

Prevalencia de Metástasis torácicas en pacientes con cáncer de Tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2016 y 2019, en Bogotá, Colombia

Prevalence of Thoracic Metastases in Patients with Thyroid Cancer at the National Cancer Institute between 2016 and 2019 in Bogotá, Colombia

Estévez-Ramírez, Gloria M.^{1,2}; Mejía-Sandoval, Harvey J.³; Saavedra, Alfredo⁴; Callejas, Ana Milena⁴; Sánchez-Morales, Edgar A.⁴

Recibido: 25/11/2022

Aceptado: 16/08/2023

Correspondencia

Gloria Estévez-Ramírez.
E-mail: gestevezr@unal.edu.co

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más prevalente y el tercer tumor más frecuente en las mujeres colombianas. Tiene buen pronóstico en ausencia de metástasis. Los pulmones son el tejido más comprometido por metástasis en pacientes con cáncer de tiroides. El objetivo del trabajo fue describir la prevalencia de las metástasis torácicas en pacientes con cáncer de tiroides en un centro de referencia en cáncer de la ciudad de Bogotá entre 2016 y 2019.

Material y métodos: El estudio fue de corte transversal con muestreo no probabilístico de casos consecutivos en pacientes mayores de 18 años con cáncer de tiroides que asistieron a consulta externa de del Instituto Nacional de Cancerología entre 2016 y 2019.

Resultados: Se incluyeron 241 pacientes; 53 presentaron metástasis torácicas. Dentro de los pacientes con metástasis el promedio de edad fue de 59,6 años (DE \pm 12,7), 77,3% fueron mujeres, y el 90,5% presentó carcinoma papilar. La prevalencia de metástasis torácicas fue del 21,9%. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (32,08%). El síntoma más frecuente fue la disnea en un 15%. El 34% presentaron tiroglobulina mayor de 38 ng/mL y un 22% tenían anticuerpos antitiroglobulina detectables. Las variables asociadas a metástasis torácicas fueron la edad ($p = 0,002$), el peso ($p = 0,019$), adenopatías cervicales ($p = 0,007$), presencia de disnea ($p = 0,004$) y tiroglobulina mayor de 38 ng/mL ($p < 0,001$). La presencia de adenopatías cervicales se encontró en el 86% de los pacientes con metástasis, lo que sugiere que se trata de un marcador de riesgo de metástasis.

Conclusiones: El presente estudio permite establecer datos locales, cuyos resultados promueven futuros estudios prospectivos que identifiquen variables asociadas y factores pronósticos en pacientes con cáncer de tiroides.

Palabras clave: Neoplasias de la tiroides; Metástasis; Prevalencia

¹ Residente de Neumología Universidad de la Sabana

² Médico Internista Universidad Nacional de Colombia

³ Endocrinólogo Universidad Nacional de Colombia

⁴ Neumólogo Universidad Nacional de Colombia - Instituto Nacional de cancerología

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is the most prevalent endocrine neoplasm and the third most common tumor in Colombian women. It has a good prognosis in the absence of metastasis. The lungs are the most affected tissue by metastasis in patients with thyroid cancer. The objective of this work was to describe the prevalence of thoracic metastases in patients with thyroid cancer in a cancer reference hospital from Bogotá, between 2016 and 2019.

Materials and methods: The study was cross-sectional, with non-probabilistic sampling of consecutive cases in patients older than 18 with thyroid cancer who were attended at the National Cancer Institute between 2016 and 2019.

Results: 241 patients were included in the study; 53 had thoracic metastases. The mean age of patients with metastasis was 59.6 years (SD \pm 12.7); 77.3% were female and 90.5% showed papillary carcinoma. The prevalence of thoracic metastases was 21.9%. The most common comorbidity was arterial hypertension (32.08%). The most common symptom was dyspnea, with 15%. 34% of patients had thyroglobulin of more than 38 ng/ml and 22% had detectable anti-thyroglobulin antibodies.

Variables associated with thoracic metastases were age ($p = 0.002$), weight ($p = 0.019$), cervical adenopathies ($p = 0.007$), presence of dyspnea ($p = 0.004$), and thyroglobulin values greater than 38 ng/ml ($p < 0.001$). Cervical adenopathies were found in 86% of patients with metastasis, suggesting the fact that they are a risk marker for metastasis.

Conclusions: This study allows us to establish local data, whose results promote future prospective studies that identify associated variables and prognostic factors in patients with thyroid cancer.

Key words: Thyroid neoplasms; Metastasis; Prevalence

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides corresponde a la neoplasia endocrina más frecuente,¹ tiene una incidencia baja, y afecta en su mayoría a la población femenina.² En Colombia, es la tercera neoplasia más frecuente en mujeres.³ Usualmente tiene un curso clínico benigno, sobre todo cuando el tipo histológico corresponde al carcinoma diferenciado (carcinoma papilar y folicular); presenta tasas de supervivencia a 10 años que supera el 90%,³ sin embargo, la presencia de metástasis genera una disminución de la expectativa de vida y un peor curso clínico de la enfermedad.⁴

Cuando hay compromiso metastásico, los pulmones son los órganos que con más frecuencia se encuentran comprometidos. La prevalencia de metástasis pulmonar por carcinoma tiroideo es variable en las distintas cohortes y oscila entre el 2% y el 20%.⁵⁻⁷ Existen estudios asiáticos que caracterizan las metástasis pulmonares en los pacientes con carcinoma tiroideo, sin embargo, en la práctica clínica, se observa que no solo el compromiso puede ser pulmonar; también se presenta compromiso

mediastinal, pleural, de la vía aérea intratorácica y de la pared del tórax.^{8,9}

El propósito del presente estudio es determinar la prevalencia de metástasis torácicas (pulmonar, mediastinal, pleural, vía aérea intratorácica y pared del tórax) en pacientes con carcinoma tiroideo, y describir las características sociodemográficas, histopatológicas, clínicas y exposicionales de los pacientes afectados por metástasis torácicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo corte transversal de período, con recolección de datos retrospectivos, tomados del sistema de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología (INC). Se calculó un tamaño de muestra de 219 pacientes para un poder del 95% y error alfa del 5%. Habiendo estimado unas pérdidas potenciales del 10%, se definió un tamaño de muestra de 241 pacientes. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma de tiroides, de todos los subtipos histológicos, que acudieron al servicio de consulta externa entre el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2019, en Bogotá, Colombia. Fueron excluidos pacientes menores de 18 años, embarazadas y pérdida de información de los datos requeridos mayor del 30%.

Se tuvieron como variables independientes, las variables sociodemográficas, comorbilidades, exposiciones previas,

tratamiento, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina y la variable dependiente principal, que fue la presencia de metástasis torácicas. La recolección de datos se realizó en la plataforma redcap (Research Electronic Data Capture) del INC.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos), según la distribución de las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Posteriormente, se realizó un análisis de comparación de grupos en el que se utilizaron las pruebas estadísticas Chi-2 o la prueba exacta de Fisher, según la cantidad de datos disponibles en cada categoría, en las variables recolectadas, en su mayoría para variables cualitativas. Finalmente, se realizó una regresión logística bivariada para el análisis de asociación. La base de datos fue analizada con el Software Stata 15.0.

Con respecto a las consideraciones éticas, para la ejecución de este proyecto se tuvieron en cuenta lineamientos nacionales e internacionales para investigación clínica en humanos. Los investigadores tienen formación y certificación en buenas prácticas clínicas y se obtuvo aprobación para su realización por parte de los comités de ética médica de la Universidad Nacional de Colombia y el Instituto Nacional de Cancerología.

RESULTADOS

Entre enero de 2016 y diciembre de 2019, 241 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El desenlace primario, la prevalencia de metástasis torácicas fue del 21,9%. Al identificar la prevalencia de cada tipo de metástasis torácica, se encontró una prevalencia del 19% de metástasis pulmonares; un 0,41% de metástasis pleurales; el 0,83%, de metástasis mediastinales; un 0,83%, de metástasis

en la vía aérea; y un 0,83%, de metástasis en la pared torácica.

Del total de pacientes con metástasis torácicas, el 86,79% fueron metástasis pulmonares; el 3,77%, mediastinales; el 1,9%, pleurales; un 3,77% comprometieron pared del tórax y el 3,77% afectaron la vía aérea (Figura 1).

El 77,35% de los pacientes con metástasis torácicas pertenecían al sexo femenino. La media de edad de los pacientes con metástasis fue de 59,6 años (DE +14,3). El 71,7% de los pacientes eran mayores de 55 años. Con respecto al tipo histológico, el 90,57% tuvieron cáncer papilar; el 1,89%, folicular; el 1,89%, medular; el 1,89%, anaplásico y el 3,78% presentaron dos tipos histológicos (folicular y papilar o folicular y medular).

El 67,9% de los pacientes con metástasis presentaron estadios I y II (anexos 1 y 2) Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (32,08%) y enfermedad renal (7,5%). Un 5,6% presentaron enfermedad pulmonar asociada y un 9,43% y el 1,89% tuvieron antecedentes de exposición a tabaquismo activo y radiación, respectivamente. El 86% presentó compromiso de ganglios cervicales concomitante. Con respecto a los tratamientos recibidos, un 96,2% fueron tratados con tiroidectomía total, al 86,7% les realizaron vaciamiento ganglionar, un 77,3% recibieron tratamiento con yodoterapia inicial y un 24,53% requirieron dosis adicionales de yodo radioactivo como parte del manejo de las metástasis. El 11,32%

Metástasis torácicas

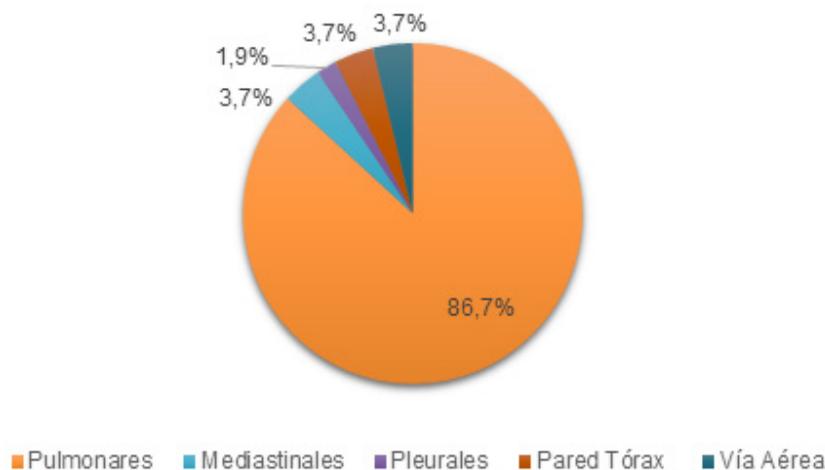


Figura 1. Distribución de frecuencia de metástasis torácicas.

de los pacientes fueron manejados con inhibidores de tirosín-quinasa.

En lo concerniente a los síntomas, el 15,09% presentaron disnea y un 9,43%, tos.

Al evaluar los laboratorios, se encontró en el 34% de los pacientes con metástasis una tiroglobulina superior a 38 ng/mL, distinto de los pacientes sin metástasis en los que se encontraron dichos valores de tiroglobulina (superior a 38 ng/mL) en un 2,7%. El 22% de los pacientes con metástasis torácicas tenían anticuerpos antitiroglobulina detectables.

Al comparar los pacientes con metástasis torácicas con los que no tenían metástasis torácicas, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en variables como edad ($p = 0,0022$), estadio clínico ($p \geq 0,001$), IMC ($p = 0,027$), enfermedad renal ($p = 0,022$), compromiso de ganglios cervicales ($p = 0,003$), tabaquismo activo ($p = 0,027$), presencia de disnea ($p \leq 0,001$) y tiroglobulina mayor de 38 ng/mL ($p \geq 0,001$).

La Tabla 1 resume las características de la muestra en general y las características del grupo con metástasis torácica y el grupo sin compromiso metastásico.

En el análisis bivariado, se observó una mayor prevalencia de metástasis torácica en pacientes mayores de 55 años, con peso inferior a 60 kg, tiroglobulina mayor de 38 ng/mL y la presencia de compromiso de ganglios cervicales y disnea. Los resultados se observan en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

El presente trabajo permite determinar datos locales en relación con la prevalencia de las metástasis torácicas por cáncer de tiroides y los factores asociados a su presencia. Esta información hace posible observar la frecuencia de esta neoplasia cuando presenta compromiso metastásico y determinar variables que podrían estar relacionadas con la presencia de metástasis, que sirvan de información valiosa para futuros estudios que contribuyan con la documentación de factores predictores de metástasis torácicas en la población local con cáncer de tiroides. Estos datos no han sido previamente descritos.

La prevalencia de metástasis torácicas del 21,9% difiere de los datos nacionales e internacionales. Los datos aportados por un estudio realizado en Manizales, Colombia, que reportó una prevalencia

de metástasis a distancia en general (torácicas y extratorácicas) del 1% en hombres y del 1,04% en mujeres.¹⁰ Con respecto a los datos internacionales, en el estudio de Chen y cols., se reportó una prevalencia del 10,19%.¹¹ Y, en el estudio de Song y cols., realizado en China se encontró prevalencia del 7,95% de metástasis pulmonares. Dichas diferencias porcentuales en la prevalencia pueden deberse a que la nuestra población proviene de un centro de referencia nacional en cáncer.

Los datos sociodemográficos en términos de la distribución por género concuerdan con el predominio del compromiso en las mujeres, reportado globalmente.^{2, 12} El 77,35% de los pacientes con metástasis fueron mujeres; similar a las cohortes asiáticas, de Sabra y cols.¹³ y Liete y cols.,¹⁴ que reportaron que el 53% y el 64,8% de los pacientes con metástasis eran mujeres, respectivamente. Sin embargo, con respecto a la edad; el promedio de edad no fue similar a otros estudios. En Brasil, un estudio realizado Liete y cols.¹⁴ que encontró que el 68,5% de los pacientes tenían más de 45 años, y en estudios asiáticos, como el de Sabrá y cols.¹³ y el de Chopra,¹⁵ los pacientes con metástasis tuvieron una media de edad de 52 y 45 años, respectivamente, lo que sugiere que probablemente las poblaciones latinoamericanas tienen la tendencia a presentar el compromiso metastásico en tórax y pulmones de forma más tardía, comparado con poblaciones asiáticas; hallazgo que puede estar explicado por características genéticas propias de nuestra población o por las barreras de acceso a los métodos diagnósticos del sistema.

La distribución del tipo histopatológico de los pacientes con metástasis torácicas fue similar a la reportada en la bibliografía mundial^{13, 6} con mayor prevalencia de cáncer papilar. Con respecto al estadio al momento del diagnóstico, en el presente estudio el 67,9% de los pacientes con metástasis presentaron estadios I y II al momento del diagnóstico, contrario a lo reportado en un estudio en Nueva York en donde el 53% de estos pacientes estaban ya en estadios avanzados (IV) al momento del diagnóstico, y tan solo el 38% tenían un estadio II o III.¹³

Un estudio realizado en población norteamericana,¹⁶ reportó mayor compromiso de metástasis pulmonar junto con presencia de ganglios cervicales en pacientes jóvenes, a diferencia del presente estudio en donde el 70% de los pacientes con metástasis torácicas y ganglios cervicales,

TABLA 1. Características de la población con cáncer de tiroides según la presencia de metástasis torácicas

Variable	Total (n = 241)	Metástasis torácicas (n = 53)	Sin metástasis torácicas (n =188)	p
Edad en años X (DE)	54,0 (14,3)	59,6 (12,7)	52,5 (14,3)	0,0022
Mujeres, n (%)	206 (85,4)	41 (77,3)	165 (87,7)	0,058
Diagnóstico histopatológico, n (%)				
Papilar	229 (95,0)	48 (90,57)	181 (96,28)	0,11
Folicular	6 (2,5)	1 (1,89)	5 (2,66)	0,12
Medular	3 (1,24)	1 (1,89)	2 (1,06)	0,211
Anaplásico	1 (0,41)	1 (1,89)	0 (0)	0,22
Folicular y papilar	1 (0,41)	1 (1,89)	0 (0)	0,22
Folicular y medular	1 (0,41)	1 (1,89)	0 (0)	0,22
Estadio clínico, n (%)				
I	158 (69,29)	15 (28,3)	143 (76,0)	<0,001
II	52 (21,58)	21 (39,62)	36 (19,15)	<0,001
III	6 (2,49)	2 (3,77)	5 (2,66)	<0,001
IVA	3 (1,24)	3 (5,66)	3 (1,6)	<0,001
IVB	10 (4,15)	9 (16,98)	1 (0,53)	<0,001
IVC	3 (1,24)	3 (5,66)	0 (0)	<0,001
Peso, M (RIQ)	67,5 (60 - 77)	63 (54-71)	68 (61-78)	0,0039
Talla, M (RIQ)	157 (152- 160)	155 (150-162)	157 (153-160)	0,2843
IMC, M (RIQ)	27,4 (24,1- 30)	26,6 (22,2-29,6)	27,63 (24,6-30,1)	0,027
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión arterial	62 (25,73)	17 (32,08)	45 (23,94)	0,231
Enfermedad pulmonar	8 (3,32)	3 (5,66)	5 (2,66)	0,379
Enfermedad renal	6 (2,49)	4 (7,55)	2 (1,06)	0,022
Falla cardíaca	3 (1,24)	3 (5,66)	0 (0)	0,01
Compromiso ganglios cervicales, n (%)	148 (68,84)	43 (86,0)	105 (63,64)	0,003
Exposiciones, n (%)				
Tabaquismo activo	9 (3,73)	5 (9,43)	5 (9,43)	0,027
Radiación previa	2 (0,83)	1 (1,89)	1 (0,53)	0,633
Tratamientos, n (%)				
Tiroidectomía parcial	34 (14,11)	9 (16,98)	25 (13,3)	0,496
Tiroidectomía total	235 (97,51)	51 (96,23)	184 (97,87)	0,615
Vaciamiento ganglionar	195 (80,91)	46 (86,79)	149 (79,26)	0,217
Yodo terapia	175 (72,61)	41 (77,36)	134 (71,28)	0,381
Yodo terapia por metástasis	17 (7,05)	13 (24,53)	4 (2,13)	<0,001
Inhibidores de tirosín-quinasa	6 (2,49)	6 (11,32)	0 (0)	<0,001
Síntomas, n (%)				
Tos	9 (3,73)	5 (9,43)	4 (2,13)	0,027
Disnea	11 (4,56)	8 (15,09)	3 (1,60)	<0,001
Espujo	3 (1,24)	2 (3,77)	1 (0,53)	0,2561
Paraclínicos, n (%)				
Tiroglobulina > 38 ng/mL	22 (9,61)	17 (34)	5 (2,79)	<0,001
Detección de anticuerpos antitiroglobulina	40 (17,7)	11 (22)	29 (16,48)	

TABLA 2. Variables asociadas con la presencia de metástasis torácicas

Variable	OR	IC	P
Edad mayor de 55 años	2,79	1,46-5,33	0,002
Peso <60 kg	2,17	1,130-4,17	0,019
Tiroglobulina mayor de 38 ng/mL	17,9	6,18-51,9	<0,001
Compromiso de ganglios cervicales	3,51	1,48-8,29	0,004
Disnea	10,9	2,79-42,9	0,001

eran personas mayores de 55 años, diferente a los resultados encontrados en el estudio; esto sugiere la hipótesis de que probablemente en población latinoamericana el comportamiento del carcinoma tiroideo genera mayor compromiso en personas de mayor edad.

Por otra parte, el síntoma más reportado en nuestra población con metástasis torácicas fue la disnea. No se encontraron en la bibliografía estudios que reporten los síntomas de los pacientes con metástasis; sin embargo, un estudio realizado por Jang y cols.¹⁷ en pacientes que recibieron yodoterapia por metástasis pulmonares reportó que la presencia de síntomas respiratorios se asoció a una disminución en la capacidad vital forzada después del tratamiento. Esto da relevancia a la probable necesidad de hacer estudios al respecto y realizar un protocolo de valoración de función pulmonar en pacientes que van a ser tratados con yodo radioactivo por metástasis torácicas y pulmonares.

En términos de seguimiento con estudios de laboratorio, la tiroglobulina y los anticuerpos anti-tiroglobulina son estudios de gran importancia. En un estudio chino (Song y cols.), reportaron que el 83,98% de los pacientes con metástasis pulmonares presentaron valores superiores a 100 ng/mL de tiroglobulina.⁶ Por otro lado, en nuestro estudio, el 34% de los pacientes presentó metástasis torácicas y solo el 2,7% de los pacientes sin metástasis presentaron tiroglobulina mayor de 38 ng/mL, valor que podría sugerirse como corte estimado de riesgo de metástasis en nuestra población.

En nuestra población, es un reto determinar si la alta prevalencia y el compromiso más frecuente en adultos mayores fue consecuencia de realizar el estudio en un centro de referencia en cáncer.

CONCLUSIÓN

En conclusión, considerando el buen pronóstico que tienen los pacientes con cáncer de tiroides no metastásico y que las metástasis pulmonares corresponden a las metástasis más frecuentes en los pacientes con progresión, se requiere seguir documentando los factores que podrían relacionarse o asociarse con la presencia de las metástasis torácicas y que, a futuro, podrían ser marcadores de intervenciones específicas y más tempranas en esta población. La principal fortaleza del estudio es que establece datos locales sobre la prevalencia de metástasis torácicas y los posibles factores

asociados a dichas metástasis, lo que podría ser de utilidad para futuros estudios prospectivos que identifiquen variables asociadas y factores pronósticos. Su desventaja, dado el carácter retrospectivo del diseño del estudio, es que puede incurrir en sesgos de clasificación y de información debidos a la pérdida de datos.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de interés por declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebastchi AH, Callender GG. Thyroid cancer. *Curr Probl Cancer*. 2014;38:48-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2014.04.001>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. v.1. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015. p. 148.
4. Hernández A, Hurtado S, Silva L, Ortega C. Capítulo 37: Cáncer de tiroides. En: Herrera-Gómez A, Ñamendys-Silva S, Meneses-García A editor. *Manual de Oncología*. 6e ed. México, D. F McGraw-hill Interamericana editores SA; 2017. p. 1-2.
5. Chala A, Franco H, Aguilar C, Cardona J. Estudio descriptivo de doce años de cáncer de tiroides, Manizales, Colombia. *Rev Colomb Cir*. 2010;25:276-89.
6. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:399-408. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0296>
7. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984;53:982-92. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840215\)53:4<982::AID-CNCR2820530427>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840215)53:4<982::AID-CNCR2820530427>3.0.CO;2-E)
8. Dargent M, Colon J. Mediastinal and pulmonary metastases from thyroid body cancers. *JFORL J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac*. 1972;21:583-4.
9. Dominiczak K, Fafrowicz B, Szymygin J. Thyroid cancer with metastases to the lungs. *Gruzlica*. 1968;36:1169.
10. Arias-Ortiz N, Guzmán-Gallego E. Características clínicas del cáncer de tiroides en Manizales, Colombia. 2008-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37:287-91. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4892>
11. Chen P, Feng HJ, Ouyang W, Wu JQ, Wang J, Sun YG, et al. Risk Factors for Nonremission and Progression-Free Survival after I-131 Therapy in Patients with Lung Metastasis from Differentiated Thyroid Cancer: A Single-Institute, Retrospective Analysis in Southern China. *Endocr Pract*. 2016;22:1048-56. <https://doi.org/10.4158/EP151139.OR>
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel

- SJ, Nikiforov YE, et al. Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
13. Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:518-24. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0395>
 14. Leite AK, Kulcsar MA, De Godoi Cavaleiro B, et al. Death related to pulmonary metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2017;23:72-8. <https://doi.org/10.4158/EP161431.OR>
 15. Chopra S, Garg A, Ballal S, Bal CS. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma: Prognostic factors related to remission and disease-free survival. *Clin Endocrinol*. 2015;82:445-52. <https://doi.org/10.1111/cen.12558>
 16. Showalter TN, Siegel BA, Moley JF, Baranski TJ, Grigsby PW. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;28:655-9. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0501>
 17. Jang EK, Kim WG, Kim HC, et al. Changes in the pulmonary function test after radioactive iodine treatment in patients with pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *PLoS One*. 2015;10:1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125114>