente. Además, existe una variabilidad en la medición de AcTg según los diferentes ensayos, de modo que no todos los pacientes con AcTg son identificables mediante un único *método* (277).

La persistencia de AcTg, especialmente si los niveles están aumentando, puede indicar CT persistente, recurrente o progresivo. Por el contrario, la disminución de sus niveles puede indicar una carga tumoral reducida o la ausencia de enfermedad (277).

Los AcTg séricos están presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y son más frecuentes en mujeres. Se ha informado que aproximadamente el 20%-25% de los pacientes con diagnóstico de CDT tienen una determinación positiva para AcTg, según el ensayo específico utilizado y la población a estudio y en el caso de la población general su frecuencia es de aproximadamente un 10% (153) (315).

Hasta el año 2013, la prevalencia de AcTg notificada para pacientes diagnosticados con CDT varió entre el 8% y el 36% y era aproximadamente dos veces mayor en CDT en comparación con la población general (24,9% frente a 10,1%, respectivamente) (316).

Las diferencias en la prevalencia de AcTg en el CDT reflejan diferencias en las sensibilidades metodológicas, las especificidades y los puntos de corte utilizados para un AcTg "positivo", así como factores relacionados con los sesgos de verificación de las diferentes cohortes de estudio (316).

Específicamente, la prevalencia de AcTg aumenta con la edad y/o la proporción de mujeres en la cohorte y es mayor en los CPT frente a CFT. También aumenta con la suplementación de yodo en poblaciones con déficit, junto con un aumento en la

prevalencia de autoinmunidad tiroidea y una mayor prevalencia de CPT en relación con los CFT. Dada la fuerte asociación entre la presencia de AcTg y la tiroiditis linfocítica, se ha propuesto una asociación entre la TH y el CT (principalmente CPT), lo que fue confirmado en un metanálisis. A su vez, esta asociación viene respaldada por estudios quirúrgicos realizados en las últimas décadas que describen que, en promedio, el 27,6% de los pacientes sometidos a tiroidectomía para CPT tienen evidencia histológica de TH (RR 1,59, [1,15–4,16]). Sin embargo, contrariamente a esto, la TH generalmente no se considera un FR de CDT. De hecho, los estudios de biopsia por PAAF no encontraron asociación entre la tiroiditis linfocítica citológica y el CPT (RR 0,69, [0,39-1,00]), lo que sugería que la TH no predispone al CDT (316).

Así pues, tal y como ya se ha expuesto en el *apartado 1.5.2.1* de este capítulo, parece que cualquier asociación entre la tiroiditis linfocítica y la CPT puede no estar relacionada con la TH per se, sino ser secundaria a la estimulación crónica de la TSH, las similitudes biomoleculares que vinculan las dos afecciones o un proceso relacionado con la inflamación crónica (316).

A continuación, se procede a exponer aspectos ya descritos en la literatura respecto a la determinación de los niveles de AcTg, su monitorización durante el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de CDT y su utilidad como marcador tumoral sustitutivo, siguiendo en líneas generales el mismo esquema que en el apartado de este mismo capítulo referido a la Tg (*apartado 1.9.1.2*).

1.9.1.3.1. Métodos de cuantificación

La medición de AcTg en suero comenzó hace cinco décadas con técnicas cualitativas que empleaban inmunodifusión, fijación del complemento, aglutinación pasiva de partículas e inmunofluorescencia indirecta. Estos primeros métodos se fueron retirando gradualmente en la década de los setenta en favor de las pruebas de hemaglutinación pasiva semicuantitativa, informadas en títulos (317). Posteriormente, se dispuso de radioensayos competitivos más sensibles que detectaron AcTg en función de la unión de ^{125}I -Tg y reportaron resultados en kIU/L en relación con la preparación de referencia internacional (*International Reference Preparation - IRP*) MRC 65/93 (266) (274,275) (318,319).

El diseño de los ensayos de detección de AcTg ha evolucionado desde los ensayos por inmunofluorescencia de secciones de tejido tiroideo, pasando por los métodos de aglutinación pasiva de eritrocitos tanados hasta la actualidad con los inmunoensayos competitivos y no competitivos (320).

Esta evolución técnica permitió una mejora tanto en la S como en la E de las determinaciones de AcTg. Sin embargo, la S y E de los métodos disponibles podría variar considerablemente en función del método empleado para su medición y por tanto, entre laboratorios (320).

1.9.1.3.1.1. Estandarización

Desde al año 2003 aproximadamente, la mayoría de los laboratorios han adoptado métodos de medición de AcTg automatizados no isotópicos, no competitivos, en lugar de los radioensayos isotópicos o las pruebas de hemaglutinación (266) (316) (318) (321,322,323,324,325). Sin embargo, a pesar de la estandarización del *IRP*, los límites de S analítica y los valores de corte que los fabricantes recomiendan para definir un resultado de AcTg "*positivo*" varían 200 veces (266) (316) (318) (321,322,323,324,325).

Actualmente, cada método no está directamente estandarizado con el *IRP*, sino que utiliza su propio estándar interno AcTg patentado. Las diferencias en la E del epítipo de Tg entre el *IRP* y estos estándares secundarios, probablemente contribuyen a obtener resultados cuantitativos de AcTg ampliamente discrepantes, informados cuando se mide la misma muestra de suero mediante diferentes métodos (316).

1.9.1.3.1.2. Sensibilidad y precisión de la determinación de AcTg

Las determinaciones cuantitativas de AcTg por un método sensible, constituyen un ensayo complementario esencial para la determinación de Tg sérica. Los métodos cualitativos de aglutinación no son lo suficientemente sensibles para detectar concentraciones bajas de AcTg, que pueden interferir con mediciones de Tg sérica (320).

Del mismo modo que sucede con los ensayos de AcTPO, la amplia variabilidad de los valores absolutos informados por los diferentes inmunoensayos de AcTg, excluye el uso de ensayos realizados con epítomos de diferentes fabricantes para el control seriado de pacientes con CDT (320).

Existen dos clases de inmunoensayos para la determinación de AcTg (320):

- Una clase se caracteriza por sus bajos límites de detección < 10 kUI/L y un valor normal de referencia no detectable. Estos sugieren que la presencia de AcTg es un hallazgo patológico.
- La otra clase de ensayos reporta límites de detección más elevados (> 10 kUI/L) y citan un “*rango normal de referencia*” para los AcTg. Estos valores detectables del “*rango normal*” probablemente representen “*ruido*” no específico del ensayo provocado por la baja S del mismo o por problemas de E, ya que estos valores bajos del “*rango normal*” no muestran evidencia de interferencia con las determinaciones de Tg sérica.

Se deberían utilizar inmunoensayos y no métodos de aglutinación para determinar niveles de AcTg, ya que niveles bajos de AcTg no detectados por aglutinación pueden interferir con las determinaciones de Tg realizadas por la mayoría de los métodos y, las determinaciones seriadas deben ser cuantitativas y no cualitativas (320).

Según la **Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea** de la *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)* del año 2002, la concentración de AcTg debería determinarse en cada muestra sérica remitida al laboratorio antes del análisis de Tg, ya que los niveles bajos de AcTg pueden interferir con las determinaciones de Tg sérica, dando lugar a valores o bien falsamente bajos o no detectables o bien falsamente elevados según el método utilizado (320).

Así pues, las determinaciones seriadas de AcTg se deberían realizar en todos los pacientes con diagnóstico de CDT, que presenten resultados positivos de AcTg, utilizando un método del mismo fabricante. Esto es, porque los valores seriados de AcTg tienen significado pronóstico para el control de la respuesta al tratamiento del CDT (320).

Antes de cambiar el método de determinación de AcTg, el laboratorio debería informar al facultativo solicitante y los pacientes, deberían volver a tener establecidos sus niveles basales con el nuevo método. Valores absolutos, obtenidos con diferentes métodos, no deben utilizarse para el seguimiento evolutivo (*control seriado*) de pacientes con diagnóstico de CDT y AcTg positivos (320).

1.9.1.3.1.3. Definición de un nivel de AcTg "positivo" en pacientes con CDT

No existe consenso en la literatura sobre cómo definir una prueba positiva para AcTg en pacientes con CDT. Se ha

sugerido que en los ensayos cuantitativos modernos de AcTg, hasta el 20% de las muestras pueden clasificarse erróneamente si se utilizan los **niveles de corte** recomendados por el fabricante, para definir una prueba positiva para AcTg (288) (318) (326).

Los puntos de corte se calculan para su uso en el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, una condición en la que los niveles de AcTg son generalmente más altos que en la mayoría de los pacientes con CDT y una posible interferencia en las pruebas de Tg no es un tema relevante en esos casos (327). Sin embargo, las concentraciones bajas de AcTg, que todavía se consideran "*normales*" cuando se usa el nivel de corte, pueden causar una interferencia clínicamente significativa en la medición de Tg empleada en pacientes con CDT (288).

1.9.1.3.2. Monitorización postoperatoria de los AcTg en suero

En aproximadamente una 3ª parte de los pacientes con CDT se detectan AcTg en algún momento de su evolución. El estado de los AcTg de un paciente puede cambiar a lo largo del tiempo, lo que obliga a analizar los AcTg junto con cada determinación de Tg (301).

Todavía existe un debate abierto sobre si es útil medir AcTg en pacientes que nunca tuvieron AcTg circulantes, siempre que se haya utilizado el mismo ensayo para cada medición durante el seguimiento (288).

Aunque hay alguna evidencia de casos en los que una elevación de AcTg fue el signo bioquímico de recurrencia, estos casos se refieren a pacientes que eran AcTg positivos en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, no hay evidencia de que la medición repetida de AcTg sea útil en pacientes que nunca dieron positivo para AcTg. Las mediciones de AcTg deben considerarse obligatorias en el seguimiento de todos los pacientes con CDT que inicialmente fueron positivos para AcTg (288).

No se recomienda la medición preoperatoria rutinaria de AcTg, dado que no parece que sean predictores independientes a nivel prequirúrgico del estadio, en los pacientes con CDT, pero la evidencia es limitada.

Los AcTg pueden elevarse de forma transitoria postoperatoriamente, como reacción inmunológica a la cirugía y previsiblemente, también se pueden elevar tras el tratamiento ablativo (153) (248) (278).

En una revisión de 1.500 pacientes consecutivos con CDT y un seguimiento postoperatorio de más de 2 años, se observó que, aunque el 22,7% tenían en ese momento AcTg positivos, en un 12,7% había antecedentes previos de positividad de AcTg, que habían negativizado durante el período postoperatorio (301).

El cambio más frecuente del estado de los AcTg es de positivo a negativo en respuesta a un tratamiento exitoso (301), pero la persistencia de los AcTg, una tendencia creciente de los AcTg y la falta de disminución de los AcTg, hace sospechar claramente una enfermedad activa. Sin embargo, una concentración creciente de AcTg no es específica de recurrencia, pudiendo

deberse a cualquier lesión tiroidea que cause una liberación de Tg (*tratamiento con RAI, biopsia de ganglio linfático o intervención quirúrgica adicional*). Parece estar claro, que las concentraciones de AcTg responden a cambios en la masa de tejido tiroideo secretor de Tg, con lo que **la tendencia de las concentraciones de AcTg puede utilizarse como marcador tumoral sustitutivo** (301).

Dada la diferencia existente en los valores numéricos aportados por los diferentes métodos de determinación de los AcTg y el tiempo necesario para establecer su tendencia evolutiva (*semivida de los AcTg \approx 10 semanas*), es crucial que la monitorización postoperatoria de los AcTg se lleve a cabo mediante el *método* del mismo fabricante (301).

En pacientes con CDT que dan positivo en la prueba de AcTg, una Tg indetectable no se puede juzgar como ausencia de enfermedad y tales casos, se clasifican como "*respuesta indeterminada*" según las pautas de la ATA. En estos pacientes, se ha sugerido que la tendencia hacia el aumento de la concentración de AcTg podría reflejar cambios en la masa de tejido tiroideo (248).

No obstante, en cumplimiento de las pautas existentes, las guías recomiendan ser cautelosos hasta que se disponga de pruebas más sólidas para seleccionar a aquellos pacientes en los que se debe medir la presencia de AcTg de forma permanente. Esta precaución implica medir AcTg concomitantemente con cualquier evaluación de Tg. Esto también se sugiere en las pautas de la ATA de 2009 en la *recomendación 43* (61) (288).

Cuando se utiliza la medición longitudinal de los niveles séricos de AcTg como **marcador tumoral sustitutivo**, se deberían considerar los efectos de cualquier fármaco modulador del sistema inmunológico. Muchos fármacos, de los cuales los interferones son un buen ejemplo, estimulan o inhiben el sistema inmunológico y, por lo tanto, pueden conducir temporalmente a niveles séricos de AcTg falsamente elevados o disminuidos, o incluso pueden inducir AcTg (328). Como no existe evidencia clara en la literatura con respecto a la duración de los efectos de tales fármacos moduladores, proponemos esperar un intervalo de al menos 6 meses después de suspender el medicamento antes de reanudar la monitorización longitudinal de los niveles de AcTg. Se debe abordar un período de espera similar después de cada ciclo de tratamiento con I^{131} , porque el daño inducido por la radiación a los tirocitos puede causar un brote temporal y transitorio del proceso autoinmune, subyacente a la presencia de AcTg (278) (329,330). También en este caso, parece apropiado un período de espera mínimo de 6 meses antes de considerar un aumento de AcTg como indicativo de enfermedad potencialmente progresiva. Sin embargo, si los niveles de AcTg disminuyen en los meses posteriores a la terapia con I^{131} , se cree que, no obstante, esto puede interpretarse como un signo de remisión de la enfermedad (288).

1.9.1.3.3. Utilidad potencial de los AcTg como marcador tumoral subrogado

Se sugiere enfermedad recurrente o progresiva en los pacientes inicialmente positivos para los AcTg, que posteriormente se

negativizan, pero que nuevamente vuelven a elevarse. La caída de los niveles de los AcTg puede indicar el éxito del tratamiento (316) (331). Generalmente, los AcTg desaparecen en pacientes sin evidencia de enfermedad persistente durante un tiempo medio de 3 años, tras TT y ablación de los restos con RAI (153).

Así pues, la cuantificación seriada de los AcTg en suero, utilizando siempre la misma metodología, puede servir como un marcador subrogado impreciso de persistencia de tejido tiroideo normal residual, TH o tumor (153).

En varios estudios se ha demostrado un riesgo de recidiva o enfermedad persistente cuando aparecen *de novo* AcTg o se observa una elevación de los títulos de éstos (153).

Desde una perspectiva clínica, los niveles de AcTg que van disminuyendo a lo largo del tiempo se consideran un signo de buen pronóstico, mientras que la elevación progresiva de los Ac en ausencia de una lesión aguda en la tiroides (*liberación de Ag por la cirugía o el tratamiento con RAI*), aumenta significativamente el riesgo de que al paciente se le diagnostique posteriormente CT persistente o recidivante (153).

La determinación de los AcTg no consiste simplemente en un análisis cualitativo (*positivo o negativo*) para validar que una determinación de la Tg-IMA (2^aG) no se ve afectada por una interferencia de AcTg, sino que constituye un indicador de Ag de Tg percibido por el sistema inmunitario (301). Cuando se informa el resultado cualitativamente, los parámetros de la prueba de AcTg, como la S, la E y el valor de corte utilizado para definir un resultado de AcTg "*positivo*", son de suma importancia. Por otra

parte, cuando se informa cuantitativamente como marcador tumoral sustitutivo, un requisito adicional es que la precisión entre análisis (% CV) de la prueba de AcTg sea inferior al 10% en los intervalos de pacientes con CDT después del primer año de postoperatorio (316).

En resumen, las concentraciones de AcTg responden a cambios en la masa de tejido tiroideo secretor de Tg y, por consiguiente, monitorizar los cambios en la concentración de AcTg tiene más valor clínico en calidad de marcador tumoral sustitutivo de CDT que medir los niveles de AcTg de forma cualitativa (“positivo” o “negativo”) y, de este modo validar que una determinación de Tg no se ha visto interferida por la presencia de AcTg (316).

Los pacientes libres de enfermedad que presentan concentraciones elevadas de AcTg, muestran habitualmente una disminución lenta y progresiva de los AcTg a lo largo de los años, pero pueden no llegar a alcanzar una negatividad plena, debido posiblemente a la larga persistencia de la memoria de las células plasmáticas (301).

En un estudio de *Chiovato et al* (332) realizado sobre la evolución de los AcTg tras el tratamiento del CDT, se observó una correlación significativa entre los niveles de AcTg y la desaparición del tejido tiroideo. Por consiguiente, se puede sugerir que los AcTg se pueden utilizar como marcador tumoral sustitutivo, de modo que los pacientes en los que disminuyen los niveles de AcTg, probablemente tengan un riesgo mucho más bajo de recurrencia o persistencia de la enfermedad, que aquéllos que muestran niveles séricos de AcTg estables o en

aumento. En los últimos años ha surgido nuevos estudios que apoyan este postulado.

1.9.1.3.4. Importancia pronóstica de los AcTg en el CDT

Aproximadamente, en el 40% de los pacientes estudiados a las 4 – 8 semanas después de someterse a una tiroidectomía, antes de recibir cualquier tratamiento con RAI, se puede observar un incremento transitorio o una aparición *de novo* de AcTg. Este aumento no parece estar relacionado con la concentración preoperatoria de Tg o AcTg o el riesgo de recurrencia y, es probable que se corresponda con la respuesta inmune a una liberación aguda de una gran cantidad de Ag de Tg debido al propio trauma generado por la cirugía. A partir de este hecho, se demuestra que la magnitud del cambio en las concentraciones de AcTg tiene importancia pronóstica (316).

Aquellos pacientes cuyas concentraciones de AcTg caen a menos del 50% de su valor inicial en el primer año del postoperatorio, presentan un riesgo bajo (< 3%) de que se detecte una recurrencia durante los siguientes 5 años de seguimiento, en comparación con aquellos que muestran una disminución menor del 50% de los niveles de AcTg o un aumento de AcTg durante el primer año tras la cirugía (316).

La importancia pronóstica favorable de una disminución postquirúrgica de los niveles de AcTg superior a un 50%, se observa a pesar de que los AcTg se tornan indetectables únicamente en una minoría (~30%) de los casos, dentro de ese primer año (316) (*véase Ilustración 28*).

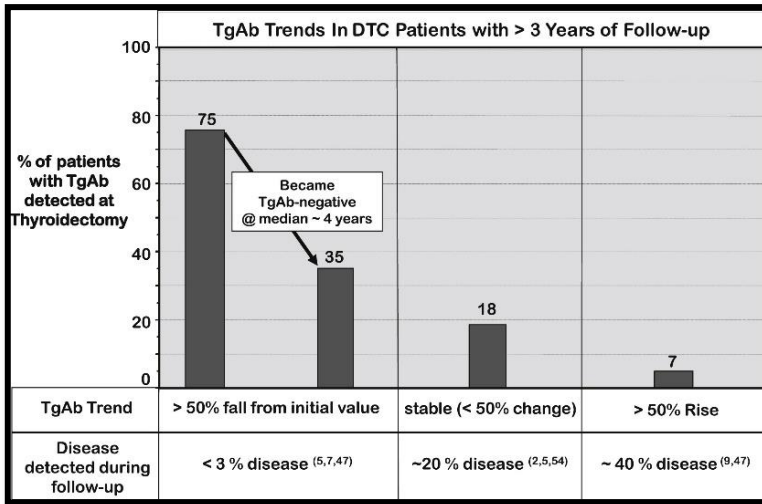


Ilustración 28. Tendencias en las concentraciones de AcTg vs. el riesgo de que se detecte una enfermedad persistente o recurrente durante el seguimiento de los pacientes con CDT con AcTg detectables en el momento del tratamiento inicial. Fuente: Ilustración extraída de referencia (316).

- Una **tendencia descendente de los niveles de AcTg** (hasta < 50% del valor inicial). Durante el seguimiento a largo plazo, aproximadamente el 75% de los pacientes con AcTg positivos, muestran una tendencia descendente de dichos niveles en respuesta al tratamiento (tiroidectomía ± RAI), presentando un riesgo menor de enfermedad P/R (< 3%) y, generalmente no se detectan restos remanentes mediante imágenes anatómicas, pese a que sólo la mitad de estos casos logran alcanzar un estado de AcTg negativo. La presencia de tejido tiroideo secretor de Tg es necesaria para mantener la producción continua de AcTg. Sin embargo, cuando los AcTg persisten en niveles bajos durante largos períodos de tiempo, a menudo es difícil determinar si la fuente continua de Ag de Tg es una

pequeña cantidad de tejido remanente normal o un microfoco de tumor. Incluido el tratamiento con RAI puede no erradicar por completo todo el remanente y lleva años lograr su máximo efecto. Los estudios sugieren que la probabilidad de lograr un estado de AcTg negativo en respuesta al tratamiento está inversamente relacionada con la concentración inicial de AcTg, por lo que es menos probable que los AcTg se tornen indetectables en pacientes con una alta concentración de AcTg en el momento de la cirugía inicial (316).

- Un **AcTg estable** (menos de un 50% de cambio desde el valor inicial). En aproximadamente un 20% de los pacientes, los niveles de AcTg disminuyen en el año posterior a la tiroidectomía, pero en un grado menor, para estabilizarse posteriormente y persiste sin evidencia de restos en la imagen anatómica. La persistencia de los AcTg podría reflejar una secreción continua de Ag de Tg por parte de pequeñas cantidades de tejido remanente (microfocos de tumor no detectados mediante imagen anatómica) o reflejar células plasmáticas productoras de Ac de larga duración. Los pacientes con concentraciones de AcTg estables, pero significativamente elevadas, presentan un mayor riesgo de recurrencia (~20%) y requieren un seguimiento más estrecho que los pacientes en lo que los niveles de AcTg disminuyen progresivamente con el tiempo (años) (316).

- Una **tendencia ascendente de AcTg** (un aumento sostenido > 50% en cualquier instante). Numerosos estudios documentan que una tendencia ascendente de AcTg o una aparición *de novo* de AcTg se observa comúnmente en los primeros meses después de la terapia con RAI o la biopsia por PAAF en respuesta al Ag de Tg liberado por las células lesionadas. Estas respuestas tienden a ser transitorias (de 1 a 8 meses) y deben diferenciarse de un incremento sostenido y progresivo de AcTg o aparición sostenida *de novo* de AcTg, que puede ser un indicador precoz de recurrencia (316).

1.9.1.4. Determinación de Tg en aspirado de ganglios linfáticos

Generalmente, los CDT se comportan de manera indolente (*baja morbilidad y mortalidad*), aunque en una minoría de casos se puede manifestar metástasis cervical al diagnóstico o recurrencia durante el seguimiento evolutivo (333). La enfermedad ganglionar recidivante o persistente puede originar invasión local y generar, por otro lado, ansiedad en el paciente y en el médico (153).

Según viene recogido en la guía de la ATA 2015, la confirmación de malignidad en los ganglios linfáticos con aspecto ecográfico sospechoso se consigue mediante la PAAF con control ecográfico para estudio citológico y/o determinación de Tg en el lavado de la aguja, en pacientes seleccionados (*recomendación*

débil, evidencia de baja calidad) (153). Con la finalidad de mejorar el rendimiento de la PAAF, varios autores proponen la PAAF-Tg y, especialmente, en aquellos casos en los que se objetivan ganglios linfáticos de pequeño tamaño, parcialmente quísticos (333).

La determinación de Tg en el aspirado puede ser útil, principalmente en (153):

1. Aquellos casos en que los ganglios linfáticos son quísticos.
2. La valoración citológica del ganglio no es adecuada.
3. Las evaluaciones citológica y ecográfica son divergentes (*por ejemplo, citología normal de un ganglio linfático grande con microcalcificaciones*).

Por otra parte, varios autores sugieren que la PAAF-Tg podría sustituir a la citología convencional, lo cual simplificaría el manejo clínico de los pacientes con CDT. No obstante, debido a la gran diferencia entre los estudios clínicos desarrollados, los datos resultan escasos. Por consiguiente, no ha sido posible estandarizar ni los procedimientos ni el método de ensayo para PAAF-Tg (333) y esto conlleva, que este instrumento diagnóstico adicional a veces sea difícil de interpretar (153).

El mayor estudio retrospectivo publicado identificó que el valor de corte óptimo de la Tg para distinguir los ganglios linfáticos malignos de los benignos es de 1 µg/L, con una S del 95% (243).

Una concentración de Tg < 1 ng/ml es tranquilizadora y la probabilidad de enfermedad N₁ aumenta con niveles de Tg elevados (153).

Una concentración de Tg en el aspirado entre 1 y 10 ng/ml se considera moderadamente sospechosa de malignidad y, en estos pacientes se deberían comparar los niveles de Tg en el aspirado y en el suero (153).

En casos de metástasis en los ganglios linfáticos, la concentración de Tg en el aspirado a menudo está elevada (> 10 ng/ml) y las concentraciones por encima de este nivel son altamente sospechosas (153).

Los lavados de Tg-PAAF, deben utilizarse como prueba complementaria a la citología, de modo que los casos con citología negativa, no diagnóstica o indeterminada, se complementarían con la medición de Tg en el lavado de PAAF, mientras que el caso de citología positiva no precisa mediciones de Tg en ganglio (243).

Estudios clínicos futuros dirigidos a evaluar la concentración de AcTg en lavado de PAAF o midiendo la Tg en el lavado de PAAF mediante métodos que no se vean artefactados por AcTg, ayudarían a dilucidar si los AcTg podrían detectarse en lavados de PAAF de pacientes con niveles séricos de AcTg positivos y determinar con mayor profundidad las consecuencias clínicas de la positividad de AcTg en los lavados (243).

1.9.2. A nivel estructural

1.9.2.1. Ecografía Cervical

El estudio con ecografía cervical con sonda de alta frecuencia (≥ 10 MHz) es muy sensible para detectar metástasis en pacientes intervenidos de CDT (150).

Las guías internacionales recomiendan realizar una primera exploración ecográfica cervical a los 6-12 meses de la cirugía, que debe incluir (150):

- Lecho tiroideo
- Compartimento central y lateral de los dos lados del cuello.

Frecuentemente, la ecografía no distingue entre recidivas en el lecho tiroideo y nódulos benignos (153).

En ocasiones, las metástasis cervicales pueden detectarse mediante ecografía de cuello incluso cuando los niveles de Tg sérica estimulados por TSH permanecen indetectables (61) (150).

La interpretación de la ecografía de cuello debería tener en cuenta el resto de datos clínicos y biológicos.

A. Durante el seguimiento inicial

Es especialmente útil durante los primeros meses del seguimiento en pacientes de bajo riesgo de la ATA, que no han recibido ablación. Es entonces cuando los resultados de la Tg sérica resultan más difíciles de interpretar (240).

Una ecografía negativa durante los primeros meses indica una probabilidad cercana al 100% de resultado favorable a largo plazo (240).

Para incrementar el rendimiento diagnóstico de la ecografía, las lesiones sospechosas deben ser biopsiadas para examen citológico y para análisis de Tg en el líquido del lavado de aguja (240) (*ver apartado 1.9.1.4*).

Cuando se encuentra alguna alteración durante el primer año tras la cirugía en pacientes sin ningún otro hallazgo sospechoso, incluyendo niveles séricos bajos de Tg en tratamiento con hormonas tiroideas, el seguimiento puede realizarse con ecografía de cuello (240).

B. Durante el seguimiento a largo plazo

Según las últimas guías de la ATA (153), se recomienda que:

- a. Tras la cirugía, se debería realizar una ecografía cervical para evaluar el lecho tiroideo y los compartimentos ganglionares cervicales central y lateral a los 6-12 meses y a continuación, periódicamente según el riesgo del paciente de enfermedad recurrente y nivel de Tg. (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*).
- b. Si un resultado positivo pudiera cambiar el manejo, los ganglios linfáticos sospechosos ecográficamente mayores de 5-8 mm en el diámetro más pequeño, según la guía de la ATA del 2009 y mayores de 8-10 mm en el diámetro más pequeño, según la guía de la ATA del 2015; deben ser biopsiados para estudio citológico con medición de Tg en el

líquido de lavado de la aguja. (*Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad*).

- c. Los ganglios linfáticos sospechosos menores de 5 a 8 mm de diámetro mayor, según la guía de la ATA del 2009 y menores de 8-10 mm en su diámetro más pequeño, según la guía de la ATA del 2015; pueden seguirse sin biopsia y se debe considerar realizar la PAAF o intervención si se produce crecimiento o si el ganglio amenaza estructuras vitales. (*Recomendación débil, evidencia de baja calidad*).

Además, la guía de la ATA 2015 (153) añade una cuarta recomendación:

- d. Los pacientes de bajo riesgo a los que se ha realizado tratamiento ablativo, que tienen ecografía cervical negativa y niveles bajos de Tg (<0.2 ng/ml) con un ensayo sensible, en tratamiento con hormonas tiroideas o tras estímulo con TSH (Tg <1 ng/ml), que pueden seguir principalmente con examen clínico y mediciones de Tg en THS. (*Recomendación débil, evidencia de baja calidad*).

1.9.2.2. PAAF durante el seguimiento

Se realiza PAAF para citología y medición de Tg en el aspirado en los ganglios linfáticos (*ver apartado 1.9.1.4*) sospechosos mayores de 8-10 mm en su diámetro más pequeño. La guía ecográfica puede mejorar los resultados de la PAAF, en particular en los ganglios linfáticos pequeños localizados profundamente en el cuello. Sin embargo, la citología con PAAF

en el CT falla en una proporción significativa (hasta el 20%) de los pacientes (153).

La combinación de citología y medición de Tg en el líquido de lavado de la aguja de PAAF aumenta la S de la PAAF para diagnosticar metástasis cervicales y además, no hay problemas de interferencia con los AcTg (150) (153).

Hasta la mitad de las biopsias con PAAF realizadas por hallazgos ecográficos sospechosos son benignas, lo que demuestra que es necesario mejorar la selección de los pacientes para realizar la PAAF. Los ganglios pequeños no sospechosos (< 8-10 mm en su diámetro menor) pueden monitorizarse con ecografía de cuello (153).

1.9.2.3. Otras pruebas de imagen durante el seguimiento

En general, el resto de pruebas de imagen están indicadas en pacientes con niveles de Tg elevadas (o con AcTg en aumento), sin hallazgos ecográficos que los expliquen (242).

1.9.2.3.1. Rastreo Corporal Total (RCT) diagnóstico con RAI

La gammagrafía corporal total con I^{123} o I^{131} puede realizarse tras la administración de una dosis diagnóstica (generalmente 2-5 mCi) o una dosis terapéutica (30-150 mCi) de RAI. Incluye imágenes en un plano o imágenes utilizando la gammacámara de cabeza dual con SPECT o imágenes puntuales de cuello, mediastino y cualquier foco de captación anormal (153).

Después del primer RCT diagnóstico tras la ablación de los restos o tratamiento adyuvante con RAI, los pacientes de bajo riesgo y de riesgo intermedio (categorías de menor riesgo), con niveles indetectables de Tg en THS, con AcTg negativos y ecografía de cuello negativa (respuesta excelente al tratamiento) no requieren realización de más RCT diagnóstico o rutinario durante el seguimiento (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*) (153).

El RCT diagnóstico puede estar indicado en las siguientes situaciones clínicas:

1. Pacientes con captación anómala fuera del lecho tiroideo en el RCT postratamiento.
2. Pacientes con RCT postablación poco informativo debido a grandes restos tiroideos con mucha captación del I^{131} (>2%) de la dosis administrada en el momento del RCT, que pueden impedir la visualización de pequeña captación por los ganglios linfáticos del cuello.
3. Pacientes con AcTg con riesgo de mediciones de Tg falsamente negativas, incluso cuando la ecografía de cuello no nos demuestra ningún hallazgo sospechoso.

Es preferible utilizar I^{123} frente al I^{131} en estas raras indicaciones de RCT diagnóstico, porque produce menos radiación al cuerpo y proporciona imágenes de mejor calidad (153).

El RCT después del tratamiento es más fiable cuando la captación es inferior al 2% de la actividad administrada en los restos tiroideos pequeños después de una TT (247).

Según recomendaciones de la *ATA 2015* (153):

- a. El RCT diagnóstico, tras suspensión del tratamiento con hormonas tiroideas o tras rhTSH, realizado a los 6-12 meses tras el tratamiento adyuvante para la ablación de los restos con RAI, puede ser útil en el seguimiento de los pacientes con riesgo alto o intermedio (categorías de riesgo elevado) o enfermedad persistente (*ver apartado 1.9.3*) y, debería realizarse con I^{123} o con dosis bajas de I^{131} (153).

1.9.2.3.2. RCT con SPECT-TC

La disponibilidad de imágenes funcionales obtenidas mediante Tomografía Computarizada de Emisión Fotónica Única (SPECT) superpuestas a las imágenes anatómicas proporcionadas por la TC constituye una importante ventaja en el examen de los pacientes con CDT.

La SPECT-TC es útil para identificar lesiones sin avidéz por el yodo y para diferenciar la captación cervical en los restos tiroideos normales de la captación en metástasis ganglionares o la captación torácica en huesos (*costillas, esternón o vértebras*) de la captación en pulmones y pelvis y, la captación en el aparato urinario o digestivo de la captación en los huesos de la pelvis (247).

Según recomendaciones de la *ATA 2015*, es preferible el estudio con SPECT-TC con RAI sobre las imágenes convencionales en un plano en pacientes con captación, para localizar mejor anatómicamente la captación del RAI y distinguir entre posibles

tumores y captación inespecífica (*Recomendación débil, evidencia de calidad moderada*) (153).

1.9.2.3.3. Estudio con ¹⁸FDG-PET

Durante muchos años, la aplicación clínica principal de la exploración con ¹⁸FDG-PET en el CT ha sido localizar la enfermedad en pacientes con Tg-positivos (> 10 ng/ml) y con estudios de imagen con RAI negativos (61). Actualmente, esta utilidad se considera principalmente en los pacientes de alto riesgo con esas mismas condiciones (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*) (153).

El impacto de las imágenes de PET con ¹⁸FDG sobre la curación bioquímica, la supervivencia o la supervivencia libre de progresión en este entorno no está bien definido.

Los usos clínicos adicionales de la exploración con ¹⁸FDG-PET pueden incluir (153) (*Recomendación débil, evidencia de baja calidad*):

1. La estadificación inicial y el seguimiento de los pacientes de alto riesgo con CT poco diferenciados es poco probable que concentren el RAI para identificar los sitios de la enfermedad que pueden pasarse por alto con la exploración con RAI y las imágenes convencionales.
2. Estadificación inicial y seguimiento del CCH invasivo o metastásico.

3. Como un instrumento pronóstico para identificar qué pacientes con metástasis a distancia conocidas tienen mayor riesgo de mortalidad específica por enfermedad.
4. Como evaluación de la respuesta al tratamiento tras una terapia local o sistémica de enfermedad invasiva localmente o metastásica. La ^{18}F FDG-PET es más sensible en pacientes con un subtipo histológico agresivo, incluyendo CTPD, de células altas y de CH. Los factores que influyen en la S de la ^{18}F FDG-PET/TC incluyen la desdiferenciación del tumor, la gran carga tumoral y en menor grado, el estímulo de TSH (153).

La ^{18}F FDG-PET puede resultar más sensible para detectar pequeños ganglios linfáticos metastásicos en algunas localizaciones como las regiones retrofaríngea y retroclavicular (153) (334).

1.9.2.3.4. Estudio de TC y RMN

Según recomendaciones de la ATA, en general se debe considerar realizar un estudio con TC del cuello y el tórax en pacientes con niveles de Tg altos o que se van elevando progresivamente o con AcTg y sin evidencia de enfermedad en la ecografía de cuello o en el estudio con RAI (si se ha realizado) (153).

De manera específica debería considerarse la realización de estudios de imagen del cuello y la parte superior del tórax (TC, RMN) con contraste intravenoso (153) (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*):

1. En situaciones de enfermedad ganglionar recurrente grande y ampliamente distribuida, ya que en estos casos la ecografía puede no identificar completamente la enfermedad.
2. En la evaluación de posible enfermedad recurrente invasiva, en la que es necesaria una evaluación completa de la posible invasión del tracto aéreo-digestivo.
3. Cuando se considera que la ecografía de cuello no ha visualizado adecuadamente la posible enfermedad en los ganglios del cuello (*Tg elevada, ecografía de cuello negativa*).

Además, debería considerarse la realización de una TC de tórax sin contraste intravenoso (*imágenes del parénquima pulmonar*) o con contraste intravenoso (*para incluir el mediastino*) en pacientes con CDT de alto riesgo con niveles elevados de Tg sérica (*generalmente > 10 ng/ml*) o con AcTg que se van elevando progresivamente, con o sin estudio negativo con RAI (*Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*) (153).

Y por último, debería considerarse realizar estudios de imagen de otros órganos, incluyendo RMN cerebral, RMN ósea y/o TC o RMN del abdomen en pacientes con CDT de alto riesgo con Tg elevada (*generalmente > 10ng/ml*) y estudios de imagen de cuello y tórax negativos, que tienen síntomas relacionados con estos órganos o que se están preparando para tratamiento ablativo con RAI, tras estímulo de TSH (*suspensión de hormonas tiroideas o rhTSH*) y pueden tener un riesgo de

complicaciones por hinchazón del tumor (*Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad*) (153).

1.9.3. Estratificación dinámica del riesgo de recidiva

Tal y como se ha expuesto en el apartado 1.8.2 de este capítulo, la estratificación inicial del riesgo de recidiva nos proporciona información pronóstica importante para establecer recomendaciones de manejo individualizadas. No obstante, los clínicos empezaron a plantearse la necesidad de ajustar las estimaciones de riesgo a lo largo del seguimiento en función de la respuesta inicial al tratamiento y el comportamiento biológico de la enfermedad (335).

En 2010, *Tuttle et al.* (336) del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y modificados por *Vaisman et al* (337), propusieron el concepto de **EDR**, con una nomenclatura y definiciones específicas, que sirvieran para modificar las estimaciones iniciales de riesgo en función de los datos clínicos obtenidos durante el seguimiento, siendo la estadificación durante los dos primeros años especialmente influyente sobre el pronóstico (335). Como se concibió originalmente, estos datos clínicos describían la mejor respuesta al tratamiento inicial durante los primeros 2 años de seguimiento, pero actualmente están siendo utilizados para describir la situación clínica en cualquier momento durante el seguimiento (153).

Todos los hallazgos clínicos, bioquímicos, de imagen (*estructurales y funcionales*) y los hallazgos citopatológicos obtenidos durante el seguimiento deberían utilizarse para

redefinir la situación clínica del paciente y reevaluar su respuesta individual al tratamiento (153).

La aplicación clínica adecuada de este tipo de sistemas es muy dependiente de la alta calidad de las determinaciones bioquímicas y de buenas técnicas de imagen funcionales y estructurales con interpretación adecuada. Por consiguiente, su aplicabilidad puede estar limitada en situaciones en las que estas técnicas no están disponibles o no son posibles (153).

Las cuatro categorías de respuesta al tratamiento definidas y validadas inicialmente por *Tuttle et al.* (335,336) son:

- **Respuesta Excelente:** ausencia de evidencias clínicas, bioquímicas o estructurales de enfermedad. Una respuesta excelente al tratamiento debería conducir a una disminución en la intensidad y frecuencia de seguimiento y en el grado de supresión de la TSH (153).

Sin embargo, debemos ser más prudentes con los pacientes de alto riesgo que alcanzan una respuesta excelente al tratamiento, dado que el riesgo de recurrencia en estos pacientes es mayor (5%-15%). La supresión recomendada de la TSH es de 0,1-0,5 mUI/L y deben continuar realizándose de forma apropiada técnicas de imagen (*TC* o *RMN*) durante al menos 3-5 años después de haber logrado una respuesta excelente. Es importante tener en cuenta que algunos de estos pacientes de alto riesgo pueden ser clasificados de forma inadecuada como respuesta excelente al tratamiento, porque son productores pobres de Tg (CTPD)

o tienen metástasis que no son evidentes en la imagen inicial. Por todo ello, las categorías de respuesta al tratamiento deben interpretarse teniendo siempre en cuenta la estimación inicial de riesgo (241).

- **Respuesta Bioquímica Incompleta:** niveles anómalos de Tg o niveles de AcTg que se van elevando, en ausencia de enfermedad localizable. Si se asocia a valores estables de la Tg sérica o que van en disminución, una respuesta bioquímica incompleta debería derivar en una observación continuada, con supresión de la TSH en la mayoría de los pacientes. Los valores de Tg o de AcTg que se van elevando deberían indicar la realización de pruebas de imagen adicionales y de posibles terapias adicionales (153).
- **Respuesta Estructural Incompleta:** metástasis persistentes o nuevamente identificadas, locorregionales o a distancia. Una respuesta estructural incompleta debe llevar a realizar tratamientos adicionales o continuar con una observación estrecha, dependiendo de múltiples factores clínico-patológicos, incluyendo el tamaño, la localización, la tasa de crecimiento, la avidéz por el RAI, la avidéz por la ^{18}F FDG y la patología específica de las lesiones estructurales (153).
- **Respuesta Indeterminada:** cambios estructurales o bioquímicos no específicos. Que no pueden clasificarse con certeza de benignos o malignos. Aquí se incluyen pacientes con niveles de AcTg estables o que van disminuyendo, sin evidencia definitiva de enfermedad estructural (153).

Una respuesta indeterminada debería conducir a continuar con la observación, con adecuadas pruebas de imagen seriadas de las lesiones no específicas y monitorización de la Tg sérica. Los hallazgos no específicos que se convierten en sospechosos a lo largo del tiempo o los niveles de Tg o de AcTg que se van elevando, pueden evaluarse con pruebas de imagen adicionales o biopsia (153).

En este caso, si los hallazgos inespecíficos no representan una enfermedad persistente, se puede reclasificar al paciente como respuesta excelente. Por el contrario, si los hallazgos representan enfermedad persistente se reclasificarán como respuesta incompleta, ya sea bioquímica o estructural (241).

Durante el seguimiento, se debe valorar repetir la Tg estimulada en pacientes con respuesta bioquímica incompleta, estructural incompleta o indeterminada tras haber recibido tratamiento adicional o en sujetos con disminución espontánea de la Tg bajo supresión, con el objetivo de reevaluar el grado de respuesta. No se recomienda repetir Tg estimulada en pacientes de bajo riesgo e intermedio con respuesta excelente al tratamiento.

En los pacientes de bajo riesgo a los que únicamente se les ha realizado lobectomía sin ablación con RAI, el seguimiento se realizará con la medición de hormonas tiroideas, Tg y ecografía de cuello de manera periódica (*valorando la tendencia de la Tg en el tiempo*) (241).

Tabla 23. Seguimiento a largo plazo (>2 años), según la respuesta a la terapia (EDR)

Pacientes con Respuesta Excelente

- Revisión cada 12 meses.
- Ecografía de cuello rutinaria no recomendada (*valorar realizar cada 3 a 5 años o menos*).
- Objetivo de TSH: 0,5-2 mU/L

Pacientes con Respuesta Bioquímica Incompleta

Tg estable o en descenso:

- Revisión cada 6-12 meses
- Ecografía de cuello anual durante varios años.
- Objetivo de TSH: 0,1-0,5 mU/L (*teniendo en cuenta la clasificación de riesgo inicial de la ATA, el nivel de Tg, la tendencia de la Tg en el tiempo y riesgo de supresión de la TSH*).

Tg en aumento:

- Individualizar visitas y técnicas de imagen.
- Realizar estudios diagnósticos adicionales o tratamiento adicional en función de sus niveles y tiempo de duplicación.

Pacientes con Respuesta Estructural Incompleta

- Las opciones pueden variar desde observación cercana hasta intervención quirúrgica, RT o terapia sistémica, dependiendo de la progresión de la enfermedad, su ubicación, la avidéz por el RAI y la respuesta a terapias anteriores.
- Supresión de TSH recomendada < 0,1 mU/L

Pacientes con Respuesta Indeterminada

- Vigilancia cada 6-12 meses con Tg y AcTg.
- Supresión de TSH 0,5-2 mU/L (especialmente aquellos con bajo riesgo de recurrencia).
- La prueba de imagen se realizará a intervalos de 1-2 años, dependiendo de los hallazgos y probabilidad de que estas áreas representen enfermedad persistente.

Fuente: Tabla adaptada de referencia (241).

Tabla 24. Estratificación Dinámica de Riesgo según la respuesta al tratamiento en pacientes con CDT tratados con tiroidectomía y ablación con RAI.

	Tg con L-T ₄ (ng/ml)	Tg estimulada (ng/ml)	AcTg	Ecografía Cuello	Funcional ^c	Riesgo (5-10 años)
Respuesta Excelente	< 0,2 ^a	< 1 ^a	Negativos	Negativa	Negativa	Recidiva < 5% Mortalidad < 1%
Respuesta Bioquímica Incompleta	≥ 1 ^a	≥ 10 ^a	En aumento	Negativa	Negativa	Enf. estructural 20% Curación espontánea 30% Precisan otros ttes para curación 20% Mortalidad < 1%
Respuesta Estructural Incompleta^b	-	-	-	Positiva	Positiva	Recidiva/Persistencia: 50%-85% Mortalidad < 1%
Respuesta Indeterminada	< 1	1-10	Estables o en descenso	Inespecífico	Inespecífico	Enf. estructural 15%-20% Resto: estable o curación Mortalidad < 1%

^a En ausencia de AcTg
^b Con cualquier nivel de Tg y con o sin AcTg.
^c Se refiere a nivel de captación en el lecho tiroideo en el rastreo con RAI.

Fuente: Tabla extraída de referencia (242) y adaptada de referencia (153), página. 65.

PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

2.1.- Propuesta de investigación

A lo largo de las últimas décadas han sido numerosos los artículos científicos sobre CT y en particular, sobre el denominado CDT. Cada uno de ellos ha contribuido ampliamente al conocimiento de esta enfermedad, que lejos de ser definitivo, continúa siendo objeto de estudio.

El CT es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores diferenciados, como el CP o el CF, a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando el proceso se identifica en las primeras fases de la enfermedad.

En los últimos años ha cambiado significativamente la estrategia terapéutica y de seguimiento de los pacientes con diagnóstico de CDT. Se han producido cambios importantes, incluso durante los años que ha abarcado el trabajo de investigación y el desarrollo de la presente tesis doctoral, tanto en la clasificación histológica de los tumores y su estadificación según el sistema TNM, como en los criterios de estratificación del riesgo de recidiva; así como en la planificación e intensidad del tratamiento quirúrgico y en los criterios de seguimiento postoperatorio.

La Tg sérica es el marcador bioquímico utilizado para identificar a los pacientes con CDT con enfermedad persistente o recurrente. La medición de los niveles de Tg en suero resulta de utilidad sobre todo para el seguimiento de CDT. Constituye una herramienta esencial, complementaria a la clínica, en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de CDT y que han sido tratados mediante TT seguida de ablación con RAI.

La introducción de la Tg circulante como marcador tumoral, especialmente sensible en el seguimiento de estos tumores, ha condicionado cambios en los criterios de remisión de éstos y en la utilidad del rastreo diagnóstico en su control evolutivo. Sin embargo, aún en la actualidad, existen problemas metodológicos que hacen de la medida de esta magnitud uno de los mayores desafíos para el laboratorio clínico a la hora de usarla para la detección de pacientes con residuo o recidiva tumoral de CDT.

Un factor limitante del uso de las medidas de Tg sérica es la presencia de AcTg encontrados en algunos pacientes. Aproximadamente, entre un 25% a un 30% de casos con CDT, presentan AcTg séricos. La presencia en suero de estos AcTg, puede interferir la medición de los niveles de Tg, subestimando (falsos negativos) su valor real, independientemente de la técnica empleada para su determinación.

Las concentraciones de AcTg que puedan encontrarse en un paciente con CDT antes de someterse a la ablación tiroidea no tienen ningún significado diagnóstico o pronóstico, pues no se relacionan con el estadio tumoral ni con la evolución clínica. Sin embargo, el hallazgo de AcTg en el suero de pacientes tiroidectomizados e irradiados indicaría la presencia de tejido tiroideo, por lo que su determinación seriada podría usarse, por si misma, como indicador pronóstico de la respuesta al tratamiento.

El progresivo descenso de los niveles de AcTg hasta alcanzar su negativización podría ser indicativo de ausencia de

enfermedad, mientras que los niveles detectables de AcTg durante un período prolongado de tiempo (superior a 3 o 4 años), podría indicar persistencia o recurrencia de la enfermedad.

Así, el objeto de esta tesis doctoral se centra en evaluar la evolución clínico-bioquímica de una serie de pacientes diagnosticados de CDT; de manera que nos cuestionamos cuál es la utilidad clínico-diagnóstica de los AcTg en el seguimiento de estos casos, analizando los patrones de comportamiento de los AcTg que se presentan y qué implicaciones pronósticas conlleva su positividad en dichos pacientes.

2.2.- Hipótesis

La confiabilidad de la determinación de los niveles de Tg sérica en pacientes con diagnóstico de CDT que han sido sometidos a TT es nula cuando coexisten AcTg detectables.

Así pues, en el presente proyecto de investigación se cuestiona si los casos que presentan AcTg positivos con Tg negativa tienen una peor evolución (respuesta bioquímica y/o estructural incompleta).

Hipótesis Nula (H_0)

Los pacientes con diagnóstico de CDT que presentan niveles séricos de AcTg positivos con niveles de Tg negativa tras TT, no presentan peor curso evolutivo (*respuesta bioquímica y/o estructural incompleta*) según la estratificación del riesgo de recurrencia (*bajo, medio o alto*).

Hipótesis Alternativa (H₁)

Los pacientes con diagnóstico de CDT que presentan niveles séricos de AcTg positivos con niveles de Tg negativa tras TT, presentan peor curso evolutivo (*respuesta bioquímica y/o estructural incompleta*) según la estratificación del riesgo de recurrencia (*bajo, medio o alto*).

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.- Objetivo principal

Analizar la utilidad clínico-diagnóstica de los AcTg en el seguimiento de nuestra serie de pacientes diagnosticados de CDT y su utilidad como marcador subrogado de persistencia o recidiva tumoral.

3.2.- Objetivos específicos

1. Especificar las características sociodemográficas y clínicas de nuestra serie poblacional de pacientes con diagnóstico de CDT.
2. Determinar la prevalencia de AcTg positivos en nuestra serie poblacional de pacientes con diagnóstico de CDT.
3. Definir el significado pronóstico de la detección de AcTg y Tg en el momento del diagnóstico tras la intervención quirúrgica y evolutivamente.
4. Identificar la utilidad clínica de la medición de los niveles de AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva en el seguimiento de nuestra serie poblacional de pacientes con diagnóstico de CDT.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente capítulo de la tesis abordaremos los principales aspectos en relación a la metodología de nuestro proyecto de investigación.

El desarrollo del proceso de investigación del estudio se desarrolló mediante el siguiente plan de trabajo:

1. Búsqueda y revisión de la bibliografía existente sobre el tema de investigación.
2. Revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en nuestra serie poblacional a estudio.
3. Registro de variables de interés en nuestra base de datos.
4. Análisis de los resultados derivados del estudio.
5. Estudio estadístico descriptivo e inferencial de los resultados obtenidos.

4.1.- Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio transversal retrospectivo no aleatorizado de 225 pacientes, diagnosticados de CDT y en seguimiento evolutivo tras 1ª cirugía por parte del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV), entre el 22 de octubre de 1990 al 12 de septiembre de 2019.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados de entre la población adscrita al CHGUV, pertenecientes al Departamento de Salud número 9 de la Comunidad Valenciana.

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología y Nutrición (SEyN) del CHGUV.

4.2.- Material

4.2.1.- Población a estudio

La serie de casos, objeto del estudio, son hombres y mujeres diagnosticados de CDT por el Servicio de Anatomía Patológica y en seguimiento evolutivo por el SEyN del CHGUV, tras haber sido sometidos a tiroidectomía.

4.2.2.- Criterios de Inclusión

- A. Diagnóstico de CDT en alguna de sus variantes histológicas.
- Carcinoma Papilar de Tiroides
 - Carcinoma Folicular de Tiroides
 - Carcinoma de Células de Hürthle (Oncocíticas)
- B. Tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total.
- C. Derivados tras cirugía al SEyN del CHGUV para su seguimiento evolutivo, tanto clínico como analítico.

4.2.3.- Criterios de Exclusión

- A. Pacientes con diagnóstico anatomopatológico tras tiroidectomía de CMT y CAT, en seguimiento por el SEyN del CHGUV.

- B. Pacientes con diagnóstico de CDT en seguimiento evolutivo en hospitales comarcales, que tienen el CHGUV como hospital de referencia para la remisión de muestras de suero al Servicio de Análisis Clínicos y que solicitaron la determinación de Tg, AcTg y/o Tg en ganglio, aunque hubieran sido sometidos a tiroidectomía en el Servicio de Cirugía General del CHGUV.

4.2.4.- Búsqueda Bibliográfica

Con el objetivo de progresar en el aprendizaje y reciclar nuestros conocimientos sobre el CDT, este proyecto ha sido documentado mediante un proceso exhaustivo de revisión de la bibliografía especializada existente, tanto para introducir los antecedentes ya descritos sobre el tema a tratar, como para justificar el presente estudio sobre fundamentos científicos.

- **DISEÑO DE BÚSQUEDA:**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica enfocada al CDT, partiendo de los cuatro tipos de fuentes potenciales de información bibliográfica técnica existentes (*libros, revistas científicas, bibliografía gris y páginas de internet*).

- **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:**

Las palabras clave seleccionadas para la búsqueda fueron principalmente: *thyroid cancer, differentiated thyroid cancer, thyroglobulin y thyroglobulin antibody*.

La búsqueda se llevó a cabo tanto en castellano como en inglés.

Mediante MeSH DATABASE se seleccionaron los siguientes criterios de búsqueda con sus operadores booleanos correspondientes:

[All MeSH Categories](#)

→[Diseases Category](#)

→[Endocrine System Diseases](#)

→[Thyroid Diseases](#)

→**Thyroid Neoplasms**

→[Thyroid Cancer, Papillary](#)

→[Thyroid Nodule](#)

MeSH: (*"Thyroid Neoplasms"[Mesh]*) AND (*"Thyroid Neoplasms/analysis"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/anatomy and histology"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/chemistry"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/cytology"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/immunology"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/pathology"[Mesh]* OR *"Thyroid Neoplasms/surgery"[Mesh]*), obteniendo 29.475 resultados.

Por consiguiente, se procedió limitar la búsqueda acotando mejor las palabras clave y la ecuación de búsqueda a través de PubMed:

Tabla 25. Ecuaciones de búsqueda utilizadas para la investigación

Ecuación de búsqueda	Resultados
<i>Differentiated AND thyroid AND cancer</i>	11.205
<i>Differentiated AND thyroid AND cancer NOT medullary NOT anaplastic</i>	9.128
<i>Differentiated thyroid cancer AND thyroglobulin</i>	2.218
<i>Differentiated thyroid cancer AND thyroglobulin antibody</i>	491

Fuente: Tabla de elaboración propia.

Se limitó por año de publicación. En cada curso académico fuimos actualizando la búsqueda bibliográfica, de modo que abarcamos desde el 2010 al 2017 rescatando algún artículo puntual de los años: 1998, 2002, 2004, 2005, 2006 y 2008, por considerarlos interesantes para conocer los antecedentes respecto a nuestro tema de investigación.

Al prorrogarse el desarrollo de nuestro estudio en el tiempo, también se procedió a actualizar la búsqueda bibliográfica hasta el año 2020, incluyendo artículos de interés para nuestra área de investigación por sus aportaciones novedosas, difundidos en congresos y jornadas científicas.

Se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos que fueron seleccionados con la finalidad de recuperar otros estudios potencialmente incluíbles en nuestra revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de PubMed y Google Scholar.

También se utilizó como recurso de búsqueda la solicitud mediante correo electrónico a la hemeroteca del CHGUV (biblioteca_hgv@gva.es) de artículos concretos a los cuales no se podía acceder libremente a través de PubMed

Además, se introdujo como límite que el idioma de los estudios fuera inglés o castellano.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En la búsqueda de bibliografía gris se incluyeron principalmente tesis doctorales y trabajos de fin de grado de medicina incluidos en el directorio de búsqueda de la biblioteca virtual de la Universitat de València (UV), que hacían referencia al CDT.

En relación a revisiones sistemáticas y otros estudios científicos se tuvo en cuenta como criterio de inclusión, que en el abstract hicieran referencia al CDT y criterios clínico-diagnósticos de seguimiento como la Tg como marcador bioquímico y los AcTg como marcador tumoral subrogado.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron aquellos artículos que hacían referencia a CMT o CAT y, aquéllos que se centraban exclusivamente en el tratamiento del CT sin hacer referencia al seguimiento.

- **EXTRACCIÓN DE DATOS**

Tras la búsqueda inicial se localizaron 300 estudios, de los cuales se excluyeron 210 estudios, que resultaron no ser relevantes para nuestra investigación.

Finalmente, se seleccionaron 30 artículos de revisión, 40 estudios originales, 15 artículos de investigación y 5 artículos, en los que aparecían recomendaciones de diversas sociedades científicas.

A partir de los resultados de búsqueda obtenidos, se seleccionaron los artículos en función de título y contenido del abstract. En caso necesario, se revisaba el artículo completo para decidir si la información que contenían se relacionaba con el tema de investigación.

- **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El inicio de la investigación se enfocó en el planteamiento del preproyecto, para lo cual se consultó principalmente *bibliografía gris* y *libros* relacionados con patología tiroidea. Se alcanzó así, una visión general sobre el manejo del NT y el CT, para posteriormente focalizar la búsqueda en el CDT, empleando los recursos de búsqueda anteriormente descritos.

Así pues, progresivamente se fue documentando el trabajo de investigación abarcando desde la información más general hasta la más específica, tanto a partir de las revisiones sistemáticas como de los artículos originales consultados; de modo que la información analizada a partir de dichos artículos se clasificó finalmente en 7 secciones:

- GENERALIDADES SOBRE CÁNCER DE TIROIDES, de donde pudimos extraer información respecto a la epidemiología, oncogénesis, métodos diagnósticos, estadísticas generales, supervivencia...etc.
- ANATOMÍA PATOLÓGICA: Citología, clasificación de los tumores de tiroides, etc.
- PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO ANALÍTICO:

- Tg
- Tg en ganglio
- AcTg

De este apartado pudimos extraer datos relacionados con las técnicas de análisis, interpretación de resultados, utilidad en el seguimiento evolutivo de los pacientes, significación clínica, etc.

- TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE ANÁLISIS CLÍNICOS: Analizadores e inserts¹¹.
- ABORDAJE TERAPÉUTICO.
- ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR y PERSPECTIVAS FUTURAS.
- TIROIDITIS DE HASHIMOTO en relación con el CDT.

Además, pudimos obtener datos de autoría, año de publicación, objetivos, fuentes de información y conclusiones de los artículos consultados.

4.2.5.- Recogida de Datos

En el año 2012 se comenzó una exhaustiva revisión de una serie de pacientes diagnosticados de CDT, que inicialmente constaba

¹¹ Término utilizado para hacer referencia a los documentos técnicos que recogen las recomendaciones de los fabricantes de reactivos de los parámetros biológicos a analizar en nuestra serie de casos.

de 129 casos y, de este modo se reflejó en el preproyecto de tesis. Sin embargo, con el paso de los años ha ido aumentando el número de casos de nuevo diagnóstico hasta los 225 casos, que integran nuestra muestra en seguimiento hasta septiembre de 2019.

4.2.5.1.- Instrumentos y Recolección de Datos

La recopilación de datos se llevó a cabo a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos en nuestra serie a estudio tanto en formato papel, que se solicitaban al archivo central como en formato electrónico, pudiendo visualizarse la historia clínica a través de "PANGEA"; *un sistema integrado de la información clínica mediante el cual podemos acceder a una vista unificada de la Historia Clínica Electrónica (HCE).*

Para la recogida de datos hemos accedido a través de dicho visor a los siguientes apartados:

- Edad (*en años*)
- Sexo (*hombre / mujer*)
- EPISODIOS ASISTENCIALES
 - Dentro de este apartado se consultaban los informes quirúrgicos englobados dentro del subapartado "**Intervenciones Quirúrgicas**", para recabar la información descrita en la **hoja operatoria** correspondiente a la tiroidectomía.

- **"Consultas Pendientes"**. Al finalizar la recogida de datos, se consultaba en este subapartado la próxima fecha de citación del paciente en consultas externas de endocrinología, para actualizar los datos analíticos y clínicos de seguimiento.
- EXPLORACIONES
 - Los datos evolutivos analíticos se recogían del subapartado **"Centro Diagnóstico Biomédico"**, donde se encuentra el histórico de analíticas solicitadas a cada paciente en concreto, tanto en forma de **"Evolutivo de Resultados"** como cada uno de los informes analíticos solicitados por fechas de seguimiento (subapartado **"laboratorio"**).
 - Histórico de informes de **"Anatomía Patológica"**, tanto citologías de muestras extraídas mediante PAAF como de biopsias de la pieza anatómica extirpada mediante cirugía.
 - En el subapartado **"Imagen Diagnostica"** se pudo acceder al histórico de informes de diagnóstico por imagen, tanto ecográficas como TAC u otras técnicas radiodiagnósticas.
- CURSO CLÍNICO
 - Dentro de este apartado se consultaba el subapartado: **"Consultas Externas"** → **"Por Servicio"** → **"ENDOCRINOLOGIA"**, para acceder a los informes

clínicos de seguimiento tras la intervención quirúrgica, indexados por fecha de citación en consulta.

- HISTORIA CLÍNICA DIGITAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (HCDSNS)
 - A través de este apartado se accedía principalmente a los informes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset, en caso de haberse indicado tratamiento con RAI.

4.2.5.2.- Registro de datos

El registro de los datos recogidos a partir de los apartados anteriormente descritos de *PANGEA* y de las historias clínicas en formato papel, se llevaba a cabo en una **Base de Datos formato Microsoft Office Acces 2010, que** fue diseñada en el año 2012 con la finalidad de tener un registro de la actividad relacionada con esta patología. Y a su vez, se corresponde con el protocolo de recogida de datos, recopilando información referente a:

- Filiación del paciente: Se procedió a anonimizar los datos de identificación del paciente, asignando a cada uno un número de identificación de caso (Id_Caso), independiente y distinto del número de historia y SIP. Mediante el mismo, se podían recuperar los datos de cada caso en nuestra base de registro.
- Factores de Riesgo.
- Forma de Presentación.

- Técnicas Diagnósticas.
- Anatomía Patológica.
- Tratamiento y Comentarios.
- Seguimiento.

Los 6 últimos puntos se describirán en la *sección 4.3.2.* del presente capítulo, correspondiente a la *definición de las variables a estudio.*

4.2.6.- Consideraciones Éticas

Los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas establecidas por el Comité de Ética de Investigación en Humanos de la UV para un proyecto de investigación en un hospital público, siendo valorados y aprobados tanto por la ***Comisión de Investigación*** como por el Comité ***de Ética e Investigación Clínica (CEIC)*** del CHGUV.

Así, la ***Comisión de Investigación*** tras evaluar la propuesta de investigación en su reunión del 14 de enero de 2014, acordó que ***"cumple con los requisitos exigidos por esta Comisión para su realización"***, decidiendo su ***aprobación*** (véase Anexo I).

Asimismo, los miembros integrantes del CEIC tras evaluar la propuesta de investigación en su reunión del 30 de enero de 2014 acordaron, que ***"el Proyecto de Investigación presentado no requiere consentimiento informado y por tanto no es necesaria la evaluación por parte del CEIC para su aprobación"***(véase Anexo II).

Se tuvo en cuenta el principio de confidencialidad, respetando el anonimato de los pacientes incluidos en el estudio, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre (LOPD).

A cada caso clínico se le asignó un número de identificación independiente de su número de historia clínica y SIP para su registro en nuestra base de datos y posterior análisis estadístico, para de este modo garantizar la confidencialidad de los datos.

4.3.- Método

4.3.1. – Cálculo del tamaño muestral

El muestreo realizado fue no aleatorio con el fin de abarcar la mayor serie posible de sujetos. Para un nivel de confianza del 95%, una precisión del 1% y una proporción esperada del 1% en base a que el CT constituye menos del 1% de las neoplasias malignas, la muestra necesaria sería de 314 pacientes, siendo la muestra del estudio final de 225 pacientes.

Variando el nivel de precisión a un 1,3% se obtiene el tamaño muestral estudiado (N = 225 pacientes); representando la misma una diferencia de precisión mínima y la muestra sigue siendo representativa de la población a estudio.

Cabe resaltar que en el planteamiento del preproyecto del trabajo de investigación, se contó con una serie inicial de 129 pacientes, que se ha ido incrementando a lo largo de los años que ha abarcado la recogida de datos, resultando finalmente en un tamaño muestral de 225 pacientes.

4.3.2.- Definición de las Variables

4.3.2.1.- Variables Individuales

Se corresponden con las características sociodemográficas de la muestra, que se especifican a continuación:

- Edad (en años)
- Sexo (hombre / mujer)

4.3.2.2.- Variables Clínicas

Se registraron las siguientes variables respecto al estado del paciente en el momento del diagnóstico:

A. Factores potenciales del riesgo de desarrollo de CT:
recogemos la presencia (SI) o la ausencia (NO) de los siguientes FR, en caso de haber sido reflejados en la anamnesis del paciente. En caso de ser dato desconocido no se cumplimentaba el ítem.

- Historia familiar de CDT.
- Historia familiar de bocio.
- Irradiación cervical.
- Enfermedad tiroidea autoinmune.
- Antecedentes de otras neoplasias.

B. Forma de presentación

- Tumoración cervical al diagnóstico

- Clínica compresiva cervical (disfonía, disfagia, dificultad para la deglución, tos persistente o dolor).
- Hipertiroidismo al diagnóstico
- Adenopatías al diagnóstico
- Detección del NT de forma incidental (incidentaloma)
 - Mediante pruebas de imagen como: TC, RMN, PET y/o ecografía cervical.
 - Incidentaloma en cirugía
- Detección de metástasis a distancia al diagnóstico
- Gestante

C. Técnicas diagnósticas por imagen

Como opciones de gammagrafía tiroidea al diagnóstico se incluyeron las siguientes:

- No realizada
- Captación difusa
- Capta multinodular
- Capta Uninodular
- No capta

Los resultados obtenidos en la ET al diagnóstico, se concretaron a tres opciones:

- No realizada

- Nódulo único
- Multinodular

Aquellos ítems a los que no se hacía referencia como presentes, fueron registrados como ausentes (no realizada). En los casos en que fueron omitidos en el informe radiológico, fueron registrados como sin datos en historia clínica.

Además, en el caso de presentar un nódulo único o un BMN en la ET, se registraron los datos referentes a las características ecográficas del nódulo principal, que se detallan a continuación:

- Tamaño del nódulo por eco medido en milímetros (mm.).
- Hipoecogenicidad. (SI/NO)
- Patrón vascular central. (SI/NO)
- Márgenes irregulares. (SI/NO)
- Si el diámetro anteroposterior es o no, mayor al transversal. (SI/NO)
- Microcalcificaciones. (SI/NO)

Del mismo modo, también se recogieron los datos relativos a otras técnicas de imagen realizadas al diagnóstico:

- TC al diagnóstico y RMN al diagnóstico, con las siguientes alternativas:
 - No realizado
 - Nódulo único

- Multinodular
- PET al diagnóstico:
 - Ausencia de captación
 - Captación nodular
 - Captación difusa
 - Captación nodular y también difusa
 - Captación extratiroidea.

(Este ítem se dejó en blanco en caso de "*no realizada*", dado que no existía dicha opción configurada en el registro Access para ser marcada en este apartado).

De cada historia clínica, se revisó si estaban registrados los datos analíticos en el momento del diagnóstico:

- TSH al diagnóstico ($\mu\text{IU/ml}$)
- T₄ Libre (T₄L) al diagnóstico (ng/ml)
- Tg al diagnóstico (ng/ml)
- AcTg al diagnóstico (UI/ml)

Sin embargo, dada la antigüedad de las historias clínicas correspondientes a la serie inicial del estudio y a que toda la información referida a este apartado se encontraba en formato papel, no digitalizado; fue complicado y en la mayoría de casos imposible encontrar estos datos. Por consiguiente, de forma consensuada se ha obviado este apartado del estudio.

4.3.2.3.- Variables Quirúrgicas

Las variables quirúrgicas se encuentran englobadas dentro del apartado de la base de datos denominado: "**Tratamiento y Comentarios**".

Dichas variables se corresponden con los siguientes ítems:

- Tiroidectomía
 - Total, sin vaciamiento
 - Total, con vaciamiento (nivel IV)
 - Total, con vaciamiento radical unilateral
 - Total, con vaciamiento radical bilateral

- Lobectomía
 - Subtotal
 - Hemitiroidectomía con istmectomía

- Localización de la neoplasia
 - Derecha
 - Izquierda
 - Istmo
 - Bilateral
 - Desconocida

- Complicaciones post-quirúrgicas
 - Hipoparatiroidismo transitorio
 - Paresia de cuerdas vocales transitoria
 - Hipoparatiroidismo definitivo

- Parálisis de cuerdas vocales definitiva
- Traqueostomía
- Otras complicaciones

En este ítem sólo se admite marcar una opción, tal y como está diseñada la base. Puede ser, que algún caso haya manifestado más de una de las complicaciones aquí enumeradas. Esto fue registrado en el apartado destinado para comentarios.

- Segunda cirugía
 - Vaciamiento ganglionar unilateral
 - Vaciamiento ganglionar bilateral.
 - Extirpación de resto tiroideo
 - Extirpación de metástasis única en otro órgano.
 - Fecha de segunda cirugía.

- Tercera cirugía
 - Vaciamiento ganglionar unilateral
 - Vaciamiento ganglionar bilateral.
 - Extirpación de resto tiroideo
 - Extirpación de metástasis única en otro órgano.
 - Fecha de tercera cirugía.

La fecha de la primera cirugía también fue registrada en el apartado de comentarios, dado que no tiene casilla propia de registro en la base, tal y como fue diseñada.

4.3.2.4.- Variables de Tratamiento

Además, se registraron las siguientes variables relacionadas con el tratamiento del CDT tras la intervención quirúrgica y durante el seguimiento clínico y evolutivo posterior del paciente:

- Tratamiento supresor con TSH (SI/NO).
- Tratamiento con RAI (SI/NO).
- RCT con RAI (I^{131}) (SI/NO). En caso de respuesta afirmativa, se recogían los siguientes datos:
 - Fecha.
 - Dosis de I^{131} en milicurios (mCi).
 - Estímulo con TSH: Si se realizaba mediante la administración con TSH recombinante (TSHrh) o mediante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea (TSH endógeno).
 - RCT con tratamiento I^{131} , con las siguientes posibilidades:
 - Sin captación patológica
 - Captación sobre lecho tiroideo
 - Captación laterocervical unilateral
 - Captación laterocervical bilateral
 - Captación extratiroidea pulmonar
 - Captación extratiroidea óseas

- Captación extratiroidea abdomen_pelvis
- Captación extratiroidea SNC
- Captación extratiroidea otra
- Captación varios órganos

Además, si constaban en la historia clínica del paciente, se registraban los siguientes datos analíticos relacionados con el RCT con I¹³¹:

- TSH Basal (μIU/ml)
- T₄L (ng/dl)
- Tg basal (ng/ml)
- AcTg Basal (UI/ml)
- TSH 2 días post-tratamiento con I¹³¹ (μIU/ml)
- T₄L 2 días post-tratamiento con I¹³¹ (ng/dl)
- Tg 2 días post-tratamiento con I¹³¹ (ng/ml)
- Ac anti-Tg 2 días post-tratamiento con I¹³¹ (UI/ml). En algún caso, los AcTg venían descritos en la historia clínica del paciente en su cita de seguimiento correspondiente como: NEGATIVO o POSITIVO, sin hacer referencia a los niveles cuantitativos. En estos casos se registraba el resultado cualitativo en el apartado "comentarios".

Otras variables relacionadas con el tratamiento del CDT tras la intervención quirúrgica y durante el seguimiento clínico y

evolutivo posterior del paciente, que se registraron en nuestra base de datos fueron:

- Respecto a otras posibilidades terapéuticas, en caso de haber sido indicadas en algún caso, se recogían las siguientes:
 - RT externa (SI/NO).
 - Nuevas terapias (TK, VEGF, etc). (SI/NO).
 - QT (SI/NO)
- Y, en caso de exitus, se registraba este dato indicando si el fallecimiento era secundario a la neoplasia tiroidea.

4.3.2.5.- Variables Histopatológicas

Respecto al estudio anatomopatológico de las muestras histológicas obtenidas en nuestra serie de casos, podemos diferenciar 2 etapas:

1. El estudio citológico que se llevó a cabo tras realizar una PAAF ecoguiada al diagnóstico del NT o BMN, detectado previamente mediante ecografía cervical.

En el caso de la PAAF, se recopilaron las siguientes alternativas:

- No realizada
- Maligna
- Benigna

- No diagnóstica (o material insuficiente)
- Sospechosa o Indeterminada (Folicular, Hürtle).

Por otra parte, en algunos casos, también se llevó a cabo un estudio citológico ganglionar mediante PAAF de ganglio, remitiendo las muestras obtenidas al:

- a) Servicio de Anatomía Patológica para el estudio mediante microscopía óptica de los frotis.
 - b) Servicio de Análisis Clínicos para la determinación de los niveles de Tg.
2. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica obtenida tras tiroidectomía, pudiendo ser ésta: total sin vaciamiento, total con vaciamiento (nivel IV), total con vaciamiento radical unilateral, total con vaciamiento radical bilateral, subtotal y hemitiroidectomía con istmectomía; tal y como se define en el *apartado 3.5.3. Variables Quirúrgicas*.

4.3.2.5.1.- Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica

Las **Variables Histológicas** registradas en nuestra Base de Datos *Microsoft Office Access 2010*, en el apartado "**Anatomía Patológica**" son las siguientes:

- Histología_OMS 2004, comprendiendo las siguientes opciones de respuesta:

- Papilar
- Folicular
- Tumor de células de Hürtle_variante del cáncer folicular
- Mixto medular y folicular

Dichas variables han sido definidas en el *apartado 1.5 de la introducción*, quedando excluidas las variantes correspondientes a los CTPD (CMT, CAT) y, por tanto, nos centramos en las variantes histológicas propias del CDT.

Además, en el año 2017 se publicó la nueva ***Clasificación de la OMS de los Tumores de la Glándula Tiroides***, aplicándola en la práctica en los casos de nuevo diagnóstico a partir del 1 de enero de 2018. Dicha clasificación también ha sido definida en el *apartado 1.4 de la introducción (véase tabla 4)*.

Además, se registraron los siguientes ítems:

- Fecha de diagnóstico
- Tamaño en cm.
- Multifocalidad (S/NO)

4.3.2.6.- Variables de Extensión Tumoral

Para llevar a cabo la estadificación postoperatoria del CT empleamos el Sistema de Clasificación TNM para el CDT de la AJCC (7ª Edición y 8ª Edición), que ha sido definido en el apartado 1.8.1.4 de la introducción (véanse tablas 13 y 15).

4.3.2.7.- Variables Analíticas de Seguimiento

Los aspectos recogidos en referencia al seguimiento evolutivo de los pacientes con diagnóstico de CDT por parte del SEyN del CHGUV tras haber sido sometidos a tiroidectomía, son los siguientes:

- Fecha de la visita.
- Dosis de tratamiento de T₄L. (En µg/día).
- Datos analíticos:
 - Niveles de TSH (medidos en µUI/ml)
 - Niveles de T₄L (medidos en ng/dl).
 - Niveles de Tg (medidos en ng/ml)
 - Niveles de AcTg (medidos en UI/ml)
- En caso de haberse realizado la prueba de TSHrh, se registraban los siguientes datos:
 - Fecha del primer día de extracción de la muestra de sangre tras la inyección intramuscular de la hormona en la zona glútea durante dos días consecutivos.

- Niveles de:
 - TSH, medidos en $\mu\text{UI/ml}$.
 - Tg, medidos en ng/ml
 - AcTg, medidos en UI/ml

Se tomó como valor de referencia de los 3 días de exploración analítica tras estimulación con TSHrh, el valor máximo de cada parámetro obtenido en esos 3 días de seguimiento evolutivo (*ver apartado 1.9.1.2.7 del capítulo 1*).

4.3.2.8.- Variables de Evolución

Respecto a las variables que definen la evolución clínica durante el seguimiento de nuestros pacientes, cabe destacar las siguientes:

- Se considera que existe remisión en pacientes a los que se ha realizado TT y tratamiento ablativo con RAI (ablación de restos, tratamiento adyuvante o terapia) y que además se muestran:
 - Sin evidencia clínica de tumor.
 - Sin evidencia de tumor a nivel funcional en los estudios de imagen con RAI (sin captación fuera del lecho tiroideo en el RCT postratamiento inicial, si se ha realizado, o si se encuentra captación fuera del lecho tiroideo, sin evidencia en los estudios de imagen del tumor en un RCT reciente diagnóstico o postratamiento) y a nivel estructural mediante ET, y

- niveles de Tg sérica bajos en tratamiento supresor de la TSH (Tg < 0,2 ng/ml) o tras estímulo (Tg < 1 ng/ml) en ausencia de AcTg que interfieran (véase tabla 24 en capítulo 1).
- Enfermedad Persistente. Situación que se produce tras haberse sometido a un tratamiento con intención curativa sin que se puedan cumplir los criterios definidos de remisión de enfermedad (véase apartado 1.9.3 de la introducción).
- Recurrencia, definida como una recidiva¹² local o la aparición de metástasis ganglionar o a distancia, tras haber presentado un Intervalo Libre de Enfermedad (ILE).

En función de dónde se localice, la recidiva puede ser:

- Local: Cuando se da en el lecho tiroideo.
- Regional: Cuando se da en los ganglios linfáticos.
- Locorregional: Cuando se da en la misma zona donde estaba localizado el tumor original.
- A distancia o metástasis: cuando aparece en un órgano distinto al del tumor de origen.

¹² Según la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT, <https://www.aecat.net/2016/01/27/el-diagnostico-de-la-recidiva-en-cancer-de-tiroides/>) se entiende por **recidiva** la reaparición del tumor tras un periodo más o menos largo con ausencia de enfermedad.

El diagnóstico de las metástasis ganglionares se llevó a cabo mediante la determinación Tg en ganglio tras toma de muestra mediante PAAF ecoguiada (véase apartado 4.3.2.5).

El diagnóstico de las metástasis a distancia se llevó a cabo mediante pruebas de imagen: ET, RCT con o sin RAI, TC, RMN o PET-TAC.

- Pérdida en Seguimiento, en aquellos casos que tras un año desde la última fecha de visita en el SEyN del CHGUV, no han acudido a revisión clínica.
- Alta: En principio en el SEyN no se da el alta a ningún caso que se encuentre en seguimiento por diagnóstico de CDT tras cirugía.

El seguimiento se realizó cada 6 – 12 meses.

Se cuantificaron los exitus debidos a la enfermedad, especificando la fecha. Los fallecimientos no debidos a CDT se contabilizaron como *exitus* debidos a otras causas.

4.3.3.- Métodos Analíticos

En este apartado cabe reseñar que las determinaciones analíticas se realizaron en el Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV. Las pruebas analíticas eran solicitadas por el médico endocrinólogo encargado del control evolutivo de cada paciente en su visita de rutina concertada en el SEyN del CHGUV.

Dado que algunos de los casos incluidos en el estudio, presentan citas de seguimiento más antiguas en el tiempo, de

modo que a lo largo de los años que ha abarcado su control evolutivo, se han producido cambios en los métodos analíticos empleados según el parámetro a determinar y el servicio encargado de llevar a cabo la medición de los mismos.

Tabla 26. Parámetros analíticos, rangos de referencia, interpretación de los resultados, analizador automático y técnica utilizada para su medición en el Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV

Desde año 2005 hasta año 2009 (incluido)		CHGUV			
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	ANALIZADOR	TÉCNICA
TSH	0.27 - 4.2	uUI/ml	Niveles normales	Architect	Inmunoensayo Magnético Quimioluminiscente (CMIA)
T4 Libre	0.98 - 1.7	ng/dl	Niveles normales		
Tg tras TIROIDECTOMIA SUBTOTAL / HEMITR.	≤ 85	ng/ml	Niveles normales		
	> 85	ng/ml	Niveles elevados		
Tg tras TIROIDECTOMÍA TOTAL	≤ 1	ng/ml	Niveles normales		
	> 1	ng/ml	Niveles elevados		
Actg	≤ 34	UI/ml	NEGATIVO	AXSYM ABBOT	Inmunoensayo por Micropartícula (MEIA)
	34 - 100	UI/ml	INDETERMINADO		
	> 100	UI/ml	POSITIVO		
Año 2010		CHGUV			
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	ANALIZADOR	TÉCNICA
TSH	0.34 - 5.6	uUI/ml	Niveles normales	Architect	Inmunoensayo Magnético Quimioluminiscente (CMIA)
T4 Libre	0.61 - 1.12	ng/dl	Niveles normales		
Tg tras TIROIDECTOMIA SUBTOTAL / HEMITR.	≤ 85	ng/ml	Niveles normales		
	> 85	ng/ml	Niveles elevados		
Tg tras TIROIDECTOMÍA TOTAL	≤ 1	ng/ml	Niveles normales		
	> 1	ng/ml	Niveles elevados		
Actg	≤ 4	UI/ml	Niveles normales		
	> 4	UI/ml	Niveles elevados		
Desde Enero de 2011 (incluido) hasta 2019		CHGUV			
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	ANALIZADOR	TÉCNICA
TSH	0.34 - 5.6	uUI/ml	Niveles normales	Beckman Coulter DXI-800	Cofactor-Labelled Immunoassays (CLIA)
T4 Libre	0.54 - 1.24	ng/dl	Niveles normales		
Tg tras TIROIDECTOMIA SUBTOTAL / HEMITR.	≤ 85	ng/ml	Niveles normales		
	> 85	ng/ml	Niveles elevados		
Tg tras TIROIDECTOMÍA TOTAL	≤ 0,1	ng/ml	Niveles normales		
	> 0,1	ng/ml	Niveles elevados		
Actg	≤ 4	UI/ml	Niveles normales		
	> 4	UI/ml	Niveles elevados		

Fuente: Tabla de elaboración propia.

En la tabla 26 se recogen los parámetros analíticos, rangos de referencia, interpretación de resultados, analizadores automáticos y técnicas de análisis utilizadas para la medición de los analitos de interés por parte del Servicio de Análisis Clínicos, según el período temporal de seguimiento.

Cabe decir, que hubo casos que presentaron citas de seguimiento anteriores al año 2005, teniendo disponible la información referente a los autoanalizadores empleados a partir del año 2005. A partir de este año, podemos ver la evolución y

avance en las distintas técnicas disponibles para la determinación de niveles séricos de Tg, AcTg, TSH y T₄L.

En un primer período, del año 2005 al año 2009 (incluido), para la determinación de niveles séricos de Tg, TSH y T₄L se aplicaba la técnica de **Inmunoensayo Magnético Quimioluminiscente (CMIA)**, que consiste en un tipo de ensayo inmunométrico IMA que representó un significativo aumento en la S de la técnica en comparación al **Inmunoensayo por Micropartícula (MEIA)**, técnica mediante la cual se analizaban los niveles de AcTg. En el año 2010, se pasó a analizar los niveles de AcTg séricos mediante CMIA.

Los ensayos por CLIA (**Cofactor-Labeled Immunoassays**) utilizados a partir de enero de 2011, parten del mismo fundamento técnico que los ensayos por ELISA, con la diferencia de que en los CLIA la enzima que se acopla al Ac cataliza una reacción quimioluminiscente con la emisión de fotones, midiéndose la producción de luz. Son ensayos ultrasensibles que amplifican la señal y mejoran los resultados de los ELISA

Son **ensayos inmunoenzimáticos tipo “sándwich”**, que se basan en una técnica no competitiva (*de un paso simultáneo en el caso de la determinación de Tg y de dos pasos secuencial en el caso de la determinación de AcTg*), que generalmente proporcionan el nivel más alto de S y E del ensayo. Lo que sucede es que el analito de interés se une (como un *sándwich*) entre 2 reactivos de Ac muy específicos (*Ac adsorbido a fase sólida y Ac marcado*), es decir, un Ac específico es adsorbido a una fase sólida, a la que posteriormente se unirá la molécula de

interés cuyos niveles se desean cuantificar. A continuación, el Ac conjugado reacciona en un sitio antigénico diferente en la molécula de interés y tras incubación, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético, mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado.

Después, se añade un sustrato quimioluminiscente y se mide la luz generada por la reacción mediante un luminómetro, siendo la producción de luz directamente proporcional a la concentración de analito en la muestra.

La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

En los casos a los que se les indicaba tratamiento ablativo con RAI, eran derivados al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia y se les realizaba un control analítico basal y a las 48 horas post-tratamiento de los niveles de Tg y AcTg (véanse *tablas 27, 28 y 29*).

El **radioinmunsayo (RIA)** es la técnica analítica más extendida que usa isótopos radiactivos. Esta técnica, descrita por primera vez en 1959 por *Yallow y Berson* para medir la concentración de insulina plasmática, se ha popularizado en la medición de concentraciones muy pequeñas de numerosas sustancias clínicamente importantes (338).

Su gran capacidad de aplicación es el resultado de la combinación de dos propiedades: una gran E metrológica por el

uso de Ac específicos y una gran detectabilidad debida al uso de isótopos radiactivos (338).

La introducción del RIA supuso en su momento un gran avance en el campo de la bioquímica clínica y de la endocrinología, ya que permitió cuantificar hormonas u otras sustancias presentes en el organismo a concentraciones muy bajas que hasta entonces sólo se habían podido detectar indirectamente a través de su actividad biológica (338).

El desarrollo de los inmunoensayos prácticos comenzó en los años 60 con la aplicación de RIA, que utilizaba isótopos radioactivos como marcaje y la concentración de radioactividad medida indicaba la concentración de analito presente.

Durante los años ochenta aparecieron modificaciones de la primera generación de inmunoanálisis con la introducción de **análisis inmunométricos no competitivos (IRMA)** de doble Ac. Se consiguió mayor S, ampliar el intervalo de medición y acortar los tiempos de incubación. Otro avance importante es la introducción de Ac monoclonales, lo que repercutió en una mayor E.

Los métodos IRMA con dos Ac son muy similares a los ELISA¹³, con la diferencia que al final se cuantifica la radiactividad ligada y no el aumento de absorbancia. Al igual que en los métodos de

¹³ Acrónimo derivado del término inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*. La grafía de este término fue propuesta por el Grupo de Trabajo sobre terminología y Nomenclatura en Química Clínica en Lengua Española de la Federación Internacional de Química Clínica.

ELISA, la curva de calibración es directa, es decir, la señal aumenta al incrementarse la concentración de Ag.

El Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) se basa en la generación de especies altamente reactivas en la superficie de un electrodo a partir de precursores estables. Para el desarrollo de los procedimientos electroquimioluminiscentes se utiliza como marcador un *complejo rutenio (II)-tris-(bipiridilo)* y *triprolamina*. El marcador activado se puede unir fácilmente a los grupos amino de las proteínas sin modificar las propiedades de estas moléculas,

La emisión de luz producida a partir de la reacción quimioluminiscente tiene lugar cuando el marcador de rutenio es activado eléctricamente, aplicando una diferencia de potencial a la mezcla de reacción donde se sitúa un electrodo. Mediante un imán las partículas cargadas con los complejos Ag-Ac se depositan en este electrodo. Posteriormente, se lava la fase sólida y se aplica la diferencia de potencial definida para activar la reacción electroquimioluminiscente teniendo lugar la producción de luz. Un fotomultiplicador mide la emisión de luz generada por dicha reacción. Una vez completada la reacción, se retira el imán liberándose las partículas magnéticas y lavándose la célula de medida.

Material y Métodos

Tabla 27. Rangos de referencia analíticos de los AcTg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia.

Desde apertura del Servicio de MN Dr. Peset en 1988-90 hasta 2015 (incluido)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
AcTg	SIN INTERVALO		Positivo	RIA CUALITATIVO	
			Negativo		
Desde 2006 hasta 2008 (ambos incluidos)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
AcTg	< 30	UI/ml	Negativo	IRMA BIOCÓDIGO CUANTITATIVO	
	30-70	UI/ml	Indeterminado		
	> 70	UI/ml	Positivo		
Desde 2009 hasta mayo de 2011 (ambos incluidos)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
AcTg	< 30	UI/ml	Negativo	RIA kids (calibrado frente a estándar internacional WHO65/93)	
	30-70	UI/ml	Indeterminado		
	> 70	UI/ml	Positivo		
Desde junio de 2011 hasta mayo de 2015 (ambos incluidos)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
AcTg	< 100	UI/ml	Negativo	RIA SELCO	
	100-150	UI/ml	Indeterminado		
	> 150	UI/ml	Positivo		
Desde junio de 2015 - Servicio de Análisis Clínicos - Hospital Dr. Peset					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	ANALIZADOR	TÉCNICA
AcTg	0,0 - 115	UI/ml	Niveles Normales	COBAS Elecsys-e-601	ECLIA (Electroquimioluminiscencia)
	> 115	UI/ml	Niveles Elevados		

Fuente: Tabla de elaboración propia.

Tabla 28. Rangos de referencia analíticos de la Tg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia

Desde apertura del Servicio de MN Dr. Peset en 1988-90 hasta 2015 (incluido)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
Tg (SIN Tiroidectomía)	2,00 - 60,00	ng/ml	Niveles normales	RIA	
	> 60	ng/ml	Niveles elevados		
Tg(*) (CON Tiroidectomía)	0,00 - 3,00	ng/ml	Niveles normales	RIA	
	> 3	ng/ml	Niveles elevados		
(*)Sensibilidad del KIT: 3 ng/ml		(Límite de detección)			
Desde 2004 hasta 2005 (incluido)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
Tg (SIN Tiroidectomía)	0,00 - 50,00	ng/ml	Niveles normales	RIA	
	> 50	ng/ml	Niveles elevados		
Tg(*) (CON Tiroidectomía)	0,00 - 0,1	ng/ml	Niveles normales	RIA	
	> 0,1	ng/ml	Niveles elevados		
(*)Sensibilidad del KIT: 0,1 ng/ml		(Límite de detección)			
Desde 2006 hasta mayo de 2015 (incluido)					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA	
Tg (SIN Tiroidectomía)	0,00 - 50,00	ng/ml	Niveles normales	IRMA	
	> 50	ng/ml	Niveles elevados		
Tg(*) (CON Tiroidectomía)	0,1 - 0,7	ng/ml	Niveles normales	IRMA	
	> 0,7	ng/ml	Niveles elevados		
(*) TIROGLOBULINA IRMA:					
Sensibilidad analítica según la casa comercial: 0,3 ng/ml; en MN H. Dr. Peset se consideraba: 0,7 ng/ml					
Sensibilidad funcional según la casa comercial: 0,1 ng/ml; en MN H. Dr. Peset se consideraba: 0,7 ng/ml					
Calibrado frente a un patrón de referencia europeo (hTgMRCAS7)					

Fuente: Tabla de elaboración propia.

Tabla 29. Rangos de referencia analíticos de la Tg, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Dr. Peset de Valencia

Desde Junio de 2015 - Servicio de Análisis Clínicos - Hospital Dr. Peset					
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	ANALIZADOR	TÉCNICA
Tg (SIN Tiroidectomía)	0,0-50	ng/ml	Niveles normales	COBAS Elecsys-e-601	ECLIA
	> 50	ng/ml	Niveles elevados		
Tg (CON Tiroidectomía)	0,1 -0,2	ng/ml	Niveles normales	COBAS Elecsys-e-601	
	> 0,2	ng/ml	Niveles elevados		
Sensibilidad del KIT: 0,2 ng/ml		(Límite de detección)			

Fuente: Tabla de elaboración propia.

Tabla 30. Rangos de referencia analíticos de TSH y T4L, interpretación de resultados y técnica de análisis utilizada para su medición en el Servicio de Medicina Nuclear y el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Dr. Peset de Valencia

Desde 1990 hasta Mayo de 2015. Servicio de Análisis Clínicos Dr. Peset				
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA
TSH	0,40 - 4,90	μUI/ml	Niveles normales	CMIA (Architec 1600)
T4 Libre	0,7 - 1,5	ng/dl	Niveles normales	CMIA (Architec 1600)

NUNCA POR RIA
NUNCA POR RIA

Desde Junio de 2015 - Servicio de Análisis Clínicos - Hospital Dr. Peset				
PRUEBA	INTERVALO	UNIDADES	INTERPRETACIÓN	TÉCNICA
TSH	0.35-4.90	μUI/ml	Niveles normales	Architec i2000
T4 Libre	0.7-1.5	ng/dl	Niveles normales	Architec i2000

NUNCA POR RIA
NUNCA POR RIA

Fuente: Tabla de elaboración propia.

4.3.4.- Método Estadístico

Tras exportar la Base de Datos Microsoft Office Access 2010 con toda la información de nuestra muestra al programa IBM SPSS Statistics [IBM Corp Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 20.0 Armonk, NY: IBM. Corp], se procedió a depurar los posibles errores y a crear las variables a estudio.

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de la muestra con las características sociodemográficas y clínicas recogidas, con tal de observar la homogeneidad de la muestra.

En segundo lugar, se calculó la prevalencia de la determinación de AcTg positivos, mediante un recuento de frecuencias.

En tercer lugar, se realizaron análisis bivariados (T-Student y Ji-cuadrado o Fisher) en función de la naturaleza de las variables (dicotómicas, cualitativas o continuas) y nuestra variable respuesta (niveles de AcTg).

En cuarto lugar, se construyeron gráficos dinámicos evolutivos para observar la progresión de los pacientes en el tiempo.

Además, se realizó un análisis mediante el método Kaplan-Meier, obteniendo tablas y curvas de supervivencia, dónde se puede observar la evolución al estado "AcTg positivo" en función de si la determinación de Tg resulta positiva o negativa. Se solicitó la prueba Log-Rank, para contrastar la hipótesis de igualdad en ambos grupos (Tg negativa vs. Tg positiva).

RESULTADOS

5.1.- Resultados Descriptivos

5.1.1.- Variables Individuales: características sociodemográficas

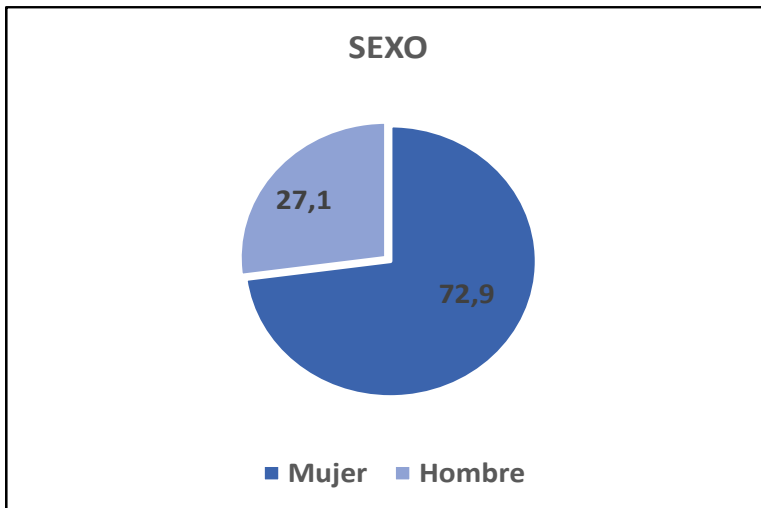


Ilustración 29. Gráfico circular que muestra la proporción porcentual de mujeres y varones que componen la muestra a estudio.

De los 225 sujetos incluidos en el estudio, 164 (73%) fueron mujeres y 61 (27%) fueron varones.

Tabla 31. Media y rangos de edad de los pacientes incluidos en el estudio

CARACTERÍSTICAS	RESULTADO	
Edad (años)	Media \pm DS	Rango
	46,6 \pm 15,5	(13 - 88)
	Mujer	Hombre
Media \pm DS	45,7 \pm 15,3	48,8 \pm 15,9
Mínimo	13	15
Máximo	88	79

La edad media de las 164 mujeres incluidas en el estudio fue de 46 años, siendo la edad mínima de 13 años y la máxima de 88 años.

La edad media de los 61 varones incluidos en el estudio fue de 49 años, siendo la edad mínima de 15 años y la máxima de 79 años.

5.1.2- Variables clínicas

5.1.2.1.- Factores potenciales de riesgo de desarrollo de CDT

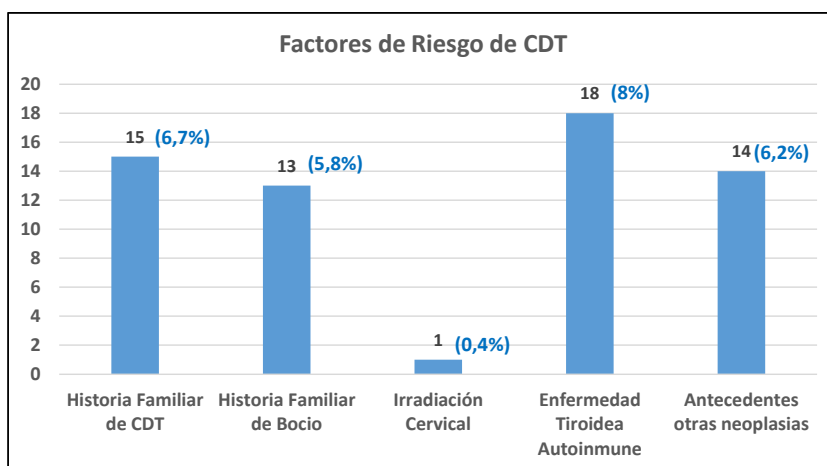


Ilustración 30. Gráfico de barras que representa los factores de riesgo predisponentes al desarrollo de CDT predominantes en la muestra a estudio.

Respecto a los FR que pueden predisponer al desarrollo de CDT, predomina el antecedente de enfermedad autoinmune (8%) seguido de la historia familiar de CDT (6,7%) y el antecedente personal de haber sido diagnosticado de otras neoplasias (6,2%).

De los 18 pacientes en los que se registró el antecedente de enfermedad tiroidea autoinmune, 15 eran mujeres (9,1%) y 3 eran varones (4,9%).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) según sexo respecto a ninguno de los FR predisponentes estudiados (ver tabla 32).

Tabla 32. Descripción de los factores de riesgo

Factores de Riesgo	n (225)	%	p-valor
Historia Familiar de CDT	15	6,7	0,84
Mujer (<i>n</i> = 164)	11	6,7	
Hombre (<i>n</i> = 61)	4	6,6	
Historia Familiar de Bocio	13	5,8	0,08
Mujer (<i>n</i> = 164)	12	7,3	
Hombre (<i>n</i> = 61)	1	1,7	
Irradiación Cervical	1	0,4	0,53
Mujer (<i>n</i> = 164)	1	0,6	
Hombre (<i>n</i> = 61)	0	0	
Enfermedad Autoinmune Tiroidea	18	8	0,27
Mujer (<i>n</i> = 164)	15	9,1	
Hombre (<i>n</i> = 61)	3	4,9	
Antecedentes neoplasias otras	14	6,2	0,57
Mujer (<i>n</i> = 164)	11	6,7	
Hombre (<i>n</i> = 61)	3	4,9	

5.1.2.2.- Forma de presentación

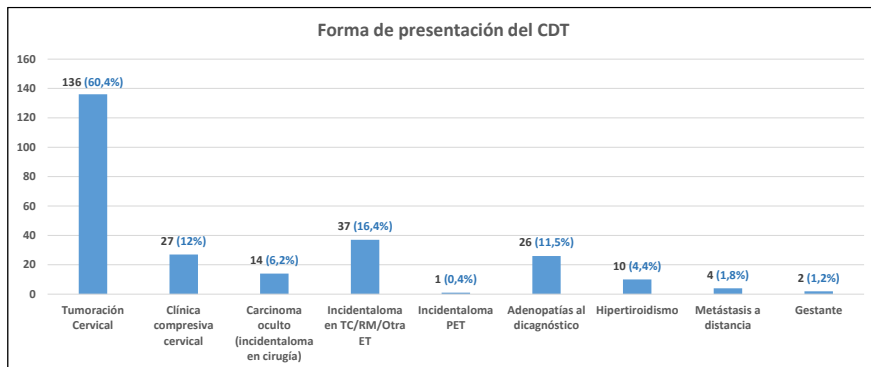


Ilustración 31. Gráfico de barras que representa las principales formas de presentación del CDT en la muestra a estudio.

Respecto a la forma de presentación del CDT en el momento del diagnóstico, predomina la detección de tumoración cervical (60,4%), seguido del descubrimiento casual mediante diagnóstico por imagen (ET, TC o RM) de un NT no palpable (*incidentaloma*) (16,4%).

De los 136 pacientes que consultaron inicialmente por detectarse una tumoración cervical a la palpación, 96 eran mujeres (58,5%) y 40 eran varones (65,6%).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) según sexo respecto a ninguna de las formas de presentación estudiadas, excepto en el caso de la variable metástasis a distancia ($p = 0.05$), (ver tabla 33).

Tabla 33. Características de la forma de presentación del CDT en el momento del diagnóstico.

Forma de presentación del CDT	n (225)	%	p-valor ^a
Tumoración Cervical	136	60,4	0,091
Mujer (n = 164)	96	58,5	
Hombre (n = 61)	40	65,6	
Clínica compresiva cervical	27	12	0,166
Mujer (n = 164)	17	10,4	
Hombre (n = 61)	10	16,4	
Carcinoma oculto (incidentaloma en cirugía)	14	6,2	0,371
Mujer (n = 164)	9	5,5	
Hombre (n = 61)	5	35,7	
Incidentaloma en TC/RM/Otra ET	37	16,4	0,138
Mujer (n = 164)	31	18,9	
Hombre (n = 61)	6	9,8	
Incidentaloma PET	1	0,4	0,559
Mujer (n = 164)	1	0,6	
Hombre (n = 61)	0	0	
Adenopatías al diagnóstico	26	11,5	0,112
Mujer (n = 164)	16	9,7	
Hombre (n = 61)	10	16,4	
Hipertiroidismo	10	4,4	0,66
Mujer (n = 164)	8	4,8	
Hombre (n = 61)	2	3,3	
Metástasis a distancia	4	1,8	= 0,05^a
Mujer (n = 164)	1	2,4	
Hombre (n = 61)	3	4,9	
Gestante*	2	1,22	ND

^a El estadístico Chi-cuadrado es significativo al nivel 0,05. Más del 20% de las celdas tienen recuentos esperados inferiores a 5. Los resultados de Chi-cuadrado pueden no ser válidos, por lo que en este caso se aplica el estadístico de Fisher.

Los porcentajes totales marcados en negrita están calculados sobre el total de la muestra (n = 225), excepto en el ítem

Resultados

referente a gestación, dado que sólo las mujeres pueden cumplir con este criterio. Así pues, en este caso el cálculo del porcentaje está realizado sobre el total de mujeres (n = 164).

$$*Gestantes = (2/164 \text{ mujeres}) \times 100.$$

y no procede realizar estudio de significación estadística según sexo.

Los porcentajes según sexo en el resto de ítems están calculados sobre denominador n mujeres o n hombres.

5.1.2.3.- Técnicas diagnósticas

Tabla 34. Técnicas realizadas para la evaluación diagnóstica del NT

Técnicas Diagnósticas	n (225)	%	p-valor
PAAF (citología)	171	76	0,187
No realizada	20	8,9	
Maligna	54	24	
Benigna	57	25,3	
No diagnóstica (material insuficiente)	11	4,9	
Sospechosa o indeterminada (Folicular, Hürthle)	49	21,8	
Sin datos en historia clínica	34	15,1	
Ecografía	169	75,1	0,302
No realizada	17	7,6	
Nódulo único	83	36,9	
Multinodular	86	38,2	
Sin datos en historia clínica	39	17,3	

Técnicas Diagnósticas	n (225)	%	p-valor
Gammagrafía	21	9,3	0,505
No realizada	168	74,7	
Captación difusa	3	1,3	
Capta multinodular	7	3,1	
Capta uninodular	8	3,6	
No capta	3	1,3	
Sin datos en historia clínica	36	16	
TAC	18	8	0,181
No realizada	176	78,2	
Nódulo único	11	4,9	
Multinodular	7	3,1	
Sin datos en historia clínica	31	13,8	
RMN	10	4,4	0,76
No realizada	185	82,3	
Nódulo único	5	2,2	
Multinodular	5	2,2	
Sin datos en historia clínica	30	13,3	
PET	2	13,3	0,157
Ausencia de captación	0	0	
Captación nodular	1	0,4	
Captación difusa	0	0	
Captación nodular y difusa	0	0	
Captación extratiroidea	1	0,4	
No realizada	223	99,2	

En este apartado, correspondiente al análisis descriptivo de las técnicas diagnósticas realizadas para el estudio del NT, se han tenido en cuenta únicamente aquellos casos que han sido

Resultados

informados o aquéllos de los cuales hemos localizado el informe, dado que algunas historias clínicas no estaban digitalizadas y por su antigüedad, no fue posible localizar los informes radiológicos o de anatomía patológica de la visita inicial de diagnóstico.

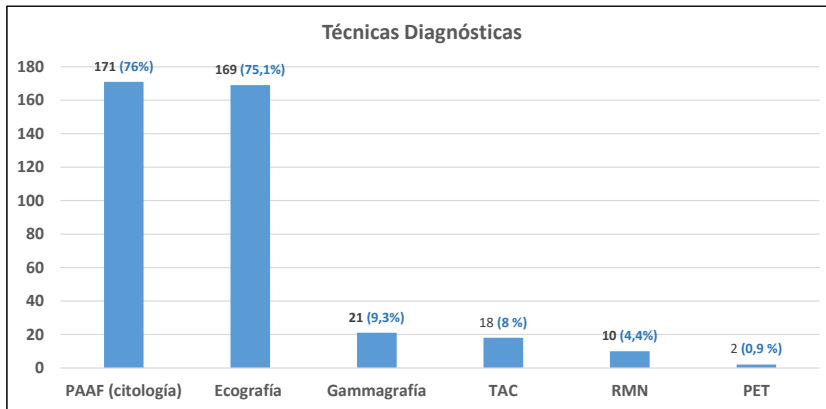


Ilustración 32. Gráfico de barras que representa las principales técnicas diagnósticas empleadas para el estudio del NT en la muestra a estudio.

De los 225 casos estudiados, en 171 pacientes (76%) se realizó citología mediante PAAF y en 169 pacientes (75,1%) se realizó ET, siendo éstas las pruebas diagnósticas de elección.

A continuación, se comentan los resultados referidos a las técnicas diagnósticas por imagen, mientras que los resultados relacionados con la citología (PAAF) se comentarán en el apartado 5.1.4.1.

De los 169 casos a los cuales se les realizó ET, en 83 pacientes (36,9%) se detectó NT único y en 86 (38,2%) fue multinodular. Predomina, por tanto, en nuestra serie de casos la forma de presentación multinodular.

En 39 pacientes (17,3%) no se encontró el informe radiológico registrado en la historia clínica (*formato papel*).

En el caso de la gammagrafía, podemos observar que es una técnica diagnóstica por imagen poco utilizada para el estudio inicial del NT, habiéndose realizado únicamente en 21 pacientes (9,3%) de nuestra serie de casos. De éstos, el 3,6% de los NT estudiados captaban uninodular y el 3,1% multinodular.

Se realizó una TC al diagnóstico en 18 pacientes (8%), una RMN a 10 pacientes (4,4%) y una PET a 2 pacientes (0,9%), no siendo estas técnicas de elección inicial para el diagnóstico y estudio del NT.

5.1.2.4.- Nódulo Tiroideo: Características ecográficas

Tabla 35. Características ecográficas del nódulo principal en nuestra serie de pacientes

Tamaño (mm)	n	Rango	Media	DS
Mujeres	123	(1,3 - 75)	23,8	14,6
Hombres	40	(7 - 73)	31,2	18,1
Total	163	(1,3 - 75)	25,6	16,8
Características Ecográficas NT	n	%	<i>p-valor</i>	
Microcalcificaciones	48	21,3	0,917	
Sin datos en informe	84	37,3		
No detectadas	93	41,3		
Hipoecogenicidad	80	35,6	0,019	
Sin datos en informe	84	37,3		
No detectada	61	27,1		
Patrón vascular central	47	21,1	0,628	
Sin datos en informe	88	39,5		
No detectada	88	39,5		

Resultados

Características Ecográficas NT	n	%	p-valor
Márgenes irregulares	38	16,9	0,874
Sin datos en informe	87	38,7	
No detectada	100	44,4	
Ausencia de halo periférico	0	0	< 0,01
Sin datos en informe	225	100	
No detectada	0	0	
Diámetro AP > T	26	11,6	0,514
Sin datos en informe	92	41,1	
No detectada	106	47,3	

De los 169 casos a los cuales se les realizó una ET para el diagnóstico y estudio del NT, se localizó el dato respecto al tamaño del NT detectado, medido en mm, en 163 pacientes, de los cuales 123 eran mujeres y 40 eran varones.

En las 123 pacientes estudiadas, se detectó un NT con un tamaño medio de 23,8 mm y en los 40 varones estudiados, se detectó un NT con un tamaño medio de 31,2 mm.

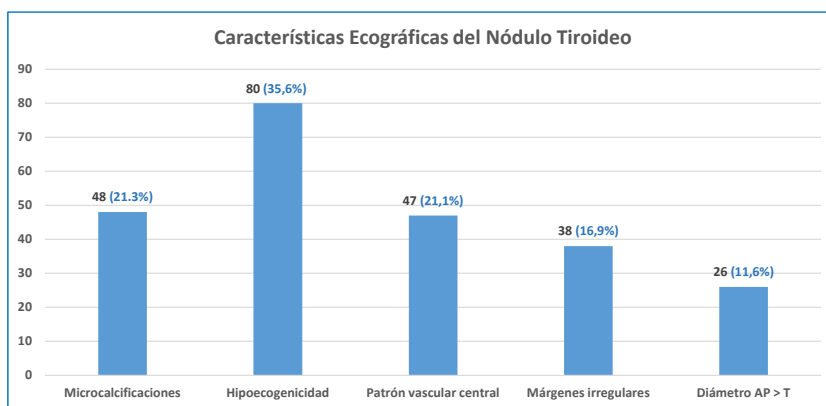


Ilustración 33. Gráfico de barras que representa las principales características ecográficas del NT en la muestra a estudio.

De las características ecográficas estudiadas, destaca la presencia de *hipoecogenicidad* en 80 (35,6%) de los 225 casos estudiados, resultado estadísticamente significativo (p -valor < 0,05)

5.1.3.- Variables Quirúrgicas

5.1.3.1.- Cirugía

Tabla 36. Cirugía

Intervenciones Quirúrgicas	n	%
1ª Cirugía	225	100
2ª Cirugía	98	43,6
3 ó más cirugías	18	8

El 100% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente.

Un 43,6% de los casos requirió 2ª cirugía y un 8% de los casos requirió al menos una 3ª cirugía más.

De los 225 casos intervenidos, 128 (57%) pacientes fueron sometidos a TT, predominando como cirugía electiva la modalidad de *TT sin vaciamiento* (28,4%) seguida de TT con vaciamiento ganglionar (nivel VI) (20%), y 86 casos (38,2%) fueron sometidos a lobectomía en la primera cirugía, predominando como cirugía electiva la modalidad de *hemitiroidectomía con ismectomía* (29,3%), (véase tabla 37).

Predomina la localización de la neoplasia en lóbulo tiroideo derecho de la tumoración en 84 de los casos intervenidos (37,7%), seguida por localización en ambos lóbulos tiroideos en 58 casos (25,8%) y en lóbulo izquierdo en 50 casos (22,2%).

Resultados

En el istmo, se localizó en 11 casos (4,9%).

Respecto a las complicaciones postquirúrgicas, la mayoría de los casos (171 pacientes (76%)), no presentaron complicaciones derivadas de la intervención.

De los 14 casos (6,2%) en los que hubo paresia de cuerda vocal, sólo 1 paciente presentó parálisis de forma definitiva.

Tabla 37. Primera Cirugía

Tipo de Intervención	n	%
TIROIDECTOMIA	128	57
Total sin vaciamiento	64	28,4
Total con vaciamiento (nivel VI)	45	20
Total con vaciamiento radical unilateral	4	1,8
Total con vaciamiento radical bilateral	12	5,3
Cervicotomía – exéresis (ORL)	3	1,3
LOBECTOMÍA	86	38,2
Tiroidectomía Subtotal	20	8,9
Hemitiroidectomía con Istmectomía	66	29,3
Sin datos en historia clínica*	11	4,8
Localización de la neoplasia	n	%
Derecha	84	37,3
Izquierda	50	22,2
Istmo	11	4,9
Bilateral	58	25,8
Desconocida	22	9,8
Complicaciones Postquirúrgicas	n	%
Hipoparatiroidismo transitorio	10	4,4
Hipoparatiroidismo definitivo	5	2,2
Paresia CV transitoria	13	5,8
Parálisis CV definitiva	1	0,4

Complicaciones Postquirúrgicas	n	%
Traqueostomía	6	2,7
Otras complicaciones	19	8,4
No se han descrito complicaciones postquirúrgicas	171	76

*No existen datos en la historia clínica debido a que la intervención se realizó en otro hospital o ciudad o hacía más de 20 años de la 1ª cirugía.

Tabla 38. Segunda Cirugía

Tipo de Intervención	n	%
Vaciamiento ganglionar	19	8,4
Unilateral	7	3,1
Bilateral	12	5,3
Extirpación resto tiroideo	76	33,9
Extirpación metástasis única en otro órgano	3	1,3
No se ha realizado segunda cirugía	127	56,4

Tabla 39. Tercera Cirugía

Tipo de Intervención	n	%
Vaciamiento ganglionar	19	8,4
Unilateral	6	2,7
Bilateral	5	2,2
Extirpación resto tiroideo	4	1,9
Extirpación metástasis única en otro órgano	3	1,3
No se ha realizado tercera cirugía	199	88,4

De los 225 pacientes, 98 (43,6%) fueron sometidos a segunda cirugía, llevándose a cabo predominantemente la *extirpación de resto tiroideo* (33,9%) como procedimiento y 26 (11,6%) fueron intervenidos en una tercera ocasión, enfocada en su mayoría (19 casos (8,4%)) a realizar un vaciamiento ganglionar, (véase *tabla 38* y *tabla 39*).

5.1.3.2.- Determinación de Tg intraoperatoria en aspirado de adenopatías

Se llevó a cabo estudio citológico de adenopatías sospechosas de malignidad mediante PAAF con control ecográfico intraoperatorio en 44 casos (19,6%) y determinación de gTg en los 44 casos.

De entre estos 44 casos, se detectaron 22 pacientes con metástasis ganglionares, 21 de los cuales tuvieron gTg positiva, con $p\text{-valor} = 0,0023$ (resultado estadísticamente significativo $p < 0,05$).

Tabla 40. Análisis descriptivo bivariado (tabla 2x2) de la determinación de niveles de gTg a partir de citología intraoperatoria mediante PAAF de adenopatías sospechosas de malignidad

Citología	gTg		Total	p-valor
	Positiva*	Negativa		
Positiva	21	1	22	0,0007 ^a
Negativa	11	11	22	
Total	32	12	44	

*Se consideró resultado de gTg positivo niveles de Tg superiores a 0 ng/mL. (Autoanalizador DXI-800. Técnica CLIA).

^a. El estadístico Chi-cuadrado es significativo al nivel 0,05. Más del 20% de las celdas tienen recuentos esperados inferiores a 5. Los resultados de Chi-cuadrado pueden no ser válidos, por lo que en este caso se aplica el estadístico de Fisher ($p\text{ valor} = 0,0023$).

5.1.4.-Variables Histopatológicas

5.1.4.1.- PAAF: diagnóstico citológico

Tabla 41. Diagnóstico citológico a partir de muestra obtenida mediante PAAF

PAAF al diagnóstico	n (225)	%
Realizada	171	76
Maligna	54	24
Benigna	57	25,3
No diagnóstica (o Material Insuficiente)	11	4,9
Sospechosa o Indeterminada (folicular, Hürthle)	49	21,8
No realizada	20	8,9
Sin datos en historia clínica*	34	15,1

*No existen datos en la historia clínica debido a que la prueba se realizó en otro hospital o ciudad o hacía más de 20 años del diagnóstico.

De los 225 pacientes incluidos en el estudio, se realizó citología mediante técnica PAAF a 171 casos (76%), de los cuales el 25,3% presentó un resultado de benignidad, el 24% de malignidad y el 21,8% presentaron un resultado indeterminado o sospechoso de malignidad.

Solo en 11 de los casos estudiados (4,9%), no se pudo determinar un diagnóstico por extracción de muestra insuficiente.

5.1.4.2.- Estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica

Tras la intervención quirúrgica, se remite el espécimen al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio tanto a nivel macroscópico como microscópico y establecer el diagnóstico definitivo, estableciendo la filiación del tumor.

Tabla 42. Características macroscópicas

CARACTERÍSTICAS	RESULTADO	
Tamaño pieza quirúrgica (cm.)	Media \pm DS	Rango
	2,1 \pm 1,5	(0,14 – 8,00)
Multifocalidad	n	%
Sí	134	59,6
No	68	30,2
Sin dato en historia clínica	23	10,2

A nivel macroscópico, se observa que en nuestra serie de casos existe un 59,6% de multifocalidad del tumor, siendo la media de tamaño de 2,1 cm.

Tabla 43. Diagnóstico histológico tras 1ª cirugía según la Clasificación de Tumores de la Glándula Tiroidea de la OMS 2004 (casos intervenidos quirúrgicamente hasta año 2017 incluido)

Clasificación de la OMS_2004	n (225)	%
Papilar	182	80,9
Folicular	25	11,1
Tumor de Células de Hürthle (variante del CFT)	8	3,6
Mixto (Medular y folicular)	1	0,4
Sin dato en Historia Clínica	4	1,8
Diagnóstico establecido mediante clasificación histológica OMS_2017	5	2,2

En 220 casos, se determinó el diagnóstico histológico del tumor tras haber realizado la primera intervención quirúrgica según la Clasificación de Tumores de la Glándula Tiroides de la OMS del año 2004. Estos fueron casos intervenidos quirúrgicamente hasta el año 2017 incluido.

Se puede observar que predomina el CPT, suponiendo el 80,9% de los casos diagnosticados de CDT en nuestra serie de casos.

5 casos de nuestra serie fueron intervenidos quirúrgicamente a partir del año 2018 y su diagnóstico, fue definido a partir de la nueva clasificación de tumores de la glándula tiroides establecida por la OMS en el año 2017. Todos ellos fueron CPT (2,2%) (véase *tabla 43*).

Tabla 44. Diagnóstico histológico tras 1ª cirugía según la Clasificación de Tumores de la Glándula Tiroides de la OMS 2017 (casos intervenidos quirúrgicamente desde el año 2018)

Clasificación de la OMS_2017	n (225)	%
Papilar	5	2,2
Diagnóstico establecido mediante clasificación histológica OMS_2004	220	97,8

De los 182 casos diagnosticados de CPT, 156 (85,8%) no presentaron variante de mal pronóstico, mientras que 20 pacientes (11%) fueron diagnosticados de *variante oncocítica* de CPT como variante histológica de mal pronóstico.

5.1.5.- Variables de tratamiento

5.1.5.1.- Tratamiento Hormonal Sustitutivo

Tabla 45. Casos en THS tras cirugía

	n (225)	%
Tratamiento con L-T ₄	225	100

El 100% de los pacientes estudiados llevaban pauta de THS con levotiroxina, tras haber sido sometidos a cirugía.

5.1.5.2.- Radioyodo

Tabla 46. Tratamiento con RAI

	n (225)	%		
Casos ablacionados	196	87,1		
		Dosis I ¹³¹ (mCi)		
	Nº total de sesiones	Media ± DS	Mínimo	Máximo
	330	109,5 ± 49,6	10	604

De los 225 pacientes incluidos en nuestra serie a estudio, a 196 casos se les indicó tratamiento ablativo con RAI. Se realizaron 330 sesiones de tratamiento ablativo con RAI, suponiendo una media de 2 sesiones por paciente.

De los 196 casos que recibieron tratamiento con RAI, disponemos de registro de la dosis ablativa recibida en mCi de 138 sujetos. Recibieron una media de 109,5 mCi, siendo la mínima dosis recibida por un paciente en una sesión, de 10 mCi y la máxima, de 604 mCi.

58 casos recibieron dosis ablativa de RAI, pero no se indicaba la dosis pautaada en el informe de medicina nuclear y otros 29 casos de nuestra serie no recibieron tratamiento con RAI.

De las 330 sesiones de tratamiento ablativo con RAI llevadas a cabo, en 159 (48,2%) sesiones la estimulación de los niveles de TSH que se realiza previamente al tratamiento ablativo, se efectuó mediante TSH endógena y en 142 (43%) sesiones, se realizó mediante TSHrh.

En 29 (8,8%) sesiones, no estaba indicado en el informe del Servicio de Medicina Nuclear el tipo de estímulo llevado a cabo, (véase tabla 47).

Tabla 47. Estimulación de los niveles de TSH previo a tratamiento ablativo con RAI

Metodología	n (330)	%
TSH endógena	159	48,2
TSHrh	142	43
No indicado en informe de medicina nuclear	29	8,8

Tabla 48. Imagen de RCT tras tratamiento con dosis ablativa de RAI

	n (330)	%
Sin captación patológica	93	28,2
Captación sobre lecho tiroideo	160	48,5
Captación laterocervical unilateral	14	4,2
Captación laterocervical bilateral	4	1,2
Captación extratiroidea pulmonar	6	1,8
Captación extratiroidea óseas	1	0,3
Captación extratiroidea abdomen-pelvis	1	0,3
Captación extratiroidea - Otra localización	11	3,3
Sin datos en historia clínica	40	12,1

Como puede observarse en la tabla 48, en las 330 sesiones realizadas de tratamiento ablativo con RAI, se efectuó un RCT posterior para la detección precoz de posibles recidivas. Así pues, en 160 (48,5%) sesiones se detectó captación sobre el lecho tiroideo mediante RCT post-RAI y en 93 (28,2%) sesiones no se detectó captación patológica.

En 37 sesiones se detectó captación a distancia, o bien a nivel laterocervical (5,4%) o bien extratiroidea (5,7%).

5.1.5.3.- Otras terapias

Tabla 49. Otras terapias

Tratamiento con otras terapias	n (225)	%
Radioterapia externa	7	3,1
Quimioterapia	7	3,1
Nuevas terapias (TK, VEGF...)	5	2,2

12 casos recibieron tratamiento con otras terapias. De éstos, 7 casos recibieron tratamiento con RT externa y con QT, y otros 5 casos, recibieron tratamiento con nuevas terapias dirigidas ("*terapias diana*").

5.1.6.- Variables de extensión tumoral

5.1.6.1.- Clasificación TNM y Estadaje

Tal y como se comentó en el apartado 1.8.1,4 de la introducción, para el estudio de nuestra serie de casos se ha tenido que trabajar tanto con la 7ª edición del Sistema de Estadificación TNM (véase Tabla 13) como con la 8ª edición (véase Tabla 15).

Esta última edición se publicó en octubre de 2016 y ha incorporado cambios sustanciales y significativos, que han tenido varias ediciones anteriores. La puesta en marcha de estos criterios de estadificación comenzó el 1 de enero de 2018.

De los 225 casos estudiados, en 220 se aplicó la clasificación TNM según la 7ª edición de la *AJCC/UICC* y en 5 casos, se aplicó la clasificación TNM según la 8ª edición, en base a la fecha de diagnóstico de los pacientes y el sistema de clasificación vigente en ese momento.

Tabla 50. Clasificación TNM según la 7ª edición de la *AJCC/UICC*

Clasificación del Tumor	n	%
T _{1a}	53	23,6
T _{1b}	52	23,1
T ₂	53	23,6
T ₃	26	11,6
T _{4a}	11	4,9
T _x	1	0,4
Sin dato en historia clínica	24	10,7
Compromiso ganglionar	n	%
N ₀	133	59,1
N _{1a}	30	13,3
N _{1b}	23	10,2
N _x	8	3,6
Sin dato en historia clínica	26	11,5
Métástasis	n	%
M ₀	178	79,1
M ₁	8	3,6
M _x	10	4,4
Sin dato en historia clínica	24	10,6
Casos clasificados según Sistema TNM – 8ª Ed.	5	2,2

Resultados

En relación a la clasificación del tumor, predominan los casos T_{1a} (23,6%), T_{1b} (23,1%) y T₂ (23,6%), es decir tumores de tamaño comprendido entre menos de 1 cm hasta 4 cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea.

Respecto al compromiso ganglionar, predominan en un 59,1% los tumores que no manifiestan ganglios metastásicos (N₀), seguidos en un 13,3% de aquéllos que afectan a ganglios del nivel VI (N_{1a}) (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos).

Finalmente, predominan en un 79,1% los tumores sin metástasis a distancia (M₀).

Tabla 51. Estadificación según la AJCC Cancer Staging 7th Ed.

Estadio	n	%
I	135	60
II	26	11,6
III	21	9,3
IVa	9	4
IVc	8	3,6
Sin dato en historia clínica	20	8,9
No estimable	1	0,4
Casos clasificados según la AJCC Cancer Staging – 8th Ed.	5	2,2

De los 220 casos estadificados mediante la 7ª edición del Sistema de Estadificación de la *AJCC Cancer Staging*, 135 casos (60%) se encontraban en estadio I, siendo el estadio predominante. Únicamente un 7,6% de los casos se encontraban en un estadio avanzado (E. IV).

Tabla 52. Clasificación TNM según la 8ª edición de la AJCC/UIC

Clasificación del Tumor	n	%
T _{1a}	1	0,4
T _{1b}	2	0,9
T _{3a}	1	0,4
T _{3b}	1	0,4
Compromiso ganglionar	n	%
N ₀	1	0,4
N _{1a}	1	0,4
N _{1b}	1	0,4
N _x	2	0,9
Métástasis	n	%
M ₀	3	1,3
M _x	2	0,9
Casos clasificados según Sistema TNM - 7ª Ed.	220	97,8

En base al nuevo sistema de clasificación TNM (8ª edición), en relación a la clasificación del tumor, predominan los casos T_{1b} (0,9%), es decir, casos de entre 1 y 2 cm de tamaño en su dimensión mayor, limitados a la tiroides.

Respecto al compromiso ganglionar, predominan en un 0,9%, aquellos tumores en los que los ganglios linfáticos regionales no pudieron ser evaluados (N_x). Finalmente, predominan en un 1,3% los tumores sin metástasis a distancia (M₀).

Tabla 53. Estadificación según la AJCC Cancer Staging 8th Ed.

Estadio	n	%
I	3	1,3
II	2	0,9
Casos clasificados según la AJCC Cancer Staging - 7th Ed.	220	97,8

De los 5 casos estadificados mediante la 8ª edición del Sistema de Estadificación de la *AJCC Cancer Staging*, 3 casos (1,5%) se encontraban en estadio I y un 0,9% de los casos se encontraban en un estadio II.

5.1.7.- Variables evolutivas

Al final del período de estudio, 176 pacientes (78,2%) se encontraban en seguimiento evolutivo por parte del SEyN, en 31 casos (13,8%) se perdió el seguimiento, 14 casos (6,2%) fueron éxitos y 4 casos (1,8%) fueron dados de alta.

5.1.7.1.- Variables evolutivas según sexo

Tabla 54. Descripción de variables evolutivas según género

Variables de Evolución	n (225)	%	p-valor*
En seguimiento evolutivo	176	78,2	0,016
Mujer (n = 164)	125	76,2	
Hombre (n = 61)	51	83,6	
Éxitos	14	6,2	0,016
Mujer (n = 164)	7	4,3	
Hombre (n = 61)	7	11,5	
Alta	4	1,8	0,014
Mujer (n = 164)	4	2,4	
Hombre (n = 61)	0	0	
Pérdida en seguimiento	31	13,8	0,016
Mujer (n = 164)	28	17,1	
Hombre (n = 61)	3	4,9	0,014

**Se utiliza el estadístico Chi-cuadrado o el estadístico de Fisher en función de la frecuencia. Ambos son significativos para $p < 0,05$.*

De las variables evolutivas estudiadas, destaca que la mayoría de los casos se mantienen en seguimiento evolutivo (78,2%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas según sexo entre las variables estudiadas con un p -valor $< 0,05$.

5.1.7.2- Riesgo de recurrencia

De los 225 casos incluidos en el estudio, en 187 pacientes se estimó el Riesgo de Recurrencia del tumor mediante la clasificación definida según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2009 y en 38 pacientes se estimó el Riesgo de Recurrencia del tumor mediante la clasificación definida según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2015.

Tabla 55. Riesgo de Recurrencia según la guía de práctica clínica, ATA del 2009

Riesgo de Recurrencia	n (225)	%
Bajo	105	46,7
Intermedio	48	21,3
Alto	13	5,8
No estimable	1	0,4
Sin dato en historia clínica	20	8,9
Casos evaluados según la Clasificación del Riesgo de Recurrencia de la ATA_2015	38	16,9

De los 187 casos en los que se estimó el nivel de riesgo de recurrencia del CDT según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2009, la mayoría de casos presentaron un riesgo de recurrencia bajo (46,7%), seguidos por un riesgo de recidiva intermedio (21,3%).

Resultados

Tabla 56. Riesgo de Recurrencia según la guía de práctica clínica, ATA del 2015

Riesgo de Recurrencia	n (225)	%
Bajo	18	8
Bajo - Intermedio	19	8,4
Alto	1	0,4
Casos evaluados según la Clasificación del Riesgo de Recurrencia de la ATA_2009	187	83,1

De los 38 casos en los que se estimó el nivel de riesgo de recurrencia del CDT según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2015, la mayoría de casos presentaron un riesgo de recurrencia bajo-intermedio (8,4%) y bajo (8%).

5.1.7.3- Respuesta tras cirugía: Estratificación Dinámica del Riesgo

5.1.7.3.1- Respuesta inicial tras cirugía

Tabla 57. Tipo de respuesta inicial tras cirugía

Respuesta inicial	N	%
Excelente	33	14,7
Bioquímica incompleta	19	8,4
Estructural incompleta	8	3,5
Indeterminada	49	21,8
Casos perdidos*	116	51,6
Total	225	100

*Aquellos casos en los que no pudo establecerse una clasificación de la respuesta inicial tras cirugía en primera visita, por no tener solicitada alguna de las pruebas diagnósticas necesarias para ello.

De los 225 casos estudiados, se observó una respuesta inicial excelente tras cirugía en 33 pacientes (14,7%), destacando como predominante una respuesta indeterminada en 49 (21,8%) de los casos estudiados.

5.1.7.3.2.- Respuesta al final del seguimiento

Tabla 58. Tipo de respuesta tras cirugía al final del seguimiento evolutivo

Respuesta final	N	%
Excelente	132	59,5
Bioquímica incompleta	9	4,1
Estructural incompleta	4	1,8
Indeterminada	51	23
Casos perdidos*	29	11,7
Total	225	100

**Aquellos casos en los que no pudo establecerse una clasificación de la respuesta tras cirugía desde la segunda hasta la última visita de seguimiento realizada en el período del estudio, por pérdida en seguimiento.*

De los 225 casos estudiados, se observó una respuesta al final del seguimiento evolutivo, desde segunda visita hasta la última realizada en el período de nuestro estudio, excelente tras cirugía en 132 pacientes (59,5%), siendo ésta la respuesta predominante, seguido de una respuesta indeterminada en 51 (23%) de los casos estudiados.

5.1.8.- Variables analíticas de seguimiento

Total, de visitas de seguimiento en consulta de endocrinología:
3.453 visitas.

Tabla 59. Parámetros bioquímicos de seguimiento de los pacientes con CDT

	Dosis tratamiento L-T ₄ (μg)	TSH (μUI/mL)	T ₄ -Libre (ng/dL)	Tg (ng/mL)	AcTg (UI/mL)
Determinaciones	-----	3.143	2.931	2.779	2.532
Media	142,7	2,73	1,23	25,93	7,47
RANGO					
Mínimo	25	0,00	0,02	0,00	0,00
Máximo	275	254,7	17	4,8	3,5

A lo largo de las 3.453 visitas realizadas al total de los 225 casos estudiados en el SEyN, se realizaron:

- determinaciones analíticas de niveles de TSH con un nivel medio de 2,73 μUI/mL.
- determinaciones de niveles de T₄L con un nivel medio de 1,23 ng/dL,
- determinaciones de niveles de Tg con un nivel medio de 25,93 ng/mL
- y 2.532 determinaciones de niveles de AcTg con un nivel medio de 7,47 UI/mL,

Todas estas determinaciones se llevaron a cabo en el Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV.

Así pues, el mínimo valor detectado por los analizadores automáticos empleados para las respectivas determinaciones

analíticas, fueron de 0,00 μ UI/mL en el caso de la TSH, 0,02 ng/dL en el caso de la T₄L, 0,00 ng/mL en el caso de la Tg y 0,00 UI/mL en el caso de los AcTg. Por consiguiente, estos valores se corresponden con el **límite de detección**¹⁴ o **sensibilidad analítica** de las técnicas utilizadas en el Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV para la medición de dichos parámetros (*ver apartado 4.3.4 del capítulo Material y Métodos, tabla 26*).

Además, cabe reseñar que a 112 pacientes (49,78%) de nuestra serie de casos, se les realizó la prueba de estimulación con TSHrh en alguna de sus visitas de seguimiento.

5.2.- Características Epidemiológicas

Tal y como se define en el *apartado 4.1 del capítulo Material y Métodos*, nos encontramos ante un estudio descriptivo de tipo transversal o de prevalencia, retrospectivo. Es decir, analizamos la relación entre el diagnóstico de CDT y niveles de AcTg positivos durante el seguimiento evolutivo de los pacientes, en el período de tiempo determinado para nuestro estudio, con el objetivo de determinar una posible relación entre la detección de AcTg durante el seguimiento tras cirugía y la recurrencia de CDT.

Así pues, la medida de frecuencia para nuestro estudio se corresponde con la **Prevalencia (Pv)**.

¹⁴ Es la concentración más baja de analito que se puede detectar en una muestra que contiene tal analito. En algunas disciplinas se identifica con la sensibilidad analítica (262)

5.2.1.- Prevalencia

En este apartado, se procede a responder al segundo objetivo específico planteado en el estudio. Concretamente, determinar la *prevalencia puntual* de AcTg positivos en nuestra serie poblacional de pacientes con diagnóstico de CDT, mediante la siguiente fórmula:

$$Pv = \frac{N^{\circ} \text{ total de casos de CDT con AcTg} +}{N^{\circ} \text{ total de casos de CDT}} \times 100$$
$$= \frac{51}{225} \times 100 = 22,6\%$$

En nuestra serie poblacional nos encontramos con un 22,6% de casos diagnosticados de CDT que presentan AcTg positivos en suero.

5.3.- CDT: significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento (AcTg y Tg) tras cirugía

Para analizar el significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento determinados en los casos con diagnóstico de CDT tras cirugía, se establecieron dos momentos de análisis:

1. Primera visita tras cirugía
2. A partir de segunda visita tras cirugía hasta la última visita de seguimiento realizada en el período del estudio.

5.3.1.- Primera visita tras cirugía

Para estudiar el significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento del CDT en nuestra serie de casos en primera visita tras cirugía, la cohorte se estratificó en cuatro grupos según niveles séricos de Tg y AcTg (**ver tabla 60**).

Tabla 60. Estratificación de la cohorte en 4 grupos según niveles séricos negativos y positivos de Tg y AcTg en 1ª visita de seguimiento en consulta del SEyN tras cirugía

		Detección de niveles séricos de AcTg						p-valor*
		NEGATIVO (n = 75)		POSITIVO (n = 12)		Total (n = 87)		
		n	%	n	%	n	%	
Detección de niveles séricos de Tg	NEGATIVO (n = 92)	42	85,7	7	14,3	49	100	0,544
	POSITIVO (n = 48)	28	90,3	3	9,7	31	100	
	Total (n = 140)	70	87,5%	10	12,5	80	100	

*Se aplica Test Chi-cuadrado de Pearson.

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Así, en nuestra serie de casos observamos que:

- 42 casos (85,7%) presentaron niveles de Tg negativos con AcTg negativos.
- 3 casos (9,7%) presentaron niveles de Tg positivos con AcTg positivos.

Resultados

- 28 casos (90,3%) presentaron niveles de Tg positivos con AcTg negativos.
- 7 casos (14,3%) presentaron niveles de Tg negativos con AcTg positivos.

Cabe destacar que únicamente se han detectado 7 casos (14,3%) en primera visita de seguimiento tras cirugía, que presentaron determinación de niveles de Tg negativos con AcTg positivos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p -valor > 0,05).

Por otra parte, aunque no hemos obtenido una asociación estadísticamente significativa, hemos analizado la respuesta inicial tras la intervención quirúrgica:

Tabla 61. Respuesta inicial tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y positivos.

Respuesta inicial al tratamiento	AcTg			p -valor*
	Positivos (n = 12)	Negativos (n = 75)	Total (n = 87)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	30 (40)	30 (34,5)	0,006
Bioquímica incompleta (n, %)	6 (50)	11 (14,7)	17 (19,5)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	5 (6,7)	5 (5,7)	
Respuesta indeterminada (n, %)	6 (50)	29 (38,7)	35 (40,2)	

*Se utiliza el estadístico de Fisher, encontrándose asociación estadísticamente significativa para $p < 0,05$

Existe asociación estadísticamente significativa entre las distintas categorías de respuesta al tratamiento y el nivel de AcTg sérico detectado en la primera visita de seguimiento tras cirugía.

5.3.1.1.- Análisis estratificado según el riesgo de recurrencia inicial

En este apartado, analizamos la respuesta en primera visita de seguimiento tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y positivos, según el riesgo de recurrencia inicial.

Así, podemos observar en la *tabla 62*, que el riesgo de recurrencia predominante (123 casos, 54,7%) es *bajo*, seguido de un riesgo de recurrencia *medio* en 67 casos (29,8%). Únicamente 14 casos presentaron un riesgo de recurrencia *alto* (6,2%).

Para facilitar el análisis, se procedió a unificar las categorías descritas en las tablas 55 y 56 del *apartado 5.1.7.2* de riesgo de recurrencia de CDT, de modo que aquellos casos categorizados de riesgo de recurrencia *bajo-intermedio*, se clasificaron para el análisis como riesgo *medio* (*ver tabla 62*).

Tabla 62. Número de casos de nuestra serie a estudio con Riesgo de Recurrencia de CDT bajo, medio y alto

Riesgo de Recurrencia	N	%
Bajo	123	54,7
Medio	67	29,8
Alto	14	6,2
Casos perdidos*	21	9,3
Total	225	100

* Aquellos casos en los que no pudo establecerse una clasificación del riesgo de recurrencia tras cirugía, por pérdida en seguimiento.

Resultados

De este modo, pudimos evaluar la respuesta inicial tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y positivos, estratificados según el riesgo de recurrencia inicial (ver tablas 63, 64 y 65).

Tabla 63. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y bajo riesgo de recurrencia de CDT

Respuesta inicial al tratamiento	AcTg			p-valor
	Positivos (n = 12)	Negativos (n = 75)	Total (n = 87)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	12 (33,3)	12 (27,9)	0,241
Bioquímica incompleta (n, %)	2 (28,6)	6 (16,7)	8 (18,6)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	1 (2,8)	1 (2,3)	
Indeterminada (n, %)	5 (71,4)	17 (47,2)	22 (51,2)	
Total	7 (100%)	36 (100%)	43 (100%)	

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Tabla 64. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y riesgo medio de recurrencia de CDT

Respuesta inicial al tratamiento	AcTg			p-valor
	Positivos (n = 12)	Negativos (n = 75)	Total (n = 87)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	12 (52,2)	12 (42,9)	0,005
Bioquímica incompleta (n, %)	4 (80)	3 (13)	7 (25)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Indeterminada (n, %)	1 (20)	8 (34,8)	9 (32,1)	
Total	5 (100%)	23 (100%)	28 (100%)	

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Tabla 65. Respuesta inicial al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos y alto riesgo de recurrencia de CDT

Respuesta inicial al tratamiento	AcTg			p-valor
	Positivos (n = 12)	Negativos (n = 75)	Total (n = 87)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0,857
Bioquímica incompleta (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	
Indeterminada (n, %)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	
Total	0 (0)	3 (100%)	3 (100%)	

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Existe asociación estadísticamente significativa (p -valor < 0,05) entre las distintas categorías de respuesta inicial al tratamiento en pacientes con niveles de AcTg séricos positivos y negativos, cuando existe un riesgo medio de recurrencia de CDT (ver tabla 64), destacando que un 80% de los casos con AcTg positivos con riesgo medio de recurrencia presentaron una respuesta inicial bioquímica incompleta y ninguno mostró respuesta estructural incompleta.

5.3.2.- A lo largo del seguimiento evolutivo

Para estudiar el significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento del CDT en nuestra serie de casos a lo largo del seguimiento evolutivo de los mismos a partir de segunda visita tras cirugía, la cohorte se estratificó de nuevo en cuatro grupos según niveles séricos de Tg y AcTg.

Resultados

Tabla 66. Estratificación de la cohorte en 4 grupos según niveles séricos negativos y positivos de Tg y AcTg desde 2ª hasta última visita de seguimiento evolutivo en el período de estudio

		Detección de niveles séricos de AcTg						p-valor*
		NEGATIVO (n = 185)		POSITIVO (n = 9)		Total (n = 194)		
		N	%	N	%	N	%	
Detección de niveles séricos de Tg	NEGATIVO (n = 168)	156	96,9	5	3,1	161	100	0,113
	POSITIVO (n = 30)	27	90	3	10	30	100	
	Total (n = 198)	183	95,8	8	4,2	191	100	

*Se aplica Test de Fisher.

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Así, en nuestra serie de casos observamos que:

- 156 casos (96,9%) presentaron niveles de Tg negativos con AcTg negativos.
- 3 casos (10%) presentaron niveles de Tg positivos con AcTg positivos.
- 27 casos (90%) presentaron niveles de Tg positivos con AcTg negativos.
- 5 casos (3,1%) presentaron niveles de Tg negativos con AcTg positivos.

Se incide en que se han detectado 5 casos (3,1%) a partir de segunda visita de seguimiento prospectivo tras cirugía, que presentaron determinación de niveles de Tg negativos con AcTg positivos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} > 0,05$) (Tabla 66).

Al igual que hicimos en el apartado 5.3.1.1., aunque no hemos obtenido una asociación estadísticamente significativa (tabla 66), hemos analizado la respuesta al final del seguimiento, que se representa en la siguiente tabla:

Tabla 67. Respuesta final al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y positivos.

Respuesta al final del seguimiento	AcTg			p-valor*
	Positivos (n = 9)	Negativos (n = 185)	Total (n = 194)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	132 (71,4)	132 (68)	0,001
Bioquímica incompleta (n, %)	6 (66,7)	3 (1,6)	9 (4,6)	
Estructural incompleta	0 (0)	3 (1,6)	3 (1,5)	
Respuesta indeterminada (n, %)	3 (33,3)	47 (25,4)	50 (25,8)	
*Se utiliza el estadístico de Fisher.				

Al analizar la respuesta al final del seguimiento, observamos que existe asociación estadísticamente significativa para $p < 0,05$ entre las distintas categorías de respuesta al tratamiento y los niveles séricos de AcTg detectados desde la segunda hasta la última visita de seguimiento evolutivo, realizadas a los pacientes durante el período de tiempo del estudio. Para todos los pacientes que se encontraban dentro de la categoría: Tg Negativa y AcTg Positivos, se han realizado unos gráficos evolutivos en formato *Microsoft Excel 2010*.

Resultados

Así pues, se destaca a modo descriptivo de ejemplo el siguiente gráfico (*ver ilustración 34*) representativo de uno de los pacientes estudiados en nuestra serie de casos, donde se puede observar la evolución del patrón de comportamiento de los niveles de Tg y de los niveles de AcTg en sucesivas citas de seguimiento en consulta.

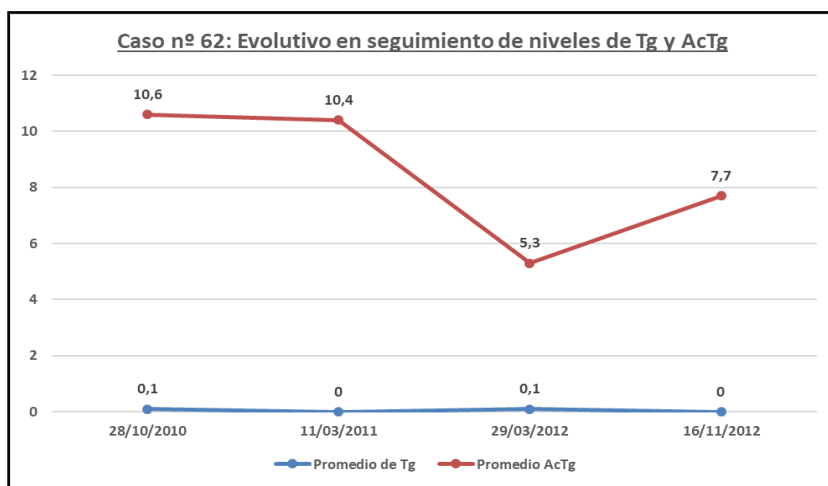


Ilustración 34. Gráfico dinámico que muestra el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondiente al caso nº 62 de la muestra estudiada.

Cumplen este mismo patrón evolutivo los casos nº 9, nº 18, nº 23, nº 81, nº 96, nº 105, nº 107, nº 132, nº 144, nº 158, nº 165, nº 184 y nº 204 (*ver gráficos en Anexo III*).

En todos los pacientes de este grupo, se ha realizado un total de 40 visitas de seguimiento máximo, llevándose a cabo un promedio de 10 visitas por paciente (*1 visita cada 6 o 12 meses desde el inicio de seguimiento en consulta del SEyN tras cirugía*).

Tabla 68. Visitas de seguimiento tras cirugía a lo largo del período de estudio

Media de visitas de seguimiento	10
Desviación típica	8
Mínimo	1
Máximo	40

Y a lo largo del seguimiento evolutivo de dichos casos, se ha analizado su respuesta al tratamiento en un promedio de 4 visitas a lo largo del seguimiento evolutivo llevado a cabo en consulta. Del mismo modo que hemos analizado de manera descriptiva con los gráficos dinámicos la evolución de los pacientes de este grupo, también hemos analizado con gráficos evolutivos la respuesta en función de las sucesivas visitas y a modo de ejemplo, se expone el siguiente gráfico representativo de un caso:

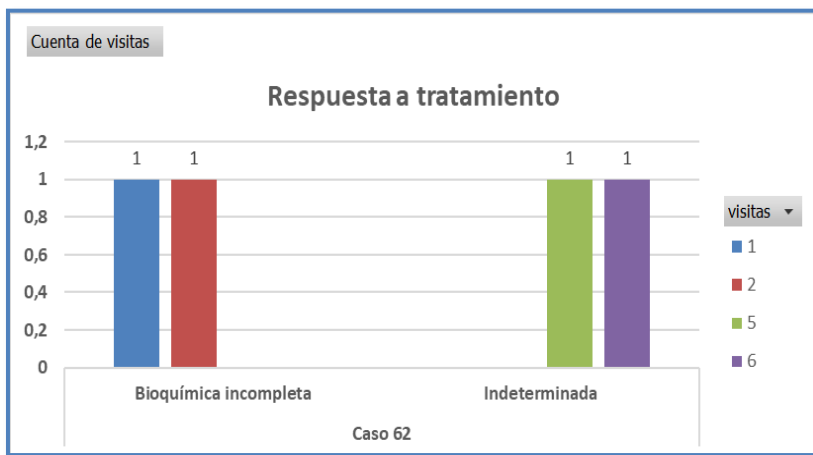


Ilustración 35. Gráfico que muestra la respuesta al tratamiento en 1ª y 2ª visita de seguimiento tras cirugía correspondiente al caso nº 62 de la muestra estudiada.

Así pues, en el gráfico que se muestra en la ilustración 35, podemos observar que en la primera y segunda visita de

seguimiento del caso nº 62, el paciente presentó una respuesta bioquímica incompleta tras cirugía y en la quinta y sexta visita, presentaba una respuesta indeterminada¹⁵.

Recordemos, que según la Guía de práctica clínica de los NT y el CDT de la ATA 2015 (153), una *respuesta bioquímica incompleta* se corresponde con la detección de niveles anómalos de Tg o niveles de AcTg que se van elevando, en ausencia de enfermedad localizable y una *respuesta indeterminada* se corresponde con cambios estructurales o bioquímicos no específicos, que no pueden clasificarse con certeza en benignos o malignos, incluyéndose en esta categoría a pacientes con niveles de AcTg estables o que van disminuyendo, sin evidencia definitiva de enfermedad estructural.

5.3.2.1.- Análisis estratificado según el riesgo de recurrencia (EDR)

Al igual que en el apartado 5.3.1.1 de este capítulo, se procedió a evaluar la respuesta final tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y positivos, estratificados según el riesgo de recurrencia.

Existe asociación estadísticamente significativa (p -valor < 0,05) entre las distintas categorías de respuesta al tratamiento al final

¹⁵ Los valores de detección de Tg y AcTg vienen referenciados en el gráfico de la ilustración 34. (Ver tabla 26 en capítulo 4 (Material y Métodos) para consultar rangos de referencia analíticos según técnica empleada para su determinación por laboratorio).

del seguimiento evolutivo en pacientes con niveles de AcTg séricos positivos y negativos, cuando existe un riesgo bajo y un riesgo medio de recurrencia de CDT (ver tablas 69 y 70).

Tabla 69. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y bajo riesgo de recurrencia de CDT

Respuesta al final del seguimiento	AcTg			p-valor*
	Positivos (n = 9)	Negativos (n = 185)	Total (n = 194)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	82 (74,5)	82 (70,7)	0,001
Bioquímica incompleta (n, %)	4 (66,7)	0 (0)	4 (3,4)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	2 (1,8)	2 (1,7)	
Indeterminada (n, %)	2 (33,3)	26 (23,6)	28 (24,1)	
Total	6 (100%)	110 (100%)	116 (100%)	

*Se aplica Test de Fisher.

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Tabla 70. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y riesgo medio de recurrencia de CDT

Respuesta al final del seguimiento	AcTg			p-valor*
	Positivos (n = 9)	Negativos (n = 185)	Total (n = 194)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	35 (66)	35 (63,6)	0,036
Bioquímica incompleta (n, %)	1 (50)	1 (1,9)	2 (3,6)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	1 (1,9)	1 (1,8)	
Indeterminada (n, %)	1 (50)	16 (30,2)	17 (30,9)	
Total	2 (100%)	53 (100%)	5 (100%)	

*Se aplica Test de Fisher.

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

Resultados

Tabla 71. Respuesta al final del seguimiento evolutivo en pacientes con AcTg negativos y positivos y alto riesgo de recurrencia de CDT

Respuesta al final del seguimiento	AcTg			p-valor*
	Positivos (n = 9)	Negativos (n = 185)	Total (n = 194)	
Respuesta excelente (n, %)	0 (0)	6 (54,5)	6 (50)	0,167
Bioquímica incompleta (n, %)	1 (100)	1 (9,1)	2 (16,7)	
Estructural incompleta (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Indeterminada (n, %)	0 (0)	4 (36,4)	4 (33,3)	
Total	1 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	

*Se aplica Test de Fisher.

NOTA: Los totales difieren por valores perdidos.

En esta etapa observamos que existe asociación estadísticamente significativa ($p\text{-valor} < 0,05$) entre las distintas categorías de respuesta final al tratamiento en pacientes con niveles de AcTg séricos positivos y negativos, cuando existe un riesgo bajo y un riesgo medio de recurrencia de CDT (**ver tablas 69 y 70**).

Así pues, cabe resaltar que:

- un 66,7% de los casos con AcTg positivos con riesgo bajo de recurrencia mostraron una respuesta inicial bioquímica incompleta.
- Un 50% de los casos con AcTg positivos con riesgo medio de recurrencia presentaron una respuesta inicial bioquímica incompleta.

- En ninguno de los casos con AcTg positivos en riesgo de recurrencia bajo y medio, se observó respuesta estructural incompleta.

5.4.- CDT: propiedades de los AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva

Para analizar la correlación entre los niveles de Tg sérica (marcador tumoral) y la tendencia de los AcTg a lo largo del seguimiento evolutivo de nuestra serie de casos, se describe una *curva de Kaplan-Meier* (ver *Ilustración 36*) junto con la prueba de rango logarítmico¹⁶ (*Log Rank*), siendo éste el método más aceptado para comparar la supervivencia de los grupos, teniendo en cuenta todo el período de seguimiento. El análisis se basa en los tiempos de los eventos (*aquí, resultado positivo de los AcTg*).

¹⁶ Se utiliza para probar la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las poblaciones en la probabilidad de un evento (*aquí, resultado positivo de los AcTg*) en cualquier momento.

Resultados

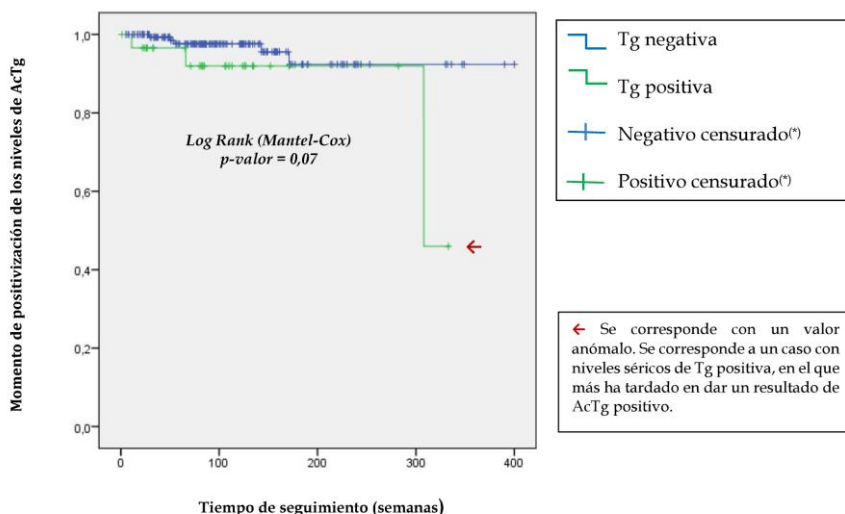


Ilustración 36. Curva de Kaplan-Meier. Correlación entre los niveles de Tg a lo largo del tiempo de seguimiento y punto en que los AcTg resultan positivos.

(*) Los puntos de censura en la gráfica indican el momento en el tiempo de seguimiento de los casos con resultado de Tg positiva o Tg negativa, en que los niveles de AcTg positivizan.

Los pacientes que presentaron niveles de Tg negativa a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía, tardaron 379 semanas en presentar niveles séricos de AcTg positivos, es decir, el equivalente a 7 años.

Los pacientes que presentaron niveles de Tg positiva a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía, tardaron 298 semanas en presentar niveles séricos de AcTg positivos, es decir, el equivalente a 5 años y medio.

Se observa, que los pacientes con niveles séricos de Tg negativa tardan aproximadamente 2 años más que los pacientes con niveles de Tg positiva a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía en presentar niveles de AcTg positivos.

Con la muestra analizada, la prueba de rango logarítmico (*Long Rank*) da un *p*-valor de 0,07, no siendo estadísticamente significativo. Por consiguiente, no podemos afirmar que la medición de los niveles séricos de AcTg resulten de utilidad como marcador tumoral subrogado de recidiva, dada la diferencia media hallada de 2 años entre los casos con AcTg positivos y Tg positiva y los casos con AcTg positivos y Tg negativa.

Esto nos conduce a pensar que, con una muestra más amplia en futuros estudios, este resultado podría ajustarse y cambiar el estado de la significación (*p*-valor < 0,05).

DISCUSIÓN

En este capítulo nos vamos a centrar en discutir organizadamente por objetivos y dentro de éstos por las variables analizadas, los resultados obtenidos, contrastándolos con los de otras aportaciones científicas, muchas de ellas ya citadas en la introducción.

Con el objetivo de que haya una coherencia en la exposición de las distintas reflexiones, se va a profundizar en la discusión de aquellos aspectos que se consideran de mayor relevancia, mencionando finalmente algunas fortalezas y limitaciones que pueden condicionar el alcance de las conclusiones del estudio.

6.1.- Discusión de resultados descriptivos

6.1.1.- Características demográficas

Nuestra serie de casos a estudio está integrada por 225 sujetos con diagnóstico de CDT, pudiendo considerarse un tamaño muestral coherente con la estimación realizada en la fase de muestreo e incluso es superior a la muestra referida en otros trabajos de investigación publicados recientemente (248) (339), aunque también se han publicado estudios originales en los que el tamaño muestral fue superior a 300 casos (340,341).

El objetivo principal de nuestra investigación no es llevar a cabo una descripción sociodemográfica exhaustiva de pacientes diagnosticados de CDT. No obstante, resulta de interés destacar algunas características de nuestra muestra poblacional para reflexionar respecto a los distintos resultados obtenidos en el análisis descriptivo de los mismos. Así pues, nuestra serie de casos presenta una edad media al diagnóstico de $46,6 \pm 15,5$

años, existiendo un claro predominio femenino ($\approx 3:1$), resultando datos demográficos coincidentes con otros estudios retrospectivos publicados en relación a CDT (22) (341).

6.1.2- Características clínico-diagnósticas

Tal y como se ha comentado en la introducción, el CDT es uno de los tipos de cáncer más frecuentes dentro de las neoplasias de origen endocrino (339), que ha mostrado una tendencia al alza en su incidencia en las últimas décadas (82), pero que generalmente presenta un buen pronóstico y curso favorable con supervivencias alrededor del 85-90% (145) (341).

En relación a los factores potenciales de riesgo de desarrollo de CDT, hemos observado en nuestra serie de casos que el factor predominante ha sido presentar antecedente de enfermedad autoinmune (8%), seguido de historia familiar de CDT (6,7%) y el antecedente personal de haber sido diagnosticado de otras neoplasias (6,2%), sin haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) según sexo respecto a ninguno de los FR predisponentes estudiados.

Existen numerosos estudios publicados en los que se investiga la relación entre la tiroiditis linfocítica crónica y la incidencia de CDT, habiendo sido objeto de un largo y continuo debate. Un metanálisis llevado a cabo en 2013 por *Ju-Han lee, et al* (100) con el objetivo de estudiar la asociación entre el CPT y la TH comprobada histológicamente, concluyó que en base al estudio combinado realizado, existe una estrecha relación entre TH y CPT. Sin embargo, en otros estudios se manifiesta controversia

en la relación entre ambas entidades. Así, en un estudio llevado a cabo por *Filip Gabalec et al* (105) en 2016 en una muestra de 4.947 pacientes, en el que el 12,1% fueron diagnosticados de TH, se confirmó que no existía asociación entre TH y CT según los resultados de la citología, teniendo en cuenta que los estudios basados en piezas quirúrgicas estaban fuertemente afectados por el sesgo de selección. Además, observaron que los niveles bajos de TSH se asociaban con un menor riesgo de CT en pacientes con bocio nodular sin TH; aunque esto no se pudo comprobar en los pacientes con TH de la serie estudiada en dicha publicación. Además, determinaron que el estado de autoanticuerpos – AcTg y TPO – no tuvo impacto en el riesgo de cáncer.

Existe un debate persistente respecto a si la TH predispone al desarrollo del CPT (99). Algunos estudios, ya citados en el capítulo de introducción, han demostrado un mayor riesgo de CPT en pacientes con TH (100,101,102,103,104), mientras que en otros no se observó un incremento del riesgo (97) (105).

Respecto a la forma de presentación del CDT, en nuestra cohorte se observa un predominio de la presencia de tumoración cervical en el momento del diagnóstico (60,4%) en forma de BMN (38,2%) detectado mediante ecografía, siendo ésta la técnica diagnóstica por imagen de elección (75,1%). Estos resultados concuerdan con los publicados en 2011 por *Sastre Marcos J, et al* (341).

Le sigue en frecuencia la detección de incidentaloma (16,4%) mediante otras técnicas de diagnóstico por imagen

(TC/RMN/otra ET). Tal y como se mencionó en la introducción, la prevalencia de los incidentalomas varía dependiendo de la modalidad de técnica de diagnóstico por imagen empleada. En el caso de la ecografía oscila entre un 10% y un 41%. En la TC o en la RMN, la prevalencia es del 16% y en la PET con FDG, oscila entre el 1% y el 4% (18), datos que coinciden con lo hallado en nuestra serie de casos.

Cabe destacar que, respecto a las formas de presentación estudiadas, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas según sexo en el caso de detección de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (*ver tabla 33*), denominadas metástasis sincrónicas, localizadas solamente en 4 casos (1,8%) de nuestra cohorte. Esto confirma que las metástasis a distancia en el CDT son infrecuentes (*ocurren en menos del 10% de los pacientes*) (342)

Respecto a las características ecográficas estudiadas del NT, en nuestra cohorte destaca la presencia de hipoecogenicidad en el 35,6% de los casos, resultando estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Hasta donde se ha podido revisar en la bibliografía (343), la hipoecogenicidad del parénquima es la alteración de ecogenicidad más frecuente.

Según los signos ecográficos¹⁷, se seleccionan aquellos nódulos, que se considera que deben ser estudiados de forma más precisa a nivel citológico mediante PAAF (153). En caso de

¹⁷ Ver apartado 1.6.2.1.- Ecografía Tiroidea.

obtener una citología indeterminada (*atipia de significado incierto, neoplasia folicular y sospechosa de malignidad*), se podría optar, dependiendo de los recursos de cada centro, por llevar a cabo estudios genéticos que permitieran dilucidar si el NT sospechoso es candidato o no a cirugía (181) (344). En nuestra serie de casos, se realizó estudio citológico mediante PAAF al 76% de los pacientes, de los cuales un 21,8% presentaron un resultado indeterminado o sospechoso de malignidad.

En 17 casos no se localizó informe de ET ni se realizó PAAF en 20 pacientes. La razón de no tener disponibilidad de estos informes en todos los pacientes puede deberse a la pérdida de datos como consecuencia del carácter retrospectivo de la investigación.

6.1.3.- Características relacionadas con el tratamiento empleado

Las últimas revisiones y actualizaciones de guías y documentos de consenso publicados por diferentes sociedades científicas y organismos oficiales han cambiado el enfoque terapéutico de gran parte de los CPT, variante categorizada como de bajo riesgo dentro del CDT y, que a su vez, se ha redefinido a partir de dichos documentos de consenso, induciendo que se establezcan como el subgrupo predominante (335).

Ya existe un trabajo publicado en 2020 por *Martos Martínez JM, et al* (335), en el que se lleva a cabo una revisión pormenorizada

de los cambios propuestos más relevantes en el abordaje del CPT y de sus controversias.

La extirpación del tumor primario a nivel tiroideo y ganglionar es uno de los propósitos terapéuticos iniciales del CDT (153) (184,185,186,187), junto con la minimización del riesgo de recidiva locorregional y diseminación a distancia (metástasis) (188,189,190), la estadificación TNM, la estratificación del riesgo de recidiva (191,192), facilitar el tratamiento complementario con RAI (193), minimizar la morbilidad iatrogénica y lograr la mayor supervivencia posible, libre de recurrencias (194,195,196,197). En los últimos años, se incide en la importancia de reducir las tasas de recidivas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo en lo posible la necesidad de intervenciones posteriores, tanto terapéuticas como de seguimiento (335).

Bien establecido queda en la literatura científica consultada, que el CT representa la neoplasia más frecuente del sistema endocrino, representando aproximadamente el 1% de los cánceres que afectan al ser humano (10). Aunque la incidencia anual del CT varía considerablemente en función del área geográfica, la edad y el sexo, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia a expensas de la detección de tumores de menor tamaño (*incidentalomas*) en estadios precoces, debido a la indicación de nuevas pruebas diagnósticas, sobretodo técnicas de diagnóstico por imagen altamente sensibles (16) (20,21) y, al incremento de las TT respecto a otras técnicas quirúrgicas, lo que conlleva, según

algunos autores, un sobrediagnóstico y sobretratamiento de tumores de muy bajo riesgo (22).

Tal y como se ha expuesto en el capítulo de resultados, el 100% de los pacientes de nuestra cohorte fueron intervenidos quirúrgicamente. Un 43,6% de los casos requirió segunda cirugía y un 8% de los casos requirió al menos una tercera cirugía. En cuanto al tipo de cirugía, el 57% de los pacientes fueron sometidos a TT, predominando como cirugía electiva la modalidad de *TT sin vaciamiento* (28,4%) seguida de *TT con vaciamiento ganglionar (nivel VI)* (20%), y 86 casos (38,2%) fueron sometidos a lobectomía en la primera cirugía, predominando como cirugía electiva la modalidad de *HT con ismectomía* (29,3%).

De los 98 pacientes (43,6%) que fueron sometidos a segunda cirugía, en un 33,9% se procedió la extirpación de resto tiroideo y de los 26 casos (11,6%) que fueron intervenidos en una tercera ocasión, se efectuó un vaciamiento ganglionar en 19 casos (8,4%). En el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica se observó multifocalidad en el 59,6% de los casos, siendo la media de tamaño tumoral de 2,1 cm.

Así pues, son los CPT de bajo riesgo de entre 1 y 4 cm sin criterios preoperatorios de riesgo, los que están sujetos a controversia en el momento de decidir la extensión de la tiroidectomía, es decir, la elección entre proceder con una HT o una TT, decisión que se basa principalmente en la estratificación del riesgo, teniendo en cuenta factores tanto preoperatorios como postoperatorios. En este sentido, se ha visto cómo la Guía

ATA 2015 (153) no establece un sistema de predicción preoperatorio claro respecto a la extensión de la tiroidectomía en los CPT de riesgo bajo e intermedio (335).

La multifocalidad como razón de proceder a la totalización de la tiroidectomía también despierta discrepancias entre autores. Se ha observado en diversas series, que entre un 18%-87% de los CPT son multifocales y el 13%-71% bilaterales, siendo ambos hechos independientes del tumor (335). En nuestro estudio, se han encontrado frecuencias similares, dentro de los rangos referidos, con un 25,8% de tumores de localización bilateral.

Tanto el Consenso Europeo (271) como las Guías de la ATA (61) (153), recomiendan combinar la información proporcionada por la determinación de PAAF-Tg con la de la citología. En nuestra cohorte, se llevó a cabo estudio citológico de adenopatías sospechosas de malignidad mediante PAAF con control ecográfico intraoperatorio en 44 casos (19,6%) y determinación de Tg en el lavado de aguja (gTg) en los 44 casos, de entre los cuales, se detectaron 22 pacientes con metástasis ganglionares, 21 de los cuales tuvieron gTg positiva, con $p\text{-valor} = 0,0023$ (resultado estadísticamente significativo $p < 0,05$)., considerando resultado positivo aquellos niveles de gTg > 0 ng/mL.

Cabe reseñar, que según la Guía ATA del 2015, una concentración de gTg < 1 ng/mL ya se puede considerar tranquilizadora y, la probabilidad de enfermedad N1 aumenta con niveles de gTg elevados (345), siendo esta medición de PAAF-Tg válida incluso en pacientes con AcTg circulantes

(346,347), aunque en algún estudio se ha cuestionado la validez de esta medición en los pacientes con AcTg (348). En dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo en 2014 y 2015 por *Grani G et al* (349) y *Pak K et al* (350) respectivamente, se determinó que pueden producirse resultados falsos positivos en la PAAF-Tg, principalmente en ganglios del compartimento central, cuando todavía no se ha resecaado la glándula tiroidea (153). Sin embargo, hasta donde se ha podido revisar, no se ha estandarizado todavía la técnica de PAAF-Tg ni el ensayo, lo cual conlleva que esta prueba diagnóstica adicional sea difícil de interpretar (153) (333), por lo que resultaría interesante realizar estudios enfocados a aclarar esta cuestión en un futuro.

En el 76% de los casos no hubo iatrogenia asociada y solo en 14 casos se produjo paresia de cuerda vocal, que fue definitiva en un único caso. Si bien es cierto, que la neuromonitorización intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente es fundamental en cualquier tipo de cirugía tiroidea, también resulta interesante llevar a cabo una evaluación preoperatoria minuciosa en la que se incluya una laringoscopia preoperatoria para evaluar la función de las cuerdas vocales, en previsión a la toma de decisiones intraoperatorias respecto a una posible lesión del nervio laríngeo recurrente (335). Sin embargo, respecto a nuestra cohorte no se dispone de registro en la historia clínica en relación a la petición de dicha prueba, bien porque no se haya solicitado en ningún caso o bien porque en los pocos casos que se solicitara se haya perdido el dato debido a la antigüedad de algunas de las historias clínicas revisadas retrospectivamente (*formato físico en papel*).

La variante histológica predominante en nuestra serie de casos fue la papilar (83,1%), manifestándose únicamente un 11% con variante oncocítica de mal pronóstico y un 25% de los casos se diagnosticaron histológicamente de CFT. Así pues, ya se comentó ampliamente en el *apartado 1.5.2 de la introducción*, que el CPT es la neoplasia tiroidea más frecuente (80%-85% de los CT (71)) y menos agresiva (*baja malignidad*) con una incidencia mayor en el sexo femenino (4:1) y una supervivencia superior al 90% a los 5 años de seguimiento (72), con una tasa de recurrencia del 30% aproximadamente (351).

Se indicó **tratamiento ablativo con RAI** en 196 pacientes, con una media de 2 sesiones por paciente a una dosis media de 109,5 mCi. En la Guía de la ATA del 2015 (153) se propone un notable cambio en la indicación del RAI. Ya no se recomienda rutinariamente la **ablación** de los restos tiroideos con I¹³¹ tras la tiroidectomía para todos los pacientes con CDT de bajo riesgo, en ausencia de otros FR. La recomendación se clasifica como "*débil, basada en evidencia de baja calidad*". Sin embargo, considera el **tratamiento adyuvante** con I¹³¹ tras TT en pacientes de riesgo intermedio y, se recomienda de forma rutinaria tras TT en pacientes de alto riesgo (*recomendación débil basada en evidencia de baja calidad*) (153).

Se ha demostrado la efectividad y utilidad de dosis bajas (entre 30 mCi y 100 mCi) en pacientes de bajo riesgo y en pacientes de riesgo intermedio con características de bajo riesgo (150) (153) (212) (214,215) (217,218). En caso de remanente tumoral

tras cirugía, metástasis a distancia o histología agresiva, pueden indicarse dosis más elevadas (100 - 150 mCi) (212).

Con un énfasis mayor en el manejo estratificado por riesgo, los enfoques de tratamiento recomendados por las directrices de la Guía ATA del 2015 (153), son más conservadores que en épocas pasadas (199).

6.1.4.- Clasificación TNM y estratificación del riesgo de recurrencia

Todos los pacientes han sido clasificados aplicando el sistema de estadificación de la AJCC, basado en la clasificación TNM junto con la edad.

Tal y como se comentó en el *apartado 1.8.1.4 de la introducción*, para el estudio de nuestra serie de casos se ha tenido que trabajar tanto con la 7ª edición del Sistema de Estadificación TNM (véase *Tabla 13*) como con la 8ª edición (véase *Tabla 15*), que se publicó en octubre de 2016 y ha incorporado cambios sustanciales y significativos, que han tenido varias ediciones anteriores. La puesta en marcha de estos criterios de estadificación comenzó el 1 de enero de 2018.

En nuestra cohorte, predominan los tumores clasificados como T_{1a} (23,6%), T_{1b} (23,1%) y T₂ (23,6%), es decir tumores de tamaño comprendido entre menos de 1 cm y hasta 4 cm en su dimensión mayor, sin extensión extratiroidea.

Respecto al compromiso ganglionar, predominan en un 59,1% los tumores que no manifiestan ganglios metastásicos (N₀),

seguidos en un 13,3% aquéllos que afectan a ganglios del nivel VI (N_{1a}) (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos).

Finalmente, predominan en un 79,1% los tumores sin metástasis a distancia (M₀).

De los 220 casos estadificados mediante la 7ª edición del Sistema de Estadificación de la *AJCC Cancer Staging*, 135 casos (60%) se encontraban en estadio I, siendo el estadio predominante. Únicamente un 7,6% de los casos se encontraban en un estadio avanzado (E. IV).

En base al nuevo sistema de clasificación TNM (8ª edición), no se han observado cambios sustanciales en relación a la clasificación del tumor, destacando los casos T_{1b} (0,9%), es decir, tumores de entre 1 y 2 cm de tamaño en su dimensión mayor, limitados a la tiroides y, tampoco respecto al compromiso ganglionar ni la presencia de metástasis a distancia (N_xM₀).

De los 5 casos estadificados mediante la 8ª edición del Sistema de Estadificación de la *AJCC Cancer Staging*, 3 casos (1,5%) se encontraban en estadio I y un 0,9% de los casos se encontraban en un estadio II.

Estos datos coinciden con lo expuesto en una revisión realizada por *Martos Martínez JM, et al* (335), en la que refieren que los cambios introducidos en la 8ª edición de la clasificación TNM, sobre todo el aumento de la edad de corte de los 45 a los 55 años, implican que entre un 25%-35% de pacientes se clasifiquen en estadios de menos riesgo con respecto a ediciones previas. Así pues, se producirá un incremento

importante de los pacientes categorizados en los estadios I y II con una disminución equivalente en los estadios III-IV.

En nuestra cohorte, aunque son pocos los casos que se iniciaron en la clasificación de la 8ª edición, se observa que cumplen con las frecuencias señaladas en la bibliografía anteriormente citada.

En nuestro trabajo, nos planteamos en su momento llevar a cabo la reestadificación de los casos clasificados con la 7ª edición, sin embargo, al predominar el estadio I, no hubiera supuesto cambios significativos en el enfoque terapéutico de nuestra serie. Aun así, es importante tener en cuenta que, el grupo de pacientes de entre 45 y 54 años pasan a categorizarse como estadio I, salvo en presencia de metástasis, en cuyo caso serán estadio II y, se deja de tener en cuenta la mETE (*concepto microscópico*), de modo que tumores < 4cm., pasan de considerarse T₃ a considerarse T₁ o T₂ (*estadio I o II en mayores de 55 años en función de la presencia de adenopatías independientemente del compartimento*) (335).

Estos hechos dan a la clasificación del riesgo de recidivas una mayor trascendencia para no infravalorar el riesgo real de recurrencia de enfermedad, dado que en el caso de pacientes mayores de 55 años habrá más casos en estadio II, lo que implica mayor riesgo de recidiva respecto a la clasificación anterior y, además, los pacientes que se clasifiquen como estadio III presentarán enfermedad más avanzada en comparación con la clasificación previa (335).

Por otra parte, son muchas las guías y consensos que proponen distintas estratificaciones del riesgo de recurrencia de la

enfermedad. En nuestro trabajo, nos hemos centrado en las últimas ediciones de las Guías ATA 2009 (61) y 2015 (153). Así, de los 225 casos incluidos en el estudio, en 187 pacientes se estimó el riesgo de recurrencia del tumor mediante la clasificación definida según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2009 y en 38 pacientes se estimó el riesgo de recurrencia del tumor mediante la clasificación definida según la guía de práctica clínica de la ATA del año 2015.

De los 187 casos en los que se estimó el nivel de riesgo de recurrencia del CDT según la Guía ATA de 2009, mayoritariamente presentaron un riesgo de recurrencia bajo (46,7%), seguidos por un riesgo de recidiva intermedio (21,3%).

De los 38 casos en los que se estimó el nivel de riesgo de recurrencia del CDT según la Guía ATA de 2015, la mayoría de casos presentaron un riesgo de recurrencia bajo-intermedio (8,4%) y bajo (8%).

Cabe destacar que en esta nueva edición del 2015 de la Guía ATA, aunque se mantienen los tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto), se han añadido otras variables pronósticas al sistema de estratificación del riesgo inicial de recidiva, que incluye las mutaciones genéticas (*BRAF*), no referidas en nuestro trabajo de investigación, dado que no forman parte de nuestro objetivo a estudio y al ser retrospectivo, muchos de los casos más antiguos no presentan estudio molecular. Son los casos de reciente diagnóstico los que comienzan a presentar estudios de marcadores moleculares.

Sin embargo, no todos los estudios apoyan el valor de la mutación BRAF^{V600E} y varios estudios ponen en duda sus ventajas como factor pronóstico único. De todos modos, de cara a investigaciones futuras, conviene tener este factor en cuenta, dado que se prevé el uso creciente de estas técnicas para la estadificación y enfoque del plan terapéutico de los pacientes con CDT de bajo riesgo (220).

6.1.5.- Variables evolutivas

A nivel evolutivo, no se encuentran datos susceptibles de discusión más allá de la descripción ya detallada en el *apartado 5.1.7 del capítulo de resultados*. Simplemente, comentar que, aunque la incidencia de CT está aumentando, la tasa de mortalidad (0,5 muertes/100.000 habitantes/año) se ha mantenido prácticamente estable desde 1992 hasta 2020 [<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>].

Sí es interesante destacar que en el caso del CDT, el riesgo de recurrencia y de mortalidad no son siempre concordantes, de modo que el objetivo inicial del seguimiento postquirúrgico es identificar al casi 30% de pacientes que experimentarán una recurrencia clínicamente significativa, lo cual puede suceder muchos años después del tratamiento inicial en base a que la detección y el tratamiento precoz de la recidiva va a reducir la mortalidad y a prolongar la supervivencia (352)

6.1.6.- Respuesta tras cirugía: Estratificación dinámica del riesgo

Según una revisión publicada en 2020 por *Romero Lluch AR, et al* (352) sobre seguimiento postquirúrgico del paciente con CDT, la probabilidad de recurrencia estructural en pacientes sin enfermedad macroscópica identificable tras la cirugía será inferior al 5% para pacientes de bajo riesgo y superior al 30% para pacientes de alto riesgo (153).

En nuestra cohorte, se observó **una respuesta inicial excelente tras cirugía** en 33 pacientes (14,7%), destacando como **predominante** una respuesta **indeterminada** en 49 (21,8%) de los casos estudiados y se observó una respuesta al final del seguimiento evolutivo, **desde segunda visita hasta la última realizada en el período de nuestro estudio, excelente tras cirugía** en 132 pacientes (59,5%), siendo ésta la respuesta predominante, seguido de una respuesta indeterminada en 51 (23%) de los casos estudiados.

Según la EDR admitida por las Guías ATA (153), no sólo tiene en cuenta a pacientes sometidos a TT y tratamiento ablativo con I^{131} , sino que también incorpora desde el año 2014 en la clasificación de la respuesta a aquellos casos en los que únicamente se ha efectuado TT o lobectomía, sin tratamiento ablativo con RAI (353).

Tabla 72. Estratificación dinámica de riesgo (EDR) en el CDT en función de la terapia inicial

Respuesta	TT + Terapia con I ¹³¹	TT sin ablación con I ¹³¹	Lobectomía
Excelente	Tg basal < 0,2 ng/ml o Tg estimulada < 1 ng/ml y AcTg negativos y Estudio de imagen sin hallazgos	Tg basal < 0,2 ng/ml o Tg estimulada < 2 ng/ml y AcTg negativos y Estudio de imagen sin hallazgos	Tg basal < 30 ng/ml estable en el tiempo y AcTg negativos y Sin hallazgos patológicos en imagen
Bioquímica Incompleta	Tg basal > 1 ng/ml Tg estimulada > 10 ng/ml o AcTg positivos en ascenso y Sin anomalías en estudios de imagen.	Tg basal > 5 ng/ml Tg estimulada > 10 ng/ml o AcTg positivos en ascenso progresivo o AcTg positivos en ascenso y Sin anomalías en estudios de imagen.	Tg basal > 30 ng/ml o aumento progresivo de las cifras de Tg o AcTg positivos en ascenso y Sin anomalías en imagen
Indeterminada	Hallazgos inespecíficos en imagen y/o Tg basal ≥ 0,2 pero < 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 1 pero < 10 ng/ml o AcTg positivos estables o en descenso progresivo.	Hallazgos inespecíficos en imagen y/o Tg basal ≥ 0,2 pero < 5 ng/ml o Tg estimulada ≥ 1 pero < 10 ng/ml o AcTg positivos estables o en descenso progresivo.	Hallazgos inespecíficos en imagen y/o AcTg positivos estables o en descenso progresivo.
Estructural Incompleta	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen.	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen.	Evidencia de enfermedad estructural o funcional en estudios de imagen.

Fuente: Tabla extraída de referencia (352)

En nuestro estudio tomamos como referencia de forma general los rangos de referencia reseñados para los casos sometidos a TT, independientemente de que hubieran recibido o no tratamiento ablativo con RAI, dado que de nuestra cohorte consta en la historia clínica que recibieron tratamiento ablativo 196 pacientes de los 225 estudiados. Cabe decir, que estos son rangos más restrictivos que en los referidos en caso de TT sin ablación con I¹³¹ y hemos hallado frecuencias comparables en cuanto al tipo de respuesta predominante respecto a la referida en la bibliografía consultada (153) (336) (352,353,354):

- Respuesta indeterminada o “aceptable” > 80%, que engloba a un subgrupo de pacientes en los que los hallazgos bioquímicos o de imagen no permiten declararlos en remisión, pero tampoco con clara enfermedad persistente (153) (352).

Según exponen *Romero Lluch, et al* (352), la gran mayoría de los casos incluidos en este grupo permanecerán estables o evolucionarán hacia una respuesta excelente (*respuesta predominante en nuestra cohorte al final del seguimiento*), por lo que las revisiones no deben ser excesivamente estrechas, pero sin dejar de lado que del 15% al 20% de los casos restantes podrían desarrollar enfermedad bioquímica o estructural a lo largo del seguimiento evolutivo.

6.1.7.- Variables analíticas de seguimiento

En el seguimiento postquirúrgico inicial (*primeros 12-24 meses tras tiroidectomía con o sin ablación de remanente*) de los

pacientes incluidos en nuestra muestra a estudio, se efectuó un seguimiento a corto plazo según las clasificaciones iniciales de riesgo (mortalidad y recurrencia).

En la primera visita, se revisan los estudios de imagen prequirúrgicos, el informe quirúrgico, y el informe de anatomía patológica con la finalidad de definir el riesgo ATA y el estadio TNM. Además, es fundamental disponer de un informe analítico de los niveles séricos de Tg, llevado a cabo preferiblemente a partir de un mes a mes y medio tras la intervención quirúrgica.

Así pues, tal y como se ha descrito en el *apartado 5.1.8 del capítulo de resultados*, en todos los casos estudiados en nuestra cohorte, se determinaron los niveles de Tg junto con los niveles de AcTg, tal y como se recomienda en las Guías ATA y se individualiza el seguimiento inicial según el riesgo de recurrencia definido por estas guías, que lejos de ser estanco, se va adaptando a medida que se van obteniendo nuevos datos evolutivos en las visitas sucesivas de seguimiento (*seguimiento a largo plazo*), dado que no se puede estratificar la respuesta al tratamiento hasta pasado al menos 1 año desde la cirugía, teniendo en cuenta que las primeras visitas son de periodicidad semestral en los casos de bajo riesgo y riesgo intermedio y trimestral en los casos de alto riesgo (153).

6.2.- Discusión de las características epidemiológicas

Tal y como se indicó en el capítulo de resultados de este trabajo, analizamos la relación entre el diagnóstico de CDT y niveles de AcTg positivos durante el seguimiento evolutivo de los pacientes,

en el período de tiempo determinado para nuestro estudio, con el objetivo de determinar una posible relación entre la detección de AcTg durante el seguimiento tras cirugía y la recurrencia de CDT.

Por ello, consideramos relevante determinar la *prevalencia puntual* de AcTg positivos en nuestra serie de casos, resultando en un 22,6%.

Tal y como se expone en diferentes artículos consultados, su importancia radica en que en pacientes con AcTg positivos, los valores de Tg no se pueden interpretar de forma fiable, ya que habitualmente estarán falsamente disminuidos (*falso negativo*), de modo que lo adecuado en estos casos sería evaluar la tendencia evolutiva de los AcTg (*estabilidad, ascenso o descenso*) para conocer la progresión de la enfermedad (153) (352) (355).

Según un estudio publicado en 2013 por *Spencer C y Fatemi S* (316), las diferencias en la prevalencia de AcTg en el CDT reflejan diferencias en las sensibilidades metodológicas, las especificidades y los puntos de corte utilizados para un AcTg "positivo", así como factores relacionados con los sesgos de verificación de las diferentes cohortes de estudio.

Sosa-Caballero, et al (356) exponen en un artículo publicado en 2009 que la presencia de AcTg en pacientes con diagnóstico de CDT se presenta entre el 8,5% y el 25% de los casos y otro artículo publicado en 2002 por *Quevedo Iván L, et al* (357) refiere que los AcTg se encuentran presentes en el 10% al 30% de los pacientes con CDT.

Ya se comentó en el apartado 1.1.9.3 de la introducción que hasta el año 2013, la prevalencia de AcTg notificada para pacientes diagnosticados de CDT varió entre el 8% y el 36% y era aproximadamente dos veces mayor en CDT en comparación con la población general (24,9% frente a 10,1%, respectivamente) (316), datos que coinciden con nuestro resultado (22,6%), que se encuentra dentro de estos rangos de referencia descritos en la bibliografía consultada.

6.3.- CDT: significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento (AcTg y Tg) tras cirugía

Ya se comentó en la introducción, y bien establecido queda en la literatura científica revisada, que la Tg sérica es el mejor marcador para detectar la presencia de tejido tiroideo en el organismo, dado que es una yodoglicoproteína dimérica de alto peso molecular (660 kDa) producida exclusivamente por las células foliculares de la glándula tiroidea (241,242). Así pues, constituye uno de los parámetros más útiles en el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con diagnóstico de CDT por su fácil determinación analítica y su alta S (352) (358). Sin embargo, tal y como se expuso en la propuesta de investigación (*apartado 2.1*), en la actualidad persisten problemas metodológicos que hacen de la medición de éste parámetro uno de los mayores desafíos para los servicios de análisis clínicos en cuanto a su utilidad para la detección de pacientes con remanente o recidiva tumoral de CDT.

En nuestra serie poblacional nos encontramos con un 22,6% de casos diagnosticados de CDT que presentaron AcTg positivos en suero. La presencia en suero de estos AcTg, puede interferir la medición de los niveles de Tg, subestimando (*falsos negativos*) su valor real, independientemente de la técnica empleada para su determinación (153) (277) (315), de modo que nos cuestionamos si el hallazgo de AcTg en el suero de pacientes tiroidectomizados y sometidos a ablación tiroidea con RAI podría indicar la presencia de tejido tiroideo remanente. Por consiguiente, su determinación seriada podría usarse, por sí misma, como indicador pronóstico de la respuesta al tratamiento.

Es por esta razón, que analizamos los patrones de comportamiento de los AcTg que se presentan y qué implicaciones pronósticas conlleva su positividad en nuestra cohorte de pacientes con diagnóstico de CDT.

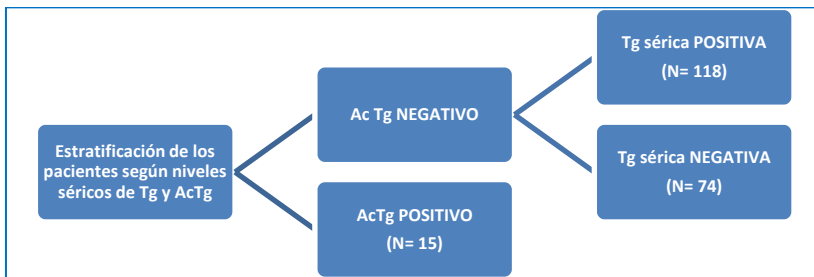
Tal y como se indicó en el *apartado 5.3 del capítulo de resultados*, para analizar el significado pronóstico de los marcadores bioquímicos de seguimiento determinados en los casos con diagnóstico de CDT tras cirugía, se establecieron en nuestro estudio dos momentos de análisis:

1. Primera visita tras cirugía
2. A partir de segunda visita tras cirugía hasta la última visita de seguimiento realizada en el período del estudio.

En este apartado, se desarrollará la discusión de los resultados obtenidos en nuestra investigación, organizada en estos mismos subapartados.

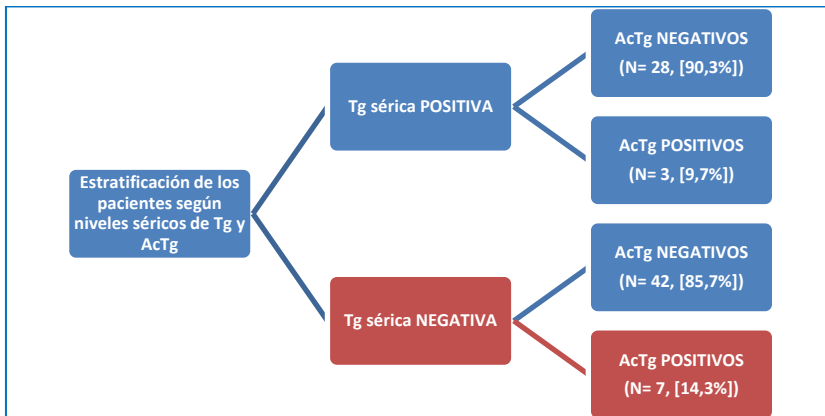
6.3.1.- Primera visita tras cirugía

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por *Min Ji Jeon et al* (348) en 207 pacientes con CPT convencional que fueron sometidos inicialmente a TT y ablación del remanente tiroideo y cuyo objetivo era evaluar la influencia de los AcTg séricos en la detección de PAAF-Tg, se dividió a los pacientes en tres grupos según niveles séricos de Tg y AcTg:



Esquema 1. Adaptado a partir de la referencia (348).

Aplicamos este mismo sistema de clasificación en nuestro estudio, siguiendo el siguiente esquema:



Esquema 2. Representación de elaboración propia.

Tras la estratificación de nuestra cohorte en estos cuatro grupos, en primera visita tras cirugía no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre grupos en las variables bioquímicas evaluadas al inicio del seguimiento.

Sin embargo, al analizar la respuesta inicial tras cirugía en pacientes con AcTg negativos y AcTg positivos, sí se observó una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las distintas categorías de respuesta al tratamiento y el nivel sérico de AcTg detectado en la primera visita de seguimiento postquirúrgica.

En este punto, nos fijamos en la aparición de:

- Respuesta bioquímica incompleta, correspondiente a la aparición de niveles anómalos de Tg y AcTg en aumento en ausencia de enfermedad localizable (153).
- Respuesta estructural incompleta, correspondiente a la aparición de metástasis *de novo* o persistentes, locorregionales o a distancia (153).

Tal y como se muestra en el **esquema 2** de la página anterior, en nuestro trabajo nos enfocamos en el análisis del grupo correspondiente a detección de niveles séricos de Tg negativos y niveles séricos de AcTg positivos en primera visita tras cirugía y a lo largo del seguimiento, para evaluar si en estos casos dichos resultados se correspondían con una respuesta bioquímica incompleta predictiva de P/R de la enfermedad.

En primera visita tras cirugía, nos encontramos que no teníamos ningún caso con respuesta estructural incompleta, mientras que únicamente 6 casos (50%) con niveles séricos de AcTg positivos presentaron respuesta bioquímica incompleta.

Asimismo, en la **fase de análisis estratificado según el riesgo de recurrencia inicial**, observamos que tampoco tenemos ningún caso con niveles de AcTg positivos incluido en el grupo con **respuesta estructural incompleta**, mientras que en el caso de **respuesta bioquímica incompleta** observamos 2 casos (28,6%) con niveles séricos de AcTg positivos en la categoría de bajo riesgo de recurrencia y 4 casos (80%) con **niveles séricos de AcTg positivos en la categoría de riesgo medio de recurrencia**.

En un trabajo original llevado a cabo por *Bueno F et al* (340), la frecuencia de respuesta estructural incompleta inicial fue de 6,3% (n= 15), 19,3% (n= 23) y 67, 4% (n = 58) en bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia, respectivamente. En este estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con AcTg positivos y AcTg negativos en ninguna de las 3 categorías analizadas, en contraposición a nuestro trabajo, donde sí hemos hallado una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la categoría de **riesgo medio de recurrencia** en primera visita tras cirugía.

Cabe destacar que, en ninguna de las tres categorías de riesgo de recurrencia definidas, se observaron casos con niveles séricos de AcTg positivos con respuesta excelente, mientras que en la investigación de *Bueno F et al* (340) sí se refieren 15 casos (28,3%) en el análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con AcTg positivos según riesgo de recurrencia bajo y 3 casos (8,3%) según riesgo intermedio de recurrencia. En este sentido,

hay que reseñar que dicho estudio se realizó con una muestra de 443 pacientes, casi el doble de nuestro tamaño muestral.

6.3.2.- A lo largo del seguimiento evolutivo

Siguiendo el mismo procedimiento de estratificación expuesto en el apartado 6.3.1, en esta etapa tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las variables bioquímicas analizadas.

Asimismo, al fijarnos en las categorías de **respuesta bioquímica incompleta** y **respuesta estructural incompleta** y analizar la respuesta final al tratamiento en pacientes con AcTg negativos y AcTg positivos, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre las distintas categorías de respuesta al tratamiento y los niveles séricos de AcTg detectados desde la segunda hasta la última visita de seguimiento evolutivo.

En la publicación de *Bueno F et al* (340), ya referida en el apartado anterior, se comparó la evolución de pacientes con CDT con niveles de AcTg detectables e indetectables, estratificados según el riesgo de recurrencia y la respuesta al final del seguimiento. En este estudio, la frecuencia de respuesta estructural incompleta en pacientes con AcTg detectables e indetectables de bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas.

En esta fase de nuestro estudio, tras estratificar según el riesgo de recurrencia, observamos al igual que en el apartado referido a primera visita tras cirugía que, tampoco tenemos ningún caso

incluido en el grupo con **respuesta estructural incompleta**, mientras que en el caso de **respuesta bioquímica incompleta** observamos 4 casos (66,7%) con niveles séricos de AcTg positivos en la categoría de **bajo riesgo de recurrencia** y 1 caso (50%) en la categoría de **riesgo medio de recurrencia**. En nuestra investigación, hallamos en ambas categorías una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), no siendo así en la categoría de alto riesgo con tan solo 1 caso incluido en la categoría de respuesta bioquímica incompleta.

Al igual que en el apartado anterior, cabe subrayar que, en ninguna de las tres categorías de riesgo de recurrencia estudiadas en nuestra investigación, se observaron casos con niveles séricos de AcTg positivos con respuesta excelente al final del seguimiento.

Asimismo, en el trabajo ya citado de *Bueno F et al* (340), los autores observaron en el seguimiento a largo plazo que, el 28% ($n = 30$) de los casos con AcTg positivos, que tuvieron un seguimiento superior a 60 meses, únicamente el 10% evolucionó con **respuesta estructural incompleta**, un 33% evolucionó a *sin evidencia de enfermedad* y el 57% se mantuvo con *AcTg detectables sin evidencia de enfermedad estructural*. En el subgrupo de pacientes con AcTg detectables, aquellos pacientes que presentaron niveles de AcTg superiores a 200UI/ml ($n = 6$), permanecieron con **respuesta bioquímica incompleta** con niveles elevados de AcTg sin remanente estructural al final del seguimiento. Además, los niveles iniciales de AcTg no se correlacionaron con la presencia de respuesta

estructural incompleta en la evaluación inicial y en la curva característica operativa del receptor (ROC) no hallaron un valor específico de AcTg que fuera predictor de respuesta estructural incompleta.

Además, en este mismo estudio, a lo largo del primer año de seguimiento, ningún paciente con niveles de AcTg en aumento evolucionó al estado *sin evidencia de enfermedad* al final del seguimiento, de modo que **la tendencia de los AcTg resultó ser más útil que un valor absoluto, en la evaluación inicial en el primer año de seguimiento, para predecir la evolución de los pacientes.**

Del mismo modo, en nuestro trabajo destacamos la importancia del patrón evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg representados mediante gráficos dinámicos (*ver Ilustración 34 en el apartado 5.3.2 y Anexo III*). Tal y como refiere *Campino Johnson* en su artículo titulado “*Anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides*” (359), la determinación de una concentración aislada de AcTg es difícil de interpretar al no conocerse cuál es la vida media de los AcTg. Es decir, no se ha establecido una concentración límite que permita determinar la presencia o ausencia de P/R tumoral.

Existen publicaciones que refieren que el estudio evolutivo de los AcTg como marcador sustitutivo de la Tg constituye una herramienta útil en pacientes sometidos a TT y tratamiento con RAI (331) (340), mientras que los datos referidos en relación a la tendencia en sus niveles en pacientes tratados con TT sin ablación con RAI, son todavía escasos (360,361) y aún no está

aclarado si la presencia de un remanente tiroideo tras cirugía podría mantener el estímulo antigénico para inducir la producción de AcTg, resultando en su persistencia a lo largo del seguimiento evolutivo, sobretodo en pacientes con CDT tratados con TT sin RAI (340).

En un trabajo publicado por *Reverter J.L., et al* (248) en el que estudiaron retrospectivamente a 98 sujetos (83 mujeres, 47 ± 15 años) de una cohorte inicial de 1.017 pacientes tratados por CDT en cinco hospitales con AcTg positivo en algún momento del seguimiento, al analizar las características de los pacientes con recidiva de CDT según los niveles de AcTg durante su seguimiento evolutivo, no se encontró evidencia de P/R de la enfermedad en ninguno de los 65 pacientes que mostraron una disminución significativa ($n = 35$) o desaparición ($n = 30$) de AcTg después de una media de seguimiento de $65 \pm 10,9$ meses.

Cuando en este estudio compararon los pacientes con patrón *aumento* con los de patrón *disminución* de los niveles de AcTg, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la P/R de la enfermedad ($p < 0,2$). El RR de presentar enfermedad activa fue mayor, pero no significativamente diferente en pacientes con niveles estables de AcTg respecto a aquellos que presentaron aparición de AcTg *de novo* ($p = 0,3$) o aumento significativo ($p = 0,2$).

Otros estudios, como el de *Smooke-Praw S, et al* (362) en el que se incluyeron 93 de 967 pacientes con CPT, no han encontrado correlación entre AcTg persistente y una mayor frecuencia de recurrencia o mortalidad.

En dicho trabajo se incluyeron todos los pacientes que tenían al menos un nivel de AcTg posoperatorio positivo (determinado mediante ensayo *Access Beckman-Coulter*) después de someterse a una cirugía inicial por CPT entre los años 2000 y 2010 en una única institución de atención terciaria, con la finalidad de determinar si las tendencias en el nivel de AcTg eran predictores de P/R tumoral en los casos de CPT. Aplicaron la transformación logarítmica y la regresión lineal a los niveles longitudinales de AcTg, lo que lanzó coeficientes de regresión específicos de los pacientes que se categorizaron de la siguiente manera:

- altamente negativos,
- moderadamente negativos y
- sin tendencia o coeficientes positivos (cerca de 0 o > 0).

Posteriormente, evaluaron la tasa de recurrencia en cada categoría.

Detectaron enfermedad recurrente en 19 pacientes (20%) después de un seguimiento medio de 51 meses.

Los coeficientes de regresión en los grupos altamente negativos y moderadamente negativos no fueron diferentes, por lo que agruparon estas dos categorías.

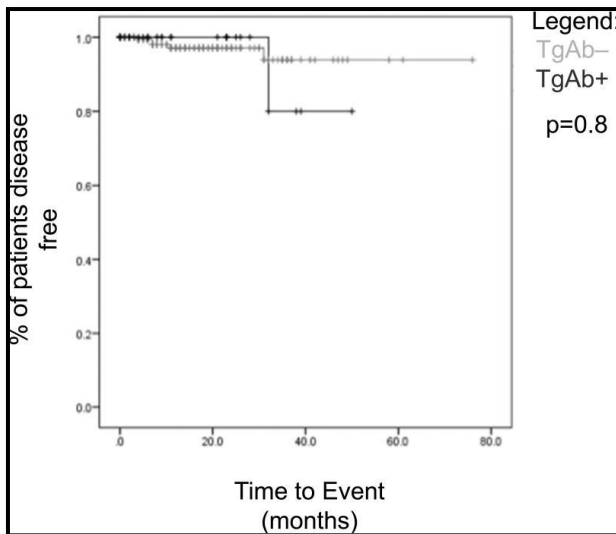
El nivel medio de AcTg para los casos recurrentes y no recurrentes fue similar ($27,5 \pm 10,4$ vs. $63,9 \pm 204,2$ UI/ml). La proporción de casos recurrentes en el grupo de **tendencia negativa** fue similar a la del grupo de **tendencia positiva/sin**

tendencia (19,7% vs 21,9%, NS) y además, los coeficientes de regresión medios fueron similares para los casos recurrentes y no recurrentes tanto en el grupo de tendencia negativa (-0,89 frente a -0,80, NS) como en el grupo de tendencia positiva/sin tendencia (0,08 frente a 0,33, NS), concluyendo que las tendencias en el nivel de AcTg no predicen el estado de la enfermedad en CPT y consideran que en el contexto de la mayoría de los ensayos de AcTg disponibles en el mercado, la vigilancia de los pacientes positivos para AcTg dependerá de la obtención de imágenes de alta calidad hasta que se identifique un marcador sérico alternativo válido para la Tg.

En un examen de 226 pacientes con diagnóstico de CDT con niveles de Tg indetectables realizado por *Chung J.K., et al* (363), hallaron una mayor tasa de recurrencia en los casos con niveles de AcTg positivos/Tg negativa (49%) en comparación al grupo de pacientes con niveles de AcTg negativos/Tg negativa (3,4%). *Kim W.G., et al* (331), en una investigación realizada sobre una cohorte de 824 pacientes, también encontraron una mayor tasa de recurrencia en pacientes AcTg positivos/Tg negativos, informando que la tendencia en los niveles de AcTg tenía valor predictivo (*tasa de recurrencia 0%, 19% y 37% cuando los niveles de AcTg disminuyeron significativamente, disminuyeron levemente y aumentaron, respectivamente*). Sin embargo, ambos estudios se limitaron a analizar el subgrupo de pacientes con valores de Tg indetectables, por lo que podrían estar sujetos a un sesgo de selección.

Discusión

En otro estudio llevado a cabo por *Xu J et al* (364), en el que estudiaron el curso temporal de la resolución de los niveles de AcTg y la relación entre la presencia de AcTg y el riesgo de recurrencia en 247 pacientes con CT sometidos a TT, descubrieron una única recurrencia en un paciente positivo para AcTg, que tuvo lugar tras 32 meses de seguimiento y además, este paciente había normalizado sus niveles de AcTg antes de desarrollar la recurrencia.



La imagen (*extraída de referencia* (364)) muestra la resolución de AcTg. Los autores llevaron a cabo un análisis Log-Rank que demostró la resolución de AcTg en una mediana de 11 meses.

Aún existen controversias en la literatura científica respecto a si la presencia de AcTg afecta o no a la recurrencia del cáncer (278) (357) (365), de ahí que al igual que en otros estudios consultados nos cuestionásemos cuáles son las propiedades de los AcTg como marcador bioquímico sustitutivo de recidiva y tomamos como referencia la metodología de análisis estadístico de rango logarítmico, sobre lo cual reflexionamos en el siguiente apartado.

6.4.- CDT: propiedades de los AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva

La mayoría de los artículos científicos consultados se centran en el análisis de la negativización de los AcTg en el tiempo de seguimiento tras tiroidectomía.

Bueno F et al (340) evaluaron la dinámica de los AcTg en el seguimiento a largo plazo según la respuesta inicial al tratamiento en 443 adultos con CDT tratados con TT, con un seguimiento medio de 53 meses y observaron que los pacientes ablacionados lograron negativizar los AcTg en una mediana de 16 meses (rango 11-62) vs. 11 meses (rango 6 -21) en pacientes no ablacionados ($p = 0,0232$). Determinaron que la dinámica de los AcTg en los primeros 12 meses de seguimiento fue claramente diferente entre ambos grupos de pacientes, de modo que los pacientes no ablacionados tuvieron mayor frecuencia de niveles indetectables, mientras que los pacientes que recibieron RAI presentaron niveles de AcTg más estables durante el seguimiento. Además, establecieron que la eliminación del estímulo antigénico posterior a la TT y RAI resultaría en la desaparición de los AcTg en un tiempo promedio de 3 años (278) (366,367).

En nuestro estudio, para definir las propiedades de los AcTg como marcador bioquímico subrogado de recidiva de CDT en nuestra serie de casos, evaluamos el momento en el tiempo de seguimiento de los casos con resultado de Tg positiva o Tg negativa, en que los niveles de AcTg positivizaron.

Asimismo, en el estudio anteriormente citado de *Bueno F et al* (340) refieren que los niveles de AcTg pueden incrementarse o volverse detectables *de novo*, como consecuencia de un aumento agudo en el estímulo antigénico, ya sea posterior a la cirugía inicial o a reintervenciones quirúrgicas (368), a la PAAF de lesiones metastásicas (369,370) o la ablación con RAI (329) (371,372). Además, consideraron de mayor importancia la aparición de *Ac de novo*, la persistencia o el incremento de los niveles en el postoperatorio como factor predictor de enfermedad estructural persistente o recurrente (275) (278) (331) (373,374).

Nam H.Y., et al (375), llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre 53 pacientes con diagnóstico de CDT, que se habían sometido a TT y eran negativos para Tg sérica y positivos para AcTg. Investigaron los cambios en los niveles séricos de AcTg después de la estimulación con TSH y las implicaciones clínicas para monitorizar el CDT. Los pacientes se sometieron a tratamiento con RAI en dosis altas y midieron los niveles de AcTg séricos antes y después de la estimulación con TSH y llevaron a cabo un seguimiento de AcTg de 6 a 12 meses después.

Calcularon el cambio en los niveles de AcTg después de la estimulación con TSH como un porcentaje del nivel de referencia. El estado de la enfermedad del paciente se clasificó en *sin enfermedad residual* y *con enfermedad residual o recurrente*, mediante estudios de imágenes de seguimiento y datos patológicos. Investigaron las características y el valor diagnóstico de los niveles séricos de *AcTg basales* y *AcTg estimulados* con respecto al estado de la enfermedad y

obtuvieron los siguientes resultados: 38 pacientes estaban en el grupo *sin enfermedad residual* y 15 en el grupo *con enfermedad residual o recurrente*. Los niveles de *AcTg basales*, *AcTg estimulados* y *AcTg tras 6–12 meses de seguimiento evolutivo*, fueron significativamente más altos en el grupo *con enfermedad residual o recurrente* respecto al grupo *sin enfermedad residual* ($p = 0,0008$, $0,0002$ y $< 0,0001$, respectivamente). Los niveles de *AcTg estimulados* también fue significativamente mayor en el grupo *con enfermedad residual o recurrente* ($p = 0,0009$). En los pacientes que presentaron niveles claramente elevados de *AcTg estimulados* ($\geq 50\%$) o disminuidos ($\leq 50\%$), las proporciones en el grupo *con enfermedad residual o recurrente* fueron marcadamente diferentes al 100% y 7%, respectivamente. Los niveles séricos de *AcTg estimulados* tuvieron un valor diagnóstico significativo para el grupo clasificado en la categoría de “*con enfermedad residual o recurrente*” ($p < 0,001$) (375).

Finalmente, concluyeron que el cambio en el nivel de *AcTg* séricos después de la estimulación con TSH es diferente entre ambos grupos (“*con enfermedad residual o recurrente*” y “*sin enfermedad residual*”, de modo que los niveles de *AcTg* tras estimulación con TSH pueden ser utilizados como un marcador de diagnóstico sustitutivo para CDT cuando la *Tg* sérica es negativa y los *AcTg* positivos (375).

En nuestro estudio, nos centramos en el análisis de los resultados bioquímicos de seguimiento basales (*Tg* y *AcTg*) y no en los niveles de *AcTg* estimulados (TSHrh). Nos podríamos plantear llevar a cabo un estudio con una metodología similar a

la expuesta en el estudio comentado anteriormente, adaptado a nuestra cohorte.

En un metanálisis llevado a cabo por *Lee ZJO et al* (374), se revisaron estudios en los que se demostró que los factores de pronóstico dinámicos, como las tendencias de los AcTg, son superiores a los factores de pronóstico estáticos en términos de control de la progresión de la enfermedad (316) e incluyeron estudios que evaluaron las tendencias de AcTg y su influencia en el pronóstico de CDT. Así pues, observaron que los pacientes que presentaban niveles de Ac persistentes o en aumento tenían un riesgo de 10 y 15 veces mayor de P/R del cáncer y mortalidad por cáncer, respectivamente.

Varios estudios incluidos en dicho metanálisis, también evaluaron los valores pronósticos del grado de cambio en los niveles de AcTg (p. ej., disminución de $\leq 50\%$ o $\geq 50\%$) (331) (360,361) (363) (375) (377,378,379). Tras realizar análisis adicionales en ese conjunto de estudios, hallaron que los pacientes con niveles de AcTg decrecientes $\leq 50\%$ presentaban un riesgo significativamente mayor de P/R del cáncer que los pacientes con niveles decrecientes de AcTg $\geq 50\%$ (OR = 4,32 [IC 2,14 – 8,73], $p = 0,001$). Aunque no hubo una diferencia significativa en el riesgo de P/R del cáncer entre pacientes con niveles crecientes de AcTg de $\leq 50\%$ y $\geq 50\%$ (OR = 0,58 [IC 0,11 – 2,98], $p = 0,51$), solo se incluyeron dos estudios con tamaños de muestra pequeños en el análisis.

En una publicación de *Dewi AR et al* (276) en el que estudiaron retrospectivamente a 60 pacientes (10 hombres y 50 mujeres) y

cuyo objetivo fue determinar el papel de los niveles séricos de AcTg como marcador del éxito de la terapia de ablación con I¹³¹ en pacientes con CDT con niveles bajos de Tg sérica, se observó que los niveles séricos de AcTg medidos de 6 a 12 meses después de la ablación constituyeron el marcador más importante para el éxito de la terapia de ablación en comparación con otros parámetros, encontrándose niveles de AcTg positivos más frecuentemente en sujetos con ablación fallida. Además, refieren que las células de memoria pueden contribuir a la síntesis de AcTg durante mucho tiempo, de modo que en tales casos los niveles de AcTg permanecieron positivos incluso hasta 3 años después de que no se produjera Tg.

En nuestra investigación, tal y como se expone en el *apartado 5.4* del capítulo de resultados, se observó que los pacientes con niveles séricos de Tg negativa tardaron aproximadamente 2 años más que los pacientes con niveles de Tg positiva a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía, en presentar niveles de AcTg positivos.

En la investigación llevada a cabo por *Smooke-Praw S, et al* (362) se incide en cómo interpretar mejor los niveles de AcTg en toda la población de pacientes positivos para AcTg, siendo éste también el propósito de nuestro estudio.

A partir de nuestros resultados, no podemos afirmar que la medición de los niveles séricos de AcTg resulten de utilidad como marcador tumoral subrogado de recidiva, dada la diferencia media de positividad de los AcTg hallada de 2 años

entre los casos con AcTg positivos y Tg positiva y los casos con AcTg positivos y Tg negativa.

Así pues, sería interesante plantearse de cara a futuros estudios, realizar un análisis sistemático similar al realizado por *Smooke-Praw S, et al* (362), adaptado a nuestra población atendida ampliando el tamaño muestral, dado que un número relativamente pequeño de casos recurrentes puede limitar el poder estadístico del estudio y una diferencia no significativa en los tiempos de seguimiento entre los grupos de comparación podría introducir cierto grado de sesgo. En este sentido, nuestra investigación muestra diferencias estadísticamente significativas para un **riesgo de recurrencia medio** en los tiempos de seguimiento analizados, por lo que consideramos que centrar y ampliar próximas investigaciones en la tendencia evolutiva de los niveles de AcTg y Tg en el grupo de pacientes que presenten **riesgo medio de recurrencia** en la EDR podría aportar información relevante en relación a la utilidad de los AcTg como marcador tumoral subrogado.

6.5.- Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza de nuestro estudio fue la evaluación de la dinámica de los AcTg en una cohorte retrospectiva de pacientes, analizando el momento de positivización de los niveles séricos de AcTg a lo largo del seguimiento evolutivo de dichos pacientes tras cirugía, centrandó nuestro análisis en el grupo que, a su vez, presentaron niveles séricos de Tg negativos.

Los datos presentados en este estudio amplían la base del conocimiento científico sobre un tema de trascendencia clínica que en la actualidad aún presenta controversias.

Entre las limitaciones del estudio nos encontramos que durante el período de recogida de datos hubo algunas dificultades asociadas a la antigüedad de las historias clínicas, como:

- formato en papel de las historias clínicas, con dificultad de lectura de algunos datos por escritura a mano de los mismos por parte de los facultativos responsables del seguimiento de los casos en su día,
- posible pérdida de informes no digitalizados,
- datos incompletos en algunos informes por su registro manual (por ejemplo, los procedentes de servicios externos), entre otros.

También cabe reseñar como posible limitación del estudio, un tamaño muestral bajo con un número reducido de pacientes en cada uno de los grupos individuales al realizar el estudio bivariado de la respuesta inicial y a lo largo del seguimiento evolutivo tras cirugía, estratificado según el riesgo de recurrencia (*bajo, intermedio, alto*).

Tan solo 51 pacientes de los casos que compusieron nuestra cohorte a estudio, presentaron AcTg positivos. No obstante, en nuestra opinión, pudimos responder algunas preguntas importantes sobre la importancia de los AcTg en el seguimiento evolutivo de los pacientes con diagnóstico de CDT.

Por otra parte, existe una variabilidad inherente en los ensayos de laboratorio, ya reflejado y comentado en el apartado correspondiente a los métodos analíticos empleados (*apartado 4.3.4*) del capítulo de material y métodos, que se recomienda consultar.

Por último, comentar el largo período de desarrollo que ha abarcado la presente investigación y la consecuente demora en la obtención de resultados, teniendo en cuenta la necesidad de interrupción forzosa del proceso de investigación debido al requerimiento del Ministerio de Sanidad tras la instauración del Estado de Alarma en España, de centrar todos los esfuerzos del personal sanitario, entre los que se incluye la investigadora principal de la tesis, al abordaje de las necesidades de la población derivadas de la pandemia por la infección por el virus SARS-CoV-2 (Covid-19). En este sentido, al plantear nuestro preproyecto en el año 2014, se consideró un tema novedoso, dado que las publicaciones en años previos relacionadas a nivel internacional no eran numerosas y, cabe reseñar que, aunque a lo largo del período de tiempo que ha durado el desarrollo de nuestro proyecto han surgido nuevas publicaciones relacionadas con nuestro tema de investigación, en España siguen siendo pocas las divulgaciones relacionadas con el objetivo principal de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en la presente investigación, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. Respecto a las características sociodemográficas y clínicas de nuestra serie poblacional de pacientes con diagnóstico de CDT hallamos frecuencias similares en las variables estudiadas respecto a otros estudios retrospectivos previamente publicados.
2. Al analizar la relación entre el diagnóstico de CDT y niveles de AcTg mantenidos o elevados durante el seguimiento evolutivo de los pacientes con el objetivo de determinar una posible relación entre la detección de AcTg durante el seguimiento tras cirugía y la recurrencia de la enfermedad, se determinó una prevalencia puntual de AcTg positivos en nuestra serie de casos del 22,6%, encontrándose este resultado dentro de los rangos de referencia descritos en diferentes estudios.
3. Los pacientes con diagnóstico de CDT con niveles séricos de AcTg positivos y niveles de Tg negativa tras cirugía hallados en nuestra cohorte a estudio con riesgo de recurrencia medio, presentaron un peor curso evolutivo (*respuesta bioquímica incompleta*).
4. La dinámica de los niveles séricos de AcTg puede establecerse como una herramienta adicional para orientar el pronóstico en pacientes con AcTg positivos.

5. A partir de nuestros resultados **no podemos afirmar que la medición de los niveles séricos de AcTg resulten de utilidad como marcador tumoral subrogado de recidiva.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Colección Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía. Tomo III: Editorial Médica Panamericana; 2015.
2. Geneser F. Sistema Endocrino. In Geneser F. HISTOLOGÍA. 3rd ed. Madrid: Médica Panamericana, S.A.; 2001. p. 581-611.
3. Sadler TW. Embriología Especial Clínica: Cabeza y Cuello. En Langman. Embriología Médica con Orientación Clínica. 8th ed. Madrid: Médica panamericana, S.A.; 2001. p. 334-69.
4. Larsen WJ. Desarrollo de la cabeza, el cuello, los ojos y los oídos. En Sherman LS, Potter SS, Scott WJ, editors. Embriología humana. 3rd ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2002. p. 351-78.
5. Moore KL, Agur AMR. Cuello. En Compendio de ANATOMÍA con orientación clínica. Barcelona: MASSON, S.A.; 2001. p. 429-67.
6. Guyton AC, Hall JE. Hormonas metabólica tiroideas. En TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA. 10th ed.: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U.; 2001. p. 1031-43.
7. Rhoades RA, Tanner GA. Glándula tiroides. En Fisiología Médica.: MASSON-Little, Brown, S.A.; 1997. p. 781-95.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66: p. 7-30.
9. American Cancer Society. Cancer facts and figures. [Online]. [Citado 2016 Mayo 23. Disponible en:

<http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/allcancerfactsfigures/index>.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics. Cancer J Clin. 2006; 56: p. 106-30.
11. Navarro González E, Guerrero Vázquez R. Epidemiología del cáncer de tiroides. En Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 1-10.
12. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008 Lyon: (IARC); 2008.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60: p. 277-300.
14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021; 71: p. 7-33.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2020; 0: p. 1-41.
16. American Society of Clinical Oncology (ASCO). CANCER.NET. [Online]. 2005-2019 [Citado 2021 Febrero 16. Disponible en:

- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-tiroides/estad%C3%ADsticas>.
17. Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregni E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer*. 2009; 45: p. 2546-51.
 18. Anda Apiñániz E. Aproximación diagnóstica al nódulo tiroideo. En Gómez Sáez J. *Cáncer de Tiroides*. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 41-52.
 19. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2020. [Online]. 2020 [Citado 2020 Febrero 16. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-factsheets.pdf>.
 20. Rego-Iraeta Á, Pérez-Menéndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(6): p. 303-9.
 21. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Patrón evolutivo de la incidencia de cáncer de tiroides en la región de Murcia de 1984 a 2008. *Gac Sanit*. 2014; 28: p. 397-400.
 22. Rojo Álvaro J, Bermejo Fraile B, Menéndez Torre E, Ardanaz E, Guevara M, Anda Apiñániz E. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(6): p. 303-9.
 23. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la Incidencia del Cáncer en España, 2021. [Online].; 2010 [Citado 2021 Febrero. Disponible en: <https://redcan.org/redcan.org/es/estimaciones-incidencia2021.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-c%C3%A1ncer-en-Espa%C3%B1a-2021>.
 24. Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer incidence in five continents*. 164th ed. Lyon: International Agency For Research On Cancer; 2014.
 25. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda: National Cancer Institute. [Online]. 2015 [basado en November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.
 26. International Agency for Research on Cancer (IARC). Tumours of the thyroid gland. En Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon; 2017.

27. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015; 136: p. 2187-95.
28. Vaduganathan M, Nagarur A, Kerr DA, Lauter KB, Padmanabhan A, Raghavan S, et al. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015; 28: p. 46-9.
29. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, White MG, Antic T, Sadow PM, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: How have histologic diagnoses changed in the last half-century and what are the prognostic implications?. *Thyroid*. 2015; 25: p. 1209-16.
30. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, et al. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece the majority are incidence. *Thyroid*. 2009 Jul; 19(7): p. 749-54.
31. Kakudo K, Kameyama K, Hirokawa M, Katoh R, Nakamura H. Subclassification of follicular neoplasms recommended by the Japan thyroid association reporting system of thyroid cytology. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: p. 938305.
32. LiVolsi V, Asa S. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 1994; 4(2): p. 233-6.
33. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 16th ed. Kasper , Braunwald , Fauci , Hauser , Longo , Jameson , editors. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.; 2005.
34. Berrino F, Copocaccia R, Coleman M, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, et al. Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-3 Study. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 5).
35. U.S. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health / National Cancer Institute / USA.gov. NATIONAL CENTER INSTITUTE. Surveillance, Epidemiology, And End Results Programa (SEER). [Online]. 2015 [citado 2021 Febrero 16. Disponible en:

https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=80&data_type=4&graph_type=5&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&series=9&race=1&age_range=62&stage=101&advopt_precision=1&advopt_display=2.
36. Gómez Sáez J. *Cáncer de Tiroides*. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014.
37. Kweon S, Shin M, Chung I, Kim Y, Choi J. Thyroid cancer is the most common cancer in women based on the data from population based cancer registries, South Korea. *Japanese J Clin Oncol*. 2013; 43: p. 1039-46.

38. Colonna M, Guizard A, Schvartz C, Velten M, Raverdy N, Milinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer*. 2007; 43: p. 891-900.
39. Kilfoy B, Grogan R, Ward M, Kaplan E, Devesa S. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. 2013; 23: p. 1015-21.
40. Zhu C, Zheng B, Kilfoy X H, Ma S, Ba Y, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States 1973-2004. *Thyroid*. 2009; 19: p. 1061-6.
41. Wartofsky L. Increasing detection or higher radiation exposure? *Hormones*. 2010; 9: p. 103-8.
42. Riesco-Eizaguirre G, Zafón Llopis C. Bases generales y moleculares del cáncer de tiroides de estirpe folicular. En Gómez Sáez J. *Cáncer de Tiroides*. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 11-20.
43. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan; 100(1): p. 57-70.
44. Farid N, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev*. 1994; 15: p. 202-32.
45. Santoro M, Melillo R, Grieco M, Berlingieri M, Vecchio G, Fusco A. The TRK and RET tyrosine kinase oncogenes cooperate with RAS in the neoplastic transformation of a rat thyroid epithelial cell line. *Cell Growth Differ*. 1993 Feb; 4(2): p. 77-84.
46. Jhiang S, Cho J, Furminger T, Sagartz J, Tong Q, Capen C, et al. Thyroid carcinomas in RET/PTC transgenic mice. *Recent Results Cancer Res*. 1998; 154: p. 265-70.
47. Corvi R, Martínez-Alfaro M, Harach H, Zini M, Papotti M, Romeo G. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest*. 2001 Dec; 81(12): p. 1639-45.
48. Fischer A, Bond J, Taysavang P, Battles O, Wyndword-Thomas D. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol*. 1998 Nov; 153(5): p. 1443-50.
49. Viglietto G, Chiappetta G, Martínez-Tello F, Fukunaga F, Tallini G, Rigopoulou D, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene*. 1995 Sep; 11(6): p. 1207-10.
50. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, Ohtake T, Endo Y, Takebayashi Y, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*. 2003; 22: p. 6455-7.
51. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova M, Fischer A, Nikiforov Y. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of

- papillary thyroid carcinoma and thyroid tumor cell lines. An unusually high prevalence of RAS mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Jul; 120(1): p. 71-7.
52. Namba H, Gutman RA, Matsuo K, Álvarez A, Fagin JA. H-RAS protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Jul; 71(1): p. 223-9.
 53. Lemoine N, Mayall E, Wyllie F, Williams E, Goyns M, Strynger B, et al. High frequency of RAS oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene*. 1989 Feb; 4(2): p. 159-64.
 54. Nikiforov Y. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 May; 135(5): p. 569-77.
 55. García-Rostán G, Zhao H, Camp R, Pollán M, Herrero A, Pardo J, et al. RAS mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Sep; 21(17): p. 3226-35.
 56. Kroll T, Sarraf P, Pecciarini L, Chen C, Mueller E, Spiegelman B, et al. PAX8-PPAR gamma 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science*. 2000 Aug; 289(5483): p. 1357-60.
 57. Nikiforova M, Biddinger P, Caudill C, Kroll T, Nikiforov Y. PAX8-PPAR gamma 1 fusion oncogene in human thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: p. 1016-23.
 58. Marques A, Espandinha C, Catarino A, Moniz S, Pereira T, Sobrinho L, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May; 87(8): p. 3947-52.
 59. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Nueva clasificación de la OMS de los tumores tiroideos: una categorización pragmática de las neoplasias de la glándula tiroidea. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65(3): p. 133-5.
 60. Volante M, Collini P, Nikiforov Y, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007 Aug; 31(8): p. 1256-64.
 61. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): p. 1167-214.
 62. Hernández Mijares A, Gómez Balaguer M. Protocolos clínico-terapéuticos de endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. 3rd ed. Valencia.

63. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger C. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug; 39(8): p. 226-31.
64. Mortensen J, Woolner L, Bennett W. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Oct; 15(10): p. 1270-80.
65. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(Suppl 1): p. 1-122.
66. Frates M, Benson C, Doubilet P, Kunreuther E, Contreras M, Cibas E, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol*. 2006 sep; 91(9): p. 3411-7.
67. Rigopoulou D, Gómez Lobo I, Guadalix Iglesias S, Calatayud Gutiérrez M. Carcinoma de tiroides. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Actitudes terapéuticas. TSHr y tiroglobulina sérica en el manejo del carcinoma diferenciado tiroideo. *Medicine*. 2008; 10(14): p. 904-13.
68. Asasuma K, Kobayashi S, Shingu K, Hama Y, Yokoyama S, Fyjimori M, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg*. 2001 Feb; 167(2): p. 102-5.
69. Jin J, McHenry C. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2012 Feb; 26(1): p. 83-96.
70. Bhatti P, Veiga L, Ronckers C, Sigurdson A, Stovall M, Smith S, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010 Dec; 174(6): p. 741-52.
71. Lorente R, Ampudia-Blasco F, Martínez-Hervás S, Priego M, Real J, Catalá M. Tiroides. En Real JT, Ampudia-Blasco FJ, Ascaso JF, editors. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos*. 5th ed. Valencia; 2011. p. 51-85.
72. Slough CM, Randolph GW. Workup of well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2006 Apr; 13(2): p. 99-105.
73. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2015 Jun; 21(6): p. 686-96.
74. Moreno Llorente P, Larrad Jiménez Á. Estado actual del tratamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides. En Gómez Sáez

- JM. Cáncer de Tiroides. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 95-110.
75. Leenhardt L, Berniaer M, Boin-Pencau M, Conte D, Marcchard R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid incidence in France. *Eur J Endocrinol.* 2004 Feb; 150(2): p. 133-9.
 76. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer.* 1985 Feb; 55(4): p. 805-28.
 77. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, Menck H. A National Cancer Database report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998 Dec; 83(12): p. 2638-48.
 78. Mazzaferri E, Young R. Papillary thyroid carcinoma. A ten year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med.* 1981 Mar; 70(3): p. 511-8.
 79. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1988 Jul; 90(1): p. 72-6.
 80. Poli F, Trezzi R, Rosai J. Images in pathology. Single thyroid follicle involved by papillary carcinoma: partially classic and partially oncocytic. *Int J Surg Pathol.* 2009 Jun; 17(3): p. 272-3.
 81. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer.* 1990 Apr; 65(5): p. 1173-9.
 82. Davies L, Welch I. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973 - 2002. *JAMA.* 2006 May; 295(18): p. 2164-7.
 83. Martínez-Tello F, Martínez-Cabruja R, Fernández-Martín J, Lasso-Oria C, Ballestín-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer.* 1993 Jun; 71(12): p. 4022-9.
 84. Khoo M, Beasley N, Ezzat S, Freeman J, Asa S. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): p. 1814-8.
 85. Khoo M, Freeman J, Witterick I, Irish J, Rotstein L, Gullane P, et al. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Mar; 128(3): p. 253-7.
 86. Rosai J, LiVolsi V, Sobrinho-Simões M, Williams E. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol.* 2003 Oct; 11(4): p. 249-51.
 87. Böcker W, Schröder S, Dralle H. Minimal thyroid neoplasia. *Recent Results Cancer Res.* 1988; 106: p. 131-8.

88. Gikas PW, Labow SS, Digiulio W, Finger JE. Occult metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1967 Dec; 20: p. 2100-4.
89. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid*. 2009 Jul; 19(7): p. 707-16.
90. Bernstein J, Virk RK, Hui P, Prasad A, Westra WH, Tallini G, et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma clinicopathologic features with BRAF (V600E) mutational analysis. *Thyroid*. 2013 Dec; 23(12): p. 1525-31.
91. Li Volsi V, Albores Saavedra J, Asa S, Baloch Z, Wenig B, et al. Papillary carcinoma. En DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C, editors. *Thyroid and parathyroid tumours of endocrine organs, WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 57-66.
92. Xu X, Quiros R, Gattuso P, Ain K, Prinz R. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinoma and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res*. 2003 Aug; 63(15): p. 4561-7.
93. Marchof C. UpToDate. [Online].; 2015 [citado 2016 Junio 5]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/oncogenes-and-tumor-suppressor-genes-in-thyroid-nodules-and-nonmedullary-thyroid-cancer>.
94. Larrad Jiménez A, Sitges Serra A. Avances en el tratamiento quirúrgico. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(Supl.1): p. 11-7.
95. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)*. 2010 Oct-Dec; 9(4): p. 312-18.
96. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. 2005 Oct; 71(10): p. 874-8.
97. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb; 98(2): p. 474-82.
98. Dailey MF, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *Arch Surg*. 1955; 70: p. 291-97.
99. Gómez Sáez JM. Tiroiditis crónica autoinmunitaria y cáncer de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*. 2014 Jun-Jul; 61(6): p. 299-301.

100. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168: p. 343-49.
101. Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(6): p. 845-52.
102. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale M, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Rel Cancer.* 2011 Jul; 18(4): p. 429-37.
103. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Stail A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risks for thyroid cancer. *Throid.* 2014 Jul; 24(7): p. 1107-14.
104. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shirmon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: p. 2409-14.
105. Gabalec F, Srbova L, Nova M, Hovorkova E, Hornychova H, Jakubikova I, et al. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): p. 48-53.
106. Anil C, Gokse 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. *Thyroid.* 2010 Jun; 20(6): p. 601-6.
107. Singh B, Shaha A, Trivedi H, Carew J, Poluri A, Shah J. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery.* 1999 Dec; 126(6): p. 1070-6.
108. Cameselle-Teijeiro J, Matias-Guiu X. Anatomía patológica del cáncer de tiroides. En Gómez Sáez J. *Cáncer de Tiroides.* Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 129-51.
109. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid.* 2010 Apr; 20(4): p. 375-80.
110. Rossi ED, Straccia P, Martini M, Revelli L, Lombardi CP, Pontecorvi A, et al. The role of thyroid fine-needle aspiration cytology in the pediatric population: an institutional experience. *Cancer Cytopathol.* 2014 May; 122(5): p. 359-67.
111. Llarach I, Escalante D, Day E. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta Argentina, a 40-year study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol.* 2002 Sep; 13(3): p. 175-81.

112. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit.* 2013 Jan; 19: p. 49-53.
113. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997–2008. *Thyroid.* 2013 Jun; 23(6): p. 748-57.
114. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res.* 1992 Jul; 131(1): p. 98-111.
115. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of Struma Ovarii: A Report of 96 Cases. *Endocr Pathol.* 2015 Dec; 26(4): p. 342-8.
116. Ranade R, Rachh S, Basu S. Late Manifestation of Struma Peritonei and Widespread Functioning Lesions in the Setting of Struma Ovarii Simulating Highly Differentiated Follicular Carcinoma. *J Nucl Med Technol.* 2015 Sep; 43(3): p. 231-3.
117. Cong H, Li T, Chen G, Liang Z, Liang J, Lin Y. Missed Initial Diagnosis of Malignant Struma Ovarii Containing Follicular Thyroid Carcinoma: Metastatic Pulmonary Recurrence 17 yr After Ovariectomy. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Sep; 34(5): p. 445-9.
118. Camacho P, Gordon D, Chiefari E, Yong S, DeJong S, Ptale S, et al. A Phe 486 thyrotropin receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. *Thyroid.* 2000 Nov; 10(11): p. 1009-12.
119. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Yokoyama A, Noguch M, Hashimoto T, et al. Autonomously functioning (hot) nodule of the thyroid gland. A clinical and histopathologic study of 17 cases. *Am J Clin Pathol.* 1994 Jan; 101(1): p. 29-35.
120. Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery.* 1992 Dec; 112(6): p. 1130-6.
121. O'Neill CJ, Vaughan L, Learovd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Feb; 37(2): p. 181-5.
122. Zhao M, Li C, Zheng J, Yan M, Sun K, Wang Z. Cystic lymphangioma-like adenomatoid tumor of the adrenal gland: report of a rare case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Apr; 6(5): p. 943-50.
123. Nixon IJ, Witcher MM, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis

- in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012 Sep; 22(9): p. 884-9.
124. Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, Faquin WC. Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2005 Aug; 27(4): p. 306-12.
125. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Mar; 23(3): p. R143-55.
126. Melo M, Gaspar da Rocha A, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May; 99(5): p. E754-65.
127. Sobrinho-Simoes M, Asa S, Krol T, Nikiforov Y, De Lellis R, Farid P, et al. Follicular carcinoma. In De Lellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C, editors. *Tumours of endocrine organs. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 67-72.
128. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan; 100(1): p. 55-62.
129. Ganly I, Filho JR, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May; 98(5): p. E962-72.
130. Stucchi CM, Vaccaro V, Magherini A, Di Gregorio C, Greco G, Livolsi VA, et al. Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland presenting with diffuse meningeal carcinomatosis and evolving to anaplastic carcinoma. *J Clin Pathol*. 2007 Jul; 60(7): p. 831-2.
131. Puente S, Velasco A, Gallel P, Pallares J, Pérez-Ruiz L, Ros S, et al. Metastatic small cell carcinoma to the thyroid gland: a pathologic and molecular study demonstrating the origin in the urinary bladder. *Endocr Pathol*. 2008 Sep; 19(3): p. 190-6.
132. Zamarrón C, Abdulkader I, Areses M, García-Paz V, León L, Cameselle-Teijeiro J. Metastasis of renal cell carcinoma to the thyroid gland with synchronous benign and malignant follicular sell-derived neoplasms. *Case Rep Oncol Med*. 2013; 2013: 485025.
133. Matias-Guiu X, LaGuette J, Puras-Gil A, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol*. 1997 Jul; 21(7): p. 754-62.

134. Silverberg SG VR. Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. *Ann Surg.* 1966 Aug; 164(2): p. 291-9.
135. Calzolari F, Sartori PV, Talarico C, Parmeggiani D, Beretta E, Pezzullo L, et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases: preliminary results of a multicentric study. *Anticancer Res.* 2008 Sep-oct; 28(5(B)): p. 2885-8.
136. Lièvre A, Leboulleux S, Boige V, Travagli JP, Dromain C, Elias D, et al. Thyroid metastases from colorectal cancer: the Institut Gustave Roussy experience. *Eur J Cancer.* 2006 Aug; 42(12): p. 1756-9.
137. Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Apr; 66(4): p. 565-71.
138. Pusztaszeri M, Wang H, Cibas ES, Powers CN, Bongiovanni M, Ali S, et al. Fine-needle aspiration biopsy of secondary neoplasms of the thyroid gland: a multi-institutional study of 62 cases. *Cancer Cytopathol.* 2015 Jun; 123(1): p. 19-29.
139. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012 Mar; 22(3): p. 258-68.
140. Romero Arenas MA, Ryu H, Lee S, Morris LF, Grubbs EG, Lee JE, et al. The role of thyroidectomy in metastatic disease to the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb; 21(2): p. 434-9.
141. Saito Y, Sugitani I, Toda K, Yamada K, Fujimoto Y. Metastatic thyroid tumors: ultrasonographic features, prognostic factors and outcomes in 29 cases. *Surg Today.* 2014 Jan; 44(1): p. 55-61.
142. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul; 63(1): p. 87-93.
143. Shaha A, Shah J, Loree T. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg.* 1997 Nov; 174(5): p. 474-6.
144. Lee J, Soh E. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg.* 2010 Jan; 251(1): p. 114-9.
145. Eustatia-Rutten C, Corssmit E, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Smit J. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan; 91(1): p. 313-9.
146. Albany C, Jain A, Ulbright TM, Einhorn LH. Lung cancer, thyroid cancer or both: An unusual case presentation. *J Thorac Dis.* 2011 Dec; 3(4): p. 271-3.

147. Bellevicine C, Vigliar E, Malapelle U, Carelli E, Fiorelli A, Vicidomini G, et al. Lung adenocarcinoma and its thyroid metastasis characterized on fine-needle aspirates by cytomorphology, immunocytochemistry, and next-generation sequencing. *Diagn Cytopathol.* 2015 Jul; 43(7): p. 585-9.
148. Chara L, Rodríguez B, Esther H, Ramírez N, Fernández-Rañada I, Mohedano N, et al. An unusual metastatic renal cell carcinoma with maintained complete response to sunitinib treatment. *Case Rep Oncol.* 2011 Sep; 4(3): p. 583-6.
149. Cozzolino I, Malapelle U, Carlomagno C, Palombini L, Troncone G. Metastasis of colon cancer to the thyroid gland: a case diagnosed on fine-needle aspirate by a combined cytological, immunocytochemical, and molecular approach. *Diagn Cytopathol.* 2010 Dec; 38(12): p. 932-5.
150. Sastre Marcos J. Enfermedad nodular tiroidea: Cáncer de Tiroides. En Jaén Díaz JI, Sastre Marcos J, Cerezo López E. *Ecografía en las Enfermedades del Tiroides.*: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 145-64.
151. Boufraquech M, Patel D, Xiong Y, Kebebew E. Diagnosis of thyroid cancer: state of art. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Jul; 7(4): p. 331-42.
152. Carrero Álvaro J, Donnay Candil S. Papel diagnóstico de la ecografía tiroidea. En Gómez Sáez J. *Cáncer de Tiroides.* Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 53-64.
153. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1): p. 1-133.
154. Cerezo López E. Ecografía de la enfermedad nodular tiroidea. En Jaén Díaz JI, Sastre Marcos J, Cerezo López E. *Ecografía en las enfermedades del tiroides.*: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 165-98.
155. Hoang J, Lee W, Lee M, Johnson D, Farrell S. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007 May-Jun; 27(3): p. 847-60.
156. Middleton W, Kurtz A, Hertzberg B. *Ultrasound: the requisites.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004.
157. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May; 14(5): p. 587-95.

158. Horvath E, Majlis S, Franco C, Soto E, Niedmann J. ¿Existen nódulos coloideos tiroideos que no requieren punción diagnóstica? *Rev Chil Radiol.* 2008; 14(1): p. 5-10.
159. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann J, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May; 94(5): p. 1748-51.
160. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011 Sep; 260(3): p. 892-9.
161. Grant HG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015 Dec; 12(12 Pt A): p. 1272-9.
162. Shin JH, Back JH, Chung J, Ju Ha E, Kim Jh, Lee YH, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol.* 2016 May-Jun; 17(3): p. 370-95.
163. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27: p. 15-20.
164. Leboulleux S, Turtle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: p. 933-42.
165. Gilles R, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017; 6: p. 225-37.
166. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998 Nov; 29(1): p. 4-10.
167. Pereira Rodríguez J, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp.* 2002 Mar; 71(3): p. 163-8.
168. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic M, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999 Sep; 23(9): p. 970-3 [discussion 973-4].
169. Fritza D, Doherty G. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr; 43(2): p. 285-300.

170. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015; 25: p. 3-14.
171. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: p. 608-12.
172. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: p. 707-35, vi.
173. Langer JE, Agarwal R, Zhuang H, Huang SS, Mandel SJ. Correlation of findings from iodine 123 scan and ultrasonography in the recommendation for thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract*. 2011; 17: p. 699-706.
174. Yassa L, Cibas E, Benson C, Frates M, Doubillet P, Gawande A, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007 Dec; 111(6): p. 508-16.
175. Jaén Díaz JI, Cordero García B. Biopsia con aguja fina del tiroides. En Jaén Díaz JI, Sastre Marcos J, Cerezo López E. *Ecografía en las enfermedades del tiroides*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2016. p. 219-28.
176. Lozano MD. La citología tiroidea. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. *Cáncer de Tiroides. Guía de consulta rápida*. Majadahonda: ERGON.; 2017. p. 29-35.
177. Kwak JY. Indications for fine needle aspiration in thyroid nodules. *Endocrinol Metab*. 2013; 28: p. 81-5.
178. Hamberger B, Gharib H, Melton L, Goellner J, Zinsmeister A. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid practice and cost of care. *Am J Med*. 1982 Sep; 73(3): p. 381-4.
179. Franco C. Citopatología de Tiroides. Punción por aguja fina. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2018; 29(4): p. 435-439.
180. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol*. 2017 Nov; 27(11): p. 217-22.
181. Víguer García-Moreno J, Riesco Eizaguirre G. Función diagnóstica de la citología tiroidea. Papel de los marcadores moleculares. En Gómez Sáez JM. *Cáncer de Tiroides*. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 87.
182. Ricci V, Repetto EM. Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *REV ARGENT ENDOCRINOL METAB*. 2019 Agosto; 56(4): p. 43-48.

183. López Rojo I, Gómez Valdazo A, Gómez Ramirez J. Utilidad del estudio molecular de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *CIR ESP*. 2018; 96(7): p. 395-400.
184. Larrad Jiménez A. Tratamiento quirúrgico inicial. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. *Cáncer de tiroides. Guía de Consulta Rápida*. Madrid: ERGON; 2017. p. 39-51.
185. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114: p. 1050-7.
186. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope*. 2003; 113: p. 2102-7.
187. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130: p. 110-3.
188. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999; 9: p. 421-7.
189. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000; 6: p. 469-76.
190. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998; 8: p. 737-44.
191. Brierley J, Panzarella T, Tsang R, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997 Jun; 79(12): p. 2414-23.
192. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999); temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002; 26: p. 879-885.
193. Lin JD, Chan TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol*. 1998; 21: p. 77-81.
194. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and

- economic outcomes from thyroidectomy. *Am Surg.* 1998; 228: p. 320-30.
195. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope.* 2013; 123: p. 2056-63.
196. Courin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM, Pavlik TM, Bristow RE. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: p. 1191-8.
197. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery.* 2007; 142: p. 887-99.
198. Morlán López MÁ. Cirugía del tiroides. En Jaén díaz JI, Sastre Marcos J, Cerezo López E. *Ecografía en las enfermedades del tiroides.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 199-217.
199. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *The Lancet.* 2016 Dec; 388: p. 2783-95.
200. Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, et al. Guías de Práctica Clínica revisadas de la American Thyroid Association para el manejo de los pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides. *ESTEVE.* 2014; 2: p. 1-59.
201. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Lovendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma - treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92: p. 100-4.
202. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 1992; 18: p. 83-8.
203. Fried TR, Bullock K, Iannone L, O'Leary JR. Understanding advance care planning as a process of health behavior change. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: p. 1547-55.
204. Levinsky NC. The purpose of advance medical planning. autonomy for patients or limitation of care? *N Engl J Med.* 1996; 335: p. 741-3.
205. Harrison JD, Choy ET, Spillane A, Butow P, Young JM, Evans A. Australian breast cancer specialists' involvement in multidisciplinary treatment planning meetings. *Breast.* 2008; 17: p. 335-40.
206. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer.* 2001; 91: p. 2335-42.
207. Dunhill TP. The surgery of the thyroid gland: the Lettsomian lectures. *Trans Med Soc.* 1937; 60: p. 234-82.

208. Zafón C. Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59(2): p. 125-130.
209. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006; 16: p. 1229-42.
210. Oleaga Alday A. Manejo tras tratamiento inicial. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. *Cáncer de Tiroides. Guía de consulta rápida.* Majadahonda: ERGON; 2017. p. 77-83.
211. Santamaría Sandi FJ. Terapia supresora y sustitutiva con levotiroxina. En S.L. GCE, editor. *Cáncer de tiroides.* Barcelona: Elsevier España S.L.; 2014. p. 175-9.
212. Vallejo Casas JA, Mena Bares LM, Gálvez Moreno MÁ. Indicaciones del tratamiento con radioyodo: ablación de remanentes y tratamiento inicial. En Alcalde Navarrete JM, Aler Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. *Cáncer de tiroides. Guía de consulta rápida.* Majadahonda: ERGON; 2017. p. 69-75.
213. Tamayo-Alonso P, García-Talavera P, Martín-Gómez E, Cañadas-Salazar J, Díaz-González L. Tratamiento con radioyodo de la patología tiroidea. *Rev. ORL.* 2020; 11(3): p. 1-20.
214. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(Suppl 1): p. 1-122.
215. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, Elisei R, Ferdeghini M, Fugazzola L, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: p. 3341-7.
216. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL, Mazzarotto R, Muros de Fuentes MA, Petrich T, et al. High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally well with TSH or thyroid hormone withdrawal. *Thyroid.* 2014; 24: p. 480-7.
217. Schlumberger M, Catargi B, Berger I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: p. 1663-74.
218. Mallick U, Harmner C, Yap BW, Clarke S, Moss L, Nicol A, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: p. 1001-5.
219. Ballesteros A. Sociedad Española de Oncología Médica. (SEOM). [Online].; 2021 [citado 2021 Febrero]. Disponible en <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides?showall=1>.

220. Diez JJ, Oleaga A, Álvarez-Escolá C, Martín T, Galofré JC. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. *Endocrinol. Nutr.* 2015; 62(6): p. e57-e72.
221. Cameselle-Tejeiro JM. Evaluación anatomopatológica. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. *Cáncer de tiroides. Guía de consulta rápida.* Majadahonda: ERGON; 2017. p. 53-68.
222. Baloch ZW, LiVolsi VA. Etiology and significance of the optically clear nucleus. *Endocr Pathol.* 2002; 13: p. 289-99.
223. Collini P, Sanpietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch.* 2003; 442: p. 71-6.
224. Máximo V, Sobrinho-Simoes M. Hürthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch.* 2000; 437: p. 107-15.
225. Sobrinho-Simoes M, Máximo V, Castro IV, Fonseca E, Soares P, García-Rostan G, et al. Hürthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol.* 2005; 13: p. 29-35.
226. Sociedad Española de Anatomía Patológica. SEAP-IAP. División española de la International Academy of Pathology. [Online]. [citado 2020 Enero. Disponible en: <https://www.seap.es/libros-blancos>.
227. Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16: p. 12-15.
228. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma the role of histology and staging systems in predicting survival. *Am Surg.* 2005; 242: p. 708-15.
229. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer.* 1998; 83: p. 1012-21.
230. Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. *J Am Coll Surg.* 2005; 200: p. 378-92.
231. Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *REV. MED CLIN. CONDES.* 2018; 29(4): p. 397-404.
232. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. En Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A,

- editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010. p. 59-64.
233. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: p. 373-80.
234. Kim M, Kim YN, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, et al. Optimal cut-off age in the TNM Staging system of differentiated thyroid cancer: is 55 years better than 45 years? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 86: p. 438-43.
235. Anda E. BLOG. Raras pero reales. Cáncer de tiroides. [Online].; 2018 [citado 2019 Enero 18. Disponible en: <https://www.rarasperoreales.es/es/hcp/cancer-de-tiroides/publicaciones#>.
236. Tarasova VD, Tuttle RM. Current management of low risk differentiated thyroid cancer and papillary microcarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017.
237. Domínguez JM, Martínez MT, Massardo JM, Muñoz S, Droppelmann N, González HE, et al. Riesgo de recurrencia en cáncer diferenciado de tiroides: escala MINSAL. *Rev Med Chile*. 2018; 146: p. 282-89.
238. Russo Picasso MF. Estratificación de riesgo en carcinoma diferenciado de tiroides. 2019..
239. Moreno Llorente P, Villar del Moral J. Nuevas escalas de estratificación de riesgo y seguimiento en cáncer papilar de tiroides. En Targarona Soler EM, Roig Vila JV, Jover Navalón JM, Martín Pérez E, Moreno Llorente P, Navarro Soto S, et al., editors. Monografías de la AEC Nº 7. Controversias en el manejo del carcinoma papilar de tiroides. Madrid: ARÁN EDICIONES S.L.; 2018. p. 21-5.
240. Díez JJ. Estratificación del riesgo y seguimiento a corto plazo. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñaniz E, et al. Cáncer de Tiroides. Guía de Consulta Rápida. Majadahonda: ERGON; 2017. p. 85-94.
241. Iglesias-López RA, Villanueva-Alvarado HS, Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Mories-Álvarez MT. Seguimiento postoperatorio del paciente con carcinoma tiroideo. *Rev. ORL*. 2020; 11(3): p. 329-39.
242. Anda Apiñaniz E, Pineda J, Martínez JR. Seguimiento a largo plazo. Evaluación dinámica, enfermedad recurrente/persistente. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordo T, Álvarez

- Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñániz E, et al. Cáncer de Tiroides. Guía de consulta rápida. Majadahonda: ERGON; 2017. p. 97-104.
243. Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 May; 55(3): p. 205-18.
244. Aller Pardo J. El paciente refractario a radioyodo. Terapia sistémica. En Alcalde Navarrete JM, Aller Pardo J, Alonso Gordos T, Álvarez Escolá C, Álvarez-García E, Anda Apiñániz E, et al. Cáncer de Tiroides. Guía de consulta rápida. NijMajadahonda: ERGON; 2017. p. 129-40.
245. Grebe SK. Diagnosis and management of thyroid carcinoma focus on serum thyroglobulin. *Exp Rev Endocrinol Metab.* 2009; 4: p. 25-43.
246. Masjhur JS. Anti-thyroglobulin Antibody as a Marker of Successful Ablation Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *World J Nucl Med.* 2017 Jan-Mar; 16(1): p. 15-20.
247. Lepoutre-Lussey C, Deandreis D, Leboulleux S, Schlumberger M. Administración postoperatoria de yodo radiactivo en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. *Endocrinology, diabetes and Obesity.* 2014 Oct; 3: p. 20-9.
248. Reverter JL, Rosas-Allende I, Puig-Jove C, Zafón C, Megía A, Castells I, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research.* 2020; 2020: p. 1-6.
249. Evans C, Tennant S, Perros P. Serum thyroglobulin in the monitoring of differentiated thyroid cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016; 245: p. S119-23.
250. Clark P, Franklin J. Can we interpret serum thyroglobulin results? *Am Clin Biochem.* 2012; 49: p. 313-22.
251. Sturgeon CM, Viljoen A. Analytical error and interference in immunoassay; minimizing risk. *Atm Clin Biochem.* 2011; 48: p. 418-32.
252. Reppingler D, Bargren A, Zhang Y, Adler J, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?. *J Surg Res.* 2008 Nov; 150(1): p. 49-52.
253. Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: p. 1014-18.
254. Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: p. 1343-52.

255. Rodríguez MP. StuDocu. [Online].; 2013 [citado 2020 Febrero [Power-Point.]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es/document/uned/operaciones-basicas-en-el-laboratorio-de-quimica/apuntes/lectura-prctica-immunoensayos-1/6268620/view>.
256. Hoofnagle AN, Becker JO, Wener MH, Heinecke JW. Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2008; 54: p. 1796-1804.
257. Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE. A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples, containing antithyroglobulin autoantibodies. *J Investigating Med.* 2012; 60: p. 1157-63.
258. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem.* 2013; 59: p. 982-90.
259. Netzel BC, Grebe SK, Algeciras-Schimnich A. Usefulness of a thyroglobulin liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for evaluation of suspected heterophile interference. *Clin Chem.* 2014; 60: p. 1016-18.
260. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53: p. 1301-14.
261. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: p. E1074-E1083.
262. Teres I, Astarita G, Mesch V, Mosquera Filoso G, Esteban MP, Kozak A, et al. Métodos de tiroglobulina de primera y segunda generación: su utilidad en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017; 54(3): p. 101-8.
263. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin endocrinol Metab.* 2014; 99: p. 4589-99.
264. Nicoloff JT, Spencer CA. Clinical review 12: the use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: p. 553-8.

265. Rosario P, Mourao G, Siman T, Calsolari M. Serum thyroglobulin with a second generation assay in patients undergoing total thyroidectomy without radioiodine remnant ablation: A prospective study. *Thyroid*. 2015; 25: p. 769-75.
266. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: p. 5566-75.
267. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem*. 1996; 42: p. 164-73.
268. Feldt-Rasmussen U, Schlumberger M. European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest*. 1988; 11: p. 175-81.
269. Álvarez-García E. La tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. En Gómez Sáez JM. *Cáncer de Tiroides*. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 201-18.
270. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457), 1st part assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin*. 1996; 54: p. 337-42.
271. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: p. 787-803.
272. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: p. 429-67.
273. Rodríguez Espinosa J. Problemas de la determinación de tiroglobulina. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51(5): p. 316-24.
274. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid.. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: p. 3615–27.
275. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Apr; 83(4): p. 1121-7.
276. Dewi AR, Darmawan B, Kartamihadja AH, Hidayat B, Masjhur JS. Antithyroglobulin antibody as a marker of successful ablation therapy in differentiated thyroid cancer. *World J Nucl Med*. 2017 Jan-Mar; 16(1): p. 15-20.

277. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug; 98(8): p. 3104-10.
278. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, N-Yi Sheu S, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jul; 153(1): p. 49-55.
279. Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 48(4): p. 487-92.
280. Katrangi W, Grebe S, Algeciras-Schimmich A. Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55: p. 1987-94.
281. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: p. 3702-04.
282. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002; 12: p. 707-11.
283. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AR. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vitro and in vivo. *J Endocrinol Invest.* 1985; 8: p. 571-6.
284. Schaadt B, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen B, Topping H, Foder B, Jorgensen K, et al. Assessment of the influence of thyroglobulin (Tg) autoantibodies and other interfering factors on the use of serum Tg as tumor marker in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1995; 9: p. 165-70.
285. AACE/ACE/AME. Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2016 May; 22(Suppl 1): p. 1-60.
286. Pacini E, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; Suppl 5: p. v214-v219.
287. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on

- diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53: p. 884-887.
288. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position statement. *Thyroid.* 2013 Oct; 23(10): p. 1211-25.
289. Massart C, Corcuff JB, Bordenave L. False positive results corrected by the use of heterophilic antibody-blocking reagent in thyroglobulin immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2008; 388: p. 211-13.
290. Giovanella L, Keller E, Ceriani L, Tozzoli R. Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: p. 952-4.
291. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: p. 3069-74.
292. Verburg FA, Waschle K, Reiners C, Giovanella L, Lentjes EG. Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients. *Horm Metab Res.* 2010; 42: p. 736-9.
293. Cole TG, Johnson D, Eveland BJ, Nahm MH. Cost-effective method for detection of "hook effect" in tumor marker immunometric assays [carta]. *Clin Chem.* 1993; 39: p. 695-6.
294. Schlumberger M, Charbord P, Fragn P, Lambroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51: p. 513-9.
295. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998; 338: p. 297-306.
296. Wang LY, Ganly I. Post-treatment surveillance of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(3): p. 357-66.
297. Doubleday A, Sippel RS. Surgical options for thyroid cancer and post-surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 May; 13(3): p. 137-48.
298. Haser GC, Tuttle R, Su HK, Alon EE, Bergman D, Bernet V, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunities for the health care system. *Endocr Pract.* 2016; 22: p. 602-11.
299. Vaissman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa C. Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with

- primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res.* 2013; 2013: p. 398194.
300. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers L, Feldt-Rasmussen U, Henry J, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13(1): p. 3-126.
301. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21: p. 394-404.
302. Mamesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Jun; 43(2): p. 401-21.
303. Giovanella L, Duntas LH. Management of endocrine disease the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181: p. R133-45.
304. Moussallieh FM, Ranaivosoa MK, Romain S, Reix N. Analytical validation of two second generation thyroglobulin immunoassays. (Roche and Thermo Fischer). *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56: p. e302-5.
305. Giovanella L, Imperiali W, Verburg FA, Timboli P. Early treatment risk stratification of differentiated thyroid cancer comparison of three high sensitive Tg assays. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: p. 75-82.
306. Sandúa A, Macías M, Perdomo C, Galofre JC, Ferrer R, Alegre E, et al. Utilidad del test de TSH recombinante en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides según los resultados de tiroglobulina basal. *Adv Lab Med.* 2020 Mar; 1(1): p. 20200001.
307. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010; 20: p. 587-95.
308. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid.* 2000; 10: p. 767-78.
309. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(Supl 1)): p. 23-31.
310. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzco S, Basolo F, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated

- thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep; 87(9): p. 4160-5.
311. Pacini F, Castagna MG, Brillis L, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23(Suppl 7): p. vii110-9.
312. Giovanella L, Treglia GS, Trimboli P, Ceriani L, Verburg F. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: p. 440-7.
313. Smallridge R, Meek S, Morgan M, Gates G, Fox T, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: p. 82-7.
314. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988; 119: p. 373-80.
315. Hollowell JC, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: p. 489-99.
316. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct; 27: p. 701-12.
317. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Pradella M, Manoni F, Vilalta D, et al. Immunoassay of anti-thyroid autoantibodies: high analytical variability in second generation methods. *Clin Chem Lab Med.* 2002; 40: p. 568-73.
318. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: p. 1283-91.
319. Lindberg B, Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Svenonius E, Ivarsson SA. Comparison of some different methods for analysis of thyroid autoantibodies, importance of thyroglobulin autoantibodies. *Thyroid.* 2001; 11: p. 265-9.
320. Bergoglio LM, Mestman JH, Aranda C, Coleoni AH, F. de Muñoz NL, Gutiérrez S, et al. Guía de consenso para el diagnóstico y

- seguimiento de la enfermedad tiroidea. The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB); 2002.
321. Krahn J, Dembinski T. Thyroglobulin and anti-thyroglobulin assays in thyroid cancer monitoring. *Clinical Biochemistry*. 2009; 42: p. 416-9.
 322. Lalulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. *Clin Chim Acta*. 2007; 376: p. 88-95.
 323. Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, Simpson HL, Jefferies SJ, Halsail DJ. Concordance between thyroglobulin antibody peroxidase autoantibody assays. *Ann Clin Biochem*. 2011; 48: p. 367-9.
 324. Pickett AJ, Jones M, Evans C. Causes of discordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49: p. 463-7.
 325. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: comparison of different assays and evaluation of causes of discrepancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: p. 3974-82.
 326. Cubero JM, Rodriguez-Espinosa J, Gelpi C, Estorch M, Corcoy R. Thyroglobulin autoantibody levels below this cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 2003; 13: p. 659-61.
 327. Dufour DR. Thyroglobulin antibodies--failing the test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: p. 1276-78.
 328. Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, Pelletier G, Buffet C. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: p. 328-33.
 329. Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SA. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1994; 4: p. 199-202.
 330. Uller RP, Van Herle AJ. Effect therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46: p. 747-55.
 331. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: p. 4683-89.
 332. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity

- after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003; 139: p. 346-51.
333. Giovanella L, Bongiovanni M, Trimboli P. Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspirations for metastatic differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 Jan; 25(1): p. 6-13.
334. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: p. 1310-16.
335. Martos Martínez JM, Rubio Manzanares-Dorado M, Pino Díaz V, Razak A, Padillo Ruiz J. Cáncer papilar de tiroides 2020: ¿para ser progresista hay que ser conservador? *Cirugía Andaluza.* 2020 Agosto; 31(3): p. 224-35.
336. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association st. *Thyroid.* 2010; 20: p. 1341-49.
337. Vaissman F, Shaha A, Fish S, Michael TR. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: p. 112-9.
338. Granada Ybero ML. Radioinmunoanálisis. In Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra JM, Queraltó Compañó JM. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular.* Segunda ed. Barcelona: REVERTÉ, S.A.; 1997. p. 331-346.
339. Sun D, Zheng X, He X, Huang C, Jia Q, Tan J, et al. Prognostic value and dynamics of antithyroglobulin antibodies for differentiated thyroid carcinoma. *Biomark. Med.* 2020; 14(18): p. 1683-92.
340. Bueno F, García Falcone G, Peñaloza M, Sala M, Abelleira E, Pitoia F. Anticuerpos anti-tiroglobulina: una nueva visión basada en la estratificación por riesgo de recurrencia y en la conducta de ablación o no ablación con radioyodo. *REV ARGENT ENDOCRINOL METAB.* 2020; 57(2): p. 06-17.
341. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martínez A, Cánovas Gaillemin B, Orradre Romero JL, et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58(4): p. 157-62.

342. Schmidt A, Cross G, Pitoia F. Metástasis a distancia en cáncer diferenciado de tiroides: diagnóstico y tratamiento. *REV ARGENT ENDOCRINOL METAB.* 2017; 54(2): p. 92-100.
343. Lobo M. Ecografía de tiroides. *REV. MED. CLIN. CONDES.* 2018; 29(4): p. 440-49.
344. Zhu C, Yeh MW, Livhits MJ. Clinical Validation of ThyroSeq V3 Shows High Sensitivity and Specificity. *Clin Thyroidol.* 2019; 31(1): p. 20-2.
345. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: p. 4278-81.
346. Frasoldati A, Presenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: p. 90-96.
347. Boi F, Baghino G, Azenzi F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: p. 1364-9.
348. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, et al. Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: p. 153-60.
349. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration wash-out: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: p. 1970-82.
350. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine.* 2015; 49: p. 70-7.
351. 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.* 2017; 54(2): p. 51-63.
352. Romero Lluch AM, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Seguimiento postquirúrgico del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cir Andal.* 2020; 31(3): p. 270-81.
353. Momesso DP, Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2014; 43: p. 401-21.




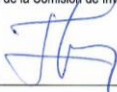
354. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-Adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2016; 7.
355. Rosario PW, Carvalho M, Mourao GF, Calsolari MR. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with 131I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid*. 2016; 26: p. 525-31.
356. Sosa-Caballero A, Alamilla-Lugo L, Muñoz-Solís A. Patrones de comportamiento de los anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Revista de endocrinología y nutrición*. 2009; 17(3): p. 129-31.
357. Quevedo L I, Campino J C, Rodriguez Portales JA, Arteaga U E, López M JM, Campusano M C, et al. Anticuerpos anti-tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivante? *Rev. méd. Chile*. 2002 Feb; 130(2): p. 1-6.
358. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: p. 538-51.
359. Campino JC. Anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides. *Claves de Endocrinología. Suplemento de Salud (i) Ciencia*. 2005; 1(1): p. 2-3.
360. Yamada O, Miyauchi A, Ito Y, Nakayama A, Yabuta T, Masuoka H, et al. Changes in serum thyroglobulin antibody levels as a dynamic prognostic factor for early-phase recurrence of thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Endocr J*. 2014; 61: p. 961-5.
361. Ernaga-Lorea A, Hernandez-Morhain MC, Anda-Apinaniz E, Pineda-Arribas JJ, Migueliz-Bermejo I, Eguilaz-Esparza N, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20: p. 740-4.
362. Smooke-Praw S, Rot K, Levin O, Ituarte PHG, Hararit A, Yeht MW. Thyroglobulin antibody levels do not predict disease status in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(2): p. 271-5.
363. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: p. 215-21.

364. Xu J, Bergren R, Schneider D, Chen H, Sippel RS. Thyroglobulin antibody resolution after total thyroidectomy for cancer. *J Surg Res*. 2015 Oct; 198(2): p. 366-70.
365. Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1990; 13: p. 737.
366. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: p. 441-6.
367. Thomas D, Liakos V, Vassillou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: p. 173-80.
368. Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Christiansen C, Date J. Serum thyroglobulin and its autoantibody following subtotal thyroid resection of Graves' disease. *Eur J Clin Invest*. 1982; 12: p. 203-8.
369. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Alterations in serum thyroid related constituents after thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Thyroid*. 2010; 20: p. 265-71.
370. Benvenega S, Bartolone L, Squadrito S, Trimarchi F. Thyroid hormone autoantibodies elicited by diagnostic fine needle biopsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: p. 4217-23.
371. Feldt-Rasmussen U, Bech K, Date J, Petersen PH, Johansen KA. Prospective study of the differential changes in serum thyroglobulin and its autoantibodies during propylthiouracil or radioiodine therapy of patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982; 99: p. 379-85.
372. Rubio IG, Silva MN, Knobel M, Romao R, Possato R, Gebrin EM, et al. Peripheral blood levels of thyroglobulin mRNA and serum thyroglobulin concentrations after radioiodine ablation of multinodular goiter with or without pre-treatment with recombinant human thyrotropin. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: p. 535-40.
373. Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: p. 558-63.
374. Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abbasi SA, Matiul-Haq Asghar AH, Jilani A, et al. Frequency and clinical importance of anti-Tg autoantibodies (ATG). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13: p. 504-6.


375. Nam HY, Paeng JC, Chung JK, Kang KW, Cheon GJ, Kim Y, et al. Monitoring differentiated thyroid cancer patients with negative serum thyroglobulin. Diagnostic implication of TSH-stimulated antithyroglobulin antibody. *Nuklearmedizin*. 2014; 53: p. 32-8.
376. Lee Z, Eslick GD, Edirimanne S. Investigating Antithyroglobulin Antibody As a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Thyroid*. 2020 Nov; 30(11): p. 1601-12.
377. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Giovanella L. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55: p. 1995-2001.
378. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, Kudo T, Masuoka H, Yabuta T, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J*. 2013; 60: p. 871-6.
379. De Meer S, Vorselaars W, Kist JW, Stokkel MdK, Valk GD, Borel Rinkes I, et al. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Res*. 2017; 42: p. 302-10.
380. Latrofa F, Ricci D, Sisti E, Piaggi P, Nencetti C, Marino M, et al. Significance of low levels of thyroglobulin autoantibodies associated with undetectable thyroglobulin after thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2016; 26: p. 798-806.

ANEXOS

Anexo I: Resolución Comisión de Investigación

																																																	
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia																																																	
Comisión de Investigación																																																	
APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN																																																	
Esta Comisión tras evaluar en su reunión de 14 de Enero de 2014 el Proyecto de Investigación:																																																	
Título:	Utilidad clínico-diagnóstica e interferencias de los anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides																																																
I.P.:	D ^a . Ana Bediaga Collado																																																
Servicio/Unidad	Servicio de Endocrinología y nutrición																																																
Acuerda respecto a esta documentación:																																																	
- Que cumple con los requisitos exigidos por esta Comisión para su realización, por tanto se decide su APROBACIÓN.																																																	
Los miembros que evaluaron esta documentación:																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Presente</th> <th>Ausente</th> <th>Disculpa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td>X</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>X</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>X</td></tr> <tr><td></td><td>X</td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td>x</td></tr> <tr><td>X</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>x</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Presente	Ausente	Disculpa	X			X			X			X			X			X			X			X					X			X			X		X				x	X			x		
Presente	Ausente	Disculpa																																															
X																																																	
X																																																	
X																																																	
X																																																	
X																																																	
X																																																	
X																																																	
X																																																	
		X																																															
		X																																															
		X																																															
	X																																																
		x																																															
X																																																	
x																																																	
Presidente	Dr. Ricardo Gujjarro Jorge																																																
	Dr. Julio Cortijo Gimeno																																																
	Dra. Goizane Marcaida Benito																																																
	Dr. Carlos Sánchez Juan																																																
	D. Federico Palomar Llatas																																																
	Dr. Emilio López Alcina																																																
	Dr. Alfonso Berrocal Jaime																																																
Vocales	Dr. Julio Álvarez Pittí																																																
	Dr. Miguel Armengot Carceller																																																
	Dña. Ángela Garrido Bartolomé																																																
	Dr. Miguel Sanfeliu Giner																																																
	Dr. Manuel Navarro Villena																																																
	Dra. Amparo Esteban Rebol																																																
Secretario	D. Carlos Gil Santiago																																																
Lo que comunico a efectos oportunos a miércoles, 15 de enero de 2014:	Fdo. Dr. Ricardo Gujjarro Jorge, Presidente de la Comisión de Investigación:																																																
																																																	
1	CI-CHGUV																																																

Anexo II: Resolución del CEIC



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
 Comité Ético de Investigación Clínica

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN
- ANEXO 11 -

Este CEIC tras evaluar en su reunión de 30 de Enero de 2014 el Proyecto de Investigación:

Título:	Utilidad clínico-diagnóstica e interferencias de los anticuerpos antitiroglobulina en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.		
I.P.:	Dña. Ana Bediaga Collado	Servicio/Unidad	Endocrinología

Acuerda respecto a esta documentación:

- Que el Proyecto de Investigación presentado no requiere de Consentimiento Informado y por tanto no es necesaria la evaluación por parte del CEIC para su APROBACIÓN.

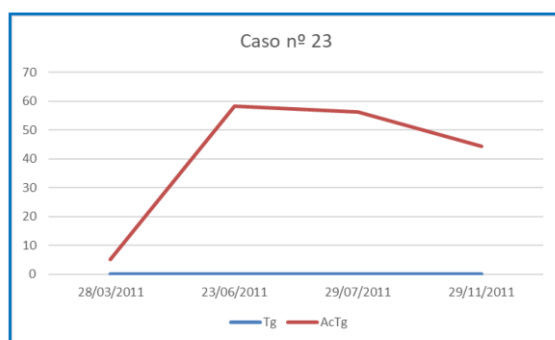
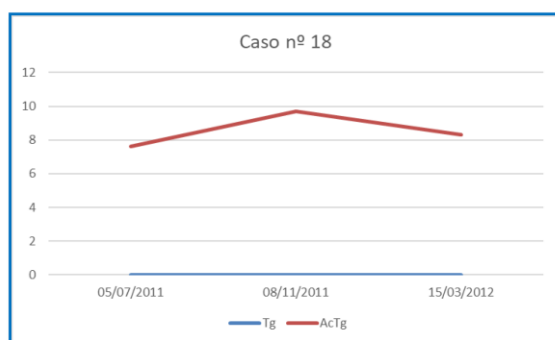
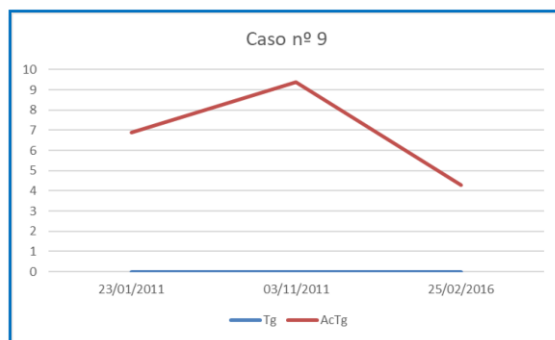
Los miembros que evaluaron esta documentación:

		Presente	Ausente	Disculpa
Presidente	Dr. Severiano Marín Bertolin	x		
	D. Ernesto Battaler Alonso			x
	D. Alejandro Moner González			x
Miebrros Lego	Dña. M ^a Teresa Jareño Roglan	x		
	Dña. Encarna Domingo Cebrián			x
	D. Jaime Alapont Pérez	x		
Vocales	Dña. Carmen Sarmiento Cabañes	x		
	D. Antonio Baltasar Olivas Nevado			x
	Dr. D. José Manuel Iranzo Miguélez			x
	Dr. D. Miguel Armeringot Carceller			x
	Dr. D. Julio Cortijo Gimeno	x		
	Dra. Dña. Elena Rubio Gomis	x		
	Dr. D. Gustavo Juan Samper	x		
	Dra. Pilar Blasco Segura	x		
	Dra. M ^a José Safont Aguilera	x		
	Dra. Ana Blasco Cordellat			x
Dr. Antonio Martorell Aragonés	x			
Dr. Aurelio Quesada Dorador			x	
Dra. Begoña Peris Roig			x	
Dr. Fco. Javier Carvera Planells			x	

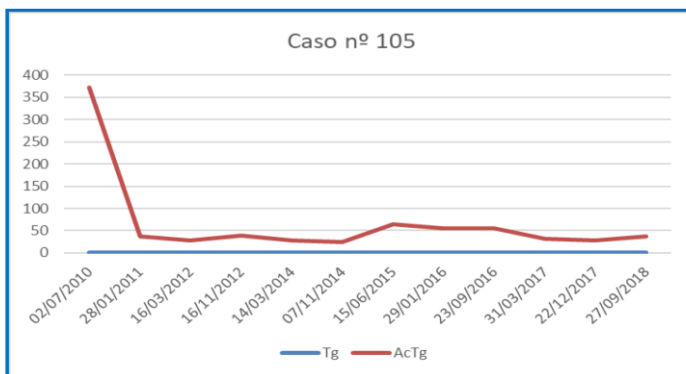
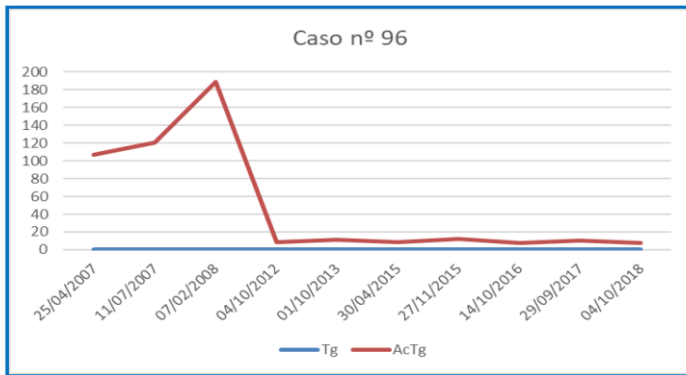
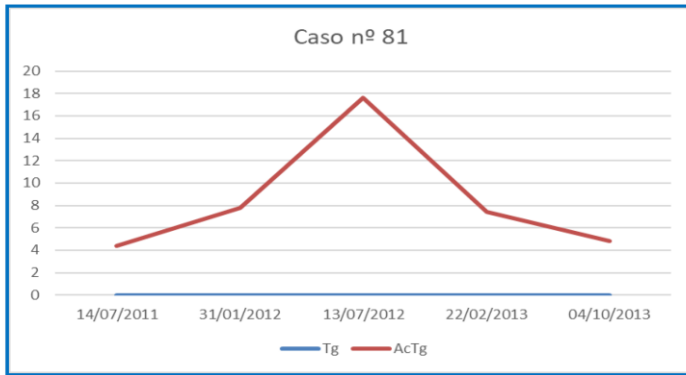
Anexo 11
CEIC - CHGUV

1

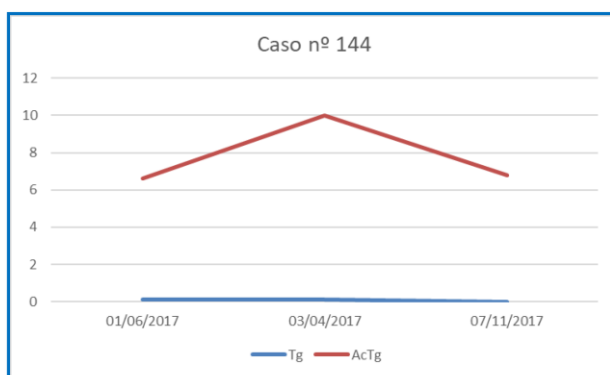
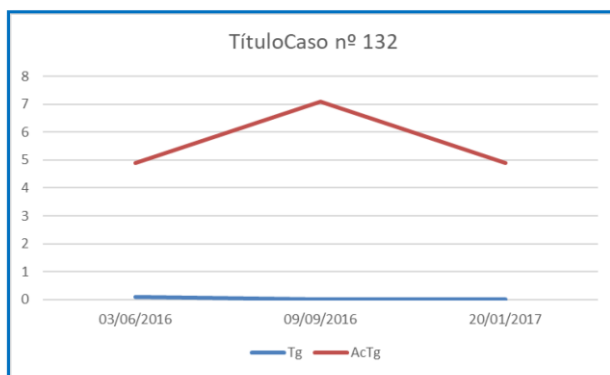
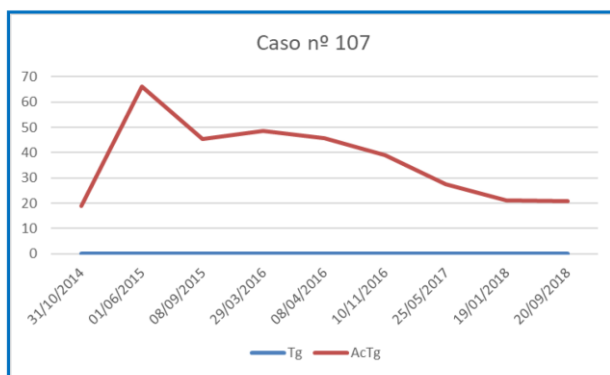
Anexo III: Patrón evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg en varios casos de la serie a estudio



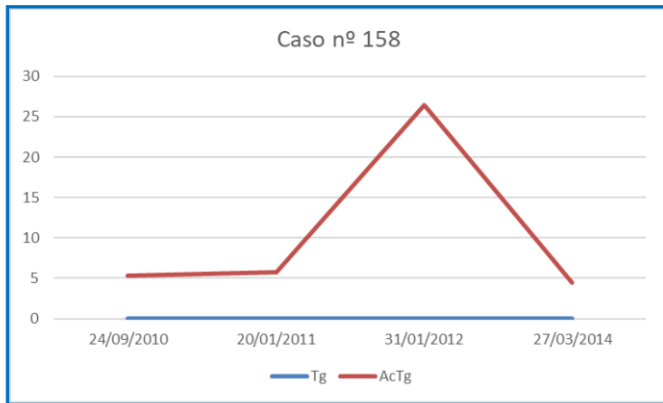
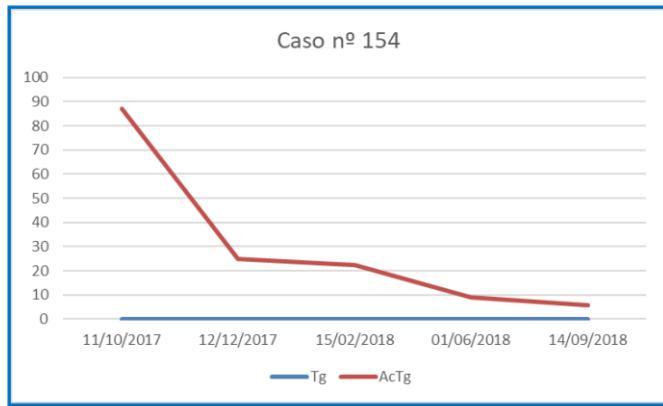
Gráficos dinámicos que muestran el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondientes a los casos nº 9, nº 18 y nº 23 de la muestra estudiada.



Gráficos dinámicos que muestran el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondientes a los casos nº 81, nº 96 y nº 105 de la muestra estudiada.



Gráficos dinámicos que muestran el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondientes a los casos nº 107, nº 132 y nº 144 de la muestra estudiada.



Gráficos dinámicos que muestran el evolutivo en seguimiento de los niveles de Tg y AcTg correspondientes a los casos nº 154 y nº 158 de la muestra estudiada.

