REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA

CÓDIGO ISSN 2588-0551

DOI: https://doi.org/10.31790/inspilip.v6i3.315

Artículo de revisión

Factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo y sobrevida del cáncer de tiroides anaplásico

Factors influencing optimal surgical management and survival of anaplastic thyroid cancer

Acceso abierto

Citación

Fonseca J, Toapanta P, Fonseca M, Valdivieso P, Morillo M, et al. Factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo y sobrevida del cáncer de tiroides anaplásico **INSPILIP. 2022; 6 (3).**

Revista científica INSPILIP. Volumen 6, número 3; año 2022, septiembre-diciembre.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

José Fonseca [a] , jvfonseca@uce.edu.ec
Patricio Toapanta [b] , tptoapantao@uce.edu.ec
Milton Fonseca [c], mrfonseca@uce.edu.ec
Patricia Valdivieso [d], pvaldivieso@uees.edu.ec
Mauricio Morillo [e], mjmorillo@uce.edu.ec
Alicia Mendoza [b], agmendoza@uce.edu.ec

a. Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.
b. Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito Ecuador
c. Hospital Enrique Garcés, Quito Ecuador
d. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, matriz Guayaquil, Ecuador.
e. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Correspondencia: José Fonseca **Email:** jvfonseca@uce.edu.ec

Identificación de responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (JF,PT), parte metodológica (PT, MF,PV), redacción del borrador (JF,MM,AM) y redacción del artículo (JF,PT)

Fecha de Ingreso: 20/04/2022. **Fecha de Aprobación:** 02/08/2022. **Fecha de Publicación:** 05/09/2022.

Resumen

Introducción: El cáncer de tiroides anaplásico (ATC) representa el 1 % al 2 % de los cánceres tiroideos, con una estimación de sobrevida promedio de cinco meses. Objetivo: El objetivo de investigación fue conocer los factores influyentes en el manejo quirúrgico y sobrevida del ATC además de factores de riesgo asociados a esta enfermedad. Metodología: Se realizó un análisis sistemático, para contestar preguntas de investigación. Entre los factores destacaron: diagnóstico temprano de ATC y determinación de factores de riesgo, evaluación de resecabilidad, realización de resección R0, instaurar una terapia oncológica específica, descartar enfermedad metastásica y monitorización nerviosa. Se realizó un metaanálisis que evaluó factores de riesgo para padecer ATC: sexo, diabetes, tabaquismo. Resultados: En la población de 1.037 pacientes femeninas se evidenció un riesgo relativo (RR) de 0,81, 81 % de probabilidad que una mujer desarrolle ATC, (P<0.00001). En hombres con una población de 403 pacientes, el RR fue de 0,29, en consecuencia, el 29 % presentó la probabilidad de desarrollar ATC, (P<0.0001). En factores modificables, se encontró, con una población de 43 diabéticos estudiados, un RR de 0.66, que evidencia el 66 % de probabilidad que un diabético desarrolle ATC, (P<0.003). Mientras que, con una población de 82 pacientes fumadores, indicó RR de 0.86, evidenciando 86 % de probabilidad que un fumador desarrolle ATC (P<0,65). Conclusión: El ATC es más frecuente en el sexo femenino como factor no modificable, mientras que en los modificables en los fumadores y diabéticos existe alta probabilidad de padecer ATC.

Palabras clave: Neoplasias de la Tiroides. Manejo de la Enfermedad. Sobrevida.

Abstract

Introduction: Anaplastic thyroid cancer (ATC) represents 1% to 2% of thyroid cancers, with an estimated average survival of five months. Objective: The objective of the research was to know the most important factors in the surgical management and survival of ATC, as well as risk factors associated with this disease. Methodology: A systematic analysis was carried out to answer research questions. Among the factors to be highlighted: early diagnosis of ATC and determination of risk factors, evaluation of resectability, performance of R0 resection, establishment of specific oncological therapy, ruling out metastatic disease, and nerve monitoring. A meta-analysis was performed that evaluated risk factors for ATC: sex, diabetes, smoking. Results: In the population of 1037 female patients, a relative risk (RR) of 0.81, 81% probability that a woman develops ATC, (P <0.00001) was evidenced. In men with a population of 403 patients, the (RR) was 0.29, consequently 29% presented the probability of developing ATC, (P <0.0001). In modifiable factors, it was found, with a population of 43 diabetics studied, a (RR) of 0.66, which shows a 66% probability that a diabetic develops ATC, (P<0.003). While with a population of 82 smoking patients, disabled (RR) of 0.86, showing an 86% probability that a smoker develops ATC, (P <0.65). Conclusion: ATC is more frequent in females as a non-modifiable factor, while in modifiable factors in smokers and diabetics there is a high probability of suffering from ATC.

Keywords: Thyroid Neoplasms. Disease Management. Survival.

Introducción

Los tumores tiroideos malignos se consideran poco frecuentes, representando del 1 % al 2 % de todos los cánceres de tiroides [1]. En los Estados Unidos, el ATC es responsable del 1,7 % de todos los cánceres tiroideos, mientras que geográficamente, representa del 1,3 % al 9,8 % (mediana = 3,6 %) de todos los cánceres de tiroides [2].

El 85 % se presenta al momento del diagnóstico como una masa cervical anterior de consistencia dura, fija y bilateral de rápido crecimiento en su evolución que provoca: sensibilidad, calor local, compresión o invasión del tracto digestivo y/o respiratorio superior, pudiendo generar desviación traqueal, parálisis de cuerdas vocales o estridor. Se puede manifestar con disnea en un 35 %, disfagia 30 %, disfonía 25 %, y tos en el 25 %. La diseminación regional o a distancia se presenta en un 90 % de los pacientes [4].

Diversas literaturas describen que dentro de las formas de presentación de esta mortal patología se encuentran:

1. Pacientes con bocio multinodular preexistente que experimentan rápido crecimiento del tamaño de la glándula (el 50 % de estos pacientes aproximadamente).

2. Enfermos con carcinoma diferenciado de tiroides previo que presentan recidiva o evolución hacia cáncer anaplásico mediante un proceso de desdiferenciación celular (el 20 % ha presentado cáncer diferenciado previamente, y del 20-30 % presentan cáncer diferenciado tiroideo sincrónico).

3. Sin patología tiroidea previa con aparición brusca de carcinoma tiroideo.

4. Manifestación inicial de metástasis a distancia [4].

Se considera esencial para los médicos en formación y cirujanos poseer un conocimiento detallado de esta patología por el hecho singular, de que se manifiestan inicialmente en la clínica, como una masa tiroidea o un nódulo tiroideo, al que el paciente puede conceder poca importancia y al que a menudo se le diagnostica genéricamente como bocio nodular y, por lo tanto, lograr un diagnóstico definitivo puede ser un desafío, el que se vuelve crítico al momento de realizar una evaluación rápida de resecabilidad [2].

Todos los pacientes con cáncer de tiroides requieren un equipo multidisciplinario de especialistas, el curso agresivo del ATC necesita la participación inmediata y coordinada de cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, médicos/endocrinólogos oncológicos y equipos de cuidados paliativos.

La extensión y complejidad de la cirugía depende de factores propios del tumor y del paciente. En consecuencia, se consideran desde procedimientos con intención curativa como la lobectomía o la tiroidectomía total con o sin linfadenectomías, seguido de las disecciones cervicales de rescate, hasta las

traqueostomías, limpiezas quirúrgicas y gastrostomías de alimentación paliativas [3].

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de ATC; diversos estudios han sugerido que el ATC se desarrolla a partir de CDT basado en la presencia de un foco histológico de ATC en DTC, la ocurrencia de DTC y ATC en el mismo paciente; inclusive se cree que ATC se desarrolla en una forma escalonada desde CDT a cáncer de tiroides pobremente diferenciado (PDTC), luego a ATC [7].

Olson y colegas, en un estudio retrospectivo reciente, utilizando la base de datos nacional del cáncer de 2000 a 2013, encontraron que el aumento en ATC se debió, en gran parte, a una mayor tasa de detección de cánceres papilares de tiroides y la histología medular/anaplásica se asociaron con una mayor incidencia de cáncer de tiroides en estadio IV. Otros riesgos significativos eran un menor nivel de educación, menores ingresos, sexo femenino y mayor número de comorbilidades [7].

Es una forma de malignidad tiroidea de baja incidencia, sin embargo, es extremadamente agresivo, pues invade al paciente en pocos meses [12]. Por lo que es importante conocer que los todos los pacientes con ATC son clasificados por el American Joint Committee on Sistema TNM de cáncer (AJCC) como etapa IV (A, B o C), por lo que el pronóstico es universalmente pobre [2].

Dentro de los factores que pueden llegar a influir en el tratamiento quirúrgico óptimo del ATC y a su vez en la sobrevida, que se desean exponer se detallan:

- Diagnóstico temprano de ATC y determinación de factores de riesgo asociados para padecer la enfermedad.
- Evaluación rápida de la resecabilidad (determinando el grado de afectación de la glándula tiroides, la invasión tumoral de la laringe, la tráquea, el esófago y el estado de los vasos principales del cuello) para proceder con la cirugía.
- Realización de una resección R0 (resección completa con márgenes microscópicos negativos).
- Determinar e instaurar una terapia oncológica específica, neoadyuvante (antes de la cirugía) o adyuvante (radiación, terapia sistémica o la combinación de estas después de la cirugía).
- Descartar presencia de enfermedad metastásica a distancia [2].
- La monitorización nerviosa durante la cirugía es de gran ayuda, pudiendo estar el nervio invadido en el momento de la cirugía, ayudando a predecir la necesidad de traqueostomía, disminuyendo la mortalidad en el posoperatorio inmediato [4].

Los pacientes con cáncer anaplásico de tiroides tienen una mediana histórica de supervivencia de alrededor de 5 meses, una supervivencia global a 1 año del 20 % y rara vez sobreviven más de 2 años después del diagnóstico. Existen pocos informes que sugieren que entre el 3 % y el 10 % sobrevive más de 10 años. Por ejemplo, Lam et al. reportaron una tasa de supervivencia de 10 años de ATC en China de 3 %, mientras que otra serie de casos reportó que 10 % de los pacientes con ATC permaneció libre de enfermedad a los 10, 12 y 13 años después del tratamiento [2].

Esta forma de cáncer tiene un pronóstico muy pobre, debido a su comportamiento agresivo y resistencia a los tratamientos propuestos; por lo que lograr un diagnóstico definitivo puede ser un desafío, y este estudio ayudará a los cirujanos a conocer cómo identificar los factores más importantes que empeoran la sobrevida de los pacientes ATC [4,5].

Metodología

La presente investigación se llevó a cabo con el uso de dos metodologías, con el fin de sustentar el tema a profundidad mediante un análisis sistemático del estado del arte y un metaanálisis direccionado hacia los factores de riesgo relacionados con el diagnóstico de cáncer de tiroides anaplásico e identificar cualquier potencial factor de riesgo para ATC que otorga el potencial de establecer estrategias para permitir la detección temprana, y así brindar un tratamiento óptimo que mejore la supervivencia. Cada una con su propio diseño de estudio, estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad como se presentan a continuación.

Diseño del estudio y estrategia de búsqueda

Se aplicó la bibliometría, para el análisis sistemático, cuya finalidad es aprender y explorar la actividad científica, que es aplicada para conocer a los autores más distintivos, saber de forma concisa la actividad científica de un determinado país, de qué manera se disemina la literatura científica, entre otros [6].

Para el análisis sistemático y para el metaanálisis se efectuó la búsqueda de los diferentes artículos científicos publicados en reconocidas bases de datos como Science Direct, PubMed, Google Académico, Scopus y Web of Science. Considerando como delimitadores: idioma inglés, español; texto completo: acceso libre y pagado; mediante términos MeSH (inglés): "cáncer", "thyroid", "anaplastic", "factors", "treatment", "surgical", "survival". De esta forma, la revisión del estado del arte se centrará únicamente en la literatura relevante y durante un período desde el 2013 hasta el 2021.Y además para la adecuada realización de la presente investigación, se utilizó la metodología Prisma que, posteriormente, será detallada.

Se procede a la selección y evaluación conforme la relevancia y calidad de la información bibliográfica alcanzada, para después seguir con la adecuada ejecución de comparación y relación de las fuentes bibliográficas extraídas, de esta manera, se consigue realizar un análisis crítico de la información obtenida y así, finalmente, conseguir dar respuesta a las diferentes preguntas de investigación proyectadas.

Criterios de inclusión

I1: Artículos científicos publicados entre 2013 y 2021. Se consideraron estudios observacionales y experimentales, y con información relevante acerca de la relación del diagnóstico de cáncer de tiroides anaplásico con factores de riesgo como: sexo, diabetes, tabaquismo.

I2: Artículos científicos publicados en inglés y español con acceso libre.

I3: Artículos científicos que contengan las palabras clave: cáncer de tiroides anaplásico, ATC, manejo quirúrgico óptimo y sobrevida.

I4: Artículos científicos publicados sobre los factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo y sobrevida del cáncer de tiroides anaplásico.

Criterios de exclusión

E1: Artículos científicos publicados antes de 2013.

E2: Artículos científicos duplicados.

E3: Artículos científicos en otros idiomas, a excepción de inglés y español.

E.4: Estudios a los que no se accedió por completo o con problemas metodológicos.

E.5: Artículos con sujetos de estudio no acordes a la investigación.

Metodología Prisma

Tabla 1 Resumen Metodología Prisma

Sección	Ítem
Criterios de elegibilidad	Criterios de inclusión y exclusión
Fuentes de información	Science Direct, PubMed, Google A cademic, Scopus y Web of Science
Estrategia de búsqueda	((anaplastic thyroid cancer) AND (ATC). TITLE -ABS -KEY (cancer AND due AND thyroid AND anaplastic).
Proceso de selección	cáncer de tiroides anaplásico AND anaplastic thyroid cancer AND factores AND surgery. (ALL=cáncer tiroides anaplásico)) AND ALL=(anaplastic thyroid cáncer) AND ALL=(surgery). Los datos de cada estudio incluido fueron recuperados mediante la lectura del texto completo de cada artículo.
Proceso de recopilación de datos	Se utilizó Publish or Perish para obtener información de las métricas de cada artículo y Scimago para la obtención de los datos de las revistas.
Lista de datos	Variable dependiente: sobrevida de cáncer de tiroides anaplásico.
	Variable independiente: factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo.
Métodos de síntesis	Los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática se resumirán respondiendo las preguntas de investigación de manera cualitativa en la discusión y mediante una tabla donde se describirán los factores encontrados. Los datos cuantitativos se mostrarán en los gráficos posteriores.

La tabla exhibe el proceso de recolección y síntesis de datos para la presente investigación.
Elaborado por: Fonseca, 2021.

El metaanálisis fue direccionado hacia los factores de riesgo no modificables como sexo, y modificables como diabetes y tabaquismo, frente al diagnóstico del ATC, el cual toma importancia debido a que un diagnóstico temprano puede influir en el tratamiento quirúrgico y en la sobrevida, minimizando el compromiso catastrófico de las vías respiratorias, digestiva, neurovasculares cervicales.

Con la información y documentos obtenidos de los motores de búsqueda se procedió a clasificar la información mediante los criterios de elegibilidad, para luego seleccionar los datos requeridos de cada documento y realizar el análisis estadístico de los mismos.

El sesgo de los artículos fue realizado con base en los parámetros utilizados por el investigador de acuerdo a la relevancia de la información, descartando documentos con poca validez por escasa muestra y por información no significativa para el presente estudio.

Análisis sistemático del estado del arte

La extracción de datos fue realizada conforme los criterios de inclusión I1, I2, I3, I4 y criterios de exclusión E1, E2, E3, E4, E5 indicados previamente. Se utilizaron las diferentes cadenas de búsquedas en las plataformas digitales, siendo un total de catorce artículos encontrados en las bases de datos para el análisis sistemático. En PubMed se encontraron tres artículos científicos, en Science Direct fueron encontrados cinco artículos, en Google Académico se encontraron seis artículos y en Web of Science no se encontraron artículos al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Los datos para el metaanálisis fueron extraídos usando Microsoft Excel y analizados con el software Review Manager 5. Con dicho software se evaluó la heterogeneidad significativa entre los estudios con la prueba I2, el análisis agrupado se llevó a cabo usando un inverso ponderado y a través del modelo de efectos aleatorios de la varianza.

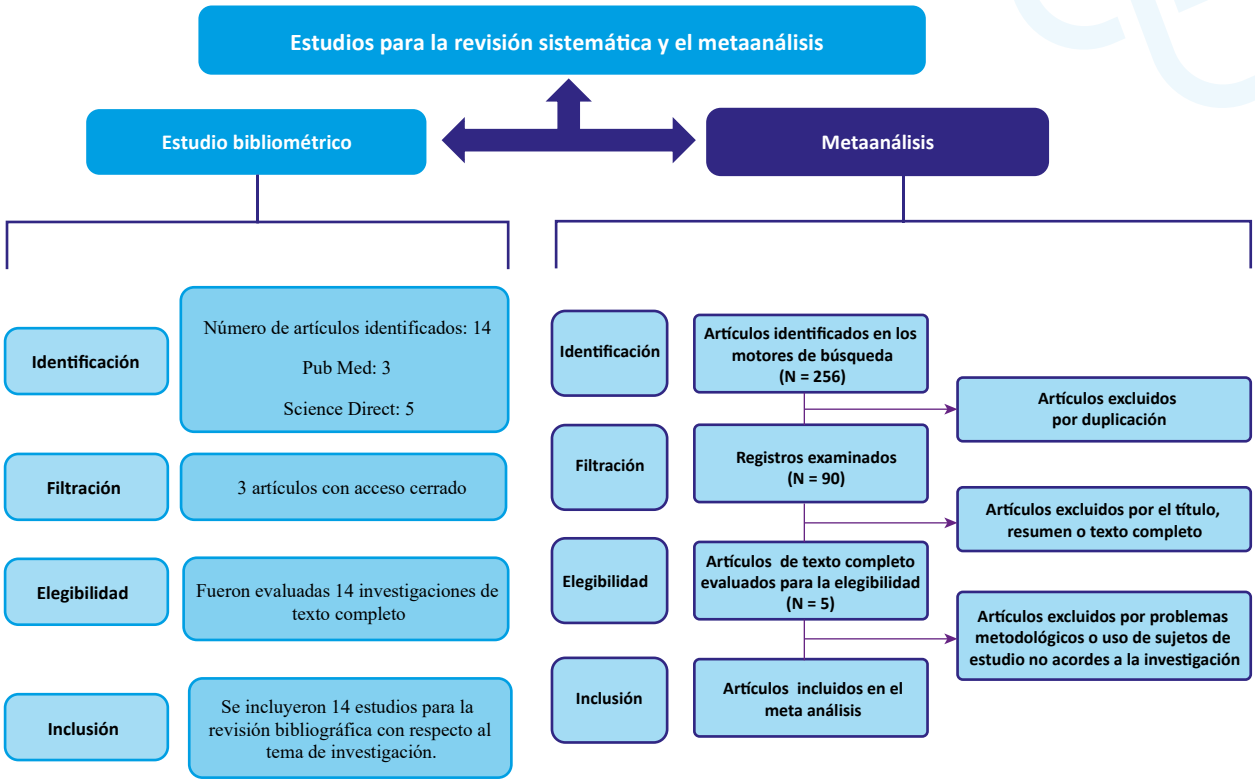


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios para la revisión sistemática y el metaanálisis.
Elaborado por: Fonseca, 2022.

Resultados

Como se mencionó en primera instancia, se realizó el análisis sistemático del estado del arte, cuyos resultados y discusión se muestran enseguida y concluyen con una tabla de resumen de los factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo y sobrevida del ATC (Tabla 2) y una tabla de la trazabilidad de los estudios revisados (Tabla 3).

Tabla 2. Análisis de los artículos seleccionados para el análisis sistemático.

Autor	Objetivo	Rango de sobrevida	País	Conclusión
(Alobuia et al., 2020)	• La cirugía ofrece una mayor probabilidad de curación. La resección quirúrgica en T4a/ T4b y que posean el potencial de un margen negativo en la resección (R0 / R1).	1 año	Estados Unidos	La piedra angular en el tratamiento de ATC sigue siendo un diagnóstico rápido. Los pacientes deben tener estudios moleculares de su tumor, identificar si es irresecable.
(Ashish et al, 2019)	• Es una contraindicación quirúrgica tumores metastásicos o claramente irresecables a nivel local. • Si es posible, se debe evitar la traqueotomía sola.	1 año	Reino Unido	La complejidad de la intervención depende de factores propios del tumor y del enfermo. Se consideran procedimientos con intención curativa como la lobectomía o la tiroidectomía total con o sin lifadenectomías, hasta las traqueostomías de rescate.
(Patel et al., 2021)	• Enfermedad en estadio IVA y IVB: Tiroidectomía total con vaciamiento de los ganglios centrales y laterales del cuello Y Diagnóstico oportuno.	1 año (20% al 35 %) 5 años (5% al 14)	Reino Unido	Indispensable evaluar los hallazgos del examen físico y las modalidades de imágenes transversales para determinar si la enfermedad se considera resecable.
(Kwon et al., 2016)	• Resección quirúrgica.	13– 41 meses	Reino Unido	Jóvenes con enfermedad localizada tienen una mejora en la supervivencia después de la intervención.
(Sousa, 2019)	• Para los casos IVA y IVB es recomendable la resección quirúrgica.	1,7 años	España	Progresa incontrolablemente de forma muy rápida con dolor de cuello, invasión por compresión del tracto respiratorio o digestivo, y presenta metástasis a distancia en el 50 % de los pacientes.
(Bible et al., 2021)	• Diagnóstico rápido de la enfermedad antes de la intervención quirúrgica, ya que el ATC es rápidamente progresivo. • Tiroidectomía total • Estado de las vías respiratorias del paciente.	9,6 meses	Estados Unidos	Realizar rápida y precisa estadificación, ya que esto determinará si el paciente es un candidato quirúrgico y qué tipo de intervención quirúrgica es posible. Pacientes con estadio IVA o IVB pueden ser candidatos quirúrgicos. En estadio IVC puede considerarse para tratamiento quirúrgico para el control de enfermedades locorregionales o para la paliación.
(Martínez et al., 2020)	• Adecuado diagnóstico. • Realizar cirugía cuando el tumor se presente en la glándula.	2 años	España	Para tumores intratiroideos pequeños está acertada la lobectomía ipsilateral. La extensión de la cirugía obedecerá al grado de infiltración de los tejidos lindantes.

(Molinaro et al, 2017)	• Resección completa. • Profesionales multidisciplinarios.	43 meses	Reino Unido	La intervención quirúrgica seguida de quimiorradiación podría evitar la muerte por asfixia en los pacientes que presentan enfermedad avanzada.
(Saini et al., 2018)	• Diagnóstico acertado y oportuno. • Resección quirúrgica completa.	11,2 meses	Reino Unido	En pacientes con tumor limitado al parénquima tiroideo y refleja peculiaridades de buen pronóstico, es recomendable efectuarse una tiroidectimía con márgenes amplios.
(De Leo et al., 2020)	• Resección quirúrgica completa.	15,8 meses	Reino Unido	Los tumores estadio IVA, localizados en la glándula tiroides, deben ser tratados mediante tiroidectomía.
(Ranganath et al., 2015)	• Control quirúrgico completo del compartimiento central. • Resección completa quirúrgica/R0, en lugar de la citorreducción.	1 año	Estados Unidos	Ante la ausencia de extensión extratiroidea macroscópica (ETE), resección total macroscópica (R0/R1) y la terapia multimodal son los únicos predictores significativos de mejores resultados.
(O'Neill & Shaha et al., 2013)	• Decisiones multidisciplinarias rápidas, complejas e integradas. • Resección macroscópica y no la citorreducción.	1 año	Reino Unido	Cuando existe extensión extratiroidea macroscópica se debe considerar la resección en bloque si los márgenes macroscópicamente negativos pueden lograrse.
(Yang & Barletta, 2020)	• Diagnóstico certero y rápido. • Resección quirúrgica completa.	1 - 2 años	Reino Unido	Resección macroscópica total y ausencia de metástasis en el momento del diagnóstico se asocian con una mejor supervivencia en análisis multivariable.
(Gómez et al., 2015)	• Evaluar los estadios IVA-IVB. • Para el ATC localizado se recomienda la tiroidectomía total.	8,5 meses	España	Evaluar si el tumor es o no resecable. Si es resecable se opta por la cirugía, caso contrario se da el manejo como etapa IVC.
(Barral Clavijo, 2014)	• Incidencia de cáncer de tiroides anaplásico.	1 año	España	Indican una mayor proporción en mujeres /hombres con una relación 4:1.
(Tirado Bustillos, 2021)	• Factor de riesgo y prevalencia.	9 meses	España	El sexo predominante en los estudios fue el femenino con una proporción de 4:1 en relación con el masculino. Mencionando también la importancia del tabaquismo como factores de riesgo de desarrollar cáncer de tiroides.

(Cubero Alpizar, 2019)	• Factores de riesgo para desarrollar cáncer de tiroides anaplásico.	1-2 años	España	Indispensable testear a paciente de sexo femenino, diabéticos, pacientes con antecedentes familiares de problemas de tiroides.
(Vélez Rodríguez Ma, 2017)	• Factores de riesgo asociados.	1 año	España	Existen factores de riesgo quirúrgico asociados a la presencia de complicaciones relacionadas con la cirugía tiroidea. Es el caso de la diabetes mellitus y la presencia de tiroides multinodular, que constituyen un factor de riesgo asociado al desarrollo de hematomas y hemorragias.
(Akdi a, 2013)	• Incidencia y facores de riesgo	1,6 años	España	Los carcinomas de tiroides son de 2-4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres.

La tabla presenta los principales datos y características de los estudios analizados sistemáticamente en la presente investigación.

Elaborado por: Fonseca, 2022.

Tabla 3. Trazabilidad de los estudios revisados

Autor	Año publicación	Revista	País	Tipo de artículo	Buscador	URL	Fecha de búsqueda
Alobuia et al	2020	Current Treatment Options in Oncology	Estados Unidos	Analítico retrospectivo	PubMed	https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-020-00776-2	17/01/2022
Ashish et al	2019	Endocrinol Metab Clin N Am	Reino Unido	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529(18)30587-5/abstract	17/01/2022
Patel et al	2021	Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery	Reino Unido	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043181021000397	17/01/2022
Kwon et al	2016	European Journal of Cancer	Reino Unido	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916001301	17/01/2022
Sousa	2019	-	España	Tesis doctoral (PHD)	Google Scholar	https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=259867	17/01/2022
Bible et al	2021	Thyroid	Estados Unidos	Analítico retrospectivo	Google Scholar	https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2020.0944	17/01/2022
Martínez et al	2020	-	España	Analítico retrospectivo	Google Scholar	https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2020/Cir_Andal_vol31_n3_05.pdf	17/01/2022
Molinaro et al	2017	Nature Reviews Endocrinology	Reino Unido	Analítico retrospectivo	Google Scholar	https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.76	17/01/2022
Saini et al	2018	Molecular Cancer	Reino Unido	Analítico retrospectivo	Google Scholar	https://link.springer.com/article/10.1186/s12943-018-0903-0	17/01/2022
De Leo et al	2020	Thyroid Research	Reino Unido	Analítico retrospectivo	Google Scholar	https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-020-00091-w	17/01/2022
Ranganath et al	2015	Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity	Reino Unido	Analítico retrospectivo	PubMed	https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2015/10000/Anaplastic_thyroid_cancer.11.aspx	29/03/2022
O'Neill & Shaha et al	2013	Oral Oncology	Reino Unido	Analítico retrospectivo	PubMed	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837513005162	29/03/2022
Yang & Barletta	2020	Seminars in Diagnostic Pathology	Reino Unido	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257020300629?via%3Dihub	29/03/2022
Gómez et al	2015	Endocrinología, Diabetes y Nutrición	España	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157509221400299X	29/03/2022
Barral Clavijo	2014|	Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas	España	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/5692	27/04/2022
Tirado Bustillos	2021	Instituto de Genética	España	Analítico retrospectivo	ScienceDirect	https://dipgis.umsa.bo/investigaumsa/wp- content/uploads/2021/09/Anexo-3	27/04/2022
Cubero Alpizar	2019	Horizonte Sanitario	España	Analítico retrospectivo	Scielo	http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007- 74592019000200167&lng=es &nrm=iso&tlng=es	27/04/2022
Velez Rodriguez Ma .	2017	-	España	Analítico retrospectivo	Scholar Google	http://201.159.223.2/bitstream/123456789/1670/1/Tesis%20Miguel%20Velez%20%281%29.	27/04/2022
Akdi a.	2013	Biociencias, Genética y Microbiología	España	Analítico retrospectivo	PubMed	https://www.tdx.cat/handle/10803/48516#page=1	27/04/2022

Elaborado por: Fonseca, 2022.

De acuerdo con el diseño de estudio y estrategia de búsqueda se realizó un metaanálisis con base en la información relevante encontrada relacionada con el diagnóstico de cáncer de tiroides anaplásico con factores de riesgo como sexo, diabetes y tabaquismo, indispensables para testear oportunamente a estos pacientes, y ayudar a obtener un diagnóstico temprano de ATC y así poder conocer de forma temprana el grado de afectación de la glándula tiroides, para evaluar rápidamente la resecabilidad.

Para su desarrollo se procedió a la búsqueda y descarte de artículos científicos, según los criterios de inclusión y exclusión planteados, como resultado se obtuvieron 5 documentos con información relevante, el cual reportó como factores de riesgo no modificables el sexo y como modificables la diabetes, el tabaquismo. Como se muestra en la Tabla 4. Los resultados se pueden ver a continuación en conjunto de su análisis respectivo.

Con una población total de 1.037 pacientes, se evidencia en un riesgo relativo (RR) general de 0.81, lo que indica que hay un 81 % de probabilidad de que una paciente femenina desarrolle cáncer de tiroides anaplásico. Dicha probabilidad puede variar entre 0,27 y 2,41, (heterogeneidad: Tau 2= 1.47; Chi 2: 109.73, df= 4 (P < 0.00001)); I2= 96%,) y (Test for everal effect: Z= 0,38 (P=0,71)). Figura 2.

Autor	Rangos de edad de los Pacientes Estudiados	Casos (N/%)						Controles(N/%)					
		Sexo		Diabetes		Tabaquismo		Sexo		Diabetes		Tabaquismo	
		Hombres	Mujeres	Si	No	Si	No	Hombres	Mujeres	Si	No	Si	No
Cuberto Alpízar C, González Monge 2019	25-65	12(24%)	38(76%)	7(14%)	43(86%)			31(31%)	69(69%)	21(21%)	79(79%)		
Tirado Bustillos SN, Miranda Fernández K, Barrón Cuenca 2022	16-72	26(17,1%)	126(82,8%)			10(7,14%)	130(92,86%)	20(27,7%)	52(72,2)			13(18,0%)	59(81,9%)
Vélez Rodríguez MÁ 2017	33-63	4(13,3%)	26(86,6%)	9 (100%)	0(0%)			8(10,6%)	67(89,3%)	6(6,2%)	90(93,7%)		
Akdi A. 2011	28-63	90(22,3%)	312(77,6%)					196(40,9%)	283(59,0%)				
Barral Clavijo JE. 2014	20-70	8(20%)	32(80%)			28(75,67 %)	9(24,33%)	8(20%)	32(80%)			31(77,5%)	9(22,5%)
TOTAL		140	534	16	43	38	139	263	503	27	169	44	68

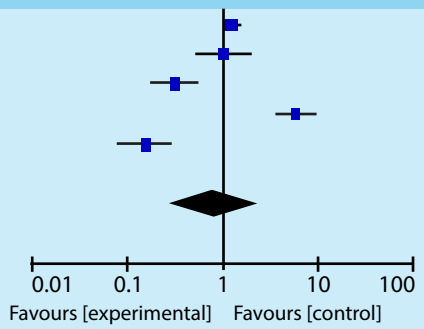
Tabla 4. Recolección de datos para metaanálisis.
Elaborado por: Fonseca, 2022

Figura 2. Diagnóstico del ATC en mujeres

Study or Subgroup	Caso Events	Total	Control Events	Total	Weight	Odds Ratio IV, Random,95% CI
Akdi 2011	312	595	283	595	20.8%	1.22[0.97, 1.53]
Barral 2014	32	64	32	64	19.4%	1,00[0.50, 2.00]
Cubero y González 2019	38	107	69	107	19.9%	0.30[0.17, 0.53]
Tirado et al.	126	178	52	178	20.3%	5.87[3.72, 9.27]
Vélez 2017	26	93	67	93	19.6%	0.15[0.08, 0.29]
Total(95% CI)		1037		1037	100.0%	0.81 [0.27, 2.41]
Total events	534		503			

Heterogeneity: Tau² = 1.47: Chi² = 109,73. df= 4(P<0.00001); I² = 96%

Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



Elaborado por: Fonseca, 2022.

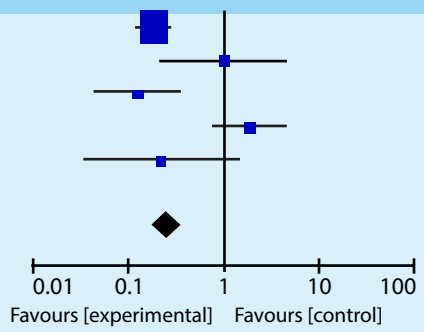
La tendencia al diagnóstico positivo de ATC en hombres (N: 403 pacientes) representó un riesgo relativo (RR) general de 0.29, lo que indica que hay un 29 % de probabilidades de que un paciente masculino desarrolle cáncer de tiroides anaplásico; dicha probabilidad puede variar entre 21% y 39%, (Chi 2: 25,67, df= 4 (P < 0.0001)); I2= 84%,) y (Test for everal effect: Z= 8,29 (P=0,00001)). Figura 3.

Figura 3. Diagnóstico del ATC en hombres.

Study or Subgroup	Caso Events	Total	Control Events	Total	Weight	Odds Ratio IV, Fixed,95% CI
Akdi 2011	90	286	196	286	69.9%	0,21[0.15, 0.30]
Barral 2014	8	13	8	16	4.5%	1,00[0.25, 4.00]
Cubero y González 2019	12	43	31	43	9.8%	0.15[0.06, 0.38
Tirado et al.	26	46	20	46	12.8%	1.69[0.74, 3.85
Vélez 2017	4	12	8	12	3.0%	0.25[0.05, 1.36]
Total(95% CI)		403		403	100.0%	0.29 [0.21, 0.39]
Total events	140		263			

Heterogeneity: Chi² = 25.67 df= 4(P<0.00001); I² = 84%

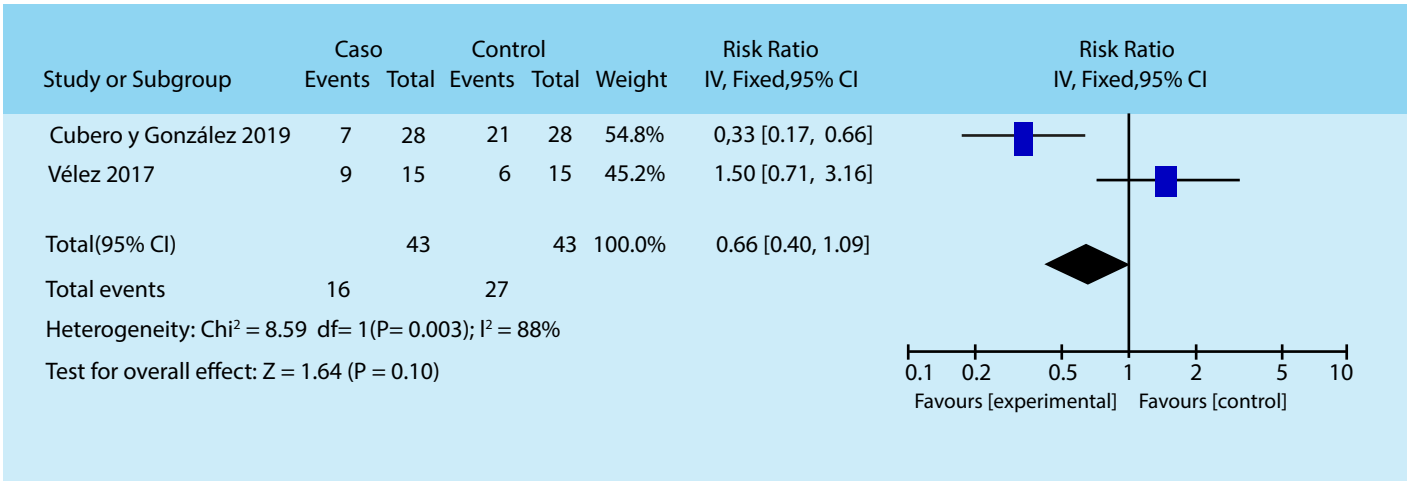
Test for overall effect: Z = 8.29 (P = 0.00001)



Elaborado por: Fonseca, 2022.

Dentro de los factores de riesgo modificables, el metaanálisis reveló una tendencia al diagnóstico positivo de ATC en diabéticos. Esto, con un total de 43 pacientes de casos y controles se sintetiza en un riesgo relativo (RR) general de 0.66, lo que indica que hay un 66 % de probabilidades de que un paciente diabético desarrolle cáncer de tiroides anaplásico; dicha probabilidad puede variar entre 0.40 y 1.09 , (Chi 2: 8.59, df= 1 (P < 0.003)); I2= 88%,) y (Test for everal effect: Z= 1.64 (P=0,10)) de la Figura 4.

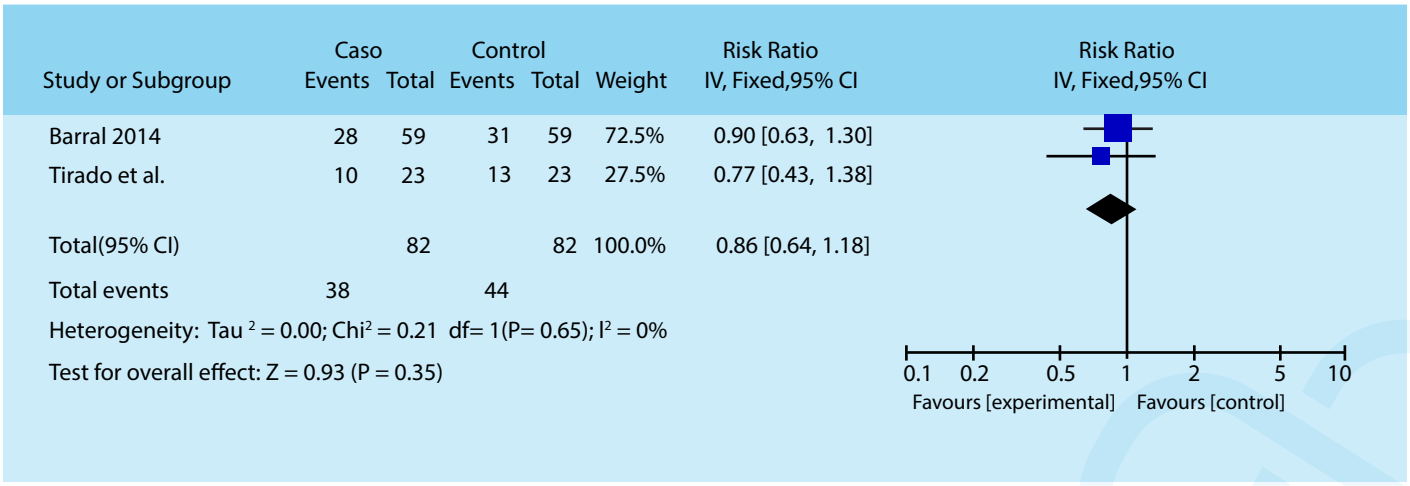
Figura 4. Diagnóstico del ATC en diabéticos



Elaborado por: Fonseca, 2022.

Con un total de 82 pacientes de casos y controles, nuestro estudio evidenció un riesgo relativo (RR) general de 0.86, lo que indica que hay un 86 % de probabilidades de que un paciente fumador desarrolle cáncer de tiroides anaplásico; dicha probabilidad puede variar entre 0.64 y 1.18, (Tau2=0.00; Chi 2: 0,21, df= 1 (P < 0,65)); I2= 0%,) y (Test for everal effect: Z= 0,93 (P=0,35)).Figura 5.

Figura 5. Diagnóstico del ATC en fumadores



Elaborado por: Fonseca, 2022.

Discusión

El cáncer anaplásico de tiroides (ATC) posee una naturaleza agresiva, por lo que el óptimo tratamiento quirúrgico ofrece a los pacientes una oportunidad de curación, y es recomendable la resección completa. Los pacientes con enfermedad en estadio IVA y IVB deben someterse a una tiroidectomía total con disección de los ganglios centrales y laterales del cuello, en casos que sea viable la resección en bloque. Para los pacientes que presentan enfermedad en estadio IVB avanzado, ni la extensión de la resección, ni la integridad de la resección del tumor afectan de manera significativa la sobrevida.

La cirugía aporta un importante papel en la paliación de los pacientes con ATC avanzado. Por lo que se indica que se puede realizar un procedimiento de citorreducción del tumor, esto beneficia a la disminución de la compresión de la tráquea o el esófago o para disminuir el dolor que se asocia a tumores grandes. La mayoría de cirujanos opta por la tiroidectomía total en cuanto sea posible [9].

Se puede acotar que para miembros de un reconocido hospital de España [4], se consideró de suma importancia acertar con un diagnóstico temprano de ATC, de tipo clínico o mediante la utilización de pruebas de imagen y/o PAAF. En cuanto al manejo quirúrgico, señalan que la cirugía se debe realizar si el tumor se presenta en la glándula, es decir, si se encuentra localizado; sin embargo, debe representar un caso técnicamente resecable. Un factor de significancia y apoyo durante la cirugía se considera una adecuada monitorización nerviosa, ya que puede ayudar en el augurio de la necesidad o no de una traqueostomía.

Para la mayoría de especialistas [2], proporcionar un diagnóstico oportuno es el primer paso, puede ser desafiante, pero es un crítico delimitador de la supervivencia. La mayoría de los pacientes manejados mediante una cirugía revela una mejora en su calidad de vida, más aún si se realiza una tiroidectomía total. Se indica que la sobrevida de los pacientes poscirugía es de 6,6 meses como media, aumentando a 9,6 meses si reciben terapia adyuvante.

Los factores de importancia a considerar en el adecuado manejo quirúrgico se relacionan con la evaluación rápida de resecabilidad, para establecer el grado de invasión tumoral de laringe, tráquea, esófago y el estado de los primordiales vasos del cuello.

Por otro lado, Alobuia et al. [7] mencionan que la intervención quirúrgica es variable e indican que únicamente deben someterse a resección quirúrgica pacientes que presenten enfermedad locorregional (T4a/ T4b) y que posean el potencial de obtener un margen negativo en la resección (R0 / R1) [7].

Del mismo modo, algunos autores [2] resaltan que la tiroidectomía total con disección del nivel central del cuello (nivel VI), es recomendada para ATC localizado. Además, se puede efectuar una disección radical del cuello unilateral o bilateral modificada (niveles II, III, IV y a veces V), si son identificados los ganglios linfáticos afectados. La resección quirúrgica total se ha asociado últimamente de forma autónoma con una mayor supervivencia global, pues cerca del 53 % de pacientes después de esta intervención presenta una supervivencia de un año.

Otros autores afirman que el papel que desempeña la cirugía en casos avanzados es controvertido, ya que debido a la extensión de la enfermedad, esta podía quedar descartada. Sin embargo, la resección quirúrgica sigue siendo recomendada siempre que esté al alcance, con la finalidad de conseguir un control local, mejorar la calidad de vida y conseguir, en lo posible, prolongar la supervivencia del paciente. Además, recalcan que los pacientes jóvenes con enfermedad localizada tienen una mejora en la supervivencia después de la intervención quirúrgica [8].

Las guías ATA proponen como tratamiento para los casos IVA y IVB a la resección quirúrgica, de ser posible. Los factores de los que depende esta opción de manejo quirúrgico dependen de presencia o no de evidencia de la enfermedad o recurrencia local o progresiva que derive en una enfermedad sistémica [12].

Ciertos escritores enfatizan que el rápido diagnóstico es fundamental, la cirugía es una variable independiente comprometida en mejorar la supervivencia de los pacientes con ATC, especialmente en los estadios IVA y IVB. Asimismo, señalan que la citorreducción posiblemente no resulte significativamente útil y

debería evitarse en detrimento de un objetivo de resección R0 o R1. Otro factor a considerar es la realización de traqueotomía sola, la que debe evitarse en lo posible, por lo dificultoso de realizar debido a la masa tumoral subyacente. De igual manera, aconsejan la no realización de cirugía en pacientes con tumores metastásicos o claramente irresecables a nivel local [3].

Molinaro et al. [10] sugieren la resección tiroidea completa, en casos que sea posible, ya que se ha identificado como un buen pronóstico en diversos informes de casos clínicos.

En los pacientes que fueron tratados con resección potencialmente curativa, su supervivencia fue de alrededor de 43 meses. Pacientes menores de 65 años sin metástasis a distancia y que presentaron lesiones pequeñas menores a 6 cm, son particularmente considerados para la resección radical, mientras que la cirugía seguida de quimiorradiación podría evitar la muerte por asfixia en los pacientes que presentan enfermedad avanzada, es decir, con lesiones de tamaño mayores a 6 cm.

Saini et al. indican que el tratamiento que destaca de primera línea es la resección quirúrgica, en casos que sea factible realizarla, ya que se encuentra contraindicada para pacientes que presenten metástasis extensa. En casos en los que el tumor se limite al parénquima tiroideo y refleje peculiaridades de buen pronóstico, es recomendable efectuar una tiroidectomía con márgenes amplios. Recomiendan a su vez también la lobectomía, tiroidectomía total o casi total, con disección terapéutica de los ganglios linfáticos; sin embargo, desaconsejan la laringectomía, debido a la probabilidad de que la enfermedad persista.

Se debe realizar una traqueotomía o la resección paliativa para tratar la obstrucción esofágica y el compromiso de las vías respiratorias [11].

Para Leo et al., la cirugía debe efectuarse lo más completa posible. Los criterios manejados para determinar si el tumor es resecable se fundan en la evaluación tanto de la carga tumoral como del grado de invasión de las estructuras comprometidas. La tiroidectomía total con vaciamiento de los ganglios linfáticos de compartimentos centrales y laterales profilácticos/terapéuticos del cuello es la más abordada, debido a su mayor probabilidad de resección completa y se debe realizar si el tumor es considerado resecable [1].

La mayoría de los pacientes con ATC fallece a causa de la enfermedad, independientemente de la estrategia de tratamiento. En este trabajo de investigación se menciona que las tasas de supervivencia son de 1 y 2 años, correspondiendo al 68 % para pacientes con resección completa en comparación con el 45 % de los pacientes que se someten a una citorreducción [13].

El primer paso para diagnosticar cáncer anaplásico de tiroides es realizar una evaluación inicial conjuntamente con todo, lo que conlleva una entrevista clínica, como el examen físico, hemograma y química, tomografía computarizada y biopsia. Posteriormente, se evalúan los estadios IVA-IVB (sin metástasis a distancia).

Se debe considerar el abordaje perioperatorio multimodal (la radioterapia y quimioterapia) y si el tumor es o no resecable, ya que si es resecable se opta por la cirugía, caso contrario, se da el manejo como etapa IVC. Los pacientes con enfermedad resecable en estadio IVA/IVB poseen el mejor pronóstico, sobre todo si se utiliza un enfoque multimodal. Si el tumor está confinado a la tiroides, la acción oportuna y el tratamiento se consideran esenciales, dada la rapidez con la que aparecen metástasis [14].

En la investigación de Ranganath et al. indican que la resección completa quirúrgica/R0, en lugar de la citorreducción, es la única intervención que mejora la supervivencia en los casos apropiados. El control quirúrgico completo del compartimiento central, combinado con terapia adyuvante, se considera la piedra angular en el tratamiento de ATC [15].

En cuanto a la intervención quirúrgica en presencia de extensión extratiroidea macroscópica se debe considerar la resección en bloque si los márgenes macroscópicamente negativos pueden lograrse.

Una laringectomía total no es recomendada dada la morbilidad y las expectativas realistas en términos

de enfermedad persistente, enfermedad recurrente y supervivencia global. El debate sobre el monitoreo nervioso continúa en estos lineamientos con una muy neutral acogida, en presencia de enfermedad diseminada puede resultar muy útil [16].

Actualmente, el ATC se considera un desafío en la medicina, debido a sus características agresivas, al tratarse de un cáncer raro y con un rápido nivel de mortalidad. Las especialidades clínica y quirúrgica deberán acentuar sus esfuerzos en conjunto para establecer un diagnóstico, tratamiento y manejo quirúrgico adecuado, debido a que hoy por hoy no existe un tratamiento efectivo que alargue considerablemente la vida de los pacientes con esta enfermedad.

Con el metaanálisis se puede evidenciar la probabilidad de diagnosticar ATC según los diferentes factores de riesgo, entre ellos como un mayor factor de riesgo el ser fumador, con un 86 % de probabilidad, seguido del factor de riesgo sexo femenino con un 81 % de probabilidad, la diabetes como comorbilidad presenta un 66 % de probabilidad y, por último, el factor de riesgo sexo masculino con un 29 % de probabilidad se posiciona como uno de riesgo minoritario.

El tabaquismo es un factor predominante en todo tipo de cáncer, en el cáncer de tiroides, según estudios reportados para el metaanálisis los grupos de control y de estudio de fumadores, registran un alto porcentaje de diagnósticos positivos a cáncer de tiroides [17-19].

La alta probabilidad de un diagnóstico de ATC en mujeres es fundamentada en la variación hormonal que presentan en la edad reproductiva [20,21].

Estos aspectos hormonales hacen que en las mujeres sea más propenso al desarrollo de cáncer de tiroides, aspectos que son ausentes en los hombres.

En cuanto al factor de riesgo modificable como la diabetes, este se presenta como un factor medianamente riesgoso tomando como referencia los otros factores. Al considerarse una comorbilidad para el desarrollo de varios tipos de cáncer, el de tiroides no es excepción. Como se puede apreciar, el conocimiento de estos factores de riesgo cumple una importancia a la par con los factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo y sobrevida del cáncer de tiroides anaplásico.

Conclusiones

Los factores que influyen en el manejo quirúrgico óptimo del cáncer de tiroides anaplásico (ATC) se relacionan principalmente con un diagnóstico temprano que condicione una evaluación rápida de resecabilidad, para ello es indispensable conocer ciertos factores de riesgo asociados a esta enfermedad. La resección completa es una opción imperativa, sin embargo, está contraindicada para pacientes que presenten metástasis extensa. Sin olvidar que una propicia monitorización nerviosa durante el acto quirúrgico es recomendable para pacientes con enfermedad locorregional (T4a/ T4b).

La citorreducción quirúrgica, al parecer, mejora la calidad de vida y la media de supervivencia. Los pacientes con enfermedad en estadio IVA y IVB mejoran su salud con una tiroidectomía total. Cabe recalcar que es considerada la contraindicación quirúrgica, los pacientes con tumores metastásicos o tumores irresecables a nivel local. En casos en los que el tumor está limitado al parénquima tiroideo y refleja peculiaridades de buen pronóstico, es recomendable efectuarse una tiroidectomía con márgenes libres (R0). Además, resulta imperativo determinar la terapia oncoespecífica neoadyuvante o adyuvante para pacientes con ATC al momento del diagnóstico, para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto al nivel de sobrevida de los pacientes con ATC después de la intervención quirúrgica, se menciona un estimado de 6,6 meses, con una mediana histórica de supervivencia de alrededor de 5 meses y una supervivencia global a 1 año del 20 %. Rara vez sobreviven más de 2 años después del diagnóstico. En los pacientes que se han sometido a resección quirúrgica total ha aumentado su supervivencia en un 53 %, ya que superan un año aproximadamente.

En la actualidad, el abordaje de todo paciente con sintomatología de afectación de la glándula tiroides se debe investigar factores de riesgo que puedan estar relacionados con un diagnóstico temprano

de ATC, indispensables para testear oportunamente a estos pacientes y con la mejora de la tecnología poder practicar estudios ecográficos y PAAF a pacientes con presencia de nódulos o masas tiroideas, y en el caso que el paciente presente un diagnóstico positivo para ATC, este pueda ser diagnosticado en etapa temprana, con lo cual se mejoría su supervivencia.

Aprobación por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos se sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición a autor correspondiente.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés por parte de los autores.

Financiamiento

Propio de los autores.

Referencias bibliográficas

1. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. Thyroid Research. 2020;13(1):1–14.

2. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid. 2021 Mar 1;31(3):337–86.

3. Ashish V, Chintakuntlawar M, Foote R, Kasperbauer L, Bible K. Diagnosis and management of anaplastic thyroid cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2019;48(1):269–84.

4. Martínez R, Escoresca I, Utrera A, Balongo R. ¿Cómo enfrentarnos al carcinoma anaplásico tiroideo? Cirugía Andaluza [Internet]. 2020;31(3):242–7. Available from: https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2020/Cir_Andal_vol31_n3_05.pdf

5. Guevara R. El estado del arte en la investigación: ¿análisis de los conocimientos acumulados o indagación por nuevos sentidos? Folios. 2016;(44):165–79.

6. Llerena M. Indicadores bibliométricos: origen, definición y aplicaciones científicas en el Ecuador. Espíritu Emprendedor TES. 2021;5(1):130–53.

7. Alobuia W, Gillis A, Kebebew E. Contemporary management of anaplastic thyroid Cancer. Current Treatment Options in Oncology. 2020;21(10):2–15.

8. Kwon J, Kim BH, Jung HW, Besic N, Sugitani I, Wu HG. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2016;59:34–45.

9. Patel S, Goldenberg D, Bann D V. The role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma. Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2021;32(2):27–31.

10. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(11):644–60.

11. Saini S, Tulla K, Maker A, Burman K, Prabhakar U. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. Molecular Cancer. 2018;17(154):1–14.

12. Sousa J. RNAi, Una nueva estrategia terapéutica en carcinoma anaplásico de tiroides. 2019.

13. Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. Seminars in Diagnostic Pathology. 2020;37(5):248–56.

14. Gómez Sáez JM, Jiménez-Fonseca P, Santamaría Sandi J, Capdevila Castillón J, Navarro González E, Zafón Llopis C, et al. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. Endocrinología y Nutrición. 2015;62(3):15–22.

15. Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2015;22(5):387–91.

16. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. Oral Oncology. 2013;49(7):702–6.

17. Barral Clavijo JE. Susceptibilidad genética al cáncer de tiroides: estudio de asociación del snp rs4658973 y los polimorfismos gstm1 gstt1 en pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Medicina Nuclear 2012 – 2013 [Internet]. [La Paz]: UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS; 2014 [cited 2022 Apr 7]. Available from: https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/5692

18. Tirado Bustillos SN, Miranda Fernández K, Barrón Cuenca J, Cuti Anti M, Barral Clavijo J, Almaraz Ossio P. Riesgo genotóxico del tratamiento con 131 i y factores genéticos de susceptibilidad al cáncer de tiroides. [cited 2022 Apr 7]; Available from: https://dipgis.umsa.bo/investigaumsa/wp-content/uploads/2021/09/Anexo-3-Formato-articulo-cientifico-NTB1-Noemi-Sandra-Tirado-Bustillos.pdf

19. Cubero Alpízar C, González Monge A. Factores de riesgo para cáncer de tiroides. Estudio de casos y controles. Horizonte Sanitario [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 7];18(2):167–75. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592019000200167&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Akdi A. Susceptibilidad genética al cáncer de tiroides: estudios de asociación de las regiones del genoma 1p12 y 8q [Internet]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011 [cited 2022 Apr 7]. Available from: https://www.tdx.cat/handle/10803/48516#page=1

21. Vélez Rodríguez MÁ. Complicaciones en las tiroidectomías en el servicio de cirugía general del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el período enero – diciembre 2015. [Internet]. [Guayaquil]: Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2017 [cited 2022 Apr 7]. Available from: http://201.159.223.2/bitstream/123456789/1670/1/Tesis%20Miguel%20Velez%20%281%29. pdf