



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Factores de riesgo de recidiva del carcinoma
papilar familiar de tiroides en España

D. Iñaki Amunategui Prats

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Factores de riesgo de recidiva del carcinoma
papilar familiar de tiroides en España

D. Iñaki Amunategui Prats

2021

Directores

Prof. Antonio Ríos Zambudio

Prof. José Manuel Rodríguez González

Prof. Pablo Moreno Llorente

“Todos los viajes, incluso el más largo, comienzan por un paso”

Proverbio Chino

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Quiero agradecer a la Junta Directiva de la Asociación Española de Cirujanos por la colaboración prestada en este proyecto y la labor que realiza a diario a favor de la Cirugía General en España, apoyando propuestas y proyectos como el presente sin cuya ayuda serían imposibles.

Asimismo, quiero agradecer a la Sección de Cirugía Endocrina de la AEC por la implicación con este y tantos trabajos que se ponen en marcha en nuestra especialidad, y que sitúan a la cirugía endocrina española como una de las más importantes e influyentes de nuestro continente.

Nada de este enorme proyecto que analiza la forma familiar del cáncer papilar de tiroides en España habría sido posible sin la colaboración desinteresada de las veinticuatro unidades de cirugía endocrina que decidieron tomar parte en él, a las que cito a continuación a modo de agradecimiento particular:

- Complejo Hospitalario de Pamplona (Pamplona)
- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Albacete)
- Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela)
- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
- Hospital Comarcal Santa Ana (Motril)
- Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital General Universitario Obispo Polanco (Teruel)
- Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
- Hospital Povisa (Vigo)
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
- Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)
- Hospital Universitario de Basurto (Bilbao)

- Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat)
- Hospital Universitario de Burgos (Burgos)
- Hospital Universitario de Cruces (Bilbao)
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
- Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara)
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)
- Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)
- Hospital Universitario Rey Juan Carlos (Móstoles)
- Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés)
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)
- Hospital Virgen de la Salud (Toledo)

Quiero destacar muy especialmente su enorme esfuerzo y generosidad al ofrecer la gran cantidad de información que se ha analizado para dar lugar a este trabajo, y aplaudir el importante interés que las diferentes unidades y grupos de trabajo ponen para que nuestra especialidad siga avanzando.

Espero sinceramente que este trabajo, que es de todos ellos, sea de su agrado cuando lo consulten, y que, entre todos, hayamos sido capaces de ofrecer un poco de luz en el campo de la cirugía endocrina.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

La presente tesis es fruto de la generosidad; la generosidad de Antonio Ríos, que propuso y coordinó un estudio multicéntrico a nivel nacional y contó conmigo para el estudio de los factores pronósticos del cáncer papilar familiar; y la generosidad de Enrique Mercader, que me propuso, insistió y apoyó en todo momento. Como sucede a lo largo de la vida, decisiones que parecen sin importancia, casi involuntarias, a veces se vuelven definitivas para el futuro de cada uno. Cuando hace más de veinte años filosofaba con mi amigo Enrique por las calles de Calcuta, no podía ni imaginar que se iba a convertir en alguien fundamental en mi vida profesional; que íbamos a formar un gran tándem; que íbamos a embarcarnos en proyectos que parecían impensables (y los que nos quedan); que íbamos a pasar más tiempo juntos que con nuestras familias, y nos íbamos a convertir en confidentes, aliados, socios...en definitiva, en grandes amigos. A él le debo casi todo lo que he llegado a ser profesionalmente. Digo casi, porque sin la humildad, sencillez, honradez y buen hacer de José Luis Escat, nada sería lo mismo. Ambos me han acogido e impulsado y juntos hemos creado un equipo de muchos quilates. Gracias de corazón a los dos.

Gracias a mis directores de tesis; Antonio, en estos años hemos trabado una amistad que, como bien dices en muchas ocasiones, se mantendrá para siempre. Gracias por tu enorme capacidad de trabajo, por tus correcciones y por tu orientación. José Manuel, gracias por tratarnos siempre como a uno más. Incluso cuando nuestro grupo empezaba y era bien modesto, siempre has sido como un hermano mayor que acompaña y aconseja a su hermano pequeño. Pablo, siempre tan cercano con nosotros pese a estar en la cima de la cirugía, has sido uno de los más importantes apoyos de nuestra unidad y nos has ayudado a llegar donde nunca pensamos que llegaríamos. Es un orgullo poder decir que mi tesis ha sido dirigida por tres referentes europeos de la cirugía endocrina. Gracias.

Si mi situación profesional actual es inmejorable es, en buena parte, gracias a la estabilidad y equilibrio de mi situación personal y familiar. Isa, mi mujer, se ha convertido en mi complemento perfecto, compartiendo a diario mis triunfos y mis derrotas, y poniendo siempre por delante mis necesidades a las suyas; todo el que ha realizado su tesis teniendo uno (o varios) trabajos y con varios hijos a su cargo, sabe que sin el apoyo de la pareja la misión es imposible. Gracias, Isa, por estar siempre ahí; por orientarme ante mis indecisiones,

por cuestionarme cuando creía estar en lo cierto, por sostenerme, por apoyarme y por cuidarme. Gracias por ser así; por tener las cosas tan claras, por ser tan buena persona, por haberme enseñado que la familia lo es todo, y que cuando necesitas ayuda, sólo tienes que pedirla. Gracias, gracias, gracias.

Gracias Lucía, Ana y Paula; gracias por haberos convertido en las buenas personas que sois, gracias por ser un ejemplo para todo el que os rodea, y gracias por haber soportado mi tesis de esa manera, aceptando que no he podido daros todo el tiempo que me hubiese gustado durante estos cuatro años.

Quiero agradecer especialmente a mis padres por haberse empeñado en que sus hijos fuéramos buena gente, independientes y responsables. La vida que vosotros vivisteis dista mucho de las oportunidades que nosotros hemos tenido, lo que da aún más mérito a lo que habéis conseguido. De los mejores recuerdos que guardaré de la tesis son los viajes a Murcia con mi padre, recuperando tiempo perdido, aprendiendo cómo se puede llegar a tanto habiendo salido de una pequeña provincia sin más que el tesón y el talento personal. Siento que mi madre no haya podido compartir con nosotros tantas y tantas cosas; esta tesis es una más.

Quiero agradecer muy especialmente a mi hermano, Borja, por hacerme ver lo que significa ser un hermano. Por muy equivocado que pueda estar, siempre me has apoyado y, mis triunfos, los has celebrado incluso más que yo. Siempre he admirado tu tenacidad y tu capacidad de disfrute y, aunque nunca te lo diga, te quiero mucho. Y, por supuesto, a Carol, que entró en nuestra familia en el momento más duro, y se ha convertido en alguien imprescindible. Gracias, Carol, por ser así, por pensar distinto, por abrirnos los ojos y el corazón.

Me gustaría agradecer con cariño a mis padres y hermanos “políticos”; Mabel, César, sin lugar a dudas, os considero mis padres como vosotros me habéis considerado un hijo más casi desde que nos conocimos. Sólo espero poder seguir debiéndooos mucho durante muchos más años. Almudena, Rebe, César, Chema, muchas gracias por haberme aceptado e integrado en la familia, gracias por hacerme sentir uno más.

Quiero mencionar también a toda mi familia; a los Amunategui, los Prats, los Bobis, los Alonso; pero también a los Díaz-Plaza, los Pérez, los Serrano, los Aranda. Es un auténtico privilegio ser parte de esta enorme familia; gracias a todos por ser parte de mi vida.

Quiero agradecer a mi Jefe de Servicio, Emilio del Valle, quien me ofreció una oportunidad única al devolverme al Marañón hace ya unos cuantos años, y me ha apoyado en la consecución de la tesis; a mis compañeros del servicio de cirugía, algunos de los cuales se han convertido en grandes amigos y con los que hemos compartido grandes momentos en los veinte años que llevamos conviviendo; a mis compañeros y amigos del hospital, especialmente a Víctor Andía, quien nos ha ofrecido toda la documentación relativa a los pacientes con cáncer papilar familiar en la serie histórica del hospital, a Elisa Fernández, que me ha puesto al día sobre el uso de los inhibidores de la tirosin-kinasa, y a Carmen Durán, que me ha ayudado en la actualización de la información sobre las pruebas diagnósticas en medicina nuclear.

Por último, quiero agradecer a mis amigos de siempre, Nacho, Fer y Julio; hemos crecido y madurado juntos, y lo que hoy somos es la suma de cada uno de nosotros. La vida tiene esos momentos decisivos, y en la mía creo que ha sido una gran suerte haberos conocido (aunque, cualquiera sabe).

ABREVIATURAS

Ac AntiTG: Anticuerpos anti-tiroglobulina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEC: Asociación española de cirujanos

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ATA: American thyroid association

BMN: Bocio multinodular

BRAF: Protooncogén B-Raf es un gen productor de una proteína que controla la reproducción celular. Su mutación V600E se relaciona con el desarrollo y agresividad de varios cánceres, entre ellos el cáncer papilar de tiroides

CI: Intervalo de confianza

CPFT: Cáncer papilar familiar de tiroides

CPET: Cáncer papilar esporádico de tiroides

CPT: Cáncer papilar de tiroides

EEUU: Estados unidos de Norteamérica

ILE: Intervalo libre de enfermedad

Lnc-RNA: del inglés Long non-coding RNA. ARN largos que no se traducen en proteínas.

MACIS: Sistema de cálculo de riesgo de recidiva del cáncer papilar de tiroides
(Metastases/Age/Completion of surgery/Invasion of capsule/Size)

Mi-RNA: Micro-ácido ribonucleico

n.a.: no analizado

n.s.: no significativo

OR: Odds ratio

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PET-TC: Tomografía de emisión de positrones

RAI: Ablación con yodo radiactivo

TC: Tomografía computarizada

TIRADS: Clasificación de riesgo de malignidad de nódulo tiroideo según ecografía de la asociación americana de radiología (Thyroid Imaging Reporting And Data System)

TG: Tiroglobulina

TNM: Sistema de estadificación de tumores de la American Joint Comitee on Cancer (Tumor/Nodes/Metastases)

TSH: Hormona estimulante del tiroides

Y131: Isótopo 131 de yodo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto de carcinoma papilar familiar	3
1.2. Incidencia del carcinoma papilar familiar	4
1.3. Genética en el carcinoma papilar	5
1.4. Formas de presentación del carcinoma papilar familiar	10
1.5. Diagnóstico del carcinoma papilar familiar	10
1.6. Screening en familiares sanos en carcinoma papilar familiar	13
1.7. Histología en el carcinoma papilar familiar	14
1.8. Tratamiento del cáncer papilar familiar	15
1.9. Seguimiento del cáncer papilar familiar	19
1.10. Evidencia sobre el pronóstico del carcinoma papilar familiar de tiroides	21
1.11. Factores de riesgo de recidiva del cáncer papilar familiar	27
1.12. Metástasis a distancia	45
1.13. Supervivencia libre de enfermedad del Cáncer Papilar Familiar	47
1.14. Clasificación de riesgo de recidiva de la ATA	49
2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	53
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
3.1. Hipótesis	61
3.2. Objetivos	61
4. PACIENTES Y MÉTODOS	65
4.1. Tipo de estudio	67
4.2. Población a estudio	67

4.3. Diseño del trabajo de campo	68
4.4. Protocolización de los datos	78
4.5. Grupos a estudio	78
4.6. Variables a estudio	80
4.7. Análisis Estadístico	90
5. RESULTADOS	93
5.1. Centros participantes	95
5.2. Casuística	96
5.3. Tasa de recidiva	97
5.4. Factores asociados a recidiva por cáncer papilar familiar	98
6. DISCUSIÓN	161
7. CONCLUSIONES	177
8. BIBLIOGRAFÍA	183

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de carcinoma papilar familiar.

El cáncer papilar de tiroides (CPT) es una neoplasia que se origina a partir de las células foliculares tiroideas caracterizada por la presencia de papilas.

Aunque es un tumor predominantemente esporádico, en las últimas décadas se ha evidenciado que existe una forma heredada que se conoce como carcinoma no medular familiar de tiroides. Dado que en la literatura se refiere principalmente a carcinoma papilar, con frecuencia se denomina como carcinoma papilar familiar de tiroides (CPFT)¹.

Se excluyen de este concepto los pacientes que presentan otros síndromes genéticos que predisponen al desarrollo de carcinoma papilar y presentan una mayor prevalencia del mismo que la población general²⁻⁴, como es la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner, la enfermedad de Cowden, el complejo de Carney tipo 1, el síndrome de Werner, el síndrome de McCune-Albright, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de MEN.

El carcinoma papilar familiar de tiroides también se puede asociar, con cierta frecuencia, al desarrollo de otros tumores malignos como el cáncer de mama en mujeres, el cáncer de próstata en varones, así como el sarcoma, la leucemia y el cáncer de colon⁵⁻⁶.

No existe consenso sobre la definición exacta del CPFT, existiendo, actualmente, tres definiciones aceptadas del mismo. Por un lado, se define como el cáncer papilar de tiroides que se presenta en dos o más familiares de primer grado, sin asociar ningún otro síndrome familiar ni historia de exposición a radiación previa⁷⁻⁸. Dado que algunos autores han indicado que la agregación de dos miembros en una familia puede ser consecuencia de la concurrencia de dos tumores esporádicos⁹⁻¹⁰, se ha propuesto como definición del CPFT la agregación de tres o más familiares con CPT que se produzca de forma independiente de otros síndromes familiares. Así, se ha descrito que la existencia de una familia con más de tres miembros afectados por CPT sólo aparecería menos de una vez cada 100 años si sólo dependiese de factores ambientales⁵ y que el riesgo de tener un cáncer tiroideo puede aumentar de 3,2 a 6,4 veces para los miembros de la familia de un paciente con cáncer de tiroides¹¹ dependiendo del género y el grado de parentesco, siendo el riesgo mayor para las hermanas¹²⁻¹³. Una tercera definición hace referencia a la existencia de patología benigna multinodular en al menos 3 familiares de un paciente diagnosticado de cáncer de tiroides

bien sean de primer o segundo grado^{6,8}, dada la alta prevalencia de patología tiroidea benigna en estas familias.

1.2. Incidencia del carcinoma papilar familiar.

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente. Su incidencia varía en función del área geográfica oscilando entre el 0,5-8 por 100.000 habitantes/año según las distintas zonas del mundo, siendo su forma más frecuente el cáncer papilar de tiroides (representa el 80% de todos los cánceres de tiroides)¹⁴.

Dicha incidencia es alta en los países desarrollados y está aumentando de forma importante y progresiva¹⁵⁻¹⁷ (se ha descrito un aumento de incidencia de alrededor del triple en las últimas tres décadas) principalmente a expensas de microcarcinomas (tumores menores de 1 cm de eje mayor), habiéndose propuesto varias posibles teorías de este incremento¹⁸⁻¹⁹:

- Aumento de la supervivencia de la población.
- Factores medioambientales.
- Desarrollo tecnológico de las pruebas complementarias.
- Desarrollo de unidades especializadas en su diagnóstico y tratamiento.

La incidencia de la forma familiar se encuentra en torno al 8% (varía entre 2,5 y el 11,3%) de todos los carcinomas tiroideos^{11,20} aunque es posible que la incidencia real sea mayor. La gran mayoría de los estudios al respecto son retrospectivos y evalúan unas veces historias de casos previos (muchas veces tratados muchos años antes), otras, entrevistas a pacientes diagnosticados que relatan, frecuentemente de memoria, cuántos casos había habido en su familia. Por ello se podría inferir que hay una alta probabilidad de que su incidencia real esté siendo infravalorada²¹⁻²². No obstante, se debe tener en cuenta que puede existir un sesgo de selección en el sentido opuesto ya que los miembros de las familias con CPFT pueden ser investigados de forma más específica para la enfermedad tiroidea que la población general. Además, se pueden dar dos tumores esporádicos en la misma familia¹².

1.3. Genética en el carcinoma papilar familiar.

Al contrario de lo que sucede en algunas neoplasias tiroideas hereditarias (como, por ejemplo, el cáncer medular de tiroides) en las que están descritas diversas mutaciones genéticas así como el comportamiento más o menos agresivo del cáncer según qué mutación se presente, en el CPFT no se conoce un patrón claro de herencia, ni se ha descrito ningún gen o cromosoma concreto que explique la mayoría de casos²³⁻²⁴. Como consecuencia de la investigación llevada a cabo en este campo en los últimos años se han descrito diferentes genes y cromosomas alterados, pero únicamente explican la presencia de la enfermedad en una familia concreta o en pequeñas poblaciones (Tabla 1).

Se han propuesto **diversas teorías** para explicar la falta de datos definitivos sobre mutaciones comunes a todos los pacientes:

- **Una de ellas propone** que el causante de la enfermedad sea más de un gen junto con mutaciones somáticas, siendo estos genes distintos entre familias²³.

- **Otra explica** que la herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Esta expresión variable sugiere que los genes responsables podrían conducir a una predisposición o susceptibilidad al cáncer de tiroides⁷ en lugar de causar directamente el desarrollo del mismo.

Además, por el hecho de ser una entidad heterogénea, se estima que debe de haber diferencias importantes en el grado de agresividad entre las diferentes familias²⁵⁻²⁶. Así, una serie de pequeño tamaño muestral podría estudiar una población en la que la forma familiar fuese muy agresiva, concluyendo que presenta una agresividad mayor de la real. Algo similar, pero en sentido opuesto, ocurriría si se estudiase una población en la que la forma familiar fuera especialmente leve; podría concluirse, de forma errónea, que la forma familiar es menos agresiva de lo que es en realidad²⁷⁻²⁸. Dicha heterogeneidad en su comportamiento se ha de tener en cuenta a la hora de exportar conclusiones de pequeñas series²⁹⁻³⁰.

Tabla 1. Alteraciones genéticas descritas en el carcinoma papilar familiar de tiroides

Gen susceptible	Localización	Autor	Año	Evidencias
MNG1	14q31	Bignell ³¹	1997	No asociado a CPT ^a ; sí a BMN ^b
TCO	19p132	Canzian ³²	1998	Confirmado en estudios independientes. Interacción entre TCO y NMTC1
NMTC1	2q21	McKay ³³	2001	Interacción entre TCO y NMTC1 aumenta riesgo de CPT
TERC-hTERT complex	3q26 y 5p15.33	Capezzone ³⁴	2008	Telómeros acortados, aumento de copias de hTERT y aumento de actividad de telomerasa contribuyen a inestabilidad e inmortalización celular
NKX2-1	14q13.3	Gudmundsson ³⁵	2009	Gen codificante de un factor de transcripción tiroideo
FOXE1	9q22.33	Gudmundsson ³⁵	2009	Gen codificante de un factor de transcripción tiroideo
FOXE1	9q22.33	Pereira ³⁶	2015	Mutación p.A248G es más agresiva
miR-886-3p	5q31.2	Xiong ³⁷	2011	Disminuye su actividad en CPFT ^c , produciendo disregulación del ADN ^d
miR-20a	13q31.3	Xiong ³⁷	2011	Promueve proliferación celular e invasión, así como desdiferenciación tumoral
HABP2	10q25.3	Gara ³⁸	2015	Su mutación hace perder su efecto supresor sobre células tumorales
C14orf93 (RTFC)	14q11.2	Liu ³⁹	2017	Promotor de crecimiento y migración de las células cancerosas
miR-181b	1p60.68	Tomsic ⁴⁰	2017	Asociado a cáncer tiroideo parece que inhibiendo apoptosis celular
MAP2k5	15q23	Ye ⁴¹	2019	Provoca transformación maligna del tejido tiroideo
NOP53	19q13.33	Orois ⁴²	2019	NOP53 es un oncogén asociado a CPT

^a CPT: Cáncer papilar de tiroides; ^b BMN: Bocio multinodular; ^c CPFT: Cáncer papilar familiar de tiroides; ^d ADN: Ácido desoxirribonucleico

En todo caso parece clara la existencia de su heredabilidad, como han demostrado algunos estudios en los que se analizaban un gran número de parientes de primer grado de pacientes diagnosticados de diferentes cánceres, en los que se encontró que la glándula tiroidea muestra el riesgo relativo más alto de herencia, comparada con el resto de órganos⁵ (el cáncer de tiroides es 9 veces más probable en familiares de un paciente afecto, mientras que el cáncer de mama tiene un riesgo 1,8 veces mayor, o el de colon 2,7 veces más). Estos hallazgos han determinado que la heredabilidad del CPFT es una de las más altas de todos los cánceres⁴³⁻⁴⁴.

La investigación a este respecto se está llevando a cabo en cuatro dimensiones: La identificación de loci potencialmente alterados, el papel de los diferentes miRNAs, la implicación de los lnc-RNA, y el efecto de los telómeros y telomerasas.

En la tabla 1 se resumen los diferentes mecanismos genéticos aparentemente implicados en el CPFT:

a) Existen **múltiples loci sospechosos** de originar susceptibilidad al cáncer papilar de tiroides, aunque la mayoría de ellos sólo se han descrito en determinados grupos poblacionales, siendo pocos los descritos en poblaciones independientes. Varios loci se describieron en determinadas familias y pequeñas poblaciones en diferentes puntos concretos como Francia, Tasmania, Islandia o Portugal. Las dos primeras presentaban mayor riesgo de cáncer si asociaban los dos loci descritos (**TCO en 19p13.2 y NMTC1 en 2q21**) mientras que en las familias islandesas los portadores homocigóticos del **Gen FOXE1** tenían más de 5 veces mayor riesgo de presentar cáncer de tiroides que aquellos que no presentaban dichos genes^{27,32,35,45-46}. Las familias portuguesas con la **mutación pA248G** desarrollaban una enfermedad más agresiva que el resto³⁶.

También han sido descritas otras mutaciones que intervienen en la promoción de la supervivencia de las células cancerosas (**Gen RTFC - C14orf93-**), en la transformación maligna del tejido tiroideo (**Gen MAP2k5**) o en la disregulación de genes que actúan suprimiendo las células tumorales (**Gen NOP53**)^{39,41-42}. Algunos (por ejemplo MNG1), se han asociado principalmente a la aparición de bocio multinodular (BMN) pero no a CPT³¹.

b) **Papel de los miRNAs.** Los microARN (miARNs) son ARN no codificantes endógenos, de cadena sencilla, de pequeño tamaño (aproximadamente 22 nucleótidos de longitud), que inhiben la expresión génica a nivel postranscripcional actuando sobre el ARNm diana, regulando la codificación de proteínas en humanos⁴⁷⁻⁴⁹. Por lo tanto, los miARNs pueden o bien inhibir la traducción, o inducir la degradación de su ARNm diana, o ambos, dependiendo del grado general de complementariedad del sitio de unión, del número de sitios de unión, y de la accesibilidad de los sitios de unión⁵⁰. Cuanto más fuerte es su complementariedad con el ARNm diana, tanto más probable es que este se degrade, mientras que los miRNAs que muestran una complementariedad de secuencia imperfectos con los ARNm diana, provocan principalmente la inhibición de la traducción.

Se han descrito **dos miRNAs (miR-886-3p y miR-20a)** que aparecían infra regulados (hasta 4 veces) al comparar muestras de CPFT frente a CPET. No obstante, se desconoce qué efectos produce esta diferencia de expresión³⁷. Se han descrito otros miRNAs que pudieran estar en relación con CPFT, aunque son poco frecuentes y los resultados son dispares entre los diferentes trabajos publicados⁴⁰.

c) Los **Lnc-RNA (ARN de cadena larga no codificante - long non coding RNA)** son cadenas de ARN no codificante (no se traducen en producción de proteínas) con más de 200 nucleótidos y se han descrito muy recientemente como reguladores en tejido con cáncer tiroideo y cánceres de otros orígenes⁵¹. Parece que están relacionados con la génesis tumoral a través de diferentes mecanismos en los procesos transcritivos. Están implicados en el ciclo celular, la diferenciación celular, su proliferación, apoptosis migración e invasión, pero su relación exacta con el cáncer tiroideo permanece sin aclarar²⁵.

d) **Efecto de Telómeros y telomerasas.** Los telómeros son regiones no codificantes que se encuentran en el extremo de los cromosomas eucariotas que constan de cientos de copias de una secuencia de repeticiones simples y que sirven para estabilizar el cromosoma durante la división celular. Los telómeros se acortan progresivamente con cada replicación celular. Cuando se vuelven críticamente cortos, las células sufren la senescencia o apoptosis. La telomerasa es una ribonucleoproteína especializada que contrarresta el acortamiento de

los telómeros al agregar repeticiones teloméricas ricas en “G” (Guanidina) a las hebras del ADN⁶.

El mantenimiento de la longitud de los telómeros es necesario para la división celular y la “inmortalización” de la célula y ambos se han implicado en el control de la capacidad proliferativa de las células normales y cancerosas. Así, las células normales sufren un progresivo acortamiento de sus telómeros, que las lleva a la apoptosis cuando envejecen. Pero algunas células activan la función de la telomerasa cuando llegan a un cierto acortamiento telomérico, lo que hace que se “inmortalicen” y favorezcan el desarrollo de cáncer.

La actividad de la telomerasa habitualmente está ausente en muestras de tejido tiroideo normal, mientras que se encuentra aumentada en todos los subtipos de cáncer tiroideo⁵². Recientemente se han descrito varias anormalidades teloméricas que conllevan fragilidad de diversos cromosomas en pacientes con CPFT y que no aparecen en casos esporádicos y sujetos sanos⁵³. Parece que los pacientes con susceptibilidad al cáncer de tiroides tienen telómeros más cortos con capacidad de estimular la actividad de la telomerasa. En sus descendientes los telómeros son cada vez más cortos por lo que la telomerasa se activa más precozmente, pudiendo explicar este proceso el mecanismo de anticipación genética, lo que reforzaría la hipótesis de que el CPFT es realmente una enfermedad genética³⁴.

A la vista de todo lo expuesto parece que las mutaciones genéticas asociadas al CPFT no son homogéneas ni únicas, y que, en diferentes poblaciones, las mutaciones encontradas son distintas. Es decir, las mutaciones descritas en una población (y que comparten la mayoría de pacientes de dicha población), no coinciden con las descritas en el resto de poblaciones estudiadas. Esto apoyaría la teoría de que se trata de una enfermedad genética, pero con expresividad variable y penetrancia incompleta⁸.

1.4. Formas de presentación del carcinoma papilar familiar.

La forma de presentación más frecuente del CPT es como un nódulo tiroideo asintomático (55-75%)⁵⁴. Entre un 15 y un 20% de los casos se presenta como adenopatía cervical sin tumoración tiroidea palpable, siendo la incidencia global de metástasis cervicales entre 30-40% de los casos en el momento del diagnóstico. De forma más infrecuente (alrededor del 10% de los casos) puede presentarse como metástasis a distancia (habitualmente en pulmón o hueso)⁵⁵.

La forma esporádica y la familiar son clínicamente indistinguibles. No hay una característica clínica ni histológica que permita diferenciarlos; tampoco existen pruebas complementarias específicas ni tests genéticos que orienten al diagnóstico de una u otra forma. Por ello el diagnóstico se basa en el grado de sospecha tras la realización de una cuidadosa historia clínica del paciente con CPT, con el fin de determinar si existen otros casos en sus familiares de primer grado. Actualmente se indica que se debe sospechar de la existencia de la forma familiar en pacientes muy jóvenes, con multicentricidad, y con mayor agresividad de la esperada por edad y características^{8,56}.

1.5. Diagnóstico del carcinoma papilar familiar.

Como la forma esporádica y la familiar son indistinguibles en las pruebas complementarias, la única manera de realizar el diagnóstico es por medio de la obtención de una exhaustiva historia clínica personal y familiar del paciente.

En la elaboración de esta historia clínica se debe obtener un árbol familiar (Figura 1). Se hará hincapié en la patología tiroidea benigna y maligna de familiares de primer y segundo grado, ya sean de tipo funcional como estructural, hayan requerido o no tratamiento médico o quirúrgico¹.

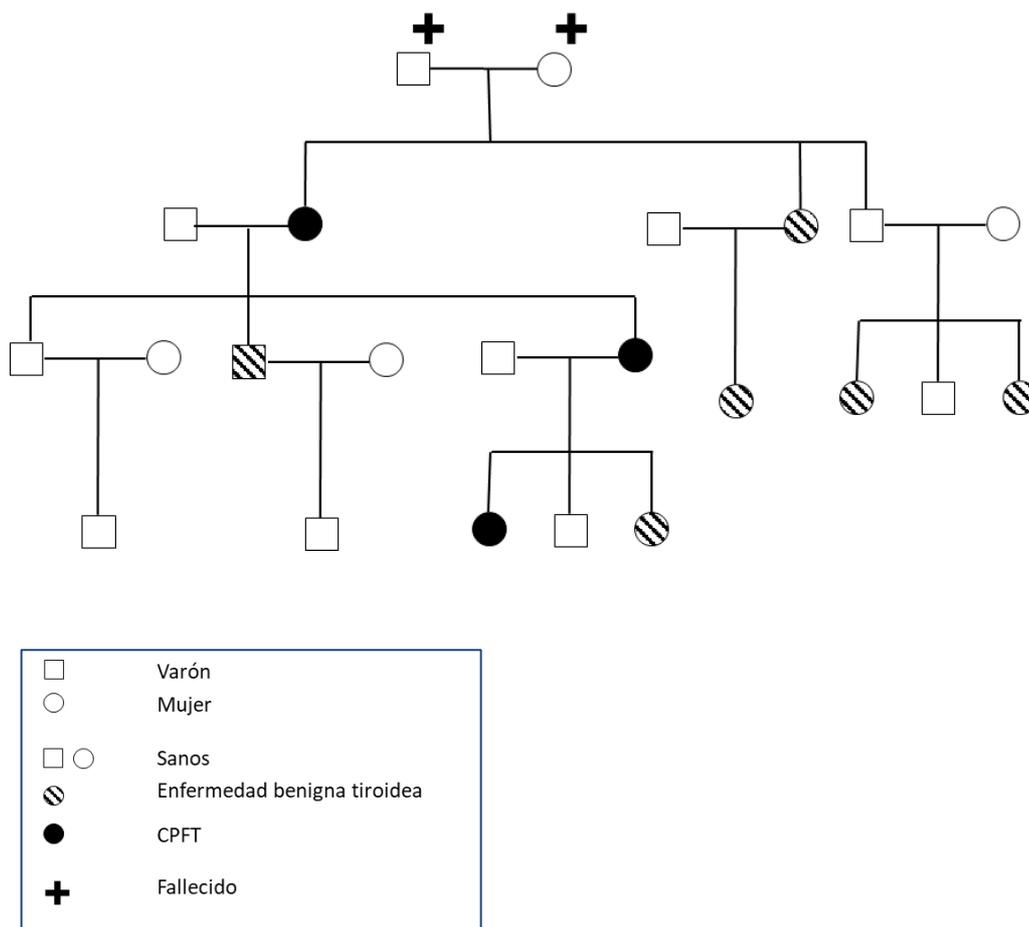


Figura 1. Árbol genealógico de una familia diagnosticada de cáncer papilar familiar de tiroides.

De este modo, el diagnóstico de CPFT se puede presentar en **dos posibles escenarios**:

- Se puede realizar al elaborar la historia clínica de los antecedentes familiares de un caso, detectando de esta manera uno o más familiares previamente diagnosticados o tratados de la enfermedad. Se definiría la existencia de CPFT con posterioridad al diagnóstico del caso a estudio.

- O bien se diagnostica el nuevo caso de CPT al realizar un estudio de screening entre los familiares asintomáticos de pacientes diagnosticados de CPFT. En este caso el tumor se diagnostica a partir del conocimiento de la existencia de la forma familiar, detectando los siguientes casos más precozmente.

En el algoritmo diagnóstico del CPFT se incluye la realización de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias⁵⁷.

La **historia clínica** debe investigar sobre forma y tiempo de aparición de la lesión y presencia de síntomas tanto a nivel locoregional como general.

En relación a la **exploración física** se debe hacer especial hincapié en la posible fijación del nódulo a planos profundos, la presencia de adenopatías, la parálisis de una cuerda vocal, el crecimiento rápido o la invasión de estructuras vecinas.

Las **pruebas complementarias** que se realizan como técnicas de elección en el estudio del nódulo tiroideo sospechoso son la analítica sanguínea, la ecografía cervical y la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

La ecografía cervical, además de definir el tamaño del nódulo, si es único o múltiple, sólido o quístico, puede aportar datos que sugieran malignidad como son la presencia de hipervascularización central, la hipogenicidad, las microcalcificaciones, o la existencia de bordes irregulares⁵⁸⁻⁵⁹. En los últimos años se han desarrollado varios sistemas⁶⁰⁻⁶² tratando de estratificar de forma homogénea el riesgo de malignidad de los nódulos según la ecografía, siendo los más utilizados aquéllos basados en la clasificación TIRADS (del inglés Thyroid Imaging Reporting And Data System), que fue descrito en 2015 por el Colegio Americano de Radiología⁶³⁻⁶⁶. Estos sistemas clasifican los nódulos en bajo, moderado o alto riesgo de malignidad, lo que infiere la actitud a seguir al respecto del mismo; desde la observación con ecografías más o menos frecuentes, hasta la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF)⁶⁷⁻⁶⁸.

La PAAF consiste en la toma de una muestra citológica del nódulo⁶⁹⁻⁷⁰ y representa el gold estándar en el diagnóstico de cáncer de tiroides. Su principal problema es la existencia de falsos positivos, que implica el sobrediagnóstico de sospecha de cáncer tiroideo en nódulos que en realidad son benignos⁷¹⁻⁷². La asociación del CPFT con una mayor tasa de multifocalidad, bilateralidad y patología benigna disminuye la efectividad de la PAAF⁷³⁻⁷⁵ aumentando hasta un 12% los falsos negativos en CPFT frente al 3,7% del grupo esporádico.

1.6. Screening en familiares sanos en carcinoma papilar familiar.

En relación con el CPFT, se ha descrito una mayor afectación por CPT en los familiares de primer grado, así como una mayor agresividad en familias con varias generaciones afectadas frente a aquellas con una sola generación⁹.

Como no existe un test genético que nos permita un diagnóstico precoz de los familiares asintomáticos y dada la alta carga de transmisión hereditaria del CPFT, su mayor riesgo de recidiva y los peores resultados a largo plazo, varios grupos han propuesto la realización de un estudio de screening en todos los familiares de primer grado (o incluso de segundo grado) de pacientes afectos por la forma familiar de la enfermedad^{6,76-77}. De esta manera se propone conseguir un diagnóstico precoz que permita el tratamiento sobre pacientes asintomáticos, con lo que es previsible una mejora de los resultados a largo plazo^{1,10,78-79}. Además, como podría presentar anticipación genética^{76,80-81} (las siguientes generaciones desarrollan el cáncer antes que las primeras), se ha propuesto realizar el estudio de screening a partir de cuando el paciente es entre 5 y 10 años más joven de lo que era su familiar al diagnóstico.

El estudio de screening se puede realizar mediante historia clínica exhaustiva, exploración física y ecografía cervical (al menos una anual en familiares de primer grado)⁸².

En relación a la elaboración de la **historia clínica** es fundamental hacer hincapié en la presencia de síntomas locorregionales, exposición medioambiental y, sobre todo, en la historia familiar de enfermedades tiroideas tanto malignas como benignas de los familiares de primer y segundo grado⁷. Varios estudios⁸³⁻⁸⁴ avalan el aumento de incidencia de lesiones benignas tiroideas en pacientes con CPFT habiéndose propuesto que la presencia de BMN en al menos 3 familiares de primer o segundo grado de pacientes con CPT podría representar un criterio de enfermedad familiar^{8,85}.

El uso de la **ecografía cervical** para el screening de los pacientes asintomáticos se ha generalizado en los últimos años⁷⁵. La ecografía permite una detección temprana de nódulos no palpables y de CPT en familiares asintomáticos⁸⁴.

Una vez realizado el screening y diagnosticados los familiares asintomáticos, se ha propuesto la realización de un tratamiento más radical que en la forma esporádica. Aunque no existe consenso a este respecto, diversos grupos proponen un tratamiento quirúrgico y postoperatorio más agresivo y un seguimiento más estricto tras el tratamiento^{7,56,80}. Con ello se ha comprobado una mejoría en el pronóstico de los familiares del caso índice en algunos trabajos⁷⁹.

1.7. Histología en el carcinoma papilar familiar.

Tanto la forma esporádica como la familiar del cáncer papilar de tiroides presentan la misma histología⁸⁶⁻⁸⁷.

Una de las teorías que pretende explicar la diferencia de comportamiento entre la forma esporádica y la forma familiar del cáncer papilar propone que esta última podría presentar una mayor incidencia de formas histológicas agresivas⁸⁸⁻⁸⁹. Sin embargo, esta hipótesis ha sido rechazada por diversos trabajos en los que se ha evidenciado que la forma esporádica y la familiar tienen similares proporciones de los diferentes subtipos histológicos⁹⁰. De hecho, parece que la forma familiar presenta una tasa baja de formas agresivas, describiéndose una gran proporción de la forma papilar clásica en la misma. Así Macdonald et al.²⁹ realizaron una descripción de las características histológicas de los cánceres tiroideos de su serie (521 esporádicos frente a 91 familiares), buscando si existía mayor frecuencia de histologías menos favorables en los casos familiares, para tratar de explicar su mayor agresividad. Encontraron que 10 de los 13 casos con focos de tall cell correspondían a los esporádicos, siendo los tres familiares específicamente poco agresivos.

Sin embargo, aunque los subtipos patológicos de ambas formas son similares, parece que la forma familiar puede presentar ciertas características histológicas⁸⁷⁻⁸⁸ (elevada tasa de multifocalidad, bilateralidad e invasión vascular) que se han asociado con mayores tasas de enfermedad local persistente, mayor tasa de recidiva, aumento de la presencia de adenopatías cervicales y desarrollo más frecuente de metástasis a distancia.

1.8. Tratamiento del cáncer papilar familiar.

El tratamiento del cáncer papilar de tiroides se basa fundamentalmente en **tres pilares básicos**:

1. **Cirugía**. La exéresis del tumor primario y toda la enfermedad extratiroidea ya sea local o ganglionar.
2. **Ablación con yodo radiactivo** del remanente o de la enfermedad oculta micrometástasica.
3. **Supresión de la liberación de TSH** mediante la administración de altas dosis de levotiroxina.
4. Existen **otras opciones terapéuticas** utilizadas menos habitualmente.
 - 4.1. Ablación por radiofrecuencia. Técnica que se utiliza para el tratamiento percutáneo de lesiones no resecables.
 - 4.2. Inhibidores de la tirosin-kinasa. El cáncer tiroideo no resecable en progresión parece haber presentado respuesta con la aplicación de este grupo de fármacos.
 - 4.3. Radioterapia externa. Tiene un papel marginal utilizándose en casos en los que los tratamientos previos han sido poco efectivos o existen síntomas locales secundarios a afectación tumoral.

1.8.1. Tratamiento quirúrgico.

La **cirugía** es una terapia para el cáncer de tiroides que puede ser curativa por sí misma. Aunque la técnica más aceptada es la tiroidectomía total, en los últimos años se han desarrollado múltiples protocolos que plantean el ajuste de la extensión de la tiroidectomía en función del riesgo del tumor, proponiendo en algunos casos de bajo riesgo la hemitiroidectomía e incluso actitud expectante^{54,91-93}.

Dichos protocolos no se aplican en la forma familiar, en la que se propone la realización de una **tiroidectomía total** debido a la alta probabilidad de multifocalidad y bilateralidad que estos tumores parecen presentar. Por otro lado, mientras en otras formas de cáncer tiroideo hereditario (como el MEN o el cáncer medular familiar) se indica la realización de tiroidectomía profiláctica en familiares de primer grado, no existe evidencia

científica que avale la realización de tiroidectomía profiláctica en familiares de CPFT^{6,94-95}.

El cáncer papilar de tiroides presenta, con frecuencia, afectación del tejido ganglionar cervical en el momento del diagnóstico^{26,94,96}. Esto asocia peores tasas de supervivencia libre de enfermedad e incluso de supervivencia global⁹⁷⁻⁹⁹. Sin embargo, no todas las metástasis ganglionares son igual de determinantes en el pronóstico a largo plazo. Las micrometástasis (< 2 mm) parece que no afectan en la supervivencia global ni en el índice de recidivas, mientras que las macrometástasis sí. De esta forma se ha descrito que en pacientes con micrometástasis, la tasa de recidiva locoregional a 10 años es menor del 5% independientemente de la cirugía realizada; pero los pacientes con macrometástasis presentaron un 10% de recidiva tras cirugía con linfadenectomía formal e incluso un 30% en cirugía sin linfadenectomía⁹⁹⁻¹⁰⁰. Además, en la gran mayoría de casos, la diseminación ganglionar sigue un orden progresivo, afectando primero al compartimento central ipsilateral, y de ahí al central contralateral y al lateral ipsilateral^{93,100}.

En los primeros años del siglo XXI se proponía la linfadenectomía reglada en todos los casos de CPET, realizando linfadenectomía profiláctica de compartimentos centrales e incluso de los laterales¹⁰¹⁻¹⁰². Con el tiempo se ha evolucionado a planteamientos más conservadores, dado el buen pronóstico de este tipo de cánceres, la escasa importancia de las adenopatías microscópicas y el aumento de morbilidad que asocian estas técnicas, sobre todo la disección funcional laterocervical, de forma que actualmente se ajustan las indicaciones de linfadenectomía según los factores de riesgo del tumor y del paciente^{8,95,103}.

En cáncer papilar familiar hay autores que proponen la realización de **linfadenectomía central bilateral profiláctica**. La disección funcional laterocervical, sin embargo, sólo se indica en casos con confirmación histológica o de muy alto riesgo con gran carga tumoral¹⁰⁴.

Lei et al.⁷⁹ indican que hasta que no exista un estudio genético fiable en CPFT es fundamental la realización de screening a partir de los 18 años a los familiares de primer grado, y la aplicación de un planteamiento quirúrgico más agresivo en los casos diagnosticados. En su serie estudiaron los resultados en CPFT con una cirugía menos radical (realizando tiroidectomía total) y, en los siguientes casos, asociaron linfadenectomía central a la tiroidectomía. Tras el cambio de estrategia mostraron una mejor supervivencia libre de

enfermedad, por lo que proponen la realización de vaciamiento central profiláctico en todos aquellos pacientes con tumores mayores de 1 cm o con invasión local y recomiendan la ablación con radioyodo para todos los pacientes tratados de CPFT.

En este mismo sentido, Hillenbrand et al.⁷⁶ lideraron un estudio multiinstitucional a nivel europeo en el que se concluye que en las familias con CPFT se debe estudiar a los familiares de primer grado con, al menos, una ecografía anual, comenzando a los 18 años de edad, y ofreciendo tiroidectomía total con vaciamiento central bilateral y ablación con yodo radiactivo postoperatorio a todos los casos diagnosticados.

En definitiva, como norma general se acepta la aplicación de un enfoque quirúrgico más agresivo en pacientes con enfermedad familiar. Sin embargo, esta mayor agresividad no está refrendada por todos los grupos, no existiendo un criterio homogéneo en cuanto a la técnica quirúrgica más idónea en estos pacientes¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

1.8.2. Ablación postoperatoria con yodo radiactivo.

La ablación postoperatoria con **yodo radiactivo** (Y131) puede estar indicada fundamentalmente en las siguientes situaciones⁵⁴:

- Ablación del tejido tiroideo normal remanente.
- Tratamiento adyuvante de enfermedad micrometastásica subclínica.
- Tratamiento de la enfermedad tumoral residual local o metastásica a distancia.

Su objetivo fundamental es eliminar posibles restos de tejido tiroideo con el fin de aumentar la sensibilidad del rastreo corporal y efectuar un mejor seguimiento con la determinación de los niveles de tiroglobulina séricos.

Está indicado en un alto porcentaje de pacientes, aunque está en discusión su beneficio en pacientes con tiroglobulina (Tg) indetectable tras la cirugía y en casos de bajo riesgo (tumores pequeños menores de 1 cm, sin metástasis linfáticas y con histología poco agresiva). De hecho, son cada vez más los centros que evitan la administración de Y131 a altas dosis, ofreciendo dosis menores o incluso evitando su administración en casos de bajo riesgo¹¹⁰. Otras indicaciones de la ablación con Y131 son: resecciones incompletas del tumor, tumores extratiroideos, metástasis linfáticas extensas o metástasis a distancia¹⁰⁹.

En el CPFT, en base a la posible mayor tasa de recidiva, se propone como norma general la ablación postquirúrgica con RAI en todos los casos^{20,107}, con el fin de completar el tratamiento y realizar una monitorización más efectiva de los niveles de tiroglobulina postoperatoria.

1.8.3. Supresión de TSH con hormona tiroidea.

Finalmente, el tratamiento se completa con la administración de **hormona tiroidea** en dosis suficiente para frenar la producción de TSH y evitar el estímulo central, con el fin de tratar de evitar la recidiva. Con esto se consigue el tratamiento del hipotiroidismo residual postquirúrgico al mismo tiempo que se suprime el estímulo del crecimiento de las células del CPT. La supresión ha sido descrita como un factor independiente de recidiva en varios trabajos^{55,57}. Habitualmente se recomienda mantener unas cifras de TSH por debajo de 0.1mIU/L en pacientes con riesgo moderado y por debajo de 0.05 mIU/L en paciente de alto riesgo, al menos durante los primeros años tras el tratamiento.

1.8.4. Otras opciones terapéuticas.

1.8.4.1. Ablación por radiofrecuencia.

Esta técnica, que ha sido utilizada durante décadas en otros órganos con excelentes resultados, está siendo aplicada en los últimos años en el cáncer de tiroides con buenos resultados tanto en enfermedad tiroidea benigna como maligna¹¹¹. Actualmente está indicado su uso en lesiones tiroideas no reseables, bien por localización de riesgo, bien por múltiples cirugías cervicales previas, lo que aumentaría el riesgo quirúrgico de forma muy importante. También se puede utilizar en tratamiento de lesiones a distancia¹¹².

1.8.4.2. Inhibidores de la tirosin-kinasa.

En los últimos 5 años se han publicado varios ensayos fase III con inhibidores de la enzima tirosin-kinasa en pacientes con cáncer de tiroides recidivado, refractario a yodo e irresecable, con resultados prometedores¹¹³. Sorafenib¹¹⁴ y Lenvatinib¹¹⁵ han sido estudiados en sendos ensayos comparando sus resultados frente a placebo, con evidentes mejorías en la supervivencia libre de enfermedad y con tasas de respuesta muy altas, aunque no se ha

demostrado que mejoren la supervivencia global. No obstante, la importante cantidad de efectos adversos descritos con su uso obliga a aquilatar bien su indicación¹¹⁶.

1.8.4.3. Radioterapia externa.

La radioterapia externa se puede utilizar en determinadas situaciones en las que los tratamientos principales han sido escasamente efectivos¹¹¹:

- Tumor residual voluminoso que no capta el Y131.
- Metástasis irresecables que no captan el Y131.
- Cáncer de tiroides no resecable después de terapia con dosis máximas de Y131.
- Metástasis esqueléticas con captación mínima o ausente de Y131.
- Metástasis cerebrales.
- Alivio de síntomas compresivos en áreas vitales. Síndrome de vena cava superior.

1.9. Seguimiento del cáncer papilar familiar.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con CPT está encaminado a proporcionar la vigilancia de la enfermedad recurrente, y, en consecuencia, permitir una intervención terapéutica precoz. El desarrollo de recidiva tumoral en el CPT es muy frecuente, apareciendo hasta en el 10-15% de los pacientes, según las series y el tiempo de seguimiento¹¹⁷⁻¹¹⁹. La recidiva se puede desarrollar por dos mecanismos: recidiva regional (residuo tiroideo, residuo tumoral, metástasis linfáticas cervicales) o recidiva a distancia (pulmón, hueso, cerebro).

La frecuencia de la localización de las recidivas varía según el tiempo de seguimiento apareciendo más del 60% en los cinco primeros años tras la cirugía^{117,120}. Entre el 70-90% se producen a nivel local¹²¹, siendo más probable la aparición de lesiones a distancia a partir del quinto año de evolución. Estas llegan a ser el 50% de las lesiones a los 20 años de la cirugía.

El seguimiento se realiza en unos plazos y con unas pruebas complementarias que dependen fundamentalmente de la estratificación del riesgo de recidiva en cada caso. Dicha estratificación se obtiene de una clasificación de riesgo establecida de manera internacional -habitualmente TNM¹²²⁻¹²³ y/o ATA¹⁰⁴- y de la información obtenida del estudio

anatomopatológico del tumor, sobre todo en relación a los márgenes, el comportamiento biológico y la presencia de un subtipo histológico agresivo.

Para el correcto seguimiento de los pacientes con CPT se utiliza la **exploración física**, la determinación analítica de **tiroglobulina (Tg)** y de **anticuerpos antitiroglobulina (Ac AntiTg)**, la **ecografía cervical**, el **rastreo corporal total** y el **PET-TC**. Las revisiones se realizan cada 3/6 meses durante 2 años, y de forma anual posteriormente^{17,124}.

En cualquier momento durante el seguimiento, se puede **evaluar la respuesta tumoral** según **cuatro categorías**:

1. Respuesta excelente. No existe evidencia de enfermedad clínica, ni bioquímica ni estructural.
2. Respuesta bioquímica incompleta. Valores anormales bien de tiroglobulina o de anticuerpos antitiroglobulina en ausencia de enfermedad objetivable.
3. Respuesta estructural incompleta. Recidiva o persistencia local o a distancia.
4. Respuesta indeterminada. Hallazgos bioquímicos o estructurales que no pueden ser catalogados claramente como benignos o malignos.

En pacientes que han recibido tiroidectomía total y ablación con radioyodo, actualmente se consideran patológicas **cifras de Tg estimulada** superiores a 2 ng/ml, ya sea bajo TSH recombinante humana o tras suspensión del tratamiento supresor^{87,124}, siempre que el valor de los Ac AntiTg sea indetectable. El valor elevado de los anticuerpos antitiroglobulina invalida el resultado de tiroglobulina sérica, pero puede ofrecer información de sospecha de recidiva cuando sus títulos aumentan en el tiempo. En el caso de que se detecten cifras de Tg patológicas (respuesta bioquímica incompleta) se deberá intentar confirmar la recidiva morfológica con una prueba de imagen (rastreo y/o ecografía cervical), y a ser posible con una PAAF, con el fin de determinar su existencia¹²⁵⁻¹²⁶. No obstante, ante el desarrollo de una recidiva bioquímica evidente, en ocasiones se propone tratamiento aun cuando no exista una recidiva morfológica confirmada.

La **ecografía cervical** es una prueba con una alta sensibilidad en la detección de adenopatías metastásicas¹²⁷ y permite guiar la punción percutánea para confirmar su diagnóstico.

El **rastreo corporal con yodo radiactivo** es muy sensible para la detección de recidivas captantes de yodo y es, probablemente, la mejor prueba para la detección de enfermedad metastásica pulmonar u ósea¹²⁸. Su principal desventaja es que con cierta frecuencia el tejido neoplásico de la recidiva no presenta el mismo comportamiento que el tejido tiroideo normal, sufriendo desdiferenciación celular, lo que produce que no capte yodo por lo que el rastreo con Y131 deja de ser tan sensible.

En casos con alta sospecha de recidiva que no capta yodo (con alta sospecha de desdiferenciación celular) se utiliza el **PET-TC**. Es una técnica diagnóstica de medicina nuclear que permite la adquisición de imágenes que representan actividad metabólica asociándolo a una TC de tecnología multicorte¹²⁹⁻¹³¹ que ofrece imágenes de gran información anatómica. Se utiliza, principalmente, en estadificación preoperatoria en pacientes de alto riesgo¹³², en pacientes con sospecha de recidiva pero rastreo de Y131 negativo¹³³, y en la valoración del pronóstico y de la extensión tumoral en CPT de alto riesgo.

1.10. Evidencia sobre el pronóstico del carcinoma papilar familiar de tiroides.

La primera descripción de una posible forma familiar del CPT fue publicada en 1955 reportando el caso de dos gemelos monocigóticos que habían sido diagnosticados de cáncer papilar de tiroides¹³⁴. Posteriormente, a partir de la década de 1970, en una época en la que se comenzó a sospechar que el CPFT pudiera ser una forma independiente de CPT con un comportamiento más agresivo que la forma esporádica, se publicaron diversos trabajos de series de casos y estudios poblacionales (Tabla 2).

Entre los estudios poblacionales destacan principalmente el de Frich¹³⁵, sobre 5.600 familiares de primer grado de pacientes con CPT de la base de datos nacional noruega, el de Hemminki⁴³, que analizó los resultados de 40 años del registro nacional de cáncer de Suecia, y el de Goldgar⁵, que estudió la base de datos del sistema de salud de Utah analizando información sobre más de 300.000 familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de diferentes cánceres.

Tabla 2. Series de casos y estudios poblacionales sobre características propias de cáncer papilar familiar publicados en la literatura^a

Autor	Año	Tipo estudio	N°C./N°F.^b	Características de interés
Robinson ¹³⁴	1955	Serie de casos	2/1	Gemelos idénticos
Nemec ¹³⁶	1975	Serie de casos	2/1	Madre e hijo. Mala evolución
Couch ¹³⁷	1986	Serie de casos	2/1	Asociado a BMN ^c
Austoni ¹³⁸	1988	Serie de casos	2/1	Gemelas idénticas, más agresivos
Dzwonkowski ¹³⁹	1988	Serie de casos	2/1	Gemelos idénticos, T4 N1
Samaan ¹⁴⁰	1989	Serie de casos	15/7	Edad precoz, hermanas gemelas
Fischer ¹⁴¹	1989	Serie de casos	2/1	Multifocales, edad muy precoz
Goldgar ⁵	1994	Poblacional	28/n.c. ^d	RRF ^e 8 en familiares de cáncer de tiroides
Kobayashi ¹⁴²	1995	Serie de casos	3/1	Mayor mortalidad
Burguess ²⁷	1997	Serie de casos	11/2	Asocia BMN, multifocalidad, edad precoz
Kraimps ¹⁴³	1997	Serie de casos	15/7	Multifocalidad, edad precoz al diagnóstico
Asakawa ¹⁴⁴	1997	Serie de casos	4/1	Edad precoz, asocia otras neoplasias
Canzian ³²	1998	Serie de casos	3/1	Células oxifílicas
Lupoli ¹⁴⁵	1999	Serie de casos	16/6	Microcarcinomas agresivos, edad precoz.
Lesueur ¹⁴⁶	1999	Serie de casos	150/56	Asociación con BMN
Pal ¹¹	2001	Poblacional	17/n.c.	RRF 10 en familiares de cáncer tiroides
Frich ¹³⁵	2001	Poblacional	36/n.c.	RRF 5 en familiares de cáncer tiroides
Marchesi ¹⁴⁷	2001	Serie de casos	9/4	Edad precoz al diagnóstico
Hemminki ⁴³	2005	Poblacional	1863/n.c.	CPFT ^f existe en familiares de primer grado

^a Se presentan en orden cronológico según fecha de publicación; ^b N°C./N°F.: Número de casos diagnosticados de CPFT frente a número de familias; ^c BMN: Bocio multinodular; ^d n.c.: no consta; ^e RRF: (Riesgo relativo familiar) Riesgo relativo de padecer cáncer de tiroides en familiares de primer grado; ^f CPFT: Carcinoma papilar familiar de tiroides

Tabla 2. Series de casos y estudios poblacionales sobre características propias de cáncer papilar familiar publicados en la literatura^a (Continuación)

Autor	Año	Tipo estudio	N°C./N°F. ^b	Características de interés
Khara ¹⁴⁸	2010	Serie de casos	1/1	Edad precoz al diagnóstico
Gong ¹⁴⁹	2013	Serie de casos	9/2	----
Ferrada ¹⁵⁰	2014	Serie de casos	4/4	Edad precoz, invasión local y ganglionar
Rashid ¹⁵¹	2016	Serie de casos	3/1	Afectación ganglionar al diagnóstico

^a Se presentan en orden cronológico según fecha de publicación; ^b N°C./N°F.: Número de casos diagnosticados de CPFT frente a número de familias

Sendos trabajos encontraron una mayor incidencia de cáncer de tiroides en familiares de primer grado en familias con dos o más casos diagnosticados de CPT. El resto de estudios publicados en esa época son, habitualmente, notas clínicas y pequeñas series de casos que reúnen un pequeño número de pacientes (varios de ellos con 2-4 casos, aunque algunos llegaban casi al centenar), y que llaman la atención sobre la posibilidad de que la forma familiar presente un comportamiento más agresivo que la esporádica.

En el primer tercio del siglo XXI, una vez reconocida la forma familiar como entidad independiente, se han publicado diversos estudios que analizan la teórica mayor agresividad de la forma familiar que habían advertido los trabajos previos. En ellos se identifican factores diferenciadores entre la forma esporádica y la familiar, pero sólo un número escaso de ellos analizan de forma específica los factores pronósticos de la última.

Se ha realizado una búsqueda actualizada en bases de datos de literatura médica online (revisión a fecha de mayo de 2021) tratando de identificar todos los trabajos que describen características anatomopatológicas y de evolución del CPFT. Como resultado de dicho análisis se han identificado 18 artículos (Tabla 3), de los que sólo tres analizan de forma específica los factores de riesgo del CPFT.

Tabla 3. Estudios sobre factores pronósticos de carcinoma papilar familiar publicados en la literatura^a

Autor	Año	Tipo estudio	N.º Casos / N.º Controles ^b	Características de interés de CPFT ^c	Escala NOS ^d
Alsanea ¹⁰⁷	2000	Casos-controles	48/148	Mayor agresividad. Peor si más casos en la familia. Análisis FR ^e .	6
Uchino ¹⁰⁶	2002	Casos-controles	258/6.200	Mayor agresividad. Análisis FR	9
Maxwell ²²	2004	Casos-Controles	24/519	CPFT se comporta igual que CPET ^f	6
Capezzone ²⁰	2008	Cohortes	34/235	Anticipación genética	6
Ito ¹⁰⁵	2009	Cohortes	273/5.742	Más multicentricidad	6
McDonald ²⁹	2011	Cohortes	91/521	Más recidiva, más metástasis a distancia	6
Moses ¹⁵²	2011	Cohortes	30/372	Anticipación genética	6
Robenshtok ¹⁵³	2011	Casos-controles	67/375	Anticipación genética	5
Park ⁹	2012	Cohortes	318/2.738	Más multifocalidad y recidiva	6
Mazeh ¹⁵⁴	2012	Cohortes	37/321	Más multifocalidad, afectación ganglionar, invasión local y recidiva	6
Lee ²³	2014	Cohortes	113/1.149	Factor de riesgo independiente de recidiva	6
Pinto ¹⁰⁸	2014	Casos-controles	107/107	Más multifocalidad	7
Lei ⁵⁹	2015	Cohortes	22/226	Mayor invasión local, ganglionar y recidiva. Análisis FR	7
Fan ¹⁰	2015	Cohortes	55/n.c. ^g	Mayor agresividad 2ª generación vs 1ª	5
Zhang ¹⁵⁵	2016	Cohortes	78/3.445	Más multifocalidad, invasión capsular, metástasis linfáticas	6
Cao ¹⁵⁶	2016	Casos-Controles	372/372	Mayor agresividad, anticipación genética	6
El Lakis ¹⁵⁷	2019	Cohortes	78/53.571	Anticipación genética, metástasis linfáticas, número casos familia	5
Sezer ¹⁵⁸	2020	Cohortes	146/112	Más multifocalidad, metástasis linfáticas y a distancia, ETE ^h	7

^a Se presentan en orden cronológico según fecha de publicación; ^b N.º Casos/N.º Controles: Número de casos con CPFT frente a número de casos con CPET; ^c CPFT: Carcinoma papilar familiar de tiroides; ^d Escala NOS: Newcastle-Ottawa Scale; ^e Análisis FR: Análisis específico de Factores de Riesgo; ^f CPET: Carcinoma papilar esporádico de tiroides; ^g n.c.: No consta; ^h ETE: extensión extratiroidea

Se ha aplicado la escala de Calidad Metodológica de Newcastle-Ottawa (NOS)¹⁵⁹ a estos trabajos, evidenciando que sólo cuatro de ellos presentan bajo riesgo de sesgos (con entre 7 y 9 puntos), mientras que los catorce restantes presentan puntuaciones de 6 puntos o menos, lo que supone un alto riesgo de presentar sesgos en su metodología.

Además de dicha puntuación, se evidencian ciertas carencias en cuanto a su posible validez clínica. Once de los trabajos analizan menos de 100 casos; siete de ellos, únicamente analizan 50 casos o menos^{20,22,59,107,152,154,157}. Además, sólo cuatro de los artículos presentan seguimientos mayores a diez años, con menos de cinco años de seguimiento en nueve de ellos.

Si se analizan sus resultados se aprecia que, mientras que varios trabajos describen un mayor riesgo de recidiva y peor pronóstico global y de supervivencia libre de enfermedad en la forma familiar^{9-10,20,23,29,59,106-107,154-158}, otros no encuentran diferencia en la evolución entre ambas formas^{22,105,108,152-153}, existiendo gran heterogeneidad de los datos, que describen factores diferentes según la población analizada.

Si se analizan dichos trabajos según la población estudiada, se evidencia que ninguno de los tres que realiza un análisis específico de los factores de riesgo lo hace sobre poblaciones europeas (dos son asiáticos^{79,106} y uno americano¹⁰⁷). Los otros quince trabajos son mayoritariamente asiáticos^{9-10,23,105,153,155-156} y americanos^{22,29,152,154,157}; sólo tres analizan poblaciones europeas^{20,108,158}.

Con el fin de mejorar la calidad de los resultados y tratar de resolver las dudas planteadas por la falta de uniformidad, se han publicado hasta la fecha dos revisiones sistemáticas y dos metaanálisis que estudian el comportamiento de la forma familiar frente a la esporádica (Tabla 4).

Tabla 4. Metaanálisis y revisiones sistemáticas de cáncer papilar familiar publicados en la literatura^a

Autor	Año	Tipo estudio	N.º Casos de CPFT^b	Características de interés
Loh ²¹	1997	Revisión	154	CPFT mayor multifocalidad y edad más joven
Musholt ⁸	2000	Revisión	470	Peor pronóstico en familiar que en esporádico
Wang ⁸¹	2015	Metaanálisis	1000	Mayor agresividad en CPFT
Zhou ¹⁶⁰	2017	Metaanálisis	420	Mayor tasa de recidiva en CPFT

^a Se presentan en orden cronológico según fecha de publicación; ^b CPFT: Carcinoma papilar familiar de tiroides

En 1997 Loh et al.²¹ revisan los 15 artículos publicados desde 1975 a 1996 reuniendo información de 154 pacientes pertenecientes a 87 familias. Los 15 son series de casos que informan de series de entre 2 y 70 casos. La mitad de los mismos no encuentran diferencias en la evolución y comportamiento de la forma familiar. El resto informa de una mayor multifocalidad y aparición a una edad más temprana en la forma familiar.

Musholt et al.⁸ publican en 2000 una revisión de la literatura incluyendo el trabajo de Loh y otros que éste no incluía, publicados entre 1986 y 1999. Reúnen un total de 470 casos de 160 familias, recogidas en 13 trabajos; tres de ellos aportan 380 casos, de forma que los 10 restantes aportan una media de 9 casos cada uno. Concluyen que la forma familiar es más agresiva y que, quizás, debería ser tratada de forma más agresiva. Proponen además una serie de criterios de diagnóstico de enfermedad familiar, como son la existencia de al menos dos casos de cáncer, o incluso un solo caso de cáncer si asocia al menos 3 casos de bocio multinodular en familiares de primer o segundo grado.

Wang et al.⁸¹ realizan una revisión sistemática y metaanálisis con el fin de determinar si realmente la forma familiar se comporta de manera más agresiva que la esporádica. Para ello revisan los artículos publicados hasta 2014 seleccionando 12 estudios con un total de 12.741 pacientes. De ellos 1087 eran casos de CPFT, mientras que los 11.654 restantes eran pacientes con CPET. Concluyen que la forma familiar del CPT presenta peor pronóstico que la esporádica con mayor tasa de recidiva, peor supervivencia libre de enfermedad y mayor frecuencia de factores de riesgo de recidiva en la forma familiar. En su trabajo alertan de la

elevada heterogeneidad que existe entre los diferentes artículos analizados, con descripción de factores que unos consideran de riesgo y otros niegan.

El metaanálisis más reciente es el publicado por Zhou et al. en 2017, en el que se analiza principalmente el comportamiento de la segunda generación frente a la primera en pacientes diagnosticados de CPFT. Para ello seleccionan 6 artículos que reúnen un total de 424 pacientes. Concluyen que la segunda generación se comporta de forma más agresiva que la primera¹⁶⁰.

Como se muestra en la literatura, existe una forma familiar del CPT que podría comportarse de forma más agresiva que la forma esporádica. Sin embargo, la baja incidencia de la enfermedad hace difícil la elaboración de trabajos de calidad, existiendo una heterogeneidad importante entre los diferentes estudios publicados que, además, presentan en su mayoría un elevado riesgo de sesgos.

1.11. Factores pronósticos del cáncer papilar familiar.

El cáncer papilar de tiroides presenta, en la gran mayoría de casos, un excelente pronóstico vital, incluso en las formas más agresivas (forma familiar incluida). La supervivencia se mide a veinte y a treinta años, por lo que es muy difícil demostrar diferencias en supervivencia global de la variante familiar frente a la esporádica. Así, los factores pronósticos se refieren a pronóstico vital y pronóstico de supervivencia libre de enfermedad, pero con mayor interés son referidos a este último concepto dada su implicación en la evolución.

El carcinoma papilar familiar podría comportarse de forma más agresiva que el esporádico^{20,23,106-107}, pudiendo asociar una mayor agresividad y peor evolución a largo plazo^{154,158-161}. De hecho, algunos trabajos reflejan que la forma familiar es un factor de riesgo de recurrencia por sí mismo en el análisis bi y multivariante⁷⁹.

Además de comportarse de manera más agresiva que la forma esporádica respecto de los factores pronósticos clásicos aceptados en la literatura, el CPFT presenta unos factores pronósticos propios que no aparecen en la esporádica¹⁷³.

Sin embargo, los trabajos que muestran esta mayor agresividad no objetivan los mismos factores pronósticos en sus series, existiendo una gran heterogeneidad en sus resultados; mientras algunos encuentran, por ejemplo, mayor multifocalidad y afectación ganglionar con tamaños tumorales similares, otros destacan el tamaño tumoral como la característica más importante de la forma familiar. Tampoco existe unanimidad en las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados al respecto que concluyen que la forma familiar tiene un comportamiento más agresivo, pero no son homogéneos en cuanto a los factores de riesgo que presenta la forma familiar en cada trabajo^{1,81}.

Por otro lado, se han tratado de describir las características propias del cáncer familiar con el fin de poder hacer un diagnóstico de sospecha temprano de dichos casos, evidenciando que los pacientes con menor edad, con antecedentes de enfermedad benigna tiroidea en el pasado, y con evidencia de multifocalidad y bilateralidad, tienen más probabilidad de tener un cáncer familiar¹⁰⁷.

No obstante todo lo anterior, hay diversos estudios que no han evidenciado diferencias en el comportamiento, la agresividad ni en la evolución de la forma familiar frente a la esporádica^{21-22,83,152-153}. Así, mientras algunos grupos niegan diferencias en la evolución del CPFT, otros proponen screening en familiares de primer grado, y un abordaje terapéutico mucho más radical que en los casos esporádicos^{20, 76, 79, 107}.

Se analiza a continuación la evidencia existente en la literatura sobre el comportamiento de ambas formas, así como las diferencias de las mismas en relación a los factores pronósticos del CPT. Se han clasificado los diferentes estudios en tres grupos; un primer grupo con los tres estudios que analizan de forma específica los factores pronósticos; un segundo grupo con los cuatro trabajos de casos-contróles que enfrentan casos de CPFT con controles de la forma esporádica, para describir características y comportamiento de CPFT; y un último grupo con los once estudios de cohortes que describen dichas características y comportamiento comparando los casos de CPFT frente a grupos poblacionales.

1.11.1. Género.

El cáncer papilar de tiroides es más frecuente en mujeres, tanto en la forma esporádica como en la familiar.

Aunque no existe unanimidad entre los diferentes estudios, parece que el género femenino supone un factor de protección en la evolución del cáncer papilar esporádico^{110,163}, por lo que las mujeres tienen un mejor pronóstico evolutivo que los hombres (tanto en cuanto a tasa de recidiva como a supervivencia global). Dicho de otro modo, el género masculino representa un factor de riesgo en cáncer papilar esporádico (Tabla 5).

Tabla 5. Riesgo de recidiva del cáncer papilar familiar en función del género

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea, 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.a. ^d	p<0,005	n.s. ^e
Uchino, 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.s.	n.s.	-
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.s.	n.s.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-controles	24	n.a.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-controles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-controles	107	n.a.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-controles	372	n.a.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.s.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.s.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.s.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.s.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.a.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d n.a.: no analizado; ^e ns.: no significativo

Una característica destacable de la forma familiar es que el género femenino parece perder el factor de protección descrito en la forma esporádica, de manera que en el CPFT el cáncer presenta agresividad similar en varones y mujeres (Tabla 5). En los artículos publicados hasta la fecha al respecto de los factores de riesgo del CPFT, sólo uno encontró mayor riesgo de recidiva en varones en el análisis bivariante, hallazgo que no se demostró en el multivariante. El resto de trabajos que lo analizaron, no encontró diferencias entre ambos géneros

Además, se ha destacado que el riesgo de padecer CPT en familias con CPFT es mayor entre las hermanas que entre los hermanos varones, es decir, es más frecuente la aparición de cáncer en mujeres de la primera generación. Sin embargo, en la segunda generación¹⁶⁰ es más frecuente la aparición en hombres en los que se desarrolla de forma más precoz y presenta mayor agresividad¹²⁻¹³.

1.11.2. Edad de aparición del CPFT.

En el CPT esporádico, la edad es el factor que más influye positivamente en la evolución de los pacientes jóvenes, considerándose que presentar al diagnóstico una edad entre 18 y 55 años representa un factor de protección, con menores tasas de recidiva y mejor supervivencia global¹¹⁰. Aunque no existe unanimidad en la literatura, parece que en el CPFT la edad de diagnóstico es anterior al esporádico, como indican varios de los trabajos analizados.

La edad media de presentación en CPET es alrededor de 50 años frente a los 25-30 años de la forma familiar⁷⁶. Independientemente de la edad exacta de presentación se observa una tendencia al diagnóstico más precoz en el CPFT^{45,152,164}, habiéndose descrito que los hijos de pacientes afectos lo presentan 2 años antes de lo que lo presentaron sus padres, y los hermanos 5 años antes⁴³.

Sin embargo, esta edad más temprana de aparición no asocia un mejor pronóstico como cabría esperar de presentar igual comportamiento que la forma esporádica. Es decir, el CPET en pacientes jóvenes es de mejor pronóstico que en mayores de 55 años, pero en el CPFT el comportamiento parece más agresivo independientemente de la edad, que no parece estar relacionada con la aparición de recidiva (Tabla 6).

Tabla 6. Edad de aparición de cáncer papilar familiar

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	p<0,005	n.s. ^d	-
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.s.	n.s.	-
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.s.	n.s.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a. ^e	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.a.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.a.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.s.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	p<0,002	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	p<0,04	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	p=0,051	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	p<0,041	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.a.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e n.a.: no analizado

En el metaanálisis de Wang et al.⁸¹ tampoco se describen diferencias en la edad de aparición en el grupo familiar, aunque se subraya que existe una gran heterogeneidad en relación a este factor en los diferentes artículos. No obstante, concluye que parece existir un diagnóstico más precoz en los casos familiares.

Algunos trabajos atribuyen el adelanto de la edad de aparición a la mejoría en el diagnóstico que supone el screening sobre los familiares asintomáticos. Sin embargo, si esta afirmación fuera cierta, los casos diagnosticados en una familia después del caso índice, habrían de ser más pequeños y de mejor pronóstico. Aunque ciertamente parece que son

más pequeños (pues el screening permite su diagnóstico precoz) tienden a ser más agresivos y de peor pronóstico que el caso índice, al contrario de lo que cabría esperar^{160,165}.

1.11.3. Anticipación genética en cáncer papilar familiar.

El concepto de anticipación genética fue descrito por primera vez por Morel (1857) y es característico de las enfermedades hereditarias, e indica la aparición de la enfermedad a una edad más temprana y con mayor agresividad en las sucesivas generaciones¹⁶⁶.

En la forma familiar del cáncer papilar de tiroides las sucesivas generaciones parecen presentar un comportamiento más agresivo con aparición más temprana de la enfermedad, mayores tasas de recidiva y peor supervivencia global que los primeros casos descritos en las diferentes familias. La herencia entre hermanos parece menos agresiva que la que se presenta de padres a hijos, es decir, la primera generación tiene mejor pronóstico que la segunda.

No obstante, existe en la literatura escasez de trabajos que traten este aspecto tan característico de la forma familiar, y que estudien su comportamiento como objetivo primario del estudio. De los artículos seleccionados sólo la tercera parte estudia y analiza este factor, comparando el comportamiento del CPT en la forma esporádica frente a la primera generación y la segunda generación del familiar. La gran mayoría de los trabajos que lo analizan (Tabla 7) concluyen que la segunda generación se comporta de manera más agresiva, mientras que la primera parece comportarse de forma más similar a la forma esporádica de la enfermedad.

El grupo de Capezzone ha estudiado de forma específica la diferencia de comportamiento entre la 1ª y la 2ª generación. En el trabajo en el que describen la anticipación genética²⁰, analizan 34 casos familiares que presentan un tumor más agresivo que el desarrollado en pacientes con cáncer no familiar. Cuando comparan la primera generación frente a la segunda, ésta tiene una edad más temprana de diagnóstico y una enfermedad más agresiva que la primera, demostrando que existe el fenómeno de anticipación genética.

Tabla 7. Riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar en primera y segunda generación

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.a. ^d	n.a.	-
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.a.	n.a.	-
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	p<0,05	n.a.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s. ^e	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.a.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	p=0,048	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	p<0,05	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.a.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.a.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	p=0,03	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.a.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.a.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	p=0,021	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.a.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.a.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.a.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d n.a.: no analizado; ^e n.s.: no significativo

Además, al contrario de lo que pudiera parecer al diagnosticar precozmente la segunda generación, estos casos parecen ser más agresivos que los de la primera generación, con mayor tasa de metástasis locales y a distancia, mayor multicentricidad y bilateralidad, y peores resultados a largo plazo. Para apoyar más aún esta teoría describen que el tamaño tumoral de la segunda generación no difiere del de la primera. Por tanto, en función de los factores pronósticos del CPT, deberían ser tumores de mejor pronóstico y no de peor pronóstico como en realidad son.

El mismo grupo de Capezzone³⁴ describió en 2008 el desajuste del complejo telómero-telomerasa, encontrando que en las sucesivas generaciones la telomerasa actuaba de forma errónea. Esto producía “inmortalización” de los telómeros lo cual se asociaba a la aparición del cáncer de tiroides. Este hallazgo podría explicar, al menos en parte, la fisiopatología del fenómeno de anticipación genética.

Zhou et al¹⁶⁰ publicaron en 2017 un metaanálisis analizando 6 artículos que estudiaban el comportamiento de la primera y la segunda generación^{9,20,76,79,153,156}. En dicho trabajo se concluía que el CPFT en la segunda generación afecta más a varones (tanto el esporádico como el familiar en primera generación es más frecuente en mujeres), se desarrolla en pacientes más jóvenes, y presenta un comportamiento más agresivo. Este comportamiento se evidencia por una mayor incidencia de metástasis ganglionares (OR 1,84) y una mayor tasa de recidiva (OR 4,32). Sin embargo, en familias con herencia entre hermanos, no había dichas diferencias presentando una evolución más parecida a la forma esporádica (discretamente mayor riesgo que ésta, con tasas de multifocalidad mayores como principal hallazgo) (Tabla 8).

Tabla 8. Comportamiento del cáncer papilar familiar.
Segunda generación frente a primera¹⁶⁰

Factor de riesgo	2ª generación vs 1ª
Género (Mujer/Varón)	OR ^a 0,48 (0,25 - 0,90) p=0,022
Edad	DME ^b -1,2 (-2,38 a -0,03) p=0,045
Casos/familia	n.a. ^c
Multifocalidad	n.s. ^d
Bilateralidad	n.s.
Invasión extratiroidea	n.s.
Metástasis ganglionares	OR 1,84 (1,16 - 2,92) p=0,01
Pronóstico 2ª generación vs 1ª	n.s.
Tamaño tumoral	n.s.
Metástasis a distancia	n.s.
Recidiva	OR 4,32 (1,83 - 10,20) p=0,001

^aOR: Odds Ratio; ^bDME: Diferencia de medias estandarizada;

^cn.a.: No analizado; ^dn.s.: no significativo

Todo ello parece indicar que el cáncer familiar papilar parece ser más agresivo en pacientes a partir de la segunda generación que en los diagnosticados en la primera generación. Por tanto, los casos diagnosticados entre hermanos tienen un comportamiento más parecido a los casos esporádicos, mientras que los diagnosticados en hijos de padres afectados se comportan de manera mucho más agresiva de lo que cabría esperar según los factores de riesgo del CPT.

En otros trabajos^{9-10,20,43,76,80,156,160,167} se recogen determinadas características que diferencian el comportamiento de ambas generaciones según la herencia transversal o vertical (Tabla 9). Entre otras, está descrita una mayor tasa de tiroiditis de Hashimoto (aparentemente asociada con mayor probabilidad de aparición de cáncer) en la segunda generación, mientras que en la primera generación hay mayor número de mujeres y los tumores son de menor tamaño.

Tabla 9. Comparativa de factores de riesgo en 1ª vs 2ª generación de cáncer papilar familiar

1ª Generación – Hermanos	2ª Generación - Progenitores-Hijos
Más probabilidad de presentar cáncer	Más invasión extratiroidea
Cáncer menos agresivo que 2ª generación	Más agresivo que 1ª generación
Mayor tasa de mujeres	Mayor tasa de hombres
Menor tamaño	Mayor tamaño
	Más tasa de Hashimoto
	Diagnóstico más temprano
	Mayor tasa de multifocalidad
	Mayor tasa de metástasis ganglionares
	Mayor riesgo de recidiva
	Mayor tasa de enfermedad benigna
	Mayor tasa de metástasis a distancia

1.11.4. Número de casos diagnosticados en la familia.

Uno de los elementos más en discusión en cuanto a la definición de la forma familiar del cáncer papilar está en relación al número de casos diagnosticados en la familia⁶ (Tabla 10).

Tabla 10. Riesgo de recidiva de cáncer papilar familiar en función del número de casos en la familia

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.a. ^d	p<0,001	OR^e 2,66 (1,68 - 4,22) p<0,0001
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.s. ^f	n.s.	-
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.a.	n.a.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.a.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.s.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.a.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.a.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	p=0,03	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.a.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.a.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.s.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	p=0,035	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.a.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	p<0,05	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.s.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d n.a.: no analizado; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.s.: no significativo

De forma mayoritaria se acepta la definición de CPFT a partir de dos casos diagnosticados en la familia¹⁶⁵. Sin embargo, a raíz de algún trabajo que ha calculado que en familias con dos parientes de primer grado afectados alrededor del 60% de los casos se estimaba que fuesen esporádicos, existen grupos que proponen que sólo se puede considerar CPFT si existen 3 ó más casos¹⁶⁸.

No todos los trabajos analizados estudian este factor pronóstico, y de los que lo hacen, sólo alguno encuentra asociación entre el número de casos en la familia y el desarrollo de

recidiva. Sólo tres de los estudios de cohortes que se vienen analizando muestran diferencias entre los grupos a este respecto. Solamente uno de los trabajos específicos sobre factores de riesgo concluyó que el número de casos en la familia se comportaba como factor de riesgo de recidiva (OR 2,66 en el análisis multivariante) (Tabla 10).

Esta mayor agresividad parece evidenciarse de forma más intensa cuando, además de presentar tres o más casos, estos pertenecen a varias generaciones. Así, algunos autores, cuando comparan familias con dos casos frente a familias con tres o más no encuentran diferencias, pero cuando comparan familias con más de tres casos y dos generaciones afectadas con el resto, evidencian un diagnóstico más precoz y mayor tasa de metástasis linfáticas⁸⁻⁹.

1.11.5. Características histológicas.

Existen determinadas características histológicas del CPET que se identifican con un comportamiento más agresivo localmente y mayor tendencia a la diseminación ganglionar y a distancia, asociándose a una mayor tasa de recidiva y peor tasa de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Se analiza a continuación la evidencia existente en cuanto a la presencia de dichas características histológicas y la forma familiar de la enfermedad, no sólo en relación a si la forma familiar presenta con mayor o menor frecuencia dichos factores, sino también al comportamiento que dichos factores presentan en la forma familiar.

1.11.5.1. Tamaño tumoral.

El tamaño tumoral mayor de 2 cm se ha demostrado como un factor independiente de metástasis linfáticas y afectación pulmonar; el tamaño mayor de 4 cm es un predictor independiente de afectación ósea y asocia disminución de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, asociándose a mayor tasa de recidiva en varios estudios¹⁷²⁻¹⁷⁴.

Solamente uno de los artículos estudiados encontró un mayor tamaño tumoral en la forma familiar. El resto han evidenciado tamaños similares o, incluso, tamaños más pequeños⁹ en la forma familiar que en la esporádica. Dos de los que analizaron específicamente factores de riesgo relacionaron el tamaño tumoral con la recidiva en el análisis bivalente, pero no se demostró en el análisis multivariante en ninguno de ellos. (Tabla 11).

Tabla 11. Riesgo de recidiva del carcinoma papilar familiar en función del tamaño tumoral

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivalente	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.s. ^d	p<0,005	n.s.
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.s.	OR^e 1,04 (1,02 - 1,06) p=0,0001	n.s.
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	p=0,0024	n.s.	n.s.
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a. ^f	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.s.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.s.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.s.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	inv. ^g	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.s.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.s.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	inv.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.s.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.a.: no analizado; ^g inv.: Inverso (menor tamaño en CPFT)

También se ha visto esta relación en tumor menor de un centímetro o microcarcinoma, que es habitualmente un tumor de excelente pronóstico en la forma esporádica, pudiendo presentar en la familiar mayores tasas de multifocalidad, bilateralidad, metástasis ganglionares e invasión vascular^{22,145,175}.

1.11.5.2. Invasión capsular - extensión extratiroidea.

La extensión extratiroidea¹⁶⁹ es un factor pronóstico de recidiva en CPT. La mínima afectación extratiroidea no parece afectar la evolución tumoral, al menos en la supervivencia global, mientras que si la afectación es masiva asocia peor pronóstico y mayores tasas de recidiva¹⁶⁴.

Al comparar la forma familiar con la esporádica, algunos autores indican una mayor frecuencia de invasión capsular y extensión extratiroidea en la primera^{153,156} aunque no existe consenso en la literatura al respecto (Tabla 12).

En este sentido, sólo cuatro de los trabajos analizados evidencian mayor tasa de invasión extratiroidea en la forma familiar. Los tres artículos que analizan específicamente los factores de riesgo del CPFT encuentran la invasión extratiroidea como factor de riesgo en el análisis bivariante, pero sólo uno de ellos lo confirma en el multivariante con un aumento del riesgo de recidiva 5 veces mayor frente a los que no la presentan⁷⁹.

En el metaanálisis de Wang de 2015⁸¹ se concluye que existe un mayor riesgo de presentar afectación extratiroidea en la forma familiar frente a la esporádica (con una OR de 1,2).

Se ha descrito además, que la invasión extratiroidea aparece con más frecuencia en la segunda generación al compararla con la primera¹⁶⁰, de forma que podría no estar aumentada su tasa en la forma familiar de manera global, pero sí en pacientes de la segunda generación.

Tabla 12. Riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar en función de la extensión extratiroidea

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.s. ^d	p<0,005	n.s.
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.s.	OR^e 2,17 (1,15 – 4,31) p=0,02	n.s.
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	p<0,001	OR 8,49 (3,166 – 22,78) p<0,001	OR 5,68 (2,01 – 15,70) p=0,001
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a. ^f	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	p=0,054	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.s.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.s.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.a.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	p=0,007	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	p=0,006	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.s.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	p=0,040	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.a.: no analizado

1.11.5.3. Afectación ganglionar.

La afectación linfática también se relaciona con mayores tasas de recidiva en CPT. Hasta en un tercio de los casos de cáncer papilar de tiroides se observan adenopatías cervicales metastásicas en el momento del diagnóstico. En principio no es un factor que condicione la supervivencia, especialmente en pacientes jóvenes, sin embargo, sí se

relaciona con un menor intervalo libre de enfermedad, y mayor aparición de recidivas locales y de metástasis a distancia^{57,101,170}. Aunque algunos autores han encontrado mayor tasa de desarrollo de metástasis ganglionares en la forma familiar, tampoco existe consenso a este respecto en la literatura (Tabla 13).

Tabla 13. Riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar en función de la afectación ganglionar

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.s. ^d	p<0,05	n.s.
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR****	258	n.s.	OR^e 1,90 (1,03 - 3,51) p=0,04	n.s.
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.s.	OR 3,45 (1,38 - 8,59) p=0,008	OR 3,00 (1,04 - 8,63) p=0,041
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a. ^f	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.s.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.a.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.a.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	p=0,02	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.s.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	p=0,001	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	p=0,002	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	inv ^g .	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.a.: no analizado; ^g inv.: Inverso (menor afectación ganglionar en CPFT)

Se han descrito tasas de metástasis ganglionares en la forma familiar de hasta el 70% de los pacientes (incluso en tumores subcentimétricos), pero la mayor parte de los artículos no encuentran diferencias frente al esporádico. Los trabajos que analizaron específicamente los factores de riesgo de la forma familiar han descrito este factor como de riesgo de recidiva, aunque sólo uno de ellos lo demostró en el análisis multivariante, con un riesgo de recidiva del triple respecto de los pacientes sin afectación ganglionar.

En este mismo sentido el metaanálisis de Wang et al.⁸¹ sobre factores pronósticos del CPFT también evidencia una mayor frecuencia de afectación ganglionar con una OR de 1,18 mayor de presentar metástasis ganglionar que la forma esporádica.

También se observa una mayor probabilidad de afectación ganglionar en pacientes en la segunda generación al compararlos con la primera^{20,160}.

1.11.5.4. Multifocalidad.

La multifocalidad tumoral es otro de los factores que parece asociar mayor riesgo de recidiva en CPT⁸⁸. Esta tasa es mayor cuantos más focos presente el tiroides. Está en discusión si la uni o bilateralidad presenta mayor riesgo de recidiva; lo que sí parece un factor de riesgo independiente es la existencia de varios focos¹⁷⁴.

Aunque la asociación de multifocalidad y recidiva es algo controvertida, en general está aceptada la realización de una cirugía más radical en casos de multifocalidad en cáncer papilar esporádico¹⁰¹ (tiroidectomía total asociando linfadenectomía central, de forma general).

La presencia de multifocalidad se describe con más frecuencia en la forma familiar, con una tasa casi el doble que la forma esporádica (30-40% vs 50-70%)^{79,106,155}. Es el factor que presenta más homogeneidad en la revisión de la literatura, exponiéndose en una mayoría de trabajos que la forma familiar presenta tasas de multifocalidad mayores que la forma esporádica (Tabla 14). Además, se asocia a desarrollo de recidiva en el análisis bivariante en los trabajos de análisis específico de factores de riesgo, aunque sólo uno de ellos confirmó dicha asociación en el análisis multivariante (OR 1,52)⁷⁴.

Así, se presenta como un factor pronóstico importante en la aparición de recidiva en el metaanálisis de Wang et al.⁸¹ con un riesgo 1,5 veces mayor de presentar recidiva frente a los casos con un sólo foco.

Tabla 14. Riesgo de recidiva de cáncer papilar familiar en función de la multifocalidad

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	p<0,05	p<0,05	n.s. ^d
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	p<0,0001	OR^e 2,01 (1,06 - 3,76) p=0,03	OR 1,52 (1,28 - 1,81) p<0,0001
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	p=0,006	n.s.	n.s.
Maxwell, 2004 ²²	Casos-controles	24	n.s.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-controles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-controles	107	p=0,035	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-controles	372	p=0,000	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	p=0,003	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	p=0,0006	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.s.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	p<0,05	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	p=0,01	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	p=0,013	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	p<0,001	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.s.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	p=0,011	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.a.: no analizado

1.11.6. Asociación con enfermedad tiroidea benigna.

La asociación con mayor frecuencia de enfermedad benigna es de interés en CPFT en dos aspectos: Por un lado, la mayor frecuencia de aparición de enfermedad benigna en familias con CPFT. Por otro la mayor probabilidad de desarrollo de enfermedad benigna en pacientes diagnosticados de CPFT.

Al respecto del primero, se ha descrito que las tasas de aparición de enfermedad benigna se encuentran en torno al 41% en la forma familiar frente al 29% de la forma esporádica¹⁰⁶. Algunos autores han encontrado tasas de tiroiditis de Hashimoto en el 45% de los casos familiares frente al 16% de los esporádicos^{156,167}; de la misma manera también se ha descrito una mayor tasa de Hashimoto en la segunda generación frente a la primera (100% vs 28%, respectivamente)¹⁵⁸. La aparición de enfermedad benigna en la forma familiar es tan frecuente que puede hacer sospechar de una forma familiar no diagnosticada aún. Algunos autores proponen que si varios de los familiares de primer grado de un paciente con cáncer papilar presentan patología nodular tiroidea benigna muy abundante, se podría sospechar de la existencia de una forma familiar, incluso aunque no se confirmen más casos de cáncer en dicha familia¹⁰⁷.

En relación al segundo aspecto, las pruebas diagnósticas pueden perder efectividad, pues la presencia de múltiples nódulos puede asociar falsos negativos tanto en la realización de la ecografía (nódulos grandes impiden ver cánceres pequeños) como en la PAAF (que disminuye su efectividad en casos con múltiples nódulos tiroideos). Esto podría llevar a infraestadificar los tumores, empeorando su pronóstico.

En la literatura revisada sólo se evidenció mayor frecuencia de enfermedad benigna tiroidea en cuatro trabajos; además, en los análisis específicos de factores de riesgo de la forma familiar no se encontró asociación entre el desarrollo de mayor enfermedad benigna y la tasa de recidiva (tabla 15).

Por otro lado, se ha descrito que existe mayor probabilidad de enfermedad benigna en los casos de herencia progenitor-hijo, la cual se asocia a tumores de más riesgo que entre

hermanos. Razón, por tanto, para dar mayor importancia a la aparición de enfermedad benigna en las familias con CPFT¹⁵⁶.

Tabla 15. Asociación del cáncer papilar familiar con enfermedad benigna tiroidea

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.s. ^d	n.s.	n.s.
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	p<0,0001	n.s.	n.s.
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.s.	n.s.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.a. ^e	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.a.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	p=0,000	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.a.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.a.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	n.a.	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.a.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.a.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.a.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	p=0,017	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.a.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	< 0,0001	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e n.a.: no analizado

1.12. Metástasis a distancia.

Es el principal factor relacionado con la mortalidad en CPT (aproximadamente el 50% de los pacientes con metástasis a distancia fallecerán por la neoplasia), desarrollándose en menos del 20% de los casos¹⁷⁶.

Los lugares de asiento más frecuentes son, por orden de frecuencia, pulmón, hueso (columna, pelvis, cráneo y costillas), cerebro, hígado y piel ¹⁷⁶⁻¹⁷⁷.

Se ha descrito que la forma familiar está asociada a una mayor frecuencia de metástasis a distancia al compararla con la forma esporádica. Sin embargo, al revisar la literatura al respecto, sólo tres de los trabajos encontraron mayor tasa de metástasis a distancia en la forma familiar frente al esporádico (Tabla 16).

Tabla 16. Riesgo de metástasis a distancia en cáncer papilar familiar

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	n.s. ^d	p<0,05	OR^e 7,57 (29,11 - 197) p<0,005
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	n.a. ^f	n.a.	-
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	n.s.	n.s.	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-controles	24	n.a.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-controles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-controles	107	n.s.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-controles	372	n.s.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	p=0,002	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	p=0,002	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	n.s.	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	n.a.	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	n.a.	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.s.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.s.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	< 0,001	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d ns.: no significativo; ^e OR: Odds Ratio; ^f n.a.: no analizado.

Además, sólo uno de los que analizó específicamente los factores de riesgo¹⁰⁷, relacionó el desarrollo de metástasis con la tasa de recidiva, si bien es cierto que presentando una OR mayor de 7. En este punto existe una clara diferencia entre familias de dos miembros afectados y las de tres o más, con tasas de metástasis de 4% y 16% respectivamente. Asimismo, las familias de tres o más miembros afectados tienen mayor necesidad de recirugía (15% vs 3%) y mayor mortalidad (3,1% vs 1,8%) cuando se comparaban con las familias de sólo dos casos^{10,29}.

1.13. Supervivencia libre de enfermedad del cáncer papilar familiar.

Aunque la supervivencia global de los pacientes que presentan recidiva de CPT parece peor, habiéndose descrito una importante disminución de la misma en los pacientes que desarrollan recidiva a distancia¹⁷⁸, lo cierto es que la mortalidad por CPT es muy baja¹⁰⁷, siendo difícil demostrar diferencias a este respecto.

Varios estudios han examinado las diferencias en la supervivencia global del CPFT frente al CPET^{54,81,103}, sobre la base teórica de que el primero presenta mayor recidiva, por lo que la supervivencia global debería verse mermada. No obstante, están limitados por el hecho de que la mortalidad global para todo el cáncer de tiroides es tan baja que es muy difícil demostrar diferencias entre los grupos^{120,128,172,179-180}.

De esta manera, el estudio del pronóstico del CPT se basa fundamentalmente en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad⁵⁴. La tasa de recidiva en CPT es alta, siendo aún mayor en la forma familiar la cual ha sido descrita, de hecho, como un factor independiente para aparición de recidiva^{74,103}. Algunos autores han mostrado tasas de supervivencia libre de enfermedad significativamente inferiores en la forma familiar^{23,106-107} cuando se compara con los controles esporádicos (tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5, 10, y 30 años de 87%, 70% y 60% en CPFT, frente a 91%, 89% y 85% en CPET, respectivamente¹⁸⁰) (Tabla 17).

Estos hallazgos concuerdan con los descritos por Wang et al.⁸¹ en su metaanálisis de 2015 en el que describe un aumento significativo en el riesgo de recidiva del CPFT frente al

esporádico (OR 1,72) y una supervivencia libre de enfermedad significativamente más baja en el familiar (OR 1,83).

Tabla 17. Riesgo de recidiva de cáncer papilar familiar frente a cáncer papilar esporádico

	Tipo estudio	n ^a	CPET vs CPFT ^b	Análisis factores pronósticos	
				Bivariante	Multivariante
Alsanea 2000 ¹⁰⁷	Análisis FR ^c	48	p<0,001	n.a. ^d	-
Uchino 2002 ¹⁰⁶	Análisis FR	258	p=0,0005	-	OR^e 1,88 (1,35 - 2,54) p=0,0003
Lei, 2015 ⁷⁹	Análisis FR	22	p<0,05	n.s. ^f	-
Maxwell, 2004 ²²	Casos-contróles	24	n.s.	-	-
Robenshtok, 2011 ¹⁵³	Casos-contróles	67	n.s.	-	-
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	Casos-contróles	107	n.s.	-	-
Cao, 2016 ¹⁵⁶	Casos-contróles	372	n.s.	-	-
Capezzone, 2008 ²⁰	Cohortes	34	n.s.	-	-
Ito, 2009 ¹⁰⁵	Cohortes	273	n.s.	-	-
Mcdonald, 2011 ²⁹	Cohortes	91	p=0,03	-	-
Moses, 2011 ¹⁵²	Cohortes	30	n.s.	-	-
Park, 2012 ⁹	Cohortes	318	p<0,05	-	-
Mazeh, 2012 ¹⁵⁴	Cohortes	37	p=0,03	-	-
Lee, 2014 ²³	Cohortes	113	p=0,039	-	-
Fan, 2015 ¹⁰	Cohortes	55	n.a.	-	-
Zhang, 2016 ¹⁵⁵	Cohortes	78	n.s.	-	-
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	Cohortes	31	n.s.	-	-
Sezer, 2020 ¹⁵⁸	Cohortes	146	n.s.	-	-

^a n: Tamaño muestral; ^b CEPT vs CPFT: Análisis comparativo carcinoma papilar esporádico de tiroides frente a carcinoma papilar familiar de tiroides. ^c FR: Factores de riesgo; ^d n.a.: no analizado; ^e OR: Odds Ratio; ^f ns.: no significativo.

Se ha descrito, también, que las familias de 3 ó más individuos afectados tienen peor pronóstico vital¹⁰⁶, con una mortalidad en cáncer familiar recidivado de hasta el 33%. Así, Triponez¹⁰³ observó una menor supervivencia en la forma familiar, principalmente en los casos tratados antes de que se diagnosticara la herencia en una determinada familia. Es decir,

el caso pre-índice tenía menor supervivencia que los casos post-índice. Además, describió una mayor mortalidad en pacientes pertenecientes a familias de tres o más casos, frente a las que sólo tenían dos casos.

1.14. Clasificación de riesgo de recidiva de la ATA.

La asociación americana de patología tiroidea (ATA) presentó en 2015 una actualización sobre diversos aspectos del diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de tiroides¹⁰⁴. En la misma se han propuesto diferentes factores de riesgo de recidiva y se ha establecido la distribución de los pacientes con cáncer de tiroides en tres grandes grupos, según dicho riesgo. Esta clasificación está siendo empleada progresivamente por cada vez más grupos especializados en cirugía endocrina.

Los factores de riesgo propuestos por la ATA 2015 son la presencia de:

- Extensión extratiroidea.
- Metástasis a distancia.
- Histologías agresivas (células altas, células columnares, variante folicular, entre otros).
- Invasión vascular.
- Metástasis ganglionares.
- Multifocalidad.
- Mutación BRAF V600E
- Resección tumoral incompleta.

En función de que se presenten o no estos factores, se establecen unos grupos de riesgo de recidiva (Tabla 18).

En la guía de la ATA se trata de forma puntual el mayor riesgo de la forma familiar, proponiendo una actitud más agresiva tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes con historia familiar de cáncer de tiroides. No obstante, estas recomendaciones se basan en 6 artículos que analizan las características clínicas de CPFT, a saber: Robenshtok et al.¹⁵³, Capezzone et al.²⁰, Ito et al.¹⁰⁵, Moses et al.¹⁵², Park et al.⁹ y Mazeher et al.¹⁵⁴.

Tabla 18. Grupos de riesgo de recidiva de la ATA 2015

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Si cumple todos:	Si cumple alguno	Si cumple alguno
Ausencia de metástasis locales y a distancia	Invasión microscópica de los tejidos peritiroideos	Invasión macroscópica de los tejidos peritiroideos
Resección completa (R0 macroscópico)	Captación de radioyodo a nivel cervical	Resección tumoral incompleta
Ausencia de invasión locoregional	Variante histológica agresiva	Metástasis a distancia
Ausencia de variante histológica agresiva	Papilar con invasión vascular	TG ^d postoperatoria sugerente de metástasis a distancia
Si se aplica Y ¹³¹ no hay captación fuera del lecho tiroideo	Afectación ganglionar - más de 5 metástasis ganglionares de menos de 3 cm en total	
Ausencia de invasión vascular	Papilar intratiroideo entre 1 y 4 cm con BRAF ^c mutado	
No afectación ganglionar o menos de 5 micrometástasis ^a	Tumor papilar multifocal con invasión extratiroidea y BRAF mutado	
Variante folicular si es intratiroideo y encapsulado		
Variante folicular con invasión capsular sin invasión vascular ^b		
Microcarcinoma papilar intratiroideo		

^a Micrometástasis ganglionares: las que miden menos de 2 mm de eje mayor; ^b Invasión vascular: Sin invasión vascular o con mínima invasión vascular (menos de 4 focos); ^c BRAF mutado: Mutación del gen BRAF V600E, alteración genética frecuente en cáncer papilar; ^d TG: Niveles de Tiroglobulina sérica.

Si se atiende a la clasificación de calidad antes mencionada (NOS)¹⁵⁹, dichos trabajos presentan alto riesgo de presentar sesgos con una puntuación de 6 o inferior en todos ellos. Si se analiza la información que presentan se puede apreciar que cuatro de los seis estudian menos de 70 casos, y sólo uno de ellos tiene un tiempo de seguimiento mayor de 10 años. Uno de ellos no evidencia diferencias entre ambas formas, mientras que el resto encuentra

algunas diferencias sin coincidir en qué factores la causan. Por tanto, se establece que la forma familiar del CPT parece de mayor agresividad, pero la literatura en la que se apoya dicha afirmación es poco homogénea.

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y su incidencia está aumentando en las últimas décadas^{18,179}. Presenta un excelente pronóstico a largo plazo con elevadas tasas tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad. No obstante, la aparición de recidiva en la evolución es frecuente (en torno al 10%), empeorando la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo⁵⁵. No todos los pacientes presentan la misma probabilidad de desarrollar recidiva, pudiéndose establecer una clasificación según diversos factores de riesgo. Se ha descrito que el ajuste de la radicalidad del tratamiento en función de dicho riesgo podría mejorar las tasas de curación y de supervivencia libre de enfermedad⁵⁷.

La mayoría de casos de cáncer papilar de tiroides aparecen de forma esporádica pero, en los últimos años, se ha aceptado la existencia de una **forma familiar** que englobaría aproximadamente el 8% de los cánceres papilares. Sin embargo, en el proceso diagnóstico ambas formas son indistinguibles. Por un lado, no pueden ser diferenciadas en las pruebas complementarias. Por otro, no existe a día de hoy un gen o grupo de genes que pueda explicar, si no todos, al menos una gran parte de los casos familiares. Todo ello hace que el **diagnóstico** de la forma familiar se base fundamentalmente en una **correcta historia clínica** tanto personal como familiar.

La forma familiar del CPFT presenta un comportamiento genético inconstante, con herencia autosómica dominante (sólo la mitad de la descendencia lo heredará), penetrancia incompleta (no todos los individuos que la heredan desarrollan la enfermedad), y expresividad variable (no todos los que la desarrollan lo hacen de igual manera), lo que tiene como consecuencia que, **en distintas poblaciones**, su probabilidad de aparición y **su comportamiento clínico pueden ser diferentes**³⁰.

Además, mientras que la forma esporádica de la enfermedad presenta, mayoritariamente, un comportamiento poco agresivo y un excelente pronóstico a largo plazo¹²⁰, se ha descrito que la forma familiar podría tener un **comportamiento más agresivo**^{79,106-107}, con peores resultados oncológicos tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

En base a su posible mayor agresividad, las guías de consenso internacional proponen un tratamiento más radical sobre los pacientes con CPFT. Sin embargo, no existe uniformidad en la literatura en la que se basan, presentando una importante heterogeneidad en los resultados publicados hasta la fecha. Por un lado, no todos los estudios encuentran diferencias en la evolución entre ambas formas de la enfermedad. Además, aquellos que encuentran diferencias, no siempre coinciden en sus resultados, señalando unos factores pronósticos que los otros no confirman y viceversa. En este contexto, los factores implicados en la mayor agresividad en el comportamiento del CPFT podrían diferir entre las diferentes poblaciones, lo que confiere especial importancia a su estudio en diferentes territorios.

Tras el análisis de los trabajos publicados se puede observar que:

- a) Existe **alto riesgo de sesgos** en gran parte de ellos. Así, la práctica totalidad de los trabajos publicados presenta una baja puntuación en la escala NOS^{10,153,157}, con escaso número de pacientes estudiados^{20,22,79,107,152,154,157} (la mayoría presentan series de menos de 50 casos), y seguimientos medios que no llegan a 5 años en muchos de ellos^{10,20,22,152,156}.
- b) Existe un **número escaso** de publicaciones que lleven a cabo un **análisis específico de los factores pronósticos** de la enfermedad^{79,106-107}.
- c) Los estudios publicados son principalmente asiáticos^{9,10,23,79,105-106,153,155-156} y americanos^{22,29,107,152,154,157}, existiendo **escasez de trabajos europeos** que describan cómo se comporta el CPFT en nuestro medio^{20,108,158}.

En este sentido, Wang et al.⁸¹ elaboraron un metaanálisis sobre los factores pronósticos del CPFT, comparando los resultados a largo plazo de 1.256 pacientes con cáncer papilar familiar frente a 11.485 con cáncer papilar esporádico. En este trabajo alertan de la **elevada falta de homogeneidad** de los estudios analizados, probablemente debida a la baja incidencia de la misma y a su inconstante comportamiento genético, que dificulta la obtención de información de calidad.

Como consecuencia de todo lo expuesto, se precisa de la realización de **estudios multiinstitucionales** que reúnan un volumen de casos significativo de poblaciones distintas y eviten la selección de pacientes de poblaciones muy concretas con incidencias de CPFT poco representativas (tanto por defecto como por exceso). Además, **existe escasa evidencia del comportamiento de la forma familiar a nivel europeo**, ya que la mayoría de estudios son asiáticos y americanos.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis.

La presente tesis doctoral plantea las siguientes hipótesis:

- I. El cáncer papilar familiar de tiroides presenta en España unas tasas de recidiva superiores al 20%.

- II. Existen factores epidemiológicos, clínicos e histopatológicos que se asocian a un mayor riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar de tiroides.

3.2. Objetivos.

Para contrastar las hipótesis a estudio se establecen los siguientes objetivos:

- 1.- Analizar las tasas de recidiva globales del cáncer papilar familiar de tiroides en España.

- 2.- Analizar el intervalo libre de enfermedad a 5 y 10 años del cáncer papilar familiar de tiroides en España.

- 3.- Analizar y describir los factores epidemiológicos asociados con mayor riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar de tiroides en España.

- 4.- Analizar y describir los factores clínicos asociados a mayor riesgo de recidiva en cáncer papilar familiar de tiroides en España.

- 5.- Analizar y describir los factores histopatológicos asociados a mayor riesgo de recidiva de cáncer papilar familiar de tiroides en España.

- 6.- Analizar las tasas de recidiva de cáncer papilar familiar de tiroides en función de las ediciones 7ª y 8ª de la clasificación TNM.

- 7.- Analizar las tasas de recidiva de cáncer papilar familiar según los grupos de riesgo de la asociación americana de patología tiroidea (ATA), versión 2015.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio.

Estudio observacional analítico longitudinal multiinstitucional de ámbito nacional, avalado por la sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos (AEC).

4.2. Población a estudio.

4.2.1. Definición de la población a estudio.

La población a estudio la constituyen los pacientes intervenidos de carcinoma papilar familiar de tiroides que presentan criterios de curación a los seis meses del tratamiento.

La definición de carcinoma papilar familiar de tiroides que se ha aplicado ha sido la concurrencia de dos o más familiares de primer grado diagnosticados de carcinoma papilar tiroideo, excluyendo los casos de exposición previa a radiación ionizante y los síndromes genéticos familiares que asocian cáncer tiroideo.

Así, quedan excluidos pacientes pertenecientes a familias diagnosticadas de síndromes genéticos que asocian carcinoma papilar de tiroides, como el síndrome de MEN, el síndrome de Cowden, el síndrome de Gardner, la Poliposis Adenomatosa Familiar, el Complejo de Carney tipo 1, el síndrome de Werner, el síndrome de McCune-Albright y el síndrome de Li-Fraumeni.

4.2.2. Criterios de inclusión.

Se incluyeron los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- 1.- Pacientes con confirmación histológica de carcinoma papilar de tiroides.
- 2.- Pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa.
- 3.- Pacientes que cumplían criterios de curación durante los primeros seis meses tras el tratamiento completo.

4.2.3. Criterios de exclusión.

Se excluyeron los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

- 1.- Pacientes con carcinoma papilar familiar no intervenidos quirúrgicamente.
- 2.- Pacientes que no cumplían criterios de curación durante los primeros seis meses tras el tratamiento.
- 3.- Pacientes que presentaban exposición previa a radiación ionizante.
- 4.- Incumplimiento por parte del paciente del protocolo terapéutico o de seguimiento.
- 5.- Historia clínica incompleta.
- 6.- Seguimiento mínimo inferior a 1 año.

4.3. Diseño del trabajo de campo.

4.3.1. Ámbito de estudio.

Estudio de ámbito nacional español dirigido a las diferentes unidades especializadas en cirugía endocrina del país, avalado por la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos (AEC).

4.3.2. Contacto con las unidades participantes.

Primeramente, se elaboró el protocolo de recogida de datos por el director del proyecto (Dr. Ríos) que fue aprobado por la Sección de Cirugía Endocrina de la AEC.

Se realizó un primer contacto por el director del proyecto vía correo electrónico y/o telefónico para explicarlo a las diferentes unidades de Cirugía Endocrina. Posteriormente se realizó un contacto institucional a través de la secretaría de la AEC para aportar la documentación necesaria para poder participar en el mismo.

4.3.3. Cronología del trabajo de campo.

Tras haber sido presentado a las diferentes unidades de Cirugía Endocrina, las que estaban interesadas en participar eran contactadas con información detallada del proyecto; objetivos, método, población a estudio. Las unidades confirmaban su entrada en el estudio tras lo cual se les enviaba el protocolo de recogida (Figura 2).

El período de estudio fue de cuatro años (2015-2018) durante los cuales el director del proyecto mantenía contacto periódico con los grupos colaboradores, con el fin de resolver las diferentes dudas y problemas que pudieran originarse.

Una vez que se recibían los protocolos de cada paciente incluido se comprobaba que la información estuviese completa contactando de nuevo con las diferentes unidades en caso de duda al respecto.



Figura 2. Cronología del trabajo de campo.

4.3.4. Protocolo de recogida de datos.

La información aportada de cada caso corresponde a:

- 1) Protocolo de recogida de datos (Anexo 1).
- 2) Árbol familiar, donde se confirma que es una familia con CPFT.

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides”

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**

Familias susceptibles de incluir en el estudio:

1.-Familias con al menos dos familiares de primer grado con un Carcinoma Papilar con diagnóstico histológico confirmado.

2.-Criterios de Exclusión del estudio:

- a.-Familias con Síndrome de MEN
- b.-Familias con Síndrome de Cowden
- c.-Familias con Síndrome de Gardner
- d.-Poliposis Adenomatosa Familiar
- e.-Complejo de Carney
- d.-Familias con exposición previa a radiación ionizante



Documentación que se requiere de cada familia:

- 1.-Arbol genealógico de la Familia, donde se recojan los familiares de primer y segundo grado.
- 2.-Protocolo diagnóstico – terapéutico y de seguimiento de cada uno de los casos de carcinoma (se aporta en este documento dicho protocolo).

Objetivos del estudio:

- 1.-Analizar los factores pronósticos en el Carcinoma Papilar Familiar (CPF)
- 2.-Analizar las características histológicas del CPF y sus diferencias con el Carcinoma Papilar Esporádico.
- 3.-Analizar el perfil epidemiológico de las familias con CPF en España.
- 4.-Analizar la utilidad de la Ecografía de Alta Resolución y de la Elastografía en el diagnóstico del CPF en los casos de Centros donde se realizan dichas exploraciones.

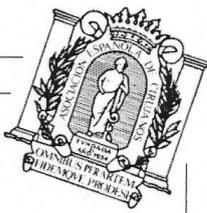
Datos de cada centro y colaboradores:

Cada autor que envíe familias para su inclusión en el estudio debe enviar sus datos tal y como deban salir en el estudio (Es la forma de evitar errores posteriores en las filiaciones que salen en las publicaciones) y debe incluir:

- 1.-Nombre y dos apellidos.
- 2.-Servicio y Centro de Trabajo.
- 3.-Dirección. Provincia y País.
- 4.-Teléfono y e-mail.

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 1)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
DATOS DE LA FAMILIAS	
CENTRO DE PROCEDENCIA	
Nº DE CASOS EN LA FAMILIA	
FAMILIARES 1º GRADO AFECTOS	1.-Padre 2.-Madre 3.-Hermanos. Cuantos: 4.-Hijos. Cuantos:
FAMILIARES 2º GRADO AFECTOS	1.-Abuelo 2.-Abuela 3.-Tíos. Cuantos:
ENFERMEDADES GENETICAS FAMILIARES CONOCIDAS	1.-No 2.-Sí. Cuales:
PROVINCIA DE RESIDENCIA	

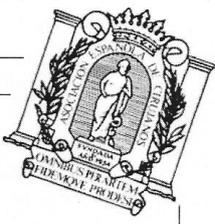


DATOS EPIDEMIOLOGICOS	
NOMBRE	
EDAD (años)	
SEXO	1.-Varón 2.-Mujer
ALERGIAS MEDICAMENTOSAS	1.-No 2.-Sí. Cual:
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1.-No 2.-Sí
DIABETES	1.-No 2.-Pre-diabetes o Intolerancia a Carbohidratos 3.-Diabetes no Insulino-dependiente 4.-Diabetes Insulino-dependiente
HIPERCOLESTEROLEMIA	1.-No 2.-Sí
HIPERTRIGLICERIDEMIA	1.-No 2.-Sí
CARDIOPATIA	1.-No 2.-Sí. Cual:
OTRAS ENFERMEDADES	1.-No 2.- 3.- 4.-
CIRUGIAS PREVIAS	1.-No 2.- 3.- 4.-

2

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 2)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
MOTIVO DE CONSULTA y CLINICA	
MOTIVO DE CONSULTA	
ASINTOMATICO	1.-No 2.-Sí
BULTOMA CERVICAL	1.-No 2.-Sí. Desde cuando:
DISFONIA	1.-No 2.-Sí
DISFAGIA	1.-No 2.-Sí
DISNEA	1.-No 2.-Sí
MOLESTIAS CERVICALES	1.-No 2.-Sí
CLINICA NERVIOSA	1.-No 2.-Síndrome de Claude-Bernard Horner 3.-Otro:
OTRA SINTOMATOLOGIA	1.-No 2.-Sí. Cual:
EXPLORACION TIROIDEA	1.-Normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Difuso 4.-Bocio Multinodular 5.-Otro:
EXPLORACION CERVICAL	1.-Normal 2.-Adenopatías. Localización: 3.-Otro hallazgo:
EXPLORACION SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD	1.-No 2.-Sí. Razón:



ESTUDIO PREOPERATORIO	
TSH	
T4 LIBRE	
CALCEMIA PREOPERATORIA	
ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
ANTICUERPOS TSI	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
ECOGRAFÍA	1.-No 2.-Sí

3

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 3)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
DIAGNOSTICO ECOGRAFICO	0.-No Realizada 1.-Tiroides normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Multinodular 4.-Sospecho de malignidad 5.-Otro. Cual:
HALLAZGOS ECOGRAFÍCOS DEL NODULO (MARCAR LOS QUE PROCEDAN)	1.-No 2.-Degeneración Coloide 3.-Morfología: a.-Redondo b.-Oval c.-Irregular 4.-Márgenes del Nódulo a.-Lisos b.-Macrolobulados c.-Microlobulados e.-Mal Definidos 5.-Orientación del eje mayor con la piel a.-Paralelo b.-Perpendicular 6.-Tamaño Tumoral: 7.-Ecoestructura: a.-Anecoica b.-Hiperecoica c.-Hipoecoica d.-Isoecoica 8.-Coloide Espeso 9.-Calcificaciones a.-No b.-Macrocalcificaciones c.-Microcalcificaciones 10.-Hallazgos Acústicos Posteriores al Nódulo a.-Ninguno b.-Realce Posterior c.-Sombra Posterior 11.-Características con Doppler Color y Energía a.-Vasos Rectos desde Periferia hasta Centro b.-Vascularización con Distribución Caótica
ELASTOGRAFÍA TIROIDEA	1.-No 2.-Sí
DIAGNOSTICO ELASTOGRAFICO DEL NODULO	No Realizada Patrón 1 Patrón 2 Patrón 3 Patrón 4 Patrón 5

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 4)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
TAC	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
RNM	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
PAAF	1.-No 2.-Sí
DIAGNOSTICO DE LA PAAF - BETHESDA	I – No diagnóstica o Insatisfactoria II – Benigna III – Indeterminada IV – Neoplasia Folicular V – Sospechosa de Malignidad VI – Malignidad



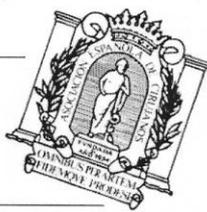
CIRUGIA: Fecha:

NUMERO DE NODULOS	
LOCALIZACIÓN DEL NODULO TUMORAL	1.-Derecho a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior 2.-Izquierdo a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior
TAMAÑO NÓDULO MAYOR (mm)	
TECNICA QUIRURGICA TIROIDEA	1.-Hemitiroidectomía 2.-Tiroidectomía Subtotal 3.-Técnica de Dunhill 4.-Tiroidectomía Total 5.-Otra. Cual:
LINFADENECTOMÍA	1.-No 2.-Sí
LINFADENECTOMÍA CENTRAL	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
LINFADENECTOMÍA LATEROCERVICAL	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral

5

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 5)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
IDENTIFICACIÓN DE PARATIROIDES	No 1 2 3 4
IDENTIFICACION NERVIOS RECURRENTES	1.-No 2.-Nervio Recurrente Derecho 3.-Nervio Recurrente Izquierdo 4.-Ambos Nervios Recurrentes
UTILIZACIÓN DE NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA	1.-No 2.-Sí
UTILIDAD DEL NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA	1.-No se utilizó 2.-No funcionó 3.-Identificó los dos nervios 4.-Hubo pérdida de señal. Indicar:
DRENAJES	1.-No 2.-Sí



HISTOLOGÍA	
VARIANTE DE CARCINOMA PAPILAR	1.-Carcinoma Papilar Clásico Encapsulado 2.-Variante Folicular 3.-Variante de Células Claras 4.-Variante de Células Altas 5.-Variante de Células Columnares 6.-Variante de Esclerosis Difusa 7.-Variante Sólida o Trabecular
TAMAÑO TUMORAL (mm).	
MULTIFOCALIDAD	1.-Foco único tumoral 2.-Varios Focos. Cuantos:
BILATERALIDAD	1.-Sí 2.-No. Indicar en que lado:
INVASION VASCULAR	1.-No 2.-Sí
INVASION LINFATICA	1.-No 2.-Sí
INVASION LINFATICA. LOCALIZACIÓN	1.-No 2.-Vaciamiento Central: nº ganglios 3.-Vaciamiento Latero-Cervical Derecho: nº ganglios 4.-Vaciamiento Latero-Cervical Izquierdo: nº ganglios
TIROIDITIS ASOCIADA	1.-No 2.-Sí
OTROS HALLAZGOS HISTOLOGICOS	1.-No 2.-

6

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto “Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides” (Continuación 6)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
POSTOPERATORIO INMEDIATO	
COMPLICACIONES	1.-No 2.-Sí
SANGRADO	1.-No 2.-Sí
TRATAMIENTO PROFILACTICO PARA PREVENIR HIPOCALCEMIA	1.-No 2.-Sí. Cual?:
CALCEMIA POSTOPERATORIA	
PARALISIS RECURRENCIAL	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
REINTERVENCIÓN URGENTE	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
CAUSA REINTERVENCIÓN URGENTE	1.-No 2.-Hematoma Sofocante 3.-Disnea – Parálisis Recurrential Bilateral 4.-Otra. ¿Cuál?:
DÍAS INGRESADO	
ESTADIAJE	
ESTADIO TNM	I II III IV
VALORACION POST-OPERATORIA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE	
¿REINTERVENCIÓN PARA COMPLETAR CIRUGÍA?	1.-No 2.-Sí. Técnica Realizada:
TRATAMIENTO CON YODO 131	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?:
SECUELAS DEFINITIVAS AL AÑO	
HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO	1.-No 2.-Sí. Tto que precisa: Indicar niveles de Calcio y PTH si se tienen:
PARALISIS RECURRENCIAL DEFINITIVA	1.-No 2.-Sí.
TRAQUEOTOMIA DEFINITIVA	1.-No 2.-Sí

Anexo 1. Protocolo de recogida de datos del proyecto "Estudio multicéntrico español sobre carcinoma papilar familiar de tiroides" (Continuación 7)

CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	
SEGUIMIENTO	
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)	
PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS LA CIRUGIA (CON O SIN I131)	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo
RECIDIVA	1.-No 2.-Sí.
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses) HASTA LA RECIDIVA	
MORTALIDAD	1.-No 2.-Sí, relacionada con la enfermedad 3.-Sí, por otros motivos ajenos:
SE HA DETECTADO ALGUNA ALTERACIÓN GENÉTICA EN LA FAMILIA	1.-No 2.-Sí. ¿Cuál?:
TRATAMIENTO RECIDIVA	
(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)	
RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA	
HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA	1.-No 2.-Sí
TRATAMIENTO	1.-No 2.-Sí
TRATAMIENTO CON CIRUGÍA	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
TRATAMIENTO CON I 131	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo



8

4.4. Protocolización de los datos.

Una vez recibida la información de cada paciente incluido en el estudio se llevó a cabo la protocolización de los datos de la siguiente manera:

- 1.- Los datos recibidos de las diferentes unidades fueron evaluados individualmente para confirmar la validez de cada caso.
- 2.- Posteriormente fueron protocolizados por el mismo investigador con el fin de disminuir la variabilidad en la confección y cumplimentación de las diferentes variables a estudio. Cualquier duda o contradicción encontrada se resolvió contactando con la persona de referencia de la unidad de cirugía endocrina correspondiente.

4.5. Grupos a estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos según si habían presentado o no recidiva del CPFT durante el seguimiento.

- a) **Grupo A.** Pacientes que no presentaron recidiva tumoral.
- b) **Grupo B.** Pacientes que presentaron recidiva tumoral.

Se definió la recidiva como la aparición de carcinoma papilar tiroideo (bioquímica y/o morfológica) a partir de los seis meses siguientes al tratamiento radical completo.

- 1.- **Recidiva bioquímica.** Se distinguen en este caso tres grupos de pacientes; los que fueron tratados con tiroidectomía total y ablación con Y131, los que fueron tratados con tiroidectomía total sin ablación con Y131, y aquellos que recibieron tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía¹⁰⁴.

- 1.1. **Pacientes tratados con tiroidectomía total y ablación con Y131.** Se considera sospechoso de recidiva un valor de tiroglobulina no estimulada superior a 0,2 ng/mL, y diagnóstico de recidiva un valor superior a 1 ng/mL. Se considera sospechoso de recidiva un valor de tiroglobulina estimulada superior a 1-2 ng/mL y diagnóstico de

recidiva un valor superior a 10 ng/mL (Adaptado a los parámetros del laboratorio de cada centro).

1.2. Pacientes tratados con tiroidectomía total sin ablación con Y131. No existe un valor concreto de Tg considerada como normal en estos pacientes, siendo de utilidad la monitorización de la misma para comprobar su estabilidad, descenso o ascenso en el seguimiento a largo plazo. Una elevación progresiva y mantenida de sus niveles a largo plazo, puede ser considerada como sospechosa de recidiva.

En estos dos subgrupos, un valor de anticuerpos antitiroglobulina elevado invalida los valores analíticos de tiroglobulina. No obstante, el aumento de cifras de anticuerpos en el seguimiento puede estar relacionado con la existencia de recidiva.

1.3. Pacientes tratados con tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía, sin ablación con Y131. En estos pacientes la medición de TG y anti-TG no tiene ningún valor por lo que la sospecha y diagnóstico de recidiva se ha de basar en la exploración física y las pruebas radiológicas.

2.- Recidiva morfológica. Se realizaron las pruebas radiológicas según protocolo de cada centro (ecografía, TC, Gammagrafía con I-131 o PET-TC), bien para diagnosticar la recidiva no sospechada por los medios anteriormente descritos, bien con el fin de apoyar o descartar el diagnóstico en casos de sospecha bioquímica.

La **recidiva local** se definió como la recidiva en el lecho quirúrgico o en el remanente tiroideo (en pacientes sin tiroidectomía total).

La **recidiva regional** se definió como la recidiva que tiene lugar en los ganglios linfáticos cervicales.

La **recidiva a distancia** se definió como la recidiva con presencia de metástasis a distancia.

4.6. Variables a estudio.

Se analizaron los factores asociados a recidiva clasificándolos en cinco grandes grupos; factores sociopersonales, factores clínicos, variantes histológicas, características anatomopatológicas y variables de estadificación.

4.6.1. Factores sociopersonales.

Incluye género, edad y número de casos diagnosticados en la familia.

4.6.1.1. Género. Variable dicotómica que se expresa como:

- a) **Mujer**
- b) **Varón**

4.6.1.2. Edad. Se expresa en años. Para estudiar el comportamiento del CPFT en función de la edad se analizó la serie de tres maneras diferentes:

- a) **Edad como variable continua.** Toma valores continuos con números enteros.
- b) **Punto de corte en 45 años.** Se analizó la serie dividiéndola en mayores y menores de 45 años según la clasificación TNM 7ª edición¹²².
- c) **Punto de corte en 55 años.** Se analizó la serie dividiéndola en mayores y menores de 55 años según la clasificación TNM 8ª edición¹²³.

4.6.1.3. Número de casos diagnosticados en la familia. Se define como el número de casos diagnosticados de cáncer papilar en la familia del paciente a estudio en parientes de primer y segundo grado. Para el análisis de los datos se estudió de tres formas:

- a) **Número de casos como variable continua.** Toma valores continuos con números enteros.
- b) **Subgrupos con familias de 2 casos vs más de dos casos.** Se dividió la serie en dos grupos según tuvieran dos o más de dos casos diagnosticados en la familia.

- c) **Subgrupos de familias de dos casos, tres casos o más de tres casos.** Se dividió la serie en tres grupos según tuvieran dos casos, tres casos o más de tres casos diagnosticados en la familia.

4.6.2. Factores clínicos.

En relación con los hallazgos exploratorios, la sintomatología y las alteraciones analíticas que presentaba el paciente derivadas de la patología tiroidea en el momento del diagnóstico. Estudia el desarrollo de tumoración cervical, la presencia de cualquier síntoma (tomados en conjunto) así como el desarrollo de cada síntoma de forma individual (disfonía, disfagia, disnea y disfunción tiroidea), y las posibles alteraciones analíticas en relación con la funcionalidad tiroidea.

4.6.2.1. Tumoración cervical. Definida como aparición de tumoración o masa cervical.

Se expresa como:

- a) **Ausencia de tumoración cervical.**
- b) **Presencia de tumoración cervical.**

4.6.2.2. Presencia de sintomatología. Se define como desarrollo de cualquier síntoma asociado a la patología tiroidea. Se analizaron disfonía, disfagia y disnea. Se expresa como:

- a) **Asintomático.** Pacientes que no presentaron ningún síntoma.
- b) **Sintomático.** Pacientes que desarrollaron cualquier síntoma de los descritos previamente.

4.6.2.3. Disfonía. Se define como cualquier alteración o cambio de la voz, bien sea percibida por el paciente como por las personas de su entorno, asociada a la patología tiroidea. Se expresa como:

- a) **Ausencia de disfonía.**
- b) **Presencia de disfonía.**

4.6.2.4. Disfagia. Definida como la dificultad para tragar alimentos sólidos o líquidos, o la aparición de episodios de atragantamiento con el alimento, asociada a la patología tiroidea. Se expresa como:

- a) **Ausencia de disfagia.**
- b) **Presencia de disfagia.**

4.6.2.5. Disnea. Se define como dificultad objetiva o subjetiva para respirar con normalidad, asociada a la patología tiroidea. Se expresa de la siguiente manera:

- a) **Ausencia de disnea**
- b) **Presencia de disnea**

4.6.2.6. Funcionalidad Tiroidea. La función tiroidea se establece en relación a los niveles plasmáticos de hormona estimulante del tiroides (TSH), que se mide en UI/ml, y cuyos límites de la normalidad pueden diferir entre los distintos laboratorios. Se expresa como:

- a) **Eutiroideo.** Situación de función normal del tiroides que viene definida por un nivel de TSH plasmática dentro del rango determinado por cada laboratorio.
- b) **Hipotiroideo.** Situación de hipofunción tiroidea, definida por un nivel de TSH plasmática superior al límite superior determinado por el laboratorio.
- c) **Hipertiroideo.** Situación de exceso de función tiroidea, definida por un nivel de TSH plasmática inferior al límite inferior determinado por cada laboratorio.

4.6.3. Variante histológica de cáncer papilar.

Se analizan las siguientes variantes histológicas del cáncer papilar de tiroides^{7,86}.

4.6.3.1. Variante papilar clásica. Se entiende como tal el cáncer de tiroides de estirpe epitelial con diferenciación celular folicular, con presencia de papilas. Presentan ciertas características especiales con núcleos con cromatina dispersa y pseudoinclusiones citoplasmáticas intranucleares, siendo los cuerpos de psamoma patognomónicos del mismo. Se expresa como:

a) Variante no papilar clásica.

b) Variante papilar clásica.

4.6.3.2. Variante folicular. Se entiende como tal el cáncer papilar de tiroides que presenta núcleos característicos de carcinoma papilar, pero con una arquitectura casi completamente folicular. Aparecen núcleos ovales en vez de redondos, núcleos amontonados, núcleos de cromatina clara o pálida, cuerpos de psamoma y microfolículos. Se expresa como:

a) Variante no folicular.

b) Variante folicular.

4.6.3.3. Variante de células claras. Se entiende como tal el cáncer papilar de tiroides caracterizado por la presencia de un citoplasma claro, debido a la acumulación de mitocondrias, glucógeno y mucina. Se expresa como:

a) Variante no células claras.

b) Variante células claras.

4.6.3.4. Variante de células altas. Se entiende como tal el cáncer papilar de tiroides caracterizado porque más del 50% de las células tumorales son 2-3 veces más altas que anchas, con un citoplasma altamente eosinofílico. Se expresa de la siguiente manera:

a) Variante no células altas.

b) Variante células altas.

4.6.3.5. Variante de células columnares. Se entiende como tal el cáncer papilar de tiroides caracterizado por estar compuesto por células columnares pseudoestratificadas, con núcleos celulares hipercromáticos, donde la estratificación nuclear es un hallazgo característico, y citoplasma escaso y claro, pudiendo presentar vacuolas supranucleares y subnucleares. Se expresa como:

a) Variante no células columnares.

b) Variante células columnares.

4.6.3.6. Variante esclerosis difusa. Se entiende como tal el cáncer papilar de tiroides compuesto por una extensa metaplasia escamosa, abundantes cuerpos de psamoma, fibrosis estromal y una prominente infiltración linfocítica. Se expresa así:

a) Variante no esclerosis difusa.

b) Variante esclerosis difusa

4.6.3.7. Variante sólida. Se entiende como tal la variante de carcinoma papilar de tiroides que presenta un crecimiento sólido de más del 50% de la masa tumoral. Se compone de sábanas de células tumorales con abundante citoplasma. Se expresa como:

a) Variante no sólida.

b) Variante sólida.

4.6.3.8. Variante mixta. Se entiende como tal el carcinoma papilar de tiroides que presenta mezcla de elementos celulares de variante papilar y de variante folicular. Aunque actualmente está en desuso, algunos de los pacientes más antiguos de la serie habían sido diagnosticados con esta variante. Se expresa de la siguiente forma:

a) Variante no mixta.

b) Variante mixta.

4.6.4. Características anatomopatológicas.

Se analizan las siguientes características anatomopatológicas del tumor.

4.6.4.1. Multifocalidad. Definida como la existencia de varios focos tumorales (ya sean de iguales características histológicas o distintas) en el parénquima tiroideo. Se estudia de dos maneras:

a) Estudiada como variable continua. Toma valores continuos y se expresa en números enteros.

b) Estudiada como variable dicotómica. Se expresa como:

b.1) Tumor unifocal.

b.2) Tumor multifocal.

4.6.4.2. Afectación bilateral. Se define como la existencia de al menos un foco tumoral en cada lóbulo tiroideo. Se expresa como:

- a) Tumor unilateral.
- b) Tumor bilateral.

4.6.4.3. Invasión vascular. Presencia de células tumorales en el interior de vasos sanguíneos en el tejido tiroideo. Se expresa de la siguiente manera:

- a) Ausencia invasión vascular.
- b) Presencia invasión vascular.

4.6.4.4. Invasión linfática. Presencia de células tumorales en el interior de vasos linfáticos dentro del tejido tiroideo. Se expresa como:

- a) Ausencia invasión linfática.
- b) Presencia invasión linfática.

4.6.4.5. Tiroiditis asociada. Presencia de inflamación aguda o crónica en el parénquima tiroideo. Se expresa de la siguiente forma:

- a) Ausencia tiroiditis.
- b) Presencia tiroiditis.

4.6.4.6. Tamaño tumoral. Se refiere a la medida del eje mayor del foco tumoral dominante. Se analizó como variable continua y toma valores enteros. Se mide en milímetros.

4.6.5. Variables de estadificación.

Se analizó la serie en función de dos clasificaciones de riesgo; Tumor/Nodes/Metastases (TNM) de la AJCC (American Joint Comitee on Cancer), y la clasificación de riesgo de la American Thyroid Association (ATA). Para el TNM se utilizaron dos versiones distintas, ya que durante el seguimiento de la serie se publicó la octava versión. Por tanto, se analizó la serie según la versión 7ª y la 8ª. Además se utilizó la versión de la ATA publicada en 2015.

4.6.5.1. TNM de la AJCC.

4.6.5.1.1. TNM 7ª edición.

Se analizó la serie en función de la clasificación TNM 7ª edición de la AJCC¹²².

a) Categoría “T” del TNM. Se define, bien como el tamaño del eje mayor del nódulo tumoral medido en milímetros (mm), bien según infiltración de tejidos adyacentes a la glándula tiroides. Se aplicó la clasificación de TNM 7ª edición, que otorga una serie de valores alfanuméricos asociados a la letra T, de la siguiente manera:

T0. Sin evidencia de tumor primario.

T1. Tumor menor de 2 cm y confinado en la glándula.

T1a: Tumor menor de 1cm (Microcarcinoma).

T1b: Tumor entre 1 y 2 cm y confinado en la glándula.

T2. Tumor 2-4 cm y confinado en la glándula.

T3. Tumor mayor de 4 cm confinado en la glándula o cualquier tamaño con mínima invasión extratiroidea.

T4. Tumor que se extiende más allá de la glándula tiroidea.

T4a. Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea. Invade tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.

T4b. Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

b) Categoría “N” del TNM. Se define como la afectación ganglionar tanto peritiroidea como a distancia. Se aplicó la clasificación de TNM 7ª edición para determinar la afectación ganglionar, que asocia valores alfanuméricos asociados a la letra N, de la siguiente manera:

N0. Ausencia de adenopatías metastásicas.

N1. Presencia de afectación adenopática a distancia:

N1a. Adenopatías metastásicas homolaterales.

N1b. Adenopatías metastásicas contralaterales o mediastínicas.

c) Categoría “M” del TNM. Se define como la afectación de otros órganos a distancia. Se aplicó la clasificación de TNM 7ª edición para determinar la afectación metastásica a distancia que asocia valores alfanuméricos asociados a la letra M, de la siguiente manera:

M0. Ausencia de metástasis a distancia.

M1. Presencia de metástasis a distancia.

d) Estadificación TNM. En función de los valores que toman las anteriores categorías se establece una clasificación de los pacientes según su riesgo de mortalidad por el tumor. Esta estadificación toma diferentes valores en función de la edad del paciente; según la clasificación TNM 7ª edición, son:

Menores de 45 años:

Estadio I: Cualquier T y N, M0

Estadio II: Cualquier T y N, M1

Mayores de 45 años:

Estadio I: T1 N0 M0

Estadio II: T2 N0 M0

Estadio III: T3 ó N1a M0

Estadio IV: T4 ó N1b ó M1

4.6.5.1.2. TNM 8ª edición.

Se analizó la serie en función de la clasificación TNM 8ª edición de la AJCC¹²³.

a) Categoría “T” del TNM. Se define, bien como el tamaño del eje mayor del nódulo tumoral medido en milímetros (mm), bien según infiltración de tejidos adyacentes a la glándula tiroides. Se aplicó la clasificación de TNM 8ª edición que da una serie de valores alfanuméricos asociados a la letra T, de la siguiente manera:

T0. Sin evidencia de tumor primario.

T1. Tumor menor de 2 cm y confinado en la glándula.

T1a: Tumor menor de 1cm (Microcarcinoma).

T1b: Tumor entre 1 y 2 cm y confinado en la glándula.

T2. Tumor 2-4 cm y confinado en la glándula.

T3. Tumor mayor de 4 cm confinado en la glándula o cualquier tamaño con amplia invasión extratiroidea (invasión de la musculatura pretiroidea).

T3a: Tumor mayor de 4 cm limitado al tiroides.

T3b: Amplia invasión extratiroidea de un tumor de cualquier tamaño.

T4. Tumor que se extiende más allá de la glándula tiroidea.

T4a. Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea. Invade tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.

T4b. Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

b) Categoría “N” del TNM. Se define como la afectación ganglionar a distancia o extratiroidea. Se aplicó la clasificación de TNM 8ª edición para determinar la afectación ganglionar, que asocia valores alfanuméricos asociados a la letra N, de la siguiente manera:

N0. Ausencia de adenopatías metastásicas.

N1. Presencia de afectación adenopática a distancia:

N1a. Adenopatías metastásicas en territorio central (VI ó VII) uni o bilateral.

N1b. Adenopatías metastásicas laterocervicales uni o bilaterales o retrofaríngeas.

c) Categoría “M” del TNM. Se define como la afectación de otros órganos a distancia. Se aplicó la clasificación de TNM 8ª edición para determinar la

afectación metastásica a distancia que asocia valores alfanuméricos asociados a la letra M, de la siguiente manera:

M0. Ausencia de metástasis a distancia.

M1. Presencia de metástasis a distancia.

d) Estadificación TNM. En función de los valores que toman las anteriores categorías se establece una clasificación de los pacientes según su riesgo de mortalidad por el tumor. Esta estadificación toma diferentes valores en función de la edad del paciente; según la clasificación TNM 8ª edición, son:

Menores de 55 años:

Estadio I: Cualquier T y N, M0

Estadio II: Cualquier T y N, M1

Mayores de 55 años:

Estadio I: T1-2 N0 M0

Estadio II: T3 ó N1 M0

Estadio III: T4a ó N1a M0

Estadio IV: T4b ó M1

4.6.5.2. Clasificación de riesgo de recidiva de la American Thyroid Association 2015.

Se analizó el riesgo de recidiva de la serie en función de la clasificación de la ATA en su versión de 2015¹⁰⁴.

a) Riesgo bajo (si cumple todos los siguientes):

- Ausencia de metástasis locales y a distancia
- Resección completa (R0 macroscópica)
- Ausencia de invasión locoregional
- Ausencia de variante histológica agresiva
- Si se aplica Y131, no hay captación fuera del lecho tiroideo
- Ausencia de invasión vascular
- No afectación ganglionar o menos de 5 micrometástasis ganglionares (menores de 2mm)
- Variante folicular si es intratiroideo y encapsulado

- Variante folicular con invasión capsular sin invasión vascular o mínima invasión vascular (menos de 4 focos)
- Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal, incluyendo mutación BRAF

b) Riesgo intermedio (si **cumple alguno** de los siguientes):

- Invasión microscópica de los tejidos peritiroideos
- Captación de radioyodo a nivel cervical
- Variante histológica agresiva
- Papilar con invasión vascular
- Afectación ganglionar o más de 5 metástasis ganglionares con menos de 3 cm sumando todos los ganglios afectados
- Papilar intratiroideo entre 1 y 4 cm con BRAF mutado
- Tumor papilar multifocal con invasión extratiroidea y BRAF mutado

c) Riesgo alto (si **cumple alguno** de los siguientes):

- Invasión macroscópica de los tejidos peritiroideos
- Resección tumoral incompleta
- Metástasis a distancia
- Tiroglobulina sérica postoperatoria sugerente de metástasis a distancia

4.7. Análisis Estadístico.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® v21.0 para Windows® (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU).

El análisis bivalente se realizó mediante el cálculo de regresión de Cox, expresando los resultados como Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de $p < 0,05$.

El análisis multivariante se realizó mediante una regresión logística binaria para evaluar las asociaciones independientes de todos los factores que fueron estadísticamente

significativos en el análisis bivariante. Los resultados se expresan como OR con un intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de $p < 0,05$.

El método de Kaplan Meier se utilizó para analizar supervivencia global e intervalo libre de enfermedad (ILE), y el test Log Rank para comparar la supervivencia entre grupos.

Todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos para un nivel de $p(\alpha) < 0,05$.

Dicho análisis estadístico se realizó por la Dra. Guadalupe Ruíz Merino, estadística de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la región de Murcia (FFIS).

5. RESULTADOS

5.1. Centros participantes.

De las treinta unidades de cirugía endocrina que solicitaron su participación en el proyecto, seis no detectaron ningún caso que cumpliera los criterios del estudio. Por tanto, un total de veinticuatro unidades participaron finalmente en el proyecto (Tabla 19).

Tabla 19. Unidades de Cirugía Endocrina participantes en el proyecto de estudio de recidiva del cáncer papilar familiar en España

Hospital*	Ciudad	C. Autónoma
Complejo Hospitalario de Pamplona	Pamplona	Navarra
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Albacete	Castilla La Mancha
Hospital Clínico Universitario de Santiago	Santiago de Compostela	Galicia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia	Murcia
Hospital Comarcal Santa Ana	Motril	Andalucía
Hospital General Universitario de Alicante	Alicante	Comunidad Valenciana
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid	Madrid
Hospital General Universitario Obispo Polanco	Teruel	Aragón
Hospital General Universitario Santa Lucía	Cartagena	Murcia
Hospital Povisa	Vigo	Galicia
Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid	Madrid
Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida	Cataluña
Hospital Universitario de Basurto	Bilbao	País Vasco
Hospital Universitari de Bellvitge	L'Hospitalet de Llobregat	Cataluña
Hospital Universitario de Burgos	Burgos	Castilla y León
Hospital Universitario de Cruces	Bilbao	País Vasco
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	Madrid	Madrid
Hospital Universitario de Guadalajara	Guadalajara	Castilla La Mancha
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander	Cantabria
Hospital Universitario de la Princesa	Madrid	Madrid
Hospital Universitario Rey Juan Carlos	Móstoles	Madrid
Hospital Universitario Severo Ochoa	Leganés	Madrid
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Granada	Andalucía
Hospital Virgen de la Salud	Toledo	Castilla La Mancha

*Las unidades aparecen ordenadas por orden alfabético según el nombre del hospital al que representan

5.2. Casuística.

Se aportó información válida de 256 pacientes, correspondientes a 91 familias, tratados de CPFT, que cumplían los criterios de inclusión y presentaban criterios de curación a los seis meses de la cirugía. De ellos se excluyeron cuatro por seguimiento mínimo incompleto resultando un total de 252 casos a estudio.

El **tratamiento realizado** a los 252 pacientes fue el siguiente (Figura 3):

1.- Tratamiento quirúrgico.

- a) Extensión de la **Cirugía tiroidea**. 234 pacientes (un 93% de la serie) recibieron una tiroidectomía total y el resto recibió una hemitiroidectomía (18 casos, 7% del total).
- b) **Linfadenectomía** asociada. Un 41% (n=96) de los pacientes a los que se realizó una tiroidectomía total, recibieron también algún tipo de linfadenectomía. De ellos, todos recibieron una linfadenectomía central (28% vaciamiento central derecho, 26% vaciamiento central izquierdo, y 46% vaciamiento central bilateral) y el 28% (n=27) recibió, además, linfadenectomía lateral modificada (40% vaciamiento lateral derecho, 30% vaciamiento lateral izquierdo, 30% vaciamiento lateral bilateral). En ninguno de los pacientes que recibió hemitiroidectomía se asoció linfadenectomía.

- 2.- **Tratamiento ablativo con Y131**. Ninguno de los casos tratados con hemitiroidectomía recibió terapia adyuvante con Y131. De los pacientes tratados con tiroidectomía total, un 97,2% (n=230) fue tratado con Y131 tras la cirugía. El 2,8% (n=4) restante resultaron microcarcinomas y no fueron tratados con Y131.

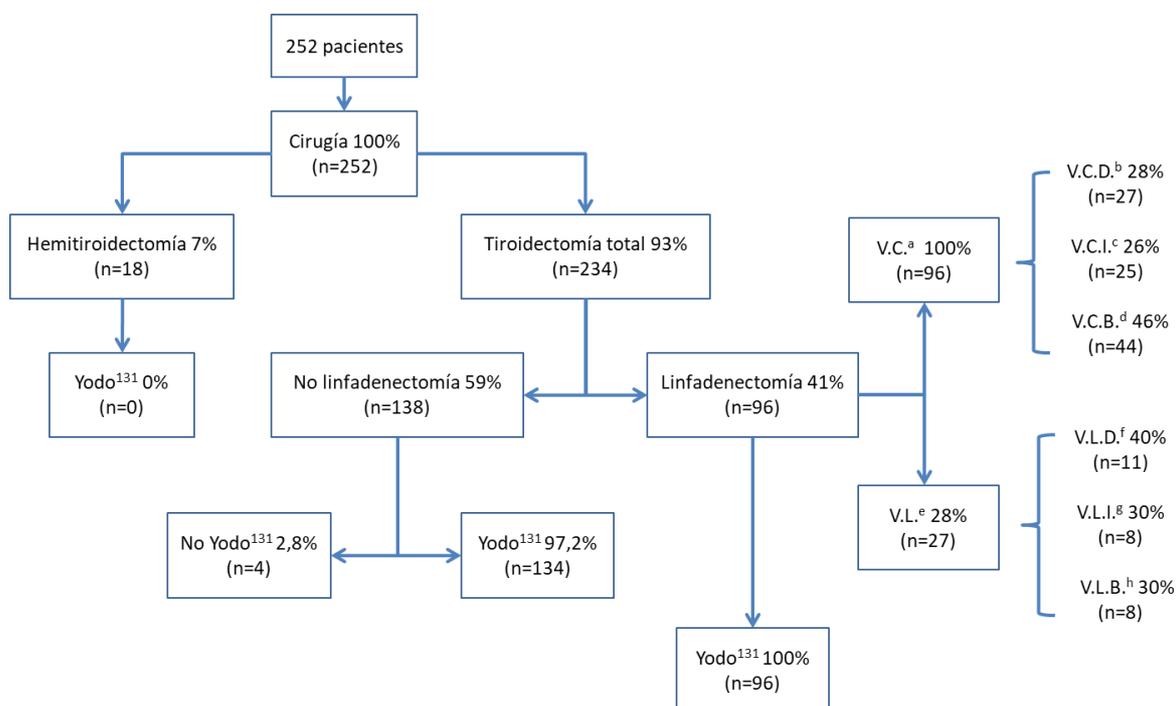


Figura 3. Tratamiento aplicado a los pacientes de la serie

^a V.C.: Vaciamiento central; ^b V.C.D: Vaciamiento central derecho; ^c V.C.I: Vaciamiento central izquierdo; ^d V.C.B: Vaciamiento central bilateral; ^e V.L.: Vaciamiento lateral modificado; ^f V.L.D: Vaciamiento lateral derecho; ^g V.L.I.: Vaciamiento lateral izquierdo; ^h V.L.B.: Vaciamiento lateral bilateral.

5.3. Tasa de recidiva.

De los 252 pacientes incluidos en el estudio, 68 presentaron recidiva de la enfermedad a lo largo de su evolución, lo que supone un 26,9% del total.

El tiempo medio de seguimiento de la serie fue de $98 \pm 68,954$ meses.

El tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad global fue de $183,46 \pm 7,87$ meses (IC 95% 168 - 199) (Figura 4). El intervalo libre de enfermedad global a 5 años fue de 69,3% y a 10 años de 66,3% (Tasa de recidiva a 5 años de 30,7%, a 10 años de 33,7%).

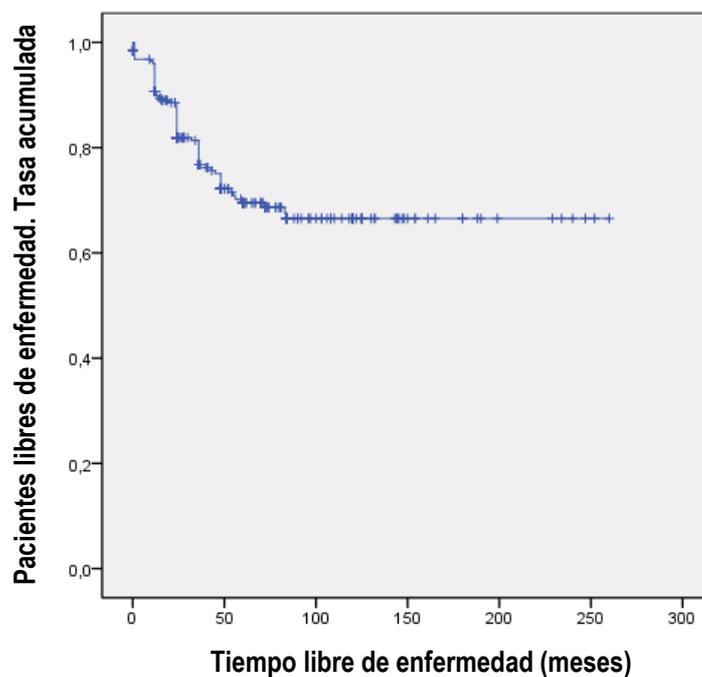


Figura 4. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar

5.4. Factores asociados a recidiva por cáncer papilar familiar.

5.4.1. Factores sociopersonales.

5.4.1.1. Género.

No se objetivó asociación ($p=0,856$) entre el género y la aparición de recidiva en CPFT (Tabla 20).

Tabla 20. Relación entre el género y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Mujer (n=196; 54 recidivas)				1		
Varón (n=56; 14 recidivas)	-0,054	0,300	0,033	0,947	0,526 - 1,705	0,856

El intervalo libre de enfermedad fue similar entre varones y mujeres, como se ve en la tabla 21. Así, el intervalo libre de enfermedad global en las mujeres fue de 173,17 meses, mientras que en los varones fue de 190,81 meses (Figura 5).

Tabla 21. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del género

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Mujer (n=196; 54 recidivas)	69,3%	65,5%	173,17 ± 8,47	0,854
Varón (n=56; 14 recidivas)	70,7%	70,7%	190,81 ± 15,78	

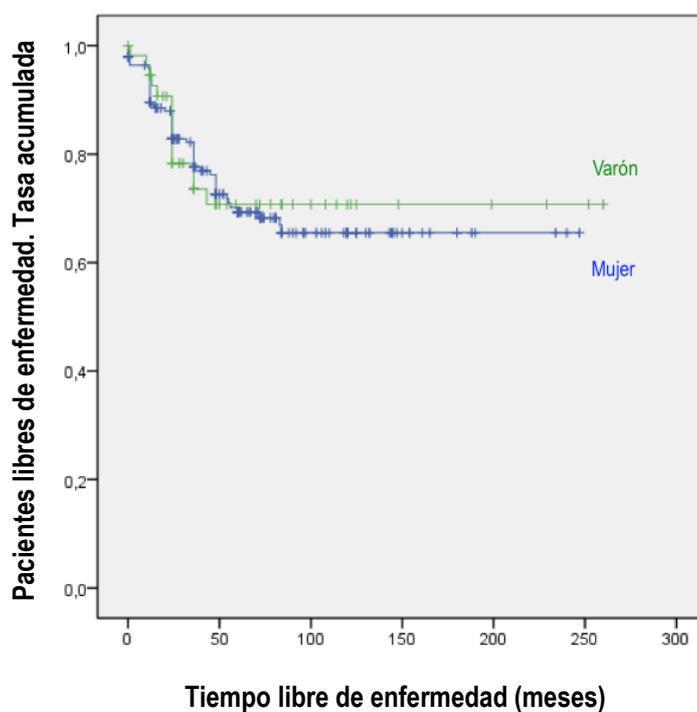


Figura 5. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del género

5.4.1.2. Edad.**a) Edad como valor continuo.**

La edad media de la serie fue de $43,13 \pm 12,07$ años. No se evidenció asociación entre la edad y el desarrollo de recidiva (Tabla 22).

Tabla 22. Relación entre la edad tomada como variable continua y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Edad valor continuo	0,004	0,010	0,127	1,004	0,984- 1,024	0,722

b) Edad con punto de corte en 45 años.

El 55% (n=139) de los pacientes eran menores de 45 años. Las tasas de recidiva fueron del 23,7% en los menores de 45 años y del 31% en los mayores de 45 años, siendo dicha diferencia no significativa (23,7% vs 31%, $p=0,278$) (Tabla 23).

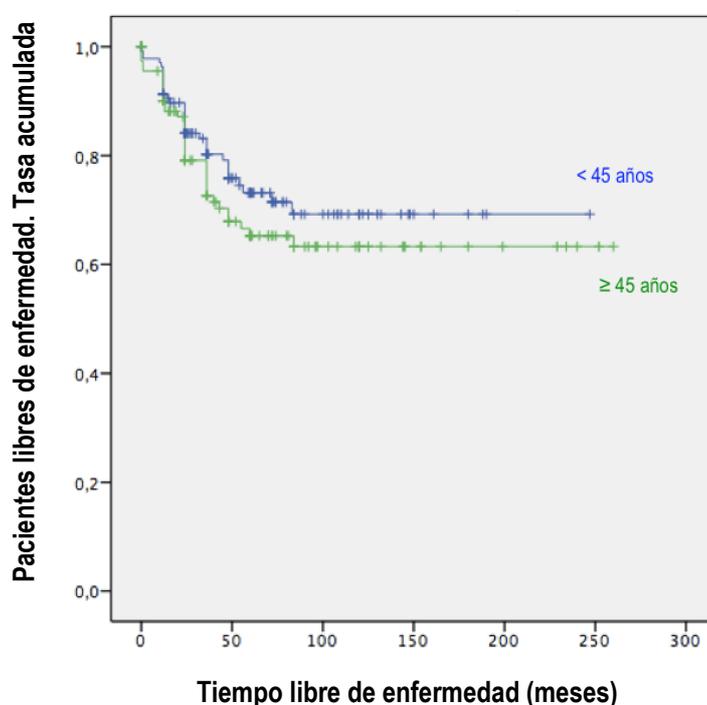
Tabla 23. Relación entre la edad con punto de corte en 45 años y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
< 45 años (n=139; 33 recidivas)				1		
\geq 45 años (n=113; 35 recidivas)	0,263	0,243	1,177	1,301	0,809 - 2,094	0,278

El intervalo libre de enfermedad a los cinco y diez años fue similar en ambos grupos ($p=0,268$), con 181,34 meses en menores de 45 años, frente a 175,22 meses en los mayores (Tabla 24, Figura 6).

Tabla 24. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la edad con punto de corte en 45 años

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
< 45 años (n=139; 33 recidivas)	73,2%	69,2%	181,34 ± 10,02	0,268
≥ 45 años (n=113; 35 recidivas)	65,3%	63,3%	175,22 ± 11,68	

**Figura 6.** Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la edad según punto de corte en 45 años**c) Edad con punto de corte en 55 años.**

El 81% (n=206) de los pacientes eran menores de 55 años, mientras que el 19% (n=46) eran mayores, no existiendo diferencias en la tasa de recidiva entre ambos grupos (p=0,950) (Tabla 25).

Tabla 25. Relación entre la edad con punto de corte en 55 años y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
< 55 años (n=206; 56 recidivas)				1		
\geq 55 años (n=46; 12 recidivas)	-0,020	0,318	0,004	0,980	0,525 - 1,829	0,950

La supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos resultó similar con 181,35 meses en los menores de 55 años, frente a 175,69 meses en los mayores ($p=0,949$) como se aprecia en la tabla 26 y en la figura 7.

Tabla 26. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la edad con punto de corte los 55 años

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
< 55 años (n=206; 56 recidivas)	68,9%	65,2%	181,35 \pm 8,9	0,949
\geq 55 años (n=46; 12 recidivas)	71,1%	71,1%	175,69 \pm 15,79	

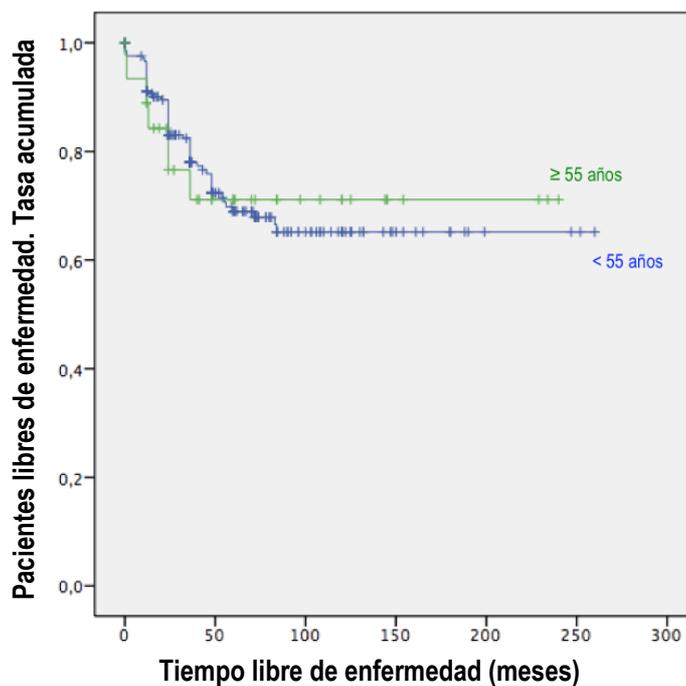


Figura 7. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la edad según punto de corte en 55 años

5.4.1.3. Número de casos en la familia.

a) Número de casos como variable continua.

Al analizar la serie tomando el número de casos como un valor continuo no se evidenció mayor riesgo de recidiva ($p=0,098$) con el aumento del número de casos (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre el número de casos en la familia, tomado como variable continua, y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Número de casos en la familia	-0,080	0,048	2,742	1,084	0,985 - 1,191	0,098

b) Número de casos en la familia, comparando 2 versus más de 2 casos.

El 44,8% de los pacientes pertenecían a familias con dos casos diagnosticados, frente al 55,2% cuyas familias presentaban tres o más casos. La diferencia de recidiva entre ambos grupos resultó no significativa ($p=0,056$), aunque próxima a la significación (Tabla 28).

Tabla 28. Relación entre el número de casos en la familia (comparando las de dos casos frente a las de más de dos casos) y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Familias 2 casos (n=113; 24 recidivas)				1		
Familias más de 2 casos (n=139; 44 recidivas)	0,485	0,254	3,654	1,625	0,988 - 2,672	0,056

Se objetivaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad; así el ILE a cinco y diez años de los pacientes pertenecientes a familias con dos casos fue de 75,2% y de 72,9%, frente a 64,5% y 61,2% de las familias de tres o más casos ($p=0,049$), respectivamente (Tabla 29, Figura 8).

Tabla 29. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del número de casos en la familia, comparando las de dos casos frente a las de más de dos casos

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Familias 2 casos (n=113; 24 recidivas)	75,2%	72,9%	179,64 \pm 9,82	0,049
Familias más de 2 casos (n=139; 44 recidivas)	64,5%	61,2%	170,63 \pm 10,94	

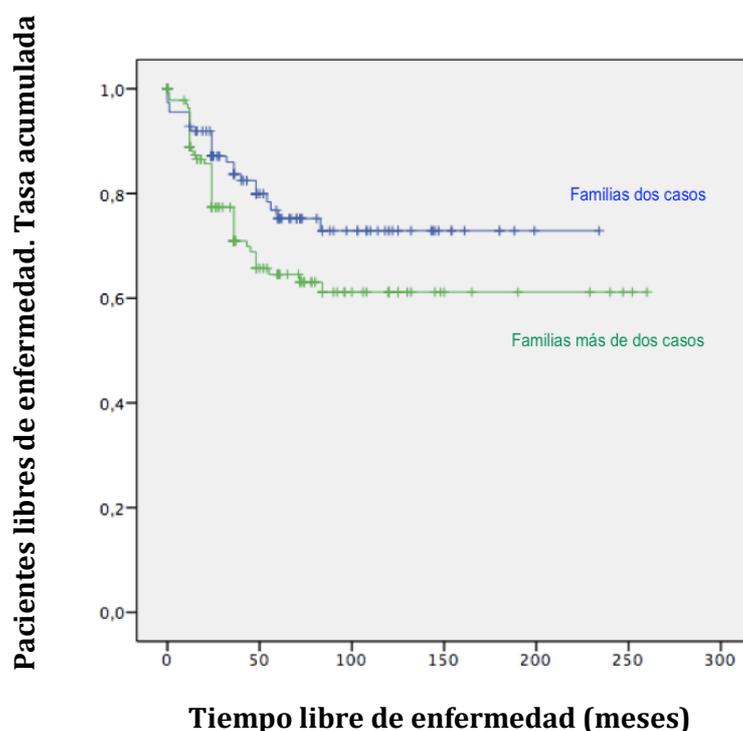


Figura 8. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del número de casos en la familia, 2 casos versus más de dos

c) Número de casos en la familia, comparando 2 casos versus 3 versus más de 3.

El 44,8% de los pacientes (n=113) pertenecían a familias de dos casos, el 23,5% (n=59) a familias con tres casos, y el 31,7% (n=80) pertenecían a familias de más de tres casos.

No se identificaron diferencias en el desarrollo de recidiva al comparar entre los tres grupos (Tabla 30).

Tabla 30. Relación entre el número de casos en la familia (comparando las de dos casos frente a las de tres frente a las de más de tres) y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Familias con 2 casos (n=113; 24 recidivas)				1		
Familias con 3 casos (n=59; 18 recidivas)	0,465	0,283	2,695	1,592	0,914 - 2,770	0,101
Familias con más de 3 casos (n=80; 26 recidivas)	0,051	0,307	0,027	1,052	0,577 - 1,920	0,869

La supervivencia libre de enfermedad resultó similar entre los grupos ($p=0,142$), con un ILE global de 179,64 meses en familias de dos casos, 168,63 meses en familias de tres casos, y 166,7 meses en familias de más de tres casos (Tabla 31, Figura 9).

Tabla 31. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del número de casos en la familia, comparando las de dos casos frente a las de tres y frente a las de más de tres

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Familias 2 casos (n=113; 24 recidivas)	75,2%	72,9%	179,64 ± 9,82	0,142
Familias 3 casos (n=59; 18 recidivas)	65%	60,4%	168,63 ± 17,65	
Familias más de 3 casos (n=80; 26 recidivas)	64,3%	61,5%	166,7 ± 13,52	

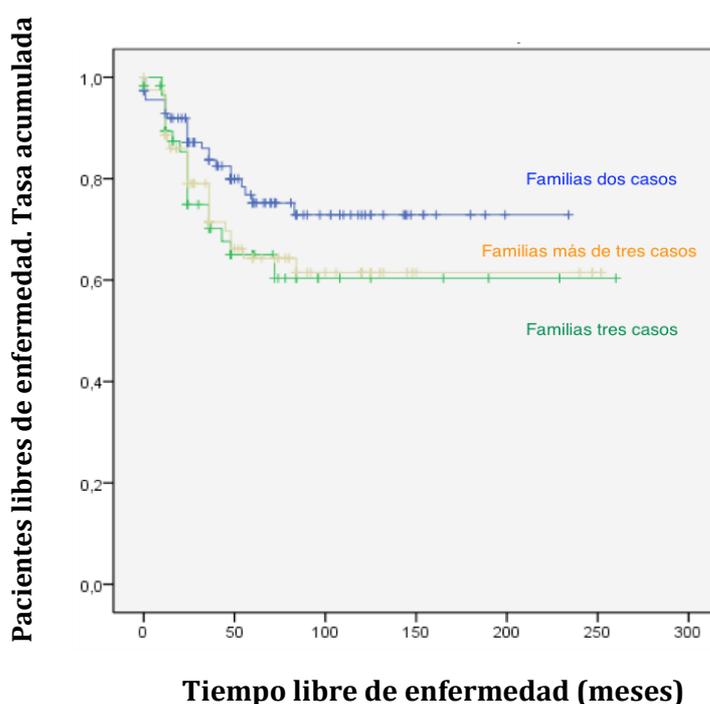


Figura 9. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del número de casos en la familia, dos versus tres versus más de tres

5.4.2. Factores Clínicos.

5.4.2.1. Tumoración cervical.

No se evidenciaron diferencias ($p=0,281$) en cuanto al riesgo de desarrollar recidiva en relación a la presencia o no de tumoración cervical al diagnóstico (Tabla 32).

Tabla 32. Relación entre la tumoración cervical y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia tumoración (n=68; 13 recidivas)				1		
Presencia tumoración (n=184; 55 recidivas)	0,333	0,308	1,164	1,395	0,762 - 2,553	0,281

Ambos grupos presentaron una supervivencia libre de enfermedad similar ($p=0,270$) (Tabla 33, Figura 10).

Tabla 33. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la tumoración cervical

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia tumoración (n=68; 13 recidivas)	81,5%	71,9%	129,26 \pm 8,99	0,270
Presencia tumoración (n=184; 55 recidivas)	66%	64,7%	179 \pm 9	

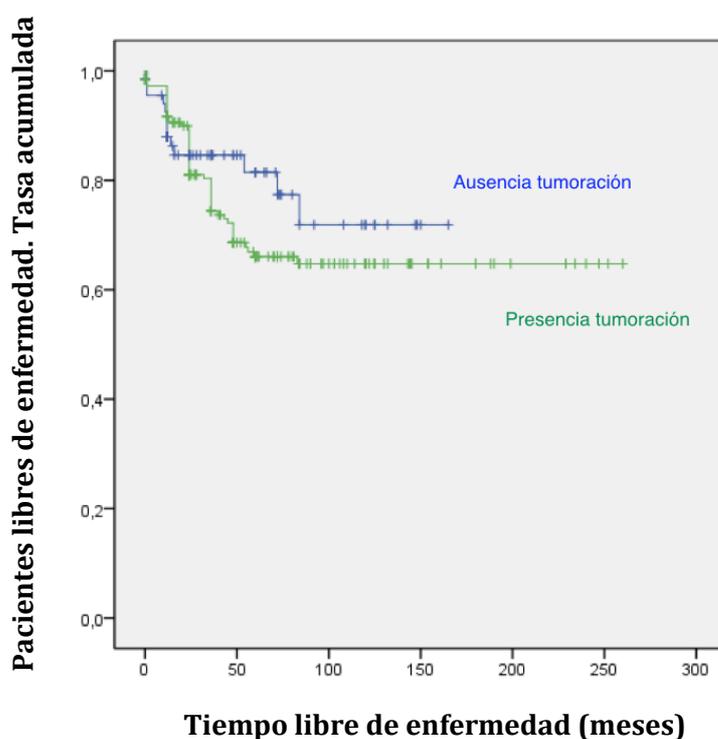


Figura 10. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de tumoración cervical

5.4.2.2. Presencia de sintomatología.

El 21% (n=52) de los pacientes presentaron sintomatología en relación con la patología tiroidea. Se asoció la presencia de sintomatología con el desarrollo de recidiva tumoral (OR 2,074, p=0,004) (Tabla 34).

Tabla 34. Relación entre la presencia de sintomatología y el desarrollo de recidiva en el carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia sintomatología (n=200; 44 recidivas)				1		
Presencia sintomatología (n=52; 24 recidivas)	0,730	0,254	8,269	2,074	1,261 - 3,413	0,004

Los pacientes con sintomatología en el momento del diagnóstico presentaron peor supervivencia libre de enfermedad que los asintomáticos ($p=0,003$), tanto global como a 5 y 10 años (Tabla 35, Figura 11).

Tabla 35. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de sintomatología

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia sintomatología (n=200; 44 recidivas)	74,1%	74,1%	199,04 ± 8,04	0,003
Presencia sintomatología (n=52; 24 recidivas)	54%	42,3%	129,96 ± 17,35	

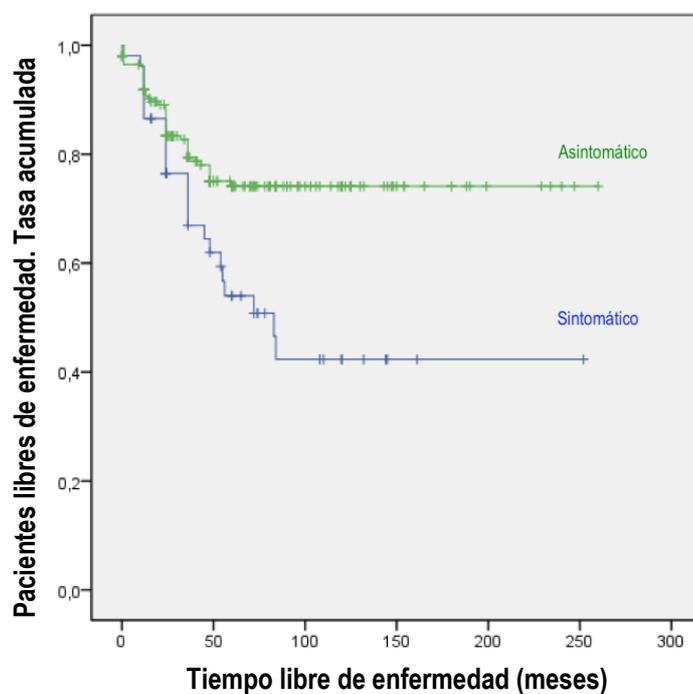


Figura 11. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la sintomatología

5.4.2.3. Disfonía.

No se objetivó asociación ($p=0,513$) entre la presencia de disfonía en el momento del diagnóstico y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar (Tabla 36).

Tabla 36. Relación entre la disfonía y el desarrollo de recidiva en carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia disfonía (n=249; 68 recidivas)				1		
Presencia disfonía (n=3; 0 recidivas)	-3,022	4,616	0,429	0,049	0,0001 - 413,8	0,513

El intervalo libre de enfermedad global y a cinco y diez años, resultó similar ($p=0,334$) entre los pacientes con disfonía y los que no presentaron este síntoma (Tabla 37, Figura 12).

Tabla 37. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la disfonía

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia disfonía (n=249; 68 recidivas)	69,1%	66,1%	182,53 \pm 7,94	0,334
Presencia disfonía (n=3; 0 recidivas)	100%	100%	170,63 \pm 10,94	

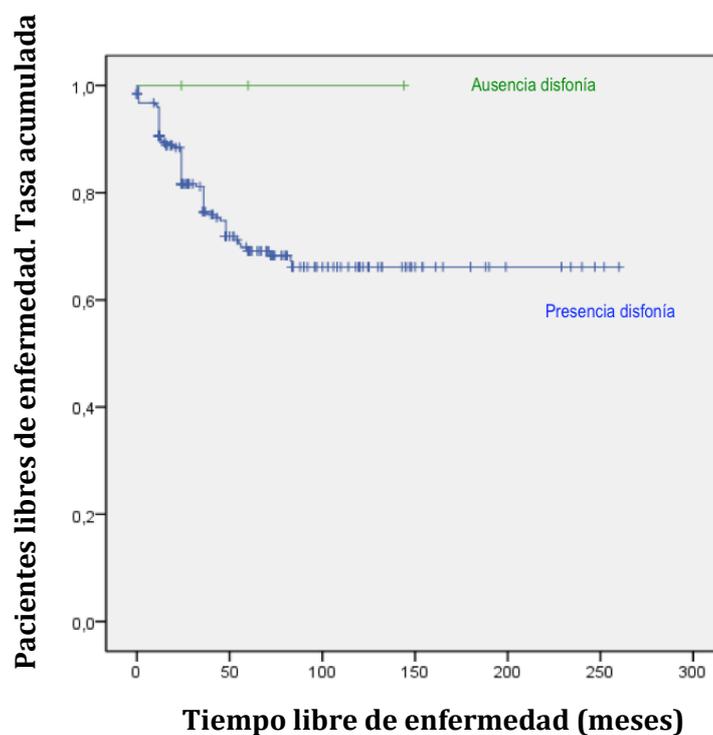


Figura 12. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la disfonía

5.4.2.4. Disfagia.

Los pacientes que presentaban disfagia en el momento del diagnóstico, tuvieron una probabilidad 4,120 veces mayor (OR 4,120, $p < 0,0001$) de presentar recidiva que los que no la presentaron (Tabla 38).

Tabla 38. Relación entre la presencia de disfagia y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia disfagia (n=241; 59 recidivas)				1		
Presencia disfagia (n=11; 9 recidivas)	1,416	0,362	15,283	4,120	2,026 - 8,380	<0,0001

La presencia de disfagia al diagnóstico se asoció con un menor intervalo libre de enfermedad ($p < 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad a cinco y diez años fue del 0% en los que desarrollaron dicho síntoma frente al 72,8% y 69,7% de los que no lo presentaban, respectivamente. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad global fue de 35,58 meses en los pacientes con disfagia, frente a 190 meses de los que no la presentaron (Tabla 39, Figura 13).

Tabla 39. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de disfagia

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia disfagia (n=241; 59 recidivas)	72,8%	69,7%	190,58 ± 7,83	<0,001
Presencia disfagia (n=11; 9 recidivas)	0%	0%	35,58 ± 4,46	

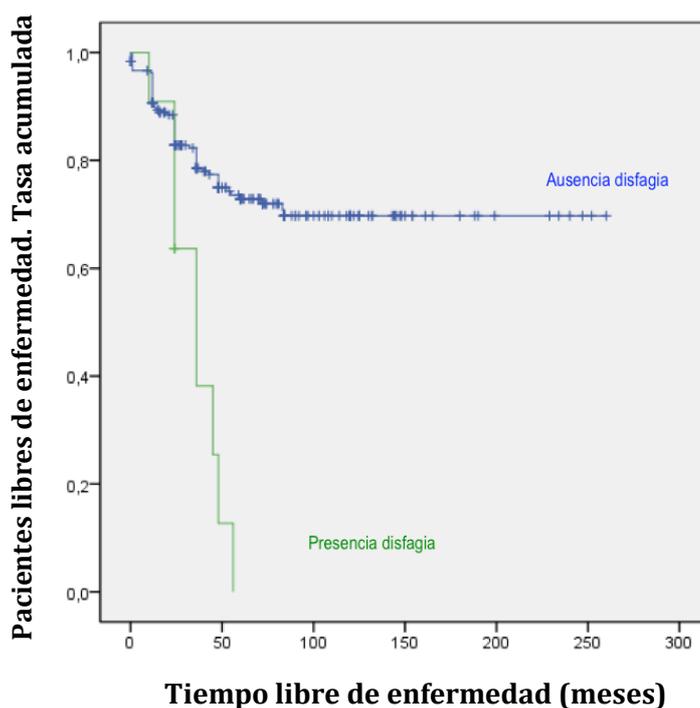


Figura 13. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de disfagia

5.4.2.5. Disnea.

No se evidenciaron diferencias ($p=0,397$) en cuanto al riesgo de recidiva entre los que presentaban y los que no presentaban disnea al diagnóstico (Tabla 40).

Tabla 40. Relación entre la presencia de disnea y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia disnea (n=247; 66 recidivas)				1		
Presencia disnea (n=5; 2 recidivas)	0,609	0,719	0,717	1,838	0,449 - 7,516	0,397

La supervivencia libre de enfermedad fue similar ($p=0,381$) en relación con la presencia de disnea (Tabla 41, Figura 14).

Tabla 41. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de disnea

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia disnea (n=247; 66 recidivas)	70%	67%	184,45 \pm 7,91	0,381
Presencia disnea (n=5; 2 recidivas)	33,3%	33,3%	107 \pm 59,40	

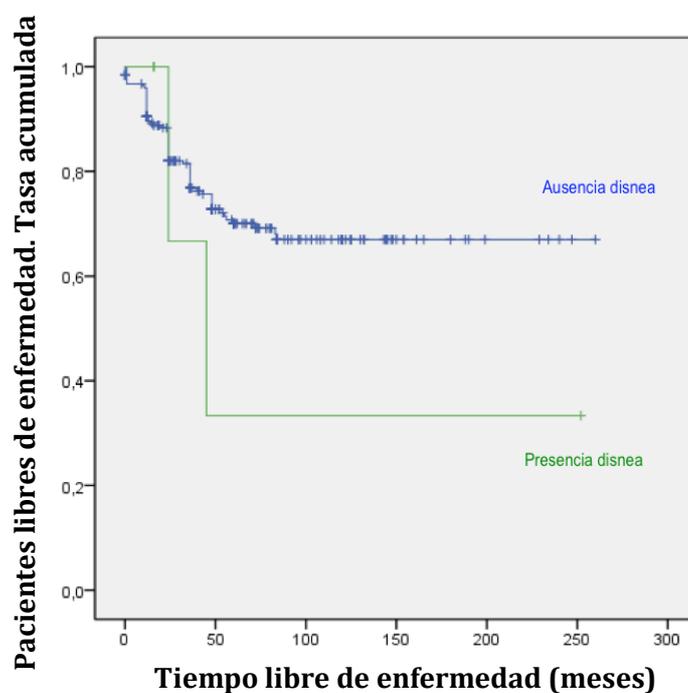


Figura 14. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de disnea

5.4.2.6. Funcionalidad tiroidea

Los pacientes con hipotiroidismo presentaron menor tasa de recidiva que los pacientes eutiroideos (OR 0,454, $p=0,014$); los hipertiroideos presentaron similares tasas de recidiva que los eutiroideos ($p=0,088$) (Tabla 42).

Tabla 42. Relación entre la funcionalidad tiroidea y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Eutiroideo (n=157; 45 recidivas)				1		
Hipertiroideo (n=20; 8 recidivas)	-0,277	0,163	2,906	0,758	0,551 - 1,042	0,088
Hipotiroidio (n=75; 15 recidivas)	-0,789	0,321	6,059	0,454	0,242 - 0,851	0,014

El intervalo libre de enfermedad fue similar según la funcionalidad tiroidea (Tabla 43, Figura 15).

Tabla 43. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar según la funcionalidad tiroidea

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Eutiroideo (n=157; 45 recidivas)	66,3%	66,3%	181,08 ± 9,8	0,228
Hipertiroideo (n=20; 8 recidivas)	71,3%	47,6%	142,09 ± 26,5	
Hipotiroideo (n=75; 15 recidivas)	74,9%	74,9%	142,07 ± 8,54	

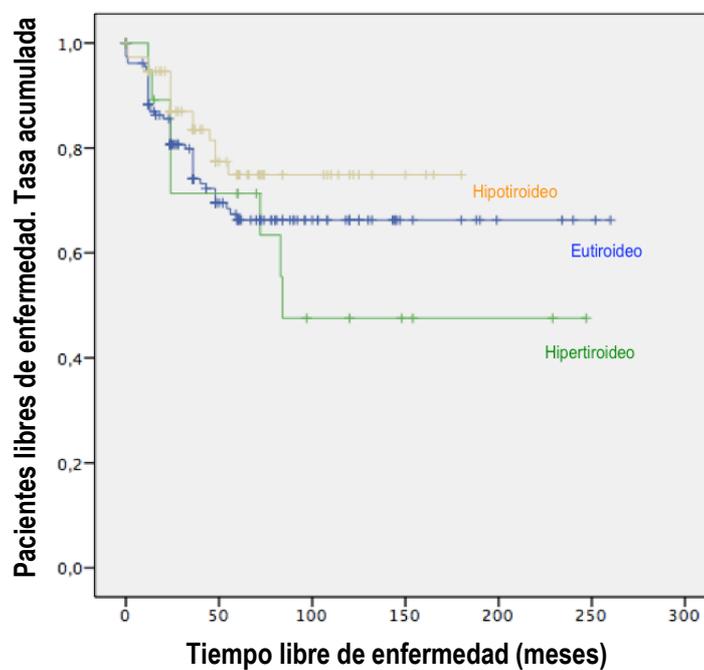


Figura 15. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en según la funcionalidad tiroidea

5.4.3. Variante histológica.

5.4.3.1. Carcinoma papilar clásico.

El 63% (n=160) de los casos presentaron la variante de carcinoma papilar clásico. Las tasas de recidiva fueron similares entre ambos grupos ($p=0,089$) (Tabla 44).

Tabla 44. Relación entre la variante papilar clásica y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no papilar clásico (n=92; 27 recidivas)				1		
Variante papilar clásico (n=160; 41 recidivas)	-0,265	0,156	2,897	0,767	0,656 - 1,041	0,089

No se apreciaron diferencias ($p=0,333$) en el intervalo libre de enfermedad entre los pacientes que presentaron la forma clásica y los que presentaron cualquier otra forma histológica con un ILE a cinco y diez años de 71,3% y 68,2% de los primeros frente al 66,1% y 63,3% de los segundos, respectivamente. El ILE global resultó similar entre grupos (Tabla 45, Figura 16).

Tabla 45. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de carcinoma papilar clásico

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variantes no papilar clásico (n=92; 27 recidivas)	66,1%	63,3%	166,84 \pm 12,92	0,333
Variante papilar clásico (n=160; 41 recidivas)	71,3%	68,2%	187,88 \pm 9,62	

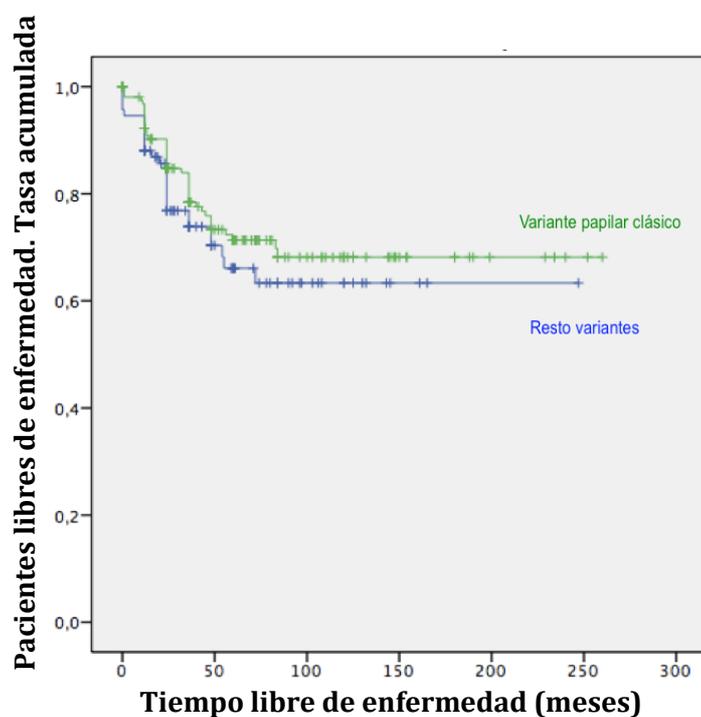


Figura 16. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante papilar clásica

5.4.3.2. Variante Folicular.

No se evidenciaron diferencias ($p=0,764$) en el desarrollo de recidiva de la variante folicular frente al resto de variantes histológicas (Tabla 46).

Tabla 46. Relación entre la variante folicular y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variante no folicular (n=185; 52 recidivas)				1		
Variante folicular (n=67; 16 recidivas)	-0,086	0,286	0,090	0,918	0,524 - 1,607	0,764

La presencia de la variante folicular de cáncer papilar no presentó diferencias en cuanto al tiempo de recaída en el seguimiento de CPFT con intervalo libre de enfermedad global, a 5 años y a 10 años similar en el grupo que presentó dicha variante frente a aquel que no la presentó, como se puede apreciar en la tabla 47 y la figura 17.

Tabla 47. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante folicular

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variante no folicular (n=185; 52 recidivas)	68,5%	65,8%	181,93 ± 9,07	0,759
Variante folicular (n=67; 16 recidivas)	73%	69%	109,32 ± 7,70	

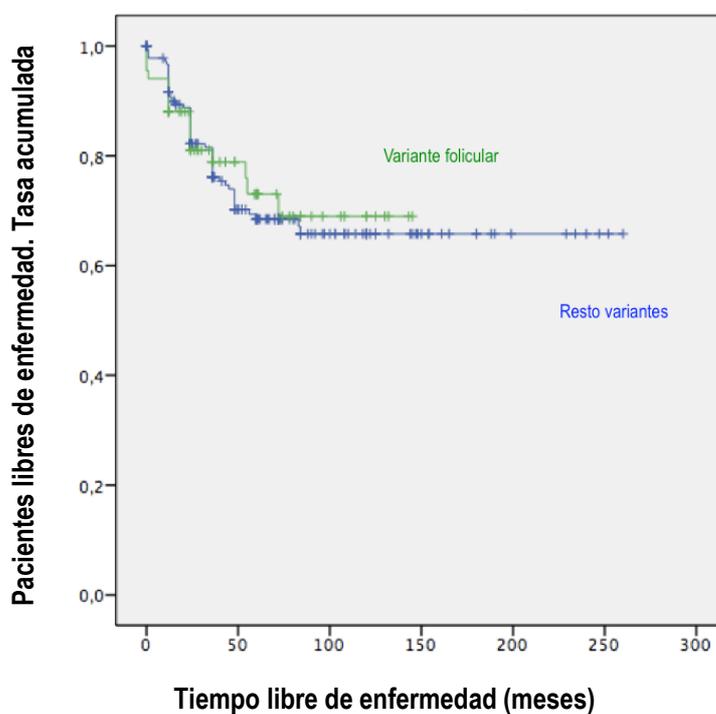


Figura 17. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante folicular

5.4.3.3. Variante de Células Claras.

No se identificó asociación ($p=0,687$) entre la variante de células claras y el desarrollo de recidiva en CPFT (Tabla 48).

Tabla 48. Relación entre la variante de células claras y el desarrollo de recidiva en carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no células claras (n=247; 67 recidivas)				1		
Variante células claras (n=5; 1 recidiva)	-0,406	1,008	0,162	0,666	0,092 - 4,803	0,687

Tanto el intervalo libre de enfermedad global como a cinco y diez años fue similar ($p=0,679$) entre los que presentaban la variante de células claras y el resto de variantes anatomopatológicas (Tabla 49, Figura 18).

Tabla 49. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células claras

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variantes no células claras (n=247; 67 recidivas)	69,3%	66,3%	182,95 \pm 7,96	0,679
Variante células claras (n=5; 1 recidiva)	80%	80%	78,4 \pm 12,16	

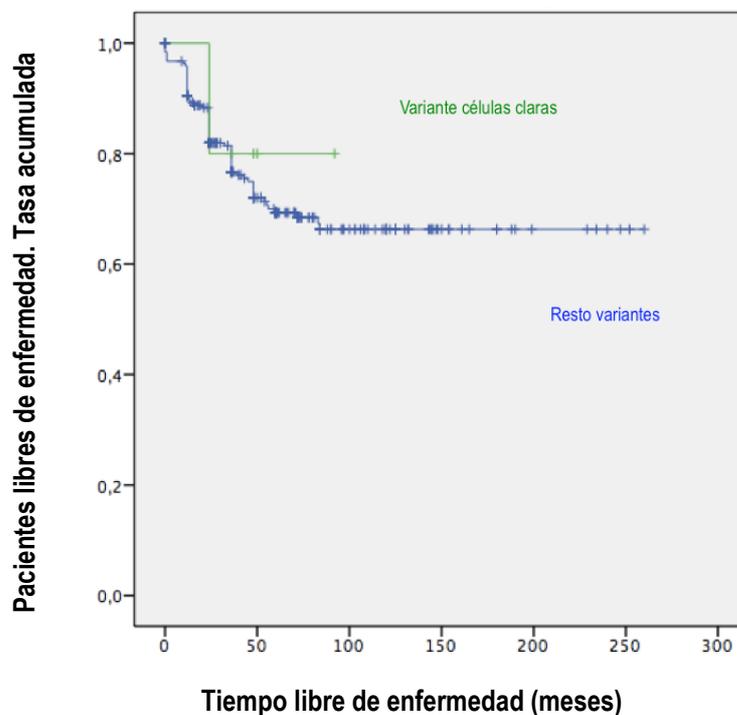


Figura 18. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células claras

5.4.3.4. Variante de células Altas.

Los pacientes que presentaban la variante histológica de células altas tuvieron una probabilidad 2,623 veces mayor (OR 2,623, $p=0,038$) de desarrollar recidiva que los que no la presentaban (Tabla 50).

Tabla 50. Relación entre la variante de células altas y el desarrollo de recidiva en carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no células altas (n=244; 63 recidivas)				1		
Variante células altas (n=8; 5 recidivas)	0,964	0,465	4,298	2,623	1,054 - 6,527	0,038

Se evidenciaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,028$) en relación a la variante de células altas. Así el ILE de los que presentaron dicha variante fue de 31,3% a cinco y diez años, mientras que los que no lo presentaron tuvieron un ILE a cinco años de 70,9% y a diez años de 67,8%. La supervivencia libre de enfermedad global de los primeros fue de 97,81 meses frente a los 186,36 meses de los segundos (Tabla 51, Figura 19).

Tabla 51. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células altas

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variantes no células altas (n=244; 63 recidivas)	70,9%	67,8%	186,36 \pm 7,95	0,028
Variante células altas (n=8; 5 recidivas)	31,3%	31,3%	97,81 \pm 38,5	

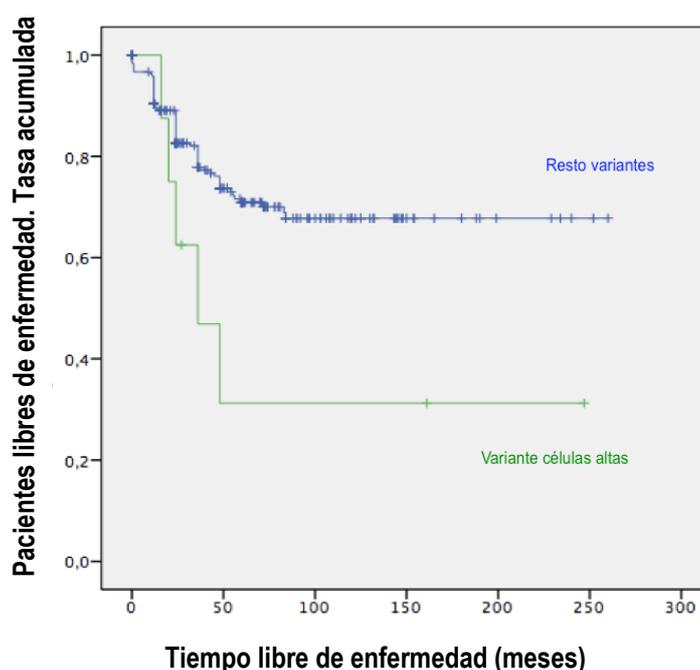


Figura 19. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células altas

5.4.3.5. Variante de Células Columnares.

La tasa de recidiva fue similar ($p=0,102$) entre los pacientes que presentaron variante histológica de células columnares y los que presentaron cualquier otra variante (Tabla 52).

Tabla 52. Relación entre la variante de células columnares y el desarrollo de recidiva en carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variante no células columnares (n=251; 67 recidivas)				1		
Variante células columnares (n=1; 1 recidiva)	1,654	1,012	2,671	5,227	0,719 - 37,98	0,102

En el análisis de supervivencia no se evidenciaron diferencias ($p=0,062$) entre los grupos (Tabla 53, Figura 20).

Tabla 53. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células columnares

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variante no células columnares (n=251; 67 recidivas)	69,8%	66,8%	184,18 \pm 7,87	0,062
Variante células columnares (n=1; 1 recidiva)	0%	0%	24	

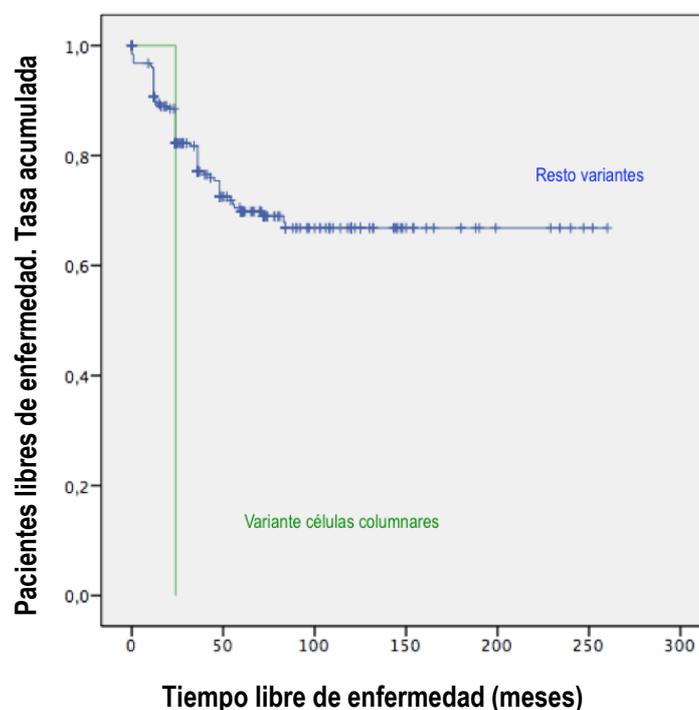


Figura 20. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de células columnares

5.4.3.6. Variante de Esclerosis Difusa.

No se objetivó asociación ($p=0,185$) entre la presencia de la variante histológica de esclerosis difusa y el desarrollo de recidiva (Tabla 54).

Tabla 54. Relación entre la variante de esclerosis difusa y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no esclerosis difusa (n=246; 65 recidivas)				1		
Variante esclerosis difusa (n=6; 3 recidivas)	0,783	0,591	1,756	2,188	0,687 - 6,967	0,185

No se evidenciaron diferencias en relación al tiempo de aparición de la recidiva ($p=0,166$) con una ILE a 5 y 10 años de 44,4% en el grupo que presentó dicha variante, y de 70,1% y 67,1% respectivamente en el grupo que no la presentó. La supervivencia global de los pacientes con variante esclerosis difusa fue de 86 meses, y la del resto de la serie fue de 184 meses, aunque esta diferencia no resultó significativa (Tabla 55, Figura 21).

Tabla 55. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante esclerosis difusa

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variantes no esclerosis difusa (n=246; 65 recidivas)	70,1%	67,1%	184,83 \pm 7,93	0,166
Variante esclerosis difusa (n=6; 3 recidivas)	44,4%	44,4%	86 \pm 31,4	

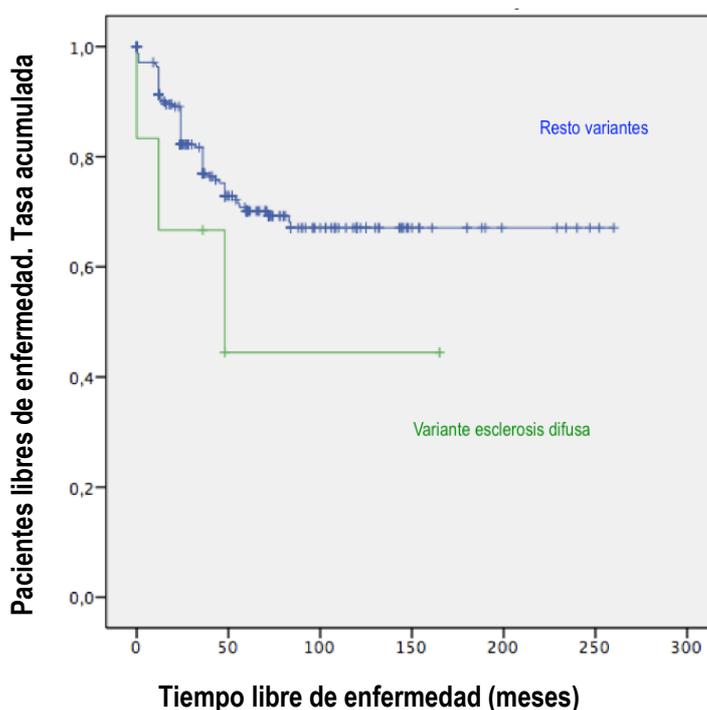


Figura 21. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante de esclerosis difusa.

5.4.3.7. Variante Sólida o Trabecular.

No se objetivó asociación ($p=0,672$) entre la variante sólida y el desarrollo de recidiva (Tabla 56).

Tabla 56. Relación entre la variante sólida y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no sólida (n=251; 68 recidivas)				1		
Variante sólida (n=1; 0 recidivas)	-3,010	7,104	0,180	0,049	0,0001 - 54,93	0,672

No se demostraron diferencias en el intervalo libre de enfermedad en función de dicha variante histológica ($p=0,519$), con una ILE a 5 y 10 años de los que presentaron dicha variante del 100% mientras que el ILE del resto de la serie fue de 69,3% a cinco años y 66,3% a 10 años (Tabla 57, Figura 22).

Tabla 57. Intervalo libre de enfermedad del CPFT en función de la variante sólida.

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variantes no sólida (n=251; 68 recidivas)	69,3%	66,3%	183,04 \pm 7,91	0,519
Variante sólida (n=1; 0 recidivas)	100%	100%	∞	

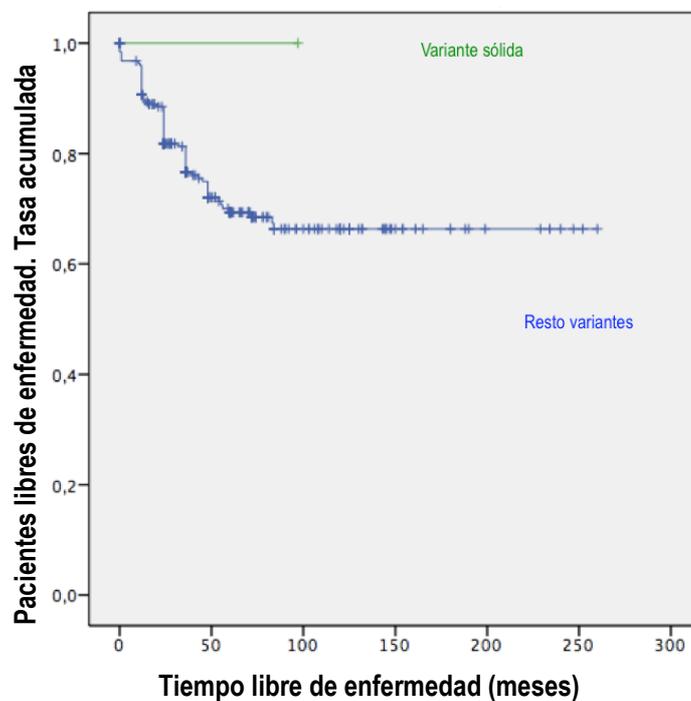


Figura 22. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante sólida

5.4.3.8. Variante Mixta.

La variante histológica mixta no asoció ($p=0,741$) mayor riesgo de desarrollar recidiva (Tabla 58).

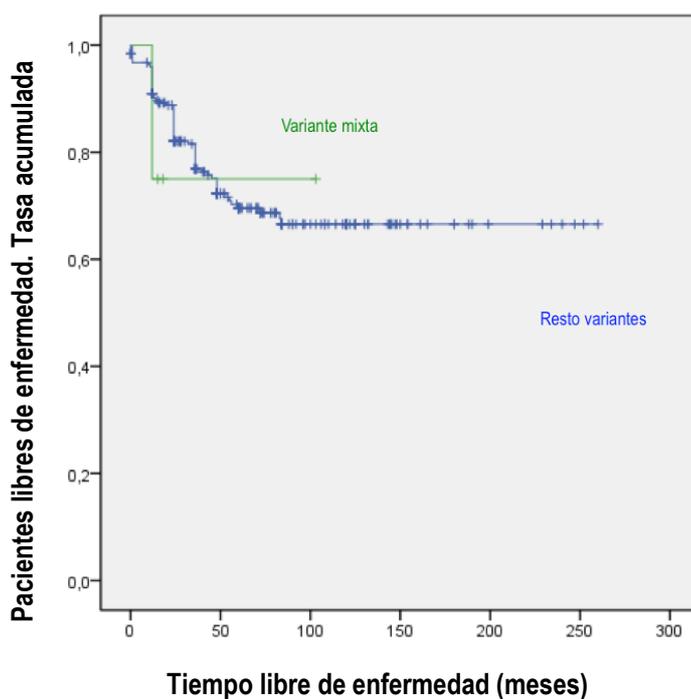
Tabla 58. Relación entre la variante mixta y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Variantes no mixta (n=248; 67 recidivas)				1		
Variante mixta (n=4; 1 recidiva)	0,334	1,009	0,109	1,306	0,193 - 10,09	0,741

La supervivencia libre de enfermedad resultó similar ($p=0,592$) en relación a la presencia de variante histológica mixta (Tabla 59, Figura 23).

Tabla 59. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante mixta

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Variante no mixta (n=248; 67 recidivas)	69,6%	66,5%	183,57 ± 7,92	0,592
Variante mixta (n=4; 1 recidiva)	75%	75%	80,25 ± 19,8	

**Figura 23.** Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la variante mixta

5.4.4. Características anatomopatológicas.

5.4.4.1. Multifocalidad.

a) Multifocalidad como variable continua.

No se evidenció asociación ($p=0,368$) entre el número de focos y el desarrollo de recidiva como se aprecia en la tabla 60.

Tabla 60. Relación entre el número de focos como variable continua y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Número de focos	0,050	0,055	0,809	1,051	0,943 - 1,171	0,368

b) Multifocalidad como variable dicotómica.

De los 252 pacientes analizados, el 59,5% (n=150) presentaron multifocalidad, siendo en ellos mayor la tasa de recidiva (33% vs 16%, p=0,027). Dichos pacientes presentaron una probabilidad 1,402 veces mayor de presentar recidiva que los unifocales (Tabla 61).

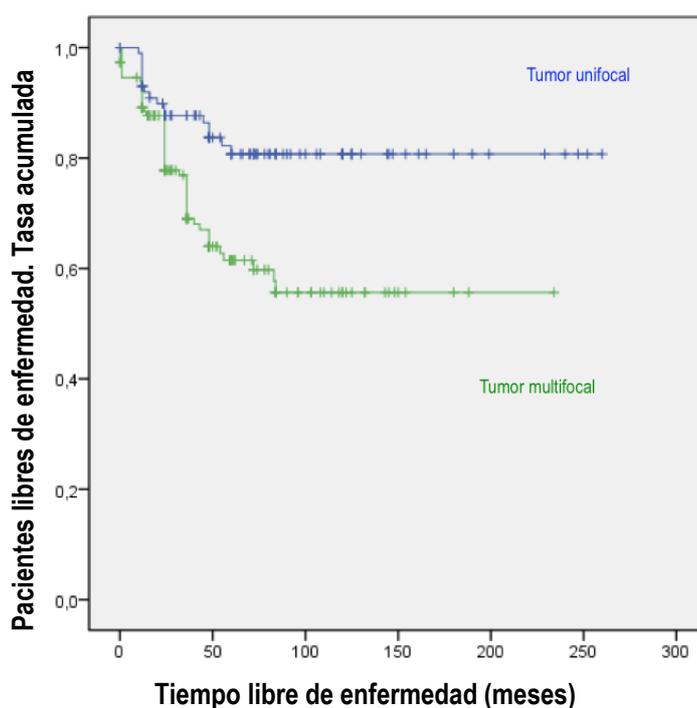
Tabla 61. Relación entre multifocalidad tumoral y desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Tumor unifocal (n=102; 17 recidivas)				1		
Tumor multifocal (n=150; 51 recidivas)	0,338	0,153	4,886	1,402	1,039 - 1,893	0,027

Se objetivó una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años menor en los pacientes que presentaron multifocalidad con tasas de 61,5 % y 55,6 %, frente al 80,7 % de supervivencia a 5 y 10 años que presentaron los tumores unifocales, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad global fue menor en los tumores multifocales (144,46 vs 215,36 meses, p=0,001) (Tabla 62, Figura 24).

Tabla 62. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la presencia de multifocalidad

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Tumor unifocal (n=102; 17 recidivas)	80,7%	80,7%	215,36 ± 9,84	0,001
Tumor multifocal (n=150; 51 recidivas)	61,5%	55,6%	144,46 ± 7,87	

**Figura 24.** Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la multifocalidad

5.4.4.2. Afectación Bilateral.

El 28,2% de los pacientes (n=71) presentaron un tumor bilateral. La presencia de bilateralidad asoció similar tasa de recidiva (p=0,177) siendo del 35,2% en tumores bilaterales frente al 23,8% de los unilaterales (Tabla 63).

Tabla 63. Relación entre la bilateralidad y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Tumor unilateral (n=181; 43 recidivas)				1		
Tumor bilateral (n=71; 25 recidivas)	-0,232	0,172	1,824	0,793	0,566 - 1,111	0,177

La supervivencia libre de enfermedad fue diferente entre ambos grupos ($p=0,013$). Así, el ILE a cinco y diez años fue del 72,9% y 71,5% en los tumores unilaterales, frente al 59,8% y 51,9% de los bilaterales. El ILE global fue de 194,7 meses en los primeros, frente a 113,31 meses en los segundos (Tabla 64, Figura 25).

Tabla 64. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la bilateralidad

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Tumor unilateral (n=181; 43 recidivas)	72,9%	71,5%	194,7 \pm 8,65	0,013
Tumor bilateral (n=3; 0 recidivas)	59,8%	51,9%	113,31 \pm 11,48	

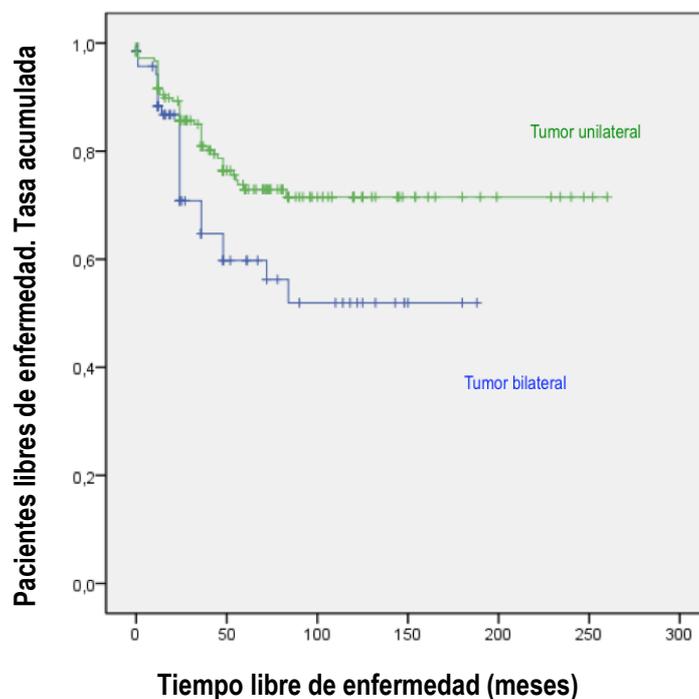


Figura 25. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la bilateralidad

5.4.4.3. Afectación Vascular.

El 10% de los pacientes (n=27) presentaron afectación vascular, no evidenciándose asociación ($p=0,985$) entre la afectación vascular y el desarrollo de recidiva (Tabla 65).

Tabla 65. Relación entre la afectación vascular y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia afectación vascular (n=225; 53 recidivas)				1		
Presencia afectación vascular (n=27; 15 recidivas)	-0,006	0,300	0,000	0,994	0,552 - 1,791	0,985

La supervivencia libre de enfermedad fue peor en los pacientes que presentaron afectación vascular ($p<0,001$). Así, el ILE a cinco y diez años fue de 37,6% y 31,3% en el grupo que presentó afectación vascular frente a 73,8% y 70,4% del grupo que no la presentó,

respectivamente. El ILE global fue de 69,72 en los primeros, frente a 192,80 en los segundos (Tabla 66, Figura 26).

Tabla 66. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la afectación vascular

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia afectación vascular (n=225; 53 recidivas)	73,8%	70,4%	192,80 ± 8,05	<0,001
Presencia afectación vascular (n=27; 15 recidivas)	37,6%	31,3%	69,72 ± 14,77	

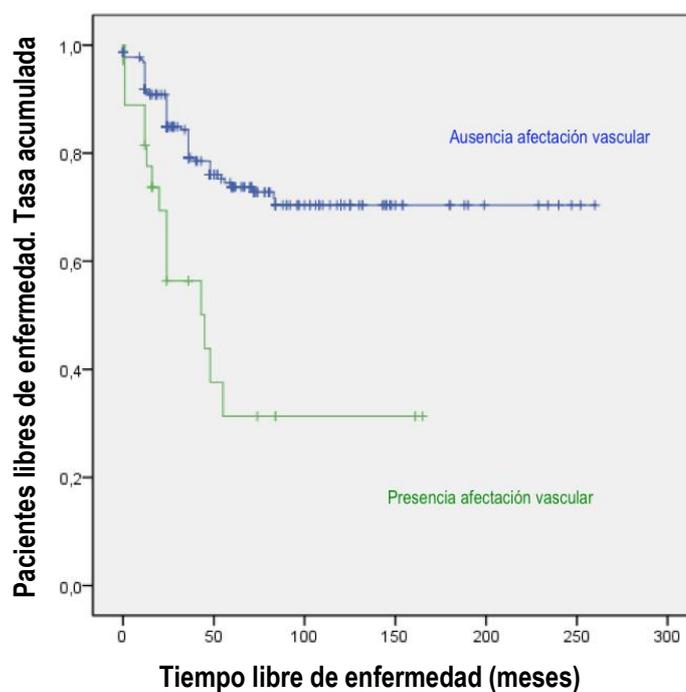


Figura 26. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la afectación vascular

5.4.4.4. Afectación Linfática.

El 24,6% de los pacientes (n=62) presentaron invasión linfática por el tumor primario. De estos el 42,1% presentaron recidiva frente al 22% de los que no la presentaron, aunque dicha diferencia no resultó significativa (p=0,128) (Tabla 67).

Tabla 67. Relación entre la afectación linfática y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia afectación linfática (n=190; 42 recidivas)				1		
Presencia afectación linfática (n=62; 26 recidivas)	0,291	0,191	2,319	1,338	0,920 - 1,946	0,128

Los pacientes con afectación linfática presentaron una supervivencia libre de enfermedad inferior a los que no la presentaron, como se aprecia en la tabla 68 y la figura 27.

Tabla 68. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la afectación linfática.

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia afectación linfática (n=190; 42 recidivas)	76,4%	72,7%	192,41 \pm 8,1	<0,001
Presencia afectación linfática (n=62; 26 recidivas)	48,4%	44,4%	130,88 \pm 18,13	

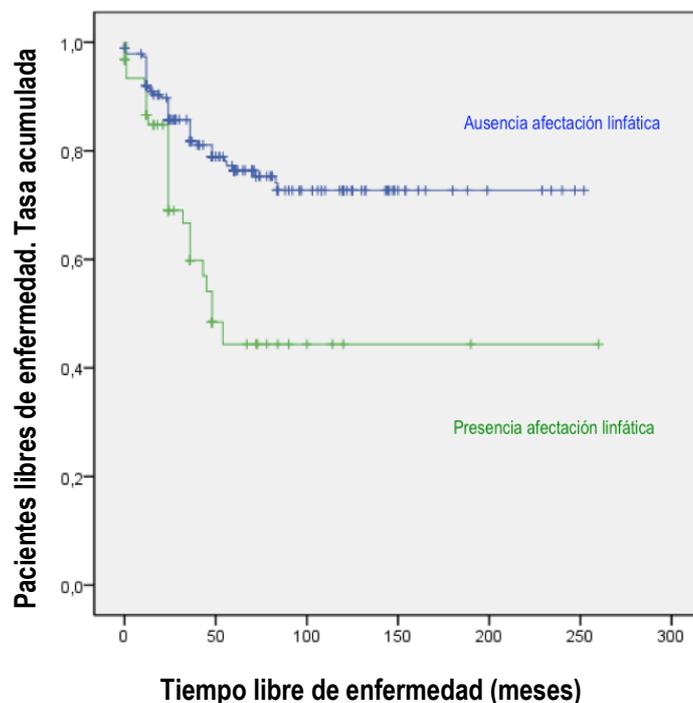


Figura 27. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la afectación linfática.

5.4.4.5. Tiroiditis Asociada.

El 34% de los pacientes (n=86) presentaban tiroiditis en el seno de la glándula extirpada, hallazgo que no se asoció a mayor desarrollo de recidiva ($p=0,529$), con tasas del 30% en los primeros frente al 25% de los segundos (Tabla 69).

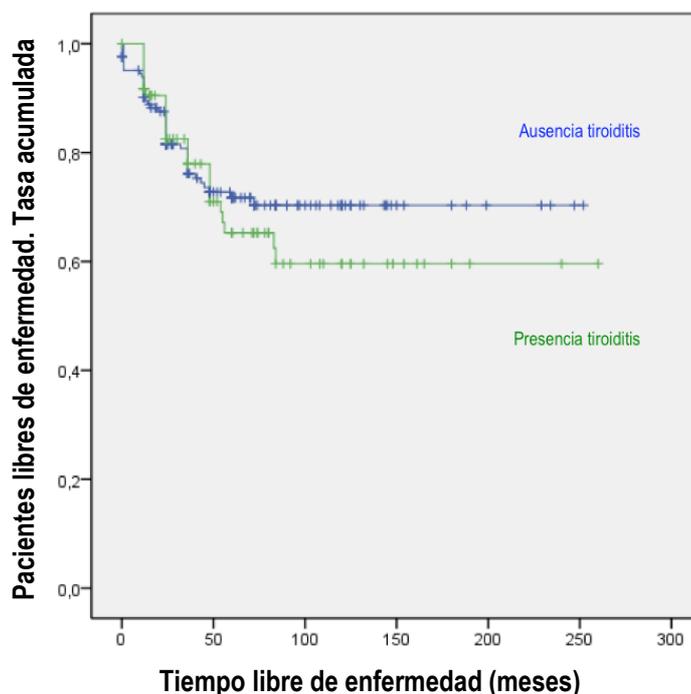
Tabla 69. Relación entre la tiroiditis y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Ausencia tiroiditis (n=166; 42 recidivas)				1		
Presencia tiroiditis (n=86; 26 recidivas)	0,157	0,250	0,396	1,170	0,717 - 1,908	0,529

La supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de tiroiditis fue similar (184,69 vs 170,85; $p=0,521$) en ambos grupos (Tabla 70, Figura 28).

Tabla 70. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la tiroiditis

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Ausencia tiroiditis (n=166; 42 recidivas)	71,7%	70,3%	184,69 ± 8,91	0,521
Presencia tiroiditis (n=86; 26 recidivas)	65,3%	59,6%	170,85 ± 14,2	

**Figura 28.** Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la tiroiditis

5.4.4.6. Tamaño Tumoral.

El tamaño tumoral resultó un factor de riesgo de recidiva en el análisis de Cox (OR: 1,033, $p < 0,0001$). Así, por cada milímetro que aumenta el tamaño del tumor, la probabilidad de presentar recidiva aumenta un 1,033 (Tabla 71).

Tabla 71. Relación entre el tamaño tumoral y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Tamaño Tumoral (en mm)	0,032	0,007	18,848	1,033	1,018 - 1,048	<0,0001

5.4.5. Variables de estadificación.

5.4.5.1. Estadificación TNM de la AJCC.

5.4.5.1.1. Estadificación TNM 7ª edición.

a) Categoría "T" del TNM.

La distribución de los casos de la serie en función de la categoría "T" del TNM y las tasas de recidiva se muestran en la tabla 72.

Tabla 72. Distribución de frecuencias según la categoría "T" del TNM 7ª edición

T del TNM	N.º Casos (%)	Tasa Recidiva
T1a	72 (28,5%)	6,9 %
T1b	75 (29,7%)	16%
T2	51 (20,2%)	37,3%
T3	52 (20,6%)	57,7%
T4	2 (0,8%)	100 %

Se objetivaron diferencias en la tasa de recidiva en función de la clasificación T del TNM 7ª edición, con un riesgo de recidiva aumentado en T1b y T2 (OR 21,739 y 10, respectivamente), pero sin diferencias en T3 y T4 (Tabla 73).

Tabla 73. Relación entre la categoría “T” del TNM 7ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico “Wald”	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
T1a (n=72; 5 recidivas)				1		
T1b (n=75; 12 recidivas)	3,087	0,840	13,506	21,739	4,219 - 111,111	<0,001
T2 (n=51; 19 recidivas)	2,300	0,767	8,985	10	2,217 - 45,454	0,003
T3 (n=52; 30 recidivas)	1,452	0,747	3,778	4,273	0,988 - 18,518	0,052
T4 (n=2; 2 recidivas)	0,712	0,733	0,945	2,036	0,484 - 8,547	0,331

Se evidenció una supervivencia libre de enfermedad inferior según aumentaba la clasificación “T” 7ª edición, como se aprecia en la tabla 74 y la figura 29.

Tabla 74. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría “T” del TNM 7ª edición

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
T1a (n=72; 5 recidivas)	90,5%	90,5%	231,12 \pm 9,06	<0,0001
T1b (n=75; 12 recidivas)	82,1%	82,1%	192,13 \pm 9,77	
T2 (n=51; 19 recidivas)	59,7%	59,7%	166,69 \pm 16,68	
T3 (n=52; 30 recidivas)	38,2%	26,8%	59,84 \pm 7,68	
T4 (n=2; 2 recidivas)	0%	0%	28,5 \pm 16,5	

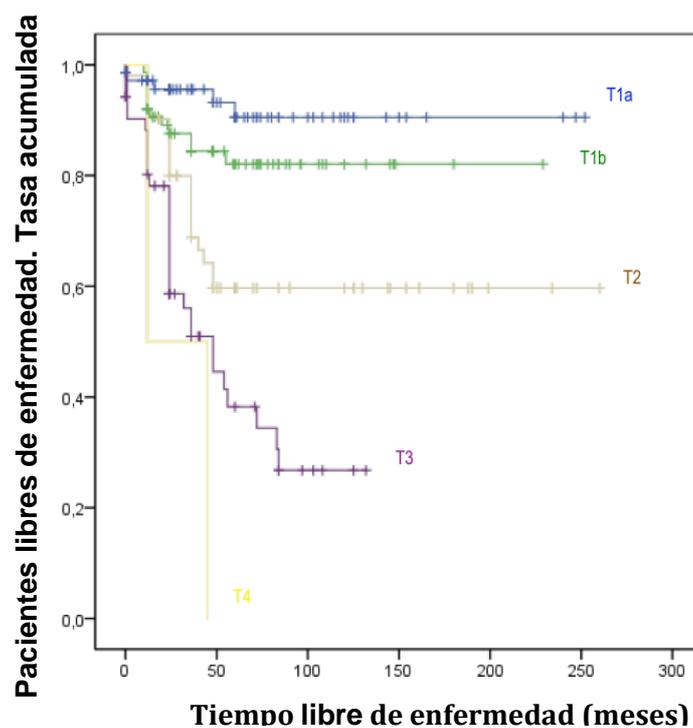


Figura 29. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría "T" del TNM 7ª edición

b) Categoría "N" del TNM 7ª edición.

El 22,9% de la serie (n=58) presentó metástasis ganglionares (Tabla 75).

Tabla 75. Distribución de frecuencias según la categoría "N" del TNM 7ª edición

N del TNM	N.º Casos (%)	Tasa Recidiva
N0	194 (76,9%)	21,76 %
N1a	39 (15,4%)	33,3 %
N1b	19 (7,5%)	68,4 %

La afectación metastásica ganglionar, clasificada según la categoría "N" del TNM, se asoció con el desarrollo de recidiva (Tabla 76).

Tabla 76. Relación entre la categoría “N” del TNM 7ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico “Wald”	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
N0 (n=194; 42 recidivas)			23,799	1		
N1a (n=39; 13 recidivas)	1,518	0,318	22,728	4,566	2,427 - 8,475	<0,001
N1b (n=19; 13 recidivas)	0,829	0,393	4,447	2,288	1,060 - 4,950	0,035

El análisis de supervivencia libre de enfermedad evidencia una disminución de la misma conforme aumenta la estadificación “N” del TNM 7ª edición (Tabla 77, Figura 30).

Tabla 77. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría “N” del TNM 7ª edición.

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
N0 (n=194; 42 recidivas)	76,6%	72,9%	186,9 \pm 12,21	<0,001
N1a (n=39; 13 recidivas)	47,2%	47,2%	137,21 \pm 31,02	
N1b (n=19; 13 recidivas)	27,9%	27,9%	81,32 \pm 27,6	

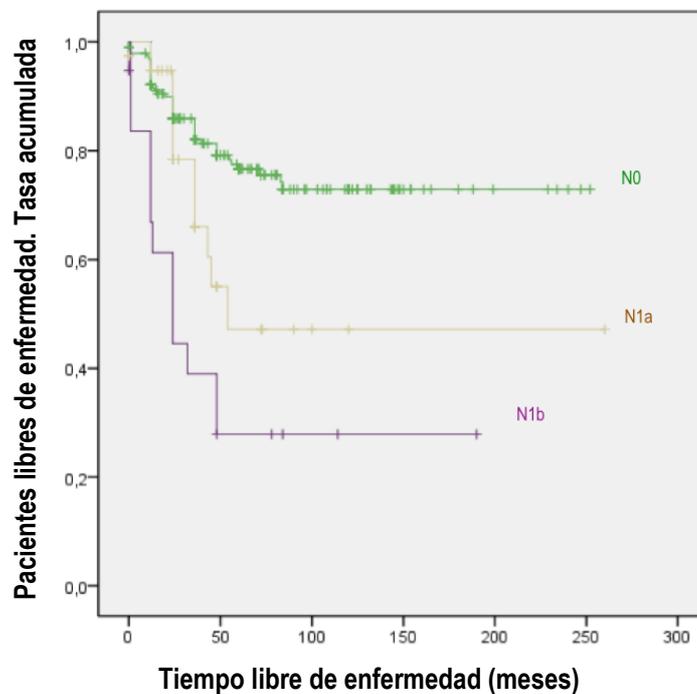


Figura 30. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la estadificación “N” del TNM 7ª edición

c) Categoría “M” del TNM 7ª edición.

Ninguno de los pacientes que presentó metástasis a distancia (M1) al diagnóstico cumplía criterios de curación a seis meses de la cirugía, por lo que no fueron incluidos para estudio. Por esto no se presentan resultados en función de la categoría “M” del TNM 7ª edición.

d) Estadio TNM 7ª edición.

La tasa de recidiva se objetivó mayor según el aumento de estadio, en función de la clasificación TNM 7ª edición (Tabla 78).

Tabla 78. Relación entre el estadio según TNM 7ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
I (n=187; 37 recidivas)				1		
II (n=26; 12 recidivas)	2,268	0,451	25,339	9,708	4 - 23,255	<0,001
III (n=31; 13 recidivas)	1,399	0,509	7,560	4,048	1,494 - 10,989	0,006
IV (n=8; 6 recidivas)	1,330	0,501	7,049	3,773	1,416 - 10,101	0,008

La supervivencia libre de enfermedad fue diferente entre los diferentes estadios ($p < 0,001$), disminuyendo según aumentaba el estadio del TNM 7ª edición (Tabla 79, Figura 31).

Tabla 79. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del estadio según TNM 7ª edición

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
I (n=187; 37 recidivas)	77,4%	74,7%	196,8 \pm 8,15	<0,001
II (n=26; 12 recidivas)	49,6%	49,6%	131,15 \pm 21,16	
III (n=31; 13 recidivas)	54,5%	46,7%	138,17 \pm 24,61	
IV (n=8; 6 recidivas)	14,3%	14,3%	15,86 \pm 21,16	

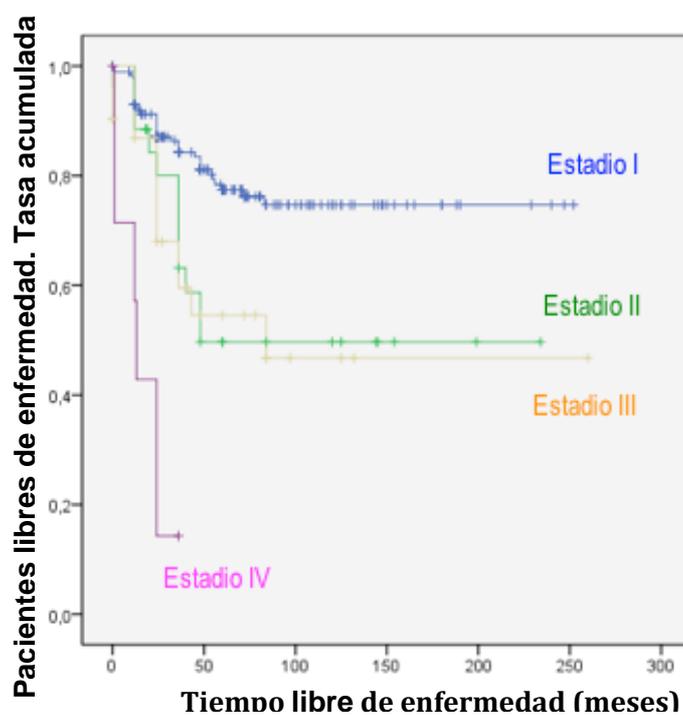


Figura 31. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del estadio según TNM 7ª edición.

5.4.5.1.1. Estadificación TNM 8ª edición.

a) Categoría “T” del TNM 8ª edición.

La distribución de los casos de la serie y sus tasas de recidiva en función de la clasificación T del TNM 8ª Edición se muestran en la tabla 80.

Tabla 80. Distribución de frecuencias según la categoría “T” del TNM 8ª edición.

T del TNM	N.º Casos (%)	Tasa Recidiva
T1a	93 (36,9%)	12,9 %
T1b	75 (29,7%)	22,6 %
T2	56 (22,2%)	41,1 %
T3	26 (10,31%)	53,8 %
T4	2 (0,8%)	100 %

Se evidenciaron diferencias en el desarrollo de recidiva en función de la clasificación “T” del TNM 8ª edición, concretamente en la clasificación T1b y T2 (OR 11,628 y 6,757, respectivamente) (Tabla 81).

Tabla 81. Relación entre la categoría “T” del TNM 8ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico “Wald”	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
T1a (n=93; 12 recidivas)				1		
T1b (n=75; 17 recidivas)	2,454	0,767	10,239	11,628	2,591 - 52,632	<0,001
T2 (n=56; 23 recidivas)	1,913	0,751	6,491	6,757	1,555 - 29,412	0,011
T3 (n=26; 14 recidivas)	1,326	0,740	3,210	3,774	0,883 - 16,129	0,073
T4 (n=2; 2 recidivas)	0,811	0,758	1,146	2,252	0,510 - 9,901	0,284

La supervivencia libre de enfermedad fue progresivamente inferior según aumentaba la clasificación T del TNM 8ª edición (Tabla 82, Figura 32).

Tabla 82. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría “T” del TNM 8ª edición

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
T1a (n=93; 12 recidivas)	86,1%	80,0%	210,48 \pm 11,4	<0,0001
T1b (n=75; 17 recidivas)	74,7%	74,7%	176,86 \pm 11,07	
T2 (n=56; 23 recidivas)	57,2%	54,1%	154,98 \pm 16,45	
T3 (n=26; 14 recidivas)	34,8%	34,8%	61,75 \pm 10,66	
T4 (n=2; 2 recidivas)	0%	0%	28,5 \pm 16,5	

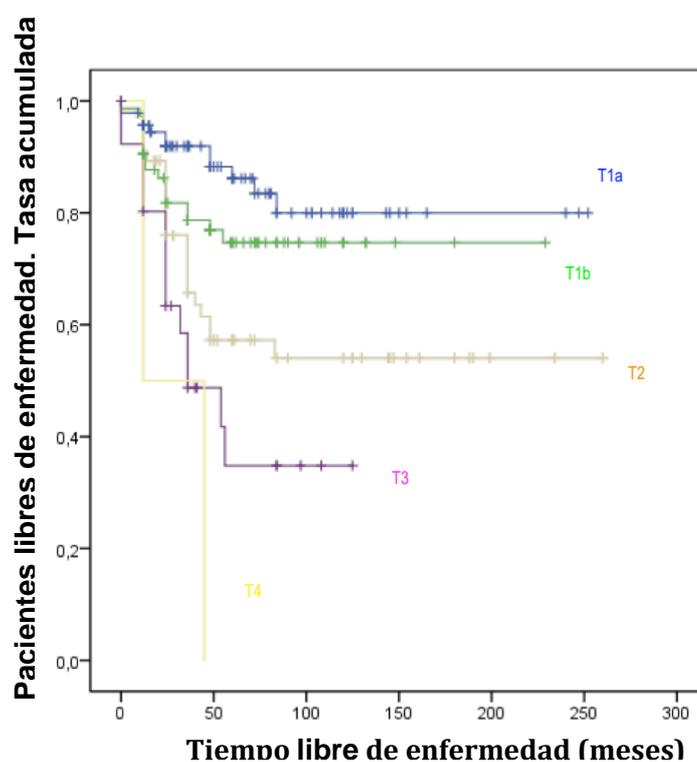


Figura 32. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría "T" del TNM 8ª edición

b) Categoría "N" del TNM 8ª edición.

La afectación ganglionar de la serie se recoge en la tabla 83.

Tabla 83. Distribución de frecuencias según la categoría "N" del TNM 8ª edición

N del TNM	N.º Casos (%)	Tasa Recidiva
N0	194 (76,9%)	21,76 %
N1a	39 (15,4%)	33,3 %
N1b	19 (7,5%)	68,4 %

La afectación ganglionar se asoció con el riesgo de recidiva, con significación estadística en todos los subgrupos de la categoría "N" del TNM 8ª edición (Tabla 84).

Tabla 84. Relación entre la categoría “N” del TNM 8ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico “Wald”	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
N0 (n=194; 42 recidivas)			23,799	1		
N1a (n=39; 13 recidivas)	1,518	0,318	22,728	4,566	2,427 - 8,475	<0,001
N1b (n=19; 13 recidivas)	0,829	0,393	4,447	2,288	1,060 - 4,950	0,035

El análisis de supervivencia libre de enfermedad evidencia una disminución de la misma conforme aumenta la estadificación “N” del TNM 8ª edición (Tabla 85, Figura 33).

Tabla 85. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría “N” del TNM 8ª edición

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
N0 (n=194; 42 recidivas)	76,6%	72,9%	186,9 \pm 12,21	<0,001
N1a (n=39; 13 recidivas)	47,2%	47,2%	137,21 \pm 31,02	
N1b (n=19; 13 recidivas)	27,9%	27,9%	81,32 \pm 27,6	

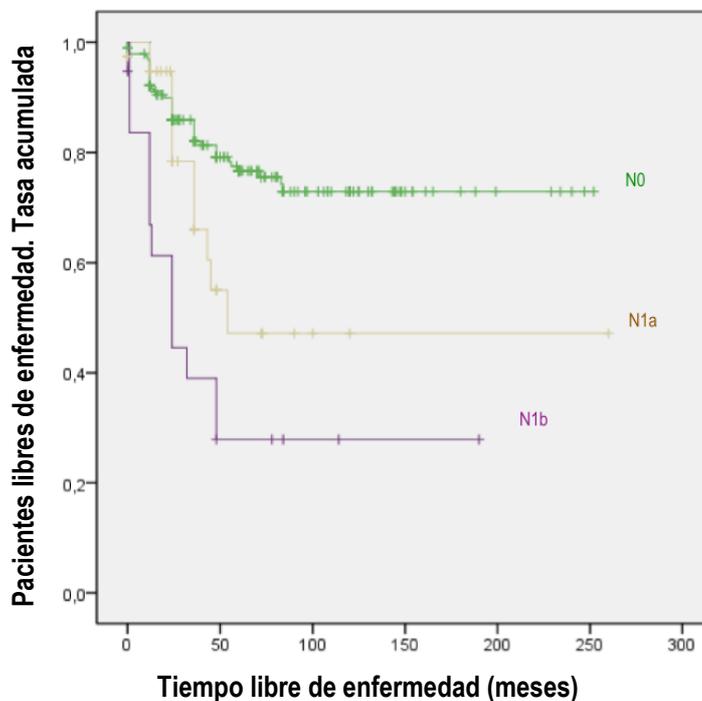


Figura 33. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la categoría “N” del TNM 8ª edición

c) Categoría “M” del TNM 8ª edición.

Ninguno de los pacientes que presentó metástasis a distancia (M1) al diagnóstico cumplía criterios de curación a seis meses de la cirugía, por lo que no fueron incluidos para estudio. Por esto no se presentan resultados en función de la categoría “M” del TNM 8ª edición.

d) Estadio TNM 8ª edición.

Se objetivó un mayor riesgo de recidiva del estadio II comparado con el estadio I (OR 2,625, $p=0,011$). Ningún paciente se clasificó como estadio III ni IV (Tabla 86).

Tabla 86. Relación entre la estadificación TNM 8ª edición y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
I (n=234; 60 recidivas)				1		
II (n=18; 8 recidivas)	0,964	0,378	6,515	2,625	1,252 – 5,495	0,011
III (n=0)						
IV (n=0)						

La supervivencia libre de enfermedad mostró diferencias entre los diferentes estadios con una ILE a 5 y 10 años de 71,1% y 67,9% en Estadio I, frente a 49,7% y 49,7% en Estadio II, respectivamente ($p=0,007$). La supervivencia libre de enfermedad global fue de 187,35 meses en los primeros frente a 68,73 meses en los segundos (Tabla 87, Figura 34).

Tabla 87. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del estadio según TNM 8ª edición.

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
I (n=234; 60 recidivas)	71,1%	67,9%	187,35 \pm 8,03	0,007
II (n=18; 8 recidivas)	49,7%	49,7%	68,73 \pm 14,31	
III (n=0)				
IV (n=0)				

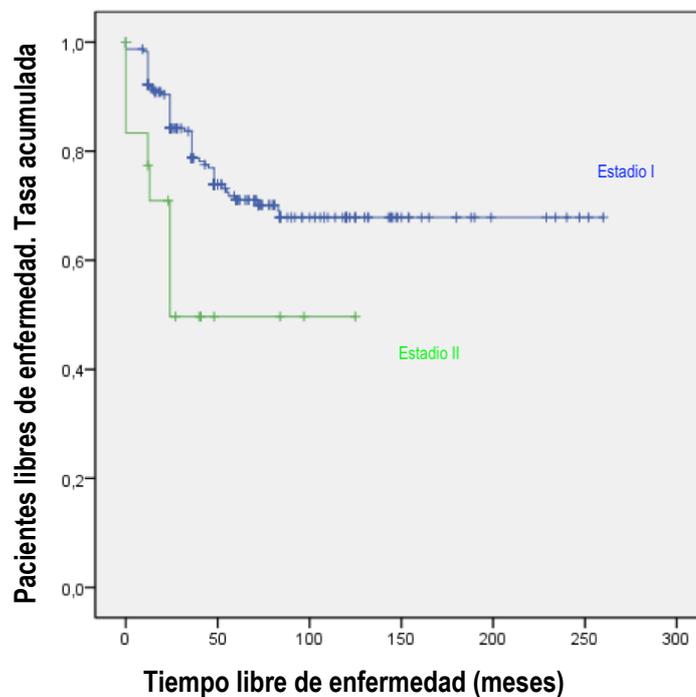


Figura 34. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función del estadio según TNM 8ª edición

5.4.5.2. Clasificación de riesgo de recidiva de la ATA.

Se apreciaron diferencias en el riesgo de aparición de recidiva ($p < 0,001$) en el grupo de riesgo intermedio y riesgo alto frente al grupo de riesgo bajo según la clasificación de la ATA 2015 (Tabla 88).

Tabla 88. Relación entre la clasificación de riesgo de ATA 2015 y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Riesgo bajo (n=178; 30 recidivas)				1		
Riesgo intermedio (n=59; 27 recidivas)	3,026	0,377	64,396	20,408	9,803 - 395,652	<0,001
Riesgo alto (n=15; 11 recidivas)	1,842	0,376	23,973	6,329	3,021 - 13,158	<0,001

La supervivencia libre de enfermedad fue diferente entre los grupos, siendo más recortada cuanto mayor riesgo presentaban según la clasificación de la ATA 2015 (Tabla 89, Figura 35).

Tabla 89. Intervalo libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la clasificación de riesgo de la ATA 2015

Variable	ILE 5 años	ILE 10 años	ILE global (meses)	p
Riesgo bajo (n=178; 30 recidivas)	81,3%	80,1%	207,82 ± 7,35	<0,001
Riesgo intermedio (n=59; 27 recidivas)	46,0%	38,3%	123,75 ± 17,43	
Riesgo alto (n=15; 11 recidivas)	0%	0%	13,91 ± 4,85	

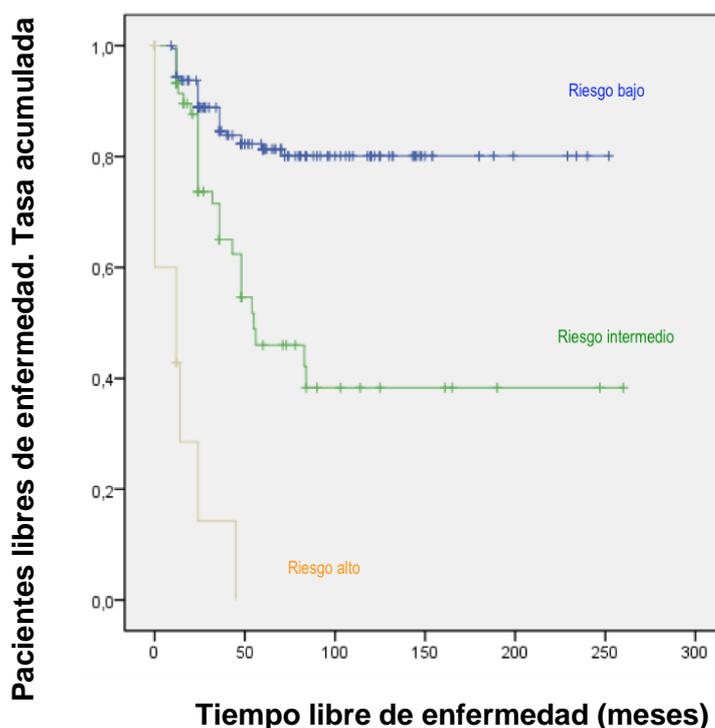


Figura 35. Curva de supervivencia libre de enfermedad del carcinoma papilar familiar en función de la clasificación del riesgo de recidiva de la ATA 2015

5.4.6 Factores asociados a recidiva. Análisis multivariante.

5.4.6.1 Variables incluidas.

Se realizó el análisis multivariante de las variables que habían mostrado asociación con el riesgo de recidiva en el análisis bivariante, así como de algunas variables que en el análisis bivariante no han demostrado mayor riesgo de recidiva, pero han sido destacadas en otros estudios.

5.4.6.1.1 Variables sociopersonales.

Ninguna de las variables sociopersonales estudiadas presentó asociación con la tasa de recidiva en el análisis bivariante (Tabla 90). No obstante, dado que la variable número de casos en la familia estaba próxima a la significación, y que este es un factor descrito como de alto riesgo de recidiva en la literatura, se incluyó en el análisis multivariante.

Tabla 90. Relación entre las variables sociopersonales y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar. Análisis bivariante

Variable	p
Género	0,856
Edad valor continuo	0,722
Edad punto de corte 45 años	0,278
Edad punto de corte 55 años	0,950
Número casos familia valor continuo	0,098
Número casos familia 2 vs más de 2	0,056
Número de casos familia 2 vs 3	0,101
Número de casos familia 2 vs más de 3	0,869

5.4.6.1.2. Variables clínicas.

La presencia de sintomatología y la presencia de disfagia, se asociaron con mayor tasa de recidiva por lo que fueron incluidas en el análisis multivariante. La hipofunción tiroidea se asoció a un menor desarrollo de recidiva, y también fue incluida en el análisis multivariante (Tabla 91).

Tabla 91. Relación entre las variables clínicas y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar. Análisis bivariante.

Variable	p
Presencia tumoración cervical	0,281
Presencia sintomatología	0,004
Presencia disfonía	0,513
Presencia disfagia	<0,0001
Presencia disnea	0,397
Funcionalidad tiroidea – eutiroidismo vs hipotiroidismo	0,014
Funcionalidad tiroidea – eutiroidismo vs hipertiroidismo	0,088

5.4.6.1.3. Variantes histológicas.

De todas las variantes analizadas, la variante de células altas se asoció con mayor riesgo de recidiva (Tabla 92), siendo la única incluida en el análisis multivariante.

Tabla 92. Relación entre la variante histológica y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar. Análisis bivalente.

Variable	p
Carcinoma papilar clásico	0,089
Variante folicular	0,764
Variante células claras	0,687
Variante células altas	0,038
Variante células columnares	0,102
Variante esclerosis difusa	0,185
Variante sólida	0,672
Variante mixta	0,714

5.4.6.1.4. Características anatomopatológicas.

La presencia de multifocalidad y el tamaño del tumor se asociaron con mayor tasa de recidiva en el análisis bivariante (Tabla 93) por lo que fueron incluidas en el análisis multivariante. La afectación vascular no presentó asociación con recidiva en el bivariante pero, en base a los hallazgos descritos en diversos artículos al respecto de su posible asociación con recidiva, también fue incluida en el análisis multivariante.

Tabla 93. Relación entre las características anatomopatológicas y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar. Análisis bivariante.

Variable	p
Multifocalidad valor continuo	0,368
Multifocalidad valor dicotómico	0,027
Tumor bilateral	0,177
Afectación vascular	0,985
Afectación linfática	0,128
Tiroiditis asociada	0,529
Tamaño tumoral	<0,0001

5.4.6.1.5. Variables de estadificación.

Tanto TNM 7ª edición, como TNM 8ª edición y ATA 2015, se asociaron a aumento de recidiva en el análisis bivalente (Tabla 94). Respecto a la estadificación TNM, se incluyó la 7ª edición ya que la 8ª homogeneizaba demasiado toda la serie, siendo poco discriminatoria para la detección de recidiva. La clasificación ATA 2015 incluye en su definición diferentes factores de riesgo, por lo que no se incluyó en el análisis multivariante.

Tabla 94. Relación entre TNM 7ª edición, TNM 8ª edición y ATA 2015, y el desarrollo de recidiva del carcinoma papilar familiar. Análisis bivalente

Variable		p
TNM 7ª edición		
Categoría "T"	T1a vs T1b	<0,001
	T1a Vs T2	0,003
	T1a vs T3	0,052
	T1a vs T4	0,331
Categoría "N"	N0 vs N1a	<0,001
	N0 vs N1b	0,035
Estadio	Estadio I vs II	<0,001
	Estadio I vs III	0,006
	Estadio I vs IV	0,008
TNM 8ª Edición		
Categoría "T"	T1a vs T1b	<0,001
	T1a vs T2	0,011
	T1a vs T3	0,073
	T1a vs T4	0,284
Categoría "N"	N0 vs N1a	<0,001
	N0 vs N1b	0,035
Estadio	Estadio I vs II	0,011
Clasificación ATA 2015	Bajo vs intermedio	<0,001
	Bajo vs Alto	<0,001

5.4.6.2. Resultado del análisis multivariante.

En el análisis multivariante resultaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de recidiva el número de casos diagnosticados en la familia, la multifocalidad tumoral, la invasión vascular y el estadio según la clasificación TNM 7ª edición (Tabla 95).

El **número de casos diagnosticados en la familia** se evidenció como factor de riesgo para recidiva con una OR de 1,165 ($p=0,005$). Así, por cada nuevo caso diagnosticado en una familia, el riesgo de recidiva aumenta 1,165 veces.

La presencia de **multifocalidad** se asoció a recidiva con una OR de 2,525 ($p=0,003$), lo que implica que el tumor multifocal tiene una probabilidad de presentar recidiva 2,525 veces mayor respecto del tumor unifocal.

La **invasión vascular** resultó ser un factor independiente de recidiva en el análisis multivariante (OR 2,770, $p=0,004$), con un riesgo de desarrollar recidiva 2,77 veces mayor que el tumor sin invasión vascular.

Al analizar la **estadificación TNM 7ª edición** en el análisis multivariante se objetivó que el estadio II se asocia con un riesgo 5,128 veces mayor que el estadio I de desarrollar recidiva (OR 5,128, $p=0,002$).

Tabla 95. Análisis multivariante de factores asociados a recidiva del carcinoma papilar familiar

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	P
Número casos en la familia	0,153	0,054	7,946	1,165	1,048 - 1,295	0,005
Multifocalidad						
Tumor unifocal				1		
Tumor multifocal	0,926	0,307	9,127	2,525	1,385 - 4,608	0,003
Invasión vascular						
Ausencia invasión vascular				1		
Presencia invasión vascular	1,019	0,357	8,137	2,770	1,376 - 5,587	0,004
Estadificación TNM 7ª edición						
Estadio I				1		
Estadio II	1,637	0,534	9,392	5,128	1,805 - 14,706	0,002
Estadio III	0,609	0,576	1,118	1,838	0,595 - 5,681	0,290
Estadio IV	0,905	0,494	3,352	2,469	0,938 - 6,494	0,067

5.4.6.3. Realización de un segundo análisis multivariante incluyendo la clasificación ATA 2015.

Se realizó un nuevo análisis multivariante con las mismas variables, pero incluyendo la clasificación de riesgo de recidiva de la ATA (versión 2015) (Tabla 96).

En dicho análisis resultaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de recidiva el número de casos diagnosticados en la familia, la multifocalidad tumoral, y la clasificación de riesgo de la ATA (versión 2015).

El **número de casos diagnosticados en la familia** presentó un aumento del riesgo de 1,174 ($p=0,003$), lo que significa que cada caso nuevo diagnosticado en la familia aumenta el riesgo de recidiva en 1,174 puntos.

La presencia de **multifocalidad** asoció mayor riesgo de recidiva (OR 2,545, $p=0,004$). De esta manera, la presencia de varios focos tumorales presentaba un riesgo 2,545 veces mayor de desarrollar recidiva que el tumor con un único foco.

La **clasificación del riesgo de recidiva de la ATA 2015** se relacionó con mayor riesgo en ambos subgrupos; tanto el riesgo intermedio como el riesgo alto presentaron mayor riesgo de recidiva que el riesgo bajo, con unas OR de 12,048 ($p>0,001$) y 4,405 (0,001), respectivamente.

Tabla 96. Análisis multivariante de factores asociados a recidiva del carcinoma papilar familiar incluyendo la clasificación de riesgo de la ATA 2015

Variable	Coefficiente Regresión (β)	Error Standard	Estadístico "Wald"	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
Número casos en la familia	0,160	0,054	8,806	1,174	1,056 - 1,305	0,003
Multifocalidad						
Tumor unifocal				1		
Tumor multifocal	0,934	0,322	8,415	2,545	1,353 - 4,785	0,004
Riesgo ATA 2015						
Riesgo bajo				1		
Riesgo intermedio	2,495	0,523	22,742	12,048	4,348 - 33,333	< 0,001
Riesgo alto	1,481	0,430	11,870	4,405	1,894 - 10,204	0,001

6. DISCUSIÓN

La forma familiar del cáncer papilar de tiroides parece presentar un comportamiento clínico más agresivo que la esporádica, con mayor tendencia al desarrollo de recidiva e incluso, con una peor supervivencia global. No obstante, pese a que diversos trabajos apuntan en este sentido, lo cierto es que la literatura al respecto es poco homogénea y presenta, en general, alto riesgo de sesgos metodológicos.

Obtener conclusiones específicas sobre esta patología no es fácil por varias razones. Primero porque se trata de una patología infrecuente que supone menos del 10% de todos los cánceres papilares de tiroides (patología de por sí infrecuente), presentando una incidencia de entre 0,5 y 8 casos por 1.000.000 habitantes/año. Por otra parte, su comportamiento es inconstante, poco homogéneo, heredándose con penetrancia incompleta (en una misma población susceptible no se desarrolla en todos los individuos) y expresividad variable (los individuos que lo desarrollan no lo presentan de igual manera en todos los casos), lo que supone que en diferentes poblaciones aparece con diferente frecuencia y se comporta de forma distinta. Esto explica que algunos factores de mal pronóstico descritos en algunas poblaciones, no asocien peor evolución en otras. Además, la mayoría de artículos publicados al respecto son estudios retrospectivos con un bajo número de casos, con seguimientos cortos, y centrados fundamentalmente en poblaciones americanas y asiáticas, con escasez de trabajos sobre poblaciones europeas. Por todo ello, la información de la que se dispone es insuficiente.

Además, el diagnóstico de la forma familiar del cáncer papilar de tiroides plantea un problema importante, ya que no existe ninguna prueba complementaria o genética que permita su identificación. Clínica e histológicamente es indistinguible de la forma esporádica, por lo que su detección depende de la realización de una exhaustiva historia personal y familiar, y de un elevado índice de sospecha en base a estas.

El conocimiento de los factores pronósticos del CPFT podría permitir un mejor abordaje de estos pacientes, con un diagnóstico más precoz y la anticipación de los casos de peor pronóstico, pudiendo realizar un tratamiento más efectivo. Sin embargo, no existe homogeneidad en los estudios realizados sobre dichos factores, de forma que los que unos grupos describen como de mayor riesgo, no presentan las mismas características en otros trabajos y viceversa.

Sobre esta premisa se plantea la necesidad de realizar estudios que agrupen el número suficiente de casos, a ser posible representativos de diferentes áreas geográficas, con seguimientos suficientes a largo plazo. En base a esto surgió la realización de este estudio multiinstitucional a nivel nacional español, con el fin de reunir una muestra adecuada de esta patología infrecuente, que no sería posible por otros medios.

Este tipo de estudios tienen, por el contrario, una serie de dificultades en cuanto a su organización, la coordinación de los centros y el manejo de la información. Para disminuir la heterogeneidad de los datos y mejorar la calidad de los resultados, el presente estudio fue coordinado por una única persona (el director del proyecto) que organizó a las diferentes unidades participantes y realizó la cumplimentación de la base de datos de forma exclusiva. Además, dicho proyecto fue avalado por la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos lo que favoreció la participación de 30 unidades de cirugía endocrina.

Todo esto ha permitido obtener el estudio occidental sobre factores pronósticos del CPFT con mayor casuística y el quinto a nivel mundial, tras varios estudios asiáticos^{9,105-106,156} que analizan entre 250 y 370 pacientes. El resto de trabajos publicados reúne grupos reducidos de pacientes de entre 24 y 146 casos^{10,20,22-23,29,76,79,107-108,152-155,157,158}.

El pronóstico vital del CPT es excelente a muy largo plazo, con tasas de mortalidad a 30 años por debajo del 10%^{16,57,180}. Los pacientes que desarrollan recidiva durante el seguimiento suelen presentar buen pronóstico, con una excelente supervivencia global, si bien ésta es inferior a aquellos que no la presentan, con tasas de mortalidad alrededor del doble^{94,180}.

La aparición de recidiva en el CPT, no sólo empeora la supervivencia esperada, sino que también supone un empeoramiento en la calidad de vida, con mayor probabilidad de nuevas recaídas futuras, asociando la eventual necesidad de nuevas cirugías y diferentes tratamientos. Aunque la gran mayoría de recidivas se desarrollan en los primeros cinco años tras el primer tratamiento, pueden aparecer incluso 30 años después, lo que incide en la importancia del tratamiento y el seguimiento en este tipo de tumores.

Por ello, en contraste con muchos otros cánceres en los que se busca mejorar la supervivencia global, la principal meta en el tratamiento del CPT es mejorar la supervivencia libre de enfermedad (es decir, evitar la recidiva)⁵⁴.

La forma familiar del CPT ha sido descrita como de comportamiento más agresivo que la esporádica, lo que se traduce, fundamentalmente, en una mayor tendencia al desarrollo de recidiva en la evolución. Así, mientras las tasas de recidiva global de la forma esporádica se encuentran en torno al 10 %^{93,99,180}, la tasa de recidiva global del CPFT en la literatura se ha descrito entre el 20% y el 40%, según las series^{81,107}. En nuestra serie la tasa de recidiva se sitúa en cifras intermedias respecto de la literatura siendo del 26,9%.

Por tanto, **el CPFT en España presenta unas tasas de recidiva similares a las descritas en la literatura para la forma familiar, y aproximadamente del doble de las descritas para la forma esporádica**. Estas tasas de recidiva elevadas muestran la mayor agresividad de la forma familiar del carcinoma papilar de tiroides en nuestro ámbito.

En relación a la evolución de la enfermedad en el tiempo, destaca que en la mayoría de series sobre CPFT la tasa de recidiva a medio plazo (5 años) se encuentra alrededor del 13 % y a largo plazo (10 años) alrededor del 30%^{23,57,106,172,181}. En la presente serie la tasa de recidiva a los cinco años alcanza el 30%, siendo del 33,7% a los 10 años. Es decir, **en España la recidiva del CPFT es más precoz** (alrededor del triple de lo publicado) **pero a largo plazo prácticamente permanece constante** (coincidiendo esta última con lo publicado en las series).

No está clara la razón de esta discrepancia. Posiblemente, uno de los aspectos que podría explicar la elevada tasa de recidiva a corto plazo en la presente serie es el alto porcentaje de pacientes con tumores T2-T4 (según la subclasificación T del TNM, 7ª edición). Son tumores mayores de 2 cm, factor que ha sido descrito como de los más influyentes en la aparición de recidiva en el cáncer papilar de tiroides. En la presente serie el 42% de los tumores resultaron al menos T2 y más del 20% se consideraron T3 ó T4 al diagnóstico. Al comparar estos resultados con varias de las series publicadas en la literatura^{9,76,108,156-157} (en las que se muestra la distribución de pacientes en función de la clasificación T del TNM, 7ª

edición), se evidencia que en aquellas con mayor frecuencia de tumores clasificados al menos como T2 se apreció una mayor tendencia a la recidiva. De la misma forma, aquellas en las que los tumores menores de 2 cm (T1) eran una amplia mayoría (más del 70%), las recidivas no superaban el 13% (Tabla 97). Si bien es cierto que las tasas de recidiva no muestran una relación lineal, sí parece haber relación entre tamaño tumoral y recidiva. Sin embargo, esta explicación teórica implicaría una mayor tasa de recidiva a largo plazo, hecho que no sucede en esta serie nacional española.

Tabla 97. Relación entre el tamaño tumoral y la tasa de recidiva del carcinoma papilar familiar.

	T1* (%)	T2 - T4** (%)	Tasa recidiva (%)
Park, 2012 ⁹	33,6	66,4	29,5
Pinto, 2014 ¹⁰⁸	51,9	48,1	17
Amunategui et al.	58,2	41,6	26,7
El Lakis, 2019 ¹⁵⁷	75,8	24,2	12,8
Cao, 2016 ¹⁵⁶	76,8	23,2	5,38
Hillenbrand, 2010 ⁷⁵	78	22	5

*T1 de la TNM 7ª edición; **T2-T4: T2, T3 y T4 de la clasificación TNM 7ª edición

Una de las posibles explicaciones para este hallazgo podría ser que el CPFT en nuestro medio tuviese tendencia a presentar tumores de mayor tamaño y mayor agresividad local. Sin embargo, se describe en la literatura que el CPFT suele presentar un tamaño igual o menor que la forma esporádica, hallazgo habitualmente asociado a un diagnóstico más precoz fruto de programas de screening^{9,79,106-107}. No obstante, aunque diversos trabajos proponen la realización de screening en familiares de CPFT^{1,10,76-79}, no es una medida aceptada de forma general por todos los grupos^{22,83,148}. Por ello, otra posible explicación para el elevado tamaño tumoral al diagnóstico podría ser que no se hubieran aplicado programas

de screening adecuados, habiendo realizado diagnósticos más tardíos en algunos casos. Sería recomendable, por tanto, la revisión de la aplicación o implementación de dichos programas en las unidades participantes con el fin de establecer criterios de sospecha de CPFT (pacientes jóvenes, alta frecuencia de multinodularidad, tumores de mayor agresividad de la esperada), asociando estudios ecográficos precoces en familiares de primer y segundo grado de los casos diagnosticados.

Otra de las posibles explicaciones a la elevada tasa de recidiva local podría estar en relación con la realización de linfadenectomía central asociada a la tiroidectomía. Se ha descrito que la recidiva a corto-medio plazo tiene mayor tendencia a aparecer a nivel local, mientras que a largo plazo es más frecuente su desarrollo a distancia; en consonancia con esto, un tratamiento local más agresivo podría condicionar una menor tasa de recidiva precoz. En la literatura analizada se puede evidenciar que una gran mayoría de las publicaciones pertenecen a series de países asiáticos, en los que los protocolos terapéuticos sobre cáncer de tiroides familiar han sido muy agresivos a nivel cervical desde hace varias décadas, proponiendo linfadenectomía central en la práctica totalidad de los pacientes. En occidente el planteamiento de agresividad local se ha implementado progresivamente en la última década, habiendo sido más heterogéneo en décadas anteriores. En la serie a estudio en esta tesis se presenta una tasa de linfadenectomía del 40%, siendo este dato inferior a lo propuesto en la literatura, lo que podría estar en relación con la tasa de recidiva precoz. Incluso se podría tratar, al menos en parte, de persistencia tumoral, al tratarse de tumores de alta agresividad local que hubieran sido tratados con una cirugía menos agresiva.

En este sentido, pese a que al 91,2% de los pacientes les fue administrado tratamiento adyuvante con radioyodo, la tasa de recidiva es alta. Entre los factores de riesgo que se asocian con una peor tasa de éxito tras el tratamiento con radioyodo, destacan principalmente la mayor carga tumoral postoperatoria y la afectación ganglionar¹⁸²⁻¹⁸⁴.

En definitiva, un tumor de mayor tamaño con un comportamiento local más agresivo, asociado a un diagnóstico eventualmente más tardío y un tratamiento local quizás menos agresivo, podrían explicar la importante diferencia de resultados a corto plazo entre nuestra serie y los trabajos publicados previamente.

No obstante todo lo anterior, no queda clara la razón por la que con una tasa de recidiva precoz tan alta, la recidiva a largo plazo se mantiene estable en vez de aumentar progresivamente como se expone en la literatura revisada.

En todo caso, las tasas de recidiva en la forma familiar son elevadas, conllevando, en muchas ocasiones, la necesidad de tratamientos sucesivos y empeorando el pronóstico de los pacientes que la desarrollan. Además, a falta de una prueba diagnóstica que lo detecte, el conocimiento de sus factores pronósticos podría ayudar a comprender su comportamiento biológico y ofrecer un diagnóstico más precoz. Con ello se podría lograr un mejor ajuste terapéutico, que permitiría adecuar el tratamiento según las necesidades de cada paciente, siendo más o menos agresivo en función de la probabilidad de recidiva^{57,94}.

Uno de los factores de riesgo que se asocia con más frecuencia a la aparición de recidiva en CPET es la **edad del paciente al diagnóstico**. Así, se ha descrito que pacientes entre 18 y 55 años, presentan un mejor pronóstico de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad⁸⁷ en comparación con el resto, independientemente de otros factores.

Esta evolución menos agresiva ha determinado que incluso los sistemas de clasificación de riesgo de mortalidad por el tumor (TNM, MACIS)¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ tengan en cuenta la edad del paciente en su cálculo de pronóstico a largo plazo. De hecho, la estadificación TNM¹²²⁻¹²³ divide los pacientes según su edad; La 7ª edición de TNM los divide según un punto de corte en 45 años; la 8ª edición los divide tomando como punto de corte los 55 años. En ambas, los pacientes con edades inferiores al punto de corte son considerados estadio I si no presentan metástasis a distancia (sea cual sea su tamaño y afectación ganglionar), y estadio II si las presentan. La supervivencia esperada en ambos grupos a 10 años es de 98-100% y de 85-95% respectivamente.

Sin embargo, en la forma familiar de la enfermedad no parecen existir diferencias, presentando el mismo pronóstico independientemente de la edad. Así lo exponen algunos autores^{23,160} que evidencian una peor evolución en pacientes jóvenes con CPFT al compararlos con pacientes con carcinoma esporádico de su misma edad. Pero no se encuentran diferencias respecto de las tasas de recidiva cuando se comparan pacientes

jóvenes frente a pacientes mayores con la forma familiar^{29,153}. Por tanto, en el carcinoma papilar familiar se pierde el factor de protección que la edad joven supone en el esporádico.

En este sentido, en el presente estudio se analizaron los datos tomando como referencia dos puntos de corte en cuanto a la edad (45 y 55 años), con el fin de comparar la evolución de los pacientes en función de dicho parámetro (en base a los distintos puntos de corte propuestos por TNM 7ª y 8ª edición). No existieron diferencias en la evolución en relación a ninguno de los cortes etarios realizados; es decir, la edad joven no supuso un factor de protección respecto del desarrollo de recidiva. Más aún, al analizar la edad media de la muestra se aprecia que sólo el 19% de los pacientes eran mayores de 55 años, lo que, atendiendo al comportamiento del tumor en la forma esporádica, debería asociarse con unas bajas tasas de recidiva. Sin embargo, pese a la juventud de la muestra las tasas de recidiva fueron del doble de lo que hubiera sido de esperar en la forma esporádica¹⁶⁵.

En nuestra serie se evidencia la **pérdida del factor de protección que la edad joven presenta en la forma esporádica** de la enfermedad. Por tanto, la edad joven no se comporta como factor de protección en el CPFT en España, siendo igual de agresivo independientemente de la edad, en consonancia con lo descrito por otros grupos^{23,105,165}.

Algo más controvertido en CPT es la **asociación del género con la agresividad** del tumor. Clásicamente se ha tomado el género masculino como un factor de riesgo con mayor agresividad que el género femenino^{117,163,169,187}, habiéndose teorizado con un posible efecto hormonal causante de esta diferencia, aunque no existe homogeneidad en los diversos artículos publicados.

Sí existe consenso en la literatura, sin embargo, en relación a que la forma familiar de la enfermedad es igual de agresiva en ambos géneros, apreciándose que se pierde el factor protector que podría suponer el género femenino en la forma esporádica. En la forma familiar parece ser más frecuente la aparición de cáncer entre hermanas que entre hermanos varones de un paciente con CPFT, pero su comportamiento parece ser más agresivo en los hijos varones que en las hijas^{13,160}. Por tanto, el CPFT es más probable que se presente en las

hermanas de un caso diagnosticado de CPFT, pero es más agresivo en los hijos varones de los pacientes con CPFT.

En nuestra serie **no se han evidenciado diferencias en el riesgo de recidiva entre ambos géneros, con tasas similares entre varones y mujeres**. De hecho, aunque más del 70% de la serie fueron mujeres, las tasas de recidiva de la serie fueron peores que las descritas en la literatura para la forma esporádica.

Una de las controversias más importantes en cuanto al CPFT es en relación con su definición, estando en discusión el **número mínimo de casos** que debe de presentar una familia para que sea considerado el diagnóstico de cáncer papilar familiar. Algunos grupos lo establecen en tres casos, apoyándose en trabajos que consideran que la aparición de sólo dos casos podría deberse a la concurrencia de dos esporádicos hasta en el 60% de las ocasiones, mientras que si existen tres casos en una misma familia la probabilidad de que sean esporádicos se reduce hasta el 6%¹⁶⁸. En este sentido diversos autores describen mayor agresividad en el grupo familiar frente al esporádico, sobre todo en familias con más de tres casos frente a aquellas con solo dos. Sin embargo, la mayoría de grupos aceptan que la concurrencia de dos casos sería suficiente para considerar un CPFT^{1,6}. Además, hoy en día las familias tienden a tener muchos menos miembros por lo que sería mucho más difícil encontrar tres miembros afectos y se estaría infradiagnosticando a familias con sólo dos casos y una forma familiar establecida.

En la presente serie se analizó esta variable de forma continua y posteriormente se compararon familias con dos casos frente a más de dos casos, y familias de dos casos frente a familias de tres casos y frente a familias de más de tres casos. **El número de casos en la familia** tomado como variable continua **se asoció a una mayor tasa de recidiva** en el análisis multivariante, de forma que cada nuevo caso descrito en la familia aumenta 1,165 veces la probabilidad de desarrollar recidiva (OR 1,165). Esto concuerda con otros trabajos en los que el número de casos diagnosticados en una familia se ha descrito como un factor pronóstico independiente en análisis bivariante y multivariante^{29,107}. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar recidiva al comparar familias de dos casos frente a tres

o más de tres. Por tanto, aunque algunos autores recomiendan diferenciar entre las familias con sólo dos casos y aquellas con más de dos casos, proponiendo que las últimas reciban un screening más estricto y, quizás, un tratamiento más radical que las primeras^{1,6,80}, estas diferencias no han sido encontradas por otros grupos, entre ellos el nuestro^{106,153,158}. En este sentido, cuantos más casos hay en la familia el riesgo de recidiva es mayor, pero no parece que deba diferenciarse la radicalidad del tratamiento en familias con más o menos casos.

El mecanismo más común de diseminación del CPT es la vía ganglionar presentando con frecuencia metástasis ganglionares cervicales durante la evolución natural del tumor. Se ha descrito que la aparición de **varios focos tumorales** intratiroideos puede ser debido al desarrollo de metástasis ganglionares intraparenquimatosas, lo que explica que la aparición de multifocalidad se asocie con mayores tasas de recidiva. De hecho, en la forma esporádica se acepta la multifocalidad como un factor de riesgo asociando peor pronóstico cuantos más focos aparezcan⁸⁸. Por ello se recomienda una mayor radicalidad en el tratamiento de estos casos, asociando tiroidectomía total y linfadenectomía central profiláctica bilateral¹⁸⁸. Además, se calcula que la incidencia de multifocalidad en la forma esporádica se encuentra alrededor del 30% de los casos^{79,106,156}. La bilateralidad es una forma de multifocalidad en la que están afectados ambos lóbulos tiroideos; sin embargo, no presenta la misma homogeneidad en los datos, y sólo algunos trabajos la han descrito como factor de riesgo independiente.

En la forma familiar se describen generalmente tasas de multifocalidad por encima del 50% de los casos. En nuestra serie el 60% de los pacientes presentaron multifocalidad resultando un factor pronóstico independiente en el análisis bi y multivariante, con un mayor riesgo de recidiva en la evolución (OR 2,525). El intervalo libre de enfermedad también fue significativamente menor en los casos con varios focos. Sin embargo, no se apreció mayor riesgo en relación al número de focos, y la bilateralidad sólo presentó significación en la supervivencia libre de enfermedad, pero no se definió como un factor de riesgo independiente, en concordancia con lo descrito en muchos otros trabajos.

Por tanto, **el CFPT en nuestra serie se asoció con una gran frecuencia de multifocalidad, y ésta conllevó peor pronóstico evolutivo.**

Del resto de características histopatológicas, la **invasión vascular** se confirmó como factor de riesgo en el análisis multivariante. Si bien en la bibliografía no existe unanimidad al respecto, la mayoría de artículos indica que la presencia de invasión vascular se asocia a una peor evolución clínica. Aunque el principal mecanismo de diseminación del CPT es el ganglionar, la invasión vascular también está presente y se asocia con mayor incidencia de metástasis a distancia y de recidiva tumoral^{104,189-190}. Se ha descrito que su incidencia en CPT está entre 2-10% de los casos. Algunos trabajos describen mayor tasa de invasión vascular en CPFT comparados con los casos esporádicos²² aunque no existe uniformidad. En nuestra serie el 10% de los pacientes presentaron afectación vascular y esta **asoció un riesgo de recidiva 2,7 veces mayor** que los que no la presentaron. Además, los pacientes con afectación vascular presentaron una peor supervivencia libre de enfermedad global desarrollando la recidiva mucho antes que los que no la presentaron.

Diversos trabajos sobre la forma familiar del CPT han propuesto que quizás una de las razones de su mayor agresividad pudiera ser la tendencia a desarrollar determinadas variantes histológicas aceptadas como de peor pronóstico. Sin embargo no se ha podido demostrar esta asociación. De hecho, parece que la frecuencia de aparición de formas relativamente más agresivas es similar a los casos esporádicos²⁹.

En la presente serie las formas histológicas más frecuentes han sido la variante papilar clásica y la folicular apareciendo las formas agresivas en un bajo porcentaje de los casos (menos del 10%), lo cual se asemeja a lo descrito previamente por otros grupos. Parece, por tanto, que **la mayor agresividad de la forma familiar no se asocia a la presencia de formas histológicamente más agresivas**, que aparecen en igual proporción que la forma esporádica. De esta manera, el CFPT es más agresivo que el esporádico presentando similares incidencias de variantes histológicas aparentemente más agresivas.

Como en otras series publicadas, las formas histológicas de mayor agresividad tuvieron peor evolución que las consideradas de menor agresividad.

La **clasificación de TNM** de la AJCC en CPT¹²²⁻¹²³ se desarrolló como una herramienta de cálculo de la supervivencia global¹⁹¹⁻¹⁹², habiéndose publicado en 2017 la 8ª edición, de uso en la actualidad. Una gran parte de los pacientes de la presente serie habían sido estudiados y tratados en función de la 7ª edición por lo que, con el fin de unificar conceptos, se decidió reestadificar a todos los pacientes según ambas ediciones de TNM.

Las principales modificaciones de la 8ª edición consisten en el aumento de la edad de referencia para ser considerada de bajo o alto riesgo, que ha pasado de 45 a 55 años, y en que la mínima extensión extratiroidea deja de ser considerada factor de riesgo de recidiva, pasando de estar clasificada como "T3" a valorar "T" únicamente por el tamaño tumoral^{123,193}. Además, mientras en la 7ª edición el paso de estadio I a II dependía exclusivamente del tamaño tumoral, y a estadio III de la invasión extratiroidea o de la afectación ganglionar, en la 8ª edición el paso de estadio I a II depende de la afectación ganglionar, y a estadio III de la afectación extratiroidea¹⁹³⁻¹⁹⁴.

La gran mayoría de los pacientes diagnosticados de CPT son jóvenes. Así, el cambio de la edad de referencia en la nueva edición de TNM ha supuesto que una importante cantidad de pacientes que eran previamente considerados estadio III-IV han pasado a estadio I-II. De esta manera, en las series publicadas sobre la 8ª edición, se describe que más del 95% de los pacientes se aglutinan en dichos estadios I y II¹⁹⁴⁻¹⁹⁵. La modificación en relación con la mínima extensión extratiroidea presenta igualmente controversia ya que, mientras algunos grupos han descrito que esta no se asocia con mayor recidiva¹⁸⁰, otros proponen que sí existe dicha asociación¹⁹⁷. En este sentido la clasificación de riesgo de la ATA¹⁰⁴ sigue incluyendo la mínima extensión extratiroidea como factor de riesgo, considerando a estos pacientes como de riesgo intermedio de recidiva.

Pese a llevar poco tiempo en uso, se han publicado varios artículos analizando la 8ª edición de TNM al respecto de su capacidad en el cálculo de la supervivencia global y supervivencia asociada al cáncer, así como su utilidad en la predicción de recidiva¹⁹²⁻¹⁹⁵.

Además, han aparecido varios trabajos comparando la 7ª y 8ª edición en cuanto a sus respectivos ajustes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La conclusión en la mayoría de los trabajos es que la 8ª edición de TNM ajusta mejor el riesgo de mortalidad respecto de la edición previa^{192,194}. Lo que no queda tan claro es su capacidad en la predicción de recidiva. Mientras que varios estudios encuentran que la 8ª edición ajusta mejor el riesgo de recidiva¹⁹⁵, otros ponen en duda esta afirmación, evidenciando que la 7ª edición ajusta mejor dicho riesgo, sobre todo en grupos de intermedio-alto riesgo^{194,196}. Como consecuencia de la nueva clasificación, muchos pacientes que en TNM 7ª edición eran considerados de alto riesgo de mortalidad, ahora se reestadifican como de medio e incluso bajo riesgo de mortalidad¹⁹⁴. Esto ha mejorado el ajuste de supervivencia global, pero varios autores exponen su preocupación por que se pueda producir una percepción de menor agresividad de la enfermedad al confundir supervivencia global con supervivencia libre de enfermedad^{194,197}. Por tanto, TNM 8ª edición ha mejorado en el cálculo de supervivencia global pero parece que es aún pronto para poder concluir si su ajuste de riesgo de recidiva es tan bueno^{191,198-199}. En este sentido se advierte en la literatura de la posible existencia de un sesgo en las publicaciones que comparan ambas ediciones de TNM sobre series antiguas, ya que los pacientes incluidos en dichas series habían recibido en muchas ocasiones tratamientos más agresivos (en función de su estadio según TNM 7ª edición), y su evolución posterior podría ser mejor de lo esperado como consecuencia de este tratamiento¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

En nuestra serie tanto TNM 7ª edición como TNM 8ª edición, en sus categorías “T” y “N”, parecen ajustar bastante bien el riesgo de recidiva. Al analizar la serie según su estadio, TNM 7ª edición la distribuye en tres grupos de recidiva – estadio I, con un 19,78% de riesgo; estadios II y III, con riesgos alrededor del 40% (46,2% y 41,9%, respectivamente); y estadio IV con un riesgo de recidiva del 75%-. TNM 8ª edición, sin embargo, aglutina toda la serie en estadio I y II, con lo que un 25% de los pacientes estadio I presentarán recidiva, frente al 44% de los pacientes estadio II. Por tanto, aunque el riesgo de recidiva de los grupos intermedios parece mejorable, la 7ª edición distribuye nuestra serie de forma más homogénea, hallazgo que ha sido descrito también en otros trabajos¹⁹⁴⁻¹⁹⁵.

Por lo anterior, ante la duda de que esta importante homogeneización de la serie por parte de la 8ª edición de TNM pudiera provocar un peor ajuste del riesgo de recidiva¹⁹⁷⁻²⁰⁰, y

en vista de los resultados anteriormente descritos, se decidió incluir en el análisis multivariante la 7ª edición de TNM, y no la 8ª.

En relación con la asociación de **TNM 7ª edición** y el desarrollo de recidiva en la presente serie, **solamente el estadio II presentó diferencias** en su evolución al compararlo con el estadio I (con un riesgo 5 veces mayor de desarrollar recidiva) en el análisis multivariante. Los estadios III y IV no mostraron diferencias en su evolución en relación con la tasa de recidiva, lo que coincide con lo descrito por otros grupos^{99,192}. A la luz de nuestros resultados se puede inferir que, al igual que se ha descrito en muchos otros trabajos, **la clasificación TNM es de gran utilidad en la predicción de mortalidad, pero no lo es tanto en la predicción del riesgo de recidiva en CPFT**.

En los últimos años se ha extendido el uso de la clasificación de la ATA¹⁰⁴ en el cálculo del riesgo de recidiva por CPT, que presenta tres posibles escenarios: riesgo bajo, riesgo intermedio, y riesgo alto de recidiva. Esta clasificación realizó una buena estratificación de la presente muestra en función del riesgo de recidiva. Además, en el análisis multivariante **la clasificación de la ATA fue un factor de riesgo independiente**, presentando el grupo de riesgo intermedio una probabilidad de recidiva veintidós veces mayor que el de riesgo bajo, y el grupo de riesgo alto una probabilidad de recidiva once veces mayor que el de riesgo bajo.

Así, **la clasificación de la ATA discrimina mejor el riesgo de recidiva que la clasificación TNM**.

7. CONCLUSIONES

1. El carcinoma papilar familiar de tiroides presenta en España una tasa de recidiva global superior al 25%.
2. El intervalo libre de enfermedad a 5 y 10 años es superior al 65% en el carcinoma papilar familiar.
3. En el carcinoma papilar familiar de tiroides se pierde el factor de protección que la edad joven supone en el carcinoma papilar esporádico.
4. El aumento del número de casos de carcinoma papilar en las familias con carcinoma papilar familiar, se asocia a un mayor riesgo de recidiva tumoral.
5. Los pacientes con carcinoma papilar familiar asintomáticos presentan una menor tasa de recidiva que los que presentan algún síntoma al diagnóstico.
6. El carcinoma papilar familiar de tiroides presenta una alta tasa de multifocalidad, factor que asocia mayor riesgo de recidiva.
7. La invasión vascular es un factor de mal pronóstico y se asocia de forma independiente a la aparición de recidiva en carcinoma papilar familiar.

8. El TNM 7ª edición estratifica mejor la probabilidad de recidiva que el TNM 8ª edición en el carcinoma papilar familiar.

9. La clasificación de riesgo de recidiva de la ATA 2015 es un buen predictor de recidiva y estratifica mejor el riesgo de recidiva que la clasificación TNM.

8. BIBLIOGRAFÍA

1.- Ríos A, Rodríguez JM, Navas D, Cepero A, Torregrosa NM, Balsalobre MD, Parrilla P. Family screening in familial papillary carcinoma: The early detection of thyroid disease. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2564-2570. doi: 10.1245/s10434-016-5149-8.

2.- Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3:61. doi: 10.3389/fendo.2012.00061.

3.- Iliadou PK, Effraimidis G, Michalakis K, Panagiotou G, Mitsakis P, Patakiouta F. Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:827-833. doi: 10.1530/EJE-14-1046.

4.- Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 2010; 20:707-713. doi: 10.1089/thy.2010.1641.

5.- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1600–1608. doi: 10.1093/jnci/86.21.1600.

6.- Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest* 2020; doi: 10.1007/s40618-020-01435-x.

7.- Navas-Carrillo D, Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P, Orenes-Piñero E. Familial nonmedullary thyroid cancer: Screening, clinical, molecular and genetic findings. *Acta Biochim Biophys* 2014; 1846:468–476. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.002.

8.- Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24:1409-1417. doi: 10.1007/s002680010233.

9.- Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park DJ, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2012; 22:356-362. doi: 10.1089/thy.2011.0163.

10.- Fan Y, Zhang B, Yang X, Shang Z, Liu H, Xie Y, Liu Y, Gao W, Wu Q, Li X. Clinicopathologic features of familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Chin Med J* 2015; 20:1037-1041. doi: 10.4103/0366-6999.155075.

11.- Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, Sanders K, Kantemiroff T, Bagha S, Goldgar DE, Narod SA, Foulkes WD. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: A hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5307-5312. doi: 10.1210/jcem.86.11.8010.

12.- Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2006; 13:106-110. doi: 10.1177/107327480601300204.

13.- Mosso L, Velasco S, Salazar I, Solar A, González H, Cardona B, Fardella C, González G, López JM, Rodríguez JA, Cruz F, Arteaga E. Clinical features of 17 patients with familial non medullary thyroid carcinoma. *Rev Med Chil* 2007; 135:718-724. doi: 10.4067/s0034-98872007000600005.

14.- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:220-241. doi: 10.3322/caac.21149.

15.- Del Rio P, Montana Montana C, Cozzani F, Rossini M, Loderer T, Dall'Aglio E, Cataldo S, Marina M, Graziano C. Is there a correlation between thyroiditis and thyroid cancer? *Endocrine* 2019; 66:538-541. doi: 10.1007/s12020-019-01935-8.

16.- Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LGT, Marti JL. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA* 2019; 24:2440-2441. doi: 10.1001/jama.2019.18528.

17.- Sek KS, Tsang I, Lee XY, Albaqmi OH, Morosan Allo YJ, Rosmarin MC, Mahrous AK, Parameswaran R, Ng DCE, Tong AKT, Loke KSH, Brenta G, Alghamdi AH, Albaty NA, Fish SA, Tuttle RM, Yang SP. Frequent neck US in papillary thyroid cancer likely detects non-actionable findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94:504-512. doi: 10.1111/cen.14325.

18.- Lim H, Devesa S, Sosa J, Check D, Hitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017; 317:1338-1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.

19.- Ellison LF, Bushnik T. Changing trends in thyroid cancer incidence in Canada: A histologic examination, 1992 to 2016. *Health Rep* 2020; 31:15-25. doi: 10.25318/82-003-x202000100002-eng.

20.- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, Carli AF, Caruso G, Toti P, Capitani S, Pammolli A, Pacini F. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:1075-1081. doi: 10.1677/ERC-08-0080.

21.- Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a metareview of case series. *Thyroid* 1997; 7:107-113. doi: 10.1089/thy.1997.7.107.

22.- Maxwell EL, Hall FT, Freeman JL: Familial non-medullary thyroid cancer: a matched-case control study. *Laryngoscope* 2004;114:2182–2186. doi: 10.1097/01.mlg.0000149454.91005.65.

23.- Lee Y, Yoon J, Yi O, Sung T, Chung K, Kim WB, Hong SJ. Familial history of Non-medullary thyroid cancer is an independent prognostic factor for tumor recurrence in younger patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 109:168-173. doi: 10.1002/jso.23447.

24.- Sarquis M, Moraes DC, Bastos-Rodrigues L, Azevedo PG, Ramos AV, Reis FV, Dande PV, Paim I, Friedman E, De Marco L. Germline Mutations in Familial Papillary Thyroid Cancer. *Endocr Pathol* 2020; 1:14-20. doi: 10.1007/s12022-020-09607-4.

25.- Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, Torroglosa A, Antiñolo G, Borrego S. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis. *Genes* 2019; 10:913. doi: 10.3390/genes10110913.

26.- Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci* 2019; 16:450-460. doi: 10.7150/ijms.29935.

27.- Burgess JR, Duffield A, Wilkinson SJ, Ware R, Greenaway TM, Percival J, Hoffman L. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:345. doi: 10.1210/jcem.82.2.3789.

28.- Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state-of-the-art studies. *J Oncol* 2010; 385206. doi: 10.1155/2010/385206.

29.- McDonald TJ, Driedger AA, García BM, Van Uum SH, Rachinsky I, Chevendra V, Malchoff CD, et al. Familial Papillary Thyroid Carcinoma: A retrospective analysis. *J Oncol* 2011; 948786. doi: 10.1155/2011/948786.

30.- Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unravelling the genetic maze. *Endocr relat cancer* 2016; 23:577-595. doi: 10.1530/ERC-16-0067.

31.- Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, Mangion J, Hamoudi R, Rosenblatt J, Buu P, Sun S, Stoffer SS, Goldgar DE, Romeo G, Houlston RS, Narod SA, Stratton MR, Foulkes WD. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 61:1123-1130. doi: 10.1086/301610.

32.- Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D. A gene predisposing to familial thyroid tumours with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1743-1748. doi: 10.1086/302164.

33.- McKay JD, Thompson D, Lesueur F, Stankov K, Pastore A, Watfah C, Stolz S, Riccabona G, Moncayo R, Romeo G, Goldgar DE. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial non-medullary thyroid cancer. *J Med Genet* 2004; 41:407-412. doi: 10.1136/jmg.2003.017350.

34.- Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, Filetti S, De Santi MM, Rossi B, Ronga B, Durante C, Pacini F. Short telomeres, telomerase reverse transcriptase gene amplification, and increased telomerase activity in the blood of familial papillary thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3950-3957. doi: 10.1210/jc.2008-0372.

35.- Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT, He H, Blondal T, Geller F, Jakobsdottir M, Magnusdottir D, Matthiasdottir S, Stacey S, Skarphedinsson O, Helgadottir H, Li W, Nagy R, Aguillo E, Faure E, Prats E, Saez B,

Martinez M, Eyjolfsson G, Bjornsdottir U, Holm H, Kristjansson K, Frigge M, Kristvinsson H, Gulcher J, Jonsson T, Rafnar T, Hjartarsson H, Mayordomo J, Chapelle A, Hrafinkelsson J, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009; 41:460. doi: 10.1038/ng.339.

36.- Pereira JS, Da Silva JG, Tomaz RA, Pinto AE, Bugalho MJ, Leite V, Cavaco BM. Identification of a novel germline FOXE1 variant in patients with familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTTC). *Endocrine* 2015; 1:204-214. doi: 10.1007/s12020-014-0470-0.

37.- Xiong Y, Zhang L, Holloway AK, Wu X, Su L, Kebebew E. MiR-886-3p regulates cell proliferation and migration, and is dysregulated in familial non-medullary thyroid cancer. *PLoS One* 2011; 6:e24717. doi: 10.1371/journal.pone.0024717

38.- Gara SK, Jia L, Merino MJ, Agarwal SK, Zhang L, Cam M, Patel D, Kebebew E. Germline HAP2 Mutation Causing Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 5:448-455. doi: 10.1056/NEJMoa1502449.

39.- Liu C, Yu Y, Yin G, Zhang J, Wen W, Ruan X, Li D, Zhang S, Cai W, Gao M, Chen L. C14orf93 (RTFC) is identified as a novel susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 4:590-596. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.078.

40.- Tomsic J, Fultz R, Liyanarachchi S, Genutis LK, Wang Y, Li W, Volinia S, Jazdzewski K, He H, Wakely Jr. PE, Senter L, Chapelle A. Variants in microRNA genes in familial papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8:6475-6482. doi: 10.18632/oncotarget.14129.

41.- Ye F, Gao H, Xiao L, Zuo Z, Liu Y, Zhao Q, et al. Whole exome and target sequencing identifies MAP2K5 as novel susceptibility gene for familial non-medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2019; 144:1321-1330. doi: 10.1002/ijc.31825.

42.- Orois A, Gara SK, Mora M, Halperin I, Martínez S, Alfayate R, Kebebew E, Oriola J. NOP-53 as a candidate modifier locus for familial non-medullary thyroid cancer. *Genes* 2019; 10:899. doi: 10.3390/genes10110899.

43.- Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5747–5753. doi: 10.1210/jc.2005-0935.

44.- He H, Nagy R, Liyanarachchi S, Jiao H, Li W, Suster S, Kere J, Chapelle A. A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. *Cancer Res* 2009; 69:625. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1071.

45.- Bevan S, Pal T, Greenberg CR, Green H, Wixey J, Bignell G, Narod SA, Foulkes WD, Stratton MR, Houlston RS. A comprehensive analysis of NG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3701. doi: 10.1210/jcem.86.8.7725.

46.- Cavaco BM, Batista PF, Martins C, Banito A, Do Rosário F, Limbert E, Sobrinho LG, Leite V. Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC): analysis of fPTC/PRN, NMTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:207-215. doi: 10.1677/ERC-07-0214.

47.- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.

48.- Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E, Perales-Paton J, de Cubas AA, Inglada-Perez L, Matias-Guiu X, Capel I, Bella M, Lerma E, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Maravall F, Mauricio D, Al-Shahrour F, Robledo M. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors. *Mod Pathol* 2015; 28:748-757. doi: 10.1038/modpathol.2015.44.

49.- Conti I, Varano G, Simioni C, Laface I, Milani D, Rimondi E, Neri LM. MiRNAs as influencers of cell-cell communication in tumor microenvironment. *Cells* 2020; 9:220. doi: 10.3390/cells9010220.

50.- Maxwell EK, Campbell JD, Spira A, Baxevas AD. SubmiRine: assessing variants in microRNA targets using clinical genomic data sets. *Nucleic Acids Res* 2015; 43:3886-3898. doi: 10.1093/nar/gkv256.

51.- Sui F, Ji M, Hou, P. Long non-coding RNAs in thyroid cancer: Biological functions and clinical significance. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 469:11-22. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.020.

52.- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Pacini F. Telomeres and thyroid cancer. *Curr Genomics* 2009; 10:256. doi: 10.2174/138920209789503897.

53.- Cantara S, Pisu M, Frau DV, Caria P, Dettori T, Capezzone M, Capuano S, Vanni R, Pacini F. Telomere abnormalities and chromosome fragility in patients affected by familial papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1327. doi: 10.1210/jc.2011-2096.

54.- Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020; 52:562-577. doi: 10.1055/a-1089-7870.

55.- Wang LY, Migliacci JC, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Management and outcome of clinically evident neck recurrence in patients with papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (oxf)* 2017; 87:566-571. doi: 10.1111/cen.13378.

56.- Ammar S, Alobuia W, Kebebew E. An update on familial nonmedullary thyroid cancer. *Endocrine* 2020; 68:502-507. doi: 10.1007/s12020-020-02250-3.

57.- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-1463. doi: 10.1210/jcem.86.4.7407.

58.- Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014; 3:154-163. doi: 10.1159/000365289.

59.- Sibon C, Chagnon S, Tchakérian A, Bafounta ML, Longvert C, Clerici T, Zimmermann U, Saiag P. The contribution of high-resolution ultrasonography in preoperatively detecting sentinel-node metastases in melanoma patients. *Melanoma Res* 2007; 17:233-237. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282c3a65a.

60.- Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol* 2006; 58:345-359. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.12.039.

61.- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260:892-899. doi: 10.1148/radiol.11110206.

62.- Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19:1257-1264. doi: 10.1089/thy.2008.0021.

63.- Castellana M, Grani G, Radzina M, Guerra V, Giovanella L, Deandrea M, Ngu R, Durante C, Trimboli P. Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2020; 183:255-264. doi: 10.1530/EJE-20-0204.

64.- Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACRTyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) comitee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12:1272-1279. doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011.

65.- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS comitee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.

66.- Trimboli P, Knappe L, Treglia G, Ruberto T, Piccardo A, Ceriani L, Paone G, Giovanella LJ. FNA indication according to ACR-TIRADS, EU-TIRADS and K-TIRADS in thyroid incidentalomas at ¹⁸F-FDG PET/CT. *Endocrinol Invest* 2020; 43:1607-1612. doi: 10.1007/s40618-020-01244-2.

67.- Schenke S, Klett R, Seifert P, Kreissl MC, Görges R, Zimny M.J. Diagnostic Performance of Different Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS and ACR TI-RADS) for Risk Stratification of Small Thyroid Nodules (≤ 10 mm). *Clin Med* 2020; 9:236. doi: 10.3390/jcm9010236.

68.- Mora-Guzmán I, Muñoz de Nova JL, Marín-Campos C, Jiménez-Heffernan JA, Cuesta JJ, Lahera M, Torres E, Martín-Pérez E. Rendimiento del sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico del nódulo tiroideo. *Cir Esp* 2018; 96:363-368. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.017.

69.- Azoury SC, Aufforth R, He M, Yang Z, Nilubol N, Kebebew E. Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction-based detection of thyroid-specific gene expression in fine-needle aspirate for thyroid cancer recurrence evaluation: A case report and review of the literature. *Head Neck* 2015; 37:E165-E168. doi: 10.1002/hed.24054.

70.- Vriens MR, Sabanci U, Epstein HD, Ngai S, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Reliability of fineneedle aspiration in patients with familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 1999; 9:1011-1016. doi: 10.1089/thy.1999.9.1011.

71.- Posillico SE, Wilhelm SM, McHenry CR. The utility of frozen section examination for determining the extent of thyroidectomy in patients with a thyroid nodule and "atypia/follicular lesion of undetermined significance". *Am J Surg* 2015; 209:552-556. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.026.

72.- Shin I, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, Lee SE, Lee HS, Kwak JY. Core-Needle Biopsy Does Not Show Superior Diagnostic Performance to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Thyroid Nodules. *Med J* 2020; 61:161-168. doi: 10.3349/ymj.2020.61.2.161.

73.- Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12:865-881. doi: 10.1016/j.path.2019.08.001.

74.- Gómez Ramírez J. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía Endocrina. 3ª Edición. Editorial Arán; 2020.

75.- Xing Z, Qiu Y, Yang Q, Yu Y, Liu J, Fei Y, Su A, Zhu J. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol* 2020; 129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.

76.- Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, Pandev R, Haufe S, Dotzenrath C, Köberle R, Hoffmann R, Klein G, Kadmon M, Negele T, Hagieva T, Henne-Bruns D, Luster M,

Weber T. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. ESES Vienna presentation. *Langenbeck's Archiv Surg* 2010; 395:851-858. doi: 10.1007/s00423-010-0696-0.

77.- O'Connell L, Prichard RS, O'Reilly E, Skehan S, Gibbons D, McDermott EW. Running in the family: A rare diagnosis of familial papillary thyroid cancer. *Int J Surg Case Rep* 2015; 16:64-66. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.09.018.

78.- Ferrada CC, Godoy CC, Martínez AA, García BH. Papillary thyroid cancer: case reports of four family cases. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85:351-358. doi: 10.4067/S0370-41062014000300012.

79.- Lei S, Wang D, Ge J, Liu H, Zhao D, Li G, Ding Z. Single-center study of familial papillary thyroid cancer in China: surgical considerations. *World J Surg Oncol* 2015; 13:115. doi: 10.1186/s12957-015-0519-4.

80.- Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg* 2007; 31:924. doi: 10.1007/s00268-006-0847-1.

81.- Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, Zhu J. Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:253-262. doi: 10.1530/EJE-14-0960.

82.- Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:81-88. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30324-9.

83.- Pitoia F, Cross G, Salvai ME, Abelleira E, Niepomnische H. Patients with familial non-medullary thyroid cancer have an outcome similar to that of patients with sporadic papillary thyroid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55:219. doi: 10.1590/S0004-27302011000300007.

84.- Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Watanabe S, Ogawa T, Tsuno A, Shuto S. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28:1099. doi: 10.1007/s00268-004-7676-x.

85.- Rosario PW, Calsolari MR. Should a family history of papillary thyroid carcinoma indicate more aggressive therapy in patients with this tumor? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58:812-816. doi: 10.1590/0004-2730000003350.

86.- Fawcett DW. *Tratado de Histología*, 13ª Edición, Editorial Mcgraw-Hill; 1998. ISBN: 978-0412046919.

87.- Parrilla P, Landa JI. *Manual de la Asociación Española de Cirugía*. 2ª edición. Editorial Panamericana, 2010. ISBN: 9788498352825.

88.- Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 376-384. doi: 10.1007/s00268-012-1835-2.

89.- Tsui KP, Kwan WY, Chow TL. Total vs hemithyroidectomy for intermediate risk papillary thyroid cancer: A 23 year retrospective study in a tertiary center. *Am J Otolaryngol* 2019; 40:431-434. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.04.001.

90.- Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, Patio C, Chen Y, Bose S, Fan X, Mallen-St Clair J, Braunstein GD, Sacks WL, Zumsteg ZS. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol* 2020; 6:706-713. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6851.

91.- Han L, Wenlei L, Yingxue L, Wenjuan W, Yumin Y, Yongkun W. With high-risk factors, total thyroidectomy is preferred for thyroid cancer. *Cancer Manag Res* 2020; 12:3713-3719. doi: 10.2147/CMAR.S249324.

92.- Kim SY, Kim HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, Chang HS, Park CS. Thyroid hormone supplementation therapy for differentiated thyroid cancer after lobectomy: 5 years of follow up. *Front Endocrinol* 2020; 11:520. doi: 10.3389/fendo.2020.00520.

93.- Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, Wilt J, Inthout J, Stalmeier, Hermens R, Smit J, Ottevanger, Netea-Maier R. The impact of the extent of surgery on the long-term outcomes of patients with Low Risk Differentiated non-medullary thyroid cancer. *J Clin Med* 2020; 9:2316. doi: 10.3390/jcm9072316.

94.- Russell M, Kamani D, Randolph G. Modern surgery for advanced thyroid cancer: a tailored approach. *Gland Surg* 2020; 9:S105-S119. doi: 10.21037/gs.2019.12.16.

95.- Rafaelli M, Tempera SE, Sessa L, Lombardi CP, Crea C, Bellantone R. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy in the treatment of papillary carcinoma. *Gland Surg* 2020; 9:S18-S27. doi: 10.21037/gs.2019.11.09.

96.- Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery* 2020; 167:46-55. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.040.

97.- Fritze D, Doherty GM. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated Thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43:285-300. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.005.

98.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109–142. doi: 10.1089/thy.2006.16.109.

99.- Lu Y, Jiang L, Chen C, Chen H, Yao Q. Clinicopathologic characteristics and outcomes of papillary thyroid carcinoma in younger patients. *Medicine* 2020; 99:15. doi: 10.1097/MD.00000000000019795.

100.- Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Racourt D, Michels JJ, Reznik Y, Henry-amar M. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:551-560. doi: 10.1530/EJE-07-0603.

101.- Elteley AM, Terris DJ. Neck dissection in the surgical treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48:143-151. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.004.

102.- Li C, Xiang J, Wang Y. Risk Factors for Predicting Lymph Nodes Posterior to Right Recurrent Laryngeal Nerve (LN-prRLN) Metastasis in Thyroid Papillary Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Endocrinol* 2019; 31:7064328. doi: 10.1155/2019/7064328.

103.- Triponez F, Wong M, Sturgeon C et al. Does familial nonmedullary thyroid cancer adversely affect survival? *World J Surgery* 2006; 30:787–793. doi: 10.1007/s00268005-0398-x.

104.- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association (ATA) 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; 1:1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

105.- Ito Y, Kakudo H, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, Higashiyama T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2009; 145; 100-105. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.004.

106.- Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, Shuto S. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002; 26:897-902. doi: 10.1007/s00268-002-6615-y.

107.- Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, Treseler PA, Weier HU, Freimer N, Siperstein AE, Duh QY, Takami H, Clark OH. Is familial nonmedullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery* 2000; 128:1043-1050. doi: 10.1067/msy.2000.110848.

108.- Pinto AE, Silva GL, Henrique R, Menezes FD, Teixeira MR, Leite V, Cavaco BM. Familial vs sporadic papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study showing similar clinical/prognostic behaviour. *Eur J Endocrinol* 2013; 170:321-327. doi: 10.1530/EJE-13-0865.

109.- Orlov S, Salari F, Kashat L, Freeman JL, Vescan A, Witterick IJ, Walfish PG. Postoperative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine* 2015; 50: 130-137. doi: 10.1007/s12020-015-0575-0.

110.- Wang X, Zhu J, Li J, Wei T. The benefits of radioactive iodine ablation for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *PLoS ONE* 2020; 15:e0234843. doi: 10.1371/journal.pone.023843.

111.- Park H, Park J, Park SY, Kim TH, Kim SW, Chung JH. Clinical course from diagnosis to death in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Cancers* 2020; 12:2323. doi: 10.3390/cancers12082323.

112.- Rangel L, Volpi L, Stabenow E, Steck JH, Volpi E, Russell JO, Tufano RP. Radiofrequency for benign and malignant thyroid lesions. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020; 3:188-193. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.07.002.

113.- Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17:225-234. doi: 10.1038/s41574-020-00465-y.

114.- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit J, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

115.- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim S, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.

116.- Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev* 2019; 6:1573-1604. doi: 10.1210/er.2019-00007.

117.- Lee JH, Chung YS, Don lee Y. A variation in recurrence patterns of papillary thyroid cancer with disease progression: a long term follow-up study. *Head Neck* 2017; 39:767-771. doi: 10.1002/hed.24684.

118.- Dong W, Horiuchi K, Tokumitsu H, Sakamoto A, Noguchi E, Ueda Y, Okamoto T. Time-Varying Pattern of Mortality and Recurrence from Papillary Thyroid Cancer: Lessons from a Long-Term Follow-Up. *Thyroid* 2019; 29:802-808. doi: 10.1089/thy.2018.0128.

119.- Tahara M. Management of recurrent or metastatic thyroid cancer. *ESMO Open* 2018; 3(Suppl1):e000359. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000359.

120.- Suh S, Kim YH, Goh TS, Lee J, Jeong DC, Oh SO, Hong JC, Kim SJ, Kim IJ, Pak K. Outcome prediction with the revised American joint committee on cancer staging system and American thyroid association guidelines for thyroid cancer. *Endocrine* 2017; 58:495-502. doi: 10.1007/s12020-017-1449-4.

121.- Tsoi M, Alexandraki KI, Spei ME, Katsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res* 2020; 52:25-31. doi: 10.1055/a-1023-4214.

122.- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1471-1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.

123.- Tuttle RM, Haugen B, Perrier N. The updated AJCC/TNM staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (8th edition): what changed and why?. *Thyroid* 2017; 27:751-756. doi: 10.1089/thy.2017.0102.

124.- Jeong E, Yoon JK, Lee SJ, Soh EY, Lee J, Kim HK, An YS. Can the basal serum thyroglobulin level be used to predict the recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin level in differentiated patients with thyroid cancer? *Medicine* 2019; 98:e18437. doi: 10.1097/MD.00000000000018437.

125.- Tan H, Li Z, Li N, Qian J, Fan F, Zhong H, Feng J, Xu H, Li Z. Thyroid imaging reporting and data system combined with Bethesda classification in qualitative thyroid nodule diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e18320. doi: 10.1097/MD.00000000000018320.

126.- Zhu XH, Zhou JN, Qian YY, Yang K, Wen QL, Zhang QH, Xia L, Ge MH, Sun CX. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocr J* 2020; 67:113-123. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0558.

127.- Yuan L, Jebastin Thangaiah J, Chute DJ. The role of Ultrasound-Guided Fine-Needle aspiration of thyroid bed lesions and clinical predictors of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2021; 155:389-396. doi: 10.1093/ajcp/aqaa127.

128.- Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668–3676. doi: 10.1210/jc.2003-031167.

129.- Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation of 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131I whole-body scan results. *Clin Nucl Med* 2013; 38:326-331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.

130.- Hall NC, Kloos RT. PET Imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it?. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:793–805. doi: 10.1590/s0004-27302007000500017.

131.- Dionigi G, Fama F, Pignata SA, Pino A, Pontin A, Caruso E, Fu Y, Li S, Mazzeo C, Sun H, Baldari S. Usefulness of PET-CT scan in recurrent thyroid cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020; 6:182-187. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.02.008.

132.- Kang JH, Jung DW, Pak KJ, Kim IJ, Kim HJ, Cho JK, Shin SC, Wang SG, Lee BJ. Prognostic implication of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2018; 40:94-102. doi: 10.1002/hed.24967.

133.- Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed diagnosis of patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Mol Imaging Biol* 2006; 8:309–314. doi: 10.1007/s11307-006-0046-3.

134.- Robinson DW, Orr TG. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *Arch Surg* 1955; 70:923-928. doi: 10.1001/archsurg.1955.01270120131015.

135.- Frich L, Glattre E, Akslen LA. Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:113–117. PMID: 11219767.

136.- Nemeč J, Soumar J, Zamrazil VDP, Pohunkova D, Motlik K, Mirejovsky P. Familial occurrence of differentiated (nonmedullary) thyroid cancer. *Oncology* 1975; 32:151-157. doi: 10.1159/000225061.

137.- Couch RM, Hughes IA, DeSa DJ, Schiffrin A, Guyda H, Winter JS. An autosomal dominant form of adolescent multinodular goiter. *Am J Hum Genet* 1986; 39:811-816. PMID: 3799599.

138.- Austoni, M. Thyroid papillary carcinoma in identical twins [letter]. *Lancet* 1988; 1:1115. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91940-x.

139.- Dzwonkowski P, O'Leary J, Farid NR. Thyroid papillary carcinoma in HLA identical sibs [letter]. *Lancet* 1988; 2:971. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92646-3.

140.- Samaan NA. Papillary carcinoma of the thyroid: hereditary or radiation-induced? [editorial]. *Cancer Invest* 1989; 7:399-400. doi: 10.3109/07357908909039868.

141.- Fischer DK, Groves MD, Thomas SJ, Johnson PC. Papillary carcinoma of the thyroid: additional evidence in support of a familial component. *Cancer Invest* 1989; 7:323-325. doi: 10.3109/07357908909039857.

142.- Kobayashi K, Tanaka Y, Ishiguro S, Mori T, Mitani Y, Shigemasa C. Family with nonmedullary thyroid neoplasms. *J Surg Oncol* 1995; 58:274-7. doi: 10.1002/jso.2930580415.

143.- Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Amati P, Mothes D, Bonneau D, Marechaud R, Barbier J. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1997; 121:715-718. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90063-5.

144.- Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, Nakano Y, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Monden M. Clinical and genetic analysis of an inherited case of thyroid adenoma/cancer. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:360-364. doi: 10.1530/eje.0.1370360.

145.- Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, Bianco AR. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353:637–639. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08004-0.

146.- Lesueur F, Stark M, Tocco T, Ayadi H, Delisle MJ, Goldgar DE, Schlumberger M, Romeo G, Canzian F. Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2157–2162. doi: 10.1210/jcem.84.6.5798.

147.- Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Faloci C, Cresti R, Mariotti F, Nobili Benedetti R, Campagna FP. Familial papillary carcinoma of the thyroid: a report of nine first-degree relatives of four families. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:789-91. doi: 10.1053/ejso.2000.1005.

148.- Khara L, Silverman A, Bethel C, D´Cruz C, Sun X. Thyroid papillary carcinoma in a 3-year-old American boy with a family history of thyroid cancer: a case report and literatura review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:118-21. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181c97c57.

149.- Gong Y, Zhu J, Gong R. Familial nonmedullary thyroid carcinoma in two pedigrees with nine cases. *Zhonhua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2013; 30:381. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.03.031.

150.- Ferrada CC, Godoy CC, Martínez AA, García BH. Papillary thyroid cancer: case reports of four family cases. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85:351-8. doi: 10.4067/S0370-41062014000300012.

151.- Rashid MO, Haq N, Farooq S, Kiran Z, Siddique S, Pervez S, Islam N. Three siblings with familial non-medullary thyroid carcinoma: a case series. *J Med Case Rep* 2016; 10:213. doi: 10.1186/s13256-016-0995-3.

152.- Moses W, Weng J, and Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2011; 21:367–371. doi: 10.1089/thy.2010.0256.

153.- Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutsky I, Weinstein R, Lazar L, Serov S, Singer J, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid* 2011; 21:43-48. doi: 10.1089/thy.2009.0406.

154.- Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid* 2012; 22:3-8. doi: 10.1089/thy.2011.0192.

155.- Zhang Q, Yang S, Meng X, Chen G, Pang R. Clinical analysis of familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2016; 40: 570-573. doi: 10.1007/s00268-015-3342-8.

156.- Cao J, Chen C, Chen C, Wang QL, Ge MH. Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma - a largescale, matched, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84:598-606. doi: 10.1111/cen.12859.

157.- El Lakis M, Giannakou A, Nockel PJ, Wiseman D, Gara SK, Patel D, Sater ZA, Kushchayeva YY, Klubo-Gwiedzinska J, Nilubol N, Merino MJ, Kebebew E. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment. *Surgery* 2019; 165:50-57. doi:10.1016/j.surg.2018.05.075.

158.- Sezer H, Demirkol MO, Yazici D, Kapran Y, Alagöl F. The clinicopathologic characteristics of familial and sporadic papillary thyroid carcinoma in Turkish patients. *Turk J Med Sci* 2020; 50:360-368. doi: 10.3906/sag-1907-94.

159.- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

160.- Zhou Y, Luo H, Gou J, Zhao W, Dai W, Zhu J, Li Z. Second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-analysis on the clinicopathologic features and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:2248-2256. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.005.

161.- Cipriani NA. Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg Pathol Clin* 2019; 12:883-900. doi: 10.1016/j.path.2019.07.001.

162.- Trimboli P, Palermo A, Deandrea M, Piccardo A, Campennì A, Valabrega S, Grani G, Santolamazza G, Bottoni G, Barnabei A, Ramundo V, Lauretta R, Monte L, Ferrarazzo G, Paone G, Crosetto C, Ruggeri RM, Baldari S, Chiefari A, Vottari S, Giarnieri E, Perrella E, Limone P, Durante C, Giovanella L, Appetecchia M, Crescenzi A. Prognosis of patients with differentiated thyroid carcinomas having a preoperative cytological report of indeterminate

at low or high risk. A multicenter study. *Endocrine* 2019; 66:557-562. doi: 10.1007/s12020-019-02013-9.

163.- Ding J, Wu W, Fang J, Zhao J, Jiang L. Male sex is associated with aggressive behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep* 2020; 10:4141. doi: 10.1038/s41598-020-60199-9.

164.- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association (ATA) management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.

165.- Capezzone M, Sagnella A, Pilli T, Maino F, Forleo R, Cantara S, Cartocci A, Castagna MG. Role of Age at Diagnosis in Defining Potential Familial Non-Medullary Thyroid Cancer in Kindreds with Only Two Affected Members. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:855-865. doi: 10.1210/clinem/dgaa798.

166.- Larsen K, Petersen J, Bernstein I, Nilbert M. A parametric model for analyzing anticipation in genetically predisposed families. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2009; 8:Article26. doi: 10.2202/1544-6115.1424.

167.- Jiwang L, Zhendong L., Shuchun L. Clinicopathologic characteristic of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015; 35:234-242. PMID: 26824209.

168.- Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid* 2006; 16:181-186. doi: 10.1089/thy.2006.16.181.

169.- Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:5393-5403. PMID: 25337182.

170.- Nixon IJ, Shaha AR. Implications of extra nodal extension in differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2017; 116:459-460. doi: 10.1002/jso.24711.

171.- Veronese N, Luchini C, Nottegar A, Kaneko T, Sergi G, Manzato E, Solmi M, Scarpa A. Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol* 2015; 112:828-833. doi: 10.1002/jso.24070.

172.- Ito Y, Miyahara A, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Ichitara K, Kuma K. Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: Validity of UICC/AJCC TNM Classification and stage Grouping. *World J Surg* 2007; 31:838-848. doi: 10.1007/s00268-006-0455-0.

173.- Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Static and dynamic prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2014; 61:1145-1151. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0303.

174.- Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.

175.- Sung T, Lee Y, Yoon J, Chung K, Hong S. Surgical management of familial papillary thyroid microcarcinoma: a single institution study of 94 cases. *World J surg* 2015; 39:1930-1935. doi: 10.1007/s00268-015-3064-y.

176.- Tong Y, Huang Z, Hu C, Chi C, Lv M, Li P, Zhao C, Song Y. Independent risk factors evaluation for overall survival and cancer-specific survival in thyroid cancer patients with bone metastasis. *Medicine* 2020; 99:36. doi: 10.1097/MD.00000000000021802.

177.- Ferrer JC, Merino JF, Ponce JL, Piñón F. Unusual metastasis of differentiated thyroid carcinoma. *An Med Interna* 2002; 19:579-582. PMID: 12522895.

178.- Grogan RH, Kaplan S, Cao H, Weiss R, Degroot L, Simon C, Embia O, Angelos P, Kaplan E, Schechter R. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery* 2013; 154:1436-46. doi: 10.1016/j.surg.2013.07.008.

179.- Liu ZS, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001; 85:1335-1339. doi: 10.1054/bjoc.2001.2061.

180.- Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery* 2016; 159:11-19. doi: 10.1016/j.surg.2015.05.046.

181.- Lee CR, Park S, Kang S, Lee J, Jeong J, Nam K, Ching W, Park CS. Is familial papillary thyroid microcarcinoma more aggressive than sporadic form? *Ann Surg Treat Res* 2017; 92:129-135. doi: 10.4174/astr.2017.92.3.129.

182.- Prpic M, Kust D, Kruljac I, Kirigin LS, Jukic T, Dabelic N, Bolanca A, Kusic Z. Prediction of radioactive iodine remnant ablation failure in patients with differentiated thyroid cancer: A cohort study of 740 patients. *Head Neck* 2017; 39:109-115. doi: 10.1002/hed.24550.

183.- Llamas-Olier AE, Cuéllar DI, Buitrago G. Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer: Risk Factors for Early Recurrence in Patients with Excellent Response to Initial Therapy. *Thyroid* 2018; 28:1311-1317. doi: 10.1089/thy.2017.0578.

184.- Szczepanek-Parulska E, Wojewoda-Korbelak M, Borowczyk M, Kaluzna M, Brominska B, Ziemnicka K, Czepczynski R, Baczyk M, Ruchala M. Q. Predictive factors determining incomplete response to radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 64:115-123. doi: 10.23736/S1824-4785.18.03026-1.

185.- Lang BH, Wong CK, Yu HW, Lee KE. Postoperative nomogram for predicting disease-specific death and recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016; 38(Sup 1):1256-1263. doi: 10.1002/hed.24201.

186.- Dwamena S, Patel N, Egan R, Stechman M, Scott-Coombes D. Impact of the change from the seventh to eighth edition of the AJCC TNM classification of malignant tumours and comparison with the MACIS prognostic scoring system in non-medullary thyroid cancer. *BJS Open* 2019; 3:623-628. doi: 10.1002/bjs5.50182.

187.- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006; 30:780-786. doi: 10.1007/s00268-005-0270-z.

188.- Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399:155-163. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8.

189.- Cao J, Hu JL, Chen C, Wang QL, Fang XH, Zhang Y, Ge MH. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrent-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol* 2016; 69:872-877. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203547.

190.- Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241:640-646. doi: 10.1097/01.sla.0000157317.60536.08.

191.- Shteinshnaider M, Kalmovich LM, Koren S, Or K, Cantrell D, Benbassat C. Reassessment of differentiated thyroid cancer patients using the eight TNM/AJCC classification system: A comparative study. *Thyroid* 2018; 28:201-209. doi: 10.1089/thy.2017.0265

192.- Yang F, Zhong Q, Huang Z, Lian M, Fang J. Survival in papillary thyroid microcarcinoma: A comparative analysis between the 7th and 8th versions of the AJCC/UICC staging system based on the SEER database. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:10. doi: 10.3389/fendo.2019.00010.

193.- Kim M, Kim WG, Oh H, Park S, Kwon H, Song DE, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Sung T, Jeon MJ. Comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2017; 27:1149-1155. doi: 10.1089/thy.2017.0050.

194.- Gan T, Casella B, Chen Q, Sinner H, Cortney YL, Sloan D, Randle R. Risk of recurrence in differentiated thyroid cancer: A population-based comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:2703-2710. doi: 10.1245/s10434-019-07275-1.

195.- Chereau N, Oyekunle T, Zambeli-Ljepovic A, Kazaure HS, Roman SA, Menegaux F, Sosa JA. Predicting recurrence of papillary thyroid cancer using the eight edition of the AJCC/UICC staging system. *Br J Surg* 2019; 106:889-897. doi: 10.1002/bjs.11145.

196.- Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastriale F, Cappelli C, Portolani N. The New TNM Staging System for Thyroid Cancer and the Risk of Disease Downstaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 18:541. doi: 10.3389/fendo.2018.00541.

197.- Liu Z, Huang Y, Chen S, Hu D, Wang M, Zhou L, Zhou W, Chen D, Feng H, Wei W, Zhang C, Zeng W, Guo L. Minimal extrathyroidal extension affects the prognosis of differentiated thyroid cancer: Is there a need for change in the AJCC classification system?. *PLoS One* 2019; 14:e0218171. doi: 10.1371/journal.pone.0218171.

198.- Sapuppo G, Tavarelli M, Pellegriti. The new AJCC/TNM staging system (VIII ed) in papillary thyroid cancer: clinical and molecular impact on overall and recurrence free survival. *World J Surg* 2018; 42:3624-3631. doi: 10.21037/atm.2020.03.80.

199 - Kim K, Kim JK, Lee CR, Kang SW, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY. Comparison of long-term prognosis for differentiated thyroid cancer according to the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020; 11:1-11. doi: 10.1177/2042018820921019.

200 - Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid* 2017; 27:1408-1416. doi: 10.1089/thy.2017.0306.

