


El cáncer diferenciado de tiroides: experiencia clínica frente a un panorama cambiante

Differentiated thyroid cancer: clinical experience in a changing scenario

Pedro A. Saco , Ana I. Voogd , Pedro Valdez , Alejandro Begueri , Gerardo Russier , María del C. Negueruela 

Hospital Universitario
Austral. Buenos Aires,
Argentina

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.

Correspondencia:
Pedro A. Saco
e-mail:
psaco@cas.austral.edu.ar

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más frecuente, ha aumentado significativamente su incidencia y se han producido importantes cambios en su tratamiento.

Objetivos: analizar una población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Hospital Universitario Austral, evaluar sus resultados y discutir las nuevas tendencias en su manejo.

Material y métodos: revisión retrospectiva de una serie de 344 pacientes operados entre mayo de 2001 y mayo de 2015; se realizaron 331 tiroidectomías totales y 13 lobectomías, con linfadenectomía central en el 82% y lateral en el 9%, según hallazgos clínicos o ultrasonográficos. El 80% correspondieron al sexo femenino y el 95% fueron carcinomas papilares. De acuerdo con TNM, el 65% fueron T1, 41% T1a (microcarcinomas) y, según ATA, el 87% tenían bajo riesgo de recurrencia. El 34% de los vaciamientos centrales y todos los laterales presentaron metástasis ganglionares, y solo el 1,8% presentó metástasis a distancia. El 73% de los pacientes recibieron I^{131} en dosis de 30 a 150 mCi (milicurios).

Resultados: la supervivencia global fue del 99,2% con seguimiento promedio de 40,2 meses, con 0,8% de hipoparatiroidismo definitivo y 0,8% de parálisis recurrencial definitiva.

Conclusiones: 1) casi el 80% de la población operada correspondía a estadios tempranos con bajo riesgo de recurrencia, 2) más del 40% correspondió a microcarcinomas, 3) los resultados obtenidos son similares a los comunicados por centros de alto volumen, 4) las conductas terapéuticas coincidieron con las recomendaciones de las guías en vigencia y con las nuevas tendencias en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides.

■ **Palabras clave:** *cáncer de tiroides, carcinoma diferenciado, estratificación de riesgo.*

ABSTRACT

Background: Thyroid cancer is the most common type of endocrine cancer with an incidence that is significantly increasing and with important treatment changes.

Objectives: The aim of this study was to analyze a population of patients with differentiated thyroid cancer treated at the Hospital Universitario Austral, evaluate the outcomes and discuss the new trends in thyroid cancer management.

Material and methods: A series of 344 patients undergoing thyroid surgery between May 2001 and May 2015 were retrospectively reviewed: 331 total thyroidectomies and 13 lobectomies. Central lymph node dissection was performed in 82% of the cases and lateral lymph node dissection in 9%, based on clinical and ultrasound findings. Most patients were women (80%) and 95% were papillary thyroid cancers. According to the TNM classification, 65% were T1, 41% T1a (microcarcinomas) and 87% corresponded to the ATA low risk of recurrence category. Lymph node metastases were present in 34% of the central neck lymph nodes and in all the lateral lymph nodes dissected, and only 1.8% presented distant metastasis. Radioactive iodine was used in 73% of the patients in doses between 30 and 150 mCi.

Results: Overall survival was 99.2% with a mean follow-up of 40.2 months; 0.8% presented permanent hypoparathyroidism and 0.8% of the patients presented permanent recurrent laryngeal nerve palsy.

Conclusions: 1) almost 80% of the patients undergoing surgery corresponded to early stages of the disease with low risk of recurrence; 2) more than 40% were microcarcinomas; 3) the results obtained are similar to those reported by high-volume centers; and 4) the review of this experience is similar to that reported by current practice guidelines, and the therapeutic approaches are in line with the recommendations of the current practice guidelines and with the new trends in the management of differentiated thyroid cancer.

■ **Keywords:** *thyroid cancer, differentiated carcinoma, risk stratification.*

Recibido el
09 de mayo de 2018
Aceptado el
12 de julio de 2018

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía, sesión del 24 de mayo de 2017.

ID ORCID: Pedro A. Saco, 0000-0002-4655-6130; Ana I. Voogd, 0000-0002-4557-2550; Pedro Valdez, 0000-002-2542-6994; Alejandro Begueri, 0000-0003-0017-1099; Gerardo Russier, 0000-0001-7658-1786; María del C. Negueruela, 0000-0001-7096-6618

Introducción

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más común y uno de los tumores con más rápido aumento de incidencia en el mundo^{1,2}. Durante la última década, se ha producido un proceso rápido de cambios en el manejo de este tumor caracterizado por peculiaridades biológicas que lo definen como una neoplasia única dentro del espectro oncológico conocido.

Estos cambios involucran tres aspectos interrelacionados: 1) el epidemiológico, que muestra el llamativo aumento de incidencia en las últimas décadas, 2) el biológico, centrado en el comportamiento del tumor y su riesgo de recurrencia, 3) el asistencial, caracterizado por la adecuación del tratamiento y del seguimiento a la agresividad de cada tumor. Sobre estos cambios, se plantea un nuevo paradigma de manejo que recomiendan las guías de práctica clínica en vigencia: una de ellas, la de la Sociedad de Endocrinología Norteamericana, actualizada en 2015³ y otra, nacional, que resume el consenso de las sociedades científicas de nuestro país⁴. Este nuevo enfoque del cáncer diferenciado de tiroides ha conducido a una migración del manejo clásico ("lo mismo para todos") hacia uno más personalizado, adaptado al riesgo individual de cada paciente y de cada tumor.

Constituye el objetivo de este trabajo analizar una población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratada en una misma institución, por un mismo grupo de trabajo, durante un período de tiempo que coincide con el de las innovaciones propuestas por las nuevas guías; como objetivo secundario, discutir las nuevas tendencias en el manejo del cáncer diferenciado y compararlas con los resultados de esta experiencia clínica, en un escenario sorprendentemente cambiante.

Material y métodos

Se trata de una revisión retrospectiva de una serie de 369 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Hospital Universitario Austral, entre mayo de 2001 y mayo de 2015. Luego de la aprobación por la Unidad de Investigación Clínica, se incluyeron para su estudio 344 pacientes con carcinomas diferenciados que completaron el tratamiento y seguimiento íntegramente en el Hospital Austral; fueron excluidos aquellos tratados parcial o totalmente en otra institución.

Para el diagnóstico citológico y la indicación quirúrgica se utilizó el sistema de clasificación de Bethesda que agrupa la citología en seis categorías: I no diagnóstica, II benigno, III atipia indeterminada o lesión folicular de significado incierto, IV neoplasia folicular, V sospechoso de malignidad y VI maligno, cada una asociada con un riesgo estimado de malignidad.

Para la estadificación inicial, se utilizó la clasificación TNM de la UICC/AJCC 7ª edición. El riesgo de recurrencia posquirúrgico se estratificó de

acuerdo con las categorías propuestas por la Asociación Norteamericana de Tiroides (ATA) en su guía 2015. Se definió de bajo riesgo el carcinoma papilar clásico sin metástasis ganglionares o a distancia, sin extensión extratiroidea ni invasión vascular, resecado en forma completa; como de riesgo intermedio, aquellos con extensión extratiroidea mínima, metástasis cervicales, invasión vascular o histología agresiva; como de riesgo alto, la extensión extratiroidea macroscópica, los resecaos incompletamente o la presencia de metástasis a distancia.

El tratamiento quirúrgico consistió en tiroidectomía total con linfadenectomía central o sin ella (dependiendo de la presencia de adenopatías sospechosas en estudios previos o en la inspección intraoperatoria del compartimento central) y lobectomías en casos seleccionados; se realizaron linfadenectomías laterales modificadas ante la presencia de metástasis ganglionares clínicas o confirmadas por citología, o dosaje de tiroglobulina o por ambos en el lavado de aguja positivo.

La administración de ¹³¹I potoperatorio se realizó con fines ablativos o terapéuticos, en dosis variables desde 30 a 400 mCi; la preparación para la administración se realizó mediante hipotiroidismo o con el uso de TSH recombinante (Thyrogen®) (desde 2008). El cálculo de actividad de la dosis de yodo por administrar se realizó en forma empírica o mediante dosimetría en casos seleccionados, a partir de 2010.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 40,2 meses.

El análisis estadístico de los datos se efectuó mediante la aplicación del test STATA 13.1.

Resultados

En el período mencionado se operaron un total de 363 pacientes con cáncer de tiroides, de los cuales el 93,6% (344) correspondieron a carcinomas diferenciados, que constituyen la población en estudio; el 95% (328) fueron carcinomas papilares, el 80% correspondió al sexo femenino, con una relación mujer-hombre de 4:1; el promedio de edad de los hombres fue de 47,5 años y el de las mujeres de 46,8 años.

De acuerdo con TNM, el 65% (224) de los carcinomas diferenciados se presentaron como T1 y el 41% (140) como T1a (< 10 mm, microcarcinomas). Correspondieron a T2 el 16,8% (58), a T3 el 15,4% (53) y solo el 3,1% (9 pacientes) se clasificaron como T4. La incidencia de pacientes con metástasis a distancia fue muy baja: 1,8% (6 pacientes) (Fig. 1).

La estadificación mostró que el 71% (244) correspondieron al estadio I, que junto al 6,4% de estadio II (22) agrupan el 77% de la muestra en estudio; fueron estadio III el 19% (65) y solo el 3,4% (13) estadio IV. De acuerdo con el riesgo de recurrencia, el 87% (298) se clasificó como de bajo riesgo, y el 9% (31) como de riesgo intermedio, sumando entre ambos el 96% del total

de pacientes ingresados en el estudio; solo el 4% (15 pacientes) fueron catalogados como de alto riesgo (Fig. 2).

Como tratamiento quirúrgico se realizaron 331 tiroidectomías totales y 13 lobectomías (de las cuales 8 fueron totalizaciones de lobectomías previas). Se agregó linfadenectomía central en el 82% (281), lateral en el 9% (32) y otro 9% (31) no recibió ningún tipo de linfadenectomía.

De las linfadenectomías centrales realizadas, el 34% (95) presentó metástasis ganglionares y todas las linfadenectomías laterales fueron positivas; del total de la población estudiada, el 37% (127) presentó enfermedad ganglionar metastásica.

El porcentaje de hipoparatiroidismo transitorio fue de 39,8% y el definitivo de 0,8 %; el porcentaje de parálisis recurrencial transitoria fue de 1,1 % y el de parálisis definitiva de 0,8 %.

El estímulo de TSH necesario para la ablación se obtuvo mediante hipotiroidismo durante el período inicial (149 pacientes) y con la administración de TSH recombinante a partir de 2009 (93), con progresivo au-

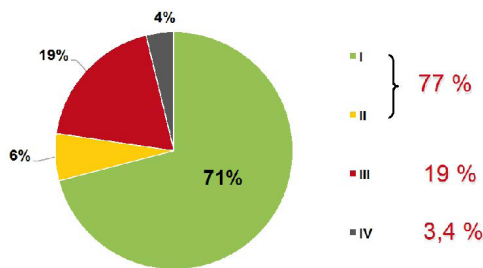
mento hasta el momento actual, donde casi la totalidad de los pacientes la reciben, salvo los de muy alto riesgo. La supervivencia global del total de la población fue del 99,2% (Fig. 3). Se registró una recidiva ganglionar en el compartimiento central (que fue rescatada quirúrgicamente) y tres pacientes fallecieron por la enfermedad; dos de ellos correspondieron a variedades agresivas (células altas) y uno a un carcinoma folicular. Recibieron dosis ablativa de I¹³¹ el 73% del total de los pacientes operados (253); en el inicio de la experiencia, la indicación era sistemática con dosis de 100 o 150 mCi; desde 2009 disminuyó el porcentaje de pacientes que recibieron yodo posoperatorio y, a partir de 2012, comenzaron a utilizarse dosis bajas de 30 mCi; en la actualidad, menos del 50% de los pacientes son ablacionados con I¹³¹ en el posoperatorio (Fig. 4).

Discusión

El cáncer diferenciado de tiroides, y en particular el carcinoma papilar, es un tipo de cáncer de com-

■ FIGURA 1

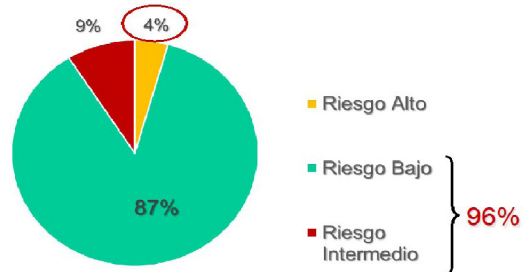
Resultados Estadios TNM



* 73 pacientes clasificados en estadio "I" por ser menores de 45 años.

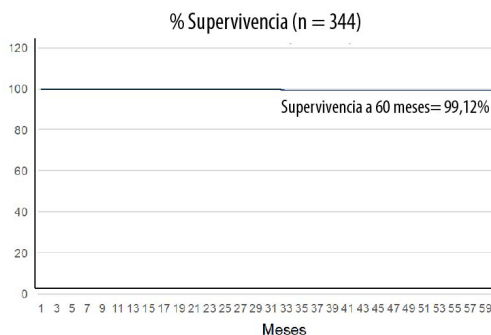
■ FIGURA 2

Resultados Riesgo de recurrencia (ATA 2015)



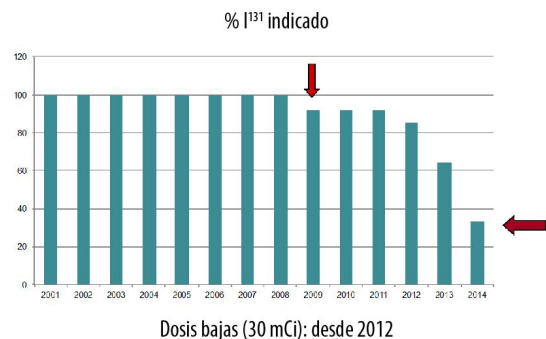
■ FIGURA 3

Resultados Supervivencia global



■ FIGURA 4

Resultados Proporción de pacientes ablacionados con I¹³¹



portamiento mayoritariamente indolente, que ha experimentado un significativo aumento de incidencia en todo el mundo, y a un ritmo aun mayor que el de otros cánceres⁵. En Norteamérica, la incidencia ha aumentado casi tres veces desde 1975, a expensas del carcinoma papilar⁶ y del sexo femenino⁷, y se espera que llegue a ocupar el 1^{er} lugar entre los más diagnosticados para 2019⁸.

En nuestro país, también ha aumentado su incidencia, como lo muestra una investigación de Faure y col. en el Hospital Churrucú⁹; en nuestra comunicación en esta Academia sobre incidentalomas tiroideos, se hizo referencia a nódulos tiroideos en el 40% de las personas estudiadas con ultrasonografía Doppler carotídeo en el Hospital Austral^{10,40}. Aunque sin poder comparar incidencias por falta de registros previos, nuestros datos acompañan la tendencia, considerando que el 95% de nuestros casos correspondieron a carcinoma papilar y el 80% de ellos ocurrieron en mujeres.

Es sorprendente el fenómeno ocurrido en Corea del Sur, donde el incremento fue 15 veces en los últimos diez años, siendo actualmente el país con mayor incidencia de cáncer de tiroides en el mundo. Esto obligó en 2014 a suspender la política de "screening" dado el impacto en su sistema de salud ocasionado por el inusitado número de cirugías tiroideas¹¹.

Esta "epidemia" de cáncer de tiroides impresionaria corresponder más a una epidemia de diagnóstico que a una epidemia de la enfermedad, y obedecería al uso extendido de imágenes de alta definición, particularmente la ultrasonografía, que permite diagnosticar nódulos de hasta 3-4 mm¹²; en los Estados Unidos, según un reciente estudio¹³, el 70-80% de los casos diagnosticados en mujeres y hasta el 45% de los de los hombres obedecerían a sobrediagnóstico. Aun así, no puede descartarse cierta relación entre el aumento de incidencia y el mayor énfasis en políticas de vigilancia preventiva, mayor acceso a los cuidados de la salud, aumento de diabetes y obesidad, así como mutaciones en genes reparadores de ADN¹⁴ relacionadas con exposición a la radiación y/o cambios en el medioambiente (uso de pesticidas)¹⁵; mientras tanto, es un dato muy significativo que la mortalidad global se ha mantenido estable durante las últimas décadas¹⁶.

Otro aspecto epidemiológico interesante es que la mayoría de los nuevos casos diagnosticados corresponden a tumores de pequeño tamaño^{8,17}; en los Estados Unidos, la proporción de tumores de 1 cm o menores aumentó de 23 a 49% entre 1983 y 2009¹⁶; actualmente el microcarcinoma es el hallazgo más común entre los carcinomas papilares en los mayores de 45 años¹⁷. Nuestros hallazgos coinciden con esta tendencia, dado que el 65% de nuestros cánceres operados fueron T1, y más de un tercio (41%) eran microcarcinomas menores de 1 cm, según lo informado por la base SEER y la experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁸.

Esta aparente epidemia de cáncer de tiroides

constituiría un ejemplo típico de "sobrediagnóstico", que se realiza en un reservorio silencioso de la enfermedad, y donde se estaría indicando tratamiento a individuos con muy baja probabilidad de desarrollar síntomas o de tener su expectativa de vida acortada¹². El análisis de nuestra población operada, confirma, en cierta medida, esta presunción, dado que el 71% de nuestros pacientes correspondían al estadio I, y la gran mayoría (87%) presentaban muy bajo riesgo de recurrencia. En este escenario se observa una reacción de las nuevas guías³, que recomiendan limitar la punción citológica solo a nódulos que presenten características ultrasonográficas sospechosas y tamaño de 1 cm o mayor; esto explicaría cierta desaceleración en el incremento de incidencia observado en el período 2010-2012¹⁵.

La citología informada según la clasificación de Bethesda en el contexto de los hallazgos clínicos y ultrasonográficos aporta información esencial para el manejo del nódulo tiroideo¹⁹; la aplicación juiciosa y la disponibilidad de citólogos entrenados permiten concentrar las indicaciones quirúrgicas en la patología maligna, tal como surge de nuestra casuística, donde actualmente el mayor número de intervenciones (más del 50%) se realizan en pacientes con diagnóstico de cáncer tiroideo.

Un comentario merece el diagnóstico molecular para nódulos con citología indeterminada (categorías III y IV), según lo comunicado por Alexander con su clasificador de expresión génica (Afirma®)²⁰ y por Nikiforov (ThyroSeq®)²¹ que analiza mutaciones y translocaciones genéticas, con el objetivo de evitar lobectomías diagnósticas en estas categorías donde el riesgo de malignidad supera el 30%. Aun cuando sus indicaciones y eficacia permanecen algo inciertas, su utilización puede resultar de gran beneficio en los casos con citología indeterminada. Esta nueva evidencia sobre la epidemiología y la biología han instalado una visión diferente sobre el cáncer diferenciado, así como modificaciones significativas en su enfoque terapéutico³, que han sido adoptadas mayoritariamente en nuestra práctica.

El cambio de mayor impacto reside en el manejo quirúrgico donde la tiroidectomía total no es más obligatoria para todos los pacientes; se considera que en pacientes seleccionados, con tumores mayores de 1 cm y menores de 4, de riesgo bajo e intermedio, tanto la tiroidectomía total como la lobectomía constituyen opciones válidas, y que la lobectomía puede ser suficiente para papilares y foliculares de bajo riesgo; en los menores de 1 cm (microcarcinomas) sin factores de riesgo, la lobectomía, y no la tiroidectomía total, es el procedimiento de elección³, lo que constituye nuestra conducta actual.

Los argumentos que sostienen este cambio son básicamente tres: una menor indicación de yodo radioactivo posoperatorio²², los resultados de estudios comparativos recientes entre lobectomía y tiroidectomía total que no muestran diferencias significativas en supervivencia global^{23,24} y el convencimiento de que la

cirugía de rescate es eficaz en la mayoría de los casos de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad²⁵.

No pueden dejar mencionarse, en esta línea, los trabajos de Ito y col. en Japón, quienes, desde 1993, proponen vigilancia activa (en vez de cirugía) para los carcinomas papilares de 10 mm o menores, incidentales y sin factores de riesgo; luego de 10 años de seguimiento, solo el 8% aumentó su tamaño y menos del 4% presentaron enfermedad ganglionar, y todos pudieron ser rescatados quirúrgicamente, sin fallecidos por la enfermedad^{26, 27}. Sugitani comunicó resultados similares en una serie prospectiva de 300 microcarcinomas con seguimiento de 5 años²⁸, y el grupo del Memorial inició recientemente una experiencia similar²⁹. No hemos adoptado, por ahora, esta conducta en nuestra práctica clínica.

También se recomienda un enfoque más selectivo sobre los ganglios del compartimiento central del cuello (nivel VI) restringiendo la linfadenectomía profiláctica a los primarios avanzados (T3 y T4) y/o a la presencia de adenopatías laterales clínica o citológicamente comprometidas³; en los demás casos, (T1 y T2 intratiroides y en la mayoría de los carcinomas foliculares) solo se recomienda la exploración intraoperatoria del compartimiento central como indicación de rutina³. En la etapa inicial de esta experiencia, la linfadenectomía central profiláctica fue sistemática; posteriormente se migró a la conducta actual donde la indicación de linfadenectomía es selectiva, según hallazgos de la exploración intraoperatoria. La proporción de ganglios metastásicos en el nivel VI (34%) en esta casuística se halla en el rango de lo comunicado en la literatura reciente (21-60%)^{30, 31}, y la evidencia actual no ha logrado demostrar menor índice de recurrencia ni mayor supervivencia con la linfadenectomía profiláctica en todos los casos^{31, 32}. Las linfadenectomías terapéuticas, tanto central como lateral, mantienen sus indicaciones sin cambios. El otro cambio significativo en el manejo de esta neoplasia involucra la indicación de yodo radioactivo; en décadas anteriores, la ablación posoperatoria de remanentes tiroideos era rutinaria; a partir de trabajos liderados por Michel Tuttle del MSKC, y de las recomendaciones de las guías de práctica^{33, 4, 22} se propone un uso selectivo centrado en el riesgo de recurrencia individual de cada paciente, de acuerdo con la información de la pieza quirúrgica, el valor de tiroglobulina y la ultrasonografía posoperatoria³⁴. El uso sistemático de yodo no ha logrado demostrar, en forma concluyente, mayor supervivencia ni menor índice de recurrencias en ausencia de enfermedad a distancia³³; la recomendación actual es indicarlo sistemáticamente en el grupo de alto riesgo de recurrencia, selectivamente en el grupo de riesgo intermedio y no indicarlo en el de bajo riesgo. Nuestra experiencia ha acompañado fuertemente este cambio, con una significativa disminución de pacientes ablacionados en los últimos años hasta la actualidad, donde menos del 50% de los pacientes reciben I¹³¹, así como un uso cada vez mayor de dosis bajas

(30 mCi) en el grupo de riesgo bajo e intermedio; la bibliografía reciente informa excelentes respuestas al tratamiento y control de la enfermedad en estos grupos, con seguimientos no menores de diez años^{35,36}.

La supervivencia específica de nuestra población, aunque con un seguimiento insuficiente, es muy alta (99,2%). Solo tres pacientes fallecieron por la enfermedad, todos con variantes agresivas, coincidiendo con lo informado por las series numerosas. Aun las que incluyen un alto porcentaje de lobectomías, como la del MSKCC, (43%)²³ o incluso las de lobectomías solas³⁷, como en una serie japonesa de 1088 casos con supervivencia específica superior al 99% a 10 años y 95% a 25 años.

La evaluación de esta experiencia permite concluir que: 1) casi el 80% de la población operada correspondió a estadios tempranos con bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad; 2) una elevada proporción de los pacientes que se operaron (más del 40%) tenía microcarcinomas (≤ 10 mm); 3) los resultados obtenidos, aunque con seguimiento insuficiente, son similares a lo comunicado por centros de alto volumen y 4) la revisión de esta experiencia muestra coincidencia con la mayoría de las recomendaciones de las guías de práctica actuales, y las conductas terapéuticas acompañan las nuevas tendencias en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides.

El mensaje que, irónicamente, sobrevuela las recomendaciones actuales es que: "menos es más"²⁵, que la estratificación por riesgo es indispensable para el diagnóstico como para el tratamiento, que no serían necesarias tantas punciones diagnósticas, que la cirugía en el cáncer diferenciado puede ser menos extensa y que debe indicarse menos yodo radioactivo como adyuvante de la cirugía, entre otras.

No deja de ser gratificante comprobar que las conductas y los resultados de esta experiencia coinciden con los de centros muy reconocidos y con las recomendaciones de las guías que acumulan la mayor y mejor evidencia científica disponible. Sin embargo, un análisis más reflexivo de este escenario plantea algunas preguntas, tan interesantes como incómodas:

- Si la mortalidad permanece estable y el aumento de incidencia se debe al mayor número de microcarcinomas, ¿la elevada tasa de supervivencia es un resultado real o un hallazgo espurio favorecido por el cambio en la composición de la enfermedad que está siendo diagnosticada?¹⁸

- ¿No estará la tecnología desenterrando un reservorio inocuo de la enfermedad, favoreciendo la engañosa apariencia de mejor supervivencia y sobreestimando los beneficios, lo que a su vez estimula más diagnósticos tempranos y, a su vez, más tratamientos?

Es interesante el aporte que hace Børn Morten Hofmann, sobre el ciclo autopropetuable del desarrollo tecnológico y su impacto sobre las expectativas de la sociedad y las decisiones médicas³⁸.

Estas preguntas no están definitivamente contestadas ni es el objetivo de este trabajo contestarlas;

sí ha sido nuestro propósito reflexionar sobre el estado actual del cáncer de tiroides y su tratamiento, sobre la necesidad de desarrollar herramientas que permitan identificar a los pacientes que requieren tratamientos más agresivos y sobre el imperativo de usar la tecnología en forma responsable, ética y basada en la evidencia.

Es evidente que el amplio espectro de severidad del cáncer diferenciado de tiroides exige individualizar cada vez más el manejo de los pacientes, tal como lo plantea una comunicación de Ladenson en el NEJM³⁹ que se refiere a medicina de precisión en la enfermedad tiroidea. Este término “medicina de precisión”⁴⁰ introduce un concepto interesante y novedoso que aplica “a la medida” para el cáncer diferenciado de tiroides y

que intenta dar una respuesta a los interrogantes e incertidumbres que plantea esta patología en el momento actual. Se la define como: 1) tratamientos enfocados en las necesidades de pacientes individuales basados en sus características genéticas, moleculares, fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente determinado de otros pacientes con presentaciones clínicas similares; 2) con el objetivo de mejorar los resultados clínicos minimizando efectos secundarios innecesarios en aquellos con menos posibilidades de obtener una respuesta a un tratamiento en particular; 3) un clásico ejemplo de innovación disruptiva, definida como una circunstancia en la que una innovación amenaza con revolucionar un estándar existente.

Referencias bibliográficas

- Davis L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA*. 2006; 295:2164-7.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136:359-86.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov Y, et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 26:1-133.
- Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi Ay col. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014; 51:85-118.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results. Introduction. <http://seer.cancer.gov/>. Accessed January 26, 2016.
- Ahn SH, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016; 26:1535-40.
- Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2015; 21:686-96.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. Epub 2013 May 7.
- Faure E, Soutelo M, Faraj G, Lufti R, Juvenal G. Estimación de la incidencia de cáncer de tiroides en Capital Federal y Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012; 49:0-4.
- Saco P, Voogd A, Valdez P, Negueruela M, Cavallo A, Guerra J y col. Incidentaloma tiroideo y Doppler carotideo: un dilema terapéutico. Leído en sesión de la Academia Argentina de Cirugía el 02/11/2011. Relator: Dr. Pedro A. Saco.
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-7.
- Udelsman R, Zhang Y. The Epidemic of Thyroid Cancer in the United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds. *Thyroid* 2014; 24:472-9.
- Vacarella S, Franceschi S, Bray F, Wild C, Plummer M, Dal Masso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375:614-7.
- Fagin J, Wells S. Biologic and clinical perspectives in thyroid cancer. *NEJM*. 2016; 375:1054-67.
- Morris LG, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 142:709-11.
- Davis L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140: 317-22.
- Hughes D, Haymart M, Miller B, Gauger P, Doherty G. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now micro-carcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011; 21:231-6.
- Ho A, Davies L, Nixon I, Palmer F, Wang L, Patel S, et al. Increasing diagnosis of subclinical thyroid cancers leads to spurious improvements in survival rates. *Cancer*. 2015; 121:1793-99.
- Burman K, Wartofski L. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 2015; 373:2347-56.
- Alexander E, Kennedy G, Zubair B, Cibas E, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012; 367:705-15.
- Nikiforov Y, Carty S, Chiosea S, Coyne C, Duvvury U, Ferris R, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm. *Cancer*. 2014; 120:3627-34.
- Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Di Lorenzo M, Grewal R, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid*. 2013; 23: 683-94.
- Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Tuttle M, Shaha A, Shah J. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012; 151:571-9.
- Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: An Analysis of 61,775. *Ann Surg*. 2014; 260:601-7.
- Kim B, Yousman W, Wong W, Cheng C, McAninch E. Less is more: comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-6.
- Ito Y, Miyauchi A, Hiroyuki I, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010; 34:28-35.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary micro-carcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24: 27-34.
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010; 34:1222-31.
- Brito J, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle M. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*. 2016; 26:144-9.
- Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively as N0. *Surgery*. 2011; 150:1161-7.
- Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailama H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12):3287-93.
- Moreno M, Edeiken-Monroe B, Siegel E, Sherman S, Clayman G. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012; 22:1-9.
- Tuttle M, Sabra M. 2013. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: A practical approach to clinical decision making. *Oral*

- Oncol. 2013; 49:676-83.
34. Castagna M, Cantara S, Pacini F. Reappraisal of the indication for radioactive radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:1087-94.
 35. Muhammad M, Hier M, Payne R, Rochon L, Tamila M. Long-term outcomes of patients with papillary thyroid cancer undergoing remnant ablation with 30 millicuries radioiodine. *Thyroid.* 2016; 26:951-8.
 36. Rosario P, Calsori M. Thyroid ablation with 1.1 GBq (30 mCi) iodine-131 in patients with papillary thyroid carcinoma at intermediate risk for recurrence. *Thyroid.* 2014; 24:826-31.
 37. Matsuzo K, Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkura K, et al. Thyroid lobectomy for papillary cancer: long term follow up study of 1088 cases. *World J Surg.* 2014;38:68-79.
 38. Hofmann B. Too much technology. *BMJ.* 2015; 350: h705.
 39. Ladenson PW. Precision medicine comes to thyroidology. *Clin Endocrinol Metabol.* 2016; 101:799-803.
 40. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine: personalized, problematic and promising. *NEJM.* 2015; 337:2229.

Discusión

Oswaldo González Aguilar: agradezco al Dr. Saco el haber traído este prolijo trabajo esta noche a la Academia porque realmente un trabajo de esta categoría le da prestigio a la Academia; así que me reconforta mucho poder escuchar un trabajo de estas características. Pareciera que está todo dicho acerca del cáncer de tiroides pero no es así: todavía hay grupos que creen que la tiroidectomía total más vaciamiento del nivel 6 es la panacea para el tratamiento de esta enfermedad en la totalidad de los carcinomas diferenciados. Yendo al fondo del trabajo, como dice el doctor Saco, el 71% de los pacientes correspondían al estadio 1, el 87% presentaba muy bajo riesgo de recurrencia y el 41% eran microcarcinomas. ¿Cuál fue la razón por la que tuvieron que agregarle linfadenectomía central en el 82% de los enfermos, más aún si –como lo muestra el grupo de Seúl– no hay diferencias evolutivas en los microcarcinomas menores y mayores de 5 milímetros? Primera pregunta. Tal vez fue porque tenían compromiso del compartimento lateral; esto no me parece que fuera así porque solamente el 9% lo tenían y además el índice de *skip* metástasis hacia el compartimento lateral sin compromiso del central es aproximadamente el 5% de acuerdo con un trabajo muy reciente de Nueva York. Además hay linfadenectomías centrales realizadas en el 34% que presentaron metástasis ganglionares. Esto quiere decir (o querría decir) que se hizo un 65% de vaciamientos centrales innecesarios. ¿Podría esto explicar el 40% de hipoparatiroidismo temporario que hubo en la serie? Segunda pregunta.

No menos importantes para esta temática son los cambios en el corte de edad que se proponen para carcinoma diferenciado por la *task force*, cambiar el corte en lugar de los 45 años a los 55 años, con lo cual disminuiría, digamos, el nivel de gravedad de la enfermedad en un porcentaje superior al 10%. Y otro tema que me parece que hace a esta excelente presentación es la recategorización de carcinoma folicular, adenoma folicular y carcinoma papilar, y que en la serie de Cipriani llega a ser hasta el 71%, de tal manera que son factores –digamos– concurrentes a la excelente presentación que hizo el grupo del Hospital Austral.

Señor Presidente, yo me puedo ir tranquilo porque esta noche la he ganado viniendo a una sesión de la Academia. Muchas gracias.

Pedro A. Saco: doctor González Aguilar, muchas gracias por sus palabras y el tema es así: con respecto al compartimento central, como dije en el trabajo, en toda la primera parte de la experiencia en verdad el vaciamiento era prácticamente sistemático. A partir de 2010, empezamos a hacerlo mucho más selectivo; sin embargo, aun en la etapa selectiva, dado que en nuestra población hay mucha tiroiditis, frecuentemente uno observa adenopatías en el compartimento central y no tiene más remedio aun cuando no parezcan clínicamente positivas, no tiene más remedio que biopsiarlas. Y en este caso todo ese grupo –aunque no fueron vaciamiento completo puesto que hicimos algo así como un *berry picking*– de biopsiar esas adenopatías para decidir o no un vaciamiento completo, fueron catalogadas como linfadenectomías centrales; entonces aparecen más de lo que realmente fueron linfadenectomías centrales como tales.

Como respuesta al hipoparatiroidismo temporario, la razón es la misma: en toda la primera etapa hicimos linfadenectomías centrales obligatorias y todos sabemos que, toda vez que uno hace una linfadenectomía central, el hi-

poparatiroidismo es inevitablemente temporario. Es cierto que nuestra cifra de hipoparatiroidismo definitivo está bien, porque está por debajo del 1%, pero toda vez que uno hace una linfadenectomía central o por lo menos retira ganglios del compartimento central indefectiblemente la calcemia baja y la hormona paratiroidea también. Cuando la hormona paratiroidea baja más del 50% de su valor preoperatorio, nosotros tomamos una muestra antes de empezar y lo consideramos hipoparatiroidismo transitorio.

Con respecto al corte de edad, una nueva clasificación establece 55 años para que todos sean estadios 1 y 2; sin embargo, eso no lo hemos considerado porque recién se aplicaría a partir del año que viene.

En cuanto a la nueva denominación, no sé si usted se refería al cambio que se ha propuesto de no llamar carcinomas a los adenomas foliculares con variante de carcinoma papilar no invasores; o sea, dado que ese grupo de adenomas no invasores de la cápsula tiene tan buena evolución, la propuesta aceptada es no llamarlos carcinomas sino neoplasias o tumores papilares, tumores con característica de papilar pero no carcinomas. No hemos abordado ese aspecto, pero estamos revisando incluso toda la experiencia para identificar aquellos que pudieran considerarse en esa categoría particular.

David O. Simkin: buenas noches. Estoy de acuerdo con el doctor Saco y con la bibliografía internacional respecto del nuevo enfoque personalizado y adaptado al riesgo del paciente y al estadio del tumor. Si la Presidencia me permite, pasaré unas diapositivas. Hace 20 años, las autoridades del Congreso Argentino de Cirugía me invitaron a defender una postura de tiroidectomía total frente a un invitado extranjero que hacía cirugía en menos; en ese momento se me ocurrió preguntar o conocer el motivo de los distintos servicios y las respuestas a unas preguntas que les hacía.

Les hice primero una encuesta a cirujanos de cabeza y cuello y les pregunté quién deriva al paciente para su tratamiento y quién realiza el seguimiento posoperatorio; la respuesta fue que el 95% son enviados y seguidos por el Servicio de Endocrinología. Por lo tanto, me referí después a una encuesta a los Servicios de Endocrinología donde, de 14 hospitales municipales, respondió el 71,4% y, de 4 hospitales de comunidades, respondió el 100%, todos ellos en la Capital Federal. La primera pregunta que les hice fue qué le sugiere a su cirujano frente a un paciente que presenta un carcinoma diferenciado de la glándula tiroides sin adenopatías metastásicas ni a distancia y por qué. La respuesta fue 100% tiroidectomía total porque permite un rastreo con I¹³¹, el tratamiento con I¹³¹ y el seguimiento de tiroglobulina.

La segunda pregunta fue qué les sugiere a sus cirujanos frente al hallazgo de un microcarcinoma durante la operación y por qué. La respuesta fue el 85% tiroidectomía total; el 15% aceptan resecciones más económicas porque –dijeron– no hay diferencias significativas con lesiones recurrenciales ni hipoparatiroidismo en manos expertas.

La tercera pregunta fue qué les sugiere a sus cirujanos frente al hallazgo de un microcarcinoma en el informe anatomopatológico diferido y por qué. La respuesta fue que lo conversan con el cirujano y aceptan no reoperarlo, por el aumento de complicaciones que significa una nueva operación.

Los que apoyamos la tiroidectomía total en aquellos momentos decíamos que, en manos competentes, no hay mayor porcentaje de lesiones, y que la presencia de tejido tiroideo re-

sidual impide la detección de metástasis mediante el rastreo corporal. La presencia de tejido tiroideo o residual impide el tratamiento de la metástasis alejada con I^{131} , y la multicentricidad oscila entre el 30 y el 87%.

Por la transformación de un microfoco en carcinoma anaplásico, por las reoperaciones que provocan mayor morbilidad, porque permite el control evolutivo con tiroglobulina y porque la tasa de recurrencia es menor que con la tiroidectomía subtotal.

En aquella época teníamos aproximadamente 214 carcinomas operados, carcinomas diferenciados de tiroides operables. Creo que, en general, los cirujanos somos más proclives a los cambios en cuanto al tratamiento actual del cáncer de tiroides, pero tengo mis dudas acerca de que los endocrinólogos acepten esta conducta, de acuerdo con la experiencia personal que tengo de los últimos años en las que todos los endocrinólogos que nos envían los enfermos nos piden realizar la tiroidectomía total. Entonces, quisiera saber, doctor Saco, cuál es su opinión al respecto si cree que ellos están más receptivos en lo que concierne a los cambios con I^{131} . Muchas gracias.

Pedro A. Saco: gracias, doctor Simkin. La discusión y la controversia con respecto a la tiroidectomía total y las lobectomías han perdurado durante muchos años. Lo que hoy en día uno debe por lo menos respetar es lo que se ha logrado demostrar a través de la mejor evidencia científica disponible y la mejor categoría de la evidencia; en general, aunque no sea perfecta la que ofrece la guía de práctica clínica, es así; digamos, tenemos que reconocer que es la mejor disponible. El primer trabajo que demostró cierta mejoría con respecto a la tiroidectomía total se publicó en el año 2007; sin embargo, todos los trabajos que vinieron después no lograron demostrar estadísticamente cambios en la supervivencia global entre tiroidectomía total y lobectomía. Como toda estadística ahí están los *bias* del tipo de pacientes que se incluyó en la experiencia, pero lo cierto es que las series más grandes no han logrado demostrar eso. También debe recordarse que toda la serie ha sido hasta ahora retrospectiva; sabemos que la mejor evidencia es aquella que dan las series prospectivas pero en realidad no la hay en cáncer diferenciado de tiroides por el tiempo de evolución que a veces es necesario para analizar una serie.

Con respecto al seguimiento estamos convencidos de que no deben hacerlo solamente los endocrinólogos; los cirujanos que operan cáncer de tiroides deben seguir a sus pacientes y deben seguirlos multidisciplinariamente en contacto con el Servicio de Endocrinología, pero no debe perderse el seguimiento de esos pacientes. Hoy en día a todos los pacientes con cáncer de tiroides operados en nuestro servicio los sigue el Servicio de Cirugía junto con, eventualmente, la ayuda del grupo de endocrinología.

En cuanto a algunos comentarios que se hicieron sobre el tema de la multicentricidad y las recaídas, actualmente uno puede ofrecer lobectomías siempre y cuando esté absolutamente seguro de que el lóbulo contralateral está sano; y la ultrasonografía moderna permite hacer diagnósticos muy precisos con respecto a la indemnidad del lado contralateral. Es cierto que usar la tiroglobulina como marcador para el seguimiento es sin dudas importante y no se puede usar la tiroglobulina cuando uno hace lobectomías, pero para eso está la ultrasonografía; si uno hace hoy una lobectomía debe hacer ultrasonografías muy delicadas para controlar el lóbulo contralateral; es altamente improbable que un ultrasonografista entrenado no vea un nódulo de 3 milímetros o 4 o 5 en el lóbulo contralateral, de manera que eso de que solamente se puede controlar con tiroglobulina no es tan cierto, o sea, no hay duda de que es un marcador muy importante, el más importante, pero el control hoy en día –si uno hace una lobectomía– lo hace perfectamente con la ultrasonografía de alta calidad.

Con respecto a reoperar después de una lobectomía previa, solamente volveríamos a operar a aquellos pacientes a quienes les hubiéramos hecho una tiroidectomía total. Si hubiéramos conocido antes el diagnóstico o si yo tuviera un diag-

nóstico diferido de un microcarcinoma de 8 milímetros y la ultrasonografía posoperatoria me dijera que el otro lado está totalmente limpio y que ese microcarcinoma no tiene ningún factor de riesgo, definitivamente no lo reoperaría.

Manuel R. Montesinos: agradezco al doctor Saco haber remitido el trabajo que me ha permitido realizar una atenta lectura pero, bueno, me ha parecido incluso mucho mejor con la presentación muy prolija y muy clara. Estoy de acuerdo en que está cambiando el perfil epidemiológico de la enfermedad y que los actuales no son los pacientes que vimos en el siglo pasado; por lo tanto, esta bienvenida, estos cambios de conducta tenemos que ser cuidadosos de difundirlos en toda la comunidad y repetir los trabajos y conversarlos con nuestros endocrinólogos, porque estas conductas pueden ser más sencillas o más fáciles de organizar en una institución cerrada cuando uno trabaja con un grupo conocido de endocrinólogos. Los que hacemos práctica privada con diferentes endocrinólogos de diferentes lugares, de diferentes coberturas, a veces tenemos que contar con la idea de que no todos los endocrinólogos tienen los mismos pensamientos sobre esta enfermedad y pueden crear confusiones en los pacientes y hasta problemas legales con nosotros; por lo tanto, me parece que es necesario publicitar esto de que las sociedades tienen que dar sus propias guías y tratar de que todos las vayan aceptando.

Con respecto al trabajo mismo, comparto algunos comentarios ya hechos y quisiera –si la Presidencia lo permite– pasar unos pocos *slides*.

Sobre un trabajo que presentamos acá en la Academia y publicamos en la *Revista Argentina de Cirugía* en 2012, en una población de pacientes de práctica extrahospitalaria de 600 pacientes en el período 2000-2010 con una composición en cuanto a su edad, porcentaje de femineidad y de carcinoma papilar similar al informado por los doctores, encontramos una distribución de tamaño tumoral parecida también a la que nos comunicó el doctor Saco y con casi un 50% de microcarcinomas, un poquito menos del 50%. Quiere decir que, en la práctica extrahospitalaria, compartimos el mismo tipo de población. Las metástasis ganglionares también tuvieron una relación lineal con el tamaño tumoral y también podemos observar esto en los gráficos tanto que las metástasis en diferentes T como se fue aumentando el porcentaje de metástasis ganglionar, el compartimento central y el compartimento lateral. Quiere decir que es una función lineal del tamaño y, cuando hicimos el análisis multivariado, encontramos otros factores como la edad, la anatomía palpable, la multicentricidad y la invasión extracapsular como factores significativos. Por lo tanto, quiero preguntarle al doctor si tomaron en cuenta hacer algún tipo de análisis de las metástasis ganglionares, ya que han hecho el vaciamiento sistemático en cuanto a la presencia de la metástasis ganglionar con algún factor predictor que permitiría tal vez dirigir la exploración ganglionar en una forma más selectiva, basada en la experiencia que han tenido. Y la siguiente pregunta sería cuál es la extensión del vaciamiento lateral, cuántos grupos incluye. Muchas gracias.

Pedro A. Saco: bueno, contestando la primera parte de la pregunta definitivamente todos sabemos que, en oncología, el trabajo multidisciplinario es aquel que nos va a dejar y nos va a dar los mejores réditos. Cuando uno tiene la posibilidad de hacerlo, como es el caso nuestro, sin dudarse que aprovechar ese valor agregado; incluso la discusión con los endocrinólogos sobre la necesidad o no del yodo la hacemos sistemáticamente, o sea, me parece que a esta altura, con la evidencia de las guías de práctica, los cirujanos de alguna manera no pueden ciegamente responder a la indicación del endocrinólogo, con todo el respeto que la especialidad me merece; pero me parece que uno debe estar en condiciones de discutir con ellos y ponerse de acuerdo en la necesidad o no de algo tan importante como hacer yodo radiactivo posoperatorio ya que no es asunto menor indicar de más el yodo radiactivo, el material radiactivo que entra en el organismo. Hay cada vez más trabajos que hablan de la eventual relación entre los tumores secundarios y el yodo. Sin duda uno debe hablar con el endocrinólogo el mismo idioma; no hay nada

peor para un paciente que tener dos opiniones distintas; uno debe estar de acuerdo con el endocrinólogo, por lo menos antes de hablar con el paciente después de operado, acerca de cuál va a ser la conducta. No hay peor cosa que transmitir disidencias del equipo en ese sentido.

Con respecto al vaciamiento central, hicimos una experiencia durante la primera parte sistemática pero es cierto que no hemos analizado en profundidad la relación entre ganglios afectados y el cáncer como tal; no lo tenemos analizado en profundidad, por eso no quise entrar en ese tema.

Con respecto al vaciamiento lateral creo que lo que sí lo hemos observado pero no demostrado en números; es que todos los tumores del polo superior de la tiroides tienen mucha mayor incidencia en la enfermedad ganglionar lateral y es el lugar que puede tener *skip* metástasis.

En cuanto a la extensión del vaciamiento lateral, el vaciamiento lateral modificado clásico debe involucrar cuando hay especialmente enfermedad clínicamente positiva, debe llevarse los niveles 2, 3, 4 y eventualmente el 5. Estamos un poco más selectivos hoy en día por el uso que hacemos de la ultrasonografía.

H. Pablo Curutchet: doctor Saco y colaboradores, estamos asistiendo finalmente al paradigma actual del tratamiento del cáncer tiroideo que ya se venía esbozando desde hace muchos años y discutiendo en nuestro país en forma intensa, especialmente con el ambiente endocrinológico porque fue siempre resistente a cambios por muchas razones que vale la pena comentar ahora.

Esto fue esbozado hace ya tiempo y hay trabajos al respecto; el efecto en cáncer de tiroides para hacer análisis es su larga sobrevivencia, su enorme tiempo de observación necesario para sacar diferencias. Pero ya en trabajos retrospectivos –como dijo Saco– hubo muchos de ellos que decían que la sobrevivencia era exactamente igual con la lobectomía y con tiroidectomía total, que era la gran discusión que había. Hoy ya eso está demostrado y está demostrado porque la incidencia de cáncer tiroideo no es que haya aumentado en mi opinión sino se ha detectado mucho más tempranamente. Antes no se operaban carcinomas de 1 centímetro, 4 milímetros o 5 milímetros; esos enfermos pasaban inadvertidos, y evidentemente eso demostraba que el porcentaje en autopsias de cáncer de tiroides clínicamente desconocido llegó hasta el 40%, similar a algo que pasa en cáncer de próstata; por lo tanto, había muchos enfermos que cursaban su enfermedad sin evidencia clínica de enfermedad y a lo mejor morían de otra patología que no tenía nada que ver con el cáncer de tiroides. Hoy esos enfermos son evaluados para eventual cirugía, es decir que hay gran porcentaje –como demuestra el trabajo de Saco– de enfermos de carcinomas muy muy muy tempranos y de muchos microcarcinomas. La pregunta es: si eso no se opera ¿cuál sería el seguimiento?

Es difícil contestar eso porque el genio de cáncer tiroides tenemos experiencia de que cánceres a veces muy chiquitos debutan con metástasis en las laterales de cuello y a veces pulmonares; entonces, parecería que no hay una relación directa entre tamaño y evolutividad clínica de cáncer tiroideo. Y ahí está la esperanza de que en futuras experiencias en citología, el estudio genético pueda diferenciar aquellos carcinomas que hayan tenido un genio evolutivo distinto del carcinoma que conocemos todos nosotros. Pero, como concepto final, creo que hoy en día no tengo nada que agregar a lo que hizo Saco, estoy perfectamente de acuerdo con todas las conclusiones. Creo que hoy el carcinoma tiroideo de 1 centímetro intratiroideo sin invasión capsular, papilar, debe tratarse con lobectomía sin ninguna duda y no hacer vaciamiento central, salvo que haya –como se dijo– evidencias clínicas, cosa rara en el tipo de tumores sobre todo en el polo inferior de ganglios comprometidos. Lo demás creo que está ya dicho. Lo felicito por el trabajo.

Pedro A. Saco: doctor Curutchet, muchas gracias; sin duda compartimos toda la visión. Sin duda la tecnología nos ha puesto en aprietos por toda esa capacidad que tiene la ultrasonografía de diagnosticar carcinomas de 3, 4 milímetros y aun la posibilidad de punzarlos y demostrar que son posi-

tivos. Claro, una vez que está diagnosticado, el problema es qué hacer con ello; entonces no tenemos más remedio, salvo que seamos japoneses como el doctor Ito, que proponer operarlo. Vuelvo a recordar el trabajo que mostré donde todos los microcarcinomas en la universidad de Ito proponen no operarlos y seguirlos. El seguimiento no es más que ultrasonográfico en lo que hace al aumento de tamaño del microcarcinoma o eventualmente la aparición de una adenopatía; todavía no hemos llegado a esa etapa hoy en día. Si viene un microcarcinoma diagnosticado, todavía estoy proponiendo al menos una lobectomía; creo que no estamos muy lejos de llegar a la segunda etapa, que será la de los japoneses.

Marcelo F. Figari: quería felicitar al doctor Saco y colaboradores; la verdad es que la presentación ha sido muy clara y el análisis creo que trae sobre la mesa un montón de temas relevantes en este momento. Yo me quería a referir a que una población de este tipo, en la cual se ve claramente una distribución con un altísimo índice de casos de bajo riesgo y favorable, permite este tipo de análisis. Quiero referirme al primer punto, al de la cirugía primaria tanto sobre la glándula como su compartimento central; personalmente concuerdo 100% con su postura; creo que respecto del tema de la glándula todavía estamos en una etapa en la que –como comentaba también recién el doctor Montesinos– hay que ser cuidadosos en la recomendación y es por eso que el Consenso Argentino donde participamos miembros de la Sociedad Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello y miembros de la Sociedad Argentina de Endocrinología y siguiendo un poco el espíritu también de las guías de la ATA. Esto fue traducido en el Consenso que dice claramente que la recomendación es la tiroidectomía pero que una lobectomía puede ser curativa; nuestro Consenso con los endocrinólogos dice eso y es lo que momentáneamente está aceptado; pero eso no quiere decir que, sobre una base institucional en una población cuidada y con un acuerdo previo, no podamos progresivamente migrar a lo que considero que es curativo para este tipo de microcarcinomas, la lobectomía, y ni qué hablar de la indicación de no reintervención cuando el hallazgo posoperatorio es ocasional. Respecto de los ganglios creo que se ha mostrado claramente una evolución; nosotros, en el Hospital Italiano, siempre tuvimos la postura de que, si tienen factores gravativos o de riesgo en el primario extensibles en el momento de la cirugía, no realizar vaciamientos profilácticos, a menos que existiera evidencia en compartimento central de la presencia de la glándula.

Además quería hacerle un aporte y es que estamos por presentar próximamente un trabajo epidemiológico realizado sobre una población cerrada como es el Plan de Salud, con el análisis de incidencia de factores de riesgo en una población de 190 carcinomas diferenciados a lo largo de 10 años y, casualmente, es altamente ilustrativo cómo el punto de corte de los primeros 5 años con respecto a los segundos 5 años muestra un incremento de la incidencia de 1,1 casos cada 100 000 a 6,1, que está claramente asociado con la fusión de estudios que llevan al descubrimiento ocasional y que un poco se da de bruces con alguna realidad local en que distingüan instituciones de nuestro medio bien propiciando la realización sistemática de ultrasonografías en *screening* naturales de salud, esto resulta altamente contradictorio. Así que, bueno, le agradezco muchísimo el excelente trabajo.

Pedro A. Saco: le agradezco su intervención al doctor Figari. Con respecto a lo que recomiendo la guía de práctica, esta utiliza muy elegantemente los tiempos de los verbos y con mucha frecuencia usa el condicional que sería mejor. Sin embargo, por lo menos en la última revisión de la guía americana de 2015 con respecto al microcarcinoma, ya son categóricos en la recomendación de la lobectomía pero recién ahora, en 2015, que fue después de la guía nuestra.

Y en cuanto al tema del *screening*, es cierto que no está recomendado hacer *screening* de la tiroides pero ya está hecho por la gran cantidad de personas que se hacen chequeos en salud, eso ya lo habíamos comentado; el 40% de las personas que se hicieron un chequeo en salud en el Hospital Austral tenían nódulos tiroideos en la edad media de la vida; enton-

ces, una vez que se alcanzó el diagnóstico, el problema es qué hacer con ese hallazgo y frecuentemente uno termina estudiándolo y encontrando carcinomas papilares como nos pasó a nosotros en el 14% de esos nódulos incidentales; así que terminamos encontrando carcinomas, pero el *screening* ya lo hacen la cultura y la tecnología.

Alberto R. Ferreres: yo quisiera hacer un último aporte al excelente trabajo que presentó el doctor Saco. Se refirió con detalle y precisión al incremento tecnológico según se vio en las últimas diapositivas y al impacto que esto causa en el diagnóstico del cáncer de tiroides y en el tratamiento, y esto no hace más que actualizar los conceptos que vertiera Iván Illich en su obra *Némesis médica, la expropiación de la salud*. Iván Illich, que no tiene nada que ver con el homónimo de la obra de Tolstoi, fue un fraile de origen austríaco que pasó sus últimos años en Cuernavaca y utilizó en el título el nombre de Némesis en honor a la diosa griega que castigó a Prome-

teo sometiéndolo a que fuera devorado todos los días en sus entrañas por un buitre y alertó acerca de los riesgos de la medicalización con el impacto que tenía en la sobrepresión y en la economía y creo que esa diapositiva en particular refleja los conceptos de Iván Illich.

Lo felicito al doctor Saco por la excelente presentación. No puedo hacer más que esto porque no es mi especialidad pero quería dejarlo consignado.

Pedro A. Saco: Doctor, muchísimas gracias. Sin duda que es así, o sea hoy en día hay mucho cuestionamiento, mucha preocupación por estos números. Lo que les pasó a los coreanos es muy interesante: en los últimos 10 años, 15 veces aumentaron y tuvieron que parar el *screening* porque era imposible sostener en el sistema de salud el aumento en el número de tiroidectomías por esta razón; así que es un tema para considerar el uso responsable de la tecnología; la verdad es que es un desafío pendiente.

Differentiated thyroid cancer: clinical experience in a changing scenario

El cáncer diferenciado de tiroides: experiencia clínica frente a un panorama cambiante

Pedro A. Saco , Ana I. Voogd , Pedro Valdez , Alejandro Begueri , Gerardo Russier , María del C. Negueruela 

Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina

Conflicts of interest
None declared.

Correspondence:
Pedro A. Saco
e-mail:
psaco@cas.austral.edu.ar

ABSTRACT

Background: Thyroid cancer is the most common type of endocrine cancer with an incidence that is significantly increasing and with important treatment changes.

Objectives: The aim of this study was to analyze a population of patients with differentiated thyroid cancer treated at the Hospital Universitario Austral, evaluate the outcomes and discuss the new trends in thyroid cancer management.

Material and methods: A series of 344 patients undergoing thyroid surgery between May 2001 and May 2015 were retrospectively reviewed: 331 total thyroidectomies and 13 lobectomies. Central lymph node dissection was performed in 82% of the cases and lateral lymph node dissection in 9%, based on clinical and ultrasound findings. Most patients were women (80%) and 95% were papillary thyroid cancers. According to the TNM classification, 65% were T1, 41% T1a (microcarcinomas) and 87% corresponded to the ATA low risk of recurrence category. Lymph node metastases were present in 34% of the central neck lymph nodes and in all the lateral lymph nodes dissected, and only 1.8% presented distant metastasis. Radioactive iodine was used in 73% of the patients in doses between 30 and 150 mCi.

Results: Overall survival was 99.2% with a mean follow-up of 40.2 months; 0.8% presented permanent hypoparathyroidism and 0.8% of the patients presented permanent recurrent laryngeal nerve palsy.

Conclusions: 1) almost 80% of the patients undergoing surgery corresponded to early stages of the disease with low risk of recurrence; 2) more than 40% were microcarcinomas; 3) the results obtained are similar to those reported by high-volume centers; and 4) the review of this experience is similar to that reported by current practice guidelines, and the therapeutic approaches are in line with the recommendations of the current practice guidelines and with the new trends in the management of differentiated thyroid cancer.

■ **Keywords:** thyroid cancer, differentiated carcinoma, risk stratification.

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más frecuente, ha aumentado significativamente su incidencia y se han producido importantes cambios en su tratamiento.

Objetivos: analizar una población de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en el Hospital Universitario Austral, evaluar sus resultados y discutir las nuevas tendencias en su manejo.

Material y métodos: revisión retrospectiva de una serie de 344 pacientes operados entre mayo de 2001 y mayo de 2015; se realizaron 331 tiroidectomías totales y 13 lobectomías, con linfadenectomía central en el 82% y lateral en el 9%, según hallazgos clínicos o ultrasonográficos. El 80% correspondieron al sexo femenino y el 95% fueron carcinomas papilares. De acuerdo con TNM, el 65% fueron T1, 41% T1a (microcarcinomas) y, según ATA, el 87% tenían bajo riesgo de recurrencia. El 34% de los vaciamientos centrales y todos los laterales presentaron metástasis ganglionares, y solo el 1,8% presentó metástasis a distancia. El 73% de los pacientes recibieron I^{131} en dosis de 30 a 150 mCi (milicurios).

Resultados: la supervivencia global fue del 99,2% con seguimiento promedio de 40,2 meses, con 0,8% de hipoparatiroidismo definitivo y 0,8% de parálisis recurrencial definitiva.

Conclusiones: 1) casi el 80% de la población operada correspondía a estadios tempranos con bajo riesgo de recurrencia, 2) más del 40% correspondió a microcarcinomas, 3) los resultados obtenidos son similares a los comunicados por centros de alto volumen, 4) las conductas terapéuticas coincidieron con las recomendaciones de las guías en vigencia y con las nuevas tendencias en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides.

■ **Palabras clave:** cáncer de tiroides, carcinoma diferenciado, estratificación de riesgo.

Received,
May 9, 2018
Accepted,
July 12, 2018

Presented at the Argentina Academy of Surgery on May 24, 2017

ID ORCID: Pedro A. Saco, 0000-0002-4655-6130; Ana I. Voogd, 0000-0002-4557-2550; Pedro Valdez, 0000-002-2542-6994; Alejandro Begueri, 0000-0003-0017-1099; Gerardo Russier, 0000-0001-7658-1786; María del C. Negueruela, 0000-0001-7096-6618

Introduction

Thyroid cancer is the most common type of endocrine cancer and is the most rapidly increasing malignancy worldwide^{1,2}. The management of thyroid cancer, a tumor characterized by biological peculiarities constituting a unique neoplasm within the known spectrum of cancer, has undergone rapid changes over the past decade.

These changes involve three closely related aspects: 1) the epidemiological aspect, which shows the striking increase in its incidence over the past decades, 2) the biological aspect, focused on the tumor's behavior and risk of recurrence, and 3) the health care aspect, characterized by adapting treatment and follow-up to the aggressiveness of each tumor. In view of these changes, a new management paradigm has emerged in the current practice guidelines: the 2015 American Thyroid Association (ATA) Guidelines³ and the Inter Society Consensus, which summarizes the recommendations of the scientific societies in Argentina⁴. This new approach to treating differentiated thyroid cancer has led to a shift from the traditional management ("the same for all") to a more customized approach, tailored to the individual risk of each patient and each tumor.

The aim of this study is to analyze a population of patients with differentiated thyroid cancer treated in the same institution, by the same work group, during a period corresponding to that of the innovations proposed by the new guidelines, and to discuss the new trends in the management of differentiated thyroid cancer, comparing them with the results of this clinical experience in a surprisingly changing scenario.

Material and methods

A series of 369 patients with differentiated thyroid cancer treated in the Hospital Universitario Austral between May 2001 and May 2005 was retrospectively reviewed. After obtaining the approval of the Unit of Clinical Investigation, 344 patients with differentiated thyroid cancer who completed treatment and follow-up in the institution were included in the study; those treated incompletely or entirely in another institution were excluded.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology was used to establish the cytological diagnosis and the indication of surgery. This system classifies thyroid cytopathology in six categories: I non-diagnostic or unsatisfactory; II benign; III atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; IV follicular neoplasm; V suspicious for malignancy; and VI malignant. (...)

The Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification, developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7th edition, was used for initial cancer staging. The 2015 ATA risk

stratification system was used to predict the risk of recurrence after surgery. ATA low risk includes papillary thyroid cancer with no local or distant metastases, no tumor invasion of loco-regional tissues or structures, no vascular invasion and complete resection. Intermediate risk is defined as microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues, metastatic foci in the neck, vascular invasion or aggressive histology. High risk includes macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues, incomplete tumor resection or distant metastases.

Surgical treatment included total thyroidectomy with or without central lymph node dissection (depending on the presence of suspicious lymph nodes in previous studies or during intraoperative inspection of the central neck compartment) and lobectomies in selected cases; modified lateral lymph node resections were performed in the presence of clinical evidence of lymph node metastases confirmed by fine-needle aspiration biopsy cytology, measurement of thyroglobulin in the wash-out of the needle or both.

Radioactive iodine (RAI) therapy was used after thyroidectomy for remnant ablation or as adjuvant therapy in doses ranging from 30 to 400 mCi, and was administered after the patient achieved hypothyroidism or, since 2008, after the use of recombinant human TSH (Thyrogen®).

The estimation of the RAI administered activity was calculated either empirically or by dosimetry in selected cases since 2010.

Mean follow-up was 40.2 months.

All calculations were performed using STATA 13.1 software package.

Results

During the mentioned period, 363 patients with thyroid cancer underwent surgery; 93.6% (n = 344) were differentiated cancers and constituted the study population: 95% (n = 328) were papillary thyroid cancer, 80% were women with a female-men ratio of 4:1. Mean age was 47.5 years in men and 46.8 years in women.

According to the TNM classification, 65% (n = 224) of the differentiated thyroid cancers corresponded to the T1 category and 41% (n = 140) to the T1a (< 10 mm, microcarcinomas); 16.8% (n = 58) of the tumors corresponded to the T2 category, 15.4% (n = 53) to the T3 and only 3.1% (n = 9) were categorized as T4. The incidence of patients with distant metastases was very low: 1.8% (n = 6) (Fig. 1).

Seventy-one percent of the patients (n = 244) corresponded to stage I and 6.4% (n = 22) to stage II, constituting 77% of the study population, while 19% (n = 65) were in stage III and only 3.4% (n = 13) in stage IV.

According to the ATA risk of recurrence, 87% (n = 298) were classified as low risk and 9% (n = 31) as intermediate risk, constituting 96% of the study popu-

lation, while only 4% (n = 15) corresponded to the high risk category (Fig. 2).

The following surgical procedures were performed: 331 total thyroidectomies and 13 lobectomies (8 lobectomies corresponded to completion thyroidectomy). Central neck lymph node dissection was performed in 82% (n = 281) of the cases and lateral neck lymph node dissection in 9% (n = 32), while 9% (n = 31) did not undergo lymphadenectomy.

Lymph node metastases were present in 34% (n = 95) of the central neck lymph nodes and in all the lateral lymph nodes dissected, constituting 37% (n = 127) of the study population.

Transient hypoparathyroidism developed in 39.8% of the patients and was permanent in 0.8%; 1.1% and 0.8% of the patients presented transient and permanent recurrent laryngeal nerve palsy, respectively. The stimulation of TSH required for ablation was achieved by inducing hypothyroidism (n = 149) during the initial period or after the administration of recombinant TSH since 2009 (n = 93) until nowadays when almost all the patients (excluding high-risk patients) receive recombinant TSH.

Overall survival was 99.2% (Fig. 3). One patient presented a lymph node recurrence in the central compartment (which was surgically dissected) and three patients died due to the disease; two of them corresponded to aggressive variants (tall cell variant) and the other was a follicular thyroid carcinoma.

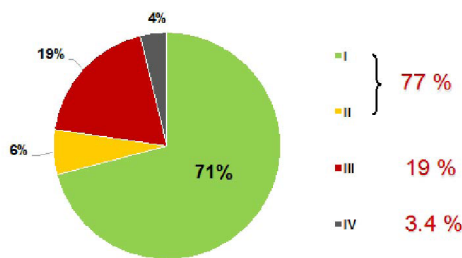
Radioactive iodine was used for remnant ablation after thyroidectomy in 73% (n = 253) of the patients. At the beginning of the experience, all the patients received RAI with doses between 100 and 150 mCi. Thereafter, the percentage of patients undergoing RAI therapy has decreased since 2009 and a radiation dose of 30 mCi is used since 2012. Nowadays, < 50% of the patients receives RAI for remnant ablation after thyroidectomy (Fig. 4).

Discussion

Differentiated thyroid cancer, and in particular papillary carcinoma, is a type of cancer with predominantly indolent behavior and is the most rapidly increasing malignancy worldwide (5). In the United States, the

■ FIGURE 1

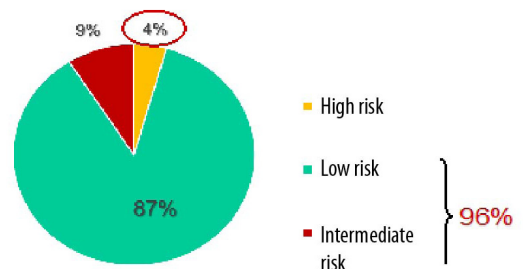
Results
TNM stages



*73 patients < 45 years classified in stage "I"

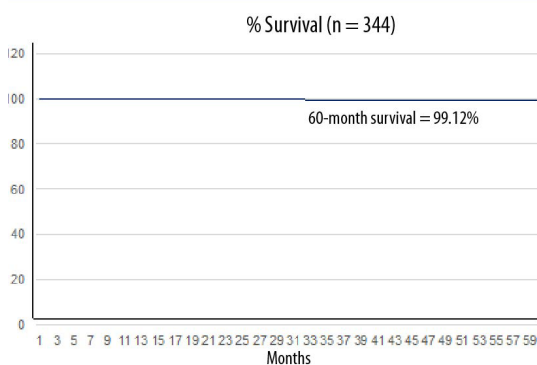
■ FIGURE 2

Results
Risk of recurrence (2015 ATA risk stratification system)



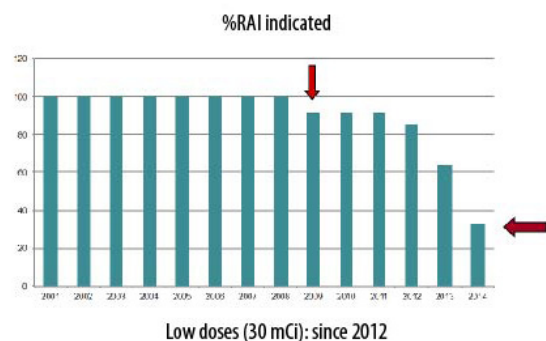
■ FIGURE 3

Results
Overall survival



■ FIGURE 4

Results
Proportion of patients with radioactive iodine ablation (RAI) treatment



incidence of thyroid cancer has increased nearly three times since 1975 and most of this increase can be attributed to higher incidence of papillary thyroid cancer⁽⁶⁾ particularly among women⁷. This malignancy is expected to become the third most commonly diagnosed cancer by 2019⁸.

The incidence of differentiated thyroid cancer has also increased in our country, as Faure et al. have demonstrated in their investigation at the Hospital Churrucá⁹. In our report of incidental thyroid nodules presented at the Academia Argentina de Cirugía, 40% of the persons undergoing carotid Doppler ultrasound at the Hospital Austral presented thyroid nodules^{10,40}. Although there are no previous registries to compare incidences, our data show a similar tendency, considering that 95% of our cases corresponded to papillary thyroid carcinoma and 80% occurred in women.

A surprising phenomenon occurred in South Korea; over the past 10 years, the rate of thyroid-cancer diagnoses increased 15 times and is nowadays the country with the highest incidence of thyroid cancer worldwide. For this reason, thyroid-cancer screening policy was canceled due to the impact produced on the health care system by the extraordinary number of thyroid surgeries¹¹.

This "epidemic" of thyroid cancer seems to correspond to an epidemic of diagnosis more than an epidemic of disease and would be due to greater use of high resolution ultrasound which can detect nodules measuring 3 - 4 mm¹². In a recent study published in the United States¹³ 70-80% of the cases diagnosed in women and up to 45% in men corresponded to overdiagnosis. Yet, there may still be some association between the higher incidence and the greater emphasis on policies for preventive monitoring, higher access to health care, higher rates of diabetes and obesity, and mutations in DNA repair genes¹⁴ as a consequence of exposure to radiation or changes in the environment (use of pesticides)¹⁵. Meanwhile, overall mortality has remained stable over the recent decades¹⁶.

Another interesting epidemiological feature is that most of the new cases correspond to small tumors^{8,17}; in the United States, between 1983 and 2009 the proportion of tumors measuring 1 cm or less increased from 23 to 49%¹⁶. Microcarcinoma is currently the most common finding among papillary carcinomas in people > 45 years¹⁷. Our findings are consistent with this trend, since 65% of the cancers we operated on were T1, and more than one-third (41%) were microcarcinomas smaller than 1 cm, as those reported by the SEER cancer registry and by the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁸.

This epidemic of thyroid cancer is a classic example of "cancer overdiagnosis" where the diagnosis is made in a silent disease reservoir and treatment is initiated for individuals who are unlikely to develop symptoms or have their life-spans shortened¹². The analysis of our population undergoing surgery confirms this

assumption to a certain extent, as 71% of our patients were in stage I, and most of them (87%) presented very low risk of recurrence. In this scenario, there has been a response to the new guidelines³, which recommend limiting fine-needle aspiration only to nodules with suspicious ultrasound patterns and a size of 1 cm or greater; this would explain a certain deceleration in the increased incidence observed in the period 2010-2012¹⁵.

The cytology reported according to the Bethesda system, in the context of clinical and ultrasound findings, provides essential information for the management of the thyroid nodule¹⁹. The judicious approach and the availability of trained cytologists allow focusing the surgical indications on malignancies, as it happens in our cases: nowadays, the greatest number of interventions (more than 50%) is performed in patients with diagnosis of thyroid cancer.

Molecular analysis of cytologically indeterminate nodules (categories III and IV) deserve a special comment. In their publications, Alexander et al. used a gene-expression classifier (Afirma[®])²⁰ and Nikiforov et al. used a NGS panel of thyroid cancer-related genetic markers (ThyroSeq[®])²¹ to avoid diagnostic lobectomies in these categories with risk of malignancy of 30%. Although the indication and efficacy of molecular analysis remain somewhat uncertain, it may yield great benefit in cytologically indeterminate nodules.

This new evidence on epidemiology and biology has installed a different view on differentiated cancer, and significant modifications in the therapeutic approach³, most of which have been adopted in our practice.

The most significant change is in the surgical management, as total thyroidectomy is no longer mandatory for all the patients. In selected patients with low and intermediate risk tumors > 1 cm and < 4 cm, both total thyroidectomy and lobectomy are valid options, and lobectomy may be sufficient for low risk papillary and follicular tumors. In tumors < 1 cm (microcarcinomas) without risk factors, lobectomy, but not total thyroidectomy, is the procedure of choice³, and constitutes our current practice.

The argument justifying this shift is based on a number of factors: decreasing indications for postoperative RAI²², the results of studies comparing outcomes with lobectomy vs. total thyroidectomy which do not show significant differences in overall survival^{23,24}, and the belief that salvage therapy is effective in most cases if persistent/recurrent disease is identified²⁵.

Since 1993, Ito et al. have proposed active surveillance (instead of surgery) for incidentally detected papillary carcinomas measuring 10 mm or less and without risk factors. After 10 years of follow-up, only 8% increased in size and less than 4% presented lymph node metastasis; all these patients were successfully operated on and none died of papillary thyroid cancer after surgery^{26,27}. Sugitani et al. reported similar results in a prospective series of 300 microcarcinomas with a

5-year follow-up²⁸, and a similar experience has been recently initiated by the MSKCC group²⁹. We have not adopted this approach in our clinical practice yet.

A more selective approach is recommended for central-compartment neck dissection, restricting prophylactic dissection (level IV) to patients with advanced primary tumors (T3 or T4) or clinically or cytologically involved lateral neck nodes. For the rest of the cases (T1 or T2 intrathyroidal tumors and in most follicular thyroid cancers) only intraoperative inspection of the central compartment is recommended as routine practice³. In the early stage of this experience, prophylactic central-compartment neck dissection was routinely performed; thereafter, lymph node dissection is selectively indicated according to the intraoperative findings. The proportion of lymph node metastases in level VI (34%) in this case study is within the range reported in the recent literature (21-60%)^{30, 31}, and the present evidence has not demonstrated a lower rate of recurrence or higher survival with prophylactic lymphadenectomy in all the cases^{31, 32}. The indication of therapeutic lymph node dissection has not changed.

The other significant change in the management of this neoplasm involves the indication of RAI. In previous decades, postoperative ablation of thyroid remnants was a routine practice. Since the publications by Michel Tuttle from the MSKCC and the recommendations of the clinical practice guidelines^{33,4,22}, selective remnant ablation is recommended according to the individual risk of recurrence, which depends on the information obtained at surgery, on the results of serum thyroglobulin measurements and neck ultrasonography obtained after surgery³⁴. The systematic use of RAI has not conclusively demonstrated greater survival or lower rate of recurrence in the absence of distant metastasis³³. The current recommendation is to indicate RAI systematically in the group with high risk of recurrence, with a selective use in intermediate risk patients; RAI should not be indicated in low risk patients. Our experience has strongly accompanied this change, with a significant decrease in the number of ablated patients in the past few years until nowadays, when less than 50% of patients receive RAI, along with an increasing use of low doses (30 mCi) in the low and intermediate risk group. The recent literature has reported excellent responses to treatment and disease control in these groups, with follow-up of not less than 10 years^{35, 36}.

Despite follow-up was insufficient, the specific survival of our population is very high (99.2%); only three patients with aggressive variants died due to the disease, in line with reports from large series, including those with a high percentage of lobectomies (as the MSKCC, 43%)²³ or the Japanese series with 1088 lobectomies alone and a specific survival > 99% at 10 years and 95% at 25 years.

The following conclusions arise after evaluating this experience: 1) almost 80% of the patients

undergoing surgery corresponded to early stages of the disease with low risk of recurrence; 2) a high proportion of the patients who underwent surgery (more than 40%) had microcarcinomas (≤ 10 mm); 3) although follow-up is insufficient, the results obtained are similar to those reported by high-volume centers; and 4) this experience is similar to that reported by current practice guidelines, and the therapeutic approaches are in line with the new trends in the management of differentiated thyroid cancer.

The ironical message of the current guidelines is that "less is more"²⁵, risk stratification is essential for diagnosis and treatment, fewer fine-needle aspirations will need to be done, less extensive surgeries will become more common in differentiated cancer and less radioactive iodine will be used for adjuvant therapy.

We feel satisfied with the fact that the way we manage thyroid cancer and the outcomes of this experience are in line with those of well-known centers and follow the recommendations of the guidelines with the greatest and best scientific evidence available. However, a more thorough analysis of this scenario raises some interesting, yet uncomfortable questions:

- If mortality remains stable and the higher incidence is due to microcarcinomas, is the high survival rate an actual result or is it a spurious finding attributable to shifts in the characteristics of disease being diagnosed (18)?
- Is technology unearthing an innocuous reservoir of the disease, favoring the deceptive appearance of improved survival and overestimating the benefits, which in turn stimulate earlier diagnosis and, at the same time, more treatments?

Børn Morten Hofmann made an interesting contribution about the self-perpetuating loop of technological development and its impact on the society expectations and medical decisions³⁸.

These questions have not been definitely answered and will not be answered by our study. Yet, our aim was to consider the current status and treatment of thyroid cancer, the need for developing tools to identify patients requiring more aggressive treatment and a responsible, ethical and evidence-based use of technology.

Clearly, the broad spectrum of the severity of differentiated thyroid cancer requires further individualization of patients' management, as Ladenson³⁹ described with the application of precision medicine for the management of thyroid disease. Precision medicine⁴⁰ introduces an interesting and novel concept that perfectly fits for differentiated thyroid cancer and is intended to provide an answer to the questions and uncertainties posed by this condition at present. Precision medicine is defined as treatments targeted to the needs of individual patients on the basis of genetic, biomarker, phenotypic, or psychosocial characteristics that distinguish a given patient from other patients with similar clinical presentations. Inherent in this definition is the goal of improving clinical outcomes for

individual patients and minimizing unnecessary side effects for those less likely to have a response to a particular treatment. Precision medicine is a classic example

of disruptive innovation, defined as a circumstance in which an innovation threatens to revolutionize an existing standard.

References

- Davis L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA*. 2006; 295:2164-7.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136:359- 86.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov Y, et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 26:1-133.
- Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi Ay col. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014; 51:85-118.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results. Introduction. <http://seer.cancer.gov/>. Accessed January 26, 2016.
- Ahn SH, Kim HJ, Kim KH, Lee YS, Han SJ, Kim Y, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016; 26:1535-40.
- Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al; AAACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2015; 21:686-96.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212. Epub 2013 May 7.
- Faure E, Soutelo M, Faraj G, Lufti R, Juvenal G. Estimación de la incidencia de cáncer de tiroides en Capital Federal y Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012; 49: 0-4.
- Saco P, Voogd A, Valdez P, Negueruela M, CavalloA, Guerra J y col. Incidentaloma tiroideo y Doppler carotideo: un dilema terapéutico. Leído en sesión de la Academia Argentina de Cirugía el 02/11/2011. Relator: Dr. Pedro A. Saco.
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-7.
- Udelsman R, Zhang Y. The Epidemic of Thyroid Cancer in the United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds. *Thyroid* 2014; 24:472-9.
- Vacarella S, Franceschi S, Bray F, Wild C, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375:614-7.
- Fagin J, Wells S. Biologic and clinical perspectives in thyroid cancer. *NEJM*. 2016; 375:1054-67.
- Morris LG, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:709-11.
- Davis L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140: 317-22.
- Hughes D, Haymart M, Miller B, Gauger P, Doherty G. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now micro-carcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid*. 2011; 21:231-6.
- Ho A, Davies L, Nixon I, Palmer F, Wang L, Patel S, et al. Increasing diagnosis of subclinical thyroid cancers leads to spurious improvements in survival rates. *Cancer*. 2015; 121:1793-99.
- Burman K, Wartofski L. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 2015; 373:2347-56.
- Alexander E, Kennedy G, Zubair B, Cibas E, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012; 367:705-15.
- Nikiforov Y, Carty S, Chiose S, Coyne C, Duvvury U, Ferris R, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm. *Cancer*. 2014; 120:3627-34.
- Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Di Lorenzo M, Grewal R, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid*. 2013; 23: 683-94.
- Nixon I, Ganly I, Patel S, Palmer F, Tuttle M, Shaha A, Shah J. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012; 151:571-9.
- Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: An Analysis of 61,775. *Ann Surg*. 2014; 260:601-7.
- Kim B, Yousman W, Wong W, Cheng C, McAninch E. Less is more: comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-6.
- Ito Y, Miyauchi A, Hiroyuki I, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010; 34:28-35.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary micro-carcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24: 27-34.
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010; 34:1222-31.
- Brito J, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle M. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*. 2016; 26:144-9.
- Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively as N0. *Surgery*. 2011; 150:1161-7.
- Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailama H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12):3287-93.
- Moreno M, Edeiken-Monroe B, Siegel E, Sherman S, Clayman G. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012; 22:1-9.
- Tuttle M, Sabra M. 2013. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: A practical approach to clinical decision making. *Oral Oncol*. 2013; 49:676-83.
- Castagna M, Cantara S, Pacini F. Reappraisal of the indication for radioactive radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39:1087-94.
- Muhammad M, Hier M, Payne R, Rochon L, Tamila M. Long-term outcomes of patients with papillary thyroid cancer undergoing remnant ablation with 30 millicuries radioiodine. *Thyroid*. 2016; 26:951-8.
- Rosario P, Calsori M. Thyroid ablation with 1.1 GBq (30 mCi) iodine-131 in patients with papillary thyroid carcinoma at intermediate risk for recurrence. *Thyroid*. 2014; 24:826-31.
- Matsuzaki K, Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkawa K, et al. Thyroid lobectomy for papillary cancer: long term follow up study of 1088 cases. *World J Surg*. 2014;38:68-79.
- Hofmann B. Too much technology. *BMJ*. 2015; 350: h705.
- Ladenson PW. Precision medicine comes to thyroidology. *Clin Endocrinol Metabol*. 2016; 101:799-803.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine: personalized, problematic and promising. *NEJM*. 2015; 373:2229.

Discussion at the Argentine Academy of Surgery

Oswaldo González Aguilar: I thank Dr. Saco for bringing this tidy paper tonight to the Academy because this type of work really gives prestige to the Academy; thus, I am very pleased to listen to a paper of these characteristics. It seems that everything has been said about thyroid cancer; yet, some groups still believe that total thyroidectomy plus level VI central neck dissection is the panacea for the treatment of all differentiated thyroid carcinomas. In depth, as Dr. Saco says, 71% of the patients corresponded to stage 1, 87% presented a very low risk of recurrence and 41% were microcarcinomas. What was the reason for adding central neck dissection in 82% of patients, if, as the Seoul's group has shown, there are no differences in disease progression of microcarcinomas smaller and greater than 5 mm? First question. Perhaps, because the lateral compartment was involved; I do not think this was the case because only 9% had lateral compartment involvement and the skip metastasis rate of the lateral compartment without central lymph node involvement is approximately 5% according to a very recent study from New York. In addition, 34% of central neck lymph nodes dissected presented lymph node metastases. This means (or could mean) that 65% of the central lymph nodes dissections was unnecessary. Could this explain the 40% of transient hypoparathyroidism observed in this series? Second question.

No less important are the changes proposed by the task force in the age cutoff for differentiated carcinoma, which was raised from 45 to 55 years and would result in more than 10% of patients being downstaged. And another subject that makes this presentation so excellent is the re-categorization of follicular carcinoma, follicular adenoma and papillary carcinoma, which account for 71% in the series by Cipriani. These factors converge in the excellent presentation made by the group of the Hospital Austral.

Mr President, I can leave at ease because I made it tonight by coming to an Academy session. Thank you.

Pedro A. Saco: Dr. Gonzalez Aguilar, thank you very much for your words, and with regard to the central compartment, as I mentioned in the paper, central lymph node dissection was almost systematically performed in our initial experience. Since 2010, we have begun to be more selective. However, even in this stage, as our population has many cases of thyroiditis, central lymph node enlargement is a common finding, and one has no other choice but to perform a biopsy even though they do not seem to be clinically positive. And in this case, all that group was considered central compartment dissection, although we did not dissect all the central lymph nodes -it could be called berry picking- but performed a biopsy of those lymph nodes to decide dissection of the central compartment. Thus, the number of central lymph node dissections seem to be higher.

The same reason counts as an answer to temporary hypoparathyroidism: in the first stage, central lymph node dissection was mandatory, and we all know that whenever central compartment dissection is performed, temporary hypoparathyroidism is unavoidable. Our rate of definite hypoparathyroidism is fine, below 1%, but whenever central compartment dissection occurs or central lymph nodes are dissected, serum calcium and parathormone levels decrease. When parathormone levels fall below 50% of the preoperative value, we take a sample before we start and consider it temporary hypoparathyroidism.

As for the age cutoff value, a new classification establishes that all patients aged 55 are stage 1 and 2; however, we have not considered this definition because it would be implemented next year.

In relation to the new denomination, I do not know if you were thinking of the new suggestion to refer to noninvasive follicular adenoma with variant of papillary thyroid carcinoma instead of carcinoma. Since this group of noninvasive encapsulated adenomas has favorable outcome, **the** accepted suggestion is not to call them carcinomas and rename them neoplasms or papillary tumors, tumors with papillary-like nuclear features but not carcinomas. We have not addressed that aspect, but we are even revisiting all the experience to identify those that could be considered in that particular category.

David O. Simkin: Good evening. I agree with Dr. Saco and with the international literature about the new approach tailored to the patient's risk and tumor stage. If the Presidency will permit me, I shall show a few slides. Twenty years ago, the authorities of the Argentine Congress of Surgery invited me to defend a position of total thyroidectomy in front of an international guest who performed less radical surgeries; at that moment, the idea of to asking the different services their reasons came to my mind.

I first surveyed head and neck surgeons and asked them who refers the patient for treatment and who does the postoperative follow-up; the answer was that 95% are referred and followed up by endocrinologists. Therefore, I later submitted a survey to the endocrinology departments of the city of Buenos Aires; 71.4% of 14 municipal hospitals and 100% of 4 community-based hospitals responded.

The first question I asked you was: "what do you suggest your surgeon do with a patient who presents with a differentiated thyroid cancer without lymph node metastasis or remote metastasis, and why?". The answer was total thyroidectomy in 100% of the cases because it allows body iodine scanning, treatment with radioactive iodine and thyroglobulin testing.

The second question was: "what do you suggest your surgeons when they find a microcarcinoma during surgery, and why?" The answer was total thyroidectomy in 85%; 15% accepted less radical surgeries because, they said, there are no significant differences with recurrent laryngeal nerve injury or hypoparathyroidism in skilled hands.

The third question was: "what do you suggest your surgeons do when the pathological report of the surgical specimen is microcarcinoma and why?" The answer was that they discussed with the surgeon and agreed not to reoperate because of the greater number of complications associated with a new surgery.

Those of us who favored total thyroidectomy at the time said that, in skilled hands, there is no greater percentage of lesions, and that the presence of remnant thyroid tissue inhibits the detection of metastases by body scanning. The presence of remnant thyroid tissue is an obstacle to treat remote metastasis with radioactive iodine, and multicentricity ranges from 30 to 87% due to the anaplastic transformation of a microfocus and to the fact that reoperations increase morbidity. Also, total thyroidectomy allows thyroglobulin testing during follow-up and the recurrence rate is lower than with subtotal thyroidectomy.

By that time, we had operated on approximately 214 carcinomas, operable differentiated thyroid cancers. I believe that, in general, surgeons are more prone to changes in the current treatment of thyroid cancer, but I have my doubts about endocrinologists accepting this approach according to my personal experience over the past few years, during which all the endocrinologists who have referred their patients to us have asked us to perform total thyroidectomy. Then, I would like to know, Dr. Saco, if you think they are more open to the changes with radioactive iodine. Thank you.

Pedro A. Saco: Thank you, Dr. Simkin. The discussion and controversy between total thyroidectomy and lobectomy has lasted for many years. What one should at least respect nowadays is what has been demonstrated through the best available scientific evidence and the best category of evidence; in general, although the evidence provided by the clinical practice guidelines is not perfect, it is, let's say, the best available.

The first paper reporting better outcome for total thyroidectomy was published in 2007; however, all the subsequent studies failed to demonstrate statistically significant changes in overall survival between total thyroidectomy and lobectomy. As it happens with statistics, patient-related biases could have been included in the study, but in fact the largest series have not been able to demonstrate so. We should also bear in mind that the entire series has been retrospective; we know that the best evidence comes from the prospective series, but in fact there are no prospective series in differentiated thyroid cancer because of the time required to analyze a series.

We are convinced that follow-up should not only be done by endocrinologists; surgeons who operate on thyroid cancer should follow-up their patients as part of a multidisciplinary team in contact with the endocrinologists and they should not lose their patients. Nowadays, all the patients with thyroid cancer that we have operated on are followed-up at the Department of Surgery with the eventual help of the endocrinologists.

Regarding some comments about multicentricity and recurrences, one can now offer lobectomies as long as one is absolutely sure that the contralateral lobe is intact; and modern ultrasonography allows for very precise diagnoses of contralateral indemnity. There is no doubt of the importance of using thyroglobulin as a marker for follow-up and you can't use thyroglobulin when lobectomy is performed, but that is what ultrasonography is for: if you perform a lobectomy nowadays, you must perform a very delicate ultrasonography to control the contralateral lobe. It is very improbable that a trained ultrasonographer would not see a 3-mm or a 4 or 5-mm node in the contralateral lobe, so that the fact that only thyroglobulin can be used for follow-up is not so true. Undoubtedly, it is the most important marker, but high quality ultrasound fits perfectly for control after lobectomy.

Regarding reoperations after a previous lobectomy, we would only reoperate those patients who underwent total thyroidectomy. If we have previously known the diagnosis or if pathological report of the surgical specimen describes an 8 mm microcarcinoma with a postoperative ultrasonography describing that the other side is completely normal and that this microcarcinoma has no risk factor, I would definitely not reoperate it.

Manuel R. Montesinos: I am grateful to Dr. Saco for sending me the paper that gave me the chance for a thorough reading. Yet, the presentation has seemed to me much better, tidy and clear. I agree that the epidemiological profile of the disease is changing and that nowadays patients differ from those we saw in the past century; therefore, we should be cautious in how we communicate these changes in the entire community and discuss these papers with the endocrinologists as this approach can be more simple and easier to organize in a close institution when one is working with a known group of endocrinologists. Those of us who do private practice with different endocrinologists from different places, with different medical coverages, sometimes have to rely on the idea that not all the endocrinologists have the same thoughts about this disease and can confuse the patients and even cause legal problems with us. Therefore, it seems to me that

it is necessary to promote the idea that the scientific societies have to develop their own guidelines and try to make everyone accept them.

Speaking of the presentation, I agree with some comments already made and, if the Presidency will permit me, I shall show a few slides.

In a paper we presented here at the Academy and published in the *Revista Argentina de Cirugía* in 2012, in a population made up of 600 out-of-hospital patients between 2000 and 2010 with similar characteristics in terms of age, percentage of female sex and papillary carcinoma to that reported by the doctors, the tumor size was similar to the one reported by Dr. Saco, and almost 50% were microcarcinomas. That means that we share the same type of population in the out-of-hospital practice. Lymph node metastases also had a direct association with the tumor size as we can see in the figures: how the percentage of lymph node metastases in the central compartment and the lateral compartment increased in different tumors. It means that lymph node metastasis is a linear function of the size, and when we performed multivariate analysis, we found other significant factors such as age, palpable anatomy, multicentricity and extracapsular invasion. Therefore, I would like to ask the doctor if, as they have systematically dissected the lymph nodes, they considered analyzing the presence of any predictor factor that would perhaps allow a more selective lymph node exploration, based on their experience. And the next question is what the extent of lateral compartment dissection is and how many groups it includes. Thank you.

Pedro A. Saco: Answering the first part of the question, we all definitely know that, in oncology, multidisciplinary work is the one that is going to give us the best results. When one has such an option, as in our case, it is undoubtedly necessary to take advantage of this added value. We even systematically discuss with the endocrinologists about the necessity of radioactive iodine. It seems to me that at this point, with the evidence of the practice guidelines, surgeons cannot follow blindly the indications of the endocrinologists, with all the respect the specialists deserve; but it seems to me that one should be able to discuss with them about the necessity of indicating postoperative radioactive iodine, since introducing radioactive material is not a minor matter. There are many works describing the eventual association between secondary tumors and radioactive iodine. Undoubtedly, one should speak to the endocrinologist in the same language. There is nothing worse for a patient than to have two different opinions; one must agree with the endocrinologist about the therapeutic approach, at least before talking to the patient after surgery. There's nothing worse than transmitting team dissidences.

With regard to central compartment dissection, we had an experience during the first systematic part, but it is true that we have not analyzed the relationship between the affected lymph nodes and cancer in depth; that is why I did not want to discuss this subject.

In the case of the lateral compartment dissection, we have observed that all the tumors of the superior pole of the thyroid gland have higher incidence of lateral compartment involvement, and this is the place that can have skip metastasis; yet, we have not demonstrated this in numbers. Classic modified lateral neck dissection should involve levels 2, 3, 4, and possibly level 5 when there is clinically positive disease. We are a little more selective nowadays due to how we use ultrasonography.

H. Pablo Curutchet: Dr. Saco and collaborators, we are finally witnessing the current paradigm of the treatment of thyroid

cancer that has been outlined for many years and that we are intensely discussing in our country, especially with the endocrinologists who have always been reluctant to these changes for many reasons that are worthy of comment now. This was delineated some time ago and there are papers on this subject; the effect to analyze on thyroid cancer is its long survival and the long follow-up time needed to draw conclusions. But, as Saco said, there were many retrospective studies that showed that survival was exactly the same with lobectomy and with total thyroidectomy, which was the major discussion. This has already been demonstrated, and in my opinion, it has been demonstrated not because the incidence of thyroid cancer has increased but because it is being detected much earlier. In the past, carcinomas measuring 1 cm, 4 mm or 5 mm were not operated on; these patients were not detected, and this evidently showed that the percentage of clinically unknown thyroid cancer in autopsies reached up to 40%, similar to what happens in prostate cancer; therefore, there were many patients without clinical evidence of the disease and perhaps they died of another disorder that had nothing to do with thyroid cancer. Today, these patients are evaluated for eventual surgery, that is to say, there is a large percentage of patients - as shown by the Dr. Saco's paper - with very-early stage carcinomas, and most of them are microcarcinomas. The question is: if these patients are not operated on, how would they be followed-up?

It is difficult to answer that because of the genius of thyroid cancer; sometimes lateral neck lymph node and pulmonary metastases are the first manifestation of very small cancers. Therefore, there does not seem to be a direct association between thyroid cancer size and clinical outcome. And there lies the hope that in future experiences in cytology, the genetic study will be able to differentiate those carcinomas that have a different genius from the carcinomas we all know. But, as a final concept, I think that I have nothing to add to what Saco did, I agree perfectly with all the conclusions. I believe that today intrathyroidal papillary thyroid carcinomas of 1 centimeter without capsular invasion should undoubtedly be treated with lobectomy without central compartment dissection unless, as it has already been said, there is clinical evidence of lymph node invasion, a rare situation in this type of tumors, especially in inferior pole tumors. I think everything has already been said. I congratulate you for your work.

Pedro A. Saco: Dr. Curutchet, thank you very much; we certainly share the same vision. There is no doubt that technology has put us in trouble for all the ability ultrasonography has to diagnose carcinomas of 3, 4 millimeters and even the possibility of performing fine needle aspiration and prove they are positive. Of course, once cancer has been diagnosed, the problem is what to do with it; so, unless we are Japanese like Dr. Ito, we have no option but to suggest surgery. I recall again the work I showed, performed by Ito in a university setting, where he suggests not to operate them and follow them. Follow-up consists of ultrasonography to control the tumor size of the microcarcinoma or the development of a lymph node. We have not reached this stage yet. In a patient with diagnosis of microcarcinoma, I am still suggesting lobectomy; I think we are not very far from reaching the second stage, which will be that of the Japanese.

Marcelo F. Figari: The truth is that the presentation has been very clear and I believe the analysis brings to the table a lot of relevant issues. I would like to mention that this type of population, with clearly a high proportion of low-risk cases with favorable outcome, allows this type of analysis. I would like to address to the first point: primary surgery of the thyroid gland and its central compartment.

Personally, I completely agree with your position; we are still in the stage in which, as Dr. Montesinos stated, we have to be careful in the recommendation, and for this reason the members of the Sociedad Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello and of the Sociedad Argentina de Endocrinología participated in the Argentine consensus, following the spirit of the ATA guidelines. This was translated into the consensus which clearly recommends thyroidectomy, but states that a lobectomy can be curative: this is what our consensus with the endocrinologists states and what is currently accepted. This does not mean that, on an institutional basis of a well cared population and with prior agreement, we cannot progressively shift to what I consider to be curative for this type of microcarcinoma -lobectomy -, not to mention the indication of no reintervention when the postoperative finding is occasional.

With respect to the lymph nodes, I think there has been a clear evolution. In the Hospital Italiano we have always stated not to perform prophylactic lymph node dissection in the presence of risk factors unless there is evidence of central compartment involvement at the moment of surgery.

I would also like to mention that we are about to present an epidemiological study on a closed population of patients belonging to the Health Plan with the analysis of the incidence of risk factors in a population of 190 differentiated carcinomas over 10 years. It is highly illustrative that after a cut-off point of the first 5 years, the incidence increased from 1.1 cases per 100,000 to 6.1, which is clearly associated with the proliferation of tests leading to the incidental detection. This finding is a bit contradictory with some local reality, in which distinguished institutions of our environment encourage systematic screening with ultrasonography in healthy subjects. So, I thank you for the excellent work.

Pedro A. Saco: I appreciate Dr. Figari's intervention. The practice guidelines elegantly use the verb tenses, and the conditional tense is frequently used, which would be most appropriate. However, the last revision of the American guidelines categorically recommends lobectomy for microcarcinoma but just in 2015, after our guidelines.

As far as screening is concerned, it is true that thyroid screening is not recommended, but it is already a fact due to the large number of persons undergoing health check-ups. We have already commented that 40% of the persons undergoing health check-ups in the Hospital Austral have thyroid nodules in the middle adulthood. Then, once the diagnosis was made, the problem is what to do with that finding, and we often order more tests to finally find papillary carcinomas as has happened to us in 14% of those incidental nodules. So we finally find carcinomas, but screening is already a part of culture and technology.

Alberto R. Ferreres: I would like to make a final contribution to the excellent work presented by Dr. Saco. He made detailed and precise reference to the technological increase as seen in the last slides and the impact that this causes in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. This does nothing but update the concepts that Ivan Illich expressed in his work *Medical Nemesis*, the expropriation of health. Ivan Illich, who has nothing to do with the homonym of Tolstoy's work, was a friar of Austrian origin who spent his last years in Cuernavaca and used in the title the name *Nemesis* in honor of the Greek goddess who punished Prometheus: every day a culture would eat his liver. Illich alerted about the risks of medicalization with the impact on over-provision of services and economy, and I believe that this particular slide reflects the concepts of Ivan Illich.

I congratulate Dr. Saco for your excellent presentation. I can't

do anything other than this because it's not my specialty, but I wanted to leave it on the record.

Pedro A. Saco: Doctor, thank you very much. No doubt this is the case, that is to say, today there are many questions, many concerns about these numbers. The Koreans' experience

is very interesting: over the past 10 years, the number of thyroidectomies increased by 15 times, and they had to stop screening because the health care system could not afford such a number; thus, the responsible use of technology is an issue to consider; the truth is that it is a pending challenge.