

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y TERAPEÚTICA CON ¹³¹I

JUAN LLANOS, KARLA PALACIOS, NOVERLY BLANCO, FRANYELY ALMONTE, GÉNESIS CHANCHAMIRE, ANA ZARATE

UNIDAD DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

El cáncer diferenciado de tiroides, la anatomía patológica es uno de los pilares para la estratificación de riesgo y para la terapia dirigida e individualizada con ¹³¹I. **OBJETIVO:** Presentar nuestra experiencia de 5 años en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con ¹³¹I, tomando en cuenta parámetros histopatológicos como factores asociados al riesgo de recurrencia que influyen para la estratificación de riesgo según ATA 2015. **MÉTODO:** Se realizó una revisión retrospectiva de 120 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides tratados en la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre 2015-2020. Los datos obtenidos fueron registrados en *Microsoft Office Excel*®. **RESULTADOS:** Los parámetros histopatológicos mayormente reportados fueron el tamaño tumoral y la histología en un 99,9 %. La infiltración capsular, invasión vasculo-linfática, perineural y extensión extratiroidea se pudo observar en 30 %, 40 % y en 80 % de los casos, respectivamente, no hubo un reporte adecuado. La multicentricidad y multifocalidad, los ganglios linfáticos y los márgenes de resección quirúrgicos, en 90 %, 50 % y 60 % respectivamente, no fueron descritos en el informe de anatomía patológica. En 70,2 % del total de pacientes estudiados no se pudo llevar a cabo la adecuada categorización de riesgo. **CONCLUSIONES:** Un informe de anatomía patológica adecuadamente descrito requiere la inclusión de numerosas características histopatológicas relevantes para el pronóstico y, por lo tanto, es crucial para la toma de decisiones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, tiroides, papilar, folicular, histopatología, riesgo, yodo radiactivo.

SUMMARY

In differentiated thyroid cancer, the pathology anatomy is one of the pillars for the risk stratification and the targeted and individualized the therapy with ¹³¹I. **OBJECTIVE:** To present our 5 year experience in the treatment of the differentiated thyroid cancer with ¹³¹I, taking into account the histopathological parameters as the factors associated with the risk of recurrence that influence risk stratification according to the ATA 2015. **METHOD:** A review was carried out retrospective study of 120 medical record of the patients diagnosed with differentiated thyroid cancer treated at the Nuclear Medicine Unit of the University Hospital of Caracas in the period between 2015-2020. The data obtained was recorded in Microsoft Office Excel®. **RESULTS:** The most frequently reported histopathological parameters were the tumor size and the histology in 99.9 %. The capsular infiltration, vasculo-lymphatic, perineural invasion and the extra thyroidal extension could be observed in 30 %, 40 % and 80 % of the cases, respectively, there was no adequate report. The multicentricity and the multifocality, lymph nodes and the surgical resection margins, in 90 %, 50 % and 60 % respectively, were not described in the pathology report. In 70.2 % of the total number of the patients studied, the adequate risk categorization could not be carried out. **CONCLUSIONS:** A properly described in the pathology report of the differentiated thyroid cancer requires the inclusion of numerous histopathologic features relevant to prognosis and is therefore crucial for the clinical decision making.

KEY WORDS: Cancer, thyroid, papillary, follicular, histopathology, risk, radioactive iodine.

Recibido: 20/04/2023 Revisado: 12/05/2023

Aceptado para publicación: 15/05/2023

Correspondencia: Dr. Juan C Llanos D. Paseo Los Ilustres Edif. Hospital Universitario de Caracas piso 2 Of. Zona Directiva Urb. Los Chaguaramos, Caracas.

Tel: 0424-1166814.

E-mail: juancarlosllanosdiaz20@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha evidenciado un aumento significativo en la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), variantes papilar y folicular, en países como EE.UU, en Europa y América Latina, según estadísticas recientes de la *American Cancer Society*, se calcula para el año 2022, alrededor de 43 800 nuevos casos de cáncer de tiroides y aproximadamente 2 230 personas morirán a causa de esta enfermedad, concluyendo que la tasa de mortalidad ha presentado un aumento de 0,6 % por año, manteniéndose esta cifra como estable, a pesar de que en las últimas tres décadas las tasas de incidencia se han triplicado ⁽¹⁾.

Los últimos datos oficiales de la situación del cáncer en el país corresponden al año 2012, la fuente de información estadística se basa en los registros de mortalidad de Venezuela publicadas en el Anuario Epidemiológico de 2012 (último publicado) y para la morbilidad o incidencia se obtiene a través de estimaciones por métodos estadísticos, que toman como base la información la mortalidad y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del MPPS ⁽²⁾.

Para el año 2012 se observa un incremento en la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides que se mantiene hasta el último reporte de 2015, manteniéndose como la entidad maligna endocrina más frecuente ⁽²⁾.

El uso de técnicas de imagen innovadoras y la realización rutinaria de la ecografía de tiroides, mediante la cual se detectan y estudian los nódulos tiroideos en general, ha promovido una mejoría notable en el *screening* e incremento en el diagnóstico precoz, brindando la posibilidad a los pacientes de acceder a tratamientos efectivos, obteniendo resultados en cuanto a tasas de curabilidad, y demostrándose, que

recientemente, menos del 10 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, cuando se trata de las variantes papilar y folicular. Estas estadísticas mundiales justifican todas aquellas investigaciones importantes sobre el cáncer de tiroides, que se siguen realizando hoy día, los avances y descubrimientos recientes sobre las causas, prevención y sobre todo del tratamiento que han demostrado resultados trascendentales en cuanto a tasas de recurrencia más bajas y una supervivencia global más larga ⁽³⁾.

Los beneficios que resultan al combinar la cirugía (tiroidectomía) con la terapia con yodo radiactivo y la terapia con hormona tiroidea, siguen siendo estudiados, estableciéndose estas alternativas como terapia estándar por la *American Thyroid Association (ATA)*, sin embargo, la tendencia actual es que el enfoque terapéutico y el seguimiento de los pacientes sea individualizado dependiendo del grupo de riesgo, que de acuerdo a las guías publicadas por la ATA en 2015, se clasifican a los pacientes en base al riesgo de recurrencia, según datos clínicos, el estudio anatomopatológico de la lesión, presencia de tejido yodo captante extra-tiroideo y el nivel de tiroglobulina (Tg) posoperatorio, por lo que se demanda que la terapia sea llevada a cabo por un equipo multidisciplinario ⁽⁴⁾.

La clasificación incluye tres grupos de riesgo que constan de bajo, intermedio y alto riesgo. El riesgo bajo: carcinoma (Ca) papilar sin invasión de estructuras vecinas, histología no agresiva, ausencia de invasión vascular, nódulo negativos (N0) $0 \leq 5$ micrometástasis, Ca papilar variedad folicular intratiroideo, encapsulado, Ca folicular bien diferenciado, microcarcinoma papilar unifocal o multifocal, incluyendo aquello con mutación BRAFV600E. Riesgo intermedio: Ca papilar con invasión microscópica a tejidos blandos peritiroideos, histología agresiva, detección de metástasis yodo captantes en cuello pos-ablación, invasión vascular, N1 detectada

clínicamente ≤ 5 , N1 con ganglios < 3 cm en su diámetro mayor, microcarcinoma papilar multicéntrico con extensión extratiroidea y mutación BRAFV600E. Riesgo alto: invasión macroscópica a tejidos blandos peritiroideos, resección incompleta de la lesión, N1 con al menos 1 linfonódulo metastásico > 3 cm, metástasis a distancia, tiroglobulina posoperatoria elevada, Ca folicular con extensa invasión linfática (más de 4 vasos) ⁽⁵⁾.

Es indispensable que los expertos en cáncer de tiroides manejen protocolos adecuados, que sean universalmente aceptados entre las diferentes especialidades implicadas, para suministrar la información apropiada y oportuna con el fin de obtener resultados terapéuticos óptimos; las evaluaciones anatomopatológicas del CDT son decisivas en el momento de la selección del tratamiento de los pacientes, ya que existen distintos parámetros que son fundamentales para predecir la agresividad biológica de la enfermedad, que no se pueden omitir al momento de la elección de la terapia ablativa con ¹³¹I, la dosis va a depender mayormente de la estratificación de riesgo y para ello es importante que dichos parámetros sean descritos de manera clara y correcta ⁽⁵⁾.

La ATA y la Asociación Latinoamericana de Tiroides, entre otras sociedades en el mundo, recomiendan que un informe anatomopatológico adecuadamente descrito debe incluir los siguientes parámetros: diagnóstico histológico y variantes del carcinoma, localización del tumor y tamaño tumoral, multicentricidad y multifocalidad, presencia o no de infiltración capsular, presencia de un componente poco diferenciado (áreas sólidas o características citológicas de alto grado expresado en porcentaje), invasión vascular (número de vasos con émbolos neoplásicos), extensión extratiroidea, márgenes quirúrgicos, patología asociada, presencia de glándulas paratiroides (número), ganglios linfáticos (número, tamaño,

presencia o no de metástasis, la metástasis de mayor tamaño y extensión extra capsular, tipo y variedad histológica de la metástasis, igual o diferente al primario), además es opcional pero no menos importantes, necrosis, mitosis, otras características histológicas adicionales, hallazgos histoquímicos e inmunohistoquímicos y microcalcificaciones (cuerpos de Psammoma) en el tumor primario y en los ganglios linfáticos ⁽⁶⁾.

Un correcto diagnóstico del cáncer diferenciado de la glándula tiroides requiere no solo del conocimiento de sus características cito-histológicas y su amplio espectro de diagnósticos diferenciales, sino un sólido apoyo clínico e imagenológico, para lograr una correlación clínico-patológica idónea, y con ello un tratamiento altamente eficaz.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia de 5 años en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con ¹³¹I tomando en cuenta los parámetros histopatológicos asociados al riesgo de recurrencia que influyen en la categorización de riesgo según ATA 2015.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides tratados en la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido de 2015 a 2020. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*®. En algunos casos fue necesario el contacto de los pacientes y/o al médico referente por vía telefónica.

Se obtuvo una estadística descriptiva de los parámetros histopatológicos que se tomaron en consideración al momento de determinar la estratificación de riesgo para la terapéutica en la población estudiada, y adicionalmente datos demográficos, presentación clínica, estudios

diagnósticos, tratamiento, complicaciones, cifras de supervivencia y control local por el método actuarial Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 120 historias de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides los cuales fueron tratados en nuestra institución durante el período comprendido desde 2015 a 2020, para un total de 5 años de estudio.

En cuanto a la distribución por edades, la edad media entre los pacientes fue de 50 años $\pm$ 30 años, 87 % en adultos y 13 % edad escolar, el sexo que prevaleció fue el femenino con un 75 % y 25 % masculino (Figura 1). De la población total el lugar de procedencia más incidente fue Distrito Capital (35 %) seguido del Estado Miranda 22,5 % (Figura 2).

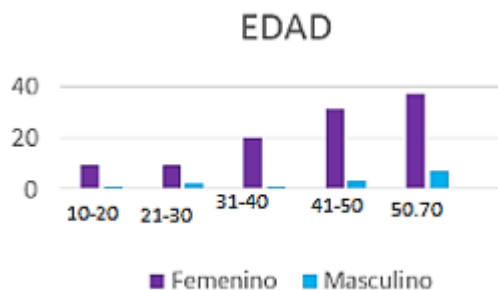


Figura 1. Distribución por edad.

Con base en los resultados de la anatomía patológica analizados en cada paciente se obtuvo que los parámetros mayormente reportados fueron el tamaño tumoral y la histología en un 99,9 % de los casos, siendo el carcinoma papilar el grupo histológico predominante, considerado, como el de mayor incidencia en nuestro país (Figura 3).

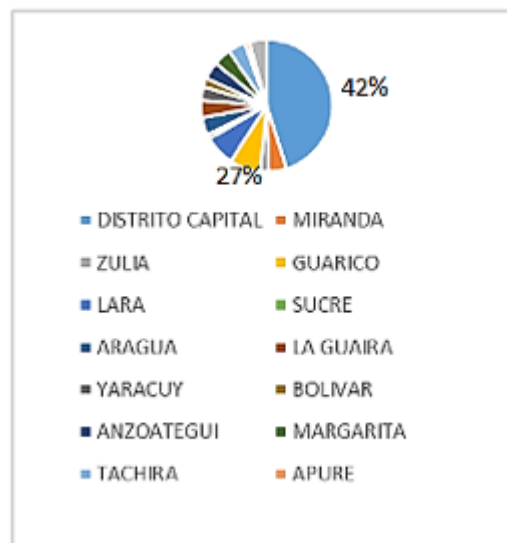


Figura 2. Distribución según la procedencia.

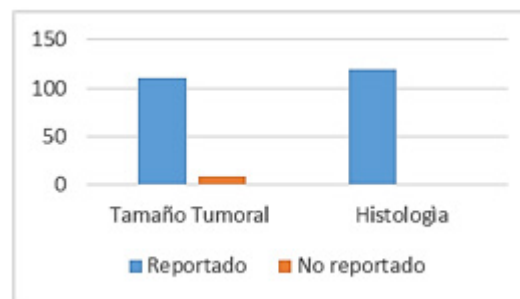


Figura 3. Reporte según la anatomía patológica: tamaño tumoral e histología.

Con respecto a otros parámetros histopatológicos, que se tomaron en cuenta por su importancia clínica, como la infiltración capsular, invasión vásculo-linfática invasión perineural, y extensión extratiroidea se pudo observar que en un 30 %, 40 % y hasta en 80 % de los casos, respectivamente, no hubo un reporte adecuado (Figura 4), asimismo,

para otros criterios como la multicentricidad y multifocalidad, los ganglios linfáticos cuando hubo disección ganglionar y los márgenes de resección quirúrgicos, se evidenció que en 90 %, 50 % y 60 % respectivamente, no fueron descritos en el informe de anatomía patológica (Figura 5), lo que en teoría, dificultó para los médicos tratantes, establecer la estratificación de riesgo según ATA 2015, tomando como alternativa, en algunos casos donde la historia clínica y

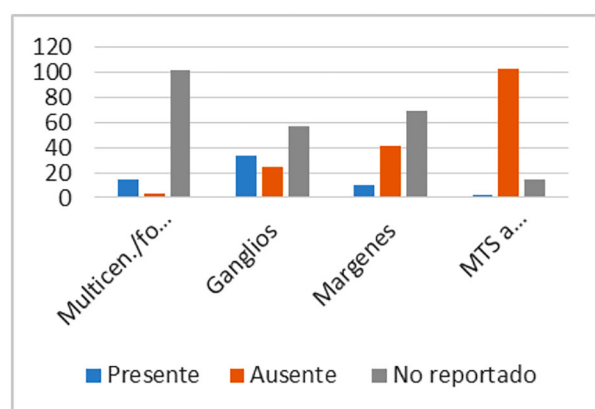


Figura 4. Reporte según la anatomía patológica con respecto a la invasión capsular, vásculo-linfática, perineural y extra-tiroidea.

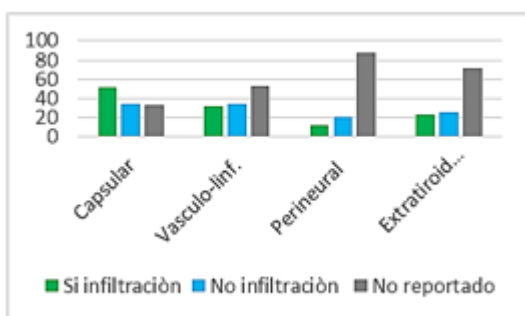


Figura 5. Reporte según la anatomía patológica con respecto a la multicentricidad y multifocalidad, metástasis ganglionar, márgenes y metástasis a distancia.

los estudios de extensión lo permitieron, la categorización TNM, predominando el estadio I (Cuadro 1) sólo en 31 pacientes que representan el 25 % del total estudiados.

En el resto de los casos donde no se logró la categorización en cuanto al riesgo o la clasificación TNM, se observó que el personal médico que llevaron a cabo el tratamiento con yodo radiactivo trabajaron en base a su experiencia clínica siempre dentro de los protocolos terapéuticos, sin embargo, no es una recomendación habitual, lo ideal es tomar conductas en base a los criterios clínicos e histopatológicos ya establecidos por las distintas guías de recomendaciones, para realizar la adecuada categorización de cada paciente y poder brindar un tratamiento eficaz con el fin de obtener principalmente, altas tasas de control locorregional.

En relación con la distribución de aquellos pacientes donde la historia clínica y el reporte de anatomía patológica permitieron la estratificación de riesgo por los criterios de la ATA, el riesgo bajo representó 11,6 %, para el riesgo intermedio y el riesgo alto se evidenció un porcentaje de 11,6 % y 6,6 % respectivamente, por lo cual se evidencia que en un 70,2 % del total de pacientes estudiados no se pudo llevar a cabo la adecuada categorización de riesgo. El rango de dosis ablativa administrada fue de 30 a 200 mCi, mostrando que de acuerdo a los factores asociados al riesgo de recurrencia un total de 53 pacientes recibieron una dosis de 100 mCi, determinando como el 41,6 % del total de los pacientes estudiados.

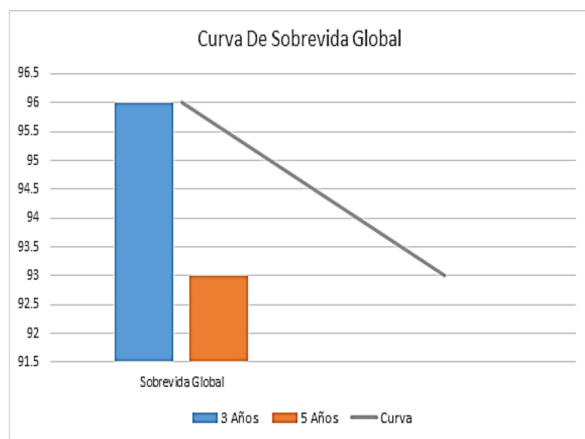
Cuadro 1. Distribución por estadios

Estadio I	31
Estadio II	9
Estadio III	8
Estadio IV	4

Cuadro 2. Dosis administrada de ^{131}I

30 mCi	14
40 mCi	1
50 mCi	29
100 mCi	53
150 mCi	17
200 mCi	6

En lo que concierne a la supervivencia global a los 3 años posteriores al tratamiento fue del 96 %, la cual dio diferencias estadísticas con respecto al sexo femenino ($P=0,03$) y a la evidencia de abundante remanente posquirúrgico en el rastreo con ^{131}I posterior a dosis ablativa ($P=0,05$) (Figura 6). La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 93 %. De igual manera demostrando que la sobrevida global fue de 95 %.

**Figura 6.** Curva de sobrevida global con el método de Kaplan-Meier.

DISCUSIÓN

El tratamiento estándar del cáncer diferenciado de tiroides ha consistido en la tiroidectomía total, seguida de la ablación del remanente tiroideo con la terapia ablativa con ^{131}I (RAI), siendo esta última aplicada para el tratamiento del cáncer de tiroides y de algunas patologías tiroideas benignas durante más de 70 años, representando una importante opción en el manejo de estos pacientes. Es un tratamiento potencialmente eficaz, no invasivo, que ofrece una alta probabilidad de control local sin producir mayor número de complicaciones agudas o crónicas ^(7,8).

En la actualidad diversas guías han establecido que para valorar el uso de RAI, se debe realizar la estimación del riesgo de recidiva según las recomendaciones ATA 2015, donde se deben tomar en cuenta factores que son relevantes al momento de la elección de este tratamiento; cuando realizamos comparaciones, una limitante del sistema de clasificación de la AJCC es que basa su información pronóstica en relación con la mortalidad, que en el CDT es de baja frecuencia. El sistema ATA 2015 es recomendado para categorizar el riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT en el cual se toman en cuenta criterios como la presencia de adenopatías documentadas o de otros factores de riesgo, tales como: la edad, tamaño tumoral o histología agresiva, que predicen un riesgo más elevado de recidiva o de mortalidad, e inclinan a elegir la mejor decisión para la administración del radioyodo ⁽⁸⁾.

La terapia ablativa, tiene fundamentalmente, doble propósito destruir cualquier célula maligna que puede persistir en tejido remanente, y eliminar tejido tiroideo que pueda producir tiroglobulina; una elevación de la tiroglobulina sugiere la posible reaparición de células malignas

tiroides y por tanto se deberá reevaluar la posibilidad de una nueva dosis terapéutica, es por ello que es muy importante la mejor selección de la dosis y para ellos los criterios diagnósticos histopatológicos son esenciales a la hora de realizar la terapia ⁽⁹⁾.

Aunque este estudio no buscaba evaluar ni la incidencia ni la prevalencia del cáncer de tiroides, constituye una muestra representativa de la situación actual de la enfermedad en el país, durante el análisis se reafirma la mayor frecuencia de presentación del cáncer de tiroides en el sexo femenino y, por otra parte, la curva de distribución de los casos de acuerdo con la edad fue similar a la serie americana, con un pico de presentación entre los 40 y los 60 años ^(10,11). En cuanto al tipo de tumor, la proporción del carcinoma papilar de tiroides fue mayor mientras que la prevalencia del carcinoma folicular fue más baja, y de acuerdo a la estratificación de riesgo en los pacientes que pudieron categorizarse, en base a ATA 2015, el 11,6 % fue en número similar para el riesgo bajo como para el riesgo intermedio.

Los resultados de este estudio mostraron que, de las 120 historias médicas revisadas, los factores histopatológicos que influyen para la estratificación del riesgo y en consecuencia para la toma de decisión en cuanto a la terapia RAI, se pudo constatar en los informes de anatomía patológica de cada uno los casos, que en un 70,2 % no hubo un adecuado reporte de los mismos, los cuales se han descrito detalladamente en el apartado de los resultados.

En la actualidad la literatura existente establece que un informe patológico de carcinoma de tiroides requiere la inclusión de numerosas características histopatológicas relevantes para el pronóstico. Estas características patológicas son componentes cruciales de la estratificación del riesgo inicial para determinar la necesidad de completar la tiroidectomía y/o la terapia de ablación con yodo radiactivo posoperatorio ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Es por tanto que cada vez se hace más importante

que los patólogos informen estos parámetros y que los médicos comprendan los impactos potenciales de los mismos en el manejo de los pacientes debido a que el pronóstico y la terapia de los carcinomas de tiroides se pueden mejorar si se realiza un análisis microscópico meticuloso.

Chiapponi y col. ⁽¹⁵⁾, en un estudio que incluyó un total de 578 pacientes, la invasión de los vasos linfáticos se reportó en los informes de patología de 366 (63,3 %) y se omitió en 112 (36,7 %) pacientes, concluyendo que se encontró que la invasión de los vasos linfáticos se informó de manera inconsistente y, por lo tanto, podrían ser relevantes para la toma de decisiones clínicas.

Ghossein y col. ⁽¹⁶⁾, en una revisión sistemática actualizada enfatizan que un informe anatomopatológico detallado es la piedra angular del tratamiento del cáncer de tiroides, recomiendan las pautas de la organización de la colaboración internacional para la elaboración de informes sobre el cáncer (ICCR), que está patrocinado por las principales organizaciones de patología, incluidos los Colegios Reales de Patólogos de Australia y el Reino Unido, el Colegio de Patólogos Estadounidenses, la Asociación Canadiense de Patólogos junto con la Asociación Canadiense contra el Cáncer, la Sociedad Europea de Patología, la Sociedad Estadounidense de Patología Clínica, Facultad de Patología, *Royal College of Physicians of Ireland*. Con aportes de patólogos de todo el mundo.

Confirmando, que con estas nuevas tendencias no se pretende reemplazar el juicio clínico de los profesionales sanitarios, sino que deben interpretarse como datos complementarios.

Concluimos en que el reporte anatomopatológico es una fuente diagnóstica, pronóstica y utilidad indispensable para la determinación del riesgo de recurrencia y estadificación de un paciente diagnosticado con CDT, lo que es necesario cumplir con todos los parámetros que hemos puntualizado a lo largo de este trabajo,

y de esta manera tomar decisiones terapéuticas en cuanto a la administración de dosis ablativas de ^{131}I , conformando una terapia adecuada e individualizada.

Es necesario recalcar la importancia de todo el equipo multidisciplinario que guía el manejo del paciente para que de una manera eficaz y oportuna mejorando pronóstico y calidad de vida del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradecemos a Dios padre universal, al Hospital Universitario de Caracas y al Servicio de Medicina Nuclear por abrirnos las puertas y a todo el equipo que labora en este servicio, destacando especialmente a la Dra. Thais Rebolledo, Dra. María Gabriela Villegas, Dra. Luisa Suarez, Dr. Giuseppe Figurelli Dr. Andrés Calles, Dra. Belkis López, Dra. Veanneth Tirado, Dra. May-ling Caraballo, Dra. Nathali Brito y Dr. José Dorta por su valioso aporte, consejos y recomendaciones.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides. [Internet] 2022. [citado mayo 2022] Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html>
2. Capote N L. Resumen del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(4):256-268.
3. Collada LA. Revisiones en Cáncer 2022 - Carcinoma diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo: ¿cuándo iniciar el tratamiento? *Medscape* [Internet] 2022. – [citado mayo 2022] Disponible en: URL: <https://www.univadis.es/viewarticle/revisiones-en-cancer-2022-carcinoma-diferenciado-de-tiroides-refractario-a-yodo-radioactivo-cuando-iniciar-el-tratamiento>
4. García Colina J, Mata José F, Pinto Y, Borges M, Manzo A, Brito E, et al. Reunión de Consenso en cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Venez Oncol*. 2020;32(1):41-76.
5. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey J, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck*. 2014;36(10):1379-1390. doi: 10.1002/hed.23619.
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
7. Díez J, Grande E, Iglesias P. Ablación posquirúrgica con radioyodo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. [Internet] 2014. [citado mayo 2022] Disponible en: URL: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4897639>
8. Díez JJ, Oleaga A, Álvarez C, Martín T, Galoffre J. Guía clínica para el manejo de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo. [Internet] 2015. [citado mayo 2022]. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-clinica-el-manejo-pacientes-S1575092215000765>
9. Calderón VR. Características de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que reciben terapia ablativa con ^{131}I . [Internet] 2018. [citado junio 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/3707>
10. Wandurraga E, Marín L, Natera AK, Gómez C, Prato F, Arenas H, et al. Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1 096 pacientes. [Internet] 2018. [citado junio 2022]. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/462/606?inline=1>
11. Li-Zhuo Zhang, Jia-Jie Xu, Xin-Yang Ge, Ke-Jing Wang, Zhuo Tan, Tie-Feng Jin, et al. Pathological analysis and surgical modalities selection of cT1N0M0 solitary papillary thyroid carcinoma in the isthmus. *Gland Surg*. 2021;10(8):2445-2454. doi: 10.21037/gs-21-357
12. Bin Xu, Ghossein R. Crucial parameters in thyroid carcinoma reporting – challenges, controversies, and clinical implications. *Histopathology*. 2018;72(1):32-39. doi: 10.1111/his.13335
13. Harahap A, Gusti D, Marini S, Siswoyo AD, Mahmelia L, Kartini D, et al. Clinicopathological profile of thyroid carcinoma in young patients: An Indonesian single-center study. [Internet] 2019. [citado junio 2022]. Disponible en: URL: <https://www.hindawi.com/journals/jtr/2022/9944083/>
14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients

- with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
15. Chiapponi C, Alakus H, Schmitd M, Faust M, Bruns C, Büttne R, et al. Lymphatic vessel invasion in routine pathology reports of papillary thyroid cancer. [Internet] 2022. [citado junio 2022]. Disponible en: URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.841550/full>
16. Ghossein R, Barletta J, Bullock M, Johnson SJ, Kakudo K, Lamet AK, et al. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Hum Pathol*. 2021;110:62-72.