

Marcadores de cáncer *stem cells* y transición epitelio mesenquimal como factores de agresividad y progresión en pacientes jóvenes con cáncer de tiroides

Lucas Fuenzalida M.^{1,a}, Héctor Contreras M.^{1,b}, Patricio Cabané T.^{1,2,c}

Cancer stem cells and epithelial mesenchymal transition markers as aggression and progression factors in young patients with thyroid cancer

Thyroid cancer (TC) is the first malignant tumor in endocrine glands, and it is estimated that by 2030 it will be in the top five cancers worldwide. In Chile, TC was recently included as pathology No. 82 with Explicit Health Guarantees, which implies allocating significant public and private resources to the treatment of patients with a cancer that is on the rise. There are groups of young patients with small tumors that present a more aggressive clinical behavior, where decision-making could be advanced. Specifically, a group of patients under 55 years of age with tumors less than 2 cm in size but with regional metastases, that lack indication for radioiodine therapy and could require complementary treatment or present a worse evolution. Clinical and molecular tools to guide appropriate treatment in patients with lymph node metastases are limited and have not been updated. There are tumorigenicity and prognostic factors, such as Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Cancer Stem Cells (CSC) markers that have been incorporated into the study of other tumors and recently in thyroid cancer. Studies linking EMT and CSC with TC currently point to molecular and genetic description, with few reports clinically correlating these findings (particularly in subgroups with particular characteristics of aggressiveness) and proposing them as tumorigenicity and prognosis markers. The description of these biomarkers in the described population could facilitate decision-making regarding follow-up, surgical therapy, and radioiodine therapy.

Keywords: head and neck neoplasm; thyroid neoplasms; biomarkers; translational research, biomedical.

Resumen

El cáncer de tiroides (CT) es el primer tumor maligno en glándulas endocrinas, y se estima que al 2030 estará en el *top* cinco de cáncer a nivel mundial. En Chile, el CT fue incluido, recientemente, como la patología N° 82 con Garantías Explícitas de Salud, lo que implica destinar importantes recursos públicos y privados al tratamiento de pacientes con un cáncer que va en aumento en el mundo. Existen grupos de pacientes jóvenes con tumores pequeños que presentan un comportamiento clínico más agresivo desde el inicio, donde se podría adelantar la toma de decisiones. Específicamente, destaca un grupo de pacientes menores de 55 años con tumores pequeños menores de 2 cm, pero con metástasis regionales, que quedan fuera de la indicación de radioyodoterapia y podrían requerir tratamiento complementario o presentar peor evolución. Las herramientas clínicas y moleculares para guiar el tratamiento adecuado en pacientes con metástasis linfonodales son limitadas y no han sido actualizadas hasta el momento. Existen factores de tumorigenicidad y pronóstico, tales como los marcadores de Transición Epitelio-Mesenquimal (TEM) y Cáncer *Stem Cells* (CSC) que se han incorporado al estudio de otros tumores y recientemente en cáncer de tiroides. Actualmente estudios que relacionan TEM y CSC con CT apuntan a la descripción molecular y genética, con escasos reportes que correlacionen, clínicamente, estos hallazgos, (particularmente en subgrupos con características particulares de agresividad) y que los propongan como marcadores de tumorigenicidad y pronóstico. La descripción de estos biomarcadores en la población descrita podría facilitar la toma de decisiones en cuanto a seguimiento, terapia quirúrgica y radioyodoterapia.

Palabras clave: neoplasia de cabeza y cuello; neoplasias tiroideas; biomarcadores; investigación traslacional; biomédica.

¹Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Clínica Indisa. Santiago, Chile.

^a<https://orcid.org/0009-0001-3621-6394>

^b<https://orcid.org/0000-0003-4012-2662>

^c<https://orcid.org/0000-0003-0243-2870>

Recibido el 2023-04-12 y aceptado para publicación el 2023-07-10

Correspondencia a:

Dr. Patricio Cabané Toledo
patricio.cabane@indisa.cl

E-ISSN 2452-4549



Relevancia del tema y planteamiento del problema

El cáncer de tiroides (CT) es el primer tumor maligno en glándulas endocrinas, y se estima que al 2030 estará en el *top* cinco de cáncer a nivel mundial, siendo actualmente el 2,1% de los casos de cáncer a ese nivel. Al 2017, la Sociedad Americana contra el cáncer, estima 56.870 nuevos casos de cáncer de tiroides en Estados Unidos¹. Se ha observado un cambio porcentual anual de incidencia de 1,5% antes de 1996 a 6,8% después de 1996, aumentando la incidencia 3 veces por década^{2,3}. Se ha atribuido este aumento a mayor diagnóstico (50% de los casos), pero también hay factores asociados ambientales (exposición a radiaciones en menores de 20 años, diferencias raciales, obesidad, mayor consumo de yodo, y también factores genéticos que contribuyen)¹.

Actualmente, no se cuenta con datos chilenos respecto a la carga económica del CT a nivel gubernamental ni individual. A modo de referencia, en EEUU se describe que el CT implica costos nacionales anuales en torno a los US\$ 1.6 billones, con predicciones que duplican este valor hacia el 2030. Al nivel individual, múltiples estudios informan al CT como la patología oncológica con mayor carga financiera, riesgo de bancarrota y acumulación de deuda, presentando copagos de hasta US\$17.000 durante el año del diagnóstico y hasta US\$50.000 en los siguientes 5 años. Este distrés financiero se asocia a mayor trastornos de ansiedad, depresión y empeoramiento del rendimiento laboral/social⁴.

El CT se desarrolla en dos tipos celulares, donde más del 90% son derivados de células foliculares y el restante 3-5% derivadas de células parafoliculares. Los tumores derivados de células foliculares se pueden clasificar según su morfología en tumores diferenciados (CDT - cáncer papilar y cáncer folicular) y en pobremente diferenciados. El cáncer papilar de tiroides es el más frecuente y tiene varios subtipos con distinta morfología histológica y comportamiento clínico (clásico, células altas, variedad esclerosante)⁵.

Estudios epidemiológicos chilenos estiman que el CT presenta una incidencia mayor a 7,86 casos por 100.000 personas/año (2011-2012), destacando una edad promedio de 45,08 años y predominio femenino (85,3%). Se observa, además, una distribución histológica concordante con lo descrito a nivel internacional, con importante predominio del cáncer papilar (91,8%) sobre el resto (folicular 5,1%, medular 2,2%, anaplásico 0,12%, linfoma 0,08%)⁶. En Chile, el CT fue incluido recientemente como la pa-

tología N° 82 con Garantías Explícitas de Salud, lo que implica destinar importantes recursos públicos y privados al tratamiento de pacientes con un cáncer que va en aumento en el mundo. Resulta interesante destacar, que de los estudios descritos previamente, sólo 23,3% de la tiroidectomías registradas se realizaron en hospitales de la red MINSAL, lo cual sugiere una pesquisa y resolución quirúrgica insuficiente para ese año (2011-12)⁶. Sin duda, resulta crucial realizar estudios epidemiológicos descriptivos desde la implementación del CT como patología GES. Y desde nuestro punto de vista, evaluar marcadores de pronóstico y agresividad que permitan categorizar mejor los grupos de pacientes, definir de manera específica el tipo de tratamiento que necesitan y gestionar, eficientemente, los costos asociados al tratamiento.

El tratamiento estándar del CDT corresponde a la resolución quirúrgica con posterior ablación con radioyodo (RI), en caso de requerirse. Para definir lo anterior, la *American Thyroid Association* (ATA) propone la estratificación de los pacientes en 3 grupos (alto, intermedio y bajo riesgo) según el riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad. En pacientes de bajo riesgo, habitualmente no se recomienda el uso de radioyodoterapia como tratamiento complementario. Por definición, estos pacientes presentan una baja mortalidad, con riesgo de persistencia o recurrencia de enfermedad en torno al 3%. Según las guías ATA 2015, el rol de marcadores moleculares como guía para la indicación de RI, aún no ha sido establecido y, consecuentemente no puede ser recomendado^{7,8}.

Existen grupos de pacientes jóvenes con tumores pequeños que presentan un comportamiento clínico más agresivo desde el inicio, donde se podría adelantar la toma de decisiones y evitar posibles complicaciones por sub o sobretratamiento. Específicamente, corresponden a pacientes jóvenes (< 55 años) con tumores pequeños, de menos de 2 cm, pero con metástasis regionales que quedan fuera de la indicación de radioyodoterapia y podrían requerir tratamiento complementario o presentar peor evolución. Existen trabajos recientes que reportan mayor compromiso linfonodal y necesidad de cirugías linfonodal, y otros que reportan que estos pacientes tendrían una peor sobrevida⁹. En particular, en nuestra práctica hemos detectado mayor necesidad de realizar disecciones linfonodales por metástasis en pacientes jóvenes con diferencia estadísticamente significativa (13 a 36% de 2004-2014)¹⁰.

Considerando lo anterior, resultaría interesante evaluar marcadores de transición epitelio-mesenquimal (TEM) y cáncer stem cells (CSC) en pacientes

jóvenes con CT papilar (CPT) con metástasis linfonodales y que presentaron recidiva. De esta forma se podrá incluir estos factores pronósticos en la toma de decisiones de tratamiento de pacientes diagnosticados con cáncer de tiroides.

Importancia de establecer un perfil oncológico

Considerando la existencia de un grupo de pacientes cuyos tamaños tumorales en CPT no conciben con su comportamiento clínico (manifestándose de una forma más agresiva, con presencia de metástasis regional y recidiva precoz), resultaría crucial la caracterización molecular de dichos tumores. La identificación de marcadores de diferenciación y tumorigenicidad permitirán describir factores de pronóstico en cáncer papilar de tiroides, y actuar de forma consecuente mediante la adaptación de las guías de tratamiento; aspecto clave para una patología perteneciente a las Garantías Explícitas en Salud (GES).

Es importante contar con mayor conocimiento de los factores moleculares y genéticos, además de distintos modelos que permitan evaluar sensibilidad a terapias de alto costo para definir, y hacer más eficiente y costo/efectivo la decisión de terapias en cáncer de tiroides. Con factores moleculares y genéticos como estos, se podría definir con anterioridad la necesidad de tratamiento complementario y de seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides, permitiendo un control más adecuado de la enfermedad en casos seleccionados.

Específicamente, resultaría factible medir marcadores de TEM y CSC en pacientes jóvenes con CPT con tumores pequeños y metástasis linfonodales. De esta forma se podrán identificar patrones moleculares propios de este grupo, e incluir estos factores pronósticos en la toma de decisiones de tratamiento de pacientes diagnosticados con CT.

En este grupo de pacientes, se ha observado mayor compromiso linfonodal y, posiblemente peor pronóstico, por lo que urge tener marcadores moleculares que permitan optimizar la indicaciones de tratamiento. La implementación de esta línea de investigación busca llenar un vacío dentro de una temática que ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y, consecuentemente, potenciar el cuidado que reciben estos pacientes. No solo significa potenciales cambios en seguimiento y tratamiento, sino reducción en morbilidad, mejor aplicación de las GES y el consecuente ahorro fiscal.

Análisis del estado del arte

Habitualmente, el cáncer de tiroides derivado de células foliculares se trata con cirugía y radioyodoterapia. Los métodos clásicos de diagnóstico son imágenes (ecografía – clasificación TIRADS)^{11,12} y punción con aguja fina (citología)¹³. Esta última permite clasificar la probabilidad de cáncer de tiroides según los “Criterios de Bethesda” de I a VI. Los hallazgos de Bethesda III y IV se describen como inciertos o sospechosos, lo que dificulta la toma de decisiones terapéuticas. Existen sugerencias en guías clínicas americanas y europeas de utilizar marcadores moleculares para mejorar la eficiencia en el diagnóstico por punción buscando marcadores específicos como mutación BRAF v600e o TERT, o utilizando clasificadores genéticos como AFIRMA® o Thyroid PRINT®. Sin embargo, su uso no está ampliamente difundido por su alto costo^{7,14-16}. Hay evidencia de costo más elevado de los cuidados asociados a pacientes evaluados y seguidos con uso de clasificador genético *versus* manejo habitual (2.400 dólares más caro)¹⁷.

Estos marcadores genéticos descritos se utilizan en algunos centros para tomar decisiones terapéuticas, mediante el cambio en la clasificación de riesgo del paciente y, consecuentemente, modificación de la terapia. Sin embargo, no hay evidencia suficiente de que estos marcadores por sí solos, permitan una toma de decisiones categórica⁷.

En las guías clínicas ATA, la presencia de metástasis linfonodales es un factor de riesgo de recurrencia y permite clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de recurrencia (bajo, intermedio y alto), según lo cual se indica tratamiento con radioyodo⁷. Desde las guías ATA 2015 se han propuesto nuevos conceptos como la densidad linfonodal (DL) como predictor de recurrencia y algunos han descrito que la presencia de metástasis linfonodales en pacientes jóvenes empeora el pronóstico. Pero aún no hay cambios en las guías que propongan un cambio de tratamiento específico¹⁸.

En nuestra casuística hemos encontrado que en la actualidad se realizan 2,5 veces más disecciones linfonodales que en la década anterior, con 2,3 veces más diagnóstico de metástasis linfonodales que previamente¹⁰. Sin embargo, la DL es menor, probablemente, debido a la estandarización de la técnica de disección linfonodal. En el grupo etario menor de 55 años se describe un mejor pronóstico y no existe etapa III y IV en las Guías Clínicas de la AJCC. Sin embargo, hallazgos recientes evidencian que tendrían peor pronóstico al tener metástasis linfonodales y podrían beneficiarse con tratamientos

complementarios. No existen marcadores moleculares que permitan caracterizar mejor este grupo de pacientes^{7,13}.

Las herramientas clínicas y moleculares para guiar el tratamiento adecuado en pacientes con metástasis linfonodales son limitadas y no han sido actualizadas hasta el momento. Existen nuevos factores de tumorigenicidad y pronóstico que se han incorporado al estudio de otros tumores y recientemente en cáncer de tiroides. La aplicación de estos marcadores en la toma de decisiones clínicas debe ser estudiada en detalle.

En diversos tipos de cáncer se ha establecido la presencia de cáncer *stem cells* y patrones de desdiferenciación (transición epitelio mesenquimal - TEM) que presentan características clínicas más agresivas.

Específicamente, la TEM corresponde a un proceso celular mediante el cual una célula epitelial adquiere un fenotipo y comportamiento mesenquimal secundario al *downregulation* de marcadores epiteliales específicos (como citoqueratina y E-cadherina) y aumento de marcadores mesenquimales (como fibronectina, N-cadherina y vimentina). Consecuentemente, estas células adquieren una morfología tipo fibroblasto, con pérdida de la polaridad ápico-basal e interacción con la membrana basal (propio de células epiteliales), y manifiestan una capacidad migratoria aumentada y propiedades invasivas¹⁹. Este proceso está modulado por complejas vías moleculares y, consecuentemente, se puede describir según ciertos marcadores moleculares. Los factores de transcripción (FT-TEM) involucrados en este proceso, corresponden a *Zeb1*, *Zeb2*, *Snail1*, *Snail2* (*Slug*), y *Twist1*, encargados de silenciar

genes expresados en células epiteliales e inducir aquellos propios de células mesenquimales²⁰. A nivel postraducciona, la expresión aumentada de ciertas proteínas como N-cadherina, vimentina, fibronectina (entre otras como MMP-2,3,9, SOX 10 y FOX C2) y la regulación a la baja de E-cadherina, citoqueratina, ocludinas y desmoplaquina permiten identificar este proceso celular²¹ (Tabla 1).

Actualmente, la caracterización molecular del cáncer de tiroides se encuentra incompleta y, consecuentemente, no presenta una utilidad clínica clara de momento. Estudios recientes que analizaron los niveles de mRNA de cinco FT-TEM en cáncer papilar de tiroides, describen un alza significativa de *Twist1* con respecto a tejidos sanos. Por el contrario, *Snail1*, *Snail2*, *Zeb1* y *Zeb2* presentaron una disminución significativa a nivel transcripcional. Respecto a niveles de mRNA para E-Cadherina, se evidenció una tendencia a la disminución, al igual que en los niveles proteicos. En contraste, no se apreció variación en los niveles de vimentina²⁰.

Por otro lado, *Snail1* corresponde a uno de los principales reguladores en el desarrollo tumoral e invasividad, caracterizado principalmente, en cáncer de mama y pulmonar. A nivel de tiroides falta profundizar su rol, sin embargo, se han definido interacciones particulares entre este factor y *targets* moleculares que podrían dilucidar mecanismos de carcinogénesis en este tipo de cáncer. Respecto a lo anterior, destacan: interacción entre *Snail1* y *BRAF* v600E para la corregulación de habilidades migratorias en células de CT, inducción de desdiferenciación celular y formación de CSC, adquisición de fenotipo quimiorresistente e interrelación con algunos miRNAs para la regulación de la TEM. La

Tabla 1. Comparación entre las características representativas de las CSC y el fenómeno de TEM

Característica	Cáncer <i>Stem Cells</i> (CSC)	Transición Epitelio-Mesenquimal (TEM)
Definición	Subpoblación de células dentro de un tumor que poseen características de células madre; conocidas como células iniciadoras de tumores	Proceso biológico en el cual células epiteliales adquieren un fenotipo y comportamiento de células mesenquimales
Propiedades	Auto-renovación, capacidad de diferenciación, resistencia a tratamientos, población heterogénea, fenotipo inestable, metástasis	Pérdida de la polaridad celular e interacción con la membrana basal, cambios en la expresión génica, adquisición de motilidad, invasión, metástasis
Papel en el Tumor	Iniciación, progresión y resistencia a tratamientos del tumor	Contribuye a la invasión local, migración y formación de metástasis
Marcadores	Ejemplos: CD44, CD133, CD123, CD33, ALDH1, EpCAM, <i>Sox2</i> , <i>Oct-3/4</i> , <i>Nanog</i> , <i>Nestin</i> , <i>Notch</i> , etc.	Ejemplos: <i>Zeb1</i> , <i>Zeb2</i> , <i>Snail1</i> , <i>Snail2</i> (<i>Slug</i>), <i>Twist</i> , N-cadherina, vimentina, fibronectina, etc.
Contexto biológico	Las CSC pueden experimentar TEM para adquirir características mesenquimales y contribuir a la invasión y metástasis	La TEM es un proceso biológico que puede ocurrir durante el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la progresión tumoral

mejor caracterización de este factor de transcripción podría tener implicancia pronóstica para el CT²².

Un reciente metanálisis buscó determinar la significancia clinicopatológica de niveles de E-Cadherina detectados mediante inmunohistoquímica (IHQ) en CT. La revisión de 46 estudios, con más de 2.200 pacientes mostró asociación significativa entre la expresión negativa de E-cadherina y el riesgo de CPT (OR = 14,31) además de cáncer folicular de tiroides. El mismo resultado se describió en asociación con metástasis linfonodal (OR = 3,21), diferenciación tumoral (OR = 0,25) y estadio TNM (OR = 4,85) de CT²³.

Por otro lado, las CSC o células iniciadoras de tumores, corresponden a células cancerígenas que comparten características con células madres o troncales. En particular, destaca su habilidad de diferenciación a otras líneas celulares y de auto renovación celular, ya sea simétrica (genera dos *stem cells*) o asimétrica (genera una *stem cell* y una célula diferenciada). Debido a su rápida diferenciación celular, son causa de formación tumoral, invasión, metástasis e incluso resistencia a la quimioterapia. Existen múltiples métodos de detección; destacamos la caracterización de CSC mediante el uso de biomarcadores celulares, los cuales corresponden, generalmente, a antígenos de membrana y factores de transcripción. Estos marcadores pueden diferenciarse según su presencia en tumores sólidos y cánceres hematológicos. En el primer grupo destacan, principalmente, a nivel superficial: CD44, CD133 y EpCAM; y a nivel intracelular: Sox2, Oct-3/4 y Nanog^{24,25} (Tabla 1).

Respecto a la presencia de células tumorales CD44+, se evidenció que su presencia se asocia con acortamiento de la supervivencia libre de progresión (OR = 2,96) en CPT²⁶. Por otro lado, Kiziridou et al.²⁷, describe que la inmunotinción de CD44 es, especialmente, aparente en CPT en contraste con otras histología y tejido normal, constituyendo un posible factor pronóstico de comportamiento maligno. También se ha visto que la detección de células tumorales CD44+ y/o CD24- tienen implicancias pronósticas en CPT. Específicamente, se identificó una asociación negativa significativa entre supervivencia libre de recurrencia y dos variables: la combinación CD44+/CD24- y CD24- de forma aislada. Por otro lado, CD44+/CD24- también se asoció, fuertemente, con extensión extra-tiroidea macroscópica²⁸.

Ke et al.²⁹, describe un equilibrio dinámico entre células CD133+ y CD133- durante la progresión del CT. CD133+ corresponde a una población celular más indiferenciada y radio-resistente, contribuyendo consecuentemente a la recurrencia en CT. Por lo tanto, los autores sugieren que la proporción de

CD133+ podría determinar el grado de malignidad, y por ende constituir un importante factor pronóstico y potencial target terapéutico que debe ser estudiado. Un estudio reciente buscó caracterizar la expresión de SOX2 mediante IHQ en diversos tipos histológicos de CT. Se evidenció inmunotinción, exclusivamente, en carcinomas pobremente diferenciados y anaplásicos; no se evidenció SOX2 en las restantes histologías (papilar, folicular, medular y células de Hurthle)³⁰.

Como destacamos, la mayoría de los estudios apuntan a la descripción molecular y genética en tejidos de CT, con escasos reportes que correlacionen, clínicamente, estos hallazgos, (particularmente en subgrupos con características particulares de agresividad) y que los propongan como marcadores de tumorigenicidad y pronóstico.

Conclusiones

La descripción de nuevos marcadores aplicados al diagnóstico y manejo de los pacientes con cáncer de tiroides, particularmente el subgrupo descrito, implica facilitar la toma de decisiones en cuanto a terapia quirúrgica y radioyodoterapia. Su aplicación incluso podría traducir una sugerencia de cambios en las guías clínicas de manejo de esta enfermedad. Además, con nuevos marcadores se amplía la posibilidad de disminuir los costos asociados a estos estudios. En la actualidad, los pacientes deben costear en forma privada los marcadores moleculares y genéticos descritos previamente, pero se ha propuesto incluirlos en los protocolos GES y Guías de Manejo de Cáncer de Tiroides MINSAL y de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Tener una mejor clasificación de los riesgos de recurrencia y agresividad permitirá al Sistema de Salud Estatal acotar los costos y decidir mejor el tratamiento para cada paciente, evitando recurrencias y mayores gastos en salud.

En conclusión, es de vital importancia que se establezcan proyectos colaborativos básico-clínicos para identificar nuevos marcadores que permitan hacer más eficiente el diagnóstico, decidir conductas terapéuticas según riesgo de recidiva o poblaciones de riesgo y contar con métodos de detección precoz para el seguimiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Los tres autores participaron en la concepción y diseño del estudio, análisis de datos, en el borrador y aprobación final.

Bibliografía

- Kitahara C, Pfeiffer R, Sosa J, Shields M. OR27-4 the impact of overweight and obesity on US trends in papillary thyroid cancer incidence. *J Endocr Soc.* [Internet]. 2019;3(Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/js.2019-or27-4>.
- Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(11):646-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>.
- Mao Y, Xing M. Recent incidences and differential trends of thyroid cancer in the USA. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2016;23(4):313-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0445>.
- Uppal N, Cunningham Nee Lubitz C, James B. The cost and financial burden of thyroid cancer on patients in the US: A review and directions for future research: A review and directions for future research. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2022.0660>.
- Dabravolski SA, Nikiforov NG, Zhuravlev AD, Orekhov NA, Mikhaleva LM, Orekhov AN. The role of altered mitochondrial metabolism in thyroid cancer development and mitochondria-targeted thyroid cancer treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;23(1):460. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23010460>.
- Sapunar ZJ, Muñoz N S, Roa S JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014;142(9):1099-105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872014000900002>.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016;26(1):1-133. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- Fuenzalida L, González T, Portilla M, Gac P, Rodríguez F, Cabané P, et al. Variación de dosis de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides post implementación de guías ATA 2015. *Rev Chil Endo Diab* [Internet]. 2020;13(4): 159-65. Disponible en: http://revistasoched.cl/4_2020/4.pdf
- Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(21):2370-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.8391>.
- Abiuso V, Gac P, Cabané P. Cáncer diferenciado de tiroides: ¿han aumentado las disecciones de cuello en los últimos 10 años?" Seccional de Cirugía de Cabeza y Cuello LXXXVIII Congreso Chileno e Internacional de Cirugía. Sociedad Chilena de Cirugía Cabeza-Cuello y Plástica Máxilo Facial de Chile. Pucón, 21 de Noviembre 2015.
- Franklin N. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:587-95.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2017;6(5):225-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000478927>.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. 2017;6(6):217-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>.
- González HE, Martínez JR, Vargas-Salas S, Solar A, Veliz L, Cruz F, et al. A 10-gene classifier for indeterminate thyroid nodules: Development and multicenter accuracy study. *Thyroid* [Internet]. 2017;27(8):1058-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0067>.
- Fallahi P, Giannini R, Miccoli P, Antonelli A, Basolo F. Molecular diagnostics of fine needle aspiration for the presurgical screening of thyroid nodules. *Curr Genomics* [Internet]. 2014;15(3):171-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/138920291599914040410034711>
- Angell TE, Kim MI, Alexander EK. Molecular markers and thyroid nodule evaluation. En: *Thyroid Nodules*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 111-28.
- Shapiro S, Pharaon M, Kellermeyer B. Cost-effectiveness of gene expression classifier testing of indeterminate thyroid nodules utilizing a real cohort comparator. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017;157(4):596-601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599817725709>.
- Parvathareddy SK, Siraj AK, Qadri Z, Ahmed SO, DeVera F, Al-Sobhi S, et al. Lymph node ratio is superior to AJCC N stage for predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect.* [Internet]. 2022;11(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/ec-21-0518>.
- Yang J, Antin P, Berx G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* [Internet]. 2020;21(6):341-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>.

20. Baldini E, Tuccilli C, Pironi D, Catania A, Tartaglia F, Di Matteo FM, et al. Expression and clinical utility of transcription factors involved in epithelial-mesenchymal transition during thyroid cancer progression. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(18):4076. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10184076>.
21. Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: A historical overview. *Transl Oncol* [Internet]. 2020;13(6):100773. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>.
22. Wiczorek-Szukala K, Lewinski A. The role of Snail-1 in thyroid cancer-what we know so far. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(11):2324. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112324>.
23. Zhou C, Yang C, Chong D. E-cadherin expression is associated with susceptibility and clinicopathological characteristics of thyroid cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(30):e16187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000016187>.
24. Atashzar MR, Baharlou R, Karami J, Abdollahi H, Rezaei R, Pourramezan F, et al. Cancer stem cells: A review from origin to therapeutic implications. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):790-803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.29044>.
25. Walcher L, Kistenmacher A-K, Suo H, Kitte R, Dłuczek S, Strauß A, et al. Cancer stem cells-origins and biomarkers: Perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:1280. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01280>.
26. Kim HM, Koo JS. Immunohistochemical analysis of cancer stem cell marker expression in papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol. (Lausanne)* [Internet]. 2019;10:523. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00523>.
27. Kiziridou A, Pantidou A, Destouni C, Toliou T. Immunohistochemical expression of CD44 in thyroid gland lesions. *Arch Oncol* [Internet]. 2003;11(1):5-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2298/aoo0301005k>.
28. Ryu Y-J, Choe J-Y, Lee K, Ahn S-H. Clinical prognostic significance of cancer stem cell markers in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett*. 2020;19(1):343-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.11087>.
29. Ke C-C, Liu R-S, Yang A-H, Liu C-S, Chi C-W, Tseng L-M, et al. CD133-expressing thyroid cancer cells are undifferentiated, radioresistant and survive radioiodide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;40(1):61-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-012-2242-5>.
30. Goma W, Marouf A, Alamoudi A, Al-Maghrabi J. SOX2 is a potential novel marker of undifferentiated thyroid carcinomas. *Cureus* [Internet]. 2020;12(12):e12102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12102>.