

TESIS DOCTORAL

**INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN
TEMPORAL DEL
CARCINOMA
DIFERENCIADO DE
TIROIDES EN NAVARRA,
1985-2014**

JORGE ROJO ÁLVARO
UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

Ante todo quiero agradecer el apoyo recibido durante la realización de este trabajo a todas las personas que me han ayudado y animado, especialmente a mis padres, a mi hermano y a mis directores, los doctores don Juan Manuel Casas y doña Emma Anda, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiarme han sido fundamentales tanto para el desarrollo de esta tesis como también en mi formación como endocrinólogo, como internista y como persona. También quiero agradecer a la doctora Begoña Bermejo y a las compañeras del Instituto Navarro de Salud Pública, su colaboración con los datos poblacionales y su inestimable ayuda con los análisis estadísticos realizados.

Lo mejor de la vida no se planea, simplemente sucede.

ÍNDICE

• ABREVIATURAS.....	10-13
• TEMA.....	15-75
1. Introducción.....	15-16
2. Factores etiológicos.....	16-19
3. Clasificación anatómo-patológica.....	19
4. Carcinoma papilar de tiroides.....	20-34
• Fisiopatología molecular.....	21-31
• Forma de presentación.....	31
• Pronóstico.....	31-34
5. Carcinoma folicular de tiroides.....	35-41
• Fisiopatología molecular.....	37-38
• Forma de presentación.....	38-39
• Pronóstico.....	39-41
6. Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado.....	41
7. Carcinoma de tiroides indiferenciado.....	42-43
8. Carcinoma medular de tiroides.....	43-46
9. Otros tumores tiroideos.....	46-47
10. Diagnóstico.....	47-50
11. Estadificación del carcinoma diferenciado de tiroides.....	50-54
12. Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides.....	54-62
• Abordaje postquirúrgico.....	56
• Tratamiento con I ¹³¹	56-60
• Complicaciones del tratamiento con I ¹³¹	60-61
• Radioterapia externa.....	61
• Tratamiento con levotiroxina.....	61-62
13. Seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides.....	62-75
• Detección precoz de la enfermedad recurrente....	62-67
○ Exploraciones clínicas y ecográficas.....	62-63
○ Determinaciones de la tiroglobulina sérica.....	63-66
○ Gammagrafía corporal total con I ¹³¹	66-67
○ Otras pruebas.....	67

• Estrategia de seguimiento a largo plazo.....	67-75
○ Recidivas locorregionales.....	72
○ Metástasis a distancia.....	72-75
• ESTADO ACTUAL.....	77-84
• OBJETIVOS.....	86
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	88-89
• ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	91
• RESULTADOS.....	93-117
1. Análisis de datos poblacionales. Registro de cáncer de Navarra, 1986-2010.....	93-94
1.1. Incidencia de cáncer de tiroides en Navarra, 1986-2010.....	93
1.2. Incidencia de cáncer de tiroides por sexo, 1986-2010....	93-94
2. Análisis global de la serie del Registro hospitalario de cáncer de Navarra, 1985-2014.....	94-104
2.1. Edad.....	95-96
2.2. Sexo.....	96
2.3. Histología.....	96
2.4. Histología según situación de yodación.....	97-98
2.5. Variantes histológicas.....	98-99
2.6. Tamaño.....	99
2.7. Microcarcinomas T1a.....	100
2.8. Modo diagnóstico microcarcinomas T1a.....	100
2.9. Estadio TNM.....	101
2.10. Situación actual y mortalidad.....	102-104
3. Comparación por quinquenios.....	105-117
3.1. Edad.....	105-106
3.2. Sexo.....	107-108
3.3. Histología.....	108-109
3.4. Variantes histológicas.....	109-111
3.5. Tamaño.....	112-114
3.6. Microcarcinomas T1a.....	114-116
3.7. Estadio TNM.....	116-117
• DISCUSIÓN.....	119-130

- CONCLUSIONES..... 132
- ANEXOS..... 134-148
 - 1. BON Registro hospitalario cáncer de Navarra.....134-137
 - 2. Informe favorable del Comité ético de investigación clínica...138-141
 - 3. Artículo publicado.....142-148
- BIBLIOGRAFÍA.....150-179

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud
WHO: World Human Organization
ATA: American Thyroid Association
ETA: European Thyroid Association
LATS: Sociedad Latinoamericana de Tiroides
CT: cáncer de tiroides
CPT: carcinoma papilar de tiroides
CFT: carcinoma folicular de tiroides
CDT/CTDCF: carcinoma diferenciado de tiroides
MPT: microcarcinoma papilar de tiróides
CMT: carcinoma medular de tiroides
CCH: carcinoma de células de Hürthle
CTPD: carcinoma de tiroides pobremente diferenciado
EEUU: Estados Unidos
PAAF: Punción- Aspiración con Aguja Fina
ADN: ácido desoxirribonucleico
ARN: ácido ribonucleico
TPO: tiroperoxidasa
PDS: penndrina
Tg: tiroglobulina
Ac-antiTg: anticuerpos antitiroglobulina
NIS: cotransportador de sodio/iodo
TSH: hormona tiroestimulante
rhTSH: hormona tiroestimulante humana recombinante
T4l: levotiroxina
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
TGF- β : factor de crecimiento transformante β
GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor
NTRK1: neurotrophic tyrosine kinase receptor 1
NGF: nerve growth factor
MAPK: mitogen activated protein cinasas
PTEN: fosfatasa y tensina homólogo en el cromosoma 10

PI3K-AKT: fosfatidil-inositol 3 kinasa
APC: adenomatous polyposis coli
MG: metástasis ganglionares
MD: metástasis a distancia
RL: recidiva local
EE: extensión extratiroidea
RE: respuesta excelente
RBI: respuesta bioquímica incompleta
REI: respuesta estructural incompleta
RI: respuesta indeterminada
MCE: mortalidad por causa específica
SETTLE: tumor fusocelular con diferenciación tímica
CASTLE: carcinomas que muestran diferenciación tímica
Sistema AGES: Age, Grade, Extent, Size
MACIS: Metastasis, Age, Completeness, Invasion, Size
OSU: Universidad Estatal de Ohio
MSKK: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
NTCTCS: tratamiento del cáncer de tiroides Estudio Nacional Cooperativo
WHAFFT: Worrisome Histologic Alterations Following FineNeedle Aspiration of the Thyroid
PPAR: receptor activador proliferador del peroxisoma
RET: rearranged during transfection
AMES: Age, Metastasis, Extension, Size
AFIP: Armed Forces Institute of Pathology
MEN: Neoplasia endocrina múltiple
FMTc: carcinoma medular de tiroides familiar
SNC: sistema nervioso central
AJCC: American Joint Committee on Cancer
Estadaje TNM: Tumor, Nódulos, Metástasis
cTNM: estadaje clínico
pTNM: estadaje pieza quirúrgica
P/R: persistencia/recurrencia

I¹³¹: iodo radiactivo isótopo 131
I¹²³: iodo radiactivo isótopo 123
IRMA: ensayo inmunorradiométrico
TAC/TC: tomografía axial computerizada
SPECT-TAC: tomografía computerizada de emisión monofotónica
PET: tomografía por emisión de positrones
RM: resonancia magnética
¹⁸FDG: 18-fluorodesoxiglucosa
¹⁸F-DOPA: 18-fluorodopa
RAIU: radioactive iodine uptake
RT-PCR: reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa sensible
CEA: antígeno carcinoembrionario
RT: radioterapia
IMRT: radioterapia con técnica de intensidad modulada
IPE: inyección percutánea de etanol
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
IC: intervalo de confianza
RR: riesgo relativo
PCA: porcentaje de cambio anual
ANOVA: análisis de la varianza
BON: Boletín Oficial de Navarra
TIS: Tarjeta de identificación sanitaria
CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
ICH: International Conference on Harmonization
CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Product
PNT: Procedimientos normalizados de trabajo
BPC: Buena práctica clínica
DF: decreto foral
EC: ensayo clínico
DE: desviación estándar
PIB: Producto Interior Bruto
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results Program
IMC: Índice de Masa Corporal

UNSCEAR: Comité Científico de las Naciones Unidas para los Efectos de las Radiaciones Atómicas

TEMA

1. Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y representa el 1% de todos los cánceres. Engloba un grupo de tumores heterogéneos desde el punto de vista clínico, epidemiológico y en cuanto a pronóstico. El carcinoma tiroideo de estirpe folicular, también denominado carcinoma diferenciado de tiroides, incluye al carcinoma papilar y al carcinoma folicular, y constituye la inmensa mayoría de los casos (85-90%). El carcinoma indiferenciado representa alrededor del 1-2% de todos los carcinomas de tiroides. Otro tumor originado en la célula folicular menos frecuente es el pobremente diferenciado, con rasgos morfológicos y biológicos intermedios entre los indiferenciados y los diferenciados de tiroides. El carcinoma medular de tiroides derivado de las células C o parafoliculares, es poco frecuente y representa el 2-5% del total de pacientes con cáncer de tiroides. Los carcinomas mixtos medulares y foliculares, constituidos tanto por células C como por células de diferenciación folicular, son infrecuentes y de una histogénesis incierta. Los tumores tiroideos no epiteliales incluyen los linfomas, que pueden afectar sólo al tiroides como única manifestación de la enfermedad o formar parte de una enfermedad sistémica. Los verdaderos sarcomas y los hemangioendoteliomas malignos son excepcionales. Las metástasis hematógenas en el tiroides no son infrecuentes como hallazgo de necropsia en pacientes con una enfermedad metastásica generalizada, pero rara vez producen un aumento del tamaño del tiroides clínicamente detectable.

La forma de presentación más frecuente del cáncer de tiroides es como un nódulo tiroideo, definido como una lesión bien diferenciada en la glándula tiroidea, radiológicamente distinta del parénquima circundante. La prevalencia del nódulo tiroideo en la población general es muy alta. Se estima que un 5% de las mujeres y un 1% de los hombres presentan un nódulo palpable y esa frecuencia puede aumentar hasta el 50% cuando la exploración se realiza con una ecografía de alta resolución, especialmente en mujeres y en pacientes de más edad. Así pues, los nódulos tiroideos son entidades muy

frecuentes en la práctica clínica habitual, y constituyen uno de los motivos más comunes de remisión a las consultas de endocrinología para descartar la existencia de un cáncer de tiroides. La palpación, por sí sola, tiene una baja sensibilidad en cuanto al número y tamaño de los nódulos, y aquellos menores de 1 cm o localizados en la parte posterior del tiroides son difícilmente palpables. Es por ello que desde hace unos años, la ecografía tiroidea se ha convertido en una herramienta indispensable. No obstante, y a pesar de la alta prevalencia del nódulo tiroideo, no existe indicación de realizar cribado con ecografía en la población general (1, 2).

2. Factores etiológicos

Las radiaciones ionizantes representan el factor de riesgo mejor conocido para el desarrollo de cáncer de tiroides (fundamentalmente CPT), pero realmente es el factor causal de un pequeño número de pacientes, ya que en menos del 5% de los pacientes se documenta un antecedente de exposición. La radiación terapéutica, la radiación diagnóstica y la contaminación ambiental por accidentes nucleares son las fuentes de exposición más significativas.

La asociación entre radiación terapéutica y cáncer de tiroides se describió por primera vez en los años 50, en niños que habían sido sometidos a RT para tratamiento de procesos benignos. El seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a radiación en la infancia demuestra que el cáncer de tiroides comienza a desarrollarse entre los 5 y 10 años después de la exposición, alcanza un pico máximo a los 25-30 años y la incidencia sigue siendo alta a los 40 a 50 años de la exposición. Existe una relación lineal dosis-respuesta en menores de 15 años, y cuanto más joven es el niño en el momento de la exposición más elevado es el riesgo. Este disminuye al aumentar la edad de exposición. Además, el riesgo se incrementa en niñas y en personas con antecedentes familiares de cáncer de tiroides(3).

Existen diversos estudios que han evaluado el riesgo de cáncer de tiroides tras accidentes nucleares. El más estudiado es el accidente nuclear de Chernóbil (Ucrania) en 1986, tras la explosión del reactor nuclear se comprobó un llamativo incremento de cáncer de tiroides en las regiones cercanas de

Ucrania, Bielorrusia y Rusia ya desde los primeros cuatro años tras el accidente, que afectó principalmente a los niños expuestos menores de cinco años. Se observó que con el paso del tiempo desarrollaron tumores de tipo papilar, más agresivos y con períodos de latencia más elevados(4). Tras las detonaciones nucleares en Japón en 1945, se constató un aumento del riesgo relativo de cáncer de tiroides en los individuos expuestos a los 30 años de edad o más jóvenes, y particularmente en mujeres.

La terapia con I^{131} para el tratamiento de algunas enfermedades benignas tiroideas, también podría incrementar el riesgo, aunque los estudios disponibles proporcionan resultados controvertidos(5).

Con respecto a la irradiación con fines diagnósticos, la radiología dental y la tomografía computarizada se estima que suponen más del 50% de la dosis absorbida, y teniendo en cuenta que hasta un tercio de los TAC se realizan en la región de cabeza y cuello, el tiroides es un órgano vulnerable que está particularmente expuesto. A ello hay que sumar la condición de que es una glándula muy sensible a las radiaciones y de que la radiación absorbida se incrementa hasta un 30% con el uso de los contrastes yodados. No obstante, los estudios disponibles al respecto arrojan resultados contradictorios y no se ha podido demostrar un aumento de incidencia derivado del empleo de pruebas radiológicas(6).

En aquellas áreas donde existe déficit de yodo, la prevalencia de bocio nodular es mayor que en las zonas yodo suficientes. Sin embargo, la incidencia global de cáncer tiroideo no es diferente. Se ha observado que los carcinomas foliculares e indiferenciados son más frecuentes en las zonas deficitarias de yodo, y que la profilaxis con yodo se acompaña de un incremento de la frecuencia relativa del carcinoma papilar(1, 2).

En diversas zonas con gran actividad volcánica como Islandia, Polinesia y Sicilia, se ha constatado un llamativo aumento de la incidencia de CT, por lo que se ha postulado la posibilidad de que exista algún agente carcinógeno en la lava volcánica(7).

En cuanto al riesgo ocupacional del CT, existen varias publicaciones que han comunicado un exceso de riesgo en algunas profesiones: entre los técnicos sanitarios por mayor exposición a radiación ionizante, entre los

dentistas por su exposición a rayos X, en los trabajadores de la industria del petróleo por su exposición a productos volátiles carcinogénicos y en los trabajadores de la industria eléctrica por la exposición a campos magnéticos. Ninguna de las publicaciones ha proporcionado resultados concluyentes(8).

Las concentraciones de TSH pueden influir en el desarrollo de CT. El riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo se incrementa en los pacientes con concentraciones elevadas de TSH y además presentan estadios más avanzados al diagnóstico. Por otra parte, el riesgo de malignidad disminuye en casos en los que la concentración de TSH es baja, como en los pacientes con nódulos tóxicos autónomos(9, 10).

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario en el mundo es la tiroiditis crónica autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto), y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas de forma paralela al aumento de la ingesta de yodo. La tiroiditis autoinmunitaria podría incrementar el riesgo de CT tanto por la mayor concentración de TSH como por el proceso desencadenante per se. Sin embargo, no se ha demostrado y no se recomienda hacer screening de CT en la tiroiditis de Hashimoto(11).

Se ha demostrado una correlación entre obesidad y riesgo de cáncer de tiroides(12). La insulina regula la expresión génica y estimula la proliferación, diferenciación y transformación de los tirocitos, por lo que se ha postulado que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo podrían ser los factores determinantes del aumento de riesgo de CT en los pacientes obesos. La insulinoresistencia está presente en un 50% de pacientes con CT frente a un 10% en los controles, y el índice de masa corporal en el momento del diagnóstico se ha relacionado directamente con riesgo de CT en mujeres(13, 14). Quizás la pandemia de obesidad que se ha producido en las últimas décadas pueda haber contribuido al incremento en la incidencia de CT observado a nivel mundial.

La influencia de la dieta, del estilo de vida y de la contaminación ambiental no se ha estudiado cuidadosamente, y los estudios disponibles no proporcionan resultados convincentes. Diversos contaminantes industriales alimentarios, como los nitratos, pueden competir con la captación de yodo y teóricamente podrían ser carcinógenos potenciales(15).

Estamos expuestos a multitud de contaminantes ambientales, como asbestos, formaldehídos, pesticidas, bencenos, bisfenol A, bifenilos policlorinados e hidrocarburos aromáticos polihalogenados, pero no se ha encontrado relación causal entre estos contaminantes y el riesgo de CT en humanos(16).

3. Clasificación anatomopatológica

En el año 2004, la OMS(17) publicó una nueva clasificación de las neoplasias de tiroides. Dentro de los carcinomas de tiroides, encontramos el grupo más numeroso constituido por el carcinoma de estirpe folicular que incluye: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma pobremente diferenciado y carcinoma indiferenciado. Los carcinomas medulares son tumores epiteliales primarios pero derivados de las células C o parafoliculares.

Clasificación histológica de la OMS

- Tumores epiteliales primarios
 - Tumores de las células foliculares
 - Benignos: adenoma folicular
 - Malignos: carcinoma
 - Diferenciado
 - Papilar
 - Folicular
 - Pobremente diferenciado
 - Insular
 - Otros
 - Indiferenciado (anaplásico)
 - Tumores de las células C: carcinoma medular
 - Tumores de las células foliculares y de las células C: carcinoma mixto medular y folicular
- Tumores no epiteliales primarios
 - Linfomas malignos, sarcomas y otros
- Tumores secundarios

4. Carcinoma papilar de tiroides (CPT)

El CPT se define como un tumor epitelial maligno que presenta evidencia de diferenciación folicular y que se caracteriza por la formación de papilas y/o por la presencia de una serie de cambios nucleares característicos (18, 19). El CPT constituye entre el 50 y el 90% de los carcinomas diferenciados de tiroides en todo el mundo, siendo la neoplasia tiroidea más frecuente(20).

El microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) se define por la OMS como un CPT ≤ 1 cm intratiroideo. En EEUU las tasas de incidencia del diagnóstico clínico del CPT son de alrededor de 5 por cada 100.000 tumores de > 1 cm de diámetro y de 1 por cada 100.000 MPT. Por contra, la incidencia de MPT varía entre el 4 y el 36% en los materiales de necropsias de varios continentes. Esta es la base para el aparente incremento de la incidencia de los MPT en los últimos años, que se debe, al menos en parte, a una detección sistemática más frecuente.

Los CPT tienen un aspecto firme y macroscópicamente pueden presentarse encapsulados o parcialmente encapsulados. Un porcentaje de los casos pueden ser necróticos o parcialmente quísticos.

Los CPT se caracterizan por mostrar un predominio de estructuras papilares que consisten en un centro fibrovascular revestido de una única capa de células epiteliales. Las papilas suelen estar mezcladas con folículos neoplásicos que tienen unos rasgos nucleares característicos.

Los núcleos de las células del CPT tienen un aspecto clásico, con una serie de rasgos diagnósticos comparables con los de las papilas. Frecuentemente se puede realizar el diagnóstico preoperatorio del CPT según los cambios en las características nucleares que se observan en el material de la punción aspiración con aguja fina (PAAF): los núcleos de las células cancerosas tienden a ser más grandes que en las células foliculares normales y se fusionan, pueden solaparse formando como granos de café, la cromatina es hipodensa con aspecto de núcleos en vidrio esmerilado, los límites son irregulares y en ocasiones contienen inclusiones que se corresponden con invaginaciones citoplasmáticas. Los cuerpos de psamoma son estructuras microscópicas de

capas calcificadas, aparecen hasta en el 40-50% de los núcleos de las papilas o en el estroma del tumor, y son patognomónicos de este tipo de carcinoma.

Se distinguen hasta quince variantes histológicas del CPT: folicular, macrofolicular, oncocítica, de células claras, esclerosante difusa, de células altas, de células columnares, sólida, cribiforme, con estroma tipo fascitis, con componente insular focal, con células escamosas, con carcinoma de células fusiformes, papilar-medular combinado y microcarcinoma papilar. Las variantes folicular, esclerosante difusa, de células altas y de células columnares, representan alrededor del 20% de todos los CPT. El CPT se define como variante folicular cuando las células que recubren los folículos neoplásicos tienen las mismas características nucleares que se observan en el CPT típico y existe un claro predominio de los folículos sobre las papilas (18, 19). La variante esclerosante difusa se caracteriza por una afectación difusa de uno o de los dos lóbulos del tiroides, afectación linfática diseminada, fibrosis marcada e infiltración linfoide. La variante de células altas se caracteriza por papilas bien formadas que están recubiertas por células cuya altura es dos veces mayor a su anchura. La variante de células columnares se distingue de otras formas de CPT por la presencia de una importante estratificación nuclear y células alargadas. Las variantes de células altas, de células columnares, esclerosante difusa y de células “en clavo” (hobnail) son más agresivas que el resto y presentan mayor probabilidad de persistencia, recurrencia y enfermedad a distancia que el resto de las variantes(20).

Fisiopatología molecular

Bases generales y moleculares del cáncer de tiroides de estirpe folicular

Sonnenschein y Soto(21) agruparon los grandes modelos de carcinogénesis en dos grupos: por una parte aquellos centrados en la célula (teoría de la mutación somática) y por otra los basados en la interacción entre la célula y su entorno (teoría del campo de organización tisular). Ambos modelos conservan el concepto más clásico de la carcinogénesis, lo que se denomina como la teoría de la iniciación-progresión. Según esta teoría, la carcinogénesis consta de una serie de alteraciones celulares que condicionan diversas modificaciones en su ADN, poniendo en marcha la transformación neoplásica. En estudios realizados en cultivos celulares, la relación de

distintos cánceres con una edad de aparición específica o la demostración de lesiones intermedias o premalignas concuerdan con esta propuesta, conocida también como teoría de los múltiples pasos (multistep) o modelo escalonado, propuesta por Armitage y Doll a mediados del siglo XX(22). Actualmente se piensa que un cierto porcentaje de estos pasos sería común a un gran número de cánceres (o quizás a todos), lo que explicaría la elevada frecuencia de mutaciones de algunos genes, como el gen RAS (que se encuentra implicado en más del 25% de los casos) y el gen de la proteína p53 (que podría estar afectado en cerca del 50% de todos los cánceres humanos). Además, junto a las alteraciones genéticas frecuentes y/o necesarias, otras modificaciones detectadas podrían ser específicas de cada tipo particular de tumor e incluso otras aportarían pequeñas variaciones fenotípicas dentro de un mismo tipo. La combinación de todas estas alteraciones daría lugar a un legado tumoral altamente específico, tanto para los distintos tipos de cáncer como muy probablemente también para cada cáncer en particular.

Carcinogénesis en el cáncer diferenciado de tiroides

El modelo escalonado también ha sido el más aceptado en el caso del CDT. Desde antes del descubrimiento de las bases moleculares que lo sustentan, se ha venido postulando un origen paso a paso tanto en el CPT como en el CFT(23). En ambos tumores el origen serían los tirocitos normales. En el CFT la célula tiroidea normal daría lugar a un adenoma folicular, que se transformaría en un carcinoma folicular que, a su vez, debido al acúmulo de una serie de mutaciones, acabaría derivando en un tumor pobremente diferenciado o un carcinoma indiferenciado. Por contra, en el CPT se hipotetizaba que no existiría el paso intermedio de proliferación benigna, sino que directamente evolucionaría hacia el CPT, y de éste hacia formas más indiferenciadas, como el carcinoma indiferenciado. En último lugar, el CDT (tanto el CPT como el CFT) puede dar lugar a tumores de agresividad intermedia que, preservando ciertas características histopatológicas típicas de carcinoma diferenciado, derivan en metástasis refractarias al yodo radiactivo (I^{131}).

Carcinogénesis del carcinoma papilar de tiroides

Aparte de las diversas evidencias histológicas en torno al carácter progresivo de la transformación neoplásica tiroidea, el primer dato relevante que demostró la conexión entre una alteración genética y el comienzo de la carcinogénesis fue aportado en 1987, con el descubrimiento del reordenamiento RET/PTC.

El protooncogén RET se localiza en el cromosoma 10 y codifica un receptor tirosina cinasa que posee tres dominios funcionales: uno a nivel extracelular que actúa de receptor de un ligando, otro a nivel transmembrana y otro a nivel intracelular que es el que posee las propiedades propiamente enzimáticas. El gen fue aislado en 1985(24) y se expresa de manera natural en las neuronas del sistema entérico, simpático y sensorial. La proteína que codifica actúa de receptor del GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), que es necesario para el desarrollo del riñón, para la espermatogénesis y para la maduración de diversas estirpes celulares del sistema nervioso periférico. El gen RET se encuentra implicado en diversas enfermedades humanas como la enfermedad de Hirschprung y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2(25). La activación de RET en el CPT se produce por la fusión del dominio tirosina cinasa de RET con un gen desconocido denominado H4. Ambos genes se encuentran en la región pericentromérica del cromosoma 10. El nuevo gen quimérico fue denominado RET/PTC(26, 27). Posteriormente se han ido descubriendo otras variantes; en todas ellas se produce una activación enzimática como resultado de la fusión de la región activa de RET con diferentes fracciones del propio o de otros cromosomas(28). Se han descrito más de 15 variantes, de las cuales RET/PTC1 y RET/PTC3 son las más frecuentes.

Existen diversos trabajos que han demostrado que la aparición de RET/PTC en las células tiroideas normales es suficiente para el comienzo de la carcinogénesis hacia un fenotipo característico de CPT, por lo que a la translocación cromosómica de RET se la consideró un elemento iniciador-promotor de la transformación neoplásica(29-33).

El papel de la activación de receptores de tirosina cinasa como iniciadores de la tumorigénesis en el CPT se vio reforzado con el hallazgo de

otros miembros de la familia implicados, como el NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor 1), que es el receptor natural del NGF (nerve growth factor)(34).

Después del descubrimiento de RET/PTC como elemento inicial de la carcinogénesis en el CPT, el segundo gran hallazgo se produjo en el año 2003 con la publicación de la elevada frecuencia de mutación del gen BRAF en el CPT(35). Los genes de la familia RAF (ARAF, BRAF y CRAF o RAF-1) fueron inicialmente identificados como oncogenes en diversas especies animales(36). Se han descrito mutaciones específicas de BRAF en una gran variedad de tumores humanos. En el caso del carcinoma diferenciado de tiroides, la mutación de BRAF es específica del CPT, no habiéndose encontrado en el CFT ni en las lesiones benignas.

En la práctica totalidad de los casos se trata de la mutación puntual V600E, que consiste en el cambio de timidina por adenosina en el nucleótido 1796, lo que conlleva la sustitución de una valina por un ácido glutámico. La presencia de la mutación de BRAF se asocia a factores de mal pronóstico. Su prevalencia es muy variable según las series y oscila entre el 30% y el 65% de los CPT(35, 37-39).

Como se ha comentado con anterioridad, una de las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer humano es la que implica al protooncogén RAS que codifica una proteína de 21 kD. Hay mutaciones descritas de los tres genes de la familia (H-RAS, K-RAS y N-RAS) en el CPT, especialmente en la variante folicular de este tumor(40). Todas ellas fueron las primeras en ser asociadas a carcinomas de tiroides y son mucho más frecuentes en el CFT.

La coexistencia de RET/PTC y mutaciones de RAS y BRAF es un hecho excepcional, pero la presencia de una de las tres alteraciones se halla presente en más del 70% de los CPT. Los tres genes forman parte de la vía de señalización denominada vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK)(41). Es por ello que la activación de esta vía, motivada por RET/PTC o mutaciones de RAS o BRAF, es considerada el elemento inicial de la transformación neoplásica que dará lugar a un CPT(42).

Otra teoría alternativa

Otros autores han cuestionado este modelo escalonado como explicación del proceso general de carcinogénesis en el CDT debido a ciertas peculiaridades de este tumor como son, el bajo recambio celular de las células tiroideas, hecho que limita las posibilidades de una acumulación paulatina de mutaciones múltiples, y la patogenia tan diferente en las carcinogénesis de CPT y CFT que hace pensar en la existencia de un programa genético altamente específico para cada tipo tumoral. En 2005, varios autores(43) plantearon un modelo totalmente distinto según el cual el origen del cáncer se situaría en los remanentes de células madre (stem cells) fetales localizadas en el tiroides. Estos remanentes celulares, denominados células madre tiroideas, se localizarían en los nidos sólidos repartidos por la glándula. La diferenciación de la célula madre tiroidea pasa por diferentes etapas hasta dar lugar al tirocito adulto. Las células propias de estas etapas se conocen como tiroblasto, protirocito y tirocito. Según este modelo el tumor derivado de la propia célula madre (más indiferenciada) daría lugar al carcinoma indiferenciado, el originado en el tiroblasto es el que daría lugar al CPT, mientras que el derivado del protirocito daría lugar al CFT. La base de esta teoría (denominada carcinogénesis por células fetales) se fundamenta en la presencia de marcadores específicos de diferenciación tumoral(44, 45).

Carcinogénesis de la progresión

Según el modelo escalonado, debido a determinados eventos genéticos y moleculares, la célula tiroidea puede progresar desde el CPT o CFT (con muy buen pronóstico) a formas mucho más agresivas que empeoran de forma significativa el pronóstico de los pacientes. En la práctica clínica, dichas formas agresivas del cáncer avanzado son esencialmente tres: el CDT con metástasis refractarias al I^{131} , el carcinoma pobremente diferenciado (CTPD) y el carcinoma indiferenciado. El primero se define más por su comportamiento clínico agresivo que por su histología: se trata de pacientes con CDT que desarrollan lesiones localmente avanzadas o a distancia que son resistentes al I^{131} ; son positivas en la tomografía por emisión de positrones y llevan a la muerte a los cinco a 10 años del diagnóstico. En cambio, tanto el carcinoma pobremente diferenciado como el carcinoma indiferenciado tienen

características histopatológicas muy definidas y su mortalidad se sitúa antes de los dos o tres años, y en menos de seis meses respectivamente. Aunque los pacientes con CTPD y carcinoma indiferenciado tienen un índice de mortalidad mucho más alto, la mayoría de las muertes por cáncer de tiroides son debidas a pacientes con CDT que desarrollan metástasis refractarias al I¹³¹, ya que son mucho más prevalentes que los primeros(46). Conocer los eventos moleculares que hay detrás de las distintas formas agresivas del cáncer avanzado es clave para diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Las mutaciones en RAS, RET/PTC y BRAF, como se menciona anteriormente, provocan la hiperactivación de la vía MAPK, que actúa como un motor oncogénico en el desarrollo del CPT. Dos de estas mutaciones, BRAF y RAS, están presentes además en las formas agresivas que desarrollan metástasis refractarias al I¹³¹, lo que indica que estos oncogenes desencadenan una deriva oncogénica más agresiva. Especialmente importante es BRAF, ya que es un oncogén muy prevalente (alrededor del 40% de los casos) que sirve como marcador genético de mal pronóstico en los pacientes con CPT(47). BRAF se asocia a características clinicopatológicas agresivas, mayor riesgo de recurrencias y mortalidad. BRAF promueve específicamente la expresión de factores proangiogénicos y protumorales, la hipermetilación de genes supresores de tumores y cambios en el microambiente tumoral favorables a la diseminación. No es de extrañar que BRAF y, en general, la vía MAPK, se hayan convertido en dianas terapéuticas muy atractivas y que los inhibidores de esta vía hayan resultado eficaces (p. ej., el selumetinib). No obstante, BRAF por sí solo no justifica la agresividad del CPT porque parte de los tumores con esta mutación no son agresivos. La causa de que BRAF determine un comportamiento tan agresivo en unos casos y no en otros está aún por dilucidar.

Si bien la aparición de una única mutación parece suficiente en el inicio del proceso tumoral, el acúmulo de mutaciones es un fenómeno presente en el cáncer avanzado de tiroides. La ausencia de solapamiento entre mutaciones que ocurre al inicio de la carcinogénesis mediante la activación de una de las dos vías canónicas se pierde durante la progresión. Además, esta acumulación de mutaciones ocurre entre componentes de la misma vía y entre

componentes de las dos vías. Un ejemplo de esto es la coexistencia de defectos genéticos o epigenéticos en PTEN con mutaciones activadoras en AKT o amplificaciones de la unidad catalítica de PI3K, que ocurre en el cáncer avanzado, lo que sugiere que la activación de la vía PI3K alcanza niveles máximos de activación en procesos tardíos(48-50). Del mismo modo, se han descrito mutaciones simultáneas de BRAF, RAS y RET/PTC en CPT agresivos y en el carcinoma indiferenciado(48, 51, 52). Pero, además, BRAF coexiste con mutaciones en PI3KCA, del mismo modo que RAS coexiste con mutaciones en PI3KCA(48). En el carcinoma indiferenciado también concurren mutaciones en genes que activan ambas vías(53). Y la coexistencia de la fosforilación de ERK y AKT, dos indicadores de que la vía está activada, ocurre en el indiferenciado pero no en los CDT(48). Es decir, que si bien la vía MAPK y la PI3K por separado inician CPT y CFT respectivamente, ambas concurren para propiciar la progresión a formas avanzadas del cáncer de tiroides.

A los eventos genéticos anteriores que afectan a las dos vías canónicas, hay que añadir las alteraciones genéticas que afectan a otras vías y que ocurren exclusivamente en las formas más agresivas del cáncer de tiroides. Dichas alteraciones tardías incluyen fundamentalmente mutaciones en CTNNB1 y TP53. Mutaciones en el gen CTNNB1 que codifica para la β -catenina ocurren en un 61% de los carcinomas indiferenciados, pero no en el CDT ni en los CTPD(54, 55). Dichas mutaciones alteran los sitios de fosforilación de la proteína, impidiendo su degradación y permitiendo su acumulación en el núcleo donde ejerce su acción oncogénica. Mutaciones inactivadoras del gen supresor tumoral p53 se encuentran en ambos CTPD (17 al 38%) y en el indiferenciado (67 al 88%)(56, 57). La pérdida de función de p53, también conocido como el guardián del genoma, induce inestabilidad genómica al alterar los sistemas de reparación del ADN. En resumen, las mutaciones en CTNNB1 y p53 son eventos tardíos en la progresión del cáncer de tiroides y están asociadas a las formas más letales del mismo.

Además de estas alteraciones genéticas, las células tumorales producen una serie de factores de crecimiento y otras moléculas que de forma autocrina y paracrina, en cooperación con otras células del microambiente tumoral, permiten la adquisición de funciones clave para la progresión

tumoral como la angiogénesis, la transición epitelio mesénquima y la desdiferenciación, entre otras(58). Es el caso de los altos niveles de expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, esencial para la angiogénesis, encontrados en los estudios de expresión génica que comparaban el CDT con formas avanzadas(59). No sorprende por tanto, que los primeros inhibidores de tirosina cinasas en demostrar eficacia contra el cáncer avanzado de tiroides tengan como principal diana terapéutica el bloqueo de los receptores de factor de crecimiento vasoendotelial (VEGF). Otro factor interesante es el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el cual se sobreexpresa en el cáncer de tiroides promoviendo la transición epitelio mesénquima y la desdiferenciación tumoral(60-62). Tanto en modelos celulares como animales se ha visto que BRAF induce la secreción de TGF- β al medio extracelular actuando de forma autocrina y paracrina sobre las células tumorales y los macrófagos asociados al tumor y ejerciendo su acción oncogénica(60, 61). Esta hiperactivación de la señalización por TGF- β ejerce una doble acción. Por un lado promueve la transición epitelio mesénquima de las células tumorales, posibilitando que las células puedan migrar, invadir y metastatizar. Por otro lado, TGF- β , a través de las proteínas intracelulares Smads, reprime la expresión del simportador de yodo (NIS)(60), necesario para la captación de yodo por la célula y cuya pérdida de expresión es la base de la refractariedad al tratamiento con I^{131} . Todo esto sugiere que TGF- β es una diana terapéutica que resultaría interesante en el futuro. En resumen, la célula tumoral tiroidea secreta factores de crecimiento (p. ej., VEGF y TGF- β) que le permiten interactuar con el microambiente tumoral, y que utiliza en su favor para poder progresar. En base a estos estudios, está emergiendo la idea de que la progresión a formas avanzadas del cáncer de tiroides es debida a la combinación de alteraciones genéticas (mutaciones, reordenamientos, amplificaciones, metilaciones) y eventos autocrinos y paracrinos mediados por factores de crecimiento y otras moléculas que permiten a la célula tumoral interactuar con su microambiente (células inmunes, estromales y endoteliales). A pesar de la heterogeneidad del cáncer de tiroides avanzado, conocer los eventos genéticos y moleculares ayudaría al diseño de tratamientos específicos según la genética de cada paciente.

Síndromes familiares

Diversos síndromes familiares se han asociado con carcinoma de tiroides. Estamos muy familiarizados con los tipos de carcinoma medular familiar que forman parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2 y que constituyen el 25% de los casos de carcinoma medular. Sin embargo en su conjunto, estos casos no representan más del 1% del total de carcinoma de tiroides.

En cambio, en muchas ocasiones las formas familiares del CDT pasan desapercibidas, a pesar de que representan alrededor del 5% de los CDT (que son el 95% del total) y de que, por tanto, son cuantitativamente más numerosas. La mayoría de estos casos aparecen formando parte de síndromes de cáncer familiar con tumores predominantemente no tiroideos (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Cowden, complejo de Carney o síndrome de Werner)(63).

- Poliposis adenomatosa familiar

Se debe a una mutación germinal en el gen supresor tumoral APC y se hereda de forma autosómica dominante. El rasgo más importante es la presencia de adenomas en colon y recto que pueden progresar a cáncer colorrectal. Además, estas poliposis presentan una serie de manifestaciones extraintestinales.

- Síndrome de Gardner y síndrome de Turcot

Son variantes de la enfermedad. En el primero únicamente aparecen manifestaciones extraintestinales, mientras que en el segundo se asocia además la presencia de meduloblastomas. Entre las manifestaciones extraintestinales destaca la presencia de osteomas, anomalías dentales, quistes epidérmicos, tumores desmoides, hepatoblastomas o carcinoma papilar tiroideo. Este último afecta a entre el 2 y el 12% de estos pacientes, especialmente a las mujeres y a edades menores de 30 años. Se caracteriza por la afectación típicamente bilateral, multifocal y en más del 90% de los casos corresponde al subtipo histológico modular-cribiforme. Puesto que esta variante es muy infrecuente, deberemos descartar poliposis colónica familiar en los pacientes con este diagnóstico anatomopatológico. El pronóstico a largo plazo es similar al del carcinoma papilar clásico.

- Síndrome de Cowden o PTEN

El síndrome de hamartoma tumoral se hereda de forma autosómica dominante y está causado por una mutación germinal en el gen supresor tumoral PTEN. Estos pacientes típicamente presentan múltiples hamartomas y un riesgo aumentado de tumores benignos y malignos, entre ellos de CDT. Aproximadamente entre el 10 y el 15% de estos pacientes presentan carcinoma folicular o papilar de tiroides, con aparición hacia los 35 años. Y en más del 50% de los casos también se ha descrito la presencia de bocio multinodular y adenomas foliculares(64).

- Complejo de Carney

Consiste en la asociación de múltiples neoplasias endocrinas (adenomas hipofisarios, hiperplasia adrenal primaria micronodular pigmentada, síndrome de Cushing, tumores tiroideos) y manifestaciones cutáneas y cardíacas (mixomas). El patrón de herencia es autosómica dominante. Se asocia a carcinoma papilar y folicular de tiroides en aproximadamente el 4% de los pacientes, pero la presencia de bocio multinodular y adenomas foliculares supera el 60%.

- Síndrome de Werner

Se trata de un síndrome raro progeroide causado por mutaciones en el gen WRN. Se hereda de forma autosómica recesiva y se asocia a CT en el 18% de los casos. Aparece a edades tempranas y fundamentalmente se trata de carcinomas foliculares, aunque también se ha descrito una prevalencia de carcinoma indiferenciado(65).

- Carcinoma familiar no medular

Algunos de los casos de carcinoma familiar no medular (al menos tres o más miembros de la misma familia se encuentran afectados) no se asocian a ninguno de los síndromes anteriores y se etiquetan como síndrome de carcinoma papilar tiroideo familiar. En diversos estudios se ha relacionado con mayor enfermedad multifocal, mayor invasión local, más metástasis ganglionares y peor pronóstico a corto plazo. El patrón de herencia sería autosómico dominante con penetrancia incompleta. Se han descartado mutaciones germinales de genes como el BRAF, cuyas mutaciones somáticas se asocian a los carcinomas papilares esporádicos. Están identificados

diferentes loci asociados a estos síndromes, pero no se han descrito aún los genes. Por ejemplo, el asociado al síndrome de CT familiar con neoplasia papilar renal (cr 2q21), al síndrome de carcinoma papilar familiar con oxifilia (cr 19p13) o al carcinoma papilar familiar sin ningún otro dato asociado (cr 1q21)(66).

Forma de presentación

El CPT puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría se diagnostica en pacientes entre los 30 y los 50 años (edad media 45 años). Con mayor frecuencia se afectan las mujeres (predominio femenino del 60% al 80%). La mayoría de los tumores primarios tienen entre 1 y 4 cm, con una media de 2 a 3 cm en su diámetro mayor (20, 67). El aumento de incidencia observado en los últimos años se debe, en su mayor parte, al CPT de pequeño tamaño. El CPT es con frecuencia multifocal cuando se produce en un único lóbulo, y es bilateral en el 20% al 80% de los casos, dependiendo de si se realiza o no un examen anatomopatológico exhaustivo de la pieza quirúrgica. Algunos estudios sugieren que el CPT contralateral puede tener un origen clonal independiente. La invasión extratiroidea de las partes blandas adyacentes está presente en alrededor del 15% de casos (entre el 5 y el 34%) en la cirugía inicial, y hasta una tercera parte de los pacientes con CPT presenta adenopatías palpables en el momento del diagnóstico. Alrededor del 35 al 50% de las adenopatías cervicales que se extirpan tienen evidencia histológica de afectación, y en los pacientes de 17 años o más jóvenes la afectación ganglionar puede ser de hasta el 90%(68). La diseminación a las adenopatías del mediastino superior suele asociarse con una afectación cervical extensa. Sólo entre el 1 y el 7% de los pacientes con CPT tienen metástasis a distancia (MD) en el momento del diagnóstico.

Pronóstico

Alrededor del 15% de los pacientes con CPT presentará una recidiva de la enfermedad, y en torno a un 5% tiene un pronóstico mortal. Los pacientes que excepcionalmente tienen un curso agresivo tienden a experimentar recidivas de forma precoz, y los infrecuentes casos de fallecimiento suelen producirse entre los 5 y los 10 años del diagnóstico.

Se han utilizado análisis multivariantes para identificar las variables predictivas de la MCE. En todos los estudios se ha visto que la edad del paciente y la presencia de invasión extratiroidea son dos factores pronóstico independientes. En la mayoría de los estudios, un gran tamaño del tumor primario y la presencia de MD iniciales, también son variables significativas, y algunos grupos además han descrito que el grado de diferenciación histopatológico es también una variable independiente. El estado postquirúrgico tras una resección inicial completa del tumor también es un predictor de la mortalidad. Sin embargo, la presencia inicial de MG cervicales, aunque relevante para las futuras recidivas en los ganglios linfáticos nodales, no influye en la MCE(20, 67).

Se han implementado diferentes sistemas de clasificación basados en estos indicadores de pronóstico significativos. Cada sistema permite asignar a la mayoría de los pacientes con CPT (80% o más) a un grupo de bajo riesgo, en el que la MCE a los 25 años es inferior al 2%. Una pequeña minoría corresponde a un grupo de alto riesgo, en el que se observan casi todas las muertes relacionadas con el cáncer(69).

Uno de estos sistemas de puntuación diseñado para asignar a los pacientes con CPT a los grupos de riesgo pronóstico es el conocido como el sistema AGES(70), por las cuatro variables independientes que lo componen: edad del paciente (Age), grado del tumor (Grade), extensión del tumor (Extent) (invasión local, MD) y tamaño del tumor (Size). Empleando este índice de puntuación, el 86% de los pacientes se encontraban en el grupo de mínimo riesgo (puntuación AGE < 4) y experimentaban una tasa de MCE a los 20 años de tan sólo el 1%. Por el contrario, el 14% restante de los pacientes con puntuación de AGES de 4+ (alto riesgo) tenían una MCE a los 20 años del 36%. A pesar de la aplicabilidad universal que ofrece el sistema AGES, algunos centros académicos podrían no incluir el grado de diferenciación (G) porque sus anatomopatólogos no reconocen los CPT de alto grado. Es por ello que se desarrolló un sistema de puntuación pronóstico para predecir las tasas de mortalidad del CPT con el uso de variables candidatas que incluían la resección completa del tumor primario, pero que excluían el grado histológico. Este otro modelo pronóstico incluía cinco variables: metástasis,

edad, carácter completo de la resección, invasión y tamaño (del inglés, MACIS). La puntuación final se definía como:

- 3,1 (edad de 39 años o menor) o
- 0,08 x edad (edad de 40 años o superior)
- + 0,3 x tamaño del tumor (en centímetros)
- + 1 (si el tumor no se reseca completamente)
- + 1 (si el tumor es localmente invasivo)
- + 3 (si hay MD)

El sistema de puntuación MACIS permite identificar a los grupos de pacientes con un elevado riesgo de muerte por CPT. Las tasas de supervivencia específicas a los 20 años para pacientes con una puntuación MACIS menor de 6, de 6 a 6,99, de 7 a 7,99 y de 8+ fueron del 99, 89, 56 y 27%, respectivamente ($p < 0,0001$). Cuando se consideraba la mortalidad global por todas las causas, alrededor del 85% de los pacientes con puntuaciones de AGES inferiores a 4 o de MACIS inferiores a 6 no tenían unas tasas de mortalidad superiores a las tasas previstas para los sujetos control(71).

Hay que destacar que las cinco variables del sistema de puntuación MACIS son fáciles de definir después de la intervención inicial. Por tanto, el sistema se puede aplicar en todos los estadios clínicos. El sistema MACIS puede utilizarse para aconsejar a los pacientes con CPT, y puede orientar en la toma de decisiones en lo que respecta al seguimiento postquirúrgico del tumor y a la conveniencia del tratamiento adyuvante con yodo radiactivo. Debido a que las variables CIS (del inglés, resección completa, invasión y tamaño) necesitan la información obtenida en la cirugía, este sistema probablemente no se pueda aplicar para decidir la extensión de la cirugía primaria.

La clasificación TNM(72) es el sistema más utilizado para la estadificación tumoral, se basa en datos referentes al tumor: T hace referencia al tamaño tumoral, N a la presencia/ausencia de adenopatías, M a la presencia/ausencia de metástasis a distancia. La mayoría de los pacientes con CPT presentan al diagnóstico un estadio I (60%) o un estadio II (22%). Los pacientes de 45 años o de mayor edad con metástasis ganglionares o extensión extratiroidea (estadio III) representan menos del 20% de casos. Como ya se ha comentado, pocos

pacientes (1 a 7%) con CPT presentan al diagnóstico un estadio IV de la enfermedad(20, 67).

En general, todos estos sistemas permiten realizar una predicción de los eventos postquirúrgicos comparable a la del sistema de estadificación TNM y que es el que usamos nosotros(69).

Durante el seguimiento pueden producirse tres tipos de recidiva en el CPT: 1) recidiva local (RL), 2) metástasis ganglionares (MG) postoperatorias, y 3) metástasis diseminadas postoperatorias (MD).

La RL puede definirse como un tumor histológicamente confirmado que se produce en el lecho tiroideo reseado, en los restos del tiroides o en otros tejidos adyacentes del cuello (excluyendo las adenopatías) después de la resección quirúrgica completa del tumor primario. Se considera diseminación ganglionar postoperatoria si las metástasis se descubren en los 180 días siguientes. La diseminación a distancia puede considerarse postoperatoria si las metástasis se descubren en los 30 días posteriores. Idealmente, sólo se debería considerar recidiva del tumor en los pacientes sin MD iniciales que tienen una resección quirúrgica completa de los tumores primarios(20). Después de 20 años de seguimiento, se ha descrito aparición de MG en el 9% de los pacientes y se ha encontrado RL y MD en el 5 y el 4%, respectivamente. Tanto las RL como las MD son menos frecuentes en el CPT que en el CFT. Sin embargo, los casos de MG postoperatorias fueron más frecuentes en el CPT que en el CFT.

Las tasas de mortalidad por causas específicas (MCE) para el CPT fueron del 2% a los 5 años, del 4% a los 10 años y del 5% a los 20 años. Entre los pacientes que presentaban un CPT letal, el 20% de las muertes se produjeron en el primer año después del diagnóstico, y el 80% de las muertes ocurrió en los 10 primeros años. La tasa de supervivencia específica de la causa a los 25 años del 95% para el CPT fue significativamente superior a las tasas del 79,71 y 66% observadas con el CMT, el carcinoma de células de Hürthle (CCH) y el CFT, respectivamente(1).

5. Carcinoma folicular (CFT)

El CFT es un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de una diferenciación celular folicular, pero que carece de las características diagnósticas propias del carcinoma papilar. Esta definición excluye a la variante folicular del CPT, y también excluye tanto al carcinoma insular pobremente diferenciado como a los infrecuentes carcinomas mixtos medulares y foliculares. La clasificación correcta de los tumores con predominio de características oncocíticas (carcinoma de células de Hürthle) es controvertida. El comité de la OMS ha adoptado el criterio de que es una variante oxifílica del CFT(18). Por el contrario, la monografía AFIP, indica que los tumores constituidos por este tipo de células tienen unas características macroscópicas, microscópicas, de comportamiento y citogenéticas (y probablemente también etiopatogénicas) que los separan del resto y que justifican su discusión en una sección separada(19).

Así clasificado, el CFT representa una neoplasia relativamente infrecuente cuya identificación requiere la invasión de la cápsula, los vasos sanguíneos o el tiroides adyacente. El CFT constituye entre el 5 y el 50% de los cánceres diferenciados de tiroides según las series, y tiende a ser más frecuente en las áreas deficitarias en yodo. Debido a una combinación de unos criterios diagnósticos cambiantes con un aumento de la incidencia del CPT asociado con el aporte de suplementos de yodo, la frecuencia del diagnóstico del CFT ha disminuido. En algún estudio, la frecuencia del CFT mínimamente invasivo ha descendido a menos del 2% de los tumores malignos del tiroides(73).

El aspecto microscópico del CFT puede variar desde folículos bien formados hasta un patrón de crecimiento predominantemente sólido. También pueden distinguirse folículos mal diferenciados y patrones atípicos (p.ej., cribiformes), y pueden coexistir múltiples tipos de estructura. La actividad mitótica no es útil como indicador de malignidad.

Podemos diferenciar dos categorías de CFT según el grado de invasión: 1) mínimamente invasivo o encapsulado, y 2) ampliamente invasivo. Existe un pequeño solapamiento de los dos tipos.

El CFT mínimamente invasivo es un tumor encapsulado cuyo patrón de crecimiento recuerda al de un adenoma trabecular o sólido, microfolicular o

atípico. El diagnóstico de malignidad se demuestra con la invasión de los vasos sanguíneos, de la cápsula o de ambos. Por tanto, los criterios de invasión deben ser estrictos. La invasión de los vasos sanguíneos casi nunca se puede observar macroscópicamente. Al microscopio, los vasos deben tener un calibre venoso, estar localizados en o inmediatamente por fuera de la cápsula y contener un grupo o más de células tumorales unidas a la pared que protruyan en la luz(18, 19). Para considerar invasión capsular, la afectación de la cápsula debe incluir todo el grosor de la misma. La penetración sólo de la mitad interior o la sola presencia de células tumorales incluidas dentro de la cápsula no es diagnóstico de CFT. Debemos distinguir los focos de invasión capsular de la rotura capsular que puede resultar tras la realización de una PAAF. A estos cambios resultantes postpunción se les conoce con el acrónimo WHAFFT (del inglés, alteraciones histológicas preocupantes después de una PAAF del tiroides)(74). El diagnóstico de malignidad de estos tumores puede resultar complicado y no ser reproducible entre diferentes anatomopatólogos, por lo que los marcadores de inmunohistoquímica, como TPO, galactina 3 o HMBE1 pueden ser útiles, pero estas técnicas no mejoran de forma fiable la precisión de la anatomía patológica en el caso de hallazgos sospechosos. Los estudios de expresión génica con tecnología de microarrays demuestran diferentes perfiles entre el carcinoma papilar y los tumores foliculares(75), pero las diferencias descritas entre los adenomas foliculares y el carcinoma folicular mínimamente invasivo mediante el estudio de expresión de un número limitado de genes necesita confirmación.

Por el contrario, la forma de CFT ampliamente invasiva, que es infrecuente, sí que se puede distinguir fácilmente de las lesiones benignas. Aunque el tumor puede estar parcialmente encapsulado, los márgenes son infiltrativos incluso de forma macroscópica, y la invasión vascular suele ser amplia. Las características estructurales son variables, con áreas sólidas y trabeculadas, pero el elemento folicular siempre está presente. Cuando hay ausencia de diferenciación folicular o es pobre, el tumor debe clasificarse como un carcinoma pobremente diferenciado(19).

Pueden producirse cambios focales o extensos de células claras. Existe una variante infrecuente de células claras del CFT en la que el acúmulo de

glucógeno o la dilatación del retículo endoplásmico granular son los responsables de las células claras. El tumor se clasifica como un carcinoma de células de Hürthle o un carcinoma oncocítico o como una variante oxifílica del CFT, cuando al menos el 75% de las células de un CFT tiene características de células de Hürthle (u oncocíticas)(18, 19).

Fisiopatología molecular

Todavía existe un paradigma no aceptado sobre la fisiopatología del carcinoma folicular de tiroides. Sería una evolución de adenoma a carcinoma con múltiples pasos, parecida a la del cáncer de colon o de otros adenocarcinomas, pero que no está universalmente aceptada porque los anatomopatólogos no reconocen el carcinoma folicular in situ y es infrecuente la documentación de la evolución de adenoma a carcinoma. No obstante, están claros varios factores sobre la fisiopatología del CFT(76, 77). Entre ellos destacar que la mayoría de los adenomas foliculares y de los CFT tienen un origen monoclonal y que la activación de los oncogenes, especialmente por una mutación puntual del oncogén RAS, es frecuente tanto en los adenomas foliculares (20%) como en los CFT (alrededor del 40%), lo que apoya el papel de la tumorigénesis precoz. Estas mutaciones en RAS no son exclusivas de los tumores foliculares ya que se producen también en alrededor del 10% de los CPT, principalmente en la variante folicular. No parece que el oncogén RET tenga una implicación significativa en los tumores foliculares. Por último, se ha visto que tanto las alteraciones citogenéticas como la evidencia de pérdidas genéticas que son más frecuentes en el CFT que en el CPT, pueden también producirse en los adenomas foliculares.

De entre las alteraciones citogenéticas descritas en el CFT, las más frecuentes son las deleciones, las deleciones parciales y las deleciones-reordenamientos que afectan al brazo p del cromosoma 3. La pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 3p parece que se limita al CFT, ya que no existen evidencias en los adenomas foliculares ni en el CPT. Se ha descrito una translocación t(2;3)(q13;p25) que conlleva la fusión de los dominios de unión del ácido desoxirribonucleico del factor de transcripción del tiroides PAX-8 con los dominios del receptor activador-proliferador del peroxisoma (PPAR) γ 1 en el 30% de los CFT y en el 10% de los adenomas foliculares, pero

no en los CPT ni en la hiperplasia multinodular. La proteína quimérica resultante retrasa la inhibición del crecimiento y la diferenciación folicular normalmente inducida por PPAR γ 1. Las dos principales alteraciones citogenéticas encontradas en los carcinomas foliculares pueden actuar a través de distintas vías moleculares(78).

En el CPT la activación constitutiva de la vía de señalización de los MAPK resulta clave para la iniciación tumoral, mientras que en el CFT parece igual de importante la activación de otra vía denominada PI3K-AKT, una ruta que además puede activarse por RAS(79). Uno de los reguladores negativos de esta vía es PTEN, un gen relacionado con diversas enfermedades tumorales como el síndrome de Cowden. Las mutaciones inactivadoras de este gen permiten la activación del PI3K-AKT y serían las responsables de la aparición de hamartomas benignos y de la presencia de un mayor riesgo de cánceres como el de mama o del propio CFT en el mencionado síndrome. Además algunos casos esporádicos de CFT pueden presentar defectos genéticos de PTEN con una incidencia variable(80). También se han implicado otros miembros de la vía PI3K-AKT en el CFT. Hasta en el 6% al 13% de los casos se han descrito mutaciones y amplificaciones de PI3KCA. Por último, igual que ocurre en la vía MAPK con el CPT, en el caso del CFT las mutaciones de RAS, PTEN y PI3KCA son mutuamente excluyentes(81).

Forma de presentación

El CFT aparece en personas de mayor edad, con una media que ronda los 50 años, alrededor de 10 años más que en el CPT típico(73). La media de edad de los pacientes con CFT oxifílico (CCH) es aún mayor, en torno a los 60 años. Como sucede en la mayoría de los tumores de tiroides, la proporción de mujeres supera a la de los hombres 2:1. La mayoría de los casos de CFT empiezan como un nódulo tiroideo no doloroso, con o sin una nodularidad tiroidea de base, y en pocas ocasiones (4% a 6%) tienen evidencia clínica de adenopatías en el momento del diagnóstico. La presencia de metástasis en las adenopatías cervicales en el CFT es tan infrecuente que siempre que se observan se deben considerar otras alternativas diagnósticas como una variante folicular de un carcinoma papilar, un carcinoma oncocítico o un carcinoma poco diferenciado(19).

La media del tamaño tumoral en los CFT (oxifílicos y no oxifílicos) es superior a la que se observa en el CPT. Por definición, la extensión extratiroidea directa no se produce en el CFT mínimamente invasivo, hecho que resulta habitual en los pacientes que, infrecuentemente, tienen un CFT invasivo. La existencia de MD en el momento del diagnóstico, puede aparecer entre el 5% y el 20% de los pacientes. Los lugares más frecuentes de MD en el CFT son el pulmón y el hueso(19, 73). Los huesos afectados con más frecuencia son los huesos largos (fémur), los huesos planos (especialmente la pelvis, el esternón y la calota craneana) y las vértebras. Cuando las MD son la primera manifestación de la enfermedad, se debe filiar el origen tiroideo de las mismas generalmente mediante la biopsia de una de ellas, antes de la cirugía del tiroides. Es infrecuente que los pacientes con un CFT presenten una tirotoxicosis producida por una descarga tumoral masiva(82).

En el CFT típico las metástasis ganglionares son infrecuentes, y la tasa de recidiva ganglionar del 2% a los 20 años de la cirugía es la más baja del carcinoma diferenciado de tiroides. En el caso de los pacientes con CCH, alrededor del 6% tienen afectación de las adenopatías en el momento del diagnóstico, pero en los primeros 25 años de la cirugía inicial, alrededor del 17% de los pacientes presenta una recidiva ganglionar. Cuando se consideran las recurrencias tanto cervicales como a distancia, los pacientes con CCH tienen el mayor número de recidivas tumorales después de 10 a 20 años. Se producen recidivas locales a los 20 años en el 20% de los CFT, y en el 30% de los CCH. Las tasas comparables de MD son del 23% y del 28%, respectivamente.

Entre el 53% y el 69% de los pacientes con CFT, se presentan con un estadio pTNM II de la enfermedad. Los pacientes mayores de 45 años con metástasis ganglionares o extensión extratiroidea (estadio III) representan tan sólo el 4% de los CFT y el 9% de los CCH. En torno al 5% de los CCH y al 17% de los CFT no oxifílicos, tienen MD en el momento del diagnóstico (estadio IV)(73).

Pronóstico

Los factores de riesgo que predicen el pronóstico en el CFT son, en esencia, los mismos que en el CPT: aumento de la edad del paciente, gran tamaño del tumor, invasión local extratiroidea y presencia de MD en el

momento del diagnóstico(73, 83, 84). También se asocia un incremento de la mortalidad aunque en menor medida, el sexo masculino y tener un tumor de alto grado (menos diferenciado). Además, la invasión vascular, la afectación linfática al diagnóstico, la aneuploidía del ADN y la histología oxifílica son variables pronósticas potenciales únicas del CFT. La relevancia de la existencia de invasión vascular se destaca en un estudio en el que los pacientes con un CFT con mínima afectación capsular y sin evidencia de invasión vascular tenían una MCE del 0% a los 10 años de seguimiento.

Los sistemas de puntuación pronósticos del CFT permiten estratificar a los pacientes en categorías de alto y bajo riesgo. La existencia de MD al diagnóstico, una edad del paciente superior a 50 años y una invasión vascular marcada predicen un mal pronóstico(73). Si están presentes dos o más factores, la tasa de supervivencia a los 5 años es sólo del 47%, y la supervivencia a los 20 años, del 8%. Por el contrario, si sólo está presente uno de los factores, la supervivencia a los 5 años aumenta hasta el 99%, y a los 20 años, hasta el 86%.

Los sistemas diseñados para predecir el pronóstico del CPT o del CFT se han aplicado a los pacientes con CFT. Tanto la clasificación pTNM como los grupos de riesgo AMES (del inglés, edad, metástasis, extensión, tamaño), resultan de utilidad también en el CFT.

El esquema AGES, desarrollado originalmente para el CPT, también ha sido útil cuando se ha aplicado al CFT. Además, al comparar el sistema TNM y los esquemas pronósticos AGES y AMES, se ha demostrado que la clasificación MACIS era el predictor más preciso de supervivencia en el CFT(85). Por tanto, el sistema de puntuación que se utiliza en el CPT, parece ser aplicable con precaución al CFT, siempre y cuando que se tengan en cuenta algunas de las características especiales de este tumor, como la invasión vascular y la significación de la aneuploidía del ADN en el CCH(73).

Las tasas de MCE cambian en función del estadio de presentación TNM tanto en el CTF como en el CCH. Las tasas de mortalidad van en paralelo a las curvas del desarrollo de MD. Inicialmente, la tasa de mortalidad del CFT excede la del CCH, pero a los 20-30 años tras la cirugía no se encuentran diferencias significativas en las tasas de supervivencia específicas de la

enfermedad entre ambos, siendo de alrededor del 80% a los 20 años, y del 70% a los 30 años de la cirugía. Las curvas que representan la mortalidad por todas las causas son diferentes en el CFT y en el CCH. Los pacientes con CFT son como media alrededor de 5 años más jóvenes, tienen tendencia a fallecer en los 10 primeros años tras la cirugía, con una elevada tasa de mortalidad por todas las causas en los 10 a 30 años postcirugía. Mientras que las muertes relacionadas con el CCH se producen gradualmente en los 15 primeros años. No obstante, a los 25 años, el superviviente medio de un CCH tiene 84 años y, en ese momento, las curvas actuariales habrán predicho que casi el 50% del grupo tratado habrá muerto debido a distintas causas(73).

6. Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado

El carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (insular, sólido o trabecular) se define como un tumor derivado de la célula folicular, pero con una serie de rasgos morfológicos y biológicos intermedios entre los carcinomas indiferenciados y diferenciados del tiroides(19). El rasgo histológico más característico es la presencia de células de pequeño tamaño con los núcleos redondeados y un escaso citoplasma, con un patrón sólido u organizado en nidos ovales o redondeados (denominados ínsulas) o en trabéculas. Predomina el patrón de crecimiento sólido, pero también se observan microfoliculos, algunos de los cuales contienen un coloide denso. La extensión extratiroidea y la invasión de los vasos sanguíneos son frecuentes. Al diagnóstico, la mayoría de estos tumores presenta un tamaño superior a 5 cm de diámetro, con focos de necrosis y márgenes invasivos en el examen macroscópico.

La media de edad al diagnóstico es de alrededor 55 años, y la proporción mujer/hombre es de 2:1. El carcinoma pobremente diferenciado es un tumor de carácter agresivo y, frecuentemente, letal. Las metástasis aparecen con frecuencia en los ganglios linfáticos regionales y a distancia (pulmón, hueso, cerebro). La mortalidad por este tumor puede ascender al 56% en los 8 años siguientes al tratamiento inicial.

7. Carcinoma de tiroides indiferenciado

El carcinoma indiferenciado o anaplásico constituye alrededor del 1-2% de todos los carcinomas de tiroides. Generalmente aparece a edades avanzadas, después de los 60 años, y también es ligeramente más frecuente en las mujeres (1,3:1 a 1,5:1)(86). Es un carcinoma altamente maligno que se extiende con rapidez. Ya en el momento del diagnóstico son frecuentes las evidencias de invasión de las estructuras adyacentes, como la piel, los músculos, los nervios, los vasos sanguíneos, la laringe y el esófago. Las MD aparecen al inicio del curso de la enfermedad en pulmones, hígado, huesos y cerebro.

En el examen anatomopatológico, la lesión no está encapsulada y consta de células atípicas que muestran numerosas mitosis con distintos patrones. Normalmente, predominan las células en forma de huso, las gigantes multinucleadas y las escamosas. También son frecuentes las zonas de necrosis o de infiltración polimorfonuclear, y la presencia de focos de CFT o de CPT sugiere que éstos podrían ser los precursores del carcinoma indiferenciado(76, 77).

Clínicamente se presentan como una masa con frecuencia dolorosa y de crecimiento rápido. El carácter agresivo del tumor implica que invade las estructuras adyacentes, causando ronquera, estridor inspiratorio y dificultad para la deglución. A la exploración, la piel que recubre el tumor suele estar caliente y decolorada. Generalmente, la masa es dolorosa a la palpación, y con frecuencia está adherida a las estructuras adyacentes. Tiene una consistencia pétreo, pero algunas zonas pueden ser blandas o fluctuantes. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño, y puede haber evidencia de MD. Los carcinomas indiferenciados no captan yodo, y es característico que no produzcan tiroglobulina.

Idealmente, los pacientes con carcinomas indiferenciados se deberían tratar rápidamente para evitar el fallecimiento por enfermedad infiltrativa local y compromiso de la vía respiratoria con asfixia. Cuando es posible, el tratamiento consiste en una tiroidectomía casi total y disección ganglionar, seguida de una combinación de irradiación externa y de quimioterapia.

Los carcinomas indiferenciados presentan las tasas más elevadas de mortalidad de todos los carcinomas tiroideos, no superando los 6 meses de supervivencia la mayoría de los casos(87-89).

8. Carcinoma medular de tiroides

El CMT es un tumor maligno neuroendocrino derivado de las células parafoliculares o células C del tiroides productoras de calcitonina. Se describió inicialmente por Hazard en 1959 y, ya en 1961, Sipple demostró su asociación con otros tumores, formando parte de lo que hoy se conoce como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). Se trata de un tumor poco frecuente, que representa alrededor de un 5%-8% del total de casos de cáncer de tiroides. El carcinoma medular esporádico es la forma de presentación más frecuente y representa el 65%-75% de todos ellos. Aproximadamente el 25% de los casos son hereditarios y forman parte del síndrome MEN2. Este síndrome se hereda de forma autosómica dominante y es debido a una mutación germinal activadora del protooncogén RET. Se han descrito tres subtipos diferentes según la presentación clínica:

- MEN2A. Representa el 55%-80% de los casos, constituyendo la forma más frecuente. Agrupa el carcinoma medular bilateral y multicéntrico de tiroides en más del 90% de los portadores, feocromocitoma uni o bilateral en el 50% de los casos e hiperparatiroidismo en el 10-20%, dependiendo las manifestaciones clínicas asociadas a cada mutación del RET. Existen dos variantes: MEN2A asociado a enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito agangliónico) y MEN2A asociado a amiloidosis liquen cutánea.
- MEN2B. Representa el 5%-10% de los MEN2. Es la forma menos frecuente y más agresiva. Se caracteriza por carcinoma medular de tiroides en el 100% de los portadores (bilateral, multicéntrico y de aparición en los primeros años de vida), ganglioneuomas mucosos en más del 90% de los casos (lengua, párpados), feocromocitoma en el 50% de los pacientes, ganglioneuromatosis del tracto gastrointestinal en el 50% y hábito marfanoide.

- Carcinoma medular de tiroides familiar sin otras manifestaciones de MEN2 (FMTTC). Representa un 10%-35% de los carcinomas medulares familiares. Es el que presenta un carácter menos agresivo de todos ellos y se inicia a una edad más tardía. Los criterios diagnósticos incluyen a cuatro miembros de una familia con carcinoma medular de tiroides (CMT) y ninguna otra manifestación de MEN2A o, según otros autores, la afectación de más de 10 miembros mayores de los 50 años sin historia médica de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en varias generaciones. Por tanto, se puede considerar al CMT familiar como una variante clínica del MEN2A en el que únicamente aparece el CMT(90).

El tratamiento del CMT consiste en una tiroidectomía total y disección del compartimento central del cuello y de los dos tercios inferiores de las cadenas yugulocarotídeas. En ocasiones, en los CMT que afectan a las adenopatías cervicales laterales, puede ser necesaria una disección cervical modificada(91).

La concentración plasmática de calcitonina es el marcador tumoral para el seguimiento en los pacientes con CMT. En más del 90% de los pacientes jóvenes cuya enfermedad se trata en un estadio preclínico basándose en la mutación del oncogén RET, la concentración postquirúrgica de calcitonina regresa a niveles normales y no se observa un pico después de la estimulación con pentagastrina o calcio(92, 93). Es probable que los pacientes con pruebas de estimulación con pentagastrina negativas después de dos visitas de seguimiento se puedan considerar curados, a pesar de que alrededor del 5% de ellos tendrán una recidiva biológica posterior de la enfermedad.

En los adultos con un CMT esporádico, que son los que con mayor frecuencia tienen adenopatías positivas y se presentan con un estadio III de TNM, las concentraciones postquirúrgicas de calcitonina no suelen ser normales. Generalmente, la concentración basal y estimulada de calcitonina se correlaciona con la masa tumoral del CMT, aunque muchos de los pacientes que han sido sometidos a cirugía con un intento curativo mantienen unos niveles elevados de calcitonina sin identificar evidencias clínicas ni radiológicas de persistencia de la enfermedad. En estos pacientes, la localización de los focos neoplásicos puede ser difícil y requerir pruebas

complementarias de imagen con ecografía cervical y hepática, TC del cuello y del tórax, gammagrafía ósea y RM de los huesos y del hígado; si todas ellas son negativas, está indicada una cateterización venosa, con mediciones de calcitonina. Los datos obtenidos de la PET con 18F-DOPA son prometedores para localizar los focos neoplásicos de CMT. A pesar de que las reintervenciones basadas en los resultados de la cateterización venosa selectiva permiten la extirpación de los focos neoplásicos en la mayoría de los pacientes, no es probable que aumente la tasa de curación en más del 5% al 30%(94, 95). Esta situación se puede prolongar en el tiempo durante varios años después de la cirugía, y una elevación lentamente progresiva de la concentración de calcitonina no implica necesariamente un peor pronóstico que el que le confiere el estadio de la enfermedad al diagnóstico.

Otro marcador tumoral que resulta de utilidad en el CMT es el antígeno carcinoembrionario (CEA). En general, la concentración plasmática de CEA es mayor en los CMT más malignos, mientras que la calcitonina es más elevada en los tumores más diferenciados, lo que ha hecho que algunos expertos sugieran que una concentración de CEA en aumento tras la cirugía se relaciona mejor con la aparición de un tumor recidivante potencialmente agresivo. Los tiempos de duplicación de la concentración de calcitonina y de CEA son indicadores pronósticos muy significativos de supervivencia(96).

En los pacientes con recidivas locorregionales de CMT, se debe obtener una valoración diagnóstica completa, especialmente para excluir MD. Se practica cirugía si es posible, que habitualmente, se sigue de irradiación externa.

Las MD suelen ser multifocales en los órganos afectados, y con frecuencia implican a varios órganos, incluyendo el hígado, los pulmones y los huesos. La progresión puede ser lenta y ser compatibles con décadas de supervivencia. La quimioterapia sistémica ofrece pobres resultados por lo que puede estar indicada únicamente en los casos de tumores rápidamente progresivos. Se administran tratamientos sintomáticos, especialmente frente a la diarrea. La quimioembolización con adriamicina de las metástasis hepáticas tiene una alta tasa de respuesta tanto en los síntomas como en las masas tumorales. Los tratamientos moleculares dirigidos frente a RET u otras tirosina cinasas son prometedores en esta enfermedad.

En cuanto al estadiaje de estos tumores se utiliza la clasificación TNM. Los factores pronósticos más importantes son el estadio inicial y la extensión extratiroidea del tumor primario. La supervivencia de estos tumores a los 10 años se sitúa entre el 65 y 73%(91, 97).

9. Otros tumores tiroideos

Dentro de esta categoría se incluyen diversos tumores que afectan a la glándula tiroidea de forma infrecuente(18).

Algunos son derivados del epitelio folicular como los tumores mixtos de células foliculares y de células C (los carcinomas mixtos medulares foliculares y papilares), los tumores de células escamosas, tumores mucinosos y mucoepidermoides, mucoepidermoides esclerosantes con eosinofilia, timomas ectópicos, SETTLE y CASTLE. También hay tumores no epiteliales mesenquimales, tanto benignos como malignos (angiosarcomas y otros sarcomas), tumores no epiteliales hematolinfoides (linfomas, plasmocitomas, histiocitosis X) y otros tumores no epiteliales como teratomas y paragangliomas.

Los carcinomas mixtos medulares y foliculares son tumores que muestran características morfológicas de un carcinoma medular con inmunorreactividad para calcitonina, y de un carcinoma folicular (o papilar) con inmunorreactividad para tiroglobulina.

Los timomas ectópicos son tumores organotípicos tímicos o de arcos branquiales relacionados, que se pueden localizar en el tiroides.

El tumor fusocelular con diferenciación tímica (SETTLE), es un tumor raro maligno caracterizado por una arquitectura lobulada y una composición celular bifásica con células epiteliales fusiformes y estructuras glandulares. Los carcinomas que muestran diferenciación tímica (CASTLE), son carcinomas tiroideos con arquitectura similar a la de los tumores tímicos.

Los linfomas malignos primarios del tiroides son tumores infrecuentes que constituyen menos del 2% de todas las neoplasias tiroideas malignas. La máxima incidencia se encuentra en la séptima década de la vida, y la proporción de mujeres/hombres es de 3:1. Los linfomas del tiroides agresivos se presentan casi siempre como una masa cervical indolora, de crecimiento

rápido, que está adherida a las estructuras adyacentes. Pueden producir síntomas compresivos, y se deben distinguir del carcinoma indiferenciado. Hasta en la mitad de los casos existen adenopatías bilaterales o unilaterales. La evidencia de enfermedad a distancia es infrecuente. La masa tumoral palpable es de consistencia sólida, y se muestra hipoecoica en la ecografía y no funcionante en la gammagrafía tiroidea. La mayoría de los linfomas tiroideos corresponden a linfomas de célula B difusos o a linfomas MALT y aparecen en pacientes con antecedente de una tiroiditis crónica autoinmune. No obstante, esta enfermedad representa una complicación infrecuente de la tiroiditis de Hashimoto(98, 99). El pronóstico y el tratamiento (con radioterapia local y/o quimioterapia) dependen del estadiaje y la histología.

Por último, también podemos encontrar tumores secundarios o metastásicos en el tiroides, de tumores primarios en riñón, mama, pulmón, etc.

10. Diagnóstico

Ante un nódulo tiroideo, el primer paso a seguir es la realización de una historia clínica detallada y una exploración física encaminadas a identificar posibles factores de riesgo para el carcinoma tiroideo. Esto incluye datos sobre la historia familiar o la yodosuficiencia del lugar de origen, el tiempo de evolución del nódulo, su velocidad de crecimiento, clínica sugestiva de hipo o hipertiroidismo y sobre los síntomas locales, como dolor, disfagia, disnea o disfonía.

Un nódulo tiroideo tiene más probabilidades de ser maligno si se trata de un paciente masculino, a edades jóvenes (menos de 20 años) o avanzadas (más de 45 años y especialmente más de 70 años), o si existe el antecedente de radiación cervical durante la infancia.

Datos clínicos de sospecha de malignidad en el nódulo tiroideo
Historia familiar de cáncer de tiroides (medular o diferenciado)
Historia de síndromes familiares que pueden asociarse a carcinoma diferenciado de tiroides
Historia de tratamiento previo con radioterapia cervical o exposición a radiación ionizante en la infancia o adolescencia
Sexo masculino
Edad inferior a 20 y superior a 70 años
Crecimiento rápido del nódulo
Nódulo de mayor consistencia y fijación a estructuras adyacentes
Síntomas de compresión local (disfonía por afectación del recurrente, disfagia, disnea, tos persistente)
Adenopatías laterocervicales sospechosas

Los pacientes que han recibido radioterapia en cabeza, cuello o tórax durante su infancia para el tratamiento de enfermedades benignas y/o malignas, presentan un riesgo aumentado de aparición de nódulos tiroideos. Aproximadamente en el 25%-50% de ellos se detectarán nódulos tiroideos cuando se utilice la ecografía como prueba diagnóstica. Se estima que entre el 10% y el 40% de estos nódulos serán malignos, lo que representa una incidencia de aproximadamente un 8% de carcinoma diferenciado de tiroides en este subgrupo de población(100).

Esta cifra es muy elevada si se tiene en cuenta que la patología nodular tiroidea y el carcinoma tiroideo son de baja incidencia en la población infantil. El riesgo de malignidad se correlaciona con la dosis de radiación recibida: es máximo a dosis de 20 Gy (riesgo relativo [RR] de 14,6), pero curiosamente disminuye con dosis mayores (20-25 Gy) debido a la muerte celular que se produce en esa situación(101). El intervalo de tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento radioterápico, hasta el diagnóstico del carcinoma de tiroides, es de aproximadamente 10 años en la mayoría de las series. El diagnóstico de malignidad se realiza más frecuentemente en las mujeres y cuanto menor es la edad a la que se recibe la radioterapia. Datos similares han sido publicados tras la radioterapia

corporal total previa a realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos en la infancia(102). En la actualidad no existen recomendaciones universales sobre la indicación del seguimiento ecográfico a lo largo del tiempo y su periodicidad en estos pacientes, pero parece razonable realizarlo estratificando según el riesgo individual en función de la dosis recibida y edad de radiación, al menos con una ecografía cervical cada tres o cinco años si no se realizan otras exploraciones radiológicas cervicales, y durante al menos 15 o 20 años tras la exposición.

Otras poblaciones que presentan un aumento de incidencia de carcinoma de tiroides son aquellas que han recibido radiaciones ionizantes en la infancia y la adolescencia, debido a accidentes radioactivos como el de Chernóbil. A partir de los cuatro o cinco años de la exposición comienza el riesgo de carcinoma de tiroides y en más del 90% de los casos se trata de un carcinoma papilar. El riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis de radiación y cuanto menor es la edad de exposición, con un exceso de RR de 5,25 por Gy en las mujeres(103). Estos datos pueden ser diferentes en otras situaciones de accidente nuclear, como el caso más reciente de Fukushima en 2011, dependiendo de los radioisótopos, de la susceptibilidad de la población y fundamentalmente de las medidas preventivas adoptadas en la limitación de la llegada de la radiación a la leche y otros productos de consumo.

La ecografía se ha convertido en la mejor prueba de imagen para explorar el tiroides. Nos permite conocer el tamaño y las características del nódulo o nódulos si se trata de un bocio multinodular, así como la existencia de otras lesiones que no hubieran sido identificadas en la exploración física. Además facilita la realización de la PAAF, asegurando que la punción se hace en el lugar correcto y permitiendo el acceso a nódulos no palpables.

La prueba de elección en el diagnóstico de un nódulo tiroideo es la citología. Una vez comprobada la normalidad de la función tiroidea, debemos realizar estudio citológico de todos aquellos nódulos solitarios de tamaño igual o superior a 1 cm. Los nódulos menores de 1 cm no precisan PAAF, salvo que presenten características ecográficas de malignidad o que el paciente tenga antecedentes de riesgo. En el caso de los bocios multinodulares, debemos

obtener citología de los nódulos dominantes y de aquellos que sean ecográficamente sospechosos(1, 2).

11. Estadificación del carcinoma diferenciado

Existen numerosas clasificaciones para definir el riesgo de cada paciente con CT (CAEORTC, AGES, AMES, MACIS, OSU, MSKCC, NTCTCS)(104-107), que emplean diversos factores pronósticos que influyen en la supervivencia, como una edad mayor de 45 años, un tamaño tumoral mayor de 4 cm (T3), la diseminación fuera del tiroides (T4) y la existencia de metástasis a distancia.

Ninguno de estos sistemas se ha mostrado superior a los otros(108): todos permiten clasificar a los pacientes de bajo riesgo de mortalidad (del 70% al 85%) para realizar un manejo y seguimiento menos intensivo que en los de alto riesgo (T4 y M1)(109). Ninguno resulta eficaz para estimar la evolución a corto plazo, la mortalidad específica por la enfermedad o la probabilidad de permanencia libre de enfermedad.

El método más utilizado y recomendado es la clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer, VI edición, 2002)(110, 111), que incluye la valoración de tres componentes: 1) el tamaño del tumor primario (T); 2) la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N), y 3) la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M).

T: TAMAÑO TUMORAL
T0: sin evidencia de tumor primario T1: tumor menor o igual a 2 cm, limitado al tiroides T2: tumor mayor de 2 cm y menor o igual a 4 cm, limitado al tiroides T3: tumor mayor de 4 cm en el tiroides u otro tamaño con mínima extensión fuera T4: cualquier tumor que se extiende ampliamente más allá de la cápsula del tiroides
N: AFECTACIÓN DE LOS GANGLIOS REGIONALES
Nx: se desconoce si hay afectación N0: sin afectación de los ganglios (se deben examinar al menos 6 ganglios) N1: afectación de los ganglios
M: METÁSTASIS A DISTANCIA
Mx: se desconoce la existencia de metástasis a distancia M0: ausencia de metástasis a distancia M1: presencia de metástasis a distancia

Estadio I
Menores de 45 años: cualquier T, cualquier N, M0 Mayores de 45 años: T1N0M0
Estadio II
Menores de 45 años: cualquier T, cualquier N, M1 Mayores de 45 años: T2N0M0
Estadio III (mayores de 45 años): T3N0M0, T1N1aM0, T2N1aM0 o T3N1aM0
Estadio IV (mayores de 45 años): cualquier T4, cualquier N1b y cualquier M1

El sistema TNM permite una descripción razonablemente precisa y un registro de la extensión anatómica de la enfermedad e intenta establecer los criterios de riesgo que pueden condicionar la recidiva y la tasa de mortalidad. La clasificación puede ser clínica (cTNM), basada en la evidencia (incluyendo la biopsia) adquirida antes del tratamiento o patológica (pTNM), en la que se dispone de datos intraoperatorios y de la anatomía patológica de la pieza

quirúrgica. Obviamente, es preferible la clasificación pTNM, debido a que se puede asignar con exactitud el tamaño del tumor, la histología está identificada y la invasión extratiroidea puede demostrarse de forma precisa.

Mientras que los tumores de cabeza y cuello suelen estadificarse completamente por su extensión anatómica, en la estadificación del cáncer de tiroides se incluyen además tanto el diagnóstico histológico como la edad de los pacientes con CPT y CFT, debido a su relevancia para la predicción del comportamiento y del pronóstico del cáncer de tiroides.

Según este sistema de estadificación, los pacientes con CT serán clasificados según su riesgo de mortalidad como(108, 112):

- Pacientes de muy bajo riesgo: microcarcinoma unifocal T1 (inferior o igual a 1 cm) N0M0, sin extensión más allá de la cápsula tiroidea.
- Pacientes de bajo riesgo: T1 (superior a 1 cm) N0M0, T2N0M0 o T1N0M0 multifocal.
- Pacientes de alto riesgo: T3 y T4 o cualquier TN1 o cualquier M1.

Los pacientes de menos de 45 años con CPT o CFT se clasifican en estadio I, a no ser que tengan metástasis a distancia (MD), en cuyo caso se consideran en estadio II. En los pacientes jóvenes, y especialmente en los niños, el riesgo de recidiva es alto y puede infravalorarse con el sistema TNM(113). Los pacientes mayores de 45 años con un carcinoma papilar o folicular ≤ 2 cm limitado al tiroides con adenopatías negativas (T1N0M0), se hallan en estadio I. Los tumores entre 2,1 y 4 cm se clasifican como estadio II, y los > 4 cm o con mínima extensión extratiroidea o con afectación de ganglios pretraqueales, paratraqueales o laríngeos (N1a) como estadio III. En los pacientes de mayor edad el estadio IV denota amplia extensión más allá de la cápsula, la presencia de adenopatías cervicales uni o bilaterales, en mediastino superior (N1b) o la presencia de MD. Todos los pacientes con un carcinoma indiferenciado, se consideran en estadio IV independientemente de la edad o de la extensión del tumor.

La clasificación TNM permite estimar el riesgo de mortalidad del CT(104), pero no el riesgo de recidiva postoperatoria, por lo que las distintas sociedades científicas han desarrollado otras clasificaciones para tal fin(108, 114-116). En general, se proponen tres categorías: pacientes con bajo riesgo,

con riesgo intermedio y con riesgo alto de recidiva (tabla). Existen muchas similitudes entre las distintas clasificaciones. En algunas definen un grupo de muy bajo riesgo de recidiva, pero el riesgo de recurrencia, enfermedad persistente o resultado final varía de forma poco importante según el sistema utilizado(116).

Tabla. Sistemas de estadificación de las recidivas				
Riesgo	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto
LATS	-Unifocal < 1 cm NOMO -No EE	-Unifocal-multifocal 1-4 cm intratiroideo NOMO -Histología no agresiva -No invasión vascular -No captación fuera del lecho tiroideo -No EE		-N1 -Metástasis a distancia -Enfermedad residual -Histología agresiva -EE menor ->4 cm (>45 años) -EE mayor (> 45 años)
ETA	-Unifocal < 1 cm NOMO -No EE	-Multifocal -1-4 cm intratiroideo NOMO		-N1 ->4 cm -EE amplia -Metástasis a distancia
ATA		-Cualquier tamaño tiroideo NOMO -Histología no agresiva -No invasión capsular -No captación fuera del lecho tiroideo	-N1 -EE menor -Invasión vascular -Histología agresiva -Captación fuera del lecho tiroideo	-EE amplia -Resección tumoral incompleta -Metástasis a distancia -Tg inapropiada

Mientras que estos sistemas de estadificación son estáticos, el riesgo de mortalidad o recidiva cambia en el tiempo según la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, por lo que recientemente se está

incorporando el concepto nuevo del riesgo retardado o evolución del riesgo dinámico. Éste integra el resultado del control realizado a los 6 o 12 meses del tratamiento inicial(117, 118), de tal forma que un paciente que al principio tuviera un alto riesgo puede evolucionar a bajo riesgo y viceversa.

Estadificación del microcarcinoma de tiroides

El microcarcinoma de tiroides se define como aquel CT menor o igual a 10 mm de diámetro. En principio tiene un excelente pronóstico pero también un riesgo de recurrencia locorregional del 3% al 7%, y de metástasis a distancia inferior al 1%(119). Según el sistema TNM(104), se clasifica como T1a cuando está localizado en el tiroides, y como T3 (también llamado micro-T3) cuando se extiende mínimamente fuera del tiroides. El pronóstico de estos pacientes no está claramente especificado. Es por ello que recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de estratificación(120) para estos tumores, que valora mediante un sistema de puntuación tres variables: sexo (varón=1, mujer=0), multicentricidad (ausente=0, presente=1) y adenopatías metastásicas (ausentes=1 y presentes=3). En función de la puntuación resultante se clasifican como pacientes de bajo riesgo (puntuación entre 0 y 2), de riesgo intermedio (puntuación entre 3 y 4), y de riesgo alto (puntuación de 5).

12. Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides

La cirugía representa el tratamiento inicial del CDT. La extensión más apropiada de la cirugía es un tema controvertido. Los factores que influyen en esta decisión incluyen el diagnóstico histológico, el tamaño de la lesión original, la presencia de adenopatías y metástasis a distancia, la edad del paciente y la categoría de riesgo. El objetivo de la cirugía debe ser extirpar todo el tejido neoplásico presente en el cuello, obviamente a poder ser por un cirujano experto en cirugía del tiroides. Por tanto, el tiroides y las adenopatías afectadas deben identificarse de forma meticulosa y extirparse. En el caso del CPT y del CFT, aunque todavía existe algún debate sobre la extensión de la cirugía tiroidea, muchos abogan por una tiroidectomía casi total (no dejando más de 2 o 3 g de tejido tiroideo) en todos los pacientes(121). La tiroidectomía casi total en comparación con otras cirugías

más limitadas, disminuye la tasa de recidiva porque los CPT son, con frecuencia, multifocales y bilaterales. La extirpación de casi todo, si no todo, el tiroides facilita la ablación postoperatoria del resto con I¹³¹.

Para los pacientes de muy bajo riesgo (p. ej., los que tienen un MPT unifocal intratiroideo y posiblemente los CFT pequeños de < 2 cm sólo con invasión capsular) puede ser apropiada una lobectomía como procedimiento quirúrgico inicial. En aquellos pacientes que han sido sometidos a una lobectomía unilateral previa por un tumor en principio benigno y que se comprueba que es un CFT angioinvasivo, se recomienda completar la tiroidectomía total, porque facilita el seguimiento posterior.

No se recomienda realizar vaciamiento ganglionar profiláctico central en los tumores ≤ 4 cm. De forma rutinaria sí que se realiza cirugía de los ganglios linfáticos en los pacientes con CPT mayores de 4 cm. Esta debe incluir la disección del compartimento central (las zonas paratraqueales y traqueoesofágicas) y puede incluir también la disección de la zona supraclavicular ipsilateral y del tercio inferior de la cadena yugulocarotídea. Se completa la disección ipsilateral modificada cuando se evidencia metástasis ganglionares palpables en la cadena yugulocarotídea o si una ecografía preoperatoria muestra enfermedad ganglionar demostrada por biopsia en la región cervical lateral. La disección de la cadena ganglionar es preferible a la extirpación selectiva de las adenopatías. No se ha demostrado que este tipo de disección ganglionar mejore las tasas de supervivencia ni de recaídas(122), sin embargo hay varios argumentos que apoyan su uso rutinario en los pacientes con un carcinoma papilar de tiroides. Entre éstos se incluye el hecho de que las metástasis son difíciles de detectar por palpación en los ganglios linfáticos que se encuentran debajo de los vasos o en la zona paratraqueal, mientras que la evidencia histológica de afectación de los ganglios linfáticos se documenta en alrededor de dos tercios de los pacientes con un CPT, de los que más del 80% tienen afectación del compartimento central. El conocimiento del estado inicial de los ganglios linfáticos, ayuda a la interpretación de las alteraciones cervicales identificadas durante los seguimientos postoperatorios posteriores. En el caso del CFT, las metástasis

ganglionares son menos frecuentes, y se debe llevar a cabo la disección sólo si se ha diagnosticado de CFT y existen adenopatías clínicamente detectables.

En la recomendación de la cirugía, siempre hay que tener en cuenta las posibles complicaciones quirúrgicas. La lobectomía unilateral casi nunca produce una hipocalcemia permanente, pero hasta en un 3% de las ocasiones puede causar una parálisis de las cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente. La tiroidectomía total produce una hipocalcemia transitoria entre el 7% y el 10% de los pacientes, y una hipocalcemia permanente entre el 0,5% y el 1%. La parálisis de las cuerdas vocales permanente se produce en menos del 1% de casos, y puede beneficiarse de tratamientos logopedas específicos(123). El riesgo de hipoparatiroidismo debería reducirse por identificación de las glándulas paratiroides, simplificada posiblemente por tinción con azul de metileno y, ciertamente, si la viabilidad es dudosa, por autotrasplante de las glándulas paratiroides en el momento de realizar la exploración inicial del cuello. La experiencia del cirujano es importantísima en cuestión de los detalles técnicos más delicados de la tiroidectomía, incluyendo la conservación de la rama externa del nervio recurrente laríngeo, que es importante para la regulación del tono de la voz (124, 125).

Abordaje postquirúrgico

El tratamiento postquirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides no se puede establecer siempre siguiendo un algoritmo rígido. Debemos valorar una serie de consideraciones como la extensión de la enfermedad en el momento de la cirugía, el tipo histológico y la diferenciación del tumor, la edad del paciente y el grupo de riesgo.

La estadificación postoperatoria nos permite conocer el pronóstico de cada paciente y tomar decisiones individuales en la conducta que debe seguirse en lo referente al tratamiento con levotiroxina (T4l) y yodo radiactivo (I^{131}), conocer el riesgo de recurrencia y mortalidad, y decidir la estrategia de seguimiento(108).

Tratamiento con I^{131}

El I^{131} es un agente que resulta altamente eficaz para administrar elevadas dosis de radiación al tejido tiroideo con una captación baja en otras zonas del cuerpo. Estas dosis de radiación en el tejido tiroideo tienen relación

con la capacidad de concentración hística, la proporción entre la captación tisular total y el volumen de tejido funcionante y la semivida eficaz del I^{131} en los tejidos. El tejido tiroideo es capaz de concentrar yodo sólo después de la estimulación con TSH, pero incluso con una estimulación óptima con TSH la captación por parte de los tejidos neoplásicos es inferior a la del tejido tiroideo normal y puede no ser detectable en alrededor de un tercio de los pacientes(126, 127).

La administración del I^{131} se realiza después de la cirugía con tres objetivos. En primer lugar, destruir los restos del tejido tiroideo normal (ablación), aumentando así la sensibilidad de una posterior gammagrafía tiroidea con I^{131} y la especificidad de las determinaciones de Tg en suero para la detección de la enfermedad persistente o recurrente(128). En segundo lugar, para teóricamente destruir el carcinoma microscópico oculto, y potencialmente disminuir la tasa de recidivas a largo plazo. Por último, posibilitar la realización de una gammagrafía corporal total con I^{131} postablación, un método sensible para la detección de carcinoma persistente.

Se debe destacar que el tratamiento postoperatorio con I^{131} se utiliza selectivamente y que no todos los pacientes con un diagnóstico de CDT se benefician de un tratamiento ablativo con yodo radiactivo después de la cirugía(67, 121, 129). En los pacientes de bajo riesgo, el pronóstico a largo plazo después de la cirugía es tan favorable que no suele recomendarse la ablación con I^{131} . Mientras que los pacientes con alto riesgo de recidivas se tratan de forma habitual con I^{131} , porque este tratamiento puede disminuir potencialmente tanto la tasa de recidivas como la de mortalidad. En el resto de pacientes, no existen evidencias actuales de que la administración pueda mejorar la supervivencia a largo plazo; es por ello que se administra postoperatoriamente yodo radiactivo cuando la cirugía no ha sido completa o existen dudas al respecto. Los niños también suelen ser candidatos para recibir yodo radiactivo postoperatoriamente, porque pueden tener una extensa afectación linfática cervical y, con frecuencia, tienen metástasis pulmonares que no se detectan con las radiografías convencionales ni con la TAC torácica(68).

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON I¹³¹ EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE TIROIDES PAPILAR, FOLICULAR O DE CÉLULAS DE HÜRTHLE DESPUÉS DE UNA TIROIDECTOMÍA INICIAL CASI TOTAL
Sin indicación
Pacientes adultos con bajo riesgo de mortalidad específica por la causa o con bajo riesgo de recidiva (p. ej., pacientes con CPT con puntuaciones MACIS < 6 o pacientes con T < 1 cm, N0, M0)
Indicaciones
Definidas
Metástasis a distancia al diagnóstico Resección tumoral incompleta Pacientes con alto riesgo de mortalidad o recidiva (p. ej., CPT con MACIS 6+ y CFT o CCH con pTNM II/III)
Probable
Resección incompleta (tiroidectomía menor que casi total, sin disección ganglionar) CPT o CFT en niños menores de 16 años Variantes de células altas, columnares y esclerosante difusa del CPT CFT invasivo extensamente o pobremente diferenciado Metástasis ganglionares bilaterales de gran tamaño

Después del tratamiento quirúrgico no se debe administrar tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante 4 a 6 semanas, pero la liotironina se puede sustituir durante por lo menos 3 a 4 semanas y suspenderse posteriormente durante 2 semanas antes de los estudios con yodo radiactivo para valorar la posibilidad de persistencia de enfermedad. En ese momento, la concentración sérica de TSH debe ser superior a un valor empíricamente determinado de 25 a 30 mUI/l. Otra posibilidad consiste en continuar tomando levotiroxina sin necesidad de suspenderla y administrar a los pacientes inyecciones intramusculares de rhTSH (0,9 mg en dos días consecutivos) consiguiendo de esta forma niveles de TSH > 30 mUI/l. Niveles indetectables de Tg sérica indican un riesgo muy pequeño de encontrar enfermedad persistente o de una recidiva posterior(130). En los casos de una tiroidectomía incompleta, la captación del cuello debe medirse con la actividad de un trazador de I¹³¹ o de I¹²³; la dosis administrada debe ser lo suficientemente pequeña como para evitar el aturdimiento (stunning), es decir, una disminución en la captación tiroidea con la posterior dosis elevada de yodo radiactivo(131, 132). Una captación superior al 10% y el alto riesgo de enfermedad persistente debería llevar a completar la cirugía. El tratamiento con I¹³¹ puede administrarse a los otros pacientes, generalmente con

captaciones de 24 horas considerablemente menores del 10%. Una gammagrafía corporal total se lleva a cabo 3 a 7 días después del tratamiento, y es muy informativa en pacientes con una baja captación (< 1%) en el lecho tiroideo. Si se asume una captación equivalente fraccional después de la administración de una dosis diagnóstica o terapéutica de I^{131} , una captación demasiado baja para detectarse con 2 a 5 mCi (74 a 185 MBq) se podría detectar con la administración de 100 mCi (3700 MBq). Esto también justifica la administración de dosis elevadas de I^{131} en pacientes con unas concentraciones elevadas de Tg (> 10 ng/ml en ausencia de tratamiento con levotiroxina), incluso si la gammagrafía diagnóstica es negativa(133).

Los pacientes que presentan una concentración sérica indetectable de Tg tras la estimulación con rhTSH, una ecografía cervical normal(121, 134) y ausencia de captación en una gammagrafía corporal total con I^{131} , realizadas 6 a 12 meses después del tratamiento, se consideran como ablación total. La gammagrafía se realiza habitualmente con 2 a 5 mCi (74 a 185 MBq) y en la actualidad ya no se lleva a cabo de forma rutinaria cuando la gammagrafía postablación no ha mostrado captación fuera de la región cervical(135).

En más del 80% de los pacientes sometidos por lo menos a una tiroidectomía casi total, se consigue la ablación total después de la administración tanto de 100 mCi (3700 MBq) como de 30 mCi (1100 MBq)(136). Después de una cirugía menos extensa, la ablación se consigue sólo en dos tercios de los pacientes con 30 mCi (1100 MBq). En los pacientes en los que el riesgo de enfermedad residual es bajo, puede ser suficiente una dosis más baja (30 mCi), pero en los pacientes de alto riesgo, se debería administrar una dosis mayor de 100 mCi con el objetivo de producir la desaparición de los restos tiroideos normales y de tratar el tejido neoplásico residual. Por tanto, se debe llevar a cabo una tiroidectomía casi total en todos los pacientes que van a recibir I^{131} . La ablación total requiere que se administre una dosis de por lo menos 30 mCi (1100 MBq) en los restos del tiroides, y un estudio dosimétrico puede permitir una estimación más precisa de la dosis de I^{131} que se debe administrar(127). Para estimular de forma efectiva la captación de yodo radiactivo por parte de los restos tiroideos, se utilizan inyecciones intramusculares de rhTSH (0,9 mg en dos días consecutivos) administrada sin necesidad de retirar el tratamiento

sustitutivo con T4(115). El tratamiento con I¹³¹ no desempeña un papel en el tratamiento habitual de los pacientes con un carcinoma indiferenciado de tiroides o CMT.

Complicaciones del tratamiento con I¹³¹

Las náuseas y la sialoadenitis son efectos secundarios agudos frecuentes después del tratamiento con I¹³¹, pero suelen ser leves y se resuelven rápidamente. La tiroiditis por radiación suele ser trivial, pero en los casos en que los restos del tiroides sean grandes, el paciente puede sentir suficiente dolor como para precisar tratamiento sintomático con corticoides durante unos días. El tumor ubicado en determinadas localizaciones, como el cerebro, la médula espinal y la región paratraqueal puede inflamarse como respuesta a la estimulación con TSH o después del tratamiento con I¹³¹, generando síntomas compresivos. En el 5%-10% de los pacientes tratados con I¹³¹ puede aparecer xerostomía y obstrucción del conducto lagrimal(137). La fibrosis por radiación se puede producir en pacientes con metástasis pulmonares difusas y, en ocasiones, puede ser mortal si se administran dosis elevadas (> 150 mCi [5550 MBq]) en breves espacios de tiempo (< 3 meses).

Se debe prestar especial atención para evitar la administración de I¹³¹ durante el embarazo. Después del tratamiento con I¹³¹, la espermatogénesis puede estar disminuida transitoriamente(138), y las mujeres pueden presentar un fallo ovárico temporal. El daño genético inducido por la exposición a I¹³¹ antes de la concepción ha sido un tema de gran preocupación. No obstante, la única alteración descrita hasta la fecha ha sido un aumento de la incidencia de abortos en las mujeres tratadas con I¹³¹ durante el año previo al embarazo. Es por ello que se recomienda retrasar la concepción durante al menos un año después del tratamiento con I¹³¹. No existe evidencia de que el embarazo afecte al tratamiento del tumor en las mujeres que toman dosis adecuadas de levotiroxina. En caso de que una paciente tratada con dosis sustitutivas de levotiroxina se quede embarazada, la dosis se aumenta en el 30% en cuanto se confirma dicho embarazo, y se determina la TSH sérica cada mes durante la primera mitad de la gestación(139). En una paciente tratada con dosis supresoras de levotiroxina, la concentración de TSH sérica se controla todos

los meses, y la dosis diaria de levotiroxina se aumenta cuando aumenta la TSH.

Después de un tratamiento repetido con I^{131} se puede producir una pancitopenia leve, especialmente en pacientes con metástasis óseas tratadas también con radioterapia externa. Se ha observado que el riesgo relativo de leucemia aumenta sólo en los pacientes tratados con dosis de I^{131} acumuladas de > 500 mCi (18500 MBq) o en asociación con radioterapia externa(140).

Radioterapia externa

La radioterapia externa sobre el cuello y el mediastino está indicada sólo en los pacientes de edad avanzada con un CPT extenso en los que ha sido imposible una resección quirúrgica completa y en los que el tumor no capta I^{131} . En los estudios retrospectivos se ha visto que la radioterapia externa disminuye el riesgo de recidiva cervical en estos pacientes seleccionados(141). El volumen diana incluye el lecho tiroideo, las zonas de ganglios linfáticos cervicales bilaterales y la parte superior del mediastino. Uno de los aspectos controvertidos para el empleo de la RT cervical es la toxicidad derivada. Por lo general, se deben administrar 50 Gy (5000 rad) repartidos en 25 fracciones a lo largo de 5 semanas, con una dosis de refuerzo de 5 a 10 Gy en cualquier foco macroscópico residual. Actualmente se puede utilizar la radioterapia con técnica de intensidad modulada (IMRT), para administrar dosis elevadas en la zona de riesgo de recidiva escalando las dosis de radiación y minimizando así la dosis en los órganos sanos cercanos (laringe, médula, esófago)(142, 143).

Tratamiento con levotiroxina

El crecimiento de las células tiroideas tumorales está controlado por la TSH, y se cree que la inhibición de la secreción de TSH mediante la administración de levotiroxina a dosis supresoras mejora las tasas de recidivas y supervivencia(144). Por tanto, se debe administrar levotiroxina a todos los pacientes con CTDCF, independientemente de la extensión de la cirugía y de otros tratamientos adyuvantes. La dosis inicial efectiva es de alrededor de 2 μ g/kg de peso en los adultos. Los niños necesitan dosis más elevadas. El ajuste de la dosis que debemos administrar se realiza mediante la determinación de la TSH sérica a los 3 meses del comienzo del tratamiento, y

el objetivo inicial es que la concentración de T3 libre y T4 libre estén dentro de la normalidad.

En los pacientes con un carcinoma indiferenciado de tiroides o un CMT, se administra una dosis sustitutiva de levotiroxina con el objetivo de obtener una concentración sérica de TSH en el nivel normal.

13. Seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides puede presentar recidivas a muy largo plazo pasados 20-30 años, por lo que es muy difícil conocer cuál es la estrategia más adecuada para su tratamiento y seguimiento a largo plazo.

En los pacientes con un CFT o un CPT, después del tratamiento inicial los objetivos del seguimiento son mantener un tratamiento supresor adecuado con levotiroxina y detectar los carcinomas de tiroides persistentes o recidivantes. La mayoría de las recidivas se produce en los primeros años de seguimiento, pero algunas aparecen más tarde y por eso, el seguimiento es necesario a lo largo de toda la vida del paciente.

Detección precoz de la enfermedad recurrente

Exploraciones clínicas y ecográficas

En los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, en las visitas de seguimiento, la palpación del lecho tiroideo y de las regiones ganglionares se debe llevar a cabo de forma rutinaria. La ecografía es más sensible, y puede detectar adenopatías tan pequeñas como de 2 a 3 mm de diámetro(145). Las adenopatías metastásicas deben distinguirse de las adenopatías benignas con hiperplasia que son frecuentes, y los hallazgos falsos positivos pueden tener consecuencias deletéreas y se deberían obviar. Las adenopatías que son pequeñas, delgadas u ovals, con vascularización central, en las cadenas cervicales posteriores, y especialmente si disminuyen de tamaño en un intervalo de tres meses, se consideran benignas. Por el contrario, las adenopatías redondeadas, con efecto de masa, hipoecogenicidad y ausencia de una línea ecogénica central, microcalcificaciones, un componente quístico e hipervascularización periférica en la ecografía son sospechosas de malignidad. Estas características pueden ser difíciles de reconocer en las adenopatías pequeñas, y se debe tranquilizar y seguir a dichos pacientes a

intervalos de tiempo cortos. El tamaño de la adenopatía es un criterio menos fiable de malignidad, aunque el riesgo aumenta conforme lo hace el tamaño de la adenopatía por encima de los 7 mm de diámetro menor.

La Tg sérica es indetectable hasta en una quinta parte de los pacientes que reciben un tratamiento con levotiroxina y que tiene metástasis ganglionares aisladas, por lo que unos valores indetectables no deben excluir la afectación ganglionar. Si existen dudas, puede realizarse un estudio citológico de la adenopatía mediante punción guiada por ecografía, y además puede realizarse determinación de la Tg en el fluido aspirado(146). La reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa sensible (RT-PCR) que amplifica el ARNm de la Tg parece ser incluso más sensible, pero no está siendo utilizada aún en la práctica clínica habitual.

Determinaciones de la tiroglobulina sérica

La Tg es una glicoproteína que sólo producen las células foliculares del tiroides, tanto normales como neoplásicas(147).

A lo largo del tiempo se han desarrollado diferentes métodos analíticos para determinar los niveles de Tg. Los modernos análisis ultrasensibles de Tg con una sensibilidad funcional menor de 0,1 ng/ml mejoran la sensibilidad durante el tratamiento con hormona tiroidea, pero a expensas de una disminución de la especificidad. Sin embargo, en estos análisis pueden aparecer artefactos debidos a la presencia en el suero de anticuerpos antitiroglobulina, por lo que antes debe realizarse un cribado del suero mediante un inmunoanálisis sensible a estos anticuerpos o para interferencias con una prueba de recuperación. En los análisis inmunoradiométricos, las interferencias provocan subestimaciones de la concentración de Tg o valores falsos negativos, con radioinmunoanálisis relativamente poco afectados, especialmente con títulos bajos de anticuerpos. La Tg se encuentra habitualmente en el suero en una concentración de hasta 90 pmol/l (50 ng/ml). Aunque los valores medios normales varían según el análisis utilizado, son del orden de 30 pmol/l (20 ng/ml). Las concentraciones son algo mayores en las mujeres que en los hombres y, así mismo, aumentan hasta varias veces durante el embarazo y en los recién nacidos. La concentración de Tg sérica se encuentra elevada en tres tipos de alteraciones tiroideas: bocio e

hiperfunción del tiroides, inflamación o lesiones físicas del tiroides y tumores tiroideos derivados de células foliculares diferenciadas. Los valores son altos tanto en el bocio endémico como en el bocio esporádico no tóxico, y el grado de elevación de la concentración de Tg está relacionado con el tamaño del tiroides. Así mismo, se observan elevaciones de la Tg en los pacientes con tiroiditis subaguda y en tiroiditis secundarias a traumatismos tiroideos durante intervenciones quirúrgicas o tras tratamiento con I^{131} . En pacientes con tirotoxicosis facticia se observan unas concentraciones bajas o indetectables que ayudan a diferenciar este trastorno de otras causas de tirotoxicosis que cursan con una baja captación de yodo radiactivo (RAIU). Los anticuerpos antitiroglobulina interfieren con las determinaciones de la concentración de Tg, lo que dificulta su utilización en los pacientes con enfermedad de Hashimoto.

La determinación de la concentración sérica de Tg va a tener gran valor en el manejo y seguimiento del carcinoma tiroideo diferenciado, pero no en el diagnóstico. Las concentraciones séricas de Tg aumentan en los pacientes con tumores tiroideos derivados de células foliculares tanto benignos como malignos diferenciados, aunque los valores no sirven para establecer un diagnóstico diferencial entre los dos tipos. Después de una ablación total de tiroides tras el tratamiento por un carcinoma tiroideo papilar o folicular no debe detectarse tiroglobulina, por lo que su posterior detección señala la presencia de persistencia o recurrencia de la enfermedad. En los pacientes que están en remisión completa después de una ablación total del tiroides, los anticuerpos antitiroglobulina disminuyen gradualmente hasta títulos bajos o indetectables con una media de tiempo de 3 años. Su persistencia o su reaparición a lo largo del seguimiento, nos debe hacer sospechar de una enfermedad persistente o recidivante. La secreción de Tg es dependiente de la TSH, por lo que la concentración sérica de Tg puede aumentar al interrumpir un tratamiento de supresión o tras la administración de inyecciones de rhTSH, lo que incrementa la sensibilidad del marcador en la detección del carcinoma de tiroides persistente o recurrente incluso en presencia de unos estudios negativos con I^{131} .

Existe una estrecha relación entre la masa tumoral y la concentración de Tg, tanto durante el tratamiento con tiroxina como tras la estimulación de TSH. Para conseguir concentraciones séricas elevadas de TSH se puede retirar la levotiroxina durante 4 a 6 semanas. No obstante, algunos pacientes toleran mal el hipotiroidismo resultante. Este efecto puede atenuarse mediante la administración de liotironina, que se metaboliza más rápidamente, en lugar de la levotiroxina, durante 3 a 4 semanas, y retirándola durante 2 semanas, o simplemente mediante la reducción de la dosis de levotiroxina en alrededor del 50%. La concentración sérica de TSH debería estar por encima de un valor determinado empíricamente > 25 a 30 mUI/l en pacientes tratados de esta manera; si no es así se debería prolongar la suspensión hasta que lo alcance. Las inyecciones intramusculares de 0,9 mg de rhTSH durante 2 días consecutivos, son una alternativa, porque no es necesario suspender el tratamiento con levotiroxina y los efectos secundarios son mínimos. Tras la estimulación con rhTSH, el pico sérico de Tg suele obtenerse a los 3 días tras la segunda inyección. A pesar de que el aumento de la Tg sérica es frecuentemente menor tras la inyección de rhTSH que con la suspensión, la eficiencia diagnóstica de la rhTSH para estimular la producción de Tg en el suero es comparable con la de la retirada de la levotiroxina en la mayor parte de los pacientes(148).

Cuando la Tg sérica es indetectable durante el tratamiento con levotiroxina en una prueba sanguínea realizada 3 meses después del tratamiento inicial, puede aumentar en el 14% y el 20% tras la estimulación con TSH realizada a los 9 a 12 meses. En ese momento, la concentración sérica de Tg es un excelente índice pronóstico. La mayoría de los pacientes con concentraciones séricas indetectables de Tg, que no estaban recibiendo tratamiento con levotiroxina siguen libres de recaída tras más de 15 años de seguimiento, y menos del 1% presentarán una recidiva en las adenopatías cervicales detectadas ecográficamente. Por el contrario, se encuentra enfermedad persistente o recurrente en el 33% de los pacientes con concentraciones séricas detectables de Tg, localizadas dos veces más frecuentemente en las adenopatías cervicales que a distancia. En estos pacientes, la Tg sérica aumenta con el tiempo o permanece elevada. En el

resto de pacientes con Tg basal elevada, la Tg sérica obtenida tras la estimulación con TSH, meses o años después, disminuye a valores bajos o indetectables, incluso en ausencia de ningún otro tratamiento: estos pacientes también se pueden considerar curados(128). Células tiroideas persistentes pueden producir Tg meses después del tratamiento con I¹³¹, y pueden desaparecer en los meses posteriores. Por tanto, la tendencia de la concentración de Tg es también un valor importante, junto con la concentración de Tg, en el seguimiento de los pacientes.

Gammagrafía corporal total con I¹³¹

Los resultados de la gammagrafía corporal total con I¹³¹ dependen de la capacidad del tejido tiroideo tumoral para captar I¹³¹ cuando se eleva la concentración sérica de TSH, lo que se logra bien con la suspensión de la tiroxina durante 4-6 semanas o bien con la administración de inyecciones intramusculares de 0,9 mg rhTSH durante dos días consecutivos, con la administración de yodo radiactivo el día siguiente a la segunda inyección(148).

Previamente a la realización de una gammagrafía con I¹³¹, se deben evitar los medicamentos que contengan yodo o los alimentos ricos en yodo, y en casos dudosos se debe medir el yodo urinario. Además en las mujeres en edad fértil se debe excluir un embarazo. Para las gammagrafías diagnósticas de rutina, se administran entre 2 y 5 mCi (74 a 185 MBq) de I¹³¹. No se emplean dosis más elevadas para evitar una posible reducción en la captación de dosis terapéuticas posteriores de I¹³¹(131, 132). Para valorar si existe captación en la gammagrafía, ésta se realiza a las 48 a 72 horas después de administrar la dosis, utilizando preferiblemente una gammacámara de doble cabezal equipada con cristales gruesos y colimadores de alta energía. De forma infrecuente, podemos encontrar resultados falsos positivos que, generalmente, son fáciles de reconocer: contaminación (piel, pelo, ropa), acumulación fisiológica (glándulas salivales, estómago, esófago, colon, vejiga, mama, captación hepática difusa), procesos inflamatorios (pulmonares o bronquiales, cutáneos, dentales, sinusoidales), diversas entidades (neoplasias no tiroideas - glándulas salivales, estómago, pulmón, meningioma, estruma ovárico-, quistes - renal, pleuropericárdico, hepático, salival, mamario,

testicular, hidrocele-, timo, ectasia de la arteria carotídea común con estasis, dilatación esofágica y hernia de hiato, derrame pericárdico e insuficiencia cardíaca).

Otras pruebas

Existen disponibles otras pruebas complementarias que sólo se deberían llevar a cabo en casos seleccionados, entre las que se incluyen la TC helicoidal o la RM del cuello y del tórax, la gammagrafía ósea, la RM de los huesos, y la PET utilizando 18-FDG(149-151).

La sensibilidad de la PET-FDG se puede mejorar con la estimulación de TSH, obtenida tras la suspensión de levotiroxina o la inyección de rhTSH. La PET-FDG resulta positiva con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad diseminada que no captan I¹³¹ en las metástasis, y es especialmente eficaz para descubrir adenopatías mediastínicas. La ecografía cervical es más sensible que la PET para la detección de metástasis adenopáticas cervicales, y la TC helicoidal es más sensible para el descubrimiento de las pequeñas metástasis pulmonares.

Estrategia de seguimiento a largo plazo

Durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, nuestro principal objetivo es detectar la posibilidad de una persistencia/recurrencia (P/R) de la enfermedad.

Se considera estado libre de enfermedad cuando hay ausencia clínica de evidencia tumoral, con pruebas de imagen negativas y niveles de Tg plasmática basal <0,2 ng/mL o <1 ng/mL tras estímulo, en ausencia de Ac-antiTg que interfieran. Cuando no se cumplen estas 3 condiciones hablamos de P/R.

El riesgo de P/R depende de las características iniciales del tumor, y de la respuesta obtenida con los tratamientos realizados, lo que se conoce como evaluación dinámica. De ahí la importancia de individualizar el seguimiento de cada paciente. Aproximadamente el 80% de los pacientes alcanzan la curación con el tratamiento inicial, pero el 20% restante presentará P/R siendo la afectación cervical (adenopática o en tejidos blandos) la localización más frecuente. Entre el 5% y el 23% de los pacientes con CDT

presentan metástasis a distancia que se localizan sobre todo en pulmón y hueso y más raramente en SNC o en otros tejidos(152).

Para realizar el seguimiento de los pacientes con CDT tenemos disponibles diversas pruebas complementarias fundamentales: la determinación de Tg (basal y/o estimulada) y las pruebas de imagen.

La determinación de Tg debe realizarse siempre acompañada de la medición de Ac-antiTg, dado que la presencia de éstos puede invalidar la medición con resultados falsamente negativos. Actualmente existen comercializados métodos de determinación de Tg con una sensibilidad de 0,1-0,2 ng/dl (previamente era de 1 ng/ml), que pueden hacer innecesaria la determinación de la Tg tras estimulación. Esta se puede realizar tras suspensión de toma de levotiroxina durante 4 semanas o tras inyección de rhTSH. Si el nivel basal de Tg ya está elevado no hay indicación de realizar una estimulación.

Además del valor absoluto de Tg en cada revisión, es importante conocer la tendencia del nivel de Tg a lo largo del tiempo. En aquellos pacientes con Ac-antiTg el incremento de los mismos, o la aparición de novo, debe interpretarse como riesgo de enfermedad recurrente(153).

Entre las pruebas de imagen, la ecografía es la más accesible, inocua y sensible para localizar enfermedad a nivel cervical. En la mayoría de los pacientes con bajo volumen de enfermedad, ésta se va a localizar a nivel cervical y, por tanto, debe realizarse a todos los pacientes. En el caso de que haya evidencias de P/R de forma localizada a nivel cervical (adenopatías < 8 o 10 mm en su eje menor según la guía ATA o bajo volumen de enfermedad, sin especificar, según la guía británica)(121, 154), la enfermedad puede tener un curso indolente y se puede mantener una actitud expectante mientras no se observe progresión. En el caso de plantearse tratamiento, es recomendable confirmar siempre mediante PAAF o determinación de Tg en la muestra de punción.

El resto de pruebas de imagen están indicadas en pacientes con niveles de Tg elevadas o con Ac-antiTg en aumento, sin hallazgos ecográficos que los expliquen. La ATA recomienda realizar una TAC sin contraste o una RM para valorar el parénquima pulmonar, y una TAC con contraste para valorar enfermedad mediastínica. Se debe valorar la realización del TAC pulmonar

cuando el nivel de Tg es > 10 ng/ml. Cuando los niveles de Tg sean muy elevados sospecharemos metástasis óseas, y la RM representa la prueba de imagen de elección, así como también para valorar metástasis cerebrales. La realización de PET-TAC con ^{18}F FDG está especialmente indicada con niveles de Tg estimulada > 10 ng/ml y en aquellos con histología agresiva. El rastreo corporal diagnóstico con I^{123} o dosis bajas de I^{131} , junto con SPECT-TAC, estaría indicado según la ATA, en el caso de pacientes con riesgo de recurrencia alto o intermedio. La guía británica limita su indicación a la existencia de captación fuera del lecho en el rastreo postratamiento(121, 154).

Otra posible situación durante el seguimiento es que exista Tg detectable pero no encontremos enfermedad macroscópica. En la mayoría de estos pacientes la enfermedad se va a encontrar a nivel cervical aunque no la detectemos. Va a haber pacientes en los que la Tg disminuya espontáneamente a lo largo del tiempo, pero es raro que suceda cuando el nivel es > 5 ng/ml. El tiempo de duplicación de Tg y la velocidad de aumento de Tg ($> 0,3$ ng/ml/año) sirven para identificar pacientes con más riesgo de evolucionar a enfermedad estructural localizable(117, 155).

Según la guía ATA, podemos valorar tratamiento empírico con radioyodo en estos pacientes con Tg > 5 ng/ml. Mientras que la guía británica establece la indicación de tratamiento, en función de la categoría de riesgo y de la tendencia evolutiva de la Tg(121, 154).

La estratificación dinámica(117) permite una estimación del riesgo, modificada en cualquier momento a lo largo del seguimiento, de acuerdo al comportamiento biológico del tumor y a su respuesta a los tratamientos realizados. Así, podemos reclasificar los pacientes en cuatro categorías (tabla):

- Excelente respuesta: Sin evidencia clínica, ni bioquímica (Tg indetectable con T4l; Tg estimulada tras rhTSH < 1 ng/ml) ni estructural de enfermedad. El riesgo de recidiva es muy bajo (1-4%) y prácticamente nulo el de mortalidad ($< 1\%$) a los 5-10 años.
- Respuesta bioquímica incompleta: Presencia de niveles de Tg detectables (suprimida: ≥ 1 ng/ml o estimulada: ≥ 10 ng/ml) o aumento en los niveles de

Ac-antiTg, sin evidencia de enfermedad estructural. Aproximadamente el 60% no presentan evidencia de enfermedad, el 23 % se mantiene estable y en el 17% restante se acaba detectando enfermedad estructural a los 5-10 años. Presentan una tasa muy baja de mortalidad (< 1%).

- Respuesta estructural incompleta: Presencia de enfermedad loco-regional o metástasis a distancia identificada mediante pruebas de imagen o funcionales (no siempre requiere confirmación citológica/histológica). Con frecuencia precisan tratamientos adyuvantes a pesar de lo cual la mayoría persiste en la misma situación. Presentan las tasas de mortalidad más elevadas a los 5-10 años (11 % enfermedad loco-regional y 50 % enfermedad metastásica).

- Respuesta indeterminada: Engloba los pacientes con datos bioquímicos, estructurales o funcionales que no permiten su clasificación en las categorías previas. Incluye posibles datos bioquímicos (Tg suprimida < 1 ng/ml, Tg estimulada < 10 ng/ml, Ac-antiTg estables o en descenso) sin evidencia de enfermedad estructural o datos de imagen y funcionales con hallazgos en pruebas de imagen no claramente sugestivas de malignidad, pero no completamente normales. La evolución es intermedia entre los de excelente respuesta y respuesta incompleta. Aproximadamente en el 20 % se identifica enfermedad estructural durante el seguimiento, mientras que en el 80% restante las alteraciones se mantienen estables o desaparecen. La mortalidad a los 10 años es muy baja (< 1 %).

Estratificación dinámica de riesgo (Modificado ATA 2015)(117)						
	Tg con T4l (ng/dl)	Tg estimulada (ng/dl)	Ac- antiTg	Imagen	Funcional	Riesgo (5-10 años)
RE	<0,2	<1	-	-	-	Recidiva <5% Mortalidad <1%
RBI	≥ 1	≥10	En aumento	-	-	Enfermedad estructural 20% Curación espontánea 30% Precisan otros tratamientos 20% Mortalidad <1%
REI	-	-	-	+	+	Recidiva/persistencia: 50-85% Mortalidad 11-50%
RI	<1	1-10	Estables o en descenso	Dudosa	Dudosa	Enfermedad estructural 15-20% Resto: estable o curación Mortalidad <1%

RE: respuesta excelente. RBI: respuesta bioquímica incompleta. REI: respuesta estructural incompleta. RI: respuesta indeterminada.

En los pacientes de riesgo de recurrencia bajo o intermedio que cumplen criterios de excelente respuesta tras el tratamiento quirúrgico y/o radioyodo, se recomienda determinar Tg y Ac-antiTg cada 12-24 meses. No es preciso realizar estimulación de Tg y tampoco hay indicación clara de realizar una ecografía cervical de control. El nivel deseable de TSH a largo plazo es 0,5-2 mUI/ml, excepto en aquellos pacientes que inicialmente son de alto riesgo en los que durante 5 años se debe mantener una TSH <0,1 mUI/ml(156).

Los pacientes con respuesta bioquímica incompleta tras tiroidectomía total y radioyodo, deberían tener el nivel de TSH < 0,1 o entre 0,1-0,5 mUI/ml, según el riesgo de recurrencia. Debemos determinar la Tg basal cada 6 meses, presentando especial atención a la tendencia de la misma, así como realizar ecografía anual y aquellas pruebas de imagen que se consideren necesarias. El seguimiento en los pacientes con respuesta indeterminada es similar(155, 156).

En los pacientes con respuesta estructural incompleta, se recomienda determinar la Tg cada 6 meses, y realizar pruebas de imagen, además del tratamiento más adecuado según la enfermedad que presenten.

Por tanto, a la hora de adoptar el seguimiento y el tratamiento de un paciente con CDT a largo plazo es importante individualizar cada caso en función de las características del tumor, su riesgo de recurrencia inicial, estudiar y reclasificar los pacientes según la respuesta a los tratamientos realizados y evaluar el riesgo/beneficio por un equipo multidisciplinar.

Recidivas locorregionales

Entre el 5 y el 20% de los pacientes con CPT y CFT presentan recidivas locorregionales. Más de un tercio de las reintervenciones por enfermedad persistente o recurrente se deben a una cirugía tiroidea inicial inadecuada. Las recidivas que son fácilmente identificables por palpación o mediante ecografía o TC deben extirparse. La extirpación total se puede ver facilitada con una gammagrafía corporal total 3-5 días después de la administración de 100 mCi (3700 MBq) de I^{131} , porque así se pueden identificar otros restos de tejido que se deben extirpar. La radioterapia externa está indicada sólo en los pacientes con CTDCF con recidivas en las partes blandas que no se pueden reseca completamente y que no captan I^{131} .

A los pacientes con un CPT que no son aptos para una nueva cirugía o un nuevo tratamiento con I^{131} , se les puede ofrecer el tratamiento de las recidivas ganglionares locales con una ablación con radiofrecuencia bajo control ecográfico o con inyecciones percutáneas de etanol (IPE), ya que los resultados de ambas técnicas parecen prometedores(157, 158).

Metástasis a distancia

Hasta el 9% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CPT, CFT y CCH) desarrollan MD. Las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años del diagnóstico de las metástasis son del 65% y 75% para todos los pacientes con MD, y casi el 80% de todas las muertes se deben al cáncer de tiroides, respectivamente. El desarrollo de MD en los CTDCF implica un pronóstico ominoso. Las metástasis pulmonares son más frecuentes en los pacientes jóvenes, representando casi la única localización de diseminación a distancia en los niños. Las metástasis óseas son más frecuentes en edades mayores y en los que tienen CFT. Otras localizaciones menos frecuentes son el cerebro, el hígado y la piel(159).

Por lo general, la afectación pulmonar no causa síntomas clínicamente relevantes. En contraposición, el dolor, la inflamación y la fractura aparecen en más del 80% de los pacientes con metástasis óseas. El patrón de afectación pulmonar puede variar desde macronodular hasta infiltrados micronodulillares difusos. Este último, no suele detectarse en la placa de tórax, sino que se identifica mediante una gammagrafía corporal total con I^{131} , y/o con una TC helicoidal. En los pacientes con un CPT, especialmente en los niños, es frecuente que existan adenopatías mediastínicas. Las metástasis óseas son de tipo osteolítico, y son difíciles de identificar en las radiografías. La gammagrafía ósea puede mostrar una disminución o un aumento moderado de la captación, por lo que la prueba de imagen de elección para valorar la afectación ósea es la RM. Casi todos los pacientes con MD tienen concentraciones séricas elevadas de Tg a pesar de que no sean visibles metástasis pulmonares en las radiografías simples, mientras que dos tercios de ellos van a tener una captación de I^{131} en las zonas metastásicas.

En el caso de que existan complicaciones neurológicas u ortopédicas o un alto riesgo de estas complicaciones asociadas a las metástasis óseas, puede ser necesario realizar una cirugía paliativa. La cirugía se puede llevar a cabo también con un intento curativo en los pacientes con una metástasis única o un número escaso de ellas(160).

Los pacientes con MD que captan I^{131} deben tratarse con dosis de 100 a 150 mCi (3700 a 5550 MBq) cada 4 a 6 meses. Entre los tratamientos con I^{131} , se administran dosis supresoras de levotiroxina para frenar el estímulo de la TSH sobre el tejido tiroideo tumoral. La dosis de radiación sobre el tejido tumoral y el pronóstico del tratamiento con I^{131} están relacionados. Se debe administrar una dosis de radiación superior a 80 Gy (8000 rad) para lograr la curación; se ha visto que con dosis de radiación inferiores a 35 Gy (3500 rad) las posibilidades de éxito son escasas. Este es el motivo por el que se emplean las sales de litio para aumentar la retención de I^{131} en los focos del tumor y potenciar el efecto a ese nivel. En los pacientes con metástasis funcionantes, la PET con I^{131} muestra que en un determinado paciente la captación varía entre las metástasis, y también dentro de una determinada metástasis(161). Por último, la captación puede ser heterogénea a nivel celular en los focos

neoplásicos, lo que puede explicar la ineficacia del tratamiento con I^{131} a pesar de que la captación sea significativa en la gammagrafía corporal total. Para que el tratamiento resulte efectivo, son esenciales tanto unos niveles apropiados de estimulación con TSH, como la ausencia de contaminación con yodo. La suspensión prolongada generalmente induce una captación mayor que la rhTSH, debido a una estimulación más prolongada y a que el organismo ya no retiene I^{131} , aunque habitualmente no se emplea, salvo en el caso de metástasis pulmonares, debido a la mala tolerancia al hipotiroidismo generado. En el caso de metástasis ósea se han recomendado dosis más elevadas (200 mCi [7400 MBq] o más), pero su eficacia sigue sin haberse demostrado. En niños se administran dosis más bajas (1 mCi [37 MBq]/kg de peso). No existe un límite de dosis acumulativa de I^{131} que se pueda administrar a los pacientes con MD, aunque el riesgo de leucemia y de cánceres sólidos se incrementa de forma significativa por encima de una dosis acumulada de 500 mCi (18500 MBq); además, por encima de esta dosis de radiación, la administración de más I^{131} rara vez produce un beneficio significativo(159).

La radioterapia externa se administra en las metástasis óseas visibles en radiografías, aun en presencia de captación de yodo. De forma alternativa, también se pueden considerar la embolización o la inyección de cemento óseo.

La quimioterapia ofrece unos resultados muy pobres, y sólo debería administrarse a los pacientes en progresión o con metástasis no funcionantes. Los análogos del ácido retinoico aumentan la captación de yodo en el tejido tumoral y disminuyen la tasa de crecimiento en varios modelos in vitro, pero en la práctica clínica son poco efectivos. Las terapias más novedosas con dianas moleculares frente a las tirosina cinasas y los fármacos antiangiogénicos parecen prometedoras(162).

La normalización de las pruebas de imagen se logra en aproximadamente el 45% de los pacientes con MD que muestran captación de I^{131} , y las respuestas son incluso más frecuentes en pacientes jóvenes y en los que tienen metástasis pulmonares pequeñas; en ocasiones pueden conseguirse respuestas completas varios años después de iniciar el tratamiento. Cuando se considera

que una respuesta ha sido completa tras el tratamiento con I^{131} , rara vez se produce una recaída posterior, incluso aunque los niveles séricos de Tg sean persistentemente detectables en algunos pacientes.

La supervivencia global después del descubrimiento de las MD es más favorable en los pacientes jóvenes con tumores bien diferenciados que captan I^{131} y que tienen metástasis de pequeño tamaño en el momento de la detección. Cuando consideramos la masa tumoral, la localización de la MD, bien sea en el pulmón o en los huesos, no tiene una influencia pronóstica independiente. El mal pronóstico de los pacientes con metástasis óseas va ligado generalmente al gran tamaño que presentan estas lesiones(159). Las MD grandes con captación de FDG en la PET casi nunca responden al tratamiento con I^{131} , lo que confirma la clasificación pronóstica clínica(151). La importancia pronóstica del pequeño tamaño de las metástasis en el momento de su detección, ha llevado a la administración de dosis de 100 mCi (3700 MBq) de I^{131} a los pacientes con concentraciones séricas elevadas de Tg aunque no hubiese otra evidencia de enfermedad. Si bien, algunos autores opinan que no hay evidencias suficientes para considerar que el tratamiento con I^{131} de estos pacientes asintomáticos prolongue significativamente su tasa de supervivencia, otros autores han descrito tasas de remisión completa del 33% en los pacientes tratados con una gammagrafía corporal total positiva después del tratamiento con I^{131} .

ESTADO ACTUAL

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente, e incluye una amplia variedad de tipos histológicos diferentes, siendo la mayoría (más del 90%) tumores diferenciados derivados de las células foliculares tiroideas. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides es baja cuando se compara con la de otros tumores, durante las 3 últimas décadas se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de hasta un 3,6% anual en EEUU (durante el período 1974-2013 la tasa ha aumentado de 4,56/100.000 a 14,42/100.000)(163). Este incremento también se ha detectado en diversos países del sur de Europa, Australia y más marcadamente en la República de Corea, pero sólo se ha observado un aumento moderado en el norte de Europa y en Japón(164-175). La excepción la constituye África, donde la incidencia es baja, probablemente por infradiagnóstico y/o infrarregistro(176).

El cáncer de tiroides constituye alrededor del 1,5% de los nuevos diagnósticos de cáncer en Europa(177) y desde 1990 se ha convertido en el cáncer que se ha incrementado más rápido en las mujeres(178), representando el 5º cáncer más común entre ellas(179), mientras que la incidencia de otras neoplasias como el pulmón, el colon y la mama han disminuido(180).

Este incremento en la incidencia se ha acompañado de un cambio en la distribución del tipo histológico con un incremento particular del carcinoma papilar, que supone un 85% del total de CT, tanto en países europeos como no europeos(164-175, 181-183). En algunos estudios también se ha observado un incremento en la incidencia de carcinoma folicular(163, 184), manteniéndose estable la incidencia del carcinoma pobremente diferenciado y del medular, con descenso de incidencia del indiferenciado.

Durante las últimas décadas se han producido diversas modificaciones en los criterios diagnósticos anatomopatológicos del cáncer de tiroides que han supuesto cambios en la clasificación del folicular como parte del papilar, con el consecuente cambio de ratio papilar/folicular(185).

Además, algunos autores han descrito un aumento progresivo de la variante folicular del carcinoma papilar(186), tanto en la forma encapsulada como en la infiltrativa(187) pero no todos los estudios encuentran este

incremento(188). La reciente modificación de la clasificación anatomopatológica de la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar puede resultar en un cambio de las proporciones de las variantes de CPT, y permitirá estudiar mejor estos tumores y su evolución(189).

Los estudios de la base de datos del SEER muestran que las modificaciones en la incidencia varían dependiendo no sólo del tipo histológico, sino también de otros factores(190, 191), como el sexo y la raza. En las mujeres, el incremento se intensifica considerablemente (de 5,1 a 15,6/100.000) en función de la raza. Se ha observado un incremento mucho más rápido en blancos (PCA del 6,7%), más lento en la raza negra (4,9% anual), muy lento en asiáticos (2,1% anual) y sin cambios en latinoamericanos. Se han constatado también diferencias geográficas, con un incremento de incidencia de CT mucho mayor en Hawai (50%) y en el estado de Connecticut (433%).

El CT puede aparecer a cualquier edad, tanto en la infancia como en los mayores de 80 años, aunque es poco frecuente en los menores de 15 años, población en la que representa del 1,5 al 3% del total de cánceres en EEUU. El pico de incidencia se produce en edades medias de la vida, y posteriormente la incidencia se mantiene estable hasta pasados los 80 años en ambos sexos(192). Durante las 3 últimas décadas se ha observado un incremento en la edad media al diagnóstico(188, 193).

Varios estudios han puesto de manifiesto que el incremento del diagnóstico de cáncer papilar de tiroides se debe a tumores de pequeño tamaño y en estadios iniciales, pues más del 87% son tumores inferiores a 2 cm de diámetro(164, 166, 194-198), con series que reportan una epidemia de micropapilar que representa más del 43% del total(181). Usando el tamaño tumoral al diagnóstico, se ha estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de cáncer papilar desde 1980 se debe al sobrediagnóstico de carcinomas incidentales(167). O'Grady et al emplearon los datos del SEER para examinar la incidencia en función del estadio al diagnóstico, estimando que la proporción de cánceres de tiroides hallados de forma incidental en 2011 fue 5,5% y 45,5% en hombres entre 20-49 años y > 50 años y 41,1% y 60,1% en mujeres de 20-49 años y > 50 años, respectivamente. La detección

de cáncer papilar de tiroides en estadios iniciales sobrepasó la de estadios tardíos de la enfermedad desde 1981 hasta 2011, por lo que concluyeron que el sobrediagnóstico había conllevado el diagnóstico adicional de 82.000 casos de cáncer papilar incidental que probablemente nunca habrían causado síntomas(195).

En paralelo, también hay un incremento en la incidencia de tumores de mayor tamaño y en estadios avanzados, de tumores con invasión extratiroidea y con presencia de metástasis cervicales(163, 183, 190, 199-207). Así, se calcula que la mitad del incremento se debe a microcarcinomas (tumores inferiores a 1 cm); el 30% a tumores de 1 a 2 cm; y el 20% a tumores superiores a 2 cm. Este incremento en la incidencia de los tumores de todos los tamaños ha sido confirmado en varios estudios, calculándose un incremento anual(199) del 19% en tumores inferiores a 1 cm, del 12% en tumores de 1 a 2 cm, del 5% al 10% en tumores de 2 a 4 cm y del 12% en tumores de más de 6 cm (5,5% en los mayores de 5 cm, y 4,9% en los mayores de 6 cm).

Las razones para este aumento no están claras(208). Aunque numerosos estudios(164-175, 177-181, 191, 194, 208-222) han descrito este incremento, continúa el debate sobre si estos hallazgos reflejan un verdadero aumento de enfermedad o simplemente un mayor diagnóstico y hallazgo incidental de tumores clínicamente silentes.

Algunos autores han atribuido esta tendencia a la detección incidental de nódulos tiroideos mediante pruebas de imagen realizadas por otro motivo como doppler de troncos supra-aórticos, RM, TAC, PET, así como debido al mayor empleo de ecografía cervical y PAAF, lo que ha contribuido a identificar tumores clínicamente no importantes(223-227). Previamente el principal método de detección de nódulos tiroideos era el examen físico a la inspección y palpación, lo cual tenía una baja sensibilidad y sólo detectaba nódulos grandes(228). La ecografía tiroidea y la PAAF fueron técnicas ampliamente adoptadas en la década de los 90. La ecografía que tiene una sensibilidad mucho mayor para la detección de nódulos tiroideos, se emplea cada vez más en las consultas médicas. Stanicic et al publicaron que la prevalencia de nódulos tiroideos por palpación era del 0,5%-6,5% mientras que por ecografía del 13,4%-46%(229). Por tanto, el aumento de incidencia de las

últimas décadas se plantea si puede haber sido por una mejora en la detección de cánceres de pequeño tamaño asintomáticos.

Vaccarella et al evaluaron el impacto de los cambios diagnósticos sobre el aumento de la incidencia en varios países incluidos Nórdicos, Inglaterra, Escocia, Francia, Italia, EEUU, Australia, Japón y Corea. Observaron que los cambios diagnósticos pueden explicar > 60% de los carcinomas papilares diagnosticados entre 2003-2007 en mujeres < 80 años en Francia, Italia, EEUU, Australia y Corea, y aproximadamente en el 50% de casos de otros países evaluados, excepto Japón (30%). Las proporciones atribuibles a los cambios de diagnóstico fueron mayores en los países con los mayores aumentos de incidencia y fueron consistentes entre los sexos. Por lo que concluyeron que, una gran proporción de casos de carcinoma papilar diagnosticados en los países de altos recursos en las dos últimas décadas, es probable que sea debido a sobrediagnóstico. Esta proporción ha aumentado progresivamente con el tiempo, y es probable que crezca aún más en el futuro(230).

Otra teoría adicional para este incremento es el hallazgo de microcarcinomas en piezas de tiroidectomía por causa benigna. Una alta prevalencia de cáncer de tiroides detectada incidentalmente en estudios de autopsia apoya la presencia de enfermedad subclínica en la población(231). Un estudio estimó la prevalencia de microcarcinoma papilar encontrado en autopsias en torno a 100-1000 veces mayor que cánceres clínicos, lo que sugiere que una gran proporción de gente probablemente vive con cáncer de tiroides de forma silente encajando con la hipótesis del aparente aumento de la incidencia(232).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para el carcinoma papilar desde 1975 se ha incrementado del 92% al 98% sin cambios en la mortalidad en hombres y mujeres de todas las edades y razas(233). Estas tasas de mortalidad estables apoyan la hipótesis del sobrediagnóstico(172, 234). Si la incidencia ha aumentado debido a la enfermedad avanzada, es altamente improbable que las mejoras en la supervivencia hayan igualado este aumento tan de cerca como para producir tasas de mortalidad estables. Es más probable que el aumento de la incidencia se atribuya en gran medida a la

detección de una enfermedad subclínica que no afectaría la esperanza de vida.

En el análisis publicado de los datos de GLOBOCAN de 2002 y 2008(235), se describe un aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en tres cuartas partes de los países estudiados. El objetivo de este estudio fue determinar si las características de un sistema de salud afectaban la incidencia de cáncer de tiroides. Los autores utilizaron un modelo estadístico para estimar la asociación entre el producto interior bruto (PIB) y el gasto privado en salud con la incidencia de cáncer de tiroides. Concluyeron que tanto el PIB como la cantidad de gasto sanitario privado se correlacionan con la incidencia, especialmente en las mujeres. Otros estudios muestran resultados similares, la incidencia aumenta de forma significativa en los grupos de alto nivel socioeconómico, lo que eleva la preocupación de que un mayor acceso a la atención médica puede ir acompañado de exceso de diagnóstico del cáncer de tiroides(236, 237).

Como se mencionó anteriormente, la prevalencia de cáncer de tiroides en la serie de autopsias es alta y oscila entre 0,01% y 35,6%(238). Otra observación interesante es la sorprendente disparidad entre los sexos. En todos los estudios incluidos, hay una tasa mucho más alta en las mujeres que en los hombres, con una proporción de alrededor de 3:1. Esta diferencia ha sido un importante impulso para la investigación sobre el papel de los factores hormonales y reproductivos en la etiología del cáncer de tiroides. Los estudios hasta ahora no han demostrado una asociación fuerte(239-243). Sin embargo, la distribución por sexo en la serie de autopsias es de 1:1, y algunos estudios informan tasas más altas en varones(244). Por lo tanto, se sugiere que la aparente mayor incidencia de cáncer de tiroides en las mujeres puede ser artefactual y principalmente debido a la sobredetección. Si esto es artefactual, puede atribuirse al mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en mujeres(245) y al aumento del contacto con la asistencia sanitaria en ellas(246). Esta hipótesis se apoya en el mejor pronóstico de cáncer de tiroides en las mujeres(247, 248), quizás como resultado de una mayor enfermedad subclínica detectada y tratada.

A pesar de la evidencia de que la sobredetección es la principal causa de aumento de la incidencia de cáncer de tiroides, es probable que exista un aumento real de la incidencia, al menos en algunas regiones. La evidencia en apoyo de este punto de vista incluye el aumento de cánceres grandes, así como los cánceres más pequeños(163, 183, 190, 199-207). Uno de estos estudios, es un estudio gallego, en Vigo, que informó un aumento significativo en la proporción de cánceres papilares micro y no microcarcinomas(183). Otro estudio de Tasmania también encontró que tanto microcarcinomas como tumores más grandes han aumentado en número durante un período de estudio de 20 años(202). Finalmente, un estudio de Canadá presentó la evidencia más fuerte en apoyo del aumento de tumores más grandes(201). Los autores informaron un cambio no significativo en la proporción de microcarcinomas, e informaron un número creciente y proporciones relativas de los tumores más grandes (> 4 cm). El aumento del número de tumores más grandes en estos estudios apoya la probabilidad de un aumento real que contribuye al aumento de la incidencia. Sin embargo, la causa de este aumento real no está clara y se plantea si puede ser por cambios en la exposición a los factores de riesgo.

Existen diversos factores de riesgo conocidos de cáncer de tiroides, incluidos la radiación médica o ambiental(6, 16, 249-251), el déficit/exceso de yodo(252), el exceso de IMC(239, 253, 254), o aspectos dietéticos y nutricionales(255), nitratos y nitritos y ciertos microelementos en la dieta o el agua(256, 257), la radiación cósmica al viajar a elevadas altitudes(258), medicamentos para la fertilidad y cambios en los ciclos menstruales(259, 260). Su contribución en las tasas de incidencia observadas no está clara y falta evidencia en apoyo de la mayoría de estos factores.

La exposición a las radiaciones ionizantes parece ser relativamente el más importante de todos los factores. Se ha demostrado que los riesgos significativos derivados de la exposición de los niños a la radiación de las bombas atómicas persisten varias décadas después del suceso(261). Además, existe preocupación por la creciente exposición a la radiación médica, incluida la radiografía de diagnóstico, la medicina nuclear y la radioterapia(262). Un estudio en una población de Belarús (cerca de

Chernóbil) mostró el mayor aumento en la incidencia de cáncer de tiroides en los jóvenes(263). Otras publicaciones que apoyan los riesgos asociados con los desastres/armas nucleares incluyen otros estudios de Chernóbil, las detonaciones de las bombas nucleares en Japón y la desintegración nuclear de Three Mile Island en los Estados Unidos(261, 264, 265). Sin embargo, algunos otros estudios no demostraron tales asociaciones con la exposición a la radiación de accidentes nucleares(266, 267). Más evidencia de la radiación ionizante como un factor de riesgo incluye estudios controlados por casos en niños que se sometieron a tratamiento de radioterapia ionizante para afecciones benignas como tinea capitis en el pasado(268). Parece haber una fuerte relación inversa entre la edad a la exposición a la radiación y el riesgo de cáncer. Un estudio de cohorte retrospectivo que investigó la exposición a la radiografía diagnóstica y cáncer de tiroides informó un aumento del riesgo de microcarcinoma papilar con mayor exposición a la imagen en adultos(269). Sin embargo, las limitaciones metodológicas múltiples en este estudio limitaron la fuerza de las conclusiones de los autores(270).

Una relación dosis-respuesta entre la radiación y el cáncer de tiroides ha sido demostrada previamente. El cáncer papilar tiene la asociación más fuerte con la radiación ionizante(268).

El Comité Científico de las Naciones Unidas para los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR) estimó una exposición total media mundial de 3,01 mSv por persona y año(262). Este informe enfatizó que las pruebas de imagen con fines médicos diagnósticos, representan una proporción significativa de la exposición, y ha aumentado significativamente desde los años ochenta, probablemente relacionado con el aumento de la disponibilidad y el coste reducido de la formación de imágenes.

Por tanto parece que existe un aumento generalizado y sostenido de la incidencia de cáncer de tiroides. El aumento parece continuar en los informes más recientes a partir de 2014. En general, hay pruebas sustanciales para apoyar la hipótesis de una mayor detección de la enfermedad subclínica, pero además, se propone un aumento pequeño pero real simultáneo, al menos en algunas regiones. El aumento de la exposición a la radiación ionizante puede ser más probable que cualquier otro factor identificado de estar

contribuyendo a cualquier aumento real en las tasas de incidencia. Sin embargo, la magnitud del efecto no está clara. La disparidad entre los sexos en la incidencia puede ser artefactual y no reflejarse en series de autopsias. Esto sugiere que el problema de la sobredetección ocurre desproporcionadamente en las mujeres, lo que merece una investigación más profunda(182).

OBJETIVOS DE NUESTRO ESTUDIO

1. Estudiar la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra a partir de los datos del Registro de cáncer de Navarra, entre los años 1985 y 2010.
2. Estudiar las características clínicas de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides del Registro hospitalario de cáncer de Navarra, diagnosticados entre los años 1985 y 2014.
3. Valorar la evolución temporal de las características de estos pacientes según edad, sexo, histología, tamaño y estadio tumoral al diagnóstico.
4. Valorar la evolución de los microcarcinomas (T1a) tiroideos a lo largo del tiempo y su modo de diagnóstico.
5. Plantear posibles causas al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

La incidencia de cáncer de tiroides se ha calculado a partir de los datos del Registro de cáncer de Navarra. Los registros de tumores son una herramienta valiosísima para el conocimiento de la situación y de la evolución del cáncer. El registro de cáncer en Navarra fue creado en 1970, permaneciendo activo hasta la actualidad. El principal objetivo del mismo desde su creación ha sido el estudio de la incidencia y de las principales características de los cánceres ocurridos en Navarra. Además promueve y facilita la investigación epidemiológica, la planificación de las necesidades de servicios sanitarios, las actividades de prevención y la evaluación de los programas frente al cáncer.

El Registro de cáncer de Navarra cubre a toda la población residente en dicha comunidad (aproximadamente 640.000 habitantes en 2010). Se estiman las tasas por 100.000 habitantes-año para hombres y mujeres, ajustadas por edad tomando como población de referencia la población europea, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) por sexo y período. Se calcula el porcentaje de cambio anual (PCA) a lo largo del período 1986-2010 ajustado por edad, y el correspondiente valor de p para las tasas de incidencia de cáncer de tiroides mediante regresión de Poisson.

El 90,3% de estos cánceres de tiroides corresponden a carcinomas diferenciados de tiroides (CDT), el 3,6% a carcinomas medulares, el 3,1% a carcinomas indiferenciados y el 3% a otros tipos histológicos más infrecuentes tales como carcinomas mixtos o escamosos.

El estudio clínico se realiza a partir de la base de datos del Registro hospitalario de cáncer de Navarra de los 953 casos de CDT diagnosticados, intervenidos y seguidos en los centros de la sanidad pública de Navarra desde 1986 hasta 2014. En el registro se incluyen la edad, sexo, fecha de diagnóstico, modo de diagnóstico, tamaño tumoral, subtipo histológico, presencia de adenopatías, metástasis a distancia, estadio inicial, situación de enfermedad actual, exitus y causa de la misma.

La clasificación histológica se ha realizado de acuerdo a la clasificación de la OMS(17) en tres categorías principales: carcinoma papilar, carcinoma

folicular, que incluye los carcinomas de Hürthle, y carcinoma pobremente diferenciado. En cuanto a las variantes histológicas del carcinoma papilar se agruparon en tres categorías para su análisis posterior: en primer lugar los carcinomas papilares clásicos (incluyendo además en este grupo aquellas otras variantes que tienen una baja incidencia y similar agresividad clínica como son la cribiforme-morular, oxifílica o de células claras), en segundo lugar los carcinomas papilares variante folicular y, en tercer lugar las variantes histológicas más agresivas que incluye los subtipos esclerosante difuso, sólida-trabecular, de células altas y de células columnares.

Todos los tumores han sido estadiados al diagnóstico de acuerdo a la clasificación TNM según la 6ª edición de la AJCC (2002)(111). Los tumores menores o iguales a un cm de diámetro, intratiroideos, sin afectación ganglionar ni metastásica se han clasificado como microcarcinomas o tumores T1a.

Los datos han sido analizados con el paquete estadístico SPSS 20.0 y STATA 10.0. Las variables cualitativas se describen con la distribución de frecuencias de cada una de las categorías, y las cuantitativas con la media y la desviación estándar. El período de estudio se ha dividido en cinco quinquenios. El cambio en la distribución de los distintos tipos de cáncer de tiroides a lo largo del tiempo se ha estudiado mediante la prueba de la Chi cuadrado. La evolución de cada uno de los tipos histológicos, subtipos de carcinoma papilar y tamaños se ha estudiado mediante regresión lineal. La comparación de medias de muestras independientes se ha realizado mediante el ANOVA. El nivel de significación estadística aceptado ha sido del 5% ($p < 0,05$).

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Se accede a los datos de los pacientes recogidos en el Registro hospitalario de cáncer del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea respetando la confidencialidad conforme a la legislación vigente de acuerdo a la Orden Foral 96/2006, de 11 de Octubre, de la consejera de salud, por la que se crea un fichero informatizado bajo la denominación de “Registro hospitalario de cáncer del Servicio Navarro de salud-Osasunbidea” (texto publicado en BON N° 134 de 8 de noviembre de 2006).

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Es misión del CEIC velar para que se cumplan los principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Los principios éticos son aquellos que vienen explicitados en la Declaración de Helsinki (actualizados en la Declaración de Edimburgo), en otras normas y guías de actuación (ICH96, Guidelines for Ethical Committées, etc.) y con rango legal por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Con fecha 23 de Julio de 2014, se dispone del informe favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, para la realización de este estudio, al considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo. El CEIC tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DATOS POBLACIONALES

1.1 ESTANDARIZACIÓN DE TASAS

Hemos estudiado la evolución de la incidencia del cáncer de tiroides en el período comprendido entre 1986-2010. Los datos han sido obtenidos del Registro de cáncer de Navarra para la estimación de las tasas poblacionales y del Registro hospitalario de cáncer para el análisis de las variables clínicas de los casos de CDT diagnosticados y tratados en la red sanitaria pública de Navarra.

INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN NAVARRA, 1986-2010

Observamos un aumento de la incidencia en ambos sexos, con tasas iniciales en el primer quinquenio (1986-1990) de 9,05/100.000 en mujeres y de 2,24/100.000 en hombres, llegando en el último período estudiado (2006-2010) a tasas de 14,04/100.000 en mujeres y 5,85/100.000 en varones, con un PCA de 2,5 para las mujeres y de 4,7 para los hombres.

Período	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	PCA	p
Hombres	2,24 (1,45-3,04)	2,41 (1,56-3,26)	3,61 (2,60-4,63)	2,91 (2,04-3,78)	5,85 (4,69-7,01)	4,7	<0,001
Mujeres	9,05 (7,37-10,73)	8,84 (7,24-10,43)	11,62 (9,83-13,41)	11,04 (9,35-12,73)	14,04 (12,22-15,86)	2,5	<0,001

Tasas ajustadas a la población estándar europea/100.000 habitantes/año (IC 95%). PCA: porcentaje de cambio anual

INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES POR SEXO, 1986-2010

Como podemos apreciar en la siguiente gráfica, la incidencia aumenta a lo largo del tiempo tanto en hombres como en mujeres, manteniéndose estable la proporción entre ambos (3,9:1).

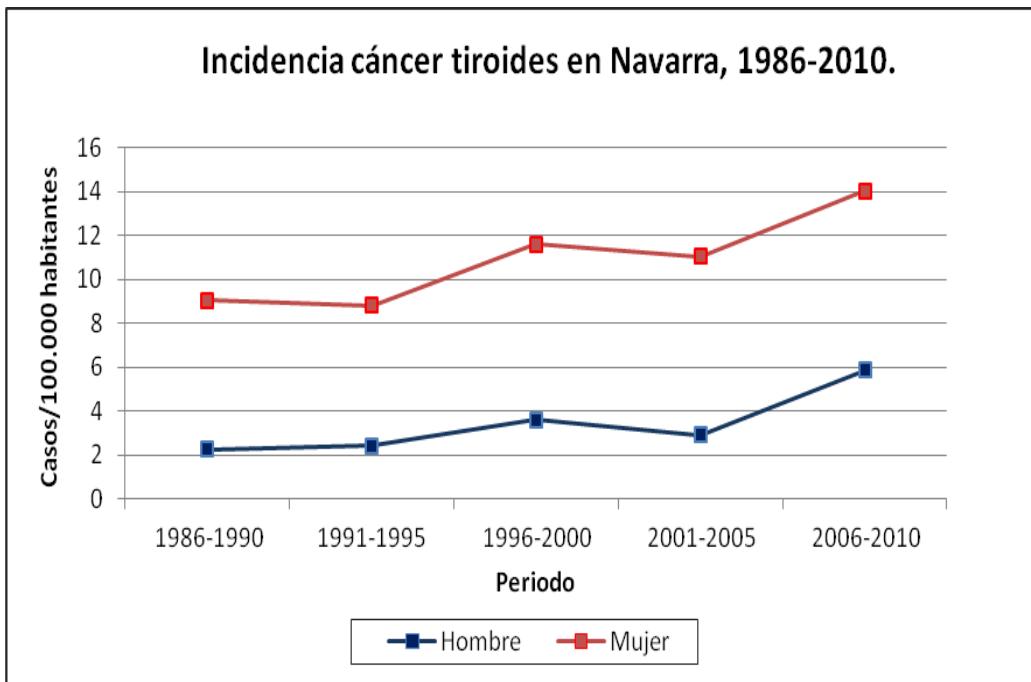


Figura 1. Incidencia del cáncer de tiroides por sexo. Tasas ajustadas por edad a la población europea por 100.000 habitantes. Navarra, 1986-2010.

Fuente: Registro de cáncer de Navarra.

2. ANÁLISIS GLOBAL DE LA SERIE

Han sido estudiados un total de 953 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en Navarra durante el período comprendido entre 1985 y 2014.

El tiempo de seguimiento no sigue una distribución normal ya que los casos más antiguos se han seguido mucho más tiempo que los casos recientes.

La media de seguimiento son 10,51 años, la mediana 8,7 años, la desviación estándar 7,77 años, el mínimo 0,07 años y el máximo 30,13 años.

En cuanto a los diagnósticos por fecha, observamos que conforme pasa el tiempo aumenta el número de casos.

El 9,8% fueron diagnosticados entre 1985 y 1989, el 10,2% entre 1990 y 1994, el 15,6% entre 1995 y 1999, el 16,4% entre el 2000 y el 2004, el 20,7% entre 2005 y 2009, y el 27,4% entre 2010 y 2014.

Quinquenio	n	%
1985-1989	93	9,8
1990-1994	97	10,2
1995-1999	149	15,6
2000-2004	156	16,4
2005-2009	197	20,7
2010-2014	261	27,4
Total	953	100

2.1 EDAD

La edad media al diagnóstico es de 46,6 años, la mediana 45, la desviación estándar 14,73, la edad mínima 10 y la máxima 84.

Edad (años)	
n	953
Media	46,60
Mediana	45,00
DE	14,73
Mínimo	10
Máximo	84

Por grupos de edad, el 6,2% tenían ≤ 24 años, el 16,3% entre 25 y 34 años, el 24,7% entre 35 y 44 años, el 23% entre 45 y 54 años, el 15,3% entre 55 y 64 años y el 14,6% > 65 años.

Edad (años)	n	%
≤ 24	59	6,2
25 - 34	155	16,3
35 - 44	235	24,7
45 - 54	219	23,0
55 - 64	146	15,3
≥ 65	139	14,6
Total	953	100

2.2 SEXO

La distribución por sexos tiene lugar de la siguiente manera, el 20,3% son hombres y el 79,7% restante son mujeres (ratio 3,92:1).

Sexo	n	%
Hombre	193	20,3
Mujer	760	79,7
Total	953	100

2.3 HISTOLOGÍA

En cuanto a la histología, el 74,4% son papilares, el 23,9% son foliculares y el 1,7% son pobremente diferenciados.

Histología	n	%
Papilar	709	74,4
Folicular	228	23,9
Pobremente diferenciado	16	1,7
Total	953	100

2.4 HISTOLOGÍA SEGÚN SITUACIÓN DE YODACIÓN



Fernando Goñi realizó en 1990 su tesis doctoral en la que evaluaba la prevalencia del bocio endémico en la población escolar de Navarra. Atendiendo a los resultados de las yodurias medias en Navarra en los años 80, podemos dividir la comunidad en 7 regiones(271):

1. Zona Noroeste: $72,44 \pm 39,5$ ug/l
2. Zona Pirineos: $89,8 \pm 50,2$ ug/l
3. Zona cuenca de Pamplona: $95,2 \pm 44,6$ ug/l

4. Zona Estella: 101,2 ± 44,2 ug/l
5. Zona Media Oriental: 96 ± 41,7 ug/l
6. Zona Ribera alta: 102 ± 42,7 ug/l
7. Zona Tudela: 98,6 ± 44 ug/l

Como observamos todas ellas eran deficitarias en iodo. Agrupamos las zonas 1 y 2 por ser las más yododeficientes y las comparamos con el resto.

Histología* Zonas iodo				
		Zonas iodo		Total
Histología		Déficit	Resto	
Papilar	n	62 (74,7%)	647 (75,8%)	709 (75,7%)
Folicular	n	21 (25,3%)	207 (24,2%)	228 (24,3%)
Total	n	83 (100%)	854 (100%)	937 (100%)

Al comparar la ratio folicular/papilar no se observan diferencias a lo largo del tiempo en Navarra ($p=0,790$).

2.5 VARIANTES HISTOLÓGICAS

En el análisis de las diferentes variantes del carcinoma papilar encontramos que el 59,23% lo constituye el papilar clásico y otras variantes que tienen una baja incidencia y similar agresividad clínica (cribiforme-morular, oxifílica o de células claras), el 28,77% la variante folicular y el 11,98% restante las formas más agresivas (células altas, esclerosante difusa y células columnares).

Variantes carcinoma papilar	n	%
Variante folicular	204	28,77
Variantes agresivas (c.altas, esclerosante, c. columnares)	85	11,98
Variante clásica (y otros)	420	59,23
Total	709	100

Dentro del carcinoma folicular diferenciamos la variante de carcinoma oncocítico o variante oxifílica del CFT (carcinoma de Hürthle) del resto, por su diferente comportamiento biológico. Y encontramos que el 67,54% es folicular y el 32,45% restante variante Hürthle.

Carcinoma folicular	n	%
Folicular	154	67,54
Folicular Hürthle	74	32,45
Total	228	100

2.6 TAMAÑO

El tamaño medio es de 24,01 mm, mediana 20 mm, desviación estándar 18,01 mm, mínimo 1 mm y máximo 105 mm.

Tamaño (mm)	
Media	24,01
Mediana	20,00
DE	18,01
Mínimo	1,00
Máximo	105,00

Cuando estratificamos por categorías de tamaño, la distribución queda de la siguiente manera. El 27,9% son carcinomas ≤ 10 mm y el 72,9% restante miden > 10 mm. Dentro de éstos, el 26,1% miden entre 11 y 20 mm, el 31,9% entre 21 y 40 mm y el 14,1% > 40 mm.

Tamaño (mm)	n	%
≤ 10	262	27,9
11-20	245	26,1
21-40	300	31,9
> 40	133	14,1
Total	940	100

2.7 MICROCARCINOMAS T1a

Los microcarcinomas se definen por la WHO como cánceres de diámetro ≤ 1 cm(272). Cuando están confinados al tiroides se denominan T1a y muchos autores sugieren que representan una patología subclínica sin efecto sobre la morbimortalidad. Observamos que en nuestra serie el 22,3% son T1a y el 77,7% el resto.

T1a vs Resto	n	%
T1a	210	22,3
Resto	730	77,7
Total	940	100

2.8 MODO DIAGNÓSTICO MICROCARCINOMAS T1a

En cuanto al motivo de detección de los microcarcinomas T1a, en 86 casos no era un hallazgo quirúrgico sino que había diagnóstico citológico previo (40,95%) y en 124 casos se trataba de un hallazgo casual anatomo-patológico en la pieza quirúrgica (59,04%).

Hallazgo	n	%
Sí	124	59,1
No	86	40,9
Total	210	100

2.9 ESTADIO TNM

En cuanto al estadiaje, se distribuye de la siguiente manera: el 68,98% estadio I, el 12,97% estadio II, el 11,07% estadio III y el 6,96% estadio IV.

Estadio TNM	n	%
I	654	68,9
II	123	13,0
III	105	11,1
IV	66	7,0
Total	948	100

Por estadios y tamaño se distribuyen de la siguiente manera: estadio I ≤ 10 mm 235 casos, 11-20 mm 211 casos, 21-40 mm 144 casos, > 40 mm 57 casos, en total 647 casos. Los 123 casos con estadio II se reparten así: ≤ 10 mm 1 caso, 11-20 mm 2 casos, 21-40 mm 118 casos, > 40 mm 2 casos. Los 105 casos con estadio III se reparten así: ≤ 10 mm 8 casos, 11-20 mm 21 casos, 21-40 mm 18 casos, > 40 mm 58 casos. Los 64 casos con estadio IV se reparten así: ≤ 10 mm 17 casos, 11-20 mm 11 casos, 21-40 mm 20 casos, > 40 mm 16 casos.

Estadio*Tamaño					
Estadio TNM	Tamaño				Total
	≤ 10	11-20	21-40	> 40	
I	235	211	144	57	647
II	1	2	118	2	123
III	8	21	18	58	105
IV	17	11	20	16	64
Total	261	245	300	133	939

2.10 SITUACIÓN ACTUAL Y MORTALIDAD

En la última revisión de nuestros pacientes se encuentran curados el 78,8%, el 8,28%, presentan datos de respuesta bioquímica incompleta o indeterminada, el 2,09% tienen persistencia estructural y ha fallecido el 9,12% y 16 pacientes se desconoce la respuesta al tratamiento y no se han podido clasificar.

Situación actual	n	%
Sin evidencia de enfermedad	751	78,80
Respuesta bioquímica incompleta/indeterminada	79	8,28
Persistencia estructural	20	2,09
No conocida	16	1,67
Exitus	87	9,12
Total	953	100

Por tanto, el 90,87% están vivos en la última visita.

Exitus	n	%
Sí	87	9,12
No	866	90,87
Total	953	100

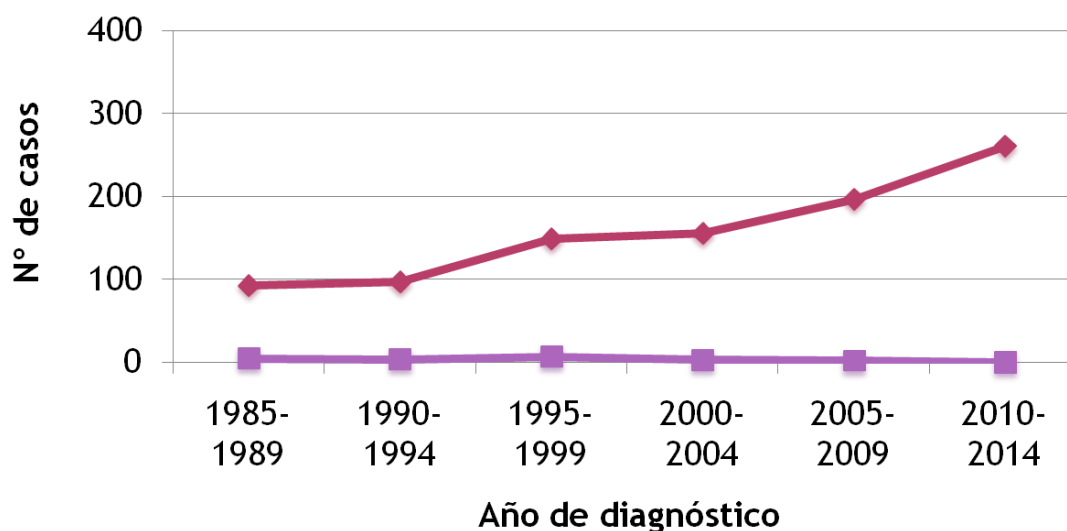
En cuanto a las causas de exitus, el 24,13% se deben al tumor de tiroides, el 26,43% a otro tumor, el 36,78% a otras causas y el 12,64% de causa desconocida. Por tanto el 2,2% del total fallece por el tumor de tiroides.

Causa exitus	n	%
Tumor de tiroides	21	24,13
Otro tumor	23	26,43
Otras causas	32	36,78
Desconocido	11	12,64
Total	87	100

La mortalidad disminuye conforme avanza el tiempo ($p < 0,005$). De 1985 a 1989 fallecen un 23,7%, de 1990 a 1994 un 18,6%, de 1995 a 1999 un 14,1%, del 2000 al 2004 un 13,5%, del 2005 al 2009 un 2,5% y del 2010 al 2014 ninguno.

Quinquenio * Exitus			
Quinquenio	Exitus		Total
	Sí	No	
1985-1989	22 (23,7%)	71 (76,3%)	93
1990-1994	18 (18,6%)	79 (81,4%)	97
1995-1999	21 (14,1%)	128 (85,9%)	149
2000-2004	21 (13,5%)	135 (86,5%)	156
2005-2009	5 (2,5%)	192 (97,5%)	197
2010-2014	0 (0%)	261 (100%)	261
Total	87 (9,1%)	866 (90,9%)	953 (100%)

Nº casos y mortalidad de casos a lo largo del período



La mortalidad por cáncer de tiroides va disminuyendo conforme avanza el tiempo, pero esto se debe a la diferencia en el seguimiento, dado que a los pacientes diagnosticados en las primeras décadas, se les ha seguido más tiempo y les ha dado tiempo a morir ($p < 0,001$). Así, de 1985 a 1989 el 5,4% fallecen por el tumor de tiroides, de 1990 a 1994 fallece el 4,1%, de 1995 a 1999 fallece el 4,7%, del 2000 al 2004 fallece el 1,9% y del 2005 al 2009 fallece el 1%. Del 2010 al 2014 no fallece ningún paciente por esta causa.

Quinquenio*Exitus tiroides			
Quinquenio	Exitus tiroides		Total
	No	Sí	
1985-1989	88 (94,6%)	5 (5,4%)	93 (100%)
1990-1994	93 (95,9%)	4 (4,1%)	97 (100%)
1995-1999	142 (95,3%)	7 (4,7%)	149 (100%)
2000-2004	153 (98,1%)	3 (1,9%)	156 (100%)
2005-2009	195 (99%)	2 (1%)	197 (100%)
2010-2014	261 (100%)	0 (0%)	261 (100%)
Total	932 (97,8%)	21 (2,2%)	953 (100%)

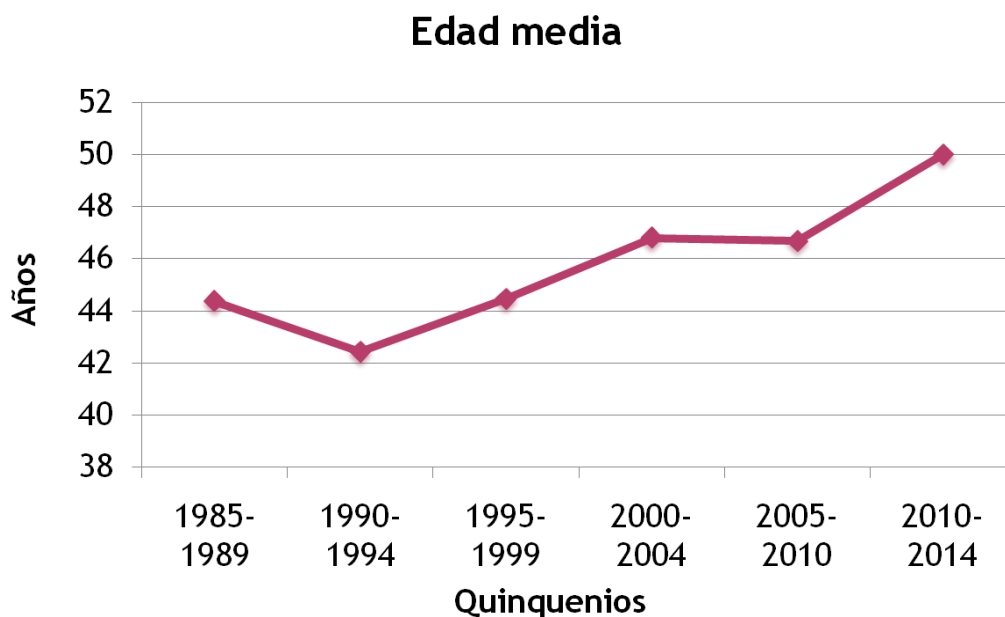
3. COMPARACIÓN POR QUINQUENIOS

3.1 EDAD

En términos generales se observa que la edad al diagnóstico va aumentando significativamente con el tiempo ($p < 0,001$).

Entre 1985 y 1989 la edad media es de 44,37 años, entre 1990 y 1994 es de 42,43 años, entre 1995 y 1999 es de 44,46 años, entre 2000 y 2004 es de 46,80 años, entre 2005 y 2009 es de 46,67 años, entre 2010 y 2014 es de 49,99 años.

Quinquenio*Edad				
Quinquenio	n	Media	DE	p
1985-1989	93	44,37	14,86	< 0,001
1990-1994	97	42,43	14,20	
1995-1999	149	44,46	15,37	
2000-2004	156	46,80	15,86	
2005-2009	197	46,67	14,83	
2010-2014	261	49,99	12,97	
Total	953	46,60	14,72	



Cuando la edad se categoriza también se observan diferencias estadísticamente significativas, en el sentido de que conforme pasa el tiempo aumenta la edad al diagnóstico ($p=0,003$).

Así para el quinquenio 1985-1989 los ≤ 25 años son el 11,8%, 1990-1994 11,3%, 1995-1999 9,4%, 2000-2004 7,7%, 2005-2009 6,1%, 2010-2014 2,3%.

Para el quinquenio 1985-1989 de 26 a 35 años son 14%, 1990-1994 23,7%, 1995-1999 22,8%, 2000-2004 20,5%, 2005-2009 19,8%, 2010-2014 10,3%.

Para el quinquenio 1985-1989 36-45 años 29%, 1990-1994 22,7%, 1995-1999 24,8%, 2000-2004 22,4%, 2005-2009 25,4%, 2010-2014 27,6%.

Para el quinquenio 1985-1989 46-55 años 20,4%, 1990-1994 23,7%, 1995-1999 16,1%, 2000-2004 22,4%, 2005-2009 20,8%, 2010-2014 25,7%.

Para el quinquenio 1985-1989 56-65 años 16,1%, 1990-1994 11,3%, 1995-1999 16,1%, 2000-2004 11,5%, 2005-2009 14,2%, 2010-2014 20,7%.

Para el quinquenio 1985-1989 > 65 años 8,6%, 1990-1994 7,2%, 1995-1999 10,7%, 2000-2004 15,4%, 2005-2009 13,7%, 2010-2014 13,4%.

Quinquenio*Edad							
Quinquenio	Edad						Total
	≤ 25	26-35	36-45	46-55	56-65	> 65	
1985-1989	11 (11,8%)	13 (14%)	27 (29%)	19 (20,4%)	15 (16,1%)	8 (8,6%)	93
1990-1994	11 (11,3%)	23 (23,7%)	22 (22,7%)	23 (23,7%)	11 (11,3%)	7 (7,2%)	97
1995-1999	14 (9,4%)	34 (22,8%)	37 (24,8%)	24 (16,1%)	24 (16,1%)	16 (10,7%)	149
2000-2004	12 (7,7%)	32 (20,5%)	35 (22,4%)	35 (22,4%)	18 (11,5%)	24 (15,4%)	156
2005-2009	12 (6,1%)	39 (19,8%)	50 (25,4%)	41 (20,8%)	28 (14,2%)	27 (13,7%)	197
2010-2014	6 (2,3%)	27 (10,3%)	72 (27,6%)	67 (25,7%)	54 (20,7%)	35 (13,4%)	261
Total	66 (6,9%)	168 (17,6%)	243 (25,5%)	209 (21,9%)	150 (15,7%)	117 (12,3%)	953 (100%)

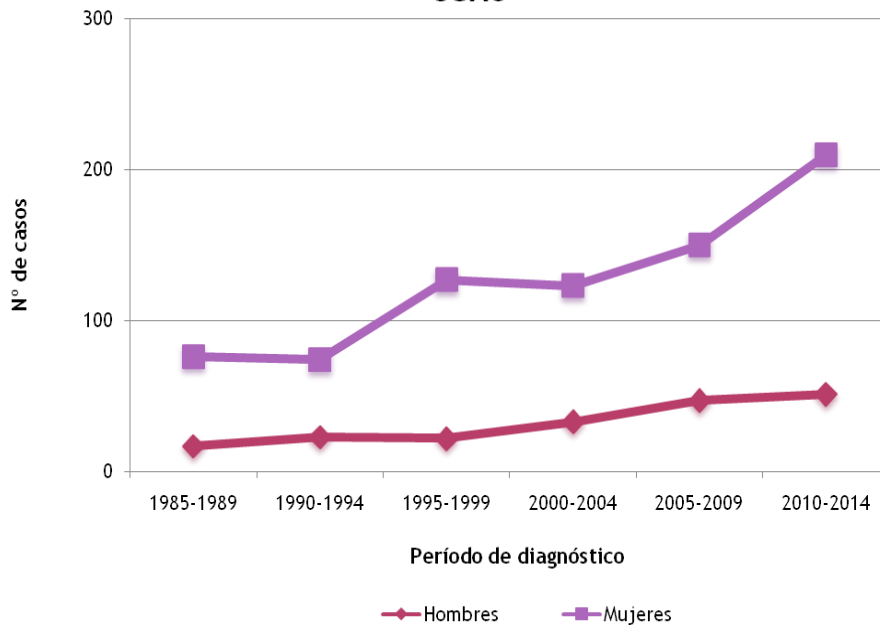
3.2 SEXO

En cuanto a la distribución por sexo a lo largo del tiempo entre 1985 y 1989 el 18,3% son hombres y el 81,7% son mujeres, entre 1990 y 1994 el 23,7% son hombres y el 76,3% mujeres, entre 1995 y 1999 el 14,8% son hombres y el 85,2% son mujeres, entre el 2000 y 2004 el 21,2% son hombres y el 78,8% son mujeres, entre 2005 y 2009 el 23,9% son hombres y el 76,1% son mujeres, entre 2010 y 2014 el 19,5% son hombres y el 80,5% son mujeres.

No se encuentran diferencias significativas en la distribución por sexo a lo largo del tiempo ($p=0,364$).

Quinquenio*Sexo				
Quinquenio	Sexo		Total	p
	Hombre	Mujer		
1985-1989	17 (18,3%)	76 (81,7%)	93	0,364
1990-1994	23 (23,7%)	74 (76,3%)	97	
1995-1999	22 (14,8%)	127 (85,2%)	149	
2000-2004	33 (21,2%)	123 (78,8%)	156	
2005-2009	47 (23,9%)	150 (76,1%)	197	
2010-2014	51 (19,5%)	210 (80,5%)	261	
Total	193 (20,3%)	760 (79,7%)	953	

Distribución de casos a lo largo del período según sexo



3.3 HISTOLOGÍA

En cuanto a la histología se observa que el papilar proporcionalmente cada vez es más frecuente, mientras que permanecen estables el folicular y el pobremente diferenciado ($p < 0,001$).

Por quinquenios de 1985 a 1989 el papilar representa el 51,6%, el folicular el 47,3% y el pobremente diferenciado el 1,1% restante.

De 1990 a 1994 el papilar representa el 66% y el folicular el 34%.

De 1995 a 1999 el papilar representa el 69,8%, el folicular el 28,2% y el pobremente diferenciado el 2% restante.

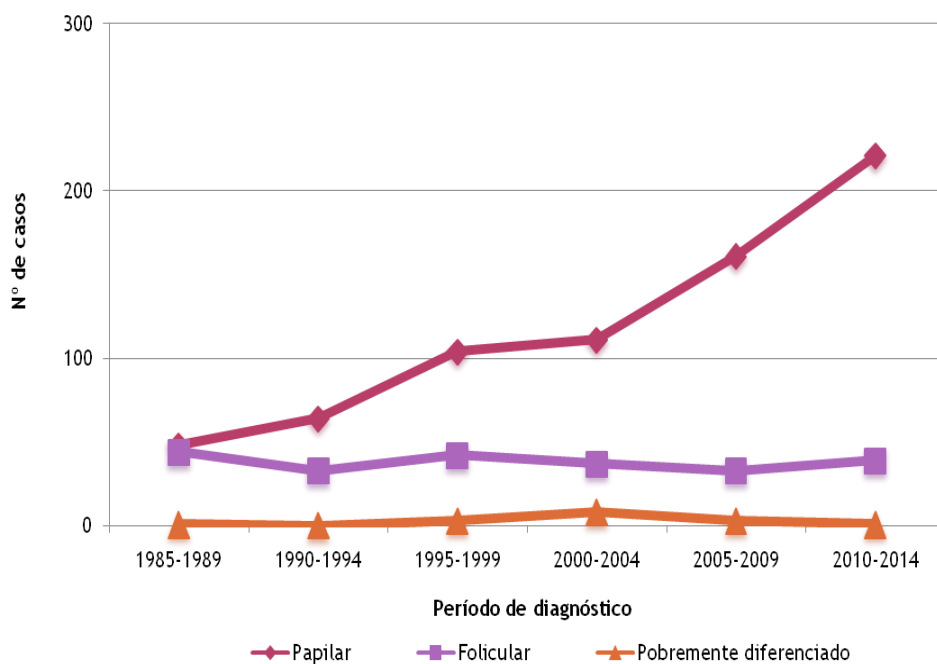
Del 2000 al 2004 el papilar representa el 71,2%, el folicular el 23,7% y el pobremente diferenciado el 5,1% restante.

Del 2005 al 2009 el papilar representa el 81,7%, el folicular el 16,8% y el pobremente diferenciado el 1,5% restante.

Del 2010 al 2014 el papilar representa el 84,7%, el folicular el 14,9% y el pobremente diferenciado el 0,4%.

Quinquenio*Histología					
Quinquenio	Papilar	Folicular	Pobremente diferenciado	Total	p
1985-1989	48 (51,6%)	44 (47,3%)	1 (1,1%)	93	<0,001
1990-1994	64 (66%)	33 (34%)	0 (0%)	97	
1995-1999	104 (69,8%)	42 (28,2%)	3 (2%)	149	
2000-2004	111 (71,2%)	37 (23,7%)	8 (5,1%)	156	
2005-2009	161 (81,7%)	33 (16,8%)	3 (1,5%)	197	
2010-2014	221 (84,7%)	39 (14,9%)	1 (0,4%)	261	
Total	709 (74,4%)	228 (23,9%)	16 (1,7%)	953	

Distribución de casos a lo largo del período según tipo histológico



3.4 VARIANTES HISTOLÓGICAS

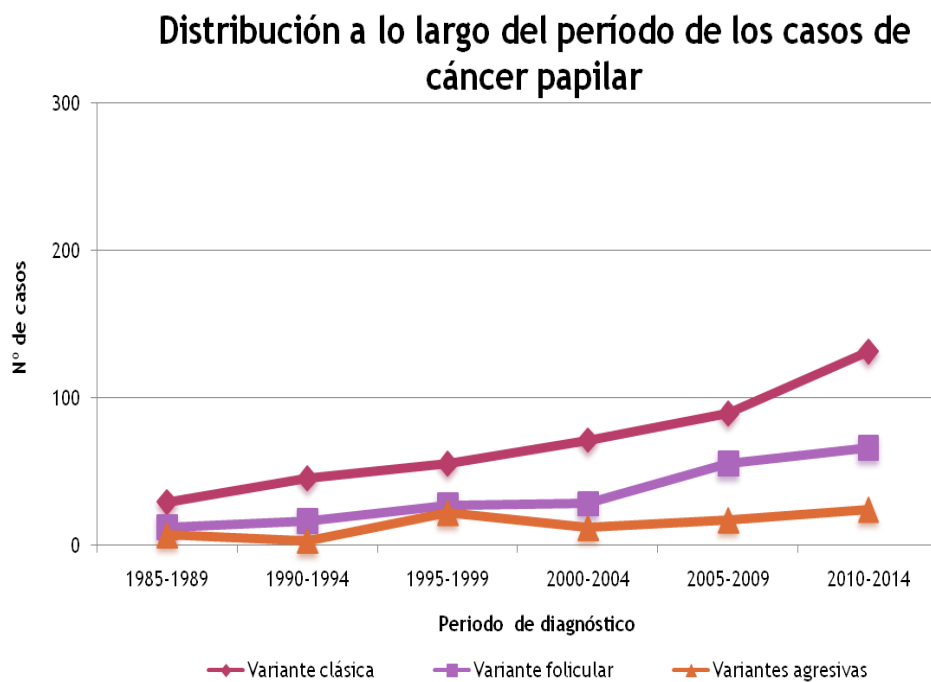
CARCINOMA PAPILAR

Cuando analizamos la evolución temporal de los diferentes subtipos de papilar, encontramos que la variante folicular aumenta del 25% el primer quinquenio, al 29,8% el último; las variantes agresivas pasan del 14,5% el

primer período de tiempo, al 10,8% el último; y la variante clásica del 60,4% el primer quinquenio, al 59,2% el último.

Quinquenio*Variantes papilar				
Quinquenio	Variante folicular	Variantes agresivas	Variante clásica	P
1985-1989	12 (25%)	7 (14,5%)	29 (60,4%)	0,075
1990-1994	16 (25%)	3 (4,6%)	45 (70,3%)	
1995-1999	27 (25,9%)	22 (21,15%)	55 (52,8%)	
2000-2004	28 (25,2%)	12 (10,8%)	71 (63,9%)	
2005-2009	55 (34,1%)	17 (10,5%)	89 (55,2%)	
2010-2014	66 (29,8%)	24 (10,8%)	131 (59,2%)	
Total	204 (28,7%)	85 (11,9%)	420 (59,2%)	

No observamos diferencias en las proporciones de las diferentes variantes de papilar a lo largo del tiempo. (p=0,075)



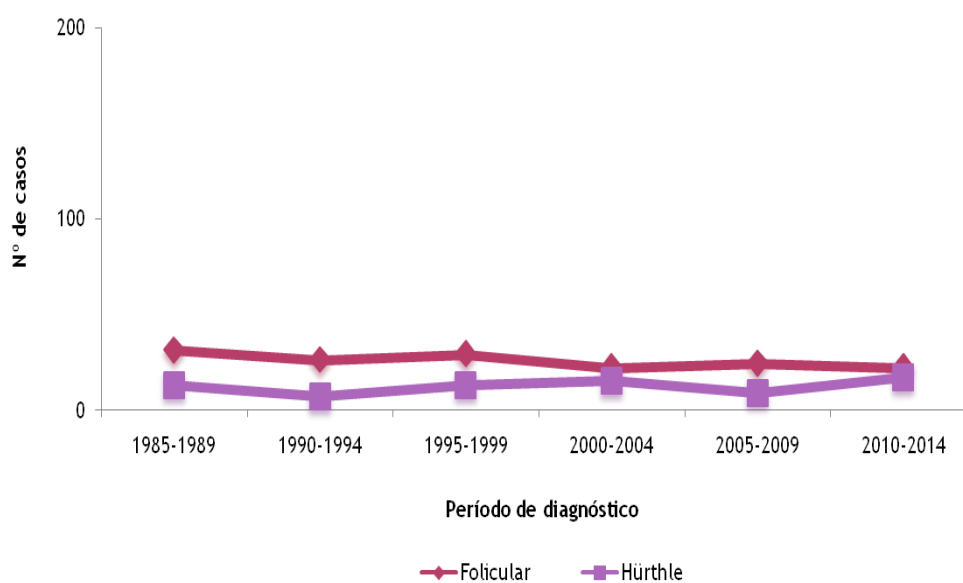
CARCINOMA FOLICULAR

Dentro del carcinoma folicular de tiroides estudiamos la evolución temporal del carcinoma folicular puro y del carcinoma de células de Hürthle, dado su diferente comportamiento biológico.

Quinquenio*Folicular			
Quinquenio	Folicular	Hürthle	p
1985-1989	31 (70,5%)	13 (29,5%)	0,323
1990-1994	26 (78,8%)	7 (21,2%)	
1995-1999	29 (69%)	13 (31%)	
2000-2004	22 (59,5%)	15 (40,5%)	
2005-2009	24 (72,7%)	9 (27,3%)	
2010-2014	22 (56,4%)	17 (43,6%)	
Total	154 (67,5%)	74 (32,5%)	

Tampoco observamos diferencias en las proporciones entre la variante folicular y la variante Hürthle a lo largo de los 5 quinquenios. ($p=0,323$).

Distribución a lo largo del período de los casos de carcinoma folicular

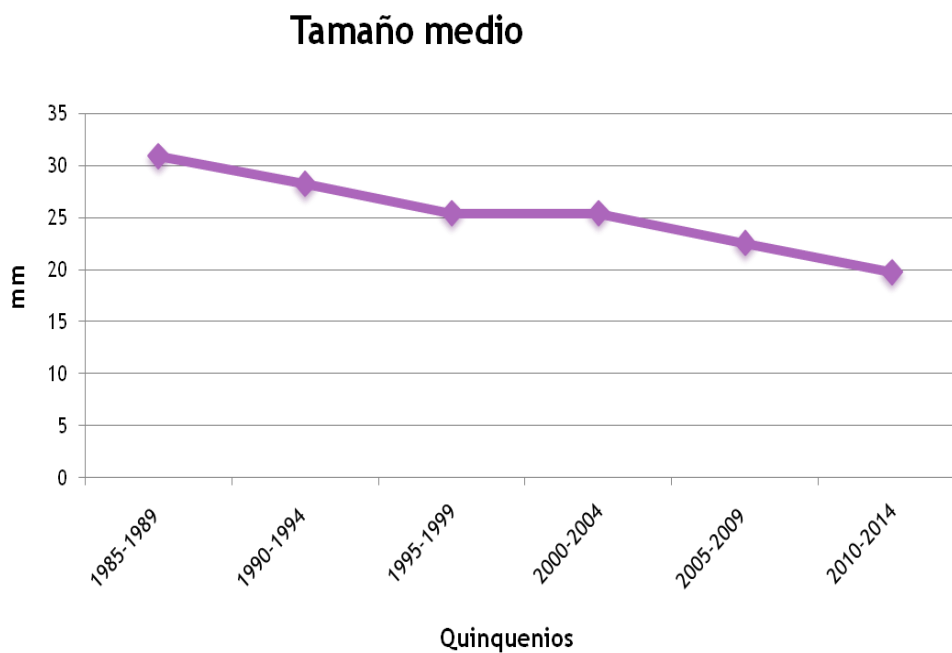


3.5 TAMAÑO

En términos generales el tamaño del tumor disminuye significativamente con el tiempo.

De 1985 a 1989 el tamaño medio es de 30,92 mm, de 1990 a 1994 es de 28,22 mm, de 1995 a 1999 es de 25,37 mm, de 2000 a 2004 es de 25,38 mm, de 2005a 2009 es de 22,51 mm, de 2010 a 2014 es de 19,69 mm.

Quinquenio*Tamaño medio				
Quinquenio	n	Media	DE	p
1985-1989	88	30,92	17,67	
1990-1994	94	28,22	18,07	
1995-1999	146	25,37	19,61	< 0,001
2000-2004	155	25,38	19,09	
2005-2009	197	22,51	17,76	
2010-2014	260	19,69	15,39	
Total	940	24,00	18,00	



Y con la variable categorizada se observa lógicamente lo mismo, conforme avanza el tiempo el tamaño es significativamente menor ($p < 0,001$).

De 1985 a 1989 los tumores ≤ 10 mm representan el 9,1%, de 11 a 20 mm el 23,9%, de 21 a 40 mm el 45,5%, > 40 mm el 21,6%.

De 1990 a 1994 los ≤ 10 mm representan el 18,1%, de 11 a 20 mm el 26,6%, de 21 a 40 mm el 34%, > 40 mm el 21,3%.

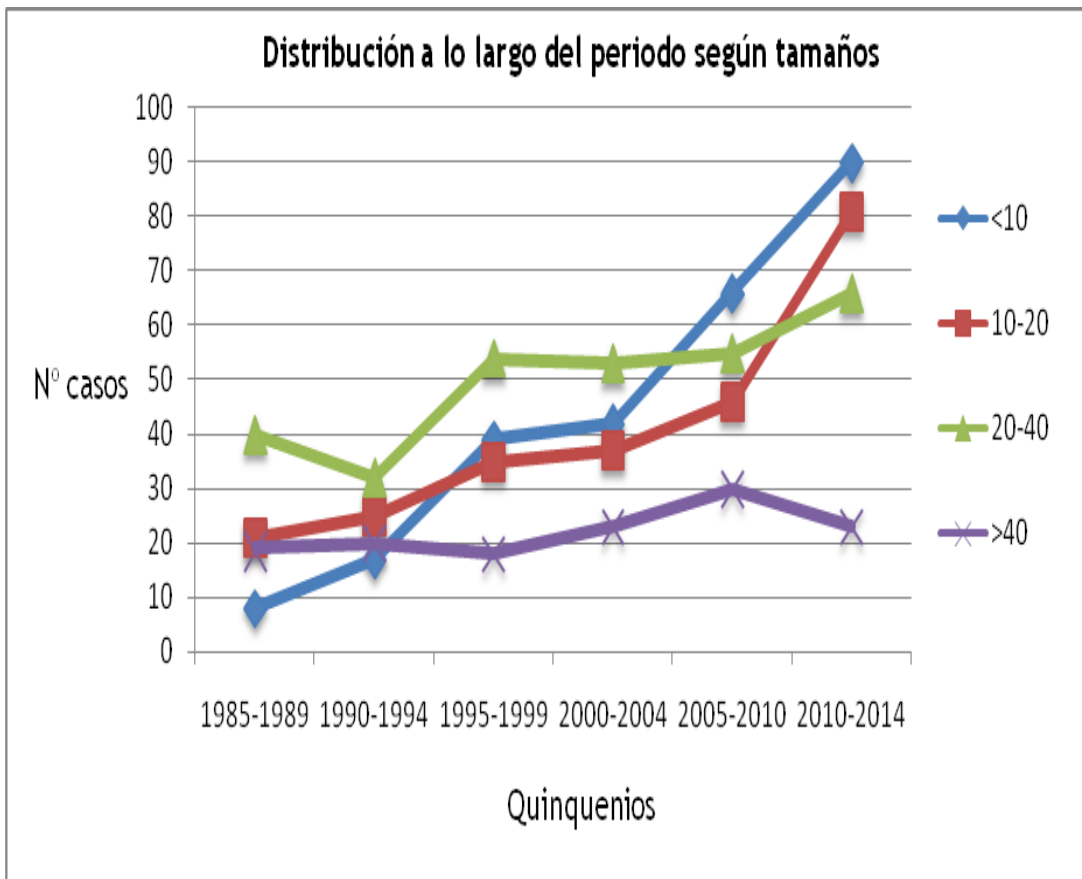
De 1995 a 1999 los tumores ≤ 10 mm representan el 26,7%, de 11 a 20 mm el 24%, de 21 a 40 mm el 37%, > 40 mm el 12,3%.

De 2000 a 2004 los tumores ≤ 10 mm representan el 27,1%, de 11 a 20 mm el 23,9%, de 21 a 40 mm el 34,2%, > 40 mm el 14,8%.

De 2005 a 2009 los tumores ≤ 10 mm representan el 33,5%, de 11 a 20 mm el 23,4%, de 21 a 40 mm el 27,9%, > 40 mm el 15,2%.

De 2010 a 2014 los tumores ≤ 10 mm representan el 34,6%, de 11 a 20 mm el 31,2%, de 21 a 40 mm el 25,4% y > 40 mm el 8,8%.

Quinquenio* Categorías tamaño						
Quinquenio	Tamaño (mm)				Total	p
	≤ 10	11-20	21-40	> 40		
1985-1989	8 (9,1%)	21 (23,9%)	40 (45,5%)	19 (21,6%)	88	
1990-1994	17 (18,1%)	25 (26,6%)	32 (34%)	20 (21,3%)	94	
1995-1999	39 (26,7%)	35 (24%)	54 (37%)	18 (12,3%)	146	<0,001
2000-2004	42 (27,1%)	37 (23,9%)	53 (34,2%)	23 (14,8%)	155	
2005-2009	66 (33,5%)	46 (23,4%)	55 (27,9%)	30 (15,2%)	197	
2010-2014	90 (34,6%)	81 (31,2%)	66 (25,4%)	23 (8,8%)	260	
Total	262 (27,9%)	245 (26,1%)	300 (31,9%)	133 (14,1%)	940	



3.6 MICROCARCINOMAS

Hay 210 casos de microcarcinomas T1aN0M0 en total (22,3%), mientras que los 730 casos restantes (77,7%) son T1b-T4. Se observa que conforme pasa el tiempo la proporción de T1a es cada vez mayor ($p < 0,001$).

De 1985 a 1989 el 6,8% eran T1a y el 93,2% restante eran T1b-T4.

De 1990 a 1994 el 13,8% eran T1a y el 86,2% restante eran T1b-T4.

De 1995 a 1999 el 19,2% eran T1a y el 80,8% restante eran T1b-T4.

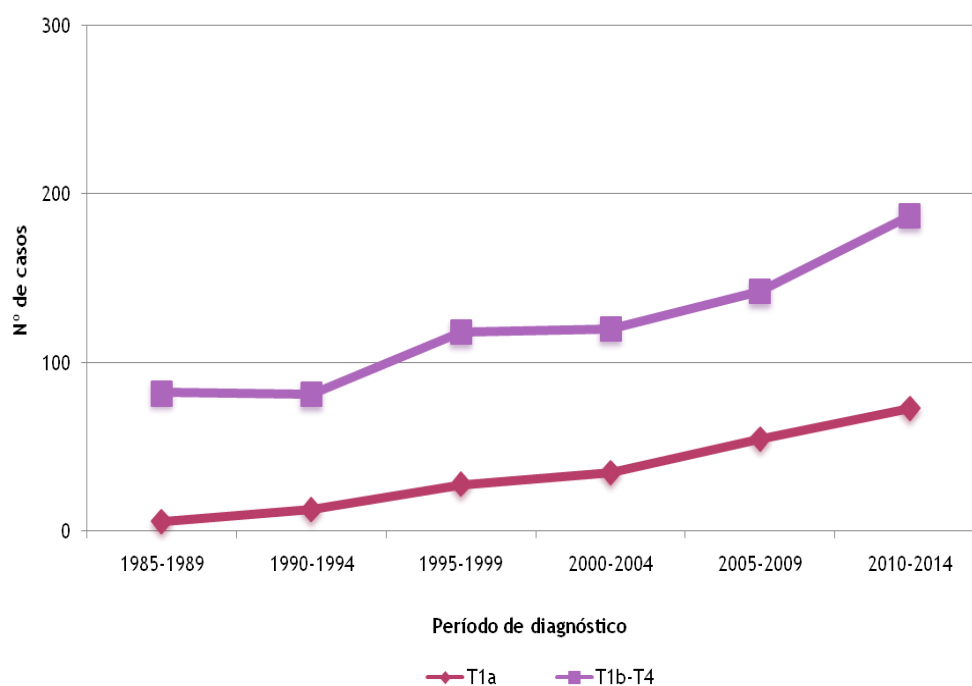
Del 2000 al 2004 el 22,6% eran T1a y el 77,4% restante eran T1b-T4.

Del 2005 al 2009 el 27,9% eran T1a y el 72,1% restante eran T1b-T4.

Del 2010 al 2014 el 28,1% eran T1a y el 71,9% restante eran T1b-T4.

Quinquenio*T1a vs Resto				
Quinquenio	T1a vs Resto		Total	p
	T1a	Resto		
1985-1989	6 (6,8%)	82 (93,2%)	88	<0,001
1990-1994	13 (13,8%)	81 (86,2%)	94	
1995-1999	28 (19,2%)	118 (80,8%)	146	
2000-2004	35 (22,6%)	120 (77,4%)	155	
2005-2009	55 (27,9%)	142 (72,1%)	197	
2010-2014	73 (28,1%)	187 (71,9%)	260	
Total	210 (22,3%)	730 (77,7%)	940	

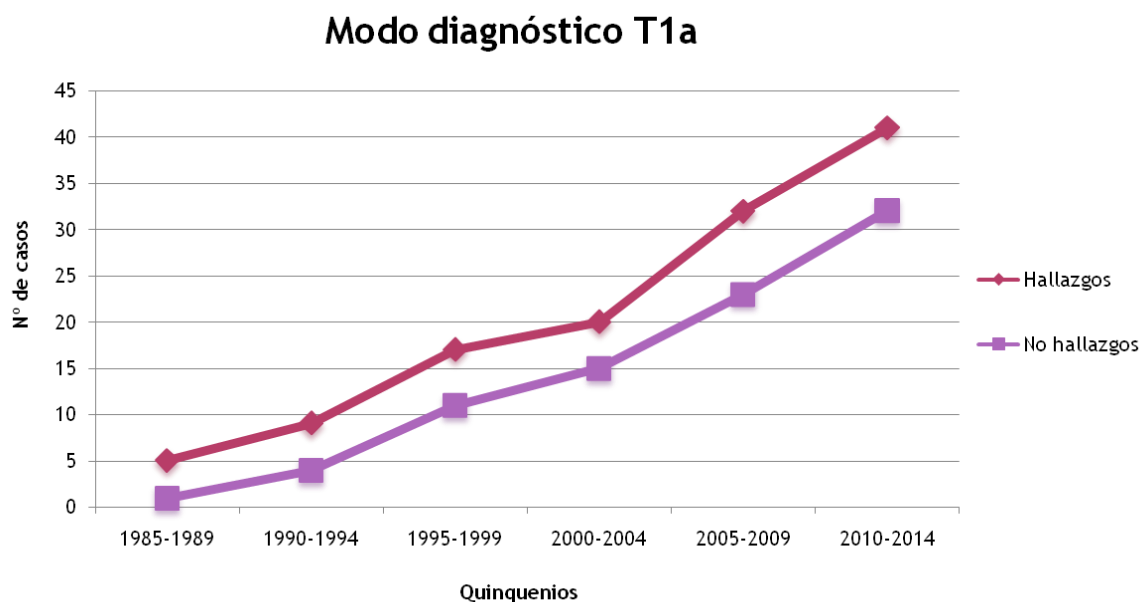
Distribución a lo largo del período según T1a vs T1b-T4



Observamos cómo a lo largo del tiempo aumentan todos los tumores, sobre todo los microcarcinomas (T1a), pero también el resto (T1b-T4).

No observamos diferencias en cuanto al modo diagnóstico de los T1a a lo largo del tiempo ($p=0,795$). Aumentan tanto los cánceres de tiroides T1a diagnosticados previamente a la cirugía como los hallazgos quirúrgicos.

Quinquenios*Modo diagnóstico T1a			
Quinquenio	Hallazgo quirúrgico		p
	Sí	No	
1985-1989	5 (83,3%)	1 (16,6%)	0,795
1990-1994	9 (69,2%)	4 (30,7%)	
1995-1999	17 (60,7%)	11 (39,2%)	
2000-2004	20 (57,1%)	15 (42,8%)	
2005-2009	32 (58,1%)	23 (41,8%)	
2010-2014	41 (56,1%)	32 (43,8%)	
Total	124 (59%)	86 (41%)	210 (100%)



3.7 ESTADIO TNM

No se observan diferencias en el estadio en el momento del diagnóstico según el quinquenio ($p=0,580$).

De 1985 a 1989 el 60% son estadio I, el 20% estadio II, el 15,6% estadio III y el 4,4% estadio IV.

De 1990 a 1994 el 72,2% son estadio I, el 13,4% estadio II, el 8,2% estadio III y el 6,2% estadio IV.

De 1995 a 1999 el 69,6% son estadio I, el 14,9% estadio II, el 6,8% estadio III y el 8,8% estadio IV.

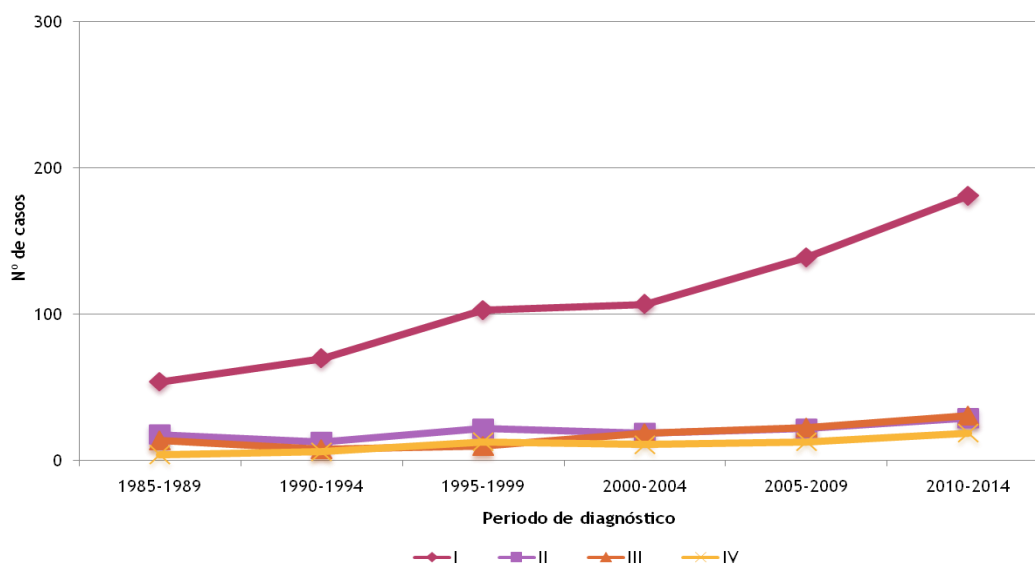
Del 2000 al 2004 el 68,6% son estadio I, el 12,2% estadio II, el 12,2% estadio III y el 7,1% estadio IV.

Del 2005 al 2009 el 70,6% son estadio I, el 11,2% estadio II, el 11,7% estadio III y el 6,6% estadio IV.

Del 2010 al 2014 el 69,6% son estadio I, el 11,2% estadio II, el 11,9% estadio III y el 7,3% estadio IV.

Quinquenio*Estadio						
Quinquenio	Estadio				Total	p
	I	II	III	IV		
1985-1989	54 (60%)	18 (20%)	14 (15,6%)	4 (4,4%)	90	
1990-1994	70 (72,2%)	13 (13,4%)	8 (8,2%)	6 (6,2%)	97	
1995-1999	103 (69,6%)	22 (14,9%)	10 (6,8%)	13 (8,8%)	148	
2000-2004	107 (68,6%)	19 (12,2%)	19 (12,2%)	11 (7,1%)	156	0,580
2005-2009	139 (70,6%)	22 (11,2%)	23 (11,7%)	13 (6,6%)	197	
2010-2014	181 (69,6%)	29 (11,2%)	31 (11,9%)	19 (7,3%)	260	
Total	654 (69%)	123 (13%)	105 (11%)	66 (7%)	948	

Distribución a lo largo del período según el estadio TNM



DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides representa la neoplasia endocrina maligna más frecuente, y engloba una amplia variedad de tipos histológicos diferentes, siendo la mayoría (más del 90%) tumores diferenciados derivados de las células foliculares tiroideas. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides es baja cuando se compara con la de otros tumores, durante las 3 últimas décadas se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de hasta un 3,6% anual en EEUU (durante el período 1974-2013 la tasa ha aumentado de 4,56/100000 a 14,42/100000)(163) y en diferente medida en otros países y regiones del mundo. Constituye alrededor del 1,5% de los nuevos diagnósticos de cáncer en Europa(177) y desde 1990 se ha convertido en el cáncer que se ha incrementado más rápido en las mujeres(178), representando el 5º cáncer más común entre ellas(179), mientras que la incidencia de otras neoplasias como el pulmón, el colon y la mama han disminuido(180).

En nuestro trabajo, hemos estudiado la evolución de la incidencia del cáncer de tiroides entre 1986-2010 y las características clínicas del CDT en Navarra a lo largo de los últimos 30 años. Los datos han sido obtenidos del Registro de cáncer de Navarra para la estimación de las tasas poblacionales y del Registro hospitalario de cáncer para el análisis de las variables clínicas de los casos de CDT diagnosticados y tratados en la red sanitaria pública de Navarra.

Observamos un aumento de la incidencia en ambos sexos llegando en el último período estudiado (2006-2010) a tasas de 14,04/100.000 en mujeres y 5,85/100.000 en varones, que son las más elevadas de las publicadas en otras regiones de España como en Murcia, con tasas de 11,51 en mujeres y 3,08 en hombres, o en Vigo, con tasas de 10,29 en mujeres y 3,24 en hombres(183, 197). Estas tasas son, así mismo, mayores que la estimación de incidencia de cáncer de tiroides en Europa(273), con tasas calculadas de 9,3 en mujeres y 3,1 en hombres para el año 2012. Estos resultados concuerdan con el aumento de incidencia publicado en estudios realizados en otros países del sur de Europa, EEUU, Australia y más marcadamente en la República de Corea donde se han publicado las tasas más elevadas tanto en mujeres (111,3/100.000) como en hombres (27/100.000) en el año 2010(175).

El aumento de la incidencia en nuestro medio se debe únicamente al incremento del carcinoma papilar, que en el primer quinquenio representa el 51,6% del total y aumenta hasta el 84,7% en el último quinquenio, mientras que el carcinoma folicular y el pobremente diferenciado permanecen estables, pasando del 47,3% y del 1,1% en el primer quinquenio al 14,9% y 0,4% en el último quinquenio, respectivamente. Estos resultados coinciden con los encontrados en otras poblaciones que también confirman un aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides casi exclusivamente debido al papilar, y que, en la actualidad, supone un 85% del total de CT, tanto en países europeos(172, 182, 183) como no europeos(168, 174, 181). Sin embargo difieren de los resultados de otros estudios en los que también han observado un incremento en la incidencia de carcinoma folicular de hasta un 31,7% desde 1980 hasta 2009(184), manteniéndose estable la incidencia del carcinoma pobremente diferenciado.

En nuestro estudio observamos que la variante folicular del CPT aumenta del 25% en el primer quinquenio, al 29,8% en el último; las variantes agresivas pasan del 14,5% en el primer período de tiempo, al 10,8% en el último; y la variante clásica del 60,4% en el primer quinquenio, al 59,2% en el último. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas ($p=0,075$) en la distribución a lo largo de los 6 quinquenios de las variantes estudiadas por lo que, en nuestra serie, el aumento del CPT se produce sin cambios en la proporción de las diferentes variantes histológicas. Por contra, algunos autores sí que han descrito un aumento progresivo de la variante folicular del carcinoma papilar(186), tanto en la forma encapsulada como en la infiltrativa(187), pero no todos los estudios encuentran este incremento(188). Recientemente se ha modificado la clasificación anatomopatológica de la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar, lo cual puede resultar en un cambio de las proporciones de las variantes de CPT, y permitirá estudiar mejor estos tumores y su evolución(189).

En nuestra serie el aumento de incidencia tiene lugar en ambos sexos, sin encontrar diferencias a lo largo del tiempo, con un PCA de 2,5% en mujeres, que es menor al reportado en los datos de Murcia (PCA 4,7%) y de Vigo (PCA 8,23%) y 4,7% en hombres, que es mayor a los datos reportados en

Murcia (PCA 3,3%) y Vigo (PCA 2,65%). Estos datos concuerdan con los de la base de datos SEER entre 1974 y 2013 donde se ha encontrado un PCA de 3,1% para hombres y de 3,7% para mujeres(163), aunque son inferiores a los de Corea entre 1996 y 2010 donde se ha descrito un PCA de 27,1% para hombres y de 19,7% para mujeres(175).

Se han descrito modificaciones en la incidencia del cáncer de tiroides en función no sólo del tipo histológico, sino también de otros factores(190, 191) como la raza. En nuestra serie no hemos estudiado posibles diferencias raciales puesto que la práctica totalidad de los pacientes son de raza caucásica.

En cuanto a la distribución geográfica, no hemos encontrado diferencias en la incidencia entre las diferentes regiones en que se divide nuestra comunidad. Aprovechando los datos de las yodurias medias en Navarra, en los años 80, reportados por Fernando Goñi en su tesis doctoral en la que estudió la prevalencia del bocio endémico en la población escolar de Navarra, dividimos artificialmente la comunidad en 7 zonas(271):

- 1- Zona Noroeste: $72,44 \pm 39,5$ ug/l
- 2- Zona Pirineos: $89,8 \pm 50,2$ ug/l
- 3- Zona cuenca de Pamplona: $95,2 \pm 44,6$ ug/l
- 4- Zona Estella: $101,2 \pm 44,2$ ug/l
- 5- Zona Media Oriental: $96 \pm 41,7$ ug/l
- 6- Zona Ribera alta: $102 \pm 42,7$ ug/l
- 7- Zona Tudela: $98,6 \pm 44$ ug/l

Observamos que todas ellas eran deficitarias en iodo. Agrupamos las zonas más yododeficientes y las comparamos con el resto para valorar la ratio folicular/papilar, y no observamos diferencias a lo largo del tiempo ($p=0,790$). En estas zonas con mayor yododeficiencia, el 74,7% se corresponden con carcinomas papilares frente al 75,8% de las zonas menos yododeficientes, y el 25,3% son carcinomas foliculares frente al 24,2% del resto de zonas. Probablemente ello se deba al escaso número de casos de las zonas más

deficientes en yodo y también a que toda Navarra en conjunto era una comunidad yododeficiente. Actualmente ha pasado a ser una comunidad yodosuficiente(274) y la ratio cambia en todas las zonas.

El CT afecta a un amplio espectro de población y puede aparecer a cualquier edad. El pico de incidencia se produce alrededor de los 40 años en las mujeres, y en varones alrededor de los 50-60 años. Posteriormente la incidencia se mantiene estable hasta pasados los 80 años en ambos sexos(192). Lo que se ha visto durante las 3 últimas décadas, es un incremento en la edad media al diagnóstico(188, 193), hecho que también observamos en nuestra serie, donde la edad media el primer quinquenio es de 44,37 años y aumenta a los 46,6 años en el último quinquenio.

En cuanto al sexo, es interesante la sorprendente disparidad entre los hombres y las mujeres. En todos los estudios realizados, hay una tasa mucho más elevada en las mujeres que en los hombres, con una proporción de alrededor de 3:1. En nuestra serie es mayor aún, con una ratio 3,92:1. Esta diferencia ha sido un motivo importante de investigación sobre el papel de los factores hormonales y reproductivos en la etiología del cáncer de tiroides. Los estudios hasta ahora no han conseguido demostrar una asociación fuerte(239-243). Sin embargo, la distribución por sexo en la serie de autopsias es de 1:1, y algunos estudios informan tasas más altas en varones(244). Se sugiere por tanto, que la aparente mayor incidencia de cáncer de tiroides en el sexo femenino puede ser artefactual y principalmente debido a un exceso de diagnóstico en ellas, en probable relación con un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en las mujeres(245), que conlleva un mayor contacto con la asistencia sanitaria(246). Esta hipótesis se apoya en el mejor pronóstico de cáncer de tiroides en las mujeres(247, 248), quizás como resultado de una mayor enfermedad subclínica detectada y tratada.

El objetivo del informe GLOBOCAN(235) fue determinar si las características de un sistema de salud afectaban la incidencia de cáncer de tiroides. Los autores utilizaron un modelo estadístico para estimar la asociación entre el PIB y el gasto privado en salud con la incidencia de cáncer de tiroides. Observaron un aumento de la incidencia en tres cuartas partes de los países estudiados. Concluyeron que tanto el PIB como la cantidad de gasto sanitario

privado se correlacionan con la incidencia, especialmente en las mujeres. Otros estudios muestran resultados concordantes, con aumentos significativos de la incidencia en población con elevado nivel socioeconómico, lo que aumenta la preocupación de que un mayor acceso a la atención médica se pueda acompañar de un sobrediagnóstico de cáncer de tiroides(236, 237). Nosotros no disponemos de datos relacionados con el poder adquisitivo de los pacientes, no obstante, nuestra serie engloba la inmensa mayoría de pacientes diagnosticados y tratados de cáncer de tiroides en nuestra comunidad, al tratarse de un sistema sanitario universal y gratuito igual de accesible para toda la población.

En cuanto al tamaño del tumor al diagnóstico, observamos una disminución progresiva del tamaño medio que pasa de 30,92 mm en el primer quinquenio, a 19,69 mm en el último. Asimismo, encontramos un progresivo aumento de los microcarcinomas, que constituyen un 30% del total de nuestros CDT en el último quinquenio, dato inferior al de otras series en las que se reporta una verdadera epidemia de micropapilar que representa más del 43% del total de los casos(181). Varios estudios han puesto de manifiesto resultados concordantes con un incremento del diagnóstico de cáncer papilar debido a tumores de pequeño tamaño y en los estadios iniciales, dado que los tumores < 2 cm de diámetro representan más del 87% en algunas series(164, 166, 194-196). Utilizando el tamaño tumoral al diagnóstico, se ha estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de cáncer papilar desde 1980 hasta la actualidad se debe a la detección de enfermedad subclínica. Este aumento en EEUU, estudiado el período entre 1978 y 2011, se produce tanto para hombres como para mujeres y en todas las edades y razas(167). O'Grady et al, examinaron la incidencia de cáncer de tiroides en función del estadio al diagnóstico, y estimaron que la proporción de cánceres de tiroides hallados de forma incidental en 2011 fue 5,5 y 45,5% en hombres entre 20-49 años y > 50 años y 41,1 y 60,1% en mujeres de 20-49 años y > 50 años, respectivamente. Desde 1981 hasta 2011 observaron que la detección de cáncer papilar en estadios iniciales sobrepasó la de estadios tardíos de la enfermedad, por lo que concluyeron que el sobrediagnóstico había conllevado el diagnóstico

adicional de 82.000 casos de cáncer papilar incidental que probablemente nunca habrían causado síntomas(195).

En algunas series hasta el 80% del incremento se debe a tumores < 2 cm, con un 50% de microcarcinomas y un 30% de tumores entre 1 y 2 cm, con el 20% restante para tumores > 2 cm. Este incremento en la incidencia de los tumores de todos los tamaños ha sido confirmado en otros estudios, calculándose un incremento anual(199) del 12% en los tumores más grandes (> 6 cm), del 5 al 10% en los tumores entre 2 y 4 cm, del 12% en los tumores entre 1 y 2 cm y del 19% en los tumores < 1 cm.

Existen numerosos estudios que han descrito este aparente incremento de la incidencia de cáncer de tiroides(164-175, 177-181, 191, 194, 208-222). No obstante, no están claras las razones del mismo, siendo causa de debate si estos hallazgos representan un verdadero aumento de enfermedad, o más bien, reflejan un exceso de diagnóstico por detección incidental de tumores clínicamente silentes.

Hay estudios que relacionan este aumento de incidencia con el empleo cada vez más sistemático de las modernas pruebas de imagen (RM, TAC, PET, ecografía, etc...) realizadas por otros motivos y que permiten detectar nódulos tiroideos clínicamente silentes(223-227). En nuestro estudio, el aumento de incidencia puede responder igualmente, a un aumento del diagnóstico incidental de estos tumores debido a la utilización de todas estas pruebas de imagen. Aparte del mayor número de ecografías realizadas por el servicio de Radiología desde su introducción en la práctica clínica habitual en los años 90, durante la última década, hemos dispuesto de un ecógrafo en la consulta de Endocrinología que nos ha permitido incrementar el número de ecografías realizadas, traduciéndose en una mayor detección de nódulos tiroideos.

Vaccarella et al evaluaron las consecuencias que había supuesto la introducción de las nuevas técnicas diagnósticas sobre el aumento de la incidencia en diversos países. Los cambios diagnósticos pueden explicar > 60% de los carcinomas papilares diagnosticados entre 2003-2007 en mujeres < 80 años en Francia, Italia, EEUU, Australia y Corea, y en la mitad de casos de otros países evaluados, excepto en Japón (30%). El impacto atribuible a los cambios de diagnóstico fue mayor cuanto mayor resultó el incremento de

incidencia. Por tanto, es probable que, un porcentaje relevante de los diagnósticos realizados de carcinoma papilar en los países con elevados recursos durante los últimos 20 años, sea debido a sobrediagnóstico, y no es de extrañar que esta tendencia crezca aún más en los próximos años(230).

La presencia de enfermedad tumoral subclínica en la población general, se apoya por la alta prevalencia de cáncer de tiroides detectada de forma incidental en diversos estudios de autopsia(231). En un estudio se estimaba la prevalencia de microcarcinoma papilar detectado incidentalmente en autopsias en torno a 100-1000 veces mayor que cánceres clínicos. La prevalencia de cáncer de tiroides en las diferentes series de autopsias se cifra entre 0,01% y 35,6%(238). Estos datos sugieren que un porcentaje importante de la población probablemente vive con cáncer de tiroides silente, lo que encaja con la hipótesis del aumento aparente de la incidencia(232).

Además del exceso de diagnóstico, otra explicación plausible para este incremento, es el hallazgo de microcarcinomas en piezas de tiroidectomías realizadas en principio como tratamiento de causas benignas. En nuestro trabajo, el incremento en la incidencia puede responder tanto a un aumento del diagnóstico incidental mediante las pruebas de imagen, como al aumento del número de tiroidectomías realizadas que ha conllevado la detección de una mayor cantidad de carcinomas ocultos en las piezas quirúrgicas. Estos resultados concuerdan con los de Cramer et al, que detectaron un cambio en las pautas terapéuticas del cáncer de tiroides a lo largo del tiempo desde 1973 hasta 2006, observaron que las tiroidectomías totales habían reemplazado al resto de técnicas quirúrgicas parciales (lobectomía, istmectomía, tiroidectomía subtotal, etc...) como pauta de tratamiento más común(199).

A pesar de la evidencia de que la sobredetección es la principal causa de aumento de la incidencia de cáncer de tiroides, también puede haber un aumento real de la incidencia, al menos en algunas regiones. En nuestro estudio, destaca el aumento en la proporción de tumores T1a, pero también aumentan los tumores más grandes (T1b-T4), sin encontrar cambios en la distribución del estadio TNM al diagnóstico. Estos resultados son concordantes con los de otros estudios(163, 183, 190, 199-207) y sugieren un

incremento real de la incidencia del carcinoma papilar en Navarra. Uno de estos estudios realizado en Vigo, informó de un incremento de forma significativa en la proporción de microcarcinomas papilares y en la de tumores más grandes(183). Otro estudio realizado en Tasmania también encontró que durante las dos últimas décadas han aumentado tanto los microcarcinomas como los tumores de mayor tamaño(202). Por último, un estudio canadiense, presentó la evidencia más fuerte a favor del aumento en la incidencia de los tumores más grandes(201). Este aumento de diagnóstico de tumores de mayor tamaño, apoya la hipótesis de un incremento real en la incidencia de cáncer de tiroides. Sin embargo, las causas de este probable aumento real no están claras y se plantean como posibles hipótesis los cambios en la exposición a los diferentes factores de riesgo.

Un factor que ha podido influir en el incremento de carcinoma papilar en la población navarra es el cambio en la situación de yodación, dado que en los años 80-90 se detectaban áreas yododeficientes(271) y ha pasado a ser una comunidad yodosuficiente en las últimas décadas(274), si bien la asociación entre mayor ingesta de yodo y cáncer de tiroides es controvertida(275). En nuestro trabajo no hemos estudiado otros factores de riesgo de cáncer de tiroides que existen y son conocidos, incluidos la radiación médica o ambiental(6, 16, 249-251), el déficit/exceso de yodo(252), el exceso de IMC(239, 253, 254), o aspectos dietéticos y nutricionales(255), nitratos y nitritos y ciertos microelementos en la dieta o el agua(256, 257), la radiación cósmica al viajar a elevadas altitudes(258), medicamentos para la fertilidad y cambios en los ciclos menstruales(259, 260). Su contribución en las tasas de incidencia observadas no está clara y falta evidencia en apoyo de la mayoría de estos factores. La exposición a las radiaciones ionizantes parece ser relativamente el más importante de todos los factores. Se ha demostrado que los riesgos significativos derivados de la exposición de los niños a la radiación de las bombas atómicas persisten varias décadas después del suceso(261, 263-265, 268, 269). Además, existe preocupación por la creciente exposición a la radiación médica, incluida la radiografía de diagnóstico, la medicina nuclear y la radioterapia(262).

Gran parte del incremento de la incidencia de CDT en nuestro medio se debe a los microcarcinomas. Existe debate sobre la significación clínica de estos tumores(276), con muchos autores que sugieren que representa una patología subclínica sin efecto sobre la morbimortalidad(164).

Mientras que no se han demostrado beneficios en términos de prevención de muertes por cáncer, los costes humanos y económicos de esta mejora en la vigilancia son enormes(277). Es importante investigar a fondo el sobrediagnóstico porque el diagnóstico de tumores clínicamente irrelevantes conlleva consecuencias derivadas del tratamiento(278) ya que expone a los pacientes a potenciales complicaciones de la tiroidectomía como hipocalcemia, lesión del nervio recurrente, seromas, hematomas, lesiones traqueales, síndrome de Horner, lesión de arteria carótida y de vena braquiocefálica(279). Además hay que tener en cuenta la repercusión que tiene posteriormente en cuanto a bajas laborales hasta la recuperación, la toma de suplementos de hormona tiroidea de por vida y sus efectos cardiovasculares y óseos, así como las revisiones en consulta especializada(280-282).

Como resultado, se han sugerido estrategias más conservadoras para el estudio y tratamiento de los micropapilares(108, 164, 282, 283).

Mehanna et al seleccionaron diversos estudios sobre tratamiento de cáncer papilar. En el metanálisis realizado observaron que en el grupo de hallazgos incidentales, la tasa de recurrencia era significativamente menor que en el grupo no incidental. Mientras que no encuentran diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo, tamaño, multifocalidad, afectación ganglionar y tratamiento recibido. Lo que sugiere que existen dos entidades de micropapilar, los incidentales tienen características clínicas diferentes y una menor tasa de recurrencias respecto a los no incidentales, por lo que se sugiere que habría que considerar modificar los protocolos de tratamiento(284).

A pesar del aumento de la incidencia del micropapilar, no hay consenso sobre la terapia adecuada en diferentes guías internacionales, especialmente en el caso de enfermedad multifocal. Como resultado, existe un amplio rango de posibles estrategias de tratamiento(282, 285-287). En la literatura, las

recomendaciones van desde una cirugía parcial hasta una tiroidectomía total con/sin vaciamiento ganglionar central(288-292). Tampoco está claro si un vaciamiento profiláctico central debe realizarse(293, 294). En el extremo menos radical del espectro de tratamientos planteados, Ito et al han demostrado que una estrategia de vigilancia de los micropapilares detectados mediante PAAF es un posible enfoque en la enfermedad de bajo riesgo sin características clínicas e histológicas desfavorables(289).

Han sido propuestos varios factores pronósticos para guiar el manejo de los micropapilares. Algunos estudios han mostrado que los micropapilares multifocales están asociados con una tasa incrementada de recurrencia local y/o ganglionar(272, 288, 291, 292) y metástasis ganglionares, pero otros no observan esta correlación(295-298).

Un estudio de Viena intentó evaluar el manejo menos agresivo y adecuado para este tipo de tumores. Observaron que la recurrencia ganglionar era rara y en tal caso la reintervención quirúrgica curaba todos los pacientes. La presencia de micrometástasis no tenía relevancia clínica. Los hallazgos postoperatorios de la mayoría de microcarcinomas sugieren que, incluso siendo multifocales, un abordaje limitado sin completar tiroidectomía, linfadenectomía y radioyodo era suficiente. En el caso de sospecha pre o intraoperatoria de adenopatías metastásicas o con presencia de factores de riesgo, se propone el procedimiento estándar radical. Una ecografía cervical preoperatoria de rutina es aconsejable antes de cualquier cirugía de tiroides(299).

Por consiguiente, en el caso de los microcarcinomas, podrían plantearse tratamientos más conservadores(289, 300), aunque muchos clínicos siguen abogando por realizar tiroidectomía total(301, 302).

Una solución óptima podría ser estratificar de forma individual el riesgo de cada paciente en dos categorías. Yu et al propusieron que los pacientes que tengan 2 o menos factores de riesgo pueden ser candidatos a una actitud expectante de vigilancia, mientras que los que tengan más de 2 factores de riesgo serían candidatos a una terapia más agresiva(303).

Algunas soluciones para reducir el sobrediagnóstico y sobretratamiento de los cánceres de bajo riesgo podrían incluir: evitar las actividades de screening de

cáncer de tiroides, reclasificar los cánceres de bajo riesgo utilizando términos distintos a cáncer, como se ha hecho con éxito en la neoplasia cervical intraepitelial grados 1-3(304), desarrollo e implementación de guías clínicas menos agresivas para el manejo de nódulos tiroideos y cánceres de tiroides(172, 281, 282), establecimiento de ensayos clínicos randomizados y cohortes observacionales en los que los resultados de una actitud expectante puedan ser evaluados.

Por tanto y dado que se pueden considerar tumores clínicamente no relevantes, creemos fundamental que se deben tener en cuenta todos los peligros derivados del sobret ratamiento de estos pacientes. Es por ello, que las recomendaciones clínicas más recientes aconsejan estudiar únicamente los nódulos intratiroides mayores de un centímetro y quizá así, en el futuro, la proporción de microcarcinomas sea inferior a la actual(121).

Nuestro estudio se extiende durante 3 décadas de seguimiento. En la última visita realizada, la situación actual de nuestros pacientes muestra que, la mayoría, el 78,8% están curados sin evidencia de enfermedad, el 8,28% tienen persistencia bioquímica, el 2,09% presentan persistencia estructural y el 9,12% han fallecido. Por tanto, el 90,87% están vivos en la última visita. Entre los pacientes que han fallecido, el 24,13% se debe al propio tumor de tiroides, el 26,43% a otro tumor, el 36,78% a otras causas y el 12,64% de causa desconocida. De la serie global, el 2,2% del total ha fallecido por el tumor de tiroides, cifra menor al 3,06% reportado por Lim en EEUU(163).

En nuestra serie observamos que la mortalidad disminuye conforme avanza el tiempo ($p < 0,005$), pero probablemente sea una ilusión óptica debido a que los casos de los primeros quinquenios han sido seguidos durante mucho tiempo y por tanto, han tenido más posibilidades de fallecer. Datos similares se encuentran en otras series que muestran un incremento del 92% al 98% de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para el carcinoma papilar desde 1975, sin cambios en la mortalidad en hombres y mujeres de todas las edades y razas(233). Las tasas de mortalidad estables apoyan la hipótesis del sobrediagnóstico(172, 234). Si la incidencia ha aumentado debido a la enfermedad avanzada, es altamente improbable que las mejoras en la

supervivencia hayan igualado este aumento tan de cerca como para producir tasas de mortalidad estable.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra en el período 1986-2010.
2. El aumento de incidencia se observa en ambos sexos.
3. A lo largo del período 1985-2014 el incremento del carcinoma diferenciado de tiroides se debe exclusivamente al carcinoma papilar, mientras que se mantienen estables el carcinoma folicular y el pobremente diferenciado.
4. No encontramos diferencias a lo largo del tiempo entre las diferentes variantes histológicas del carcinoma papilar.
5. Aumenta progresivamente la edad al diagnóstico.
6. Se observa una disminución progresiva del tamaño medio tumoral.
7. Aumenta la proporción de los microcarcinomas (T1a), tanto por hallazgo quirúrgico como los diagnosticados previamente a la cirugía.
8. No hay modificación en la clasificación TNM al diagnóstico.
9. No observamos un aumento de la mortalidad por esta causa en el período estudiado.
10. El incremento de las tiroidectomías, el diagnóstico de nódulos tiroideos de menor tamaño por métodos de imagen y la situación de la yodación en nuestro medio explican una parte de nuestros resultados.

ANEXOS

ORDEN FORAL REGISTRO HOSPITALARIO DE CÁNCER DE NAVARRA

Orden Foral 96/2006, de 11 de Octubre, de la consejera de salud, por la que se crea un fichero informatizado bajo la denominación de “Registro hospitalario de cáncer del Servicio Navarro de salud-Osasunbidea” (texto publicado en BON N° 134 de 8 de noviembre de 2006).

Preámbulo

Por Decreto Foral 143/1994, de 26 de julio, se regulan los ficheros informatizados con datos de carácter personal dependientes de los órganos de la Administración de la Comunidad Foral de Navarra y de sus Organismos Autónomos.

Se considera necesario la creación de un fichero informatizado, denominado “Registro hospitalario de cáncer del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea”, cuyo objeto es el registro de los procesos neoplásicos diagnosticados o tratados en los centros sanitarios dependientes o adscritos al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, con objeto de analizar los procesos asistenciales y evaluar los resultados en salud de los mismos.

El artículo 2 del Decreto Foral 143/1994, señala que “la modificación de las características de los ficheros existentes, así como su cancelación, y la creación de nuevos ficheros se llevará a cabo por Orden Foral del Consejero del Departamento del que depende o al que esté adscrita la unidad responsable del fichero”.

Han informado el proyecto de Orden Foral la Subdirectora de Asistencia Especializada, el Jefe del Servicio de Información Sanitaria y el Servicio de Régimen Jurídico, del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea,

De conformidad con lo expuesto, a propuesta del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Ordeno:

Primera

Crear el siguiente fichero informatizado con datos de carácter personal:

Denominación del fichero: Registro hospitalario de cáncer del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea;

a) Finalidad del fichero y usos previstos.

Su finalidad es el registro de los procesos neoplásicos diagnosticados o tratados en los centros sanitarios dependientes o adscritos al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, con objeto de analizar los procesos asistenciales y evaluar los resultados en salud de los mismos. Asimismo el análisis de los datos permitirá y facilitará la investigación clínica aplicada en estas áreas.

b) Personas y colectivos afectados.

El registro recogerá datos correspondientes a los pacientes diagnosticados o tratados de cáncer en los centros sanitarios dependientes o adscritos al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

c) Procedimiento de recogida de datos.

Los datos serán obtenidos de las bases de datos administrativas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, y de la historia clínica del paciente.

d) Estructura básica y tipos de datos de carácter personal incluidos en el fichero.

Datos de carácter identificativo

Nombre y apellidos

Fecha nacimiento

Número de historia clínica

Número de Tarjeta de Identificación Sanitaria (TIS)

Datos especialmente protegidos

Datos relativos al proceso diagnóstico y terapéutico, a las características del tumor, y a los resultados en salud obtenidos.

e) Cesión de datos de carácter personal.

No está prevista la cesión de datos personales a otras instituciones u organismos ajenos al Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

f) Unidad orgánica responsable del fichero.

Dirección de Asistencia Especializada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

La gestión, mantenimiento, análisis y difusión de los datos disociados del registro será encomendada al Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de la Calidad del Hospital de Navarra.

g) Unidad ante la que pueden ejercitarse los derechos de acceso, rectificación y cancelación.

Las Secciones de Atención al Paciente de los siguientes centros del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea:

- Hospital de Navarra.
- Hospital “Virgen del Camino”.
- Hospital “García Orcoyen” de Estella.
- Hospital “Reina Sofía” de Tudela.

h) Medidas de seguridad.

Se adoptarán las medidas de seguridad correspondientes al nivel alto.

Segundo

La presente Orden Foral surtirá efectos desde el día siguiente al de su publicación en el BOLETÍN OFICIAL de Navarra.

Tercero

Notificar la presente Orden Foral al Director de Asistencia Especializada del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, y al Servicio de Organización de la Dirección General para la Sociedad de la Información del Departamento de Economía y Hacienda.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Es misión del CEIC velar para que se cumplan los principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Los principio éticos son aquellos que vienen explicitados en la Declaración de Helsinki (actualizados en la Declaración de Edimburgo), en otras normas y guías de actuación (ICH96, Guidelines for Ethical Committées, etc.) y con rango legal por el REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Normativa que regula sus funciones y actividades

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos
- Decreto Foral 308/1993, de 4 de Octubre, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica en la Comunidad Foral de Navarra
- Decreto Foral 252/1996, por el que se modifica el DF 308/1993 de creación del Comité Etico de Investigación Clínica de Navarra

Las funciones principales del CEIC son:

- Evaluar la idoneidad del protocolo
- Evaluar la idoneidad del equipo investigador
- Evaluar la información escrita que sobre el EC se dará a los participantes
- Comprobará la existencia de seguro y otras compensaciones a los participantes
- Evaluar las compensaciones que se ofrecen a los investigadores
- Realizar el seguimiento del EC

Composición del CEIC

La sustitución y renovación de sus miembros se realiza mediante Orden Foral de la Consejera de Salud (última renovación OF 116/2014, de 31 de octubre).

Presidente: D. Jesús Arteaga Coloma, Nefrología.
Vicepresidente: D. Gonzalo Morales Blánquez, Neurofisiología
Secretaría: D^a Olga Díaz de Rada Pardo, M. Preventiva y Salud Pública

Vocales:

Don José María Aréjola Salinas, Medicina Interna.
Doña Marta Fernández Lana, Derecho.
Doña Idoia Gaminde Inda, Sociología.
Doña Belén Sádaba Díaz de Rada, Farmacología Clínica.
Doña Sonsoles Martín Pérez, Diplomada en Enfermería.
Don Ferrán Capdevila Bastons, Farmacia.
Doña M.^a Victoria González Toda, en representación de Asociación de Consumidores Santa M^a la Real.
Don José Juan Rifón Roca, Hematología.
Doña M.^a José Lecumberri Biurrun, Oncología Médica.
Don José Javier Elizondo Arméendariz, Farmacia.
Don Daniel Aliseda Pérez de Madrid, Oftalmología.

Composición de la Permanente del CEIC:

La constituyen cinco miembros; de los cuales uno debe ser el Presidente o Vicepresidente, otro corresponde a la Secretaría del CEIC y 3 vocales elegidos entre los restantes miembros del Comité. La composición actual es la siguiente:

D. Jesús Arteaga Coloma
D^{ña}. Olga Díaz de Rada Pardo
D^{ña} Idoia de Gaminde Inda
D^{ña} Belén Sádaba Díaz de Rada
D. Javier Elizondo Arméendariz

Su ámbito de actuación es la Comunidad Foral de Navarra

Notificación de la evaluación:

- Cuando la evaluación del Comité sea positiva se remitirá copia del informe al Investigador principal y a la Dirección el Centro donde vaya a realizarse el ensayo clínico.
- En el caso de que la evaluación sea negativa o condicionada a la aportación de documentación complementaria, se hará constar expresamente los motivos que han fundamentado tal decisión y, eventualmente, los nuevos requisitos solicitados, lo que se comunicará al Promotor del ensayo clínico en los plazos previstos en este apartado
- Si la documentación complementaria solicitada al Promotor ha sido considerada por el plenario del CEIC como no relevante, el ensayo podrá ser autorizado por la Permanente del CEIC de Navarra, una vez revisada dicha documentación. De dicha autorización se dará cuenta al plenario del CEIC en la siguiente reunión. Si la documentación aportada no se considera satisfactoria, se trasladará para su estudio a la siguiente reunión ordinaria

28 JUL. 2014

SALIDA N.º 184

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA

Que en la sesión celebrada el día 23 de julio de 2014, el Comité examinó los aspectos éticos de:

Pyto 78/2014	
Evaluación del cáncer de tiroides en Navarra	
Presentado por: Jorge Rojo Álvaro	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

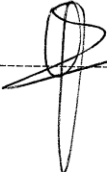

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M ^a Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Juan Erviti López	Farmacia
Secretaria:	Olga Díaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Gonzalo Morales Blanquez	Neurofisiología
	Jose M ^a Aréjola Salinas	Medicina Interna
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M ^a la Real
	Sonsoles Martín Pérez	Enfermería
	Marta Fernández Lana	Derecho

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a veintitrés de julio de 2014,

Fdo.:   Gobierno de Navarra
Departamento de Salud
Comité Ético de
Investigación Clínica





ORIGINAL

Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en
Navarra. Evolución y características clínicas,
1986-2010

Jorge Rojo Álvaro^a, Begoña Bermejo Fraile^b, Edelmiro Menéndez Torre^c,
Eva Ardanaz^{d,e}, Marcela Guevara^{d,e} y Emma Anda Apiñániz^{a,*}

^a Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Asturias, Oviedo, España

^d Instituto de Salud Pública de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

^e CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

Recibido el 1 de febrero de 2017; aceptado el 28 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Incidencia cáncer
tiroides;
Carcinoma
diferenciado de
tiroides;
Microcarcinoma

Resumen

Introducción: En los últimos estudios publicados se observa un aumento de la incidencia de cáncer de tiroides a nivel mundial. El objetivo del presente estudio fue analizar los cambios en la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra, y su presentación en cuanto a sexo, subtipo histológico y tamaño a lo largo de los últimos 25 años.

Métodos: Se calcularon las tasas de incidencia de cáncer de tiroides a partir de los datos del Registro de Cáncer de Navarra durante el periodo 1986-2010. Los datos clínicos se obtuvieron de la cohorte histórica del Registro Hospitalario de Cáncer de Navarra, que incluye todos los nuevos casos de carcinoma diferenciado de tiroides diagnosticados y tratados en la red sanitaria pública de esta comunidad en dicho periodo.

Resultados: La incidencia global de cáncer de tiroides en Navarra ha aumentado en estos 25 años con un incremento en la tasa ajustada en varones de 2,24 (1986-1990) a 5,85 (2006-2010) por 100.000 habitantes/año ($p < 0,001$) y en mujeres de 9,05 a 14,04, respectivamente ($p < 0,001$). Este aumento se produjo únicamente a expensas del carcinoma papilar. En el ámbito hospitalario se estudiaron 739 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. La edad media al diagnóstico aumentó a lo largo de los años y el predominio de mujeres (alrededor del 80%) se mantuvo estable. El tamaño tumoral medio disminuyó a lo largo de los quinquenios de 30,9 a 22,5 mm ($p < 0,001$), la proporción de microcarcinomas (T1a) aumenta de 8,8% a 30% ($p < 0,001$) y, a pesar de este aumento, no hubo diferencias estadísticas en el estadio TNM al diagnóstico durante el periodo de estudio. La distribución de las variantes histológicas de carcinoma papilar y folicular no se modificó a lo largo de los 25 años.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emma.anda.apinariz@navarra.es (E. Anda Apiñániz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

2530-0164/© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

Conclusiones: Durante el período estudiado la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra en ambos sexos. El aumento se ha producido a expensas del carcinoma papilar, sin cambios en la distribución de las variantes histológicas. Destaca el aumento en la proporción de tumores T1a, pero se mantiene la distribución por estadio TNM. Estos resultados sugieren un incremento del diagnóstico de microcarcinomas tiroideos por cambios en la práctica clínica, sin descartar además un incremento real de la incidencia del carcinoma papilar en Navarra.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thyroid carcinoma
incidence;
Differentiated
thyroid carcinoma;
Microcarcinoma

Increased incidence of thyroid cancer in Navarra (Spain). Evolution and clinical characteristics, 1986-2010

Abstract

Introduction: The latest published studies show an increased incidence of thyroid cancer worldwide. The aim of this study was to analyze the changes in the incidence of thyroid cancer in Navarra and its clinical presentation regarding sex, histological subtype and size over the last 25 years.

Methods: Thyroid cancer incidence rates were calculated on the basis of data from the Cancer Registry of Navarra during 1986-2010. Clinical data were obtained from the historical cohort of the Hospital Registry of Cancer of Navarra, which includes all the new cases of differentiated thyroid carcinoma diagnosed and treated in the public health network of this Community in that period.

Results: The overall incidence of thyroid cancer in Navarra increased over the last 25 years, with an increase in the adjusted rate in men from 2.24 (1986-1990) to 5.85 (2006-2010) per 100,000 population/year ($P < .001$) and in women from 9.05 to 14.04, respectively ($P < .001$). This increase occurs only in papillary carcinoma. The clinical characteristics of 739 patients with differentiated thyroid cancer were studied. The mean age at diagnosis increased over the years and the predominance of women (about 80%) remains stable. Mean tumor size decreased over the five-year periods from 30.9 to 22.5 mm ($P < .001$), the proportion of microcarcinomas (T1a) increased from 8.8% to 30% ($P < .001$) and, despite this increase, there were no statistical differences in the TNM stage at diagnosis during the study period. The distribution of histological variants of papillary and follicular carcinoma did not change over 25 years.

Conclusions: During the period studied, the incidence of thyroid cancer increased in Navarra in both sexes. The increase occurred only in papillary carcinoma, without changes in the distribution of his histological variants. The increase in the proportion of T1a tumors is remarkable, but the TNM stage distribution was maintained. These results suggest an increase in the diagnosis of thyroid microcarcinomas due to changes in clinical practice, without ruling out a real increase in the incidence of papillary carcinoma in Navarra.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente, siendo la mayoría (más del 90%) tumores diferenciados derivados de las células foliculares tiroideas. Durante las últimas décadas se ha observado un aumento de su incidencia de forma progresiva en numerosos países y regiones del mundo. Las tasas de incidencia se han incrementado rápidamente en países del Sur de Europa, EE. UU., Australia y más marcadamente en Corea, pero solo de forma moderada en el Norte de Europa y en Japón¹⁻⁶. Este incremento se debe casi exclusivamente al tipo papilar, con un aumento especialmente llamativo de los microcarcinomas (tumores menores o iguales a 1 cm), que representan más del 43% en algunas series⁷. En España también se ha

detectado un aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides en algunas regiones⁸⁻⁹.

Algunos estudios sugieren que no hay un verdadero aumento de la incidencia, y que es el resultado de cambios en la práctica clínica debido al empleo cada vez más frecuente de técnicas de imagen que permiten detectar de forma incidental cánceres de pequeño tamaño en estadios iniciales, y al incremento de las tiroidectomías totales sobre otras técnicas quirúrgicas^{10,11}. De ahí que algunos autores alerten acerca del sobrediagnóstico y sobretratamiento en este tipo de tumores de muy bajo riesgo¹²⁻¹⁴.

En otros estudios se observa un aumento real de la incidencia y prevalencia del cáncer de tiroides, fundamentalmente a expensas del carcinoma papilar. Se sugieren diferentes hipótesis causales, como la yodación generalizada

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

de las poblaciones, la exposición a las radiaciones ionizantes, el tratamiento con radioterapia cervical en la infancia, la autoinmunidad tiroidea, algunos factores nutricionales, tóxicos ambientales o síndromes genéticos^{15,16}.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar los cambios en la incidencia de cáncer de tiroides y en las características clínicas del carcinoma diferenciado en cuanto a tamaño, subtipo histológico y estadio inicial en el periodo 1986-2010 en Navarra.

Material y métodos

La incidencia de cáncer de tiroides se calculó a partir de datos del Registro de Cáncer de Navarra, que cubre a toda la población residente (aproximadamente 640.000 habitantes en 2010). Se estimaron las tasas por 100.000 habitantes-año para hombres y mujeres, ajustadas por edad tomando como población de referencia la población estándar europea, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) por sexo y periodo.

Del total de los carcinomas de tiroides aproximadamente el 90% corresponden a carcinomas diferenciados (CDT)¹⁷. El estudio clínico se realizó a partir de la base de datos del Registro Hospitalario de Cáncer de Navarra de los 739 casos de CDT diagnosticados, intervenidos y seguidos en los centros de la sanidad pública de Navarra desde 1986 hasta 2010. Se accedió a los datos respetando la confidencialidad conforme a la legislación vigente de acuerdo con la Orden Foral 96/2006, de 11 de octubre, con aprobación por parte del comité ético de investigación clínica. En el registro se incluyeron la edad, el sexo, la fecha de diagnóstico, el modo de diagnóstico, el tamaño tumoral, el subtipo histológico, la presencia de adenopatías, las metástasis a distancia y el estadio inicial.

La clasificación histológica se realizó de acuerdo a la clasificación de la OMS¹⁸ en 2 categorías principales: carcinoma papilar (CPT) y carcinoma folicular (CFT). Este último incluye las variantes mínimamente y ampliamente invasivas, la variante de células claras y los carcinomas de Hürthle (o variante oncótica). En cuanto a las variantes histológicas del carcinoma papilar se agruparon en 3 categorías para su análisis posterior: en primer lugar los carcinomas papilares clásicos (incluyendo además en este grupo aquellas otras variantes que tienen una baja incidencia y similar agresividad clínica, como son la cribiforme-morular, oxifílica o de células claras), en segundo lugar los carcinomas papilares variante folicular y, en tercer lugar, las variantes histológicas más agresivas, que incluye los subtipos esclerosante difuso, sólido-trabecular, de células altas y de células columnares.

Todos los tumores fueron estudiados al diagnóstico de acuerdo a la clasificación TNM según la 6.ª edición de la *American Joint Committee on Cancer 2002*¹⁹. Los tumores menores o iguales a 1 cm de diámetro, intratiroideos, sin afectación ganglionar ni metastásica se clasificaron como microcarcinomas o tumores T1a.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 20.0 y STATA 10.0. Se calculó el porcentaje de cambio anual a lo largo del periodo 1986-2010 ajustado por edad, y el correspondiente valor de p para las tasas de incidencia de cáncer de tiroides mediante regresión de Poisson. Las variables cualitativas se describen con la distribución de frecuencias de cada una de las categorías, y las cuantitativas

con la media y la desviación estándar. El periodo de estudio se dividió en 5 quinquenios. El cambio en la distribución de los distintos tipos de cáncer de tiroides a lo largo del tiempo se estudió mediante la prueba de la Chi cuadrado. La comparación de medias de muestras independientes se realizó mediante el ANOVA. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

La incidencia de cáncer de tiroides en Navarra en el periodo estudiado aumentó a lo largo del tiempo en ambos sexos (fig. 1) (tabla 1), siendo siempre mayor en las mujeres. Así, la tasa de incidencia en mujeres pasó de 9,05 a 14,04/100.000/año del primer al último quinquenio estudiado ($p < 0,001$), y en los varones de 2,24 a 5,85/100.000 habitantes/año ($p < 0,001$). El porcentaje de cambio anual fue 4,7 (2,9-6,6) en hombres y de 2,5 (1,6-3,5) en mujeres.

Las características clínicas de los 739 pacientes con CDT diagnosticados en Navarra, en el periodo comprendido entre 1986-2010, se muestran en la tabla 2. El 79,7% fueron mujeres y 20,3% hombres. Esta proporción se mantuvo estable a lo largo del tiempo. La edad media (desviación estándar) al diagnóstico fue de 46,6 (14,7) años, y presentó un aumento ligero y estadísticamente significativo a lo largo del tiempo (desde 43,8 hasta 47,7 años).

De los CDT el 72,3% correspondía al carcinoma papilar, que es el tipo histológico más frecuente, y el 27,7% al carcinoma folicular. Se produjo un aumento a lo largo de los quinquenios estudiados del CPT ($p < 0,001$), aumentando progresivamente la ratio CPT/CFT hasta 4,3 en el último periodo.

En el estudio de las variantes histológicas del CPT el subtipo más frecuente fue el papilar clásico (59,4%), seguido de la variante folicular (28,3%) y de los subtipos agresivos (12,4%). La distribución de estas variantes a lo largo del tiempo se mantuvo estable y no encontramos diferencias significativas ($p = 0,255$). En cuanto al CFT la proporción entre carcinoma de Hürthle y el resto de las variantes histológicas, que estudiamos en conjunto, fue similar a lo largo de los quinquenios ($p = 0,980$) (tabla 3). A lo largo de estos 25 años aumentó progresivamente el número de microcarcinomas (T1a), que pasaron de ser el 8,8% del total de los CDT en el primer quinquenio (1986-1990) al 30% en el periodo 2006-2010 ($p < 0,001$) (tabla 2).

El tamaño medio de los tumores fue de 24 mm (DE = 18), y disminuyó progresivamente en el tiempo pasando de 30,9 mm (DE = 17,6) a 22,5 mm (DE = 17,7), del primer al último quinquenio estudiado ($p < 0,001$). Pero, si excluimos los microcarcinomas, no observamos un cambio del tamaño tumoral significativo al diagnóstico ($p = 0,402$) (tabla 2).

En los 157 microcarcinomas de esta serie, la proporción de los diagnosticados por métodos de imagen previamente a la cirugía pasó de 12,5% a 44,1% entre el primer y el último quinquenio, con el consiguiente descenso en la proporción de los tumores ocultos diagnosticados al realizar tiroidectomías por otra enfermedad benigna. Sin embargo, este cambio no fue estadísticamente significativo (tabla 2).

En cuanto a la estadificación al diagnóstico según la clasificación TNM, el 69,3% correspondía al estadio I, el 13,5% estadio II, el 10,6% estadio III y el 6,7% estadio IV. No

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

Tabla 1 Incidencia de cáncer de tiroides en Navarra, 1986-2010

Periodo	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	PCA	P
Hombres	2,24 (1,45-3,04)	2,41 (1,56-3,26)	3,61 (2,60-4,63)	2,91 (2,04-3,78)	5,85 (4,69-7,01)	4,7 (2,9-6,6)	<0,001
Mujeres	9,05 (7,37-10,73)	8,84 (7,24-10,43)	11,62 (9,83-13,41)	11,04 (9,35-12,73)	14,04 (12,22-15,86)	2,5 (1,6-3,5)	<0,001

Tasas ajustadas por edad a la población estándar europea/100.000 habitantes/año (IC 95%).

PCA: porcentaje de cambio anual.

Fuente: Registro de Cáncer de Navarra.

hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución por estadios a lo largo de los quinquenios estudiados ($p = 0,542$) (tabla 2).

Discusión

En este trabajo hemos estudiado la evolución de la incidencia del cáncer de tiroides y las características clínicas del CDT en Navarra a lo largo de 25 años. Los datos han sido obtenidos del Registro de cáncer de Navarra para la estimación de las tasas poblacionales y del Registro hospitalario de cáncer para el análisis de las variables clínicas de los casos diagnosticados y tratados en la red sanitaria pública de Navarra.

Observamos un aumento de la incidencia en ambos sexos, llegando en el último periodo estudiado (2006-2010) a tasas de 14,04 en mujeres y 5,85 en varones, que son las más elevadas de las publicadas en diversas regiones de España⁸⁻⁹, y mayores que la estimación de incidencia de cáncer de tiroides a 2012 en Europa²⁰. El aumento del cáncer de tiroides en nuestro medio se debe únicamente al incremento del carcinoma papilar, sin aumento del carcinoma folicular. Estos resultados coinciden con los encontrados en otras poblaciones que también confirman un aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides papilar en el mundo, tanto en países europeos⁴⁻⁶ como no europeos^{1,7,8}.

Un factor que ha podido influir en el incremento de carcinoma papilar en la población navarra es el cambio en la situación de yodación, dado que en los años 80-90 se detectaban áreas yododeficientes²¹ y ha pasado a ser una comunidad yodosuficiente en las últimas décadas²², si bien la asociación entre mayor ingesta de yodo y cáncer de tiroides es controvertida²³.

En la presente serie hemos visto que el aumento del CPT no supone un cambio en las variantes histológicas, manteniéndose constante la distribución de las mismas a lo largo del tiempo. Otros autores han descrito un aumento progresivo de la variante folicular del carcinoma papilar, tanto en la forma encapsulada como en la infiltrativa²⁴, pero no todos los estudios encuentran este incremento²⁵. La reciente modificación de la clasificación anatomopatológica de la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar puede resultar en un cambio de las proporciones de las variantes de CPT, y permitirá estudiar mejor estos tumores y su evolución²⁶.

En cuanto al tamaño del tumor al diagnóstico, observamos una disminución progresiva del tamaño medio debido al aumento de los microcarcinomas, dado que al excluir los tumores T1a, el tamaño medio no varía a lo largo de los 25 años. En nuestra serie los microcarcinomas constituyen un 30% de los tumores en el último quinquenio. Estos resultados, concordantes con los de otros estudios, responden en nuestro caso tanto a un mayor número de tiroidectomías que ha conllevado un mayor número de carcinomas ocultos en las piezas quirúrgicas como a un aumento del diagnóstico incidental de estos tumores debido a la utilización de pruebas de imagen realizadas por otro motivo (doppler de troncos supraaórticos, resonancia magnética, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones), así como al mayor empleo de ecografía cervical y punción-aspiración, que son técnicas ampliamente

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

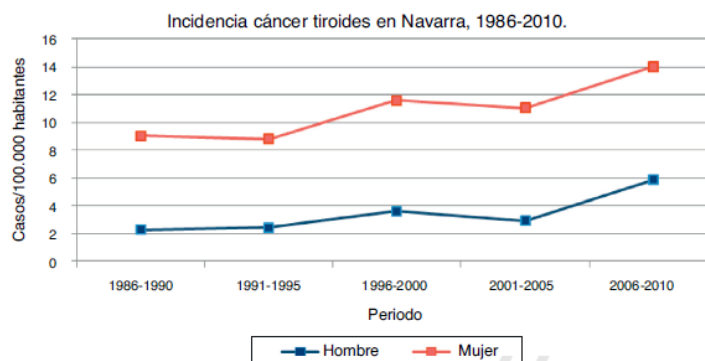


Figura 1 Incidencia del cáncer de tiroides por sexo. Tasas ajustadas por edad a la población estándar europea por 100.000 habitantes/año. Navarra, 1986-2010.

Fuente: Registro de Cáncer de Navarra.

Tabla 2 Características de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en Navarra, 1986-2010

Periodo	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	p
N.º casos	97	106	159	150	227	
Mujeres N (%)	79 (81,4)	84 (79,2)	131 (82,4)	122 (81,3)	170 (74,9)	0,372
Edad en años	43,8 (14,5)	42,8 (14,0)	45,8 (15,3)	45,2 (15,6)	47,7 (14,4)	0,044
Media (DE)						
Histología N (%)						
Papilar	53 (54,6)	71 (67,0)	111 (69,8)	115 (76,7)	184 (81,1)	< 0,001
Folicular	44 (45,4)	35 (33,0)	48 (30,2)	35 (23,3)	43 (18,9)	
Ratio papilar/folicular	1,2	2,0	2,3	3,3	4,3	
Tamaño (T) (mm)^a						
Media (DE)	30,9 (17,6)	28,2 (18,0)	25,3 (19,6)	25,3 (19,0)	22,5 (17,7)	< 0,001
T1b-T4 (N: 571)	32,9 (17,5)	30,5 (16,9)	30,8 (19,3)	30,2 (16,4)	28,2 (17,6)	0,402
Media (DE)						
T1a N (%)	8 (8,8)	16 (15,4)	28 (17,8)	37 (24,8)	68 (30,0)	< 0,001
T1b-T4 N (%)	83 (91,2)	88 (86,6)	129 (82,2)	112 (75,2)	159 (70,0)	
Modo diagnóstico T1a N= 157 (%T1a)						
Hallazgo cirugía	7 (87,5)	10 (62,5)	18 (64,3)	20 (54,1)	38 (55,9)	0,442
Prequirúrgico	1 (12,5)	6 (37,5)	10 (35,7)	17 (45,9)	30 (44,1)	
Estadio TNM N (%)^b						
I	58 (61,7)	78 (73,6)	104 (65,8)	110 (73,3)	159 (70,0)	0,542
II	19 (20,2)	13 (12,3)	25 (15,8)	17 (11,3)	25 (11,0)	
III	13 (13,8)	9 (8,5)	16 (10,1)	14 (9,3)	26 (11,5)	
IV	4 (4,3)	6 (5,7)	13 (8,2)	9 (6,0)	17 (7,5)	

Fuente: Registro Hospitalario de Cáncer.

^a Tamaño no disponible en 11 casos.

^b Estadio TNM no disponible en 4 casos.

implantadas desde la década de los 90. Utilizando el tamaño tumoral al diagnóstico se ha estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de cáncer papilar desde 1980 se debe al sobrediagnóstico²⁷. Dado que se pueden considerar tumores clínicamente no relevantes, los peligros del sobtratamiento de estos pacientes deben ser tenidos en cuenta. Es por ello que las nuevas recomendaciones clínicas aconsejan estudiar únicamente los nódulos intratiroides mayores

de 1 cm y quizás así, en el futuro, la proporción de microcarcinomas sea inferior a la actual²⁸.

Las principales fortalezas de nuestro estudio son el largo periodo analizado, la inclusión de variables clínicas relevantes y el análisis de la tasa de incidencia de cáncer de tiroides con datos poblacionales.

En conclusión, la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra en el periodo 1986-2010. Este

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

Tabla 3 Distribución de los subtipos histológicos de carcinoma papilar y folicular en Navarra, 1986-2010

Periodo	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	p
<i>Carcinoma papilar N= 534 (%)</i>						
Clásico	35 (66,0)	45 (63,4)	62 (55,9)	64 (55,7)	111 (60,3)	0,255
Variante folicular	13 (24,5)	16 (22,5)	30 (27,0)	33 (28,7)	59 (32,1)	
Variantes agresivas	5 (9,4)	10 (14,1)	19 (17,1)	18 (15,7)	14 (7,6)	
<i>Carcinoma folicular N= 205 (%)</i>						
Variante oncocítica	13 (29,5)	9 (25,7)	15 (31,2)	11 (31,4)	12 (27,9)	0,980
Resto variantes	31 (70,5)	26 (74,3)	33 (68,8)	24(68,6)	31 (72,1)	

Fuente: Registro Hospitalario de Cáncer.

incremento se debe exclusivamente al carcinoma papilar, sin modificación en la distribución de sus variantes histológicas. Aumenta la proporción de los microcarcinomas (T1a), aunque sin cambio en la clasificación TNM al diagnóstico. El incremento de las tiroidectomías, el diagnóstico de nódulos tiroideos de menor tamaño por métodos de imagen y la situación de la yodación son factores que pueden explicar una parte de nuestros resultados, pero se requieren más estudios para determinar otros factores etiológicos relacionados con el aumento de la incidencia de cáncer de tiroides.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer*. 2015;136:2187-95.
2. Franceschi S, Vaccarella S. Thyroid cancer: An epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *Int J Cancer*. 2015;136:2738-9.
3. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcinic F, Crocetti E, Serraino D, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: Time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*. 2011;22:957-63.
4. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trend in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1541-52.
5. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:317-22.
6. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer epidemic-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1765-7.
7. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14:1056-60.
8. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:333-40.
9. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Patrón evolutivo de la incidencia de cáncer de tiroides en la Región de Murcia de 1984 a 2008. *Gac Sanit*. 2014;28:397-400.
10. Vaccarella S, del Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: A population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid*. 2015;10:1127-36.
11. Reitzel L, Nguyen N, Li N, Xu L, Regan S, Sturgis E. Trends in thyroid cancer incidence in Texas from 1995 to 2008 by socioeconomic status and race/ethnicity. *Thyroid*. 2014;24:556-67.
12. Li N, Du X, Reitzel L, Xu L, Sturgis E. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence trends by socioeconomic status within the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry, 1980-2008. *Thyroid*. 2013;23:103-10.
13. Busco S, Rossi P, Sperduti I, Pezzotti P, Buzzoni C, Pannozzo F. Increased incidence of thyroid cancer in Latina, Italy: A possible role of detection of subclinical disease. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:262-9.
14. Horn-Ross P, Lichtensztajn D, Clarke CH, Dosiou CH, Oakley-Girvan I, Reynolds P, et al. Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in California: Trends by patient, tumor, and neighborhood characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1067-79.
15. Leux C, Guenel P. Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58:359-67.
16. Pellegreti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>.
17. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.
18. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AF, Balch CM, Haller DG, et al. En: Greene FL, editor. *Cancer staging handbook*. 6th ed New York: Springer-Verlag; 2002. p. 89-98.
20. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=35>
21. Goñi Goicoechea F. El bocio endémico en la población escolar de Navarra. Tesis doctoral. Pamplona; 1990.
22. Vila I, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda J, García-Fuentes C, et al. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: The Tirokid study. *Br J Nutr*. 2016;115:1623-31.
23. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res*. 2015;8:8.
24. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: A morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007;18:1-7.
25. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1758-65.

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

26. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2:1023-9.
27. O'Grady T, Gates M, Boscoe F. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer.* 2015;137:2664-73.
28. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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.

Cómo citar este artículo: Rojo Álvaro J, et al. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.013>

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlumberger, MJ, S F, ID H, editors. Williams Tratado de Endocrinología. 11^a ed.
2. Jameson JL, Groot LJD, editors. Endocrinology Adult and Pediatric. 6th Edition ed.
3. Ron E. Cancer risks from medical radiation. Health Phys. 2003;85(1):47-59.
4. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. Oncogene. 2008;27 Suppl 2:S9-18.
5. Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, Clark J, Kron T, Hall P, et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2012;19(5):645-55.
6. Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? Eur J Radiol. 2006;60(1):67-9.
7. Malandrino P, Scollo C, Marturano I, Russo M, Tavarelli M, Attard M, et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the "volcanic factor". Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:65.
8. V LC, M PS. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. Endocrinol Nutr. 2005;52 (Supl 1):2-10.
9. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):809-14.
10. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1251-60.
11. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res. 2008;150(1):49-52.

12. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):464-72.
13. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):375-80.
14. Mijović T, How J, Pakdaman M, Rochon L, Gologan O, Hier MP, et al. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2009;19(5):467-72.
15. Ward MH, Kilfoy BA, Weyer PJ, Anderson KE, Folsom AR, Cerhan JR. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology*. 2010;21(3):389-95.
16. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212.
17. Lellis Rd, Lloyd R, Heitz P, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs (IARC WHO Classification of tumours). 1st Edition ed. Lyon France2004.
18. C H, ED W, LH S. Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed. New York1988.
19. J R, ML C, RA D. Armed forces institute of pathology: 3rd series. Tumours of the thyroid gland. Washington1992.
20. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):545-76.
21. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(5):372-7.
22. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*. 2004;91(12):1983-9.
23. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev*. 1994;15(2):202-32.
24. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.

25. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):441-67.
26. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature.* 1987;328(6126):170-2.
27. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell.* 1990;60(4):557-63.
28. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006;27(5):535-60.
29. Santoro M, Melillo RM, Grieco M, Berlingieri MT, Vecchio G, Fusco A. The TRK and RET tyrosine kinase oncogenes cooperate with ras in the neoplastic transformation of a rat thyroid epithelial cell line. *Cell Growth Differ.* 1993;4(2):77-84.
30. Jhiang SM, Cho JY, Furminger TL, Sagartz JE, Tong Q, Capen CC, et al. Thyroid carcinomas in RET/PTC transgenic mice. *Recent Results Cancer Res.* 1998;154:265-70.
31. Corvi R, Martinez-Alfaro M, Harach HR, Zini M, Papotti M, Romeo G. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest.* 2001;81(12):1639-45.
32. Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, Battles OE, Wynford-Thomas D. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol.* 1998;153(5):1443-50.
33. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Tallini G, Rigopoulou D, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene.* 1995;11(6):1207-10.
34. Alberti L, Carniti C, Miranda C, Roccato E, Pierotti MA. RET and NTRK1 proto-oncogenes in human diseases. *J Cell Physiol.* 2003;195(2):168-86.

35. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, Ohtake T, Endo Y, Takebayashi Y, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*. 2003;22(41):6455-7.
36. Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1653(1):25-40.
37. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4393-7.
38. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5399-404.
39. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res*. 2003;63(15):4561-7.
40. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(1):71-7.
41. C Z, G O. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(4):176-86.
42. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(7):1454-7.
43. Takano T, Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2005;15(5):432-8.
44. Thomas D, Friedman S, Lin RY. Thyroid stem cells: lessons from normal development and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):51-8.
45. Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1303-15.

46. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
47. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(1):86-93.
48. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3106-16.
49. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1161-70.
50. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. *Cancer.* 2008;113(9):2440-7.
51. Costa AM, Herrero A, Fresno MF, Heymann J, Alvarez JA, Cameselle-Teijeiro J, et al. BRAF mutation associated with other genetic events identifies a subset of aggressive papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(4):618-34.
52. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):485-91.
53. García-Rostán G, Costa AM, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernandez R, Hermsem MJ, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res.* 2005;65(22):10199-207.
54. Garcia-Rostan G, Tallini G, Herrero A, D'Aquila TG, Carcangiu ML, Rimm DL. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1999;59(8):1811-5.
55. Rocha AS, Soares P, Fonseca E, Cameselle-Teijeiro J, Oliveira MC, Sobrinho-Simões M. E-cadherin loss rather than beta-catenin alterations is a common feature of poorly differentiated thyroid carcinomas. *Histopathology.* 2003;42(6):580-7.

56. Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res.* 1992;52(5):1369-71.
57. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest.* 1993;91(1):179-84.
58. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev.* 2013;34(3):439-55.
59. Wiseman SM, Griffith OL, Deen S, Rajput A, Masoudi H, Gilks B, et al. Identification of molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic thyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2007;142(8):717-27; discussion 27-9.
60. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res.* 2009;69(21):8317-25.
61. Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M, Lundsmith E, Ryder M, Salzano M, et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGFβ signaling. *Oncogene.* 2011;30(28):3153-62.
62. Vasko V, Espinosa AV, Scouten W, He H, Auer H, Liyanarachchi S, et al. Gene expression and functional evidence of epithelial-to-mesenchymal transition in papillary thyroid carcinoma invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(8):2803-8.
63. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(12):1343-9.
64. Milas M, Mester J, Metzger R, Shin J, Mitchell J, Berber E, et al. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery.* 2012;152(6):1201-10.
65. Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid.* 2010;20(7):707-13.

66. Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:61.
67. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26(8):879-85.
68. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104(6):1157-66.
69. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997;79(12):2414-23.
70. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-95.
71. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-7; discussion 7-8.
72. Kukkonen ST, Haapiainen RK, Franssila KO, Sivula AH. Papillary thyroid carcinoma: the new, age-related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients. *World J Surg*. 1990;14(6):837-41; discussion 41-2.
73. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(4):761-801.
74. LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid (WHAFFT). *Pathol Annu*. 1994;29 (Pt 2):99-120.

75. Chevillard S, Ugolin N, Vielh P, Ory K, Levalois C, Elliott D, et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6586-97.
76. Suárez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):531-46.
77. JA F. *Molecular pathogenesis.* 8th ed. Philadelphia2000.
78. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2318-26.
79. Parameswaran R, Brooks S, Sadler GP. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers. *Int J Surg.* 2010;8(3):186-93.
80. Halachmi N, Halachmi S, Evron E, Cairns P, Okami K, Saji M, et al. Somatic mutations of the PTEN tumor suppressor gene in sporadic follicular thyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998;23(3):239-43.
81. Wang Y, Hou P, Yu H, Wang W, Ji M, Zhao S, et al. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2387-90.
82. Paul SJ, Sisson JC. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(3):593-612.
83. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery.* 1992;112(6):1130-6; discussion 6-8.
84. Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E. An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg.* 1995;170(5):476-80.
85. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid.* 2004;14(6):453-8.

86. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*. 2001;130(6):1028-34.
87. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1137-43.
88. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(7):1330-5.
89. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39.
90. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(3):299-310.
91. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
92. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1517-25.
93. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1105-13.
94. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer*. 2003;88(10):1537-42.
95. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2000;135(8):895-901.
96. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, Group GS. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-

times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.

97. Galofré JC, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, et al. Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Endocrinol Nutr.* 2015;62(4):e37-46.

98. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):105-11.

99. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84(5):1361-92.

100. Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregini E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer.* 2009;45(14):2546-51.

101. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010;174(6):741-52.

102. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, Lescoeur B, Yakouben K, Carel JC, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):225-33.

103. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(13):897-903.

104. SB E, D B, C C, A F, F G, A T. *AJCC Cancer Staging Handbook.* 7 ed. New York: Springer-Verlag New York; 2010.

105. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2004;136(3):609-16.
106. Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK, Haglund CH. AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23(5b):4283-8.
107. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15(8):1033-41.
108. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
109. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998;83(5):1012-21.
110. OH B, DE H, RVP H. Manual for staging of cancer. Philadelphia1992.
111. FL G, DL P, ID F, AF F, CM B. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th Edition6th Edition ed. New York USA2002.
112. Gómez Sáez JM. [Taking of position in relationship to the protocol of the current treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer]. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(8):370-5.
113. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(6):1088-94.
114. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(7):884-7.
115. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated

thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.

116. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid.* 2013;23(11):1401-7.

117. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in 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.* 2010;20(12):1341-9.

118. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. 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.* 2011;165(3):441-6.

119. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2171-8.

120. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):267-75.

121. 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.* 2016;26(1):1-133.

122. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5723-9.

123. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3084-8.
124. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1(2):82-91.
125. Rubino C, Cailleux AF, Abbas M, Diallo I, Shamsaldin A, Caillou B, et al. Characteristics of follicular cell-derived thyroid carcinomas occurring after external radiation exposure: results of a case control study nested in a cohort. *Thyroid.* 2002;12(4):299-304.
126. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, Filetti S, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):260-9.
127. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med.* 1983;309(16):937-41.
128. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(1):61-74.
129. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(5):651-9.
130. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45(6):988-94.
131. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med.* 2004;45(4):619-25.

132. Postgård P, Himmelman J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, et al. Stunning of iodide transport by (131)I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. *J Nucl Med.* 2002;43(6):828-34.
133. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid.* 1997;7(2):273-6.
134. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):105-12.
135. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1499-501.
136. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3668-76.
137. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid.* 2003;13(3):265-71.
138. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg.* 1994;18(4):600-4.
139. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9.
140. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638-44.
141. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer.* 1996;77(1):172-80.
142. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation

- using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother Oncol.* 2001;60(2):173-80.
143. Urbano TG, Clark CH, Hansen VN, Adams EJ, Miles EA, Mc Nair H, et al. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in locally advanced thyroid cancer: acute toxicity results of a phase I study. *Radiother Oncol.* 2007;85(1):58-63.
144. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1(1):32-40.
145. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3668-73.
146. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(6):1401-4.
147. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(1):3-126.
148. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877-85.
149. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(11):1342-8.
150. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):91-5.

151. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498-505.
152. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109-42.
153. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):701-12.
154. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
155. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):132-8.
156. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2610-5.
157. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2004;136(6):1183-91.
158. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(3):699-704.
159. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travaglini JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-9.

160. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1568-73.
161. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med.* 2004;45(8):1366-72.
162. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):148-56.
163. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-48.
164. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.
165. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ.* 2007;177(11):1357-61.
166. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer.* 2007;43(5):891-900.
167. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid.* 2002;12(2):141-9.
168. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2187-95.
169. Franceschi S, Vaccarella S. Thyroid cancer: an epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *Int J Cancer.* 2015;136(11):2738-9.
170. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol.* 2011;22(4):957-63.

171. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62(2):95-108.
172. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317-22.
173. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801-7.
174. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-- screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1765-7.
175. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):1039-46.
176. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
177. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
178. Holt EH. Care of the pregnant thyroid cancer patient. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(1):1-5.
179. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175-201.
180. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
181. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, Committee TC. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14(12):1056-60.
182. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541-52.

183. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(4):333-40.
184. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015-21.
185. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989;63(5):908-11.
186. Piciu D, Irimie A, Piciu A. Investigation of thyroid carcinoma over 40 years, using the database of the Ion Chiricuta Institute of Oncology Cluj-Napoca. *J BUON*. 2014;19(2):524-9.
187. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype--papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007;18(1):1-7.
188. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, Frasca F, Viola D, Muzza M, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1758-65.
189. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-9.
190. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-91.
191. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid*. 2011;21(2):125-34.
192. International Agency for research of Cancer (IARC): GLOBOCAN. 2008. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>. [

193. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, Marzullo A, Ruggieri M, Calvanese A, et al. Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid*. 2006;16(11):1151-5.
194. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, et al. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(6):899-906.
195. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer*. 2015;137(11):2664-73.
196. Griniatsos J, Tsigris C, Kanakis M, Kaltsas G, Michail O, Dimitriou N, et al. Increased incidence of papillary thyroid cancer detection among thyroidectomies in Greece between 1991 and 2006. *Anticancer Res*. 2009;29(12):5163-9.
197. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. [Trend pattern of the incidence of thyroid cancer in Murcia Region (Spain) from 1984 to 2008]. *Gac Sanit*. 2014;28(5):397-400.
198. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery*. 2008;144(6):1038-43; discussion 43.
199. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery*. 2010;148(6):1147-52; discussion 52-3.
200. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg*. 2010;200(4):454-61.
201. Pathak KA, Leslie WD, Klonisch TC, Nason RW. The changing face of thyroid cancer in a population-based cohort. *Cancer Med*. 2013;2(4):537-44.
202. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1513-7.

203. Burgess JR, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid*. 2006;16(1):47-53.
204. Horn-Ross PL, Lichtensztajn DY, Clarke CA, Dosiou C, Oakley-Girvan I, Reynolds P, et al. Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in California: trends by patient, tumor, and neighborhood characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(6):1067-79.
205. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid*. 2013;23(1):103-10.
206. Husson O, Haak HR, van Steenbergen LN, Nieuwlaat WA, van Dijk BA, Nieuwenhuijzen GA, et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in The Netherlands since 1989. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):263-71.
207. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1481-5.
208. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893-907.
209. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):133-9.
210. How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *CMAJ*. 2007;177(11):1383-4.
211. Amphlett B, Lawson Z, Abdulrahman GO, White C, Bailey R, Premawardhana LD, et al. Recent trends in the incidence, geographical distribution, and survival from thyroid cancer in Wales, 1985-2010. *Thyroid*. 2013;23(11):1470-8.

212. McNally RJ, Blakey K, James PW, Gomez Pozo B, Basta NO, Hale J. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(8):615-22.
213. Farahati J, Geling M, Mäder U, Mörtl M, Luster M, Müller JG, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid.* 2004;14(2):141-7.
214. Vučemilo L, Znaor T, Kuliš T, Šekerija M, Znaor A. Thyroid cancer incidence and mortality trends in Croatia 1988-2010. *Acta Clin Croat.* 2015;54(1):30-7.
215. Hakala T, Kellokumpu-Lehtinen P, Kholová I, Holli K, Huhtala H, Sand J. Rising incidence of small size papillary thyroid cancers with no change in disease-specific survival in Finnish thyroid cancer patients. *Scand J Surg.* 2012;101(4):301-6.
216. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK, Kjaer SK. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2360-6.
217. Cordioli MI, Canalli MH, Coral MH. Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4):453-60.
218. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer.* 2001;85(9):1335-9.
219. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(2):156-62.
220. Busco S, Giorgi Rossi P, Sperduti I, Pezzotti P, Buzzoni C, Pannozzo F. Increased incidence of thyroid cancer in Latina, Italy: a possible role of detection of subclinical disease. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):262-9.
221. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-

- based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid*. 2004;14(4):277-86.
222. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid*. 2013;23(6):748-57.
223. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(5):810-5.
224. Elzein S, Ahmed A, Lorenz E, Balasubramanian SP. Thyroid incidentalomas on PET imaging--evaluation of management and clinical outcomes. *Surgeon*. 2015;13(2):116-20.
225. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22(9):918-25.
226. Bahl M, Sosa JA, Nelson RC, Esclamado RM, Choudhury KR, Hoang JK. Trends in incidentally identified thyroid cancers over a decade: a retrospective analysis of 2,090 surgical patients. *World J Surg*. 2014;38(6):1312-7.
227. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer*. 2002;38(13):1762-8.
228. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med*. 1998;17(8):487-96.
229. Stančić J, Prpić M, Jukić T, Borić M, Kusić Z. Thyroid nodularity--true epidemic or improved diagnostics. *Acta Clin Croat*. 2009;48(4):413-8.
230. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid*. 2015;25(10):1127-36.
231. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-73.

232. Kovács GL, Gonda G, Vadász G, Ludmány E, Uhrin K, Görömbey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid*. 2005;15(2):152-7.
233. N H, AM N, M K, al e. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014. 2014.
234. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, et al. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(4):511-8.
235. Lee TJ, Kim S, Cho HJ, Lee JH. The incidence of thyroid cancer is affected by the characteristics of a healthcare system. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1491-8.
236. Reitzel LR, Nguyen N, Li N, Xu L, Regan SD, Sturgis EM. Trends in thyroid cancer incidence in Texas from 1995 to 2008 by socioeconomic status and race/ethnicity. *Thyroid*. 2014;24(3):556-67.
237. Roche LM, Niu X, Pawlish KS, Henry KA. Thyroid cancer incidence in New Jersey: time trend, birth cohort and socioeconomic status analysis (1979-2006). *J Environ Public Health*. 2011;2011:850105.
238. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(6):296-304.
239. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(1):e29177.
240. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. *Am J Epidemiol*. 1984;120(3):423-35.
241. Levi F, Franceschi S, Gulie C, Negri E, La Vecchia C. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. *Oncology*. 1993;50(4):309-15.
242. Paoff K, Preston-Martin S, Mack WJ, Monroe K. A case-control study of maternal risk factors for thyroid cancer in young women (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1995;6(5):389-97.
243. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control*. 1999;10(2):143-55.

244. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*. 1993;71(12):4022-9.
245. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):687-96.
246. van Loenen T, van den Berg MJ, Faber MJ, Westert GP. Propensity to seek healthcare in different healthcare systems: analysis of patient data in 34 countries. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:465.
247. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997;79(3):564-73.
248. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, Zhang Y, Rosenberg PS, Holford TR, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1092-100.
249. Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(1):75-81.
250. Neta G, Rajaraman P, Berrington de Gonzalez A, Doody MM, Alexander BH, Preston D, et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *Am J Epidemiol*. 2013;177(8):800-9.
251. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid*. 2009;19(10):1061-6.
252. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog*. 1993;4(1):25-52.
253. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guillas G, Overvad K, et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1004-14.
254. Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjørge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer*. 2006;95(3):366-70.

255. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86.
256. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1575-83.
257. Lukas J, Drabek J, Lukas D, Dusek L, Gatek J. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(3):266-75.
258. Boice JD, Blettner M, Auvinen A. Epidemiologic studies of pilots and aircrew. *Health Phys*. 2000;79(5):576-84.
259. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23(2):451-6.
260. Brindel P, Doyon F, Rachédi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):219-29.
261. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1222-6.
262. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2008. Sources and effects of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume 1. UNSCEAR. [Available from: www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR_2008].
263. Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, Averkin YI, Ostapenko VA, Michalek AM, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *Int J Epidemiol*. 2004;33(5):1025-33.
264. Levin RJ, De Simone NF, Slotkin JF, Henson BL. Incidence of thyroid cancer surrounding Three Mile Island nuclear facility: the 30-year follow-up. *Laryngoscope*. 2013;123(8):2064-71.

265. Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, Maksyutov MA, Rastopchin EM, Konogorov AP, et al. Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br J Radiol.* 1997;70(837):937-41.
266. Gilbert M, Thimus D, Malaise J, France FR, Camberlin C, Mertens I, et al. Is there an increased incidence of surgically removed thyroid carcinoma in Belgium ten years after Chernobyl? A study of hospital discharge data. *Acta Chir Belg.* 2008;108(3):318-22.
267. Mangano JJ. Geographic variation in U.S. thyroid cancer incidence and a cluster near nuclear reactors in New Jersey, New York, and Pennsylvania. *Int J Health Serv.* 2009;39(4):643-61.
268. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995;141(3):259-77.
269. Zhang Y, Chen Y, Huang H, Sandler J, Dai M, Ma S, et al. Diagnostic radiography exposure increases the risk for thyroid microcarcinoma: a population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(5):439-46.
270. Wiltshire JJ, Balasubramanian SP. 'Diagnostic radiography and thyroid cancer' - causation or simply an association? *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(5):454-6.
271. Goñi Goicoechea F. El bocio endémico en la población escolar de Navarra. Pamplona: Universidad de Navarra; 1990.
272. CE H, ED W. Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed ed. Berlin 1993. p. 66.
273. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=35> [
274. Vila L, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda J, Garcia-Fuentes E, et al. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. *Br J Nutr.* 2016;115(9):1623-31.
275. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015;8:8.
276. Wartofsky L. Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1169-72.

277. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(7):1252-9.
278. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA.* 2013;310(8):797-8.
279. Ban EJ, Yoo JY, Kim WW, Son HY, Park S, Lee SH, et al. Surgical complications after robotic thyroidectomy for thyroid carcinoma: a single center experience with 3,000 patients. *Surg Endosc.* 2014;28(9):2555-63.
280. Redberg RF. My thyroid story. *JAMA Intern Med.* 2013;173(19):1769.
281. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1046-57.
282. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ.* 2013;347:f4706.
283. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794-800.
284. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2834-43.
285. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(3):347-75.
286. P P. Guidelines for the management of thyroid cancer. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. 2nd ed. London 2007.
287. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established

- guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg.* 2011;35(1):111-21.
288. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008;144(6):980-7; discussion 7-8.
289. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34(1):28-35.
290. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg.* 2004;28(11):1115-21.
291. Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3586-92.
292. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222-31.
293. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003;237(3):399-407.
294. Shi L, Chen JH, Wang ST, Xiong YQ, Huang T. Treatment for papillary thyroid microcarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(1):20-3.
295. Neuhold N, Schultheis A, Hermann M, Krotla G, Koperek O, Birner P. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--further evidence of a very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3430-6.
296. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2482-6.
297. Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus

- microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol.* 2007;95(7):555-60.
298. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid.* 2009;19(5):473-7.
299. Gschwandtner E, Klatte T, Swietek N, Bures C, Kober F, Ott J, et al. Increase of papillary thyroid microcarcinoma and a plea for restrictive treatment: A retrospective study of 1,391 prospective documented patients. *Surgery.* 2016;159(2):503-11.
300. Haymart MR, Cayo M, Chen H. Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(11):3132-9.
301. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3710-2.
302. Cheema Y, Olson S, Elson D, Chen H. What is the biology and optimal treatment for papillary microcarcinoma of the thyroid? *J Surg Res.* 2006;134(2):160-2.
303. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011;254(4):653-60.
304. Franceschi S, Wild CP. Meeting the global demands of epidemiologic transition - the indispensable role of cancer prevention. *Mol Oncol.* 2013;7(1):1-13.