

Trabajo Original



¿Es posible el diagnóstico de la neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de tipo de carcinoma papilar de tiroides (NIFTP) en nuestro medio?

SABAN M¹, ORLANDI AM², DEUTSCH SI³, PITOIA F⁴, LOWENSTEIN A⁵, CALABRESE MC⁶, CAVALLO A⁷, IOTTI A¹, MONTEROS ALVI M⁸, TOLABA N⁸, NALLAR DERA M⁸, JAÉN A⁹, FIGURELLI S³, CARRIZO F¹⁰, COLOBRARO A⁵, GARCÍA TASCÓN G², SACCOLITI M⁶, PAES DE LIMA A⁴, LENCIONI M⁷, CALIFANO I¹⁰, CABEZÓN C⁹ Y MIEMBROS DEL DEPARTAMENTO DE TIROIDES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO: ABELLEIRA E, ALCARAZ G, BRENTA G, BIELSKI L, CASTRO JOZAMI L, CORINO M, FAURE E, FRASCAROLI G, GAUNA A, GUERRA J, GUTIERREZ S, ILERA V, IORCANSKY S, MARTINEZ MP, MOLDES S, NEGUERUELA M, ONETO A, PARISI C, REYES A, ROSEMBLIT C, RUSSO PICASSO M, SALA M, SARTORIO G, SCHNITMAN M, SKLATE R, SILVA CROOME MC, STORANI ME, VAZQUEZ A, ZUND S, ZUNINO A.

¹Hospital Británico - ²Hospital Dr. T. Alvarez - ³Hospital J.A. Fernández - ⁴Hospital de Clínicas "José de San Martín" -

⁵Hospital Dr. JM Ramos Mejía - ⁶Hospital Dr. C. Durand - ⁷Hospital Alta Complejidad de Formosa - ⁸Hospital Oñativía de Salta

⁹Hospital Italiano de Buenos Aires - ¹⁰Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 28 de Diciembre de 2019

Revisión: 15 de Febrero de 2019

Aceptado: 27 de Abril de 2020

Palabras clave:

Carcinoma papilar variante folicular
encapsulada de tiroides

NIFTP

neoplasia tiroidea

RESUMEN

Introducción: La variante folicular encapsulada no invasiva del carcinoma papilar de tiroides (CPT) se re-clasificó como neoplasia folicular de tiroides no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP). Estos tumores se consideran como neoplasias de muy bajo potencial maligno, con riesgo casi nulo de recurrencia y mortalidad.

Objetivos: i) valorar la prevalencia de NIFTP en pacientes con CPT, ii) evaluar la evolución de los mismos y, iii) determinar las alteraciones moleculares halladas en este tipo de neoplasia.

Materiales y Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo, observacional, longitudinal, que incluyó a pacientes con diagnóstico de CPT mayores de 18 años pertenecientes a 11 centros asistenciales de Argentina, diagnosticados entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2016. El diagnóstico de NIFTP se efectuó según los criterios referidos por Nikiforov en el año 2016 y fue confirmado por al menos dos patólogos. Se incluyeron 2677 muestras de pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides. De estos, 612 (22%) fueron carcinoma papilar variante folicular y 33 (1,23%) reunieron criterios diagnósticos de NIFTP.

Resultados: De las 2677 muestras analizadas, se diagnosticó NIFTP en 33 pacientes (1,23%), el total de pacientes evaluados habían sido tratados con tiroidectomía total y el 51% recibió ablación con radioyodo (mediana 100 mCi). Ningún paciente presentó metástasis ganglionares, a distancia, o necesidad de re-intervención quirúrgica. Luego de un seguimiento promedio de 30,5 meses, la respuesta final se consideró excelente en el 82% y 3% presentó una respuesta indeterminada. En 5 casos (15%) no hubo seguimiento para establecer respuesta. Se observaron mutaciones de RAS en 4 (17%) y de BRAF V600E en 3 (13%).

Conclusiones: La prevalencia de NIFTP en esta serie se encuentra dentro de las más bajas reportadas. La respuesta excelente al tratamiento en la mayoría de pacientes con seguimiento confirma el carácter indolente de estos tumores. Los hallazgos moleculares difieren de lo publicado, lo que podría deberse a particularidades geográficas y/o étnicas.

A B S T R A C T

Keywords:

Follicular variant of papillary thyroid cancer
NIFTP
thyroid neoplasm

Introduction: Non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer was reclassified as non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in 2016. These neoplasms have an extremely low potential of malignancy.

Objectives: i) to assess the prevalence of NIFTP in patients with papillary thyroid carcinoma, ii) to evaluate their outcomes and iii) to determine their molecular profile.

Materials and methods: Multicenter, descriptive, retrospective study. Patients from 11 referral centers with papillary thyroid cancer diagnosed from January 2006 to December 2016 were included. Diagnosis of NIFTP was based on criteria described by Nikiforov in 2016. At least two pathologists agreed on the diagnosis. Two thousand six hundred and seventy seven patients with papillary thyroid cancer were included; 612 (22%) of them were follicular variant papillary thyroid cancer, and 33 (1.23%) were classified as NIFTP.

Results: Thirty three patients (1.23%) fulfilled diagnostic criteria for NIFTP. All patients underwent total thyroidectomy, and 51% were treated with radioiodine (median dose 100 mCi). No metastatic lymph nodes, distant metastases or recurrences were found. After a mean follow up of 30.5 months, 82% of patients had an excellent response, 3% had an indeterminate response and data was missing in the remaining 15%. RAS mutations were detected in 4 patients (17%) and BRAF V600E in 3 (13%).

Discussion: The prevalence of NIFTP in our series is among the lowest reported. Excellent outcomes of patients underscore their low malignant potential. However, molecular findings differ from other series, which may be related to environmental or ethnic features of our population.

INTRODUCCION

La variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (CPVF) fue descrita en 1970 como un tumor constituido por folículos neoplásicos con células foliculares que muestran características nucleares típicas del carcinoma papilar (CPT)⁽¹⁻²⁾. Se reconocen tres subtipos de CPVF según su comportamiento biológico y morfológico: infiltrativo y encapsulado con o sin invasión capsular⁽³⁾. En las últimas décadas, la variante encapsulada mostró un incremento significativo en su incidencia, constituyendo un 10 a 20% de todos los cánceres tiroideos⁽⁴⁾. La variante encapsulada no invasiva del CPVF tiene un comportamiento indolente, lo que llevó a un reconocido grupo de expertos a reexaminar las características de esta entidad, con el objetivo de establecer y estandarizar los criterios diagnósticos e implementar la terminología apropiada que identificaría las propiedades biológicas y clínicas de esta lesión⁽¹⁾.

Luego de esta reunión de expertos, se re-clasificó a la variante encapsulada no invasiva del CPVF como neoplasia folicular de tiroides no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP). El motivo fue promover un manejo más conservador de este grupo de pacientes, evitar la carga psicológica de un diagnóstico de cáncer y reducir los costos asociados a su manejo⁽¹⁾. Publicaciones posteriores demostraron que el NIFTP se comporta como un tumor de muy bajo riesgo de recurrencia y casi nulo de mortalidad, con un curso clínico indolente⁽⁵⁾.

La definición de NIFTP está basada en parámetros histomorfológicos específicos, como la presencia de cápsula o una clara delimitación y un patrón de crecimiento folicular con características nucleares del CPT. Para corroborar este diagnóstico debe realizarse un exhaustivo estudio del tumor y su cápsula para descartar invasión, así como evaluar los criterios de exclusión claramente definidos^(6,7).

Los objetivos del presente trabajo fueron: i) valorar la prevalencia de NIFTP en pacientes con CPT, ii) evaluar la evolución de los mismos y, iii) determinar la frecuencia de alteraciones moleculares halladas en este tipo de neoplasia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico retrospectivo, observacional, longitudinal, que incluyó a pacientes mayores de 18 años, de 11 centros asistenciales de Argentina (Hospitales Álvarez, Británico, Clínicas, Durand, Fernández, Italiano de Buenos Aires, Posadas, Ramos Mejía, Oñativia de Salta, Alta Complejidad de Formosa e Instituto de Oncología Roffo), diagnosticados entre el 1 de enero de 2006 y 31 de diciembre de 2016. Se incluyeron 2677 muestras de pacientes con diagnóstico de CPT de las cuales 612 (22%) fueron de carcinoma papilar variante folicular, y 33 (1,23%) reunieron criterios diagnósticos de NIFTP.

Criterios de inclusión:

El diagnóstico de NIFTP se efectuó según los criterios referidos por Nikiforov y cols. del año 2016⁽¹⁾ y fue confirmado por al menos dos patólogos del grupo de trabajo. Los criterios mayores

fueron: encapsulación, patrón de crecimiento folicular y características nucleares del CPT.

Criterios de exclusión: papilas verdaderas >1%, presencia de: cuerpos de psammoma, borde infiltrativo, necrosis tumoral, alta actividad mitótica, invasión vascular y características celulares/morfológicas de otras variantes de CPT.

Se consideraron aspectos demográficos, tratamientos efectuados, estadificación (AJCC/UICC 8va edición)⁽⁸⁾ y riesgo de recurrencia⁽⁹⁾.

Para determinar la evolución se consideró el tipo de cirugía y la administración posterior de radioyodo. La respuesta al tratamiento inicial y el estado a tiempo final se consideró como excelente, indeterminada, bioquímica incompleta o estructural incompleta según criterios de la American Thyroid Association⁽¹⁰⁾ y de Momesso y cols. para pacientes no ablacionados⁽¹¹⁻¹²⁾.

En 23 pacientes de esta serie, se implementó un panel de 5 genes para la detección de alteraciones moleculares: mutaciones en los genes BRAF (exón 15), K/H/N-RAS (exones 2 y 3) y la fusión PAX8/PPAR-Gamma. Se optimizó la purificación ADN con el Kit High pure PCR template preparation (Roche) y ARN con protocolo modificado de TRIzol (Tripure Isolation Reagent), a partir de tacos de parafina. Las mutaciones puntuales se estudiaron por PCR en tiempo real (qPCR) seguida de "high resolution melting" (HRM). El análisis de HRM se realizó comparando las curvas con controles positivos y negativos. Las muestras que presentaban curvas alteradas o iguales a los positivos, se enviaron a secuenciar por técnica de Sanger (Macrogen, Seúl, Corea). Las fusiones génicas se estudiaron por transcripción reversa seguida de PCR punto final (RT-PCR) y visualizadas en gel de agarosa.

RESULTADOS

Del total de casos estudiados, 33 pacientes (1,23%) cumplieron los criterios diagnósticos de NIFTP.

En la tabla 1 se describen las características generales de la población estudiada. En 28 pacientes (85%) se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de tiroides previamente a la cirugía. Las citologías con categorías diagnóstica de Bethesda III y IV fueron encontradas en 3 y 6% de los casos, respectivamente. En 12 pacientes (36%), el informe citológico correspondió a categoría V y en 11 pacientes (33%) a la categoría VI.

Tabla 1:
Características de la población con diagnóstico de NIFTP

Edad al diagnóstico (años)	53,39 (48-60)
Sexo femenino	26 (78%)
Diámetro del tumor (mm)	14 (7-20)
Categoría Bethesda	
I	0 (0%)
II	2 (6,06%)
III	2 (6,06%)
IV	1 (3,03%)
V	12 (36,36%)
VI	11 (33,33%)
Hallazgo incidental	5 (15,15%)
TNM	
Estadio I	29 (87,87%)
Estadio II	4 (12,12%)
Riesgo de Recurrencia (CIA)	
Muy bajo riesgo	10 (30,30%)
Bajo riesgo	21 (63,64%)
Riesgo Intermedio	2 (6,06%)
Riesgo alto	0%
Mediana de seguimiento (meses)	30,50 (18,25-46,75)

En todos los casos se realizó tiroidectomía total. El 51% de los pacientes recibió ablación con radioyodo (mediana 100 mCi, rango 30-200 mCi). Ninguno de ellos presentó metástasis ganglionares o a distancia.

Todas las variables de tipo categórico se expresarán como porcentaje y las variables continuas como mediana y rango intercuratilo (RIQ).

Evolución de los pacientes: Luego de una mediana de seguimiento de 30,5 meses, 27 pacientes (82%) no mostraron evidencia de enfermedad y uno (3%) presentó respuesta indeterminada por positivización de anticuerpos antitiroglobulina. En 5 casos (15%) no hubo datos posteriores al diagnóstico.

Análisis molecular: El estudio genético de 23 pacientes de esta serie (69,6%), reveló 2/23 pacientes con mutación del exón 3 N-RAS Q61K y en 2/23, una mutación del exón 3 H-RAS Q61R. Las mutaciones en BRAF se observaron en 4 pacientes: 3 (13%) corresponden a BRAF V600E y uno a BRAF K601E (Tabla 2).

Tabla 2:
Alteraciones moleculares halladas en 23 pacientes con diagnóstico de NIFTP

	Pacientes con alteraciones/ Total analizado
Re-arreglos PAX8/PPARG	0/21
Mutación del exón 2 y 3 K-RAS	0/23
Mutación del exón 2 N-RAS	0/23
Mutación del exón 3 N-RAS Q61K (c.181C>A)	2/23
Mutación del exón 2 H-RAS	0/23
Mutación del exón 3 H-RAS Q61R (c.182A>G)	2/23
BRAF K601E	1/23
BRAF V600E	3/23

DISCUSIÓN

La variante encapsulada no invasiva de CPVF, denominada NIFTP en 2016⁽¹⁾ fue incorporada en la clasificación de WHO en 2017⁽¹³⁾, reconociéndola como una neoplasia de muy bajo potencial maligno. No obstante, Ferris y cols.⁽¹⁴⁾ recomiendan interpretar a la NIFTP como una lesión preneoplásica, y sugieren control de los pacientes en el seguimiento dado lo reciente del establecimiento de NIFTP como entidad.

La prevalencia de NIFTP del 1,23% entre los CPT (33/2677) hallada en nuestra serie se encuentra dentro de las más bajas reportadas: 0,18% (2/1411 CPT) descripta por Kim y cols. en Corea⁽¹⁵⁾, 0,5% (54/10176) en el hospital Kuma en Japón⁽¹⁶⁾ o de 2,1% en Canadá (102/4790)⁽¹⁷⁾. En un meta-análisis realizado en población asiática, que incluye 7 estudios, se describió una frecuencia de 1,6% de NIFTP, significativamente menor que las reportadas en series no-asiáticas, donde la frecuencia puede llegar a ser cercana al 15%⁽¹⁸⁾. Las diferentes prevalencias observadas podrían atribuirse a la variabilidad geográfica, además del riguroso estudio anatomopatológico al que fueron sometidas nuestras muestras.

Con respecto a la evaluación citológica de NIFTP, Strickland y cols.⁽¹⁹⁾ proponen ciertas características citológicas que orientarían al diagnóstico de NIFTP, tales como la hiper celularidad, la disposición en láminas, el patrón folicular y la microarquitectura folicular. No obstante, el diagnóstico de certeza de NIFTP no puede efectuarse por PAAF⁽²⁰⁾ dado que se requiere evaluar la integridad de la cápsula en su totalidad. Adicionalmente, NIFTP y CPT comparten rasgos nucleares que se superponen⁽¹³⁾. En nuestro estudio, sólo 9% de los pacientes tuvieron citologías correspondientes a las categorías III y IV de Bethesda, a diferencia de lo referido por Faquin y cols.⁽²¹⁾ en 173 casos en los que estas categorías comprendieron el 58% de los casos. Si bien los preparados histológicos en todos los casos fueron revisados por al menos dos patólogos, esto no ocurrió con las citologías, por lo que no es posible excluir una potencial modificación de la proporción de las categorías diagnósticas.

Todos nuestros pacientes fueron tratados con tiroidectomía total y más del 50% recibió ablación con radioyodo de acuerdo a las conductas vigentes en el momento en que los pacientes fueron evaluados. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en la NIFTP, ya que el diagnóstico definitivo requiere evaluación histológica completa del tumor. La lobectomía es, en la actualidad, el tratamiento quirúrgico de elección en ausencia de enfermedad nodular contralateral⁽¹⁰⁾. En cuanto al seguimiento, dado que NIFTP se estableció como entidad diagnóstica en forma reciente, Ferris y cols.⁽¹⁴⁾ sugieren precaución en el control de estos pacientes, y recomiendan efectuar determinación de tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina, así como ecografía de cuello, hasta que se obtenga más experiencia clínica.

Respecto a las mutaciones halladas en el estudio, el protooncogén RAS fue el hallazgo más frecuente y se detectaron en 4 casos (17%), coincidentemente con otras series en las que la prevalencia global de alteraciones de RAS oscila entre 10 y 67% de los casos de NIFTP^(1,22-23). Este patrón genético se asemeja al hallado en otras lesiones foliculares (adenoma y

carcinoma folicular y CPVF), y difiere de las alteraciones moleculares comunes en el CPT clásico, lo que avala su recategorización. Otras alteraciones moleculares iniciadoras que pueden hallarse en NIFTP incluyen rearrreglos PAX8/PPAR δ , fusiones THADA y ocasionalmente mutaciones BRAF K601E; en conjunto con las mutaciones de RAS se denominan mutaciones símil-RAS⁽²⁴⁾. En nuestra población, las mutaciones HRAS se encontraron con similar frecuencia que las NRAS, a diferencia de lo referido en la bibliografía donde las mutaciones más frecuentes afectan al oncogén NRAS^(23,25,26,27) mientras que las mutaciones de HRAS representan entre 25 y 50% de los casos^(1,27,28,29,30,31,32).

Nuestra serie de pacientes incluyó casos de NIFTP de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos en 2016⁽¹⁾. Los preparados fueron revisados y el diagnóstico de NIFTP confirmado por al menos dos anatomopatólogos de centros de referencia. Posteriormente, los criterios diagnósticos fueron modificados en 2018⁽⁶⁾. De acuerdo a esta revisión, la presencia de estructuras papilares descarta el diagnóstico de NIFTP. Asimismo, en caso de que se realicen estudios moleculares (que no son mandatorios), la presencia de mutaciones de alto grado, como TERT, BRAF V600E o rearrreglos de RET/PTC excluyen el diagnóstico de NIFTP. Las mutaciones de BRAF V600E no se hallaron en la mayoría de las series⁽¹⁾. La presencia de estas mutaciones, característicamente asociada a pronóstico desfavorable y formación de papilas⁽³³⁾, no es esperable en NIFTP. No obstante, en un estudio efectuado en Corea (donde la prevalencia de mutación BRAF V600E en CPT es de 80%), se detectó en el 28% de los pacientes con NIFTP⁽²⁷⁾. Si bien la experiencia es limitada en nuestro medio, la frecuencia parece ser similarmente elevada. La mutación de BRAF V600E se encontró en 70% de los casos en una serie de 13 CPT⁽³⁴⁾, y en nuestra serie de NIFTP se halló en 13% de los casos evaluados. Estos hallazgos pueden deberse a diferencias geográficas y étnicas, y deben ser evaluados en mayor número de casos. En el 13 % de nuestros pacientes a los que se les efectuó estudio molecular se detectaron mutaciones BRAF V600E, lo que obligaría a excluirlos según criterios posteriores. Esto se traduce en una prevalencia de NIFTP aún menor en la población evaluada, y asimismo plantea una dificultad en la práctica.

Dado que estas técnicas no se encuentran ampliamente disponibles en nuestro medio y no se efectúan en forma sistemática, el diagnóstico de certeza de NIFTP es controvertido. Es en la intersección de criterios descriptivos clásicos anatomopatológicos y las herramientas modernas de biología molecular donde estas entidades serán categorizables. Se requieren mayores estudios y seguimiento a fin de aclarar estos aspectos.

En conclusión, en nuestra población la prevalencia de NIFTP se encuentra dentro de las más bajas reportadas. La respuesta excelente al tratamiento en la mayoría de los pacientes confirma la indolencia de estos tumores, lo que seguramente irá asociado a tratamientos menos agresivos, evitando costos innecesarios y mejorando la calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico. Los hallazgos moleculares difieren de lo

publicado, lo que podría deberse a diferencias geográficas y étnicas.

En cuanto a las expectativas del impacto significativo que esta nueva entidad implicaría para los pacientes, médicos y sistemas de salud, proyectadas en el trabajo seminal de Nikiforov y cols.⁽¹⁾, consideramos que en nuestro medio serán más limitadas. Se plantea entonces la inquietud de que en caso de no disponer de estudios moleculares no sería confiable efectuar un diagnóstico de NIFTP, por lo que esta entidad puede confirmarse únicamente en el limitado grupo poblacional con acceso a esta tecnología, quedando la opción de un manejo más conservador, evitando la carga psicológica de un diagnóstico de cáncer y reduciendo los costos asociados a su manejo, acotada a un grupo muy reducido de la población.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores no presentan conflictos de interés relacionados con este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 8:1023-29.
2. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol.* 1977; 2:123-30.
3. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, Tuttle RM, Ghossein RA. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer.* 2006; 15:1255-64.
4. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, Materazzi G, Elisei R, Santoro M, Miccoli P, Basolo F. Association of BRAF V600E Mutation with Poor Clinicopathological Outcomes in 500 Consecutive Cases of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:4085-90.
5. Alves V, Kakudo K, LiVolsi V, Lloyd R, Nikiforov Y, Nosé V, Papotti M, Thompson L. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): Achieving Better Agreement By Refining Diagnostic Criteria. *Clinics (Sao Paulo).* 2018; 73:e576.
6. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, Wenig BM. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary like Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 2018; 8:1125-26.
7. Vanzati A, Mercalli F, Rosai J. The “sprinkling” sign in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clue to the

- recognition of this entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137:1707-09.
8. **Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastroiale F, Cappelli C, Portolani N.** The New TNM Staging System for Thyroid Cancer and the Risk of Disease Downstaging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 18:9:1-4.
 9. **Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, Vanelli A, Novelli JL, Mollerach A, Fadel A, San Martín A, Figari M, Cabezón C.** Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM* 2014; 51: 65-118.
 10. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L.** 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.* 2016; 26:1-133.
 11. **Momesso DP, Tuttle RM.** Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43:401-21.
 12. **Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM.** Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2692-2700.
 13. **Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J** (editors) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
 14. **Ferris R, Nikiforov Y, Terris D, Seethala R, Ridge J, Angelos P, Duh Q, Wong, R, Sabra, M, Fagin J, McIver B, Bernet V, Harrell, R, Busaidy N, Cibas E, Faquin W, Sadow P, Baloch Z, Shindo M, Orloff L, Davies L, Randolph G.** AHNS Series: Do you know your guidelines? AHNS Endocrine Section Consensus Statement: State-of-the-art thyroid surgical recommendations in the era of non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features. *Head Neck.* 2018; 40:1881-88.
 15. **Kim H, Kim BH, Kim YK, Kim JM, Young Oh S, Kim EH, Lee MJ, Kim JH, Jeon YK, Kim SS, Lee BJ, Kim YK, Kim IJ.** Prevalence of BRAFV600E Mutation in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma and Non-Invasive Follicular Tumor with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) in a BRAFV600E Prevalent Area. *J Korean Med Sci.* 2018; 33:1-10.
 16. **Hirokawa M, Higuchi M, Suzuki A, Hayashi T, Kuma S, Miyauchi A.** Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a single-institutional experience in Japan. *Endocr J.* 2017; 64:1149-55.
 17. **Parente DN, Bongers PJ, Verzijl R, Rotstein LE, Asa SL, Kluijfhout WP, Devon KM, Goldstein DP, Mete O, Pasternak JD.** Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): Trading Six for a Risky Half Dozen: Reply. *World J Surg.* 2018; 42:312-26.
 18. **Bychkov, Jung CK, Liu Z, Kakudo K.** Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features in Asian Practice: Perspectives for Surgical Pathology and Cytopathology. *Endocr Pathol.* 2018; 29:276-88.
 19. **Strickland K, Vivero M, Jo V, Lowe A, Hollowell M, Qian X, Wieczorek T, French C, Teot L, Sadow P, Alexander E, Cibas E, Barletta J, Krane J.** Preoperative cytologic diagnosis of noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features: a prospective study. *Thyroid* 2016; 26:1466-71.
 20. **Maletta F, Massa F, Torregrossa L, Duregon E, Casadei G, Basolo F, Tallini G, Volante M, Nikiforov YE, Papoti M.** Cytological features of “non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology. *Human Pathol* 2016; 54, 134-42.
 21. **Faquin W, Wong L, Afrogheh A, Ali S, Bishop J, Bongiovanni, Pusztaszeri M, VandenBussche C, Gourmaud J, Vaickus L, Baloch Z.** Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 124:181-87.
 22. **Lee HS, Lee JW, Park JH, Kim WS, Han HS, Lee SE.** Comprehensive analysis for diagnosis of preoperative non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *PLOS ONE* 14 2019; 7:e0218046.
 23. **Kim M, Jeon MJ, Oh HS, Park S, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Kim K, Kim WG, Song DE.** BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Thyroid.* 2018; 28:504-10.
 24. **Ferris R, Nikiforov Y, Randolph G.** Response to letter to the editor regarding follow-up for NIFTP. *Head Neck* 2019, 41:832.
 25. **George N, Agarwal A, Kumari N, Agarwal S, Krisnani N, Gupta SK.** Molecular Profiling of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer Reveals Low-Risk Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: A Paradigm Shift to Reduce Aggressive Treatment of Indolent Tumors. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22:339-46.
 26. **Brandler TC, Liu CZ, Cho M, Zhou F, Cangiarella J, Yee-Chang M, Shi Y, Simsir A, Sun W.** Does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) have a unique molecular profile? *Am J Clin Pathol.* 2018; 150:451-60.
 27. **Lee SE, Hwang TS, Choi YL, Kim WY, Han HS, Lim SD, Kim WS, Yoo YB, Kim SK.** Molecular profiling of papillary thyroid carcinoma in Korea with a high prevalence of BRAFV600E mutation. *Thyroid* 2017; 27:802-10.
 28. **Jiang XS, Harrison G, Datto MB.** Young investigator challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Cancer Cytopathol* 2016; 124:893-900.
 29. **Borrelli N, Denaro M, Ugolini C, Poma AM, Miccoli M, Vitti P, Miccoli P, Basolo F.** miRNA expression profiling of ‘noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features’ compared with adenomas and infiltrative follicular variants of papillary thyroid carcinomas. *Modern Pathol* 2017; 30:39-51.
 30. **Ohori NP, Wolfe J, Carty SE, Yip L, LeBeau SO, Berg AN,**

- Schoedel KE, Nikiforov YE, Seethala RR.** The influence of the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) resection diagnosis on the false-positive thyroid cytology rate relates to quality assurance thresholds and the application of NIFTP criteria. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125:692-700.
31. **Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK.** Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Modern Pathology* 2017; 30:810-25.
32. **Giannini R, Ugolini C, Poma AM, Urpi M, Niccoli C, Elisei R, Chiarugi M, Vitti P, Miccoli P, Basolo F.** Identification of two distinct molecular subtypes of non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features by digital RNA counting. *Thyroid* 2017; 27:1267-76.
33. **Virk RK, Theoharis CG, Prasad A, Chheng D, Prasad ML.** Morphology predicts BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study. *Virchows Arch.* 2014; 464:435-42.
34. **Hera V, Dourisboure R, Colobraro, Silva Croome MC, Olstein G, Gauna A,** Mutación V600E del oncogén Braf en nódulos tiroideos en Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2016; 76:223-29.
-

