

ARTÍCULO ORIGINAL

Predictores de recaída en carcinoma diferenciado de tiroides en Colombia: estudio multicéntrico

Predictors of Relapse in Differentiated Thyroid Carcinoma in Colombia: Multicenter Study

Marín LF¹, Torres JL², Wandurraga EA³, Aristizábal C⁴, Aristizábal N⁵, Sylva DI⁶, Ospina DC⁷, Dueñas JP⁸, Natera AK⁹, Gómez CM¹⁰, Rondón MA¹¹, Serrano-Gómez SE¹².

¹ Médica Internista, Endocrinóloga. Centro Médico Carlos Ardila Lulle. Bucaramanga. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá); Pontificia Universidad Javeriana. (Bogotá).

² Médico Internista, Endocrinólogo. Clínica Las Américas – Profesor asociado de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Endocrino, Centro de Estudios Hormonales S.A. Clínica Las Américas. (Medellín); Universidad Pontificia Bolivariana. (Medellín)

³ Médico Internista, Endocrinólogo, Msc. Profesor Universidad Autónoma de Bucaramanga. Endocrinólogos del Oriente ENDORIENTE. Bucaramanga. Universidad Autónoma de Bucaramanga (Bucaramanga); Endocrinólogos del Oriente ENDORIENTE. (Bucaramanga)

⁴ Médica general C.E.S. Docente semiología Universidad C.E.S. Médica apoyo investigación clínica Las Américas. Medellín.

⁵ Médica Internista, Endocrinóloga. Clínica Las Américas – Clínica Universitaria Bolivariana. Profesora Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Clínica Las Américas. (Medellín); Universidad Pontificia Bolivariana. (Medellín)

⁶ Residente de Medicina Interna, Pontificia Universidad Bolivariana. Medellín. Universidad Pontificia Bolivariana. (Medellín)

⁷ Médico General. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Universidad Autónoma de Bucaramanga (Bucaramanga).

⁸ Cirujano Endocrino, Clínica Las Américas, Instituto de Cancerología. Medellín.

⁹ Médica Internista. Residente de Hematología Hospital Militar Central. Bogotá. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá). Pontificia Universidad Javeriana. (Bogotá).

¹⁰ MD, Magister en Epidemiología, Grupo Investigaciones Clínicas de Bucaramanga, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá). Pontificia Universidad Javeriana. (Bogotá)

¹¹ MSc, Estadístico, Maestría en Bioestadística. Profesor asociado - Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

¹² MD, Magister en Epidemiología Grupo Investigaciones Clínicas de Bucaramanga Universidad Autónoma de Bucaramanga

Autor de correspondencia

Lisseth Fernanda Marín Carrillo
lissmarin87@gmail.com

Dirección de correspondencia: Centro Médico Carlos Ardila Lulle. Carrera 24 # 154 – 106 Urbanización El Bosque. Torre B, Módulo 55, consultorio 806.

Teléfonos: 3188481025 - 6389303

Fecha de recepción: 18/06/2018

Fecha de aceptación: 27/02/2019

Resumen

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides es una enfermedad que si bien no tiene una tasa alta de mortalidad, acarrea una carga de morbilidad importante dada principalmente por la recurrencia. Nuestro objetivo fue determinar los factores asociados a recaída en pacientes de tres centros de referencia en Colombia.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Las variables demográficas, clínicas e histopatológicas fueron recolectadas a partir de las historias clínicas de pacientes atendidos durante tres años.

Resultados: Fueron incluidos 481 sujetos. El 85,7% eran mujeres y el 59,3% de la población fue mayor de 45 años. En el 97% de los casos se trató de carcinoma papilar. El promedio de seguimiento fue de 5,1±4,9 años. La recaída tumoral se documentó en el 16,8% de los sujetos con una mediana de tiempo de tres años desde la terapia inicial. Se encontró asociación entre recaída y el tamaño del tumor, extensión extratiroidea, relación ganglios comprometidos/resecados centrales y totales y compromiso periganglionar en el análisis univariado. El número de ganglios totales comprometidos ≥ 2 (HR 4,10, IC 95% 1,07 - 4,85) y el valor de tiroglobulina estimulada ≥ 7,29 ng/ml (HR 2,28, IC 95% 1,07-4,85, p=0,031) fueron los dos factores independientes asociados con recaída en el análisis multivariado.

Conclusiones: Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con compromiso metastásico de hasta un ganglio cervical y/o un nivel de tiroglobulina preablativa inferior a 7,29 ng/ml pueden ser considerados de bajo riesgo para recaída.

Palabras clave: cáncer de tiroides, recurrencia, recaída, tiroglobulina, ganglios linfáticos.

Abstract

Background/Purpose: Differentiated thyroid cancer, despite not having a high mortality rate, entails an important morbidity burden, given mainly by recurrence. It was our objective to determine the associated factors with relapse in patients with thyroid cancer in 3 hospitals in Colombia.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted. Demographic, clinical and histopathological characteristics were collected from medical records of patients attended during 3 years.

Results: 481 patients were included. 85.7% were women and 59.3% were over 45 years. 97% of cases had papillary carcinoma. The mean time of follow-up was 5.1±4.9 years. Tumor relapse was documented in 16.8% of subjects with a median time of 3 years since initial therapy. Association between recurrence and tumor size, extrathyroid extension, metastatic/resected lymph node ratio (central and total) and extranodal extension was found in the univariate analysis. The total amount of metastatic lymph nodes ≥ 2 (HR 4.10, CI95%1.07-4.85) and a value of preablative stimulated thyroglobulin ≥ 7.29 ng/ml (HR 2.28, CI 95%1.07-4.85, $p=0.031$), were the only two significant features related to recurrence in the multivariate analysis.

Conclusions: Patients with differentiated thyroid carcinoma with ≤ 1 metastatic total lymph nodes and/or preablative stimulated thyroglobulin less than 7.29 ng/ml might be classified as low recurrence risk.

Keywords: thyroid cancer, recurrence, thyroglobulin, lymph nodes, lymphatic metastases.

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) continúa aumentando en todo el mundo, probablemente debido a un mayor uso de imágenes diagnósticas y al aumento de la esperanza de vida⁽¹⁾. El cáncer de tiroides tiene un amplio comportamiento clínico, desde tumores indolentes con una baja morbimortalidad hasta tumores agresivos con altas cifras de recaída. La tasa de recurrencia en cáncer papilar de tiroides va del 15 al 30% en pacientes tratados con tiroidectomía total con o sin terapia complementaria con yodo radiactivo^(2,3).

Clásicamente se ha estratificado el riesgo de recurrencia de enfermedad en bajo, intermedio y alto, basado en las características histopatológicas del tumor y en la extensión de la enfermedad. En los últimos años se han reconocido factores de riesgo de recaída emergentes como la tiroglobulina (Tg) pre-

blativa, el número de ganglios comprometidos, el compromiso periganglionar, la relación de ganglios comprometidos/resecados y el tamaño de las metástasis nodales, algunos de ellos incluidos en la última actualización de las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA)⁽⁴⁾.

Dado que existe variación en el comportamiento de los factores de riesgo asociados a recaída en diferentes estudios y poblaciones, es necesario conocer la situación actual para nuestro país. Garavito⁽⁵⁾, en el 2005, realizó una primera aproximación en un único centro en Bogotá con 238 pacientes. Nuestro objetivo fue establecer los factores asociados a recaída en pacientes con CDT mediante la realización de un estudio multicéntrico con un mayor tamaño de muestra y adaptado a las últimas recomendaciones de manejo.

Materiales y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva los registros médicos de 954 pacientes con diagnóstico de CDT referidos a tres centros de endocrinología en Colombia (Bogotá, Bucaramanga y Medellín), entre enero de 2014 y diciembre de 2016. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años que recibieron terapia inicial con tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar con confirmación patológica de CDT y posterior terapia con yodo radioactivo, que cumplieran el criterio de no evidencia de enfermedad definida por tiroglobulina preablativa menor a 1 ng/ml o (con anticuerpos antitiroglobulina negativos) y/o ausencia imagino-lógica de enfermedad residual evaluada entre los 6 y 12 meses luego de la yodoterapia. Los procedimientos quirúrgicos en el primer año fueron considerados como parte de la terapia inicial. Los pacientes con seguimiento menor a seis meses luego de la evaluación de la respuesta inicial a la terapia fueron excluidos.

Las variables demográficas, clínicas e histopatológicas de interés fueron recolectadas a partir de las historias clínicas de las instituciones participantes y consignadas en una base de datos diseñada para el registro. El estado TNM y el estadiaje de la enfermedad fueron establecidos según los parámetros del AJCC (*American Joint Committee on Cancer 8th edition*) y la estratificación de riesgo se hizo según ATA 2015⁽⁴⁾.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de todas las instituciones participantes y por la naturaleza retrospectiva del estudio no se requirió consentimiento informado.

La recaída fue definida como la evidencia de enfermedad estructural locoregional confirmada con histopatología o como la evidencia de compromiso metastásico a distancia mediante imágenes convencionales (tomografía axial computarizada de tórax) o funcionales (tomografía por emisión de positrones con 18 FDG, rastreo corporal total con yodo radiactivo).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para identificar posibles errores o inconsistencias. Posteriormente se

realizó un análisis descriptivo de la información, calculando medidas de resumen. En el caso de las variables cualitativas, se calcularon tasas, razones o proporciones, mientras que para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y variabilidad (promedios con desviaciones estándar). Se hicieron comparaciones entre los pacientes que presentaron o no recaídas durante el seguimiento, por medio de pruebas t de *student* para las variables continuas y la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas.

Adicionalmente se buscaron los puntos de corte óptimos para las variables continuas que ayudaran a discriminar mejor el desenlace en los pacientes, a través de curvas ROC. Además, se evaluó el tiempo hasta presentar recaída a través de curvas de Kaplan Meier y se evaluó la posible asociación de las variables con la presencia o no de recaída a través de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el cual, inicialmente se hizo un análisis bivariado y aquellas variables que presentaron un valor de $p < 0,10$ fueron incluidas en un modelo multivariado. El análisis fue realizado en el software STATA IC versión 12 y el nivel de significancia usado fue del 5%.

Resultados

En total se incluyeron 481 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El tiempo promedio de seguimiento fue de $5,1 \pm 4,9$ años y ningún paciente murió durante este periodo. La edad promedio de la población fue de $46,2 \pm 13,3$ años, siendo el 59,3% de la población mayor de 45 años. Del total de pacientes, 412 (85,7%) eran mujeres. En el 97% de los casos se trató de carcinoma papilar de tiroides y la variante más frecuente fue la clásica (65,7%), seguida por la folicular (24,8%); 28 pacientes (6,6%) tenían variante de célula alta y 5 (1,1%) variante esclerosante difusa.

El tamaño promedio del tumor fue de $19,2 \pm 13,8$ mm. Las demás características histopatológicas están descritas en la **tabla 1** categorizadas según la presencia o no de recaída durante el seguimiento. El 35,3% de los pacientes tenían compromiso ganglionar central y el 11,8% compromiso lateral. El procedimiento quirúrgico fue realizado en 425 pacientes (88,3%) por un cirujano de cabeza y cuello, en el 5,4% por un ciru-

Tabla 1. Factores asociados con recaída locorregional y a distancia en 481 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

Característica	No recaída (n=400)	Recaída (n=81)	Valor de p
Edad al diagnóstico (años)	46,3 ± 0,64	45,7 ± 1,7	0,701
Género masculino	55 (13,7)	14 (17,2)	0,408
Tamaño tumoral (mm)			
<10 mm	85 (23,4%)	6 (8,8%)	<0,001
11-20	183 (50,4%)	22 (32,3%)	
21-40	78 (21,4%)	28 (41,1%)	
> 41	17 (4,6%)	12 (17,6%)	
Tipo histológico			
Papilar	385 (96,4%)	81 (100%)	0,370
Folicular	12 (3,01%)	0	
Hürthle	2 (0,5%)	0	
Variante del papilar			
Clásica y folicular	324 (93,1%)	59 (86,7%)	0,08
Agresiva (Célula alta, esclerosante)	24 (6,9%)	9 (13,2%)	
Multifocalidad	145 (39,4)	31 (44,2)	0,445
Compromiso de la cápsula	181 (49,4%)	38 (55,8%)	0,330
Invasión linfovascular	89 (25,5%)	22 (33,3%)	0,187
Extensión extratiroidea	100 (28,3)	33 (47,8)	0,001
Número de ganglios centrales comprometidos	2,2 ± 2,9	3,0 ± 3,7	0,079
Relación ganglios centrales comprometidos/resecados	0,31 ± 0,35	0,49 ± 0,40	0,002
Número de ganglios laterales comprometidos	5,2 ± 4,9	7 ± 6,7	0,133
Relación ganglios laterales comprometidos/resecados	0,27 ± 0,2	0,37 ± 0,3	0,082
Número de ganglios totales comprometidos	3,2 ± 4,8	5,8 ± 6,8	0,001
Relación ganglios totales comprometidos/resecados	0,27 ± 0,31	0,45 ± 0,36	<0,001
Compromiso extraganglionar	36 (19,8%)	11 (37,9)	0,030
TNM			
T1	211 (52,8%)	23 (28,7%)	0,003
T2	54 (13,5%)	13 (16,2%)	
T3	88 (22%)	27 (33,7%)	
T4	22 (5,5%)	8 (10,0%)	
Nx	74 (18,5%)	15 (18,8%)	0,009
N0	165 (41,3%)	20 (25,0%)	
N1a	96 (24,0%)	21 (26,2%)	
N1b	65 (16,2%)	24 (30,0%)	
ESTADIO			
I	235 (62,6%)	35 (47,9%)	0,017
II	26 (6,9%)	3 (4,1%)	
III	75 (20%)	19 (26,0%)	
IVa	37 (9,8%)	14 (19,1%)	
IVb	0 (0%)	0 (0%)	
IVc	2 (0,53%)	2 (2,7%)	
RIESGO ATA 2015			
Bajo	156 (42,2%)	16 (21,9%)	<0,001
Intermedio	185 (50,1%)	42 (57,5%)	
Alto	28 (7,6)	15 (20,5%)	

Tabla 2. Rendimiento pronóstico para recaída de los diferentes puntos de corte de ganglios totales comprometidos

Número de ganglios totales comprometidos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC	VPP	VPN
≥ 2	74,5	52,1	0,63	23,4	91,2
≥ 6	37,3	79,5	0,58	26,4	86,5
≥ 11	21,6	88,8	0,55	27,5	85,2

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

jano endocrino, en el 5,6% por un cirujano general y en tres pacientes (0,6%) por un cirujano oncólogo.

Respecto al desenlace primario del estudio, la recaída tumoral se documentó en 81 sujetos (16,8%). De éstos, en el 86,4% fue a nivel locorregional, en 10 sujetos (8,1%) a distancia y un paciente tuvo compromiso locorregional y a distancia. La mediana del tiempo desde la terapia inicial con yodo radiactivo a la recaída fue de tres años (RIQ: 1,25-5,5 años).

Análisis univariado

Las características clínicas e histopatológicas en relación con la recaída durante el seguimiento de los 481 pacientes están representadas en la **tabla 1**. La edad al diagnóstico y el sexo no se asociaron con recaída ($p=0,701$ y $0,408$, respectivamente). El tamaño tumoral fue mayor en los pacientes con recurrencia ($p<0,001$) así como la extensión extratiroidea 47,8% vs 28,3% ($p=0,001$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre recaída y tipo histológico, variedad histológica del tipo papilar, multifocalidad, compromiso capsular e invasión linfovascular (**tabla 1**).

El sistema pronóstico AJCC y la escala de riesgo de recurrencia de la ATA 2015 se correlacionaron con recaída en nuestro estudio (**tabla 1**). La tasa de recaída para los pacientes que tenían bajo riesgo fue de 9,3%, para riesgo intermedio fue de 18,5%, y para alto riesgo fue de 34,8% ($p<0,001$).

El número total de ganglios comprometidos del compartimento central no se asoció con recaída ($p=0,079$), a diferencia del número total de ganglios comprometidos ($p=0,001$). El mejor punto de corte para establecer el riesgo de recaída según el análisis ROC fue con un punto óptimo de 2 con sensibilidad del 74,5% y especificidad del 52,1% (AUC=0,63 IC 95%: 0,57-0,70, VPP=23,5% y VPN: 91,2%, $p=0,001$) (**tabla 2**).

La relación de ganglios comprometidos/resecados tanto centrales como totales se asoció con recaída ($p=0,002$) y ($p<0,001$). El punto de corte con mejor rendimiento pronóstico fue de 0,35 para la relación de ganglios totales con una sensibilidad del 56% y una especificidad del 66% (AUC: 0,61 IC 95%: 0,53-0,69, VPP=24,8% y VPN= 88,2%, $p=0,003$).

El punto de corte óptimo de Tg estimulada con mejor rendimiento para predecir el riesgo de recaída (excluyendo pacientes con anticuerpos positivos) fue de 7,29 ng/ml con sensibilidad de 54,8% y especificidad de 73,3% (AUC: 0,64 IC

95%: 0,54-0,73, VPP: 22,7% y VPN: 91,9%, $p=0,003$). Al evaluar el rendimiento de nuestros datos con un punto de corte de Tg de 10 ng/ml (frecuentemente descrito en la literatura), la sensibilidad fue de 45,2% y la especificidad de 79,3% con AUC: 0,62 IC 95%: 0,52-0,71, VPP: 23,7% y VPN: 91%, valor de $p=0,003$).

Análisis multivariado

En el análisis multivariado, las variables histopatológicas y clínicas que mostraron asociación de forma independiente para predecir la recaída fue el número total de ganglios comprometidos ≥ 2 y el valor de tiroglobulina estimulada $\geq 7,29$ ng/ml (**tabla 3**). En la **figura 1** se muestra la curva de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de recurrencia, según la variable de ganglios totales comprometidos y en la **figura 2** cuando se adiciona el valor de Tg a la variable de ganglios comprometidos.

Discusión

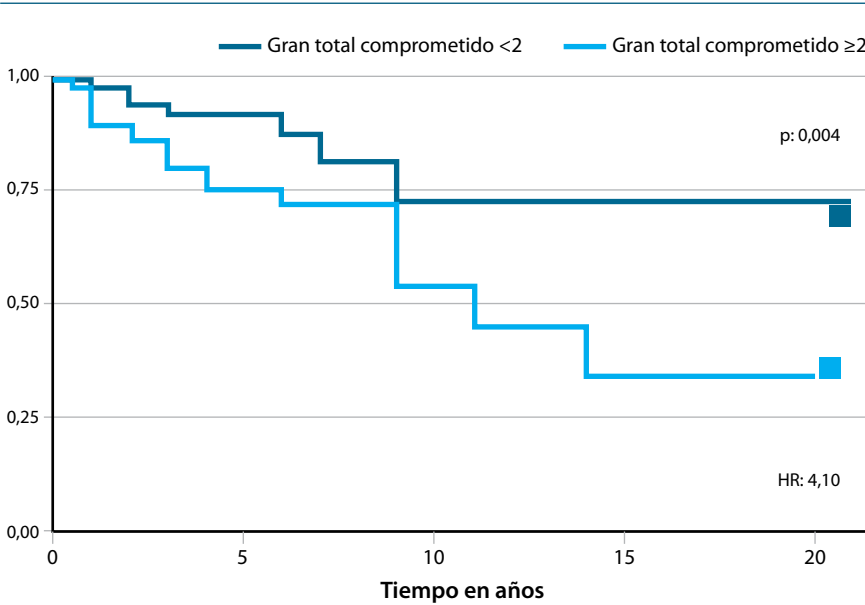
Hemos descrito los resultados de un estudio multicéntrico realizado en Colombia sobre los factores asociados a recaída locorregional y a distancia en pacientes con CDT. En nuestro análisis, el principal predictor fue el número de ganglios totales comprometidos. Al comparar los pacientes con dos o más ganglios metastásicos con aquellos con uno o ningún ganglio comprometido la tasa de recaída fue del 23,4% y del 8,7% respectivamente (HR: 4,10, $p=0,004$). Es decir que para nuestra población tener hasta un ganglio comprometido se consideraría de bajo riesgo para recaída (VPN: 91,2%). Este resultado

Tabla 3. Análisis multivariado. Variables independientes predictoras de recaída tumoral (n=481)

Variable	HR	IC 95%	Valor de p
Tg estimulada >7,29 ng/ml (n=251)	2,28	1,07-4,85	0,031
Número de ganglios comprometidos totales ≥ 2 (n=310)	4,10	1,56-10,79	0,004

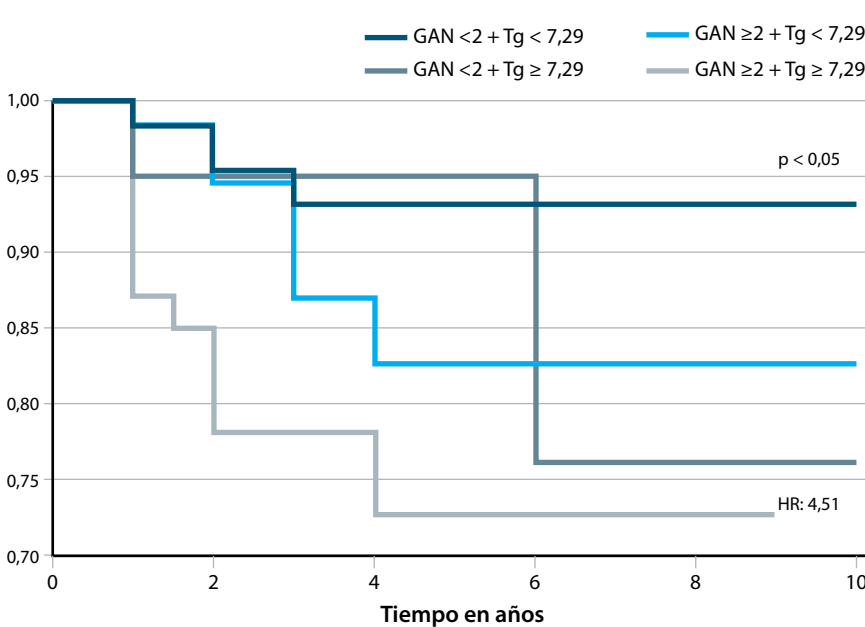
HR: Hazard Ratio IC: Intervalo de confianza. Modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Figura 1. Tiempo libre de recurrencia según punto de corte de ganglios totales comprometidos propuesto



GAN: Ganglios. HR: Hazard Ratio

Figura 2. Tiempo libre de recurrencia según punto de corte de ganglios totales comprometidos y tiroglobulina propuestos



GAN: Ganglios. HR: Hazard Ratio

contrasta con la guía ATA 2015^(4,6) donde se considera a un paciente de bajo riesgo de recurrencia con compromiso hasta de cinco ganglios. Sin embargo, en ésta se aclara que debe tratarse de micrometástasis menores de 0,2 cms (punto de corte asignado de forma arbitraria). En nuestra serie no fue posible considerar el tamaño de la metástasis ganglionar, ya que era una variable no descrita por nuestros patólogos durante el periodo de tiempo estudiado.

Nuestro punto de corte de dos ganglios comprometidos como predictor de recaída es igual al reportado por Hwangbo⁽⁷⁾ y Lee⁽⁸⁾ en población coreana, e inferior al documentado por Sugitani (cinco ganglios) y Lebouilleux (seis o más) en Japón y Francia, respectivamente (tabla 4)⁽⁹⁻¹¹⁾; estos estudios soportan fuertemente la asociación independiente entre el número de ganglios comprometidos y recaída. Llamas-Olier y cols. publicaron recientemente una serie de un centro de referencia en Bogotá, que incluyó 217 pacientes con riesgo intermedio y respuesta excelente luego de la terapia inicial, encontrando el compromiso de los ganglios laterales como la variable predictora de recaída más significativa (OR 10,81 [1,87-62,59]); sin embargo, no se evaluó el número total de ganglios comprometidos⁽¹²⁾.

En los últimos años la Tg preablata ha cobrado importancia como pronóstico de recaída tumoral. Este punto de corte ha venido en descenso y diferentes grupos han encontrado los valores respectivos con el mejor rendimiento para cada población (tabla 5)⁽¹³⁻²²⁾. Un metanálisis⁽²³⁾ que incluyó 3.947 pacientes propuso el punto de corte de Tg de 10ng/ml, con un VPN de 94,2% (IC 95%: 92,8-95,3%). En nuestro estudio encontramos un punto de corte de 7,29 ng/ml con valor predictivo negativo de 91,9%, sugiriendo que los pacientes con niveles inferiores tendrían bajo riesgo de recaída. En nuestro estudio incluimos pacientes con tiroglobulina preablata menor de 1 ng/ml (respuesta excelente e indeterminada según clasificación ATA 2015)⁽⁴⁾, teniendo en cuenta los bajos porcentajes de progresión a enfermedad estructural descritos previamente en la literatura.

A diferencia de lo reportado por Garavito⁽⁵⁾, el compromiso de la cápsula no estuvo asociado con recaída en el análisis univariado en nuestro estudio. Respecto a otras variables clásicas reco-

Tabla 4. Estudios que han evaluado el número de ganglios totales comprometidos como predictor de recurrencia en Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Autor	n	Número de ganglios totales comprometidos	HR (IC 95 %)	Valor de p
Randolph ⁽⁶⁾ (USA, 2012) Consenso ATA	NR	>5	NR	NR
Sugitani ⁽⁹⁾ (Japón, 2004)	604	≥5	<50 años, 3,5 [†] ≥50 años, 1,7 [†]	0,029 0,12
Leboulleux ⁽¹⁰⁾ (Francia, 2005)	148	<5 6- 10 >10	1 3,1 (0,9-10,7) 11,3(3,6-35,1)	<0,001
Lee ⁽⁸⁾ (Corea, 2014)	3305	<2 2 – 5 6	1 2,3 3,7	< 0,001
Ito ⁽¹¹⁾ (Japón, 2006)	759	>10 vs <10	1,478	<0,001 [‡]
Marín, Torres, Wandurruga et al. (Colombia)	481	≥ 2	4,10 (1,56-10,79)	0,004

HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza. NR: No reportado^(6,8-11). [†] RR, risk ratio. [‡] Esta variable no mantuvo significancia estadística en el análisis multivariado.

nocidas para recaída^(4,24-25), encontramos asociación estadísticamente significativa con tamaño del tumor, extensión extra-tiroidea, relación ganglios comprometidos/resecados centrales y totales y compromiso periganglionar en el análisis univariado; sin embargo, estas variables perdieron asociación en el multivariado.

Por todo lo mencionado, sugerimos que nuestra población con CDT que tenga compromiso hasta de un ganglio cervical y/o niveles de Tg preablativa inferiores a 7,29 ng/ml pueden ser considerados de bajo riesgo para recurrencia.

Como debilidades en nuestra investigación identificamos la naturaleza retrospectiva del estudio, favoreciendo sesgos de recolección con varias observaciones sin la variable de interés, al igual que la no homogeneidad en los reportes de patología y la ausencia de variables de interés como la información referente al tamaño de

Tabla 5. Estudios que han evaluado la Tiroglobulina Estimulada como predictor de recurrencia en Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Estudio	Tg (ng/mL) Punto de Corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tobeau (13) (Francia, 2004)	30	59,4	93,8	63,3	92,7
Bernier (14) (Alemania, 2005)	5	86,3	64,9	26	97,1
Giovanella (15) (Suiza, 2005)	3,2	85,7	93,2	40	99,2
Kim (16) (Corea del Sur, 2005)	10	72,7	92,1	75	91,2
Heemstra (17) (Holanda, 2007)	27,5	87,9	90,5	61,7	97,7
Familiar (18) (España, 2009)	10	76,5	87	68,4	90,9
Pelttari (19) (Finlandia, 2010)	10	69,3	77,5	42,3	91,4
Rosario (20) (Brasil, 2011)	10	47,1	94,1	38,1	95,9
Polacheck (21) (Israel, 2011)	10	73,3	74,6	49	89,4
Webb (22) (USA, 2011)	NR	75	88,6	84	81,6
Marín, Torres, Wandurruga et al (Colombia)	7,29	54,8	73,3	22,7	91,9

NR: No reportado. VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo⁽¹³⁻²²⁾. Modificado y traducido de metanálisis (23).

la metástasis ganglionar y el tipo de extensión extratiroidea (mínima o gruesa). Consideramos como fortaleza, el carácter multicéntrico con una muestra significativa de nuestra población. Además, éste incluye variables actualizadas de recaída que hacen parte de la última escala de estratificación de riesgo propuesta por ATA 2015.

Fuentes de financiación

El presente trabajo se realizó con recursos propios. No requirió financiación externa.

Conflictos de interés

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés en este trabajo.

Referencias

- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795.
- Yoo JY, Stang MT. Current guidelines for Postoperative Treatment and Follow - Up of Well - Differentiated Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:41-59.
- Goyal R, Jonklaas J, Burman K. Management of Recurrent Cervical Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43:565-572.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016 Jan;26(1):1-133.
- Garavito G. Factores pronósticos para recaída en pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Colomb. Cancerol* 2005;9(2):21-20.
- Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012 Nov;22(11):1144-52.
- Hwangbo Y, Kim JM, Park YJ, Lee EK, Lee YJ, Park DJ, et al. Long-Term Recurrence of Small Papillary Thyroid Cancer and Its Risk Factors in a Korean Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):625-633.
- Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. *World J Surg*. 2014 Apr;38(4):858-62.
- Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004 Feb;135(2):139-48.
- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Oct;90(10):5723-9.
- Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg* 2006 Oct;30(10):1821-8.
- Llomas-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 Oct;28(10):1311-1317.
- Thyroid. 2018 Oct;28(10):1311-1317 Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2004 Jun;45(6):988-94.
- Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Dec;32(12):1418-21.
- Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):843-7.
- Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;90(3):1440-5.
- Heemstra KA, Liu YY, Stokke IM, Kievit J, Corssmit E, Pereira, et al. Serum thyroglobulin concentration predicts disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66:58-64 .
- Familiar C, Moraga I, Antón T, Gargallo MA, Ramos A, Marco AL, et al. Risk factors of persistent disease at 5 years from diagnosis in differentiated thyroid cancer: study of 63 patients. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:361-368.
- Pelttari H, Valimaki MJ, Loytyniemi E, Schalin-Jantti C. Postablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163:757-763.
- Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and 131I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid*. Jan;21(1):49-53.
- Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:855-860.
- Webb R, Howard RS, Sojadinovic A, Burch HB. Post-operative thyroglobulin: significant marker of persistent or recurrent papillary thyroid cancer. Society of Surgical Oncology 63rd Annual Cancer Symposium, St. Louis, MO, 2010 (Abstract P84).
- Webb R, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde D, Wallace MK, Ahmed J et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 ; 97(8): 2754-2763.
- Lee SG, Ho J, Choi JB, Kim TH, Kim MJ, Ban EJ. Optimal Cut-Off Values of Lymph Node Ratio Predicting Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2692.
- Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1336-43.