

Estadificación e historia natural del cáncer de tiroides

I. ORTIZ, C. RIVAS, M. VELASCO, P. LIANES

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Mataró. Mataró, Barcelona

RESUMEN

El cáncer de tiroides sigue siendo en la actualidad un tumor infrecuente, aunque ha aumentado su incidencia en las últimas décadas. Existen tres modelos de la historia natural del cáncer de tiroides con diferente origen, evolución y pronóstico.

La alimentación baja en yodo, niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la exposición a la radiación son factores ampliamente relacionados. Puede encontrarse también en síndromes hereditarios relacionados con el carcinoma medular; la variante papilar es la más frecuente y se caracteriza por su afectación linfática, mientras que la folicular tiene un patrón más hematógeno. La variante anaplásica con células desdiferenciadas es la más letal.

La estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la más ampliamente aceptada y validada. Seguramente en los próximos años se incorporen alteraciones moleculares como factores predictivos de recurrencia.

PALABRAS CLAVE: Tiroides. Cáncer. Carcinogénesis.

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE TIROIDES

Los nódulos tiroideos constituyen la alteración tiroidea más frecuente, con una incidencia que aumenta con la edad. Las enfermedades malignas del tiroides son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a todas las edades y constituyen el 1% de todas neoplasias malignas (1,2).

Los tumores bien diferenciados representan entre el 85-90% de los cánceres tiroideos y suelen presentarse como un nódulo asintomático (3).

ABSTRACT

Thyroid cancer is still a rare tumour, although its incidence has increased in recent decades. There are three proposed models of the natural history of thyroid cancer with different origin, evolution and prognosis of the thyroid cancer.

Low iodine feeding, TSH levels and radiation exposure are widely related factors. It can also be found in hereditary syndromes related to medullary carcinoma, the papillary variant is the most frequent characterized by its lymphatic involvement while the follicular has a more haematogenous pattern. The anaplastic variant is the most lethal with dedifferentiated cells.

The staging of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) is the most widely accepted and validated. Surely in the coming years molecular alterations are incorporated as predictive factors of recurrence.

KEY WORDS: *Thyroid. Cancer. Carcinogenesis.*

Su etiopatogenia, aspectos clínicos, evolución y tratamiento son diferentes, dependiendo fundamentalmente del tipo histológico, grado de diferenciación celular y extensión de la enfermedad (4).

CARCINOGENÉISIS

En la actualidad, se conocen dos modelos que describen la historia natural del cáncer de tiroides: la carcinogénesis multimodal (que se divide en precoz y tardía) y la carcinogénesis fetal (5).

En el modelo clásico de la carcinogénesis multimodal, el cáncer de tiroides se origina en los tirocitos, con un lento crecimiento posterior, adquiriendo alteraciones variables en su genoma que dan como resultado la progresión y agresividad de las células tumorales, especialmente por oncogenes que aceleran y fomentan los fenotipos malignos, al igual que la capacidad de invadir tejidos y diseminarse a distancia. Los carcinomas en edad avanzada son más agresivos, ya que van acumulando alteraciones genéticas como resultado de una proliferación repetitiva a lo largo de décadas (5,6).

En la carcinogénesis precoz, el inicio del cáncer es en la edad infantil y en la tardía es en edades medias.

El otro modelo conocido es el de la carcinogénesis de células fetales (7,8) que se origina en los restos de células tiroideas en la etapa fetal, diferenciando dos tipos de cáncer de tiroides.

Los tiroblastos, que son las células maduras que surgen de las células fetales diferenciadas, muestran un rápido crecimiento en pacientes jóvenes. Este crecimiento se detiene a edades medias de la vida debido a su habilidad limitada de proliferación.

Por otro lado, el desarrollo que se origina de células madre tiroideas indiferenciadas, como células cancerígenas inmaduras, puede permanecer silente durante décadas y de forma repentina empiezan a proliferar después de edades medias de la vida y debido a su perenne capacidad de proliferación están asociadas a mayor letalidad con peor pronóstico.

En 2014, se publicaron tres estudios importantes sobre los tumores de tiroides que marcaron un cambio en

el concepto básico del cáncer (8). Se observó que, a pesar de un aumento en el número de cirugías del cáncer de tiroides, la mortalidad debida al cáncer era la misma; por tanto, se describió un sobrediagnóstico y sobretreatmento de estos tumores. Además, eran los primeros estudios en publicar la existencia de un gran número de cánceres de tiroides autolimitados.

Estos estudios, conocidos como “la trilogía del cáncer de tiroides”, se consideran un hito en la historia de la investigación del cáncer, ya que reportan la existencia de dos tipos diferentes de cáncer de tiroides: el autolimitado y el letal (Figs. 1 y 2).

TIPOS DE CÁNCER DE TIROIDES

CARCINOMA PAPILAR

Constituye aproximadamente el 50-80% de todos los cánceres de tiroides, con un comportamiento en su mayoría benigno, clínicamente silente y predomina en mujeres jóvenes, con una afectación linfática hasta en la mitad de los casos. La vía hematogena es la menos común, las metástasis a distancia a pulmones, hueso, piel y otros órganos pueden ocurrir de forma tardía. Suele ser bien diferenciados e incluso encapsulados, y pueden presentar fibrosis y psamomas (áreas de calcificación) que ayudan a facilitar el diagnóstico (9).

Tienen una supervivencia global a los 5 años superior al 90%.

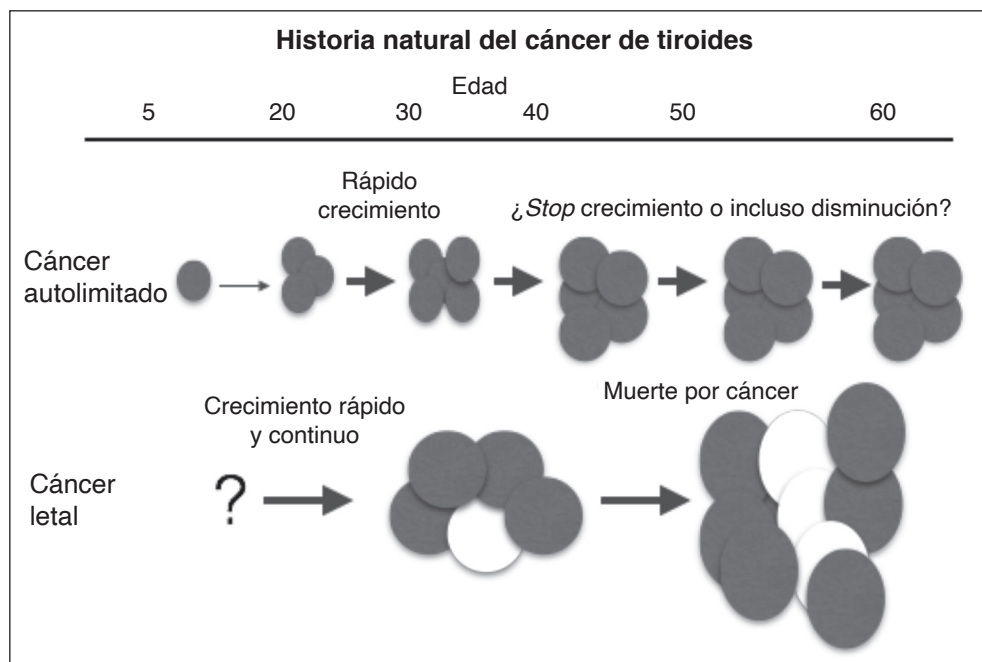


Fig. 1. Modificado de: Toru Takano. Natural history of thyroid cancer. *Endocrine Journal* 2017;64(3): 237-44.

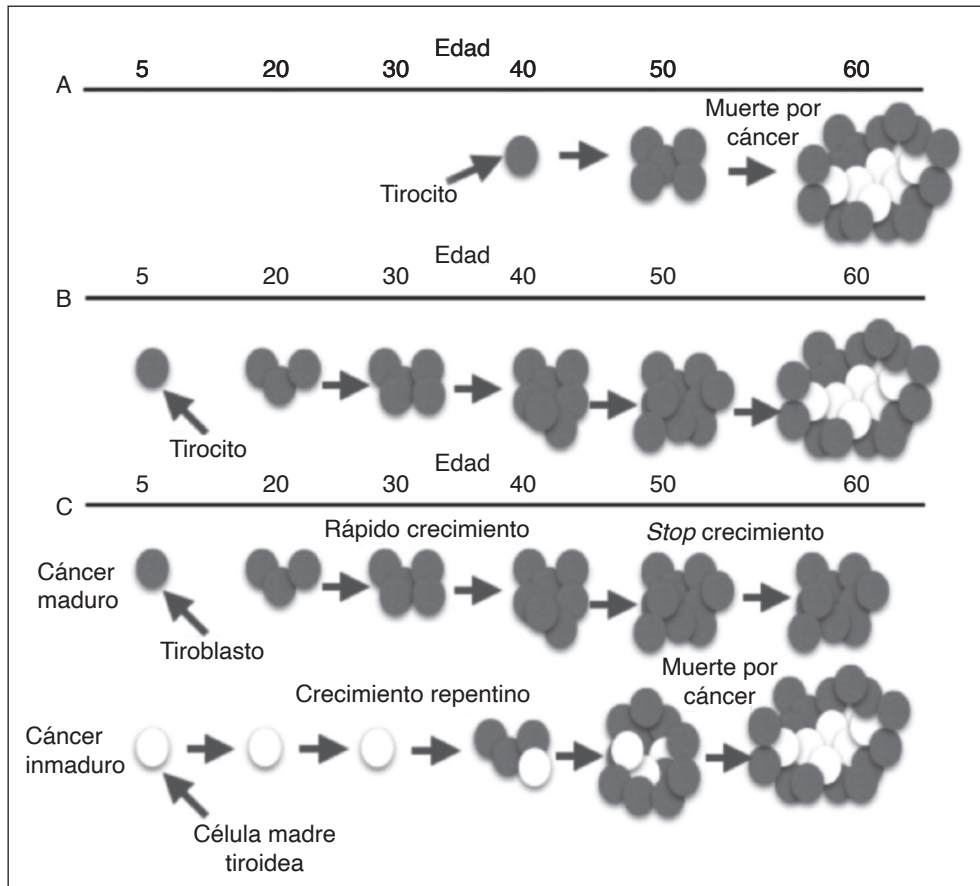


Fig. 2. Modificado de: Toru Takano. Natural history of thyroid cancer. *Endocrine Journal* 2017;64(3): 237-44.

CARCINOMA FOLICULAR

Representa el 20% de todos los cánceres de tiroides, con un pico de incidencia a los 40 años. Predomina en áreas geográficas con déficit de yodo y también en mujeres jóvenes. La vía de diseminación más frecuente es la hematológica con metástasis a distancia (pulmonar, ósea y hepática). Histológicamente predomina la invasión vascular, capsular y del parénquima alrededor de la glándula (10,11).

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Representa del 5 al 8% de las neoplasias tiroideas. Es un tumor neuroendocrino que deriva de las células parafoliculares C. Se presenta a una edad media de 45 años; el comportamiento biológico y el pronóstico de estos tumores son muy variables (12).

La supervivencia global es del 75-85% a los 10 años del diagnóstico. Puede ser esporádico (60-70%) o hereditario autosómico dominante (20-30%). En la mayoría de los de la forma hereditaria y aproximadamente en 1 de cada 10 de la variante esporádica hay una muta-

ción en el gen *RET*. El cáncer medular de tiroides secreta péptidos neuroendocrinos, de los cuales la calcitonina y con menor especificidad el antígeno carcinoembrionario (CEA) son marcadores útiles para el diagnóstico, la supervivencia y el pronóstico (13).

VARIANTE ANAPLÁSICA

Es un subtipo poco frecuente (1-2%) y es uno de los más letales. Predomina en mujeres de edad avanzada y es raro en menores de 40 años, es frecuente en áreas geográficas de bocio endémico. Aproximadamente un 25% de los pacientes tienen un antecedente de carcinoma de tiroides bien diferenciado.

Sus células desdiferenciadas y no funcionantes tienen una capacidad de crecimiento muy elevada y con agresividad e invasión local importante, con un pronóstico infausto en pocos meses.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Se trata de una variante poco frecuente (3%); es un subtipo del folicular compuesto por células oxifílicas

(células grandes con abundante citoplasma eosinófilo). Muchos estudios han evaluado la implicación clínico-patológica de esta variante y han demostrado que en un promedio del 20 al 33% histológicamente presentan malignidad o crecimiento invasivo que puede diseminarse a distancia (14). Los tumores de células de Hürthle que no demuestran invasión microscópica deben ser tratados de forma conservadora.

OTROS TUMORES

Otros tumores encontrados en la glándula tiroides incluyen los linfomas, una variedad de sarcomas de partes blandas que incluyen los angiosarcomas, hemangioendotelio maligno, histiocitoma fibroso maligno, leiomioma y fibrosarcoma, y metástasis de cánceres incluyendo pulmón y colon. Las variantes de célula pequeña son raras, histológicamente similares a linfomas y pueden diseminarse tanto a áreas linfáticas como a distancia.

ESTADIFICACIÓN

El sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) es un consenso internacional para estadificar los tumores. Sin embargo, en la estadificación del cáncer de tiroides existen hasta un total de 17 tipos de clasificaciones diferentes para esta patología, lo que dificulta enormemente la comprensión y comunicación entre centros y durante años no ha habido un acuerdo claro sobre cuál era el que predecía mejor el pronóstico de estos pacientes. La mayoría de ellos incluyen como factores pronósticos algunos de los siguientes ítems: edad, género, histología, tamaño tumoral, afectación extratiroidal, afectación ganglionar y diseminación a distancia.

Con la finalidad de intentar homogeneizar el tratamiento se han publicado numerosas revisiones sobre cuál es la clasificación que mejor predice la supervivencia y se ha concluido que el del AJCC/UICC, el de la clínica Mayo (MACIS) y el de la EORTC (15-18) pronostican de manera más fidedigna. Sin embargo, el riesgo de recurrencia después de la cirugía del tumor primario queda muy bien definida por el sistema de la American Thyroid Association (ATA).

En 2017 se publicó la 8.ª edición de la clasificación TNM de la AJCC/UICC con la finalidad de definir con mayor precisión el pronóstico de los pacientes (19). Actualmente las guías clínicas NCCN (20) y ESMO (21) lo han incorporado como el método de clasificación pronóstica óptimo. Asimismo, se han llevado a cabo estudios de validación de la nueva clasificación (22,23) que demuestran que esta predice con mayor fiabilidad la supervivencia y el riesgo de recurrencia de los pacientes con cáncer de tiroides.

En el sistema de estadificación del AJCC/UICC en el cáncer diferenciado de tiroides se tiene en cuenta para la clasificación la edad, y la edad de corte es 55 años. Hay que prestar especial atención a que en esta clasificación el pronóstico se separa por histologías. De este modo, la "T" se define de una manera en el cáncer medular de tiroides y de otra en el resto de histologías. Sin embargo, la posterior clasificación pronóstica diferencia el anaplásico, el medular y los diferenciados de tiroides. En este tumor siempre es imprescindible determinar si se trata de un tumor compuesto por un nódulo solitario (s) o multifocal (m) (Tablas I y II).

La AJCC/UICC define una serie de factores (la presencia o ausencia de afectación extratiroidal microscópica, la localización de los ganglios afectos, el número de ganglios afectos, el número de ganglios muestreados, el tamaño del mayor ganglio afecto, el tamaño del mayor foco metastásico en un ganglio linfático, la presencia o ausencia de afectación extranodal, la presencia o ausencia de invasión vascular, los niveles posoperatorios de TSH, la resección completa y el subtipo histológico) que, pese a que algunos no están incluidos en el TNM, sí que podrían ser de ayuda en la práctica clínica como estratificación del riesgo.

CAMBIOS EN LA 8.ª EDICIÓN DEL AJCC/UICC

Los cambios introducidos en la 8.ª edición han supuesto en numerosas ocasiones una disminución del estadio, con una mayor capacidad de predicción de la mortalidad y el riesgo de recurrencia (22).

Se ha redefinido el T3, que previamente hacía referencia a las lesiones con afectación extratiroidal no macroscópica, delimitando actualmente un doble subgrupo (T3a y T3b) explicados previamente (Tabla I), de manera que los tumores con afectación extratiroidal únicamente microscópica se definen en función del tamaño (T1-T3a).

Por otro lado, se ha disminuido la estadificación de un número relevante de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides al modificar la edad del diagnóstico como valor de corte en los grupos pronósticos de 45 a 55 años. Esta modificación se debe a que numerosos estudios han demostrado que la edad en el momento del diagnóstico es uno de los factores clínico-patológicos más relevantes de mortalidad, siendo los 55 años y no los 45 la edad a partir de la cual se observa un mayor impacto en supervivencia y recurrencia (25,26). En un estudio multiinstitucional diseñado con la finalidad de validar la nueva estadificación se ha demostrado que este cambio solo afecta a un 12% de los pacientes y de estos solo un 0,3% habría sido clasificado como estadio IV y con la nueva clasificación se ordenan como estadio II.

TABLA I
CLASIFICACIÓN DEL AJCC/UICC, 8.ª EDICIÓN TNM (19,24)

<i>Tumor primario (pT): carcinoma de tiroides papilar, folicular, mal diferenciado, células de Hürtel y anaplásico</i>	
pTX	Tumor primario no identificado
pT0	Sin evidencia de tumor primario
pT1	Tumor primario \leq 2 cm de diámetro máximo limitado a la tiroides
pT1a	Tumor primario \leq 1 cm de diámetro máximo
pT1b	Tumor primario $>$ 1 cm y \leq 2 cm de diámetro máximo
pT2	Tumor primario $>$ 2 cm y \leq 4 cm de diámetro máximo limitado a la tiroides
pT3	Tumor primario $>$ 4 cm de diámetro máximo limitado a la tiroides o afectación extratiroidal que invade únicamente los músculos infrahioideos (esternohioidal, esternotiroideo, tiorideo y omohioideo)
pT3a	Tumor primario $>$ 4 cm de diámetro máximo limitado a la tiroides
pT3b	Tumor primario con afectación extratiroidal que invade únicamente los músculos infrahioideos de cualquier tamaño
pT4	Afectación extratiroidal a estructuras mayores del cuello
pT4a	Invasión del tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente, independientemente del tamaño
pT4b	Invasión de la fascia prevertebral o envolviendo la arteria carótida o los vasos mediastínicos independientemente del tamaño
<i>Tumor primario (pT) para el carcinoma medular de tiroides</i>	
Tx-T3	Cumple los mismos criterios mencionados previamente
T4	Enfermedad avanzada
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada: tumor de cualquier tamaño con afectación extratiroidal a las estructuras adyacentes del cuello incluyendo el tejido celular subcutáneo, la laringe, la tráquea o el nervio laríngeo recurrente
T4b	Enfermedad muy avanzada: tumor de cualquier tamaño con extensión hacia la medula o hacia los vasos colindantes, invasión de la fascia prevertebral o que envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos
<i>Ganglios linfáticos regionales (pN)</i>	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser estudiados
N0	Sin evidencia de enfermedad en los ganglios linfáticos regionales
N0a	Uno o más ganglios linfáticos estudiados histológicamente citológicamente
N0b	No evidencia clínica ni radiológica de afectación de los ganglios linfáticos locorreionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis a nivel VI o VII (paratraqueal, pretraqueal, prelaríngeo o mediastino superior; unilateral o bilaterales)
N1b	Metástasis unilaterales, bilaterales o contralaterales en los ganglios linfáticos del cuello (nivel I, II, III, IV o V) o a ganglios linfáticos retrofaríngeos
<i>Metástasis a distancia (M)</i>	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

TABLA II
GRUPOS PRONÓSTICOS AJCC/UICC

<i>Carcinoma diferenciado de tiroides</i>			
<i>Edad al diagnóstico < 55 años</i>			
<i>Estadio I</i>	Cualquier T	Cualquier N	M0
<i>Estadio II</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1
<i>Edad al diagnóstico ≥ 55 años</i>			
<i>Estadio I</i>	T1	N0 / NX	M0
	T2	N0 / NX	M0
<i>Estadio II</i>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a / T3b	Cualquier N	M0
<i>Estadio III</i>	T4a	Cualquier N	M0
<i>Estadio IVA</i>	T4b	Cualquier N	M0
<i>Estadio IVB</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1
<i>Carcinoma medular de tiroides</i>			
<i>Estadio I</i>	T1	N0	M0
<i>Estadio II</i>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<i>Estadio III</i>	T1 - 3	N1a	M0
<i>Estadio IVA</i>	T4a	Cualquier N	M0
	T1 - 3	N1b	M0
<i>Estadio IVB</i>	T4b	Cualquier N	M0
<i>Estadio IVC</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1
<i>Carcinoma anaplásico de tiroides</i>			
<i>Estadio IVA:</i>	T1 - T3a	N0 / NX	M0
<i>Estadio IVB:</i>	T1 - T3a	N1	M0
	T3b	Cualquier N	M0
	T4	Cualquier N	M0
<i>Estadio IVC:</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Atendiendo a que normalmente los pacientes jóvenes con estadio IV de la 7.ª edición suelen evolucionar más favorablemente, se ha demostrado que esta nueva clasificación predice mejor la supervivencia específica de la enfermedad a los 10 años (27). De este mismo modo, la AJCC/UICC defiende que la mortalidad aumenta progresivamente a medida que aumenta la edad, a partir de los 35 años, lo que hace que los sis-

temas de estadificación que contemplan la edad como una variable continua puedan predecir mejor la mortalidad en estos subgrupos de pacientes (19).

Dado el impacto en supervivencia de la enfermedad ganglionar clínica (28, 29), esta se ha reclasificado, deja de existir la afectación microscópica como estadio III, se considera actualmente estadio II y se redefine el nivel de afectación ganglionar VII en N1a (previamente N1b), con la finalidad de ser más coherentes anatómicamente.

Se ha visto que el carcinoma diferenciado de tiroides sin afectación extratiroidal de < 4 cm tiene una evolución similar independientemente del diámetro, por ello, en la nueva clasificación se incorporan el T1 y T2 en el estadio I. Sin embargo, la afectación extratiroidal se ha comprobado que impacta en la supervivencia, por lo que se ha considerado oportuno reclasificar el estadio II en aquellos pacientes con afectación ganglionar cervical o con afectación extratiroidal en los músculos infrahioideos.

Los cambios introducidos en la nueva clasificación han producido una mayor diferencia pronóstica entre los diferentes estadios: empeoran el pronóstico del estadio IV y mejora el del estadio I.

En las ediciones previas del TNM el cáncer anaplásico de tiroides siempre era definido como T4, sin embargo, en esta nueva edición la T se define igual que el carcinoma mal diferenciado de tiroides, aunque esto no confiere ningún cambio en el pronóstico, y se mantienen los estadios IVa, afectación intratiroidal, IVb como afectación extratiroidal y IVc como afectación a distancia.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA ATA PARA RIESGO DE RECURRENCIA

La ATA ha publicado una clasificación que define con mayor precisión el riesgo de recurrencia después de la cirugía para poder ajustar la actitud terapéutica a este que ha sido validado (30-33) y modificado recientemente (34) (Tabla III).

Atendiendo a esta clasificación, vemos que los pacientes clasificados en bajo riesgo de recurrencia tienen una probabilidad de la misma <5%. Los clasificados en grupo intermedio entre el 5-20%, mientras que los de alto riesgo > 20%, siendo menor para aquellos que tienen afectación macroscópica del tejido peritirodial reseado (riesgo de recurrencia del 30%) que para aquellos con cirugía incompleta.

Por otro lado, podemos comprobar que esta clasificación incluye como factor pronóstico la mutación BRAF V600E. Se ha objetivado que los pacientes portadores de dicha mutación tienen histologías agresivas con mayor frecuencia, diseminación linfática y extratiroidal, hecho que hace difícil definir si todo es debido a la mutación o son las características clínico-patológicas las que confieren peor pronóstico.

TABLA III
CLASIFICACIÓN ATA PARA RIESGO DE RECURRENCIA (34)

<i>Riesgo</i>	<i>Tipo</i>	<i>Características</i>
Bajo	Neoplasia folicular no invasiva con características papilar-like	Hace referencia a una variante del carcinoma papilar de tiroides encapsulado no invasivo
	Cáncer papilar de tiroides	Con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía sin evidencia de enfermedad macroscópica residual • Sin metástasis locorregionales • NO clínico o N1 patológico con < 5 micrometástasis menores de 0,2 cm en el diámetro máximo • Sin metástasis a distancia • Sin captación de radioyodo fuera de la tiroides en el primer escáner con radioyodo postratamiento • Sin invasión vascular • Histología no agresiva (si presentas mutación en <i>BRAF</i> V600 pueden ser incluidos si miden < 1 cm)
	Cáncer folicular de tiroides	Lesiones intratiroidales, bien diferenciadas con invasión capsular mínima (< 4 focos) y sin más del 2-3% de invasión vascular
Intermedio	Cáncer papilar de tiroides	Con al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Invasión microscópica del tejido peritiroidal • Síntomas debidos al tumor • Lesión intratiroidal de < 4 cm; <i>BRAF</i> V600E mutados • Histologías agresivas (células altas, variante <i>hobnail</i>, carcinoma de células columnares, diferenciación escamosa, variante esclerosante difusa, variante sólido/trabecular) • Invasión vascular • Metástasis multifocales con afectación extratiroidal y mutación <i>BRAF</i> V600E • N1 clínico o N1 patológico con > 5 ganglios linfáticos afectados < 3 cm cada uno • Afectación cervical objetivada en el primer escáner con radioyodo post cirugía
	Cáncer folicular de tiroides	Con al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • N1 clínico o N1 patológico con > 5 ganglios linfáticos afectados < 3 cm cada uno • Afectación cervical objetivada en el primer escáner con radioyodo poscirugía
Alto	Cáncer papilar de tiroides	Con al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Afectación extratiroidal (invasión macroscópica del tejido peritiroidal) • N1 patológico con ganglios (uno o más de uno de los ganglios de > 3 cm) • Afectación extraganglionar • Mutación concomitante de <i>BRAF</i> V600E i <i>TERT</i> • Niveles de Tg posoperatorios sugestivos de metástasis • Cirugía incompleta • Metástasis a distancia
	Cáncer folicular de tiroides	Con al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Invasión vascular severa (> 4 focos) • Niveles de Tg posoperatorios sugestivos de metástasis • Cirugía incompleta • Metástasis a distancia

En una cohorte de pacientes con bajo riesgo de recurrencia se objetivó que aquellos que eran portadores de la mutación *BRAF* V600E tenían un mayor riesgo de recurrencia (8% frente a 1%, $p = 0,003$) (35), sin embargo, faltarían más estudios y mayor tamaño muestral. Es previsible que en los próximos años se incorporen las alteraciones moleculares como factores predictivos de recurrencia y como factores pronósticos.

Teniendo en cuenta estos dos sistemas de estadificación conoceremos de manera más precisa del pronóstico y riesgo de recurrencia en el cáncer de tiroides. Sin embargo, estos sistemas no están exentos de críticas, como demostraron Park SY y Cho YY (36), y se observa una mala predicción de la supervivencia en los pacientes con cáncer medular de tiroides; por ello, con la finalidad de acotar con mayor precisión en todos los subtipos histológicos de cáncer de tiroides, se han llevado a cabo algunos estudios retrospectivos para reclasificar a los pacientes y conocer de manera más concisa su pronóstico (37).

Así pues, podemos concluir que el nuevo sistema de estadificación de la AJCC/UICC predice con mayor fiabilidad la supervivencia, el pronóstico y el riesgo de recurrencia. También es muy relevante la clasificación del riesgo de recurrencia posterior a tiroidectomía de la ATA y ambas deberán ser sometidas a revisión en los próximos años, con los nuevos avances y probablemente acaben incluyendo las alteraciones moleculares como factores pronósticos.

CORRESPONDENCIA:

Pilar Lianes
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Mataró
Carr. de Cirera, 230
08304 Mataró, Barcelona
e-mail: plianes@cscdm.cat

BIBLIOGRAFÍA

- European Network of Cancer Registries Factsheets. Available from: https://www.enrc.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.pdf [Accessed: 12 June 2019].
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(11):646-53.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69(3):537-40. Epub 1968/09/01.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11. Epub 2008/12/02.
- Toru T. Natural history of thyroid cancer. *Endocr J* 2017 Mar 31;64(3):237-44.
- Williams D. Thyroid growth and cancer. *Eur Thyroid J* 2015;4:164-73.
- Takano T, Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2005;15:432-8.
- Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: theory and practice. *Semin Cancer Biol* 2007;17:233-40.
- DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization Classification of Tumours, 2004. Lyon: IARC Press; 2004. p. 320.
- Sudha RK. *Thyroid Cytopathology: A text and atlas*. Editorial Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins; 2008.
- Maia FFR, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: Clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics* 2012;67:945-54.
- Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Carcinoma medular (sólido) del tiroides: una entidad clínico-patológica. *J Clin Endocrinol* 1959;152-61.
- Marsh DJ, Learoyd DC, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5:407-24.
- Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, et al. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(4):383.
- Lang B H-H, Lo C-Y, Chan WF, et al. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171 consecutive patients treated in a tertiary referral centre. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):29-42.
- Lang B H-H, Lo C-Y, Chan WF, et al. Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma A Review and Comparison. *Ann Surg*. 2007;245(3):366-78.
- Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A Comparison of Different Staging Systems Predictability of Patient Outcome Thyroid Carcinoma as an Example. *CANCER* 1997;79(12):2414-23.
- Lo C-Y, Chan WF, Lam K-Y, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: The Role of Histology and Staging Systems in Predicting Survival. *Ann Surg*. 2005;242(5):708-15.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
- Haddad RI, Bischoff L, Lamki Busaidy N, et al. NCCN Guidelines version 2.2019 Thyroid carcinoma. Plymouth: NCCN guidelines [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid_blocks.pdf [Accessed: 15/10/2019].
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
- Nam SH, Bae MR, Roh J-L, et al. A comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC staging system in T terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2018;87:158-64.
- Underwood HJ, Patel KN. Comparing the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for Differentiated Thyroid Cancer: Improvements Observed and Future Horizons. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2653-4.
- Bychkov A. Thyroid gland Miscellaneous TNM staging of differentiated, anaplastic and medullary thyroid cancer, AJCC 8th edition. Pathology outlines [Internet]. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidstaging.html> [Accessed 20 de Enero del 2020].
- Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979;15(8):1033-41.
- Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, et al. Defining a valid age cutoff in staging of well-differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(2):410-5.
- Nixon IJ, Wang LY, Micliacci JC, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(3):373-80.
- Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, et al. The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* 2014;156(1):137-46.
- Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, et al. Impact of degree of extra-thyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid* 2014;24(2):241-4.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioio-

- dine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441-6.
31. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341-9.
 32. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):132-8.
 33. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013;23(11):1401-7.
 34. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
 35. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAF (V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4390-8.
 36. Park SY, Cho YY, Kim HI, et al. Clinical Validation of the Prognostic Stage Groups of the Eighth-Edition TNM Staging for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(12):4609-16.
 37. Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, et al. Using the American Thyroid Association Risk-Stratification System to Refine and Individualize the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Disease-Specific Survival Estimates in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018;28(10):1293-300.