

TRABAJO ORIGINAL

PREMIO AL MEJOR TRABAJO CLÍNICO, XVIII CONGRESO SAEM

Carcinoma diferenciado de tiroides: reclasificación del riesgo de recurrencia según la respuesta al tratamiento inicial

Differentiated Thyroid Cancer: Reclassification of the Risk of Recurrence Based on the Response to Initial Treatment

Martínez MP, Lozano Bullrich MP, Rey M, Ridruejo MC, Bomarito MJ, Claus Hermberg H, Pozzo MJ

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán

RESUMEN

Introducción: la clasificación de la American Thyroid Association (ATA) para carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) aporta una visión estática del paciente al inicio y no está diseñada para ser modificada. El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MS-KCC) diseñó una reclasificación a 2 años del tratamiento inicial (TI), permitiendo tener una óptica más dinámica. **Objetivo:** comunicar nuestra experiencia con la reclasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT según el sistema del MS-KCC.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo descriptivo de los resultados de la reclasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT a 2 años del TI. Los clasificamos al inicio según la ATA y los reclasificamos a 2 años del TI según el MS-KCC.

Resultados: clasificamos 31 pacientes según ATA: riesgo bajo 17 (54,8 %), riesgo intermedio 13 (42 %) y riesgo alto 1 (3,2 %) y reclasificación según MS-KCC: respuesta excelente 25 (80,6 %), respuesta aceptable 6 (19,4 %) y respuesta incompleta 0 (0 %). De los riesgo bajo, 14 (82,4 %) tuvieron una respuesta excelente y 3 (17,6 %) respuesta aceptable; los de riesgo intermedio, 11 (84,6 %) respuesta excelente y 2 (15,4 %) respuesta aceptable y los de riesgo alto, 1 (100 %) respuesta aceptable. Estado clínico a 2 años del TI: libre de enfermedad (LE) 25 (80,6 %) y persistencia bioquímica (PB) 6 (19,4 %). Al final del seguimiento a largo plazo, los pacientes con respuesta excelente, 24 (96 %) permanecieron LE y 1 (4 %) sin datos por falta de seguimiento.

Conclusiones: 1) la reclasificación fue de gran utilidad principalmente en el grupo de riesgo intermedio, 2) la reclasificación nos permitirá optimizar el seguimiento de los pacientes y 3) hubo buena correlación entre el estado clínico a 2 años del TI y al final del seguimiento a largo plazo. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:8-14, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: carcinoma tiroideo, reclasificación, riesgo, recurrencia

ABSTRACT

Introduction: differentiated thyroid cancer (DTC) is the most frequent endocrine tumor generally showing a favourable outcome. The American Thyroid Association (ATA) classification system is not only useful to assess the risk of recurrence but also guides tumor follow-up. However, this system shows a static image of the patient at the beginning of treatment based on clinical and pathological features, and it has not been designed to be modified along the clinical course of disease. Therefore, the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MS-KCC) has designed a reclassification system after 2 years of the initial treatment (IT) thus providing a dynamic perspective of each patient.

Objective: to report our experience with the MS-KCC risk of recurrence reclassification system on DTC patients.

Materials and methods: retrospective observational descriptive study of the results of the reclassification system of the DCT patients after two years of IT with surgery and radioiodine ablation, between October 2004 and April

Recibido: 07-07-2013 Aceptado: 08-09-2013

Correspondencia: María Paz Martínez. mpazmartinez@yahoo.com - Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, CABA (C1118AAT), Argentina 4827-7000, interno 2122 y 2320

2011. Data was obtained by reviewing the charts of patients. All surgeries, laboratory determinations and nuclear medicine procedures took place at our Hospital. Patients were classified according to initial risk of recurrence based on the ATA system and they were reclassified following the system proposed by the MS-KCC 2 years after IT. Patients with antithyroglobulin antibodies > 12 IU/ml were excluded due to interference with thyroglobulin determination.

Results: we reviewed data of 31 patients diagnosed with DTC. They were classified according to the ATA system as: low risk 17 (54.8 %), intermediate risk 13 (42 %) and high risk 1 (3.2 %) and they were reclassified following the MS-KCC system as having: excellent response 25 (80.6 %), acceptable response 6 (19.4 %) and incomplete response 0 (0 %). An excellent response was observed in 14 (82.4 %) and an acceptable response was observed in 3 (17.6 %) of the low-risk classified patients; an excellent response was observed in 11 (84.6 %) and an acceptable response was observed in 2 (15.4 %) of the intermediate-risk classified patients and in the high-risk group 1 patient (100 %) presented an acceptable response. Clinical status of patients after 2 years of IT: 25 (80.6 %) with no evidence of disease (NED), 6 (19.4 %) with biochemical persistence (BP) and 0 (0 %) with structural persistence (EP), recurrence (R) or death (D). After a mean long-term follow-up period of 51.3 months, the clinical status was: 25 (80.6 %) with NED, 4 (12.9 %) with BP and (0 %) with EP, R or D; for the remaining 2 (6.5 %) no long-term follow-up data was available (ND). At the end of the long-term follow-up period, 24 (96 %) patients with excellent response after 2 years of IT remained NED, whereas 1 (4 %) was reported as ND and 1 (16.7 %) patient with acceptable response after 2 years of IT remained NED (initially this was a low-risk patient), 4 (66.6 %) remained BP, 1 (16.7 %) was reported as ND and no EP, R or D was observed.

Conclusions: 1) reclassification of patients was particularly useful in the intermediate risk group because 84.6 % of these patients had an excellent response after two years of IT, 2) reclassification of patients based on the response to IT, allows us to optimize their follow-up and 3) although the mean long-term follow-up period was 51.3 months, there was a good correlation between clinical status after two years of IT and after the long-term follow-up period, mainly in the excellent response group. *Rev Argent Endocrinol Metab* 51:8-14, 2014

No financial conflicts of interest exist.

Key words: thyroid carcinoma, reclassification, risk, recurrence

INTRODUCCIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es el tumor endocrino más frecuente y en la gran mayoría de los casos presenta una evolución favorable. A lo largo de los años se han utilizado diferentes sistemas de estadificación para facilitar las decisiones terapéuticas y de seguimiento de los pacientes con CDT, permitiendo seleccionar el tratamiento menos agresivo y el seguimiento menos intensivo que posibiliten arribar a un resultado favorable. No solo proveen información sobre el pronóstico, sino que también facilitan el intercambio de datos entre los distintos centros médicos⁽¹⁻⁶⁾. Los mismos se basan en variables clínicas (edad, sexo) y patológicas (tamaño tumoral, características histológicas, extensión extratiroides, compromiso de ganglios linfáticos cervicales, metástasis a distancia)^(3,7). A diferencia de la mayoría de los tumores sólidos, en cáncer de tiroides el riesgo de recurrencia y el riesgo de mortalidad no siempre son concordantes⁽⁸⁾. Muchos autores han estudiado los factores que pueden facilitar la identificación de aquellos pacientes con riesgo alto de recurrencia y de mortalidad⁽⁹⁾. Estos sistemas de estadificación pueden distinguir aquellos pacientes con riesgo alto de aquellos con riesgo bajo de mortalidad, pero no pueden predecir en forma certera el riesgo de recurrencia de enfer-

medad⁽³⁾. Desafortunadamente, estos sistemas de clasificación no permiten la modificación del riesgo de recurrencia o mortalidad al incorporarse nuevos datos a lo largo del seguimiento de los pacientes⁽¹⁰⁾. El sistema de clasificación de la American Thyroid Association (ATA)⁽⁶⁾, no solo es de utilidad para evaluar el riesgo de recurrencia de enfermedad, sino también para guiar la forma y frecuencia con que se evaluará a los pacientes. Como contrapartida aporta una visión estática del paciente al inicio del tratamiento y no está diseñada para ser modificada con el tiempo en función del curso clínico de la enfermedad. Asimismo, como los sistemas de clasificación no incluyen la respuesta al tratamiento inicial (TI) como una variable a tener en cuenta, se obtienen predicciones demasiado pesimistas en los pacientes con riesgo alto de recurrencia y excelente respuesta al TI y predicciones demasiado optimistas en los pacientes con riesgo bajo de recurrencia y respuesta incompleta al TI. Por lo tanto, un sistema que incorpore la respuesta al TI será más predictivo que un sistema basado solamente en los factores de riesgo iniciales⁽³⁾. La modificación (aumento o disminución) del riesgo inicial a lo largo del tiempo basándose en nueva información obtenida durante el seguimiento, es la base del paradigma que busca individualizar las recomendaciones de seguimiento para cada paciente^(8,11). Es por esto,

que el grupo de trabajo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MS-KCC) diseñó un sistema de reclasificación de los pacientes con CDT a los 2 años del TI, permitiendo tener una óptica más dinámica de cada paciente⁽¹¹⁾. Este nuevo sistema de *evaluación de riesgo continua*, toma en cuenta el riesgo de que falle el TI, lo cual es determinante en el resultado final⁽³⁾. Si bien 2 años es un punto de tiempo temprano en el seguimiento de los pacientes con CDT, el MS-KCC propuso realizar la nueva estadificación de riesgo a 2 años del TI debido a varios motivos: 1) en la mayor parte de los pacientes con CDT la evaluación inicial de la respuesta al tratamiento es muy similar para los primeros 2 años, 2) es difícil evaluar con precisión la efectividad de la ablación con radioiodo antes de los 18 meses utilizando tiroglobulina (Tg) sérica, debido a que la Tg continuará disminuyendo por varios años luego del TI y 3) no sería prudente disminuir la evaluación inicial de riesgo, sin que hayan transcurrido al menos 2 años de seguimiento cercano, durante el cual no ha habido evidencia de enfermedad recurrente/persistente clínicamente significativa^(8,10). Es importante enfatizar que la reclasificación del riesgo a los 2 años del TI fue diseñada para guiar el seguimiento de los pacientes y no para predecir quienes estarían “curados”⁽⁸⁾.

OBJETIVO

Comunicar nuestra experiencia con el sistema de reclasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con CDT según el sistema del MS-KCC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo descriptivo de los resultados de la reclasificación del riesgo de recurrencia de los pacientes con diagnóstico de CDT a 2 años del TI con cirugía y ablación con radioiodo, entre octubre de 2004 y abril de 2011. Los datos fueron recopilados por revisión de historias clínicas. Todas las cirugías, determinaciones de laboratorio y prácticas de medicina nuclear fueron realizadas en nuestro hospital. Los pacientes fueron clasificados según el riesgo de recurrencia inicial de la ATA (Tabla I) y se los reclasificó, según el sistema propuesto por el grupo de trabajo del MS-KCC a los 2 años del TI (Tabla II). Fueron excluidos los pacientes menores de 18 años, los que presentaban diagnóstico de carcinoma medular o anaplásico, aquellos que no habían recibido dosis ablativa con radioiodo y los que tenían anticuerpos antitiroglobulina > 12 UI/ml por interferir con la determinación de Tg.

TABLA I. clasificación según el riesgo de recurrencia inicial de la ATA

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Todos los siguientes están presentes:	Alguno de los siguientes está presente:	Alguno de los siguientes está presente:
- ausencia de metástasis locales o a distancia	- invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos	- invasión tumoral macroscópica
- resección de todo el tumor macroscópico	- metástasis en ganglios linfáticos cervicales o captación de I ¹³¹ fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento realizado	- resección tumoral incompleta con gran enfermedad residual
- ausencia de invasión de tejidos locorregionales	- tumor de histología agresiva (ejemplo: células altas, insular, columnar, de células de Hürthle, folicular) o invasión vascular	- metástasis a distancia
- ausencia de invasión vascular		
- ausencia de captación de I ¹³¹ fuera del lecho tiroideo en el rastreo postratamiento (si fue realizado)		

ATA: American Thyroid Association, I¹³¹: Iodo¹³¹

TABLA II. reclasificación según el sistema propuesto por el grupo de trabajo del MS-KCC a los 2 años del TI

Respuesta excelente	Respuesta aceptable	Respuesta incompleta
Todos los siguientes presentes: - tiroglobulina (Tg) suprimida y estimulada < 1 ng/ml - ecografía de cuello sin evidencia de enfermedad - TC/RM y/o imagen de medicina nuclear negativa (si fue realizado)	Alguno de los siguientes presentes: - Tg suprimida < 1 ng/ml y Tg estimulada ≥ 1 y < 10 ng/ml - ecografía de cuello con cambios inespecíficos o ganglios linfáticos menores a 1 cm y estables - TC/RM y/o imagen de medicina nuclear con cambios inespecíficos, aunque no completamente normal	Alguno de los siguientes presentes: - Tg suprimida ≥ 1 ng/ml o Tg estimulada ≥ 10 ng/ml - valores de Tg en aumento - enfermedad persistente o recientemente identificada en TC/RM y/o imagen de medicina nuclear

MS-KCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, TI: tratamiento inicial, Tg: tiroglobulina, TC: tomografía computada, RM: resonancia magnética

RESULTADOS

Se analizaron 31 historias clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de CDT. Inicialmente fueron clasificados según el sistema de la ATA (Gráfico 1) como riesgo bajo a 17 (54,8 %), riesgo intermedio a 13 (42 %) y riesgo alto a 1 (3,2 %). Posteriormente, se los reclasificó según el sistema del MS-KCC a los 2 años del TI (Gráfico 2) como respuesta excelente a 25 (80,6 %), respuesta aceptable a 6 (19,4 %) y respuesta incompleta a 0 (0 %).

A los 2 años del TI de los pacientes clasificados al inicio como riesgo bajo, 14 (82,4 %) tuvieron respuesta excelente y 3 (17,6 %) respuesta aceptable; los riesgo intermedio, 11 (84,6 %) tuvieron respuesta excelente y 2 (15,4 %) respuesta acep-

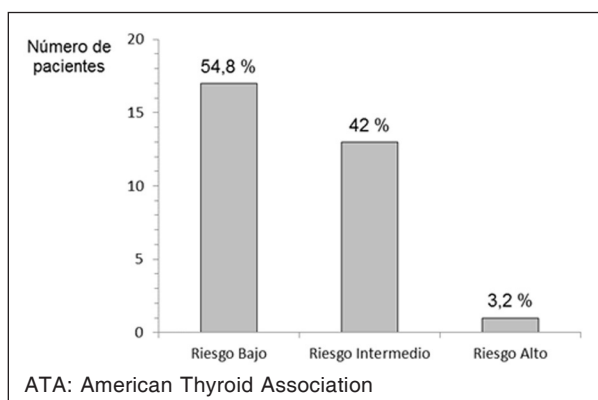


Gráfico 1. pacientes clasificados según el riesgo de recurrencia inicial de la ATA

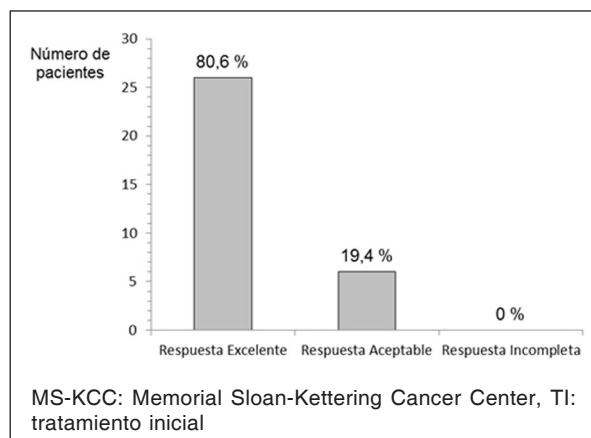


Gráfico 2. pacientes reclasificados según el MS-KCC a los 2 años del TI

table y los riesgo alto, 1 (100 %) tuvo respuesta aceptable (Gráfico 3).

Los 13 pacientes con riesgo intermedio según el sistema de la ATA fueron clasificados en este grupo debido a que presentaban:

- Metástasis en ganglios linfáticos cervicales 6 (46,2 %), todos con respuesta excelente
- Histología agresiva e invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos 4 (30,7 %), tres con respuesta excelente y uno con respuesta aceptable
- Invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos 1 (7,7 %), con respuesta excelente
- Histología agresiva, invasión microscópica de tejidos blandos peritiroideos y metástasis en

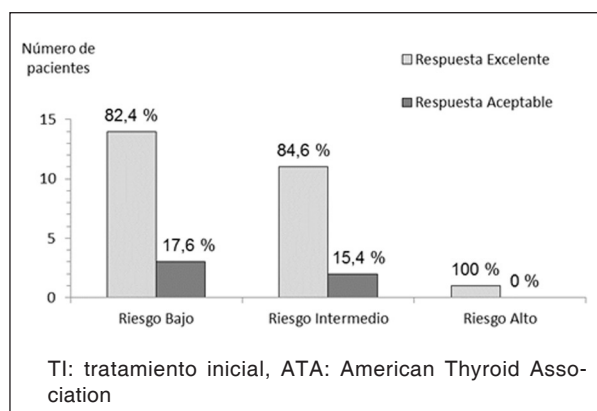


Gráfico 3. respuesta al TI según el riesgo inicial de la ATA

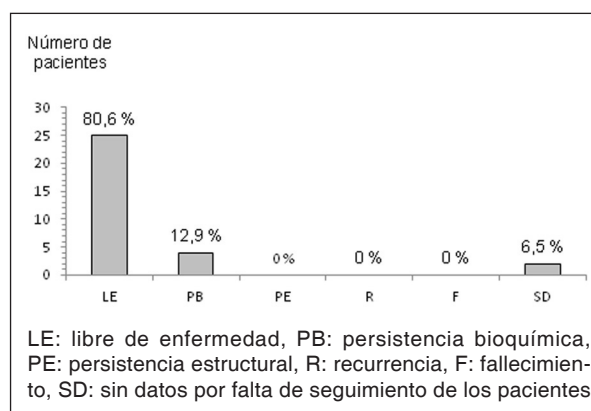


Gráfico 5. estado clínico de los pacientes al final del seguimiento

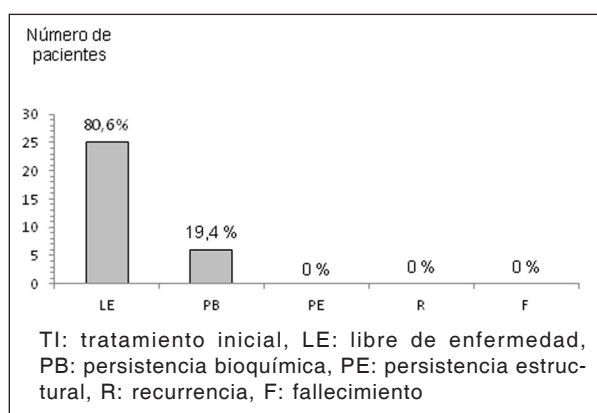


Gráfico 4. estado clínico de los pacientes a los 2 años del TI

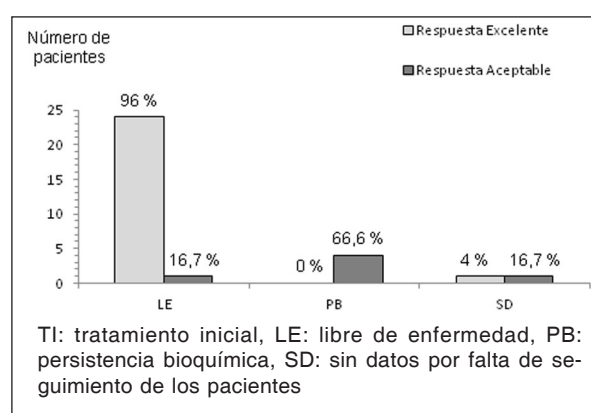


Gráfico 6. estado clínico al final del seguimiento según la respuesta al TI

ganglios linfáticos cervicales 1 (7,7 %), con respuesta excelente

- Captación de radioiodo fuera del lecho tiroideo en el rastreo corporal total postdosis ablativa 1 (7,7 %), con respuesta aceptable

El estado clínico de los pacientes a los 2 años del TI fue libres de enfermedad (LE) 25 (80,6 %), con persistencia bioquímica (PB) 6 (19,4 %) y no hubo persistencia estructural (PE), recurrencia (R) o fallecimiento (Gráfico 4).

La media de seguimiento fue 51,3 meses. El estado clínico de los pacientes al final de dicho seguimiento fue LE 25 (80,6 %), PB 4 (12,9 %), PE, R o F 0 (0 %) y sin datos por falta de seguimiento de los pacientes (SD) 2 (6,5 %) (Gráfico 5).

Al final del seguimiento a largo plazo, de los pacientes con respuesta excelente, 24 (96 %) permanecieron LE y 1 (4 %) SD y, de los pacientes con respuesta aceptable, 1 (16,7 %) se encuentra LE (que inicialmente era de riesgo bajo), 4 (66,6 %) permanecieron con PB y 1 (16,7 %) SD y, no hubo PE, R o F (Gráfico 6).

DISCUSIÓN

Universalmente está aceptado que la estadificación de los pacientes con CDT es esencial ya que nos permite identificar a aquellos pacientes con riesgo alto de recurrencia o mortalidad brindándoles un tratamiento y seguimiento más intensivo, de aquellos con riesgo bajo que no requerirán tratamientos adicionales o estudios costosos⁽¹⁰⁾. A lo largo de los años, diferentes autores publicaron numerosos sistemas de clasificación para el CDT^(1,2). En 2008, Tuttle⁽³⁾ introdujo el concepto de reclasificar a los pacientes según la respuesta a los 2 años del TI con el objetivo de modificar el riesgo de recurrencia de enfermedad y de esta forma flexibilizar o intensificar el futuro tratamiento y seguimiento de los pacientes. Otros autores, como Castagna y col.⁽¹²⁾ y Koch⁽¹³⁾, coinciden en que retrasar la estadificación del riesgo para el momento en que sea evidente la respuesta al TI, permite una mejor definición individual del riesgo de cada paciente.

Según nuestros datos, la reclasificación fue de gran utilidad principalmente en el grupo de riesgo intermedio, ya que en nuestro trabajo el 84,6 % tuvo una respuesta excelente al TI. En este grupo de pacientes se espera que el resultado a largo plazo sea mejor que el pronosticado con la clasificación inicial⁽³⁾. Cabe destacar que según nuestra experiencia, el 46,2 % de los pacientes clasificados como de riesgo intermedio fueron incluidos en este grupo solo por la presencia de metástasis en ganglios linfáticos cervicales sin considerar la cantidad, ni la ubicación de los mismos. Se requieren estudios adicionales para evaluar que no se esté sobrevalorando el riesgo en estos pacientes⁽¹⁰⁾. Tuttle y col.⁽¹¹⁾, describieron una disminución del riesgo de recurrencia de enfermedad que fue más notable en el grupo de riesgo intermedio con una respuesta excelente al TI (de 18 % a 2 %). Debido a esto, los pacientes con respuesta excelente a los 2 años del TI, que inicialmente fueron clasificados como de riesgo de recurrencia intermedio, podrían pasar al grupo de riesgo bajo. Asimismo, los pacientes clasificados como de riesgo alto de recurrencia con respuesta excelente, podrían pasar al grupo de riesgo intermedio⁽¹⁰⁾. Una limitación de la reclasificación propuesta por el MS-KCC es que solo puede aplicarse a pacientes tratados con tiroidectomía total y dosis ablativa con radioyodo.

El grupo de respuesta aceptable incluye pacientes que probablemente tengan mínima enfermedad residual, con niveles de Tg detectables, pero persistentemente bajos y ganglios linfáticos cervicales patológicos, de milímetros de diámetro. Generalmente serán observados, debido a que el riesgo de una nueva cirugía o de una dosis adicional de radioyodo probablemente sobrepase el potencial beneficio clínico. En muchos de estos casos la Tg descenderá luego de años del TI, y en ausencia de enfermedad estructural, podrán ser reclasificados al grupo de respuesta excelente. Por otro lado, los pacientes con respuesta aceptable que evolucionan con enfermedad estructural progresiva o Tg en ascenso, se podrían reclasificar al grupo de respuesta incompleta, modificándose así su seguimiento^(8,10). Se requieren estudios a largo plazo para determinar que pacientes con respuesta aceptable desarrollarán progresión de la enfermedad clínicamente evidente⁽³⁾.

La reclasificación de nuestros pacientes de acuerdo a la respuesta al TI, nos permitirá optimizar el seguimiento de los mismos, transitando hacia un nuevo paradigma de seguimiento a largo plazo de los pacientes con CDT. Por lo tanto, po-

dremos intensificar el tratamiento y seguimiento de aquellos pacientes con respuesta aceptable o incompleta y evitar tratamientos excesivos y seguimientos exhaustivos en aquellos pacientes con respuesta excelente, minimizando las complicaciones y efectos adversos⁽³⁾.

Si bien la media de seguimiento de nuestros pacientes fue de 51,3 meses, hubo una buena correlación entre el estado clínico a los 2 años del TI y al final del seguimiento a largo plazo, sobre todo en el grupo de respuesta excelente. Coincidentemente con Tuttle y col.⁽¹¹⁾, ninguno de nuestros pacientes con respuesta aceptable al TI presentó persistencia estructural o recurrencia durante el seguimiento.

Una limitación de nuestro trabajo fue el bajo número de pacientes con riesgo alto según la ATA, debido a que no somos un centro de referencia oncológico.

En un futuro, quizás se puedan incorporar a los sistemas de clasificación, además de la respuesta al TI, factores biológicos y/o marcadores moleculares con el fin de mejorar la predicción de sobrevida de los pacientes con CDT⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY.** Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg*, 245(3):366-378, 2007
2. **Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B.** A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Cancer*, 79(12):2414-2423, 1997
3. **Tuttle, RM.** Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract*, 14(6):764-774, 2008
4. **Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd.** Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*, 83(5):1012-1021, 1998
5. **American Joint Committee on Cancer.** Cancer staging manual (6th edition). Springer-Verlag, New York, USA, pág 77-87, 2002
6. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11):1167-1214, 2009
7. **Orlov S, Orlov D, Shaytza M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, Yip J, Hu C, Freeman J, Walfish PG.** Influence of age and primary tumor size on the

- risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head neck*, 31:782-788, 2009
8. **Tuttle RM, Leboeuf R.** Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37:419-435, 2008
 9. **Verburg FA, Mädert U, Kruitwagen CLJJ, Luster M, Reiners C.** A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*, 72:830-838, 2010
 10. **Tuttle RM, Leboeuf R, Shaha AR.** Medical management of thyroid cancer: a risk adapted approach. *J Surg Oncol*, 97:712-716, 2008
 11. **Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin J, Shaha A.** Estimating risk of recurrence of differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*, 20(12):1341-1349, 2010
 12. **Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F.** Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*, 165:441-446, 2011
 13. **Koch L.** Delayed risk stratification in differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*, 7(10):560, 2011