



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María Gemma
Rodríguez Carnero

Tesis doctoral

Epidemiología del cáncer de tiroides en el
Área Sanitaria de Santiago de Compostela
y Barbanza (1991-2015)

Santiago de Compostela, 2022



TESIS DE DOCTORADO

**EPIDEMIOLOGÍA DEL
CÁNCER DE TIROIDES
EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA Y BARBANZA
(1991-2015)**

María Gemma Rodríguez Carnero

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE
LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ENDOCRINOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2021





DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

Dña. **María Gemma Rodríguez Carnero**

Título de la tesis: **Epidemiología del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 21 de diciembre de 2021.**

Firma electrónica





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D. **Felipe Casanueva Freijo**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Epidemiología del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **María Gemma Rodríguez Carnero**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 15 de diciembre de 2021**

Firma electrónica





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D. **José Manuel Cameselle Teijeiro**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Epidemiología del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña **María Gemma Rodríguez Carnero**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 15 de diciembre de 2021**

Firma electrónica





AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
Epidemiología del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago
de Compostela y Barbanza (1991-2015)

Dr. D. Felipe Casanueva Freijo
Dr. D. José Manuel Cameselle Teijeiro

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña María Gemma Rodríguez Carnero, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 15 de diciembre de 2021.

Fdo. José Manuel Cameselle-Teijeiro

Fdo.. Felipe Casanueva Freijo





DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

La doctoranda María Gemma Rodríguez Carnero

Declara no tener ningún conflicto de interés en relación con su tesis doctoral titulada “Epidemiología del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)”.

Este trabajo de tesis doctoral ha sido parcialmente financiado por el proyecto de investigación PI19/01316-FEDER del Instituto de Salud Carlos III, Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Ministerio de Ciencia e Investigación de España, cuyo investigador responsable es José Manuel Cameselle Teijeiro.



A mis padres, porque todo lo que soy y donde estoy se lo debo a ellos.

A mi hermano, mi ejemplo a seguir.

A mi marido, por ser mi compañero de vida, sin él este trabajo no hubiese sido posible.

A mi hija, por todo el tiempo robado.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento al *Profesor José Manuel Cameselle* y al *Profesor Felipe Casanueva* por el tiempo que me han dedicado y todos los consejos que han dado durante estos años. Al *Profesor Cameselle* querría agradecerle la confianza depositada en mí para llevar a cabo esta tesis doctoral, así como la dedicación y atención que siempre me ha ofrecido desde el inicio de este camino. Al *Profesor Felipe Casanueva*, por su estímulo continuo y por la ayuda que me ha prestado durante todos estos años.

Al *Dr. José Manuel Cabezas*, promotor de este proyecto, que me ha transmitido una visión integral de la endocrinología y su pasión por los tumores endocrinos.

A mi amiga, la *Dra. Antía Fernández Pombo* por sus valiosos consejos, apoyos y alientos, en la recta final de este trabajo.

A la *Dra. Ana Belén Crujeiras* por su infinita paciencia, por su tiempo y su apoyo durante estos años.

A *Doña María Isolina Santiago Pérez* del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, por su desinteresada y valiosísima ayuda en la dificultosa tarea del cálculo de tasas e incidencias.

A la *Dra. Virginia Pubul* y al *Dr. Ignacio Bernabeu* por su colaboración e inestimable ayuda en este trabajo.

Al *Dr. José Antonio Puñal*, *Dr. Blanco* y la *Dra. Carolina Beiras*, del equipo de la Unidad de Cirugía Endocrina, por su disponibilidad y resolver todas mis dudas.

Al *Dr. José Ramón Castro* del Servicio de Admisión, por su amabilidad y apoyo desinteresado.

Al *Dr. Francisco Gude*, por su ayuda y asesoramiento en los análisis estadísticos, así como por su paciencia al responder a mis dudas.

Gracia al *Servicio de Anatomía Patológica* por toda su colaboración y en especial a *Paco* por su permanente disposición y desinteresada ayuda.

Gracias a mi *Hospital* y a mi *Servicio* por haberme formado como endocrinóloga y por seguir confiando en mi y dándome la oportunidad de trabajar en este centro.

Adicionalmente, deseo expresar mi agradecimiento a todo el personal facultativo y no facultativo del *Servicio de Endocrinología y Nutrición* del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela por su colaboración y su apoyo durante todos estos últimos años.

A *mi marido*, por su inestimable ayuda, su infinita paciencia y por todas esas horas “robadas” en la ardua tarea de meter datos.

A *todos los pacientes* cuya generosidad ha permitido que este proyecto sea posible

Gracias a todos.

RESUMEN

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia maligna que más rápidamente ha aumentado en las últimas décadas en todo el mundo. En la actualidad representa el quinto cáncer más frecuente en las mujeres. Este aumento de la incidencia afecta tanto a países de ingresos altos como bajos y parece independiente de las prácticas diagnósticas, las características étnicas y las diferencias ambientales. No está claro si el aumento del CT es debido al sobrediagnóstico o si existe un incremento real. Dado que en nuestro medio no hay datos actuales sobre la epidemiología del CT, se plantea como objetivo principal de esta tesis doctoral analizar la incidencia del CT en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (ASSB) entre 1991 y 2015. También se investigan las posibles causas de este aumento, así como el perfil clínico-patológico de los diferentes tipos de CT.

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo de los pacientes del ASSB (450.000 habitantes) con diagnóstico de CT. Se seleccionaron los pacientes a partir de los informes del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago desde el 1/01/1991 hasta el 31/12/2015. El seguimiento se realizó desde el diagnóstico hasta el último día de consulta o exitus del paciente. Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizó el programa EPIDAT. Para estimar el cambio de porcentaje anual (PCA) y los puntos de inflexión en las tendencias se empleó el programa *Joinpoint Regression Analysis*. Se calcularon las tendencias según el sexo, el tipo de cirugía tiroidea, el tipo histológico y el tamaño tumoral. Se emplearon las curvas Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia causa-específica.

Durante el período de estudio se evaluaron 894 casos de CT (79,7% en mujeres) con una edad media al diagnóstico de 52,03 años (DE 15,01; rango 11,8-95,16 años). Las tendencias de incidencia aumentaron significativamente en el periodo 2001-2015 (PCA: + 7,6%). Los tipos histológicos más frecuentes en ambos sexos fueron carcinoma papilar (CPT) (78,8%) y carcinoma folicular (CFT) (8,7%). El incremento de la incidencia se ha producido en el CPT, CFT y el carcinoma oncocítico (de células de Hürthle). Para el periodo 1991-2015 el aumento en la incidencia del CPT fue independiente de la inclusión del subgrupo del microcarcinoma papilar (PCA 14,7 IC 95% 11,4-18,1 *versus* PCA 10,6 IC 95% 7,8-13,5). En el periodo de estudio no ha habido cambios significativos en la distribución de variantes (subtipos) del CPT, el estadio tumoral, la presencia de metástasis (regionales o a distancia) ni el riesgo de recidiva/recurrencia según la ATA-2015. El motivo más común que llevó al diagnóstico del CT fue la detección por el propio paciente (40%), muy superior al hallazgo incidental en pruebas diagnósticas. Se evidenció un descenso del tamaño medio tumoral, así como un incremento de la edad media al diagnóstico. La supervivencia causa-específica a 5 años del CT fue del 95%. La mayor supervivencia fue del CPT a los 5 años del 99% y a los 10 años del 98%. Seguido por el CFT con una supervivencia del 96%. No se han objetivado diferencias significativas en el análisis de la supervivencia causa-específica del CPT a lo largo del periodo de estudio.

En conclusión, nuestros datos indican que en el ASSB la incidencia de CT está aumentando principalmente a expensas del CPT. Este incremento en la incidencia es real e independiente de la mejora en el diagnóstico. El perfil clínico-patológico del CT en nuestro medio no difiere del descrito en otras poblaciones. El aumento del CT en nuestra área sanitaria ha sido independiente de factores de riesgo conocidos como los niveles de autoanticuerpos, la tiroiditis linfocítica, la enfermedad de Graves-Basedow, radioterapia externa, obesidad o antecedentes familiares. Son necesarios estudios adicionales que expliquen el incremento del CT.

RESUMO

O cancro de tiroide (CT) é a neoplasia maligna de máis rápido crecemento no mundo nas últimas décadas. Actualmente representa o quinto cancro máis frecuente nas mulleres. Este aumento da incidencia afecta tanto aos países de ingresos altos como aos de baixos ingresos e parece independente das prácticas de diagnóstico, as características étnicas e as diferenzas ambientais. Non está claro se o aumento da CT se debe a un sobrediagnóstico ou se hai un aumento real. Dado que na nosa contorna non existen datos actuais sobre a epidemioloxía da CT, o obxectivo principal desta tese doutoral é analizar a incidencia da CT na Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (ASSB) entre 1991 e 2015. Tamén se investigan as posibles causas deste aumento, así como o perfil clínico-patolóxico dos distintos tipos de CT.

Trátase dun estudo epidemiolóxico, observacional e retrospectivo de pacientes con ASSB (450.000 habitantes) con diagnóstico de TC. Os pacientes foron seleccionados entre os informes do Servizo de Anatomía Patolóxica do Complejo Hospitalario Universitario de Santiago dende o 01/01/1991 ata o 31/12/2015. O seguimento realizouse dende o diagnóstico ata o último día de consulta ou falecemento do paciente. Para calcular as taxas de incidencia utilizouse o programa EPIDAT. Para estimar a variación porcentual anual (PCA) e os puntos de inflexión das tendencias, utilizouse o programa *Joinpoint Regression Analysis*. Calculáronse as tendencias segundo o sexo, o tipo de cirurxía da tiróide, o tipo histolóxico e o tamaño do tumor. Utilizáronse as curvas de Kaplan-Meier para a análise da supervivencia por causa específica.

Durante o período de estudo, avaliáronse 894 casos de CT (79,7% en mulleres) cunha idade media ao diagnóstico de 52,03 anos (DE 15,01; rango 11,8-95,16 anos). As tendencias de incidencia aumentaron significativamente no período 2001-2015 (PCA: + 7,6%). Os tipos histolóxicos máis frecuentes en ambos os sexos foron o carcinoma papilar (CPT) (78,8%) e o carcinoma folicular (CFT) (8,7%). O aumento da incidencia produciuse en CPT, CFT e carcinoma oncocítico (célula de Hürthle). Para o período 1991-2015, o aumento da incidencia de CPT foi independente da inclusión do subgrupo de microcarcinomas papilares (PCA 14,7 IC 95% 11,4-18,1 versus PCA 10,6 IC 95% 7,8-13,5). No período de estudo non houbo cambios significativos na distribución de variantes (subtipos) de CPT, estadio tumoral, presenza de metástases (rexionais ou distantes) ou risco de recaída/recorrenza segundo a ATA-2015. O motivo máis común que levou ao diagnóstico de CT foi a autodetección (40%), moi superior ao achado incidental nas probas diagnósticas. Presentouse unha diminución do tamaño medio do tumor, así como un aumento da idade media no momento do diagnóstico. A supervivencia de CT a 5 anos por causa específica foi do 95%. A mellor supervivencia foi para o CPT aos 5 anos do 99% e aos 10 anos do 98%. Seguido polo CFT cunha supervivencia do 96%. Non se observaron diferenzas significativas na análise da supervivencia específica da causa da CPT ao longo do período de estudo.

En conclusión, os nosos datos indican que en ASSB a incidencia de CT está aumentando principalmente a costa do CPT. Este aumento da incidencia é real e independente da mellora do diagnóstico. O perfil clinicopatolóxico da CT no noso ámbito non difire do descrito noutras poboacións. O aumento da CT na nosa área sanitaria foi independente de factores de risco coñecidos como os niveis de autoanticorpos, a tiroidite linfocítica, a enfermidade de Graves-Basedow, a radioterapia externa, a obesidade ou os antecedentes familiares. Son necesarios estudos adicionais para explicar o aumento do CT.

ABSTRACT

Thyroid cancer (TC) is the fastest-growing malignancy in the world in recent decades. It currently represents the fifth most common cancer in women. This increased incidence affects both high- and low-income countries and appears independent of diagnostic practices, ethnic characteristics, and environmental differences. It is not clear if the increase in TC is due to overdiagnosis or if there is an actual increase. Given that in our environment there are no current data on the epidemiology of TC, the main objective of this doctoral thesis is to analyze the incidence of TC in the Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (ASSB) between 1991 and 2015. They are also investigated the possible causes of this increase, as well as the clinical-pathological profile of the different types of CT.

This is an epidemiological, observational and retrospective study of ASSB patients (450,000 inhabitants) with a diagnosis of TC. The patients were selected from the reports of the Pathological Anatomy Service of the Complejo Hospitalario Universitario de Santiago from 01/01/1991 to 12/31/2015. The follow-up was carried out from the diagnosis until the last day of consultation or death of the patient. To calculate incidence rates, the EPIDAT program was used. To estimate the annual percentage change (PCA) and the inflection points in the trends, the Joinpoint Regression Analysis was used. Trends were calculated according to sex, type of thyroid surgery, histological type, and tumor size. Kaplan-Meier curves were used for the analysis of cause-specific survival.

During the study period, 894 cases of TC were evaluated (79.7% in women) with a mean age at diagnosis of 52.03 years (SD 15.01; range 11.8-95.16 years). Incidence trends increased significantly in

the 2001-2015 period (PCA: + 7.6%). The most frequent histological types in both sexes were papillary carcinoma (CPT) (78.8%) and follicular carcinoma (CFT) (8.7%). The increased incidence has occurred in CPT, CFT and oncocytic carcinoma (Hürthle cell). For the period 1991-2015, the increase in the incidence of TPC was independent of the inclusion of the papillary microcarcinoma subgroup (PCA 14.7 95% CI 11.4-18.1 versus PCA 10.6 95% CI 7.8-13.5). In the study period, there were no significant changes in the distribution of variants (subtypes) of CPT, tumor stage, the presence of metastases (regional or distant) or the risk of relapse / recurrence according to the ATA-2015. The most common reason that led to the diagnosis of CT was self-detection (40%), much higher than the incidental finding in diagnostic tests. A decrease in the mean tumor size was evidenced, as well as an increase in the mean age at diagnosis. The 5-year cause-specific survival of CT was 95%. The best survival was for the PTC at 5 years of 99% and at 10 years of 98%. Followed by CFT with a 96% survival. No significant differences have been observed in the analysis of cause-specific survival of CPT throughout the study period.

In conclusion, our data indicate that in ASSB the incidence of TC is increasing mainly at the expense of CPT. This increase in incidence is real and independent of the improvement in diagnosis. The clinicopathological profile of TC in our setting does not differ from that described in other populations. The increase in TC in our health area has been independent of known risk factors such as autoantibody levels, lymphocytic thyroiditis, Graves-Basedow disease, external radiation therapy, obesity or family history. Additional studies are necessary to explain the increase in TC.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac-antiTg:	anticuerpos anti-tiroglobulina
Ac-antiTPO:	anticuerpos anti-tiroperoxidasa
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
ANOVA:	Análisis de Varianza
ASSB:	Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza
ATA:	American Thyroid Association
AUS:	Atipia de significado indeterminado
BMN:	bocio multinodular
BFR:	retardantes de llama bromados
CAT:	carcinoma anaplásico de tiroides
CCH:	carcinoma de células de Hürthle
CDT:	cáncer diferenciado de tiroides
CEA:	antígeno carcinoembrionario
CFT:	carcinoma folicular de tiroides
CGD:	cirugía general y digestiva
CGRP:	péptido del gen relacionado con la calcitonina
CMTF:	carcinoma medular de tiroides familiar
CMT:	carcinoma medular de tiroides
CO:	carcinoma oncocítico
CPD:	carcinoma pobremente diferenciado

CPT:	carcinoma papilar de tiroides
CT:	cáncer de tiroides
DATHYRCA:	Danish Thyroid Cancer Group
DE:	desviación estándar
EE. UU.:	Estados Unidos
ENPE:	Estudio Nutricional de la Población Española
EPIC:	Prospective Investigation in Cancer and Nutrition
ETA:	European Thyroid Association
EUROCARE:	European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients
EUTIRADS:	European Thyroid Imaging and Reporting Data System
FAP:	poliposis adenomatosa familiar
FDA:	Food and Drug Administration
FLUS:	lesión folicular de significado indeterminado
HBCDD:	hexabromociclododecanos
HPP:	hipoparatiroidismo posquirúrgico
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IC:	intervalo de confianza
IMC:	índice de masa corporal
I ¹³¹ :	iodo radiactivo isótopo 131
LATS:	Latin American Thyroid Society
MAP:	médico de atención primaria
MEN:	Neoplasia Endocrina Múltiple
mCi:	milicurios
mCPT:	microcarcinoma papilar de tiroides

MSKCC:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NIFTP:	Neoplasia folicular no invasiva con rasgos nucleares de carcinoma papilar
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	odds ratio
ORL:	otorrinolaringología
PBDE:	difenil éteres polibromado
RNM:	Resonancia Magnética Nuclear
SEER-9:	Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 cancer registry program
SERGAS:	Servicio Gallego de Salud
TBBPA:	tetrabromobisfenol A
TC:	Tomografía Computarizada
Tg:	tiroglobulina
TSH:	hormona estimulante del tiroides
TTF1:	factor de transcripción tiroideo-1
PAAF:	punción aspiración con aguja fina
PBB:	Bifeniles polibromados
PBDE:	Éteres difenílicos polibromados
PCA:	porcentaje de cambio anual
PET:	tomografía por emisión de positrones
UCE:	Unidad de Cirugía Endocrina
VOMIT:	Victims of Modern Imaging Technologies
¹⁸ FDG-PET:	18-fluorodesoxiglucosa-tomografía por emisión de positrones

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	59
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	59
2. FACTORES ETIOLÓGICOS	60
2.1. Factores endógenos	60
2.1.1. Carcinoma medular de tiroides familiar.....	61
2.1.2. Carcinoma tiroideo familiar no medular	61
2.2. Factores exógenos	62
2.2.1. Radiaciones ionizantes	62
2.2.2. Obesidad.....	63
2.2.3. Disruptores endocrinos	65
2.2.4. Ingesta de yodo	67
2.2.5. Ceniza volcánica	69
2.2.6. Factores reproductivos.....	69
2.2.7. Autoinmunidad tiroidea.....	71
2.2.8. Sobrediagnóstico.....	72
2.2.9. Otros factores	76
3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES.....	76
3.1. Incidencia del cáncer de tiroides en el mundo	76
3.2. Incidencia del cáncer de tiroides en Europa.....	80
3.3. Incidencia del cáncer de tiroides en España.....	82
3.4. Incidencia: tipos tumorales	83
3.5. Incidencia: edad	84
3.6. Incidencia: sexo y grupos étnicos.....	85

3.7. Incidencia: distribución geográfica	86
4. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES TIROIDEOS	87
4.1. Carcinoma papilar de tiroides.....	89
4.1.1. Epidemiología.....	89
4.1.2. Etiología y patogenia	89
4.1.3. Incidencia.....	89
4.1.4. Variantes del CPT.....	90
4.1.5. Pronóstico y supervivencia.....	94
4.2. Carcinoma folicular de tiroides	94
4.2.1. Epidemiología.....	95
4.2.2. Etiología y patogenia.....	95
4.2.3. Variantes de CFT.....	96
4.2.4. Pronóstico y supervivencia.....	96
4.3. Carcinoma de células de Hürthle (Oncocítico).....	97
4.3.1. Epidemiología.....	97
4.3.2. Etiología y patogenia.....	97
4.3.3. Variantes de CCH.....	98
4.3.4. Pronóstico y supervivencia.....	98
4.4. Carcinoma pobremente diferenciado	99
4.4.1. Epidemiología.....	100
4.4.2. Etiología y patogenia.....	100
4.4.3. Pronóstico y supervivencia.....	101
4.5. Carcinoma anaplásico de tiroides.....	102
4.5.1. Epidemiología.....	102
4.5.2. Etiología y patogenia.....	102
4.5.3. Pronóstico y supervivencia.....	103
4.6. Carcinoma medular de tiroides.....	103
4.6.1. Epidemiología.....	104
4.6.2. Etiología y patogenia.....	104
4.6.3. Pronóstico y supervivencia.....	105
5. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES	107

5.1. TNM y estadio tumoral.....	107
5.2. Riesgo de recidiva/recurrencia ATA 2015.....	110
6. FORMA DE PRESENTACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES	112
7. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES.....	112
8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES	115
8.1. Cirugía tiroidea.....	115
8.1.1. Complicaciones posquirúrgicas.....	115
8.2. Abordaje posquirúrgico	116
8.2.1. Tratamiento con hormona tiroidea	116
8.2.2. Tratamiento con I ¹³¹	117
8.2.3. Otros tratamientos.....	117
9. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES.....	118
9.1. Estudios de imagen	118
9.2. Estudios analíticos.....	119
9.2.1. Tiroglobulina.....	119
9.2.2. Calcitonina	120
9.2.3. CEA.....	120
9.3. Estratificación dinámica del riesgo.....	121
10. SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN EL CÁNCER DE TIROIDES	123
11. EL PROBLEMA ACTUAL: ¿EXISTE UN INCREMENTO REAL DEL CARCINOMA TIROIDEO?	125
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	131
1. JUSTIFICACIÓN	131
2. HIPÓTESIS.....	132
3. OBJETIVOS	133

4.8.2. Comparación de datos cualitativos entre más de dos grupos	148
4.9. Análisis de la supervivencia	148
4.10. Programa utilizado para el análisis estadístico.....	150
5. REVISION BIBLIOGRÁFICA	150
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	150
RESULTADOS	153
1. DATOS GLOBALES DEL CÁNCER DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA	153
1.1. Datos poblacionales	153
1.2. DISTRIBUCIÓN HISTOLÓGICA.....	153
1.3. Incidencia global del cáncer de tiroides, 1991-2015.....	154
1.3.1. Tasa de incidencia cruda.....	154
1.3.2. Tasa de incidencia ajustada	155
1.3.3. Porcentaje de cambio anual	157
1.3.4. Comparación por quinquenios	158
1.3.5. Incidencia del cáncer de tiroides por sexo (1991-2015).	158
1.4. Evolución en el tiempo del cáncer de tiroides por quinquenios	159
1.4.1. Periodo 1991-1995	160
1.4.1.1. Datos poblacionales	160
1.4.1.2. Distribución histológica.....	160
1.4.2. Periodo 1996-2000	160
1.4.2.1. Datos poblacionales	160
1.4.2.2. Distribución histológica.....	160
1.4.3. Periodo 2001-2005	160
1.4.3.1. Datos poblacionales	160
1.4.3.2. Distribución histológica.....	161
1.4.4. Periodo 2006-2011	161

1.4.4.1.	Datos poblacionales	161
1.4.4.2.	Distribución histológica	161
1.4.5.	Periodo 2011-2015	161
1.4.5.1.	Datos poblacionales	161
1.4.5.2.	Distribución histológica	161
1.5.	Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con carcinoma tiroideo (1991-2015)	163
1.6.	Cirugías tiroideas realizadas en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza, 1991-2015	163
1.7.	Muerte y causas de muerte de los pacientes con cáncer de tiroides	165
1.7.1.	Situación actual y causas de la muerte.....	165
1.7.2.	Muerte y causas de la muerte según el tipo tumoral	166
1.8.	Supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides según el tipo tumoral.....	167
2.	EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (CPT) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)	169
2.1.	Datos globales del CPT (1991-2015).....	169
2.2.	Incidencia del CPT desde 1991 a 2015	169
2.2.1.	Tasa de incidencia anual del CPT ajustada y su tendencia anual	169
2.2.2.	Porcentaje de cambio anual de la tasa de incidencia del CPT.....	171
2.2.3.	Tasa de incidencia anual de CPT sin incluir el subgrupo de mCPT ajustada y su tendencia anual	172
2.2.4.	Porcentaje de cambio anual de la incidencia del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT	173
2.2.5.	Tasa de incidencia por quinquenios del CPT	174

2.2.5.1.	Tasa de incidencia global por quinquenios del CPT	174
2.2.5.2.	Tasa de incidencia en función del sexo del CPT	175
2.2.5.3.	Tasa de incidencia del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT por quinquenios en función del sexo	176
2.3.	Distribución por sexo del CPT entre 1991-2015	178
2.4.	Evolución del cpt por quinquenios según la edad de los pacientes	179
2.4.1.	Evolución del CPT por quinquenios según la edad de los pacientes	179
2.4.2.	Evolución del mCPT por quinquenios según la edad de los pacientes	180
2.4.3.	Evolución del CPT sin incluir el subgrupo de los mCPT por quinquenios según la edad de los pacientes.....	181
2.4.4.	Distribución de los casos de mCPT y del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT según el sexo y la edad	181
2.5.	Evolución del índice de masa corporal de los pacientes con CPT según los quinquenios (1991-2015)	182
2.6.	Función tiroidea de los pacientes con CPT (1991-2015)	183
2.7.	Autoinmunidad tiroidea y CPT según los quinquenios (1991-2015).....	183
2.8.	Antecedentes personales de radioterapia en los pacientes con carcinoma papilar según los quinquenios (1991-2015).....	184
2.9.	Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con carcinoma papilar (1991-2015).....	185
2.10.	Motivo que llevó al diagnóstico del carcinoma papilar (1991-2015).....	186

2.11. Pruebas complementarias previas a la cirugía por el carcinoma papilar (1991-2015)	189
2.11.1. Ecografía tiroidea	189
2.11.2. Punción aspiración con aguja fina.....	189
2.12. Tratamiento de los pacientes con CPT (1991-2015)	190
2.12.1. Tipo de tratamiento quirúrgico.....	190
2.12.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CPT	191
2.12.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CPT.....	192
2.12.4. Tratamiento con I ¹³¹	193
2.12.5. Otras terapias	193
2.13. Características anatomopatológicas del CPT (1991-2015).....	194
2.13.1. Subtipos (variantes) de CPT.....	194
2.13.1.1. Multicentricidad del CPT	198
2.13.2. Tiroiditis linfocítica asociada al CPT.....	199
2.13.3. Tamaño del CPT	201
2.14. Estadificación TNM.....	203
2.14.1. Categoría T	203
2.14.2. Categoría N	203
2.14.3. Categoría M	205
2.15. Estadio tumoral del CPT (1991-2015)	207
2.16. Estadificación del riesgo de recidiva/persistencia del CPT (1991-2015)	210
2.17. Seguimiento del CPT (1991-2015)	213
2.17.1. Tiempo de seguimiento	213
2.17.2. Estratificación dinámica del riesgo	213
2.17.3. Situación actual.....	214
2.17.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad.....	214
2.18. Supervivencia de los pacientes con CPT (1991-2015)....	214
2.18.1. Supervivencia global	214
2.18.2. Supervivencia según el sexo	215

2.18.3. Supervivencia según el subtipo (variante) de CPT	216
2.18.3.1. Variantes agresivas <i>versus</i> no agresivas (excluyendo al mCPT).....	216
2.18.3.2. Supervivencia mCPT <i>versus</i> CPT excluyendo el subgrupo de mCPT	217
2.18.4. Supervivencia según el quinquenio.....	218
2.18.5. Supervivencia según la edad	219
2.18.6. Supervivencia según el tamaño tumoral	221
2.18.7. Supervivencia según el número de focos tumorales	222
2.19. Situación y causa de la muerte en el CPT (1991-2015)...	223
3. ANÁLISIS DEL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES (CFT) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)	224
3.1. Datos globales del CFT (1991-2015)	224
3.2. evolución en la incidencia del CFT desde 1991 a 2015.	225
3.3. Distribución por sexo del CFT (1991-2015).....	226
3.4. Edad al diagnóstico de los pacientes con CFT (1991-2015).....	226
3.5. Función tiroidea de los pacientes con CFT (1991-2015).226	
3.6. Autoinmunidad tiroidea de los pacientes con CFT (1991-2015).....	226
3.7. Antecedentes personales de radioterapia externa en los pacientes con CFT (1991-2015)	227
3.8. Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con CFT (1991-2015)	227
3.9. Motivo que llevó al diagnóstico del CFT (1991-2015) ...	227

3.10. Pruebas complementarias previas a la cirugía por el CFT.....	228
3.10.1. Ecografía tiroidea	228
3.10.2. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)	229
3.11. Tratamiento de los pacientes con CFT (1991-2015)	229
3.11.1. Tipo de tratamiento quirúrgico.....	229
3.11.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CFT	230
3.11.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CFT.....	230
3.11.4. Tratamiento con I ¹³¹	231
3.11.5. Otras terapias	231
3.12. Características anatomopatológicas del CFT (1991- 2015).....	231
3.12.1. Tipos (variantes) de CFT (1991-2015)	231
3.12.2. Multicentricidad del CFT	232
3.12.3. Coexistencia con mCPT	232
3.12.4. Tamaño del CFT	232
3.13. Estadificación TNM.....	233
3.13.1. Categoría T	233
3.13.2. Categoría N	233
3.13.3. Categoría M	235
3.14. Estadio tumoral del CFT (1991-2015)	236
3.15. Estadificación del riesgo de recidiva/persistencia del CFT (1991-2015)	237
3.16. Seguimiento del CFT (1991-2015)	237
3.16.1. Tiempo de seguimiento	237
3.16.2. Estratificación dinámica del riesgo	238
3.16.3. Situación actual.....	238
3.16.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad.....	239
3.17. Supervivencia de los pacientes con CFT	239
3.17.1. Supervivencia global	239
3.17.2. Supervivencia según la variante de CFT	240

3.18. Situación y causa de la muerte en el CFT (1991-2015)...	241
4. EL CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE (ONCOCÍTICO) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991- 2015)	243
4.1. Datos globales del carcinoma de Células de Hürthle (CCH)	243
4.2. Evolución en la incidencia del CCH desde 1991 a 2015.	243
4.3. Distribución por sexo del CCH	244
4.4. Edad al diagnóstico del CCH.....	245
4.5. Función tiroidea de los pacientes con CCH	245
4.6. Autoinmunidad tiroidea de los pacientes con CCH.....	245
4.7. Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con CCH.....	245
4.8. Motivo que llevó al diagnóstico del CCH.....	246
4.9. Pruebas complementarias previas a la cirugía por el CCH.....	246
4.9.1. Ecografía tiroidea.....	246
4.9.2. Punción aspiración con aguja fina.....	247
4.10. Tratamiento de los pacientes con CCH	247
4.10.1. Tipo de tratamiento quirúrgico.....	247
4.10.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CCH	247
4.10.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CCH.....	248
4.10.4. Tratamiento con I ¹³¹	248
4.10.5. Otras terapias	248
4.11. Características anatomopatológicas del CCH	248
4.11.1. Subtipos (variantes) de CCH.....	248
4.11.2. Multicentricidad del CCH	248

4.11.3. Coexistencia con mCPT	249
4.11.4. Tamaño del CCH.....	249
4.12. Estadificación TNM.....	249
4.12.1. Categoría T	249
4.12.2. Categoría N	250
4.12.3. Categoría M	250
4.13. Estadio tumoral del CCH.....	250
4.14. Estadificación del riesgo de recidiva/persistencia del CCH.....	251
4.15. Seguimiento del CCH.....	252
4.15.1. Tiempo de seguimiento	252
4.15.2. Estratificación dinámica del riesgo	252
4.15.3. Situación actual.....	253
4.15.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad.....	253
4.16. Supervivencia de los pacientes con CCH.....	254
4.17. Situación y causa de la muerte en el CCH	254
5. EL CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)	255
5.1. Datos globales del Carcinoma Pobremente Diferenciado (CPD) de tiroides	255
5.2. Evolución en la incidencia del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides desde 1991 a 2015.	255
5.3. Distribución por sexo del CPD de tiroides.....	256
5.4. Edad al diagnóstico del CPD de tiroides	257
5.5. función tiroidea de los pacientes con CPD de tiroides	257
5.6. Autoinmunidad tiroidea de los pacientes con CPD de tiroides	257

5.7.	Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con CPD de tiroides	257
5.8.	Motivo que llevó al diagnóstico del CPD de tiroides	258
5.9.	Pruebas complementarias previas a la cirugía por el CPD de tiroides.	258
5.9.1.	Ecografía tiroidea.....	258
5.9.2.	Punción aspiración con aguja fina.....	258
5.10.	tratamiento de los pacientes con CPD de tiroides.....	259
5.10.1.	Tipo de tratamiento quirúrgico.....	259
5.10.2.	Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CPD	259
5.10.3.	Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CCH.....	260
5.10.4.	Tratamiento con I ¹³¹	260
5.10.5.	Otras terapias	260
5.11.	Características anatomopatológicas del CPD de tiroides	260
5.11.1.	Coexistencia con mCPT	260
5.11.2.	Tamaño del CPD de tiroides	260
5.12.	Estadio tumoral del CPD de tiroides	260
5.13.	Seguimiento del CPD de tiroides	261
5.13.1.	Tiempo de seguimiento	261
5.13.2.	Situación actual.....	261
5.14.	Supervivencia de los pacientes con CPD de tiroides	261
5.15.	Situación y causa de la muerte en el CPD de tiroides	262
6.	EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015).....	262
6.1.	Datos globales del Carcinoma Anaplásico de Tiroides (CAT)	262
6.2.	Evolución en la incidencia del CAT desde 1991 a 2015.	263

6.3.	Distribución por sexo del CAT.....	264
6.4.	Edad al diagnóstico del CAT.....	265
6.5.	Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con CAT	265
6.6.	Tratamiento de los pacientes con CAT	265
6.6.1.	Tipo de tratamiento quirúrgico.....	265
6.6.2.	Tratamiento con I ¹³¹	265
6.6.3.	Otras terapias	265
6.7.	Seguimiento del CAT	265
6.7.1.	Tiempo de seguimiento	265
6.7.2.	Situación actual.....	266
6.8.	Supervivencia de los pacientes con CAT.....	266
6.9.	Situación y causa de la muerte en el CAT	267
7.	EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)	267
7.1.	Datos globales del Carcinoma Medular de Tiroides (CMT).....	267
7.2.	Evolución en la incidencia del CMT desde 1991 a 2015.	267
7.3.	Distribución por sexo del CMT	269
7.4.	Edad al diagnóstico del CMT	269
7.5.	Antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea en los pacientes con CMT	269
7.6.	Características anatomopatológicas del CMT	269
7.6.1.	Multicentricidad del CMT.....	269
7.6.2.	Coexistencia con mCPT.....	269
7.6.3.	Tamaño del CMT	269
7.7.	Seguimiento del CMT.....	270

7.7.1. Tiempo de seguimiento	270
7.7.2. Situación actual.....	270
7.8. Supervivencia de los pacientes con CMT	270
7.9. Situación y causa de la muerte en el CMT.....	271
DISCUSIÓN.....	273
1. CÁNCER DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)	274
1.1. Perfil clínico-patológico del CT	274
1.1.1. Carcinoma papilar de tiroides.....	275
1.1.2. Carcinoma folicular de tiroides	276
1.1.3. Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico).....	277
1.1.4. Carcinoma pobremente diferenciado de tiroides	277
1.1.5. Carcinoma anaplásico.....	277
1.1.6. Carcinoma medular de tiroides	278
1.2. Incidencia del CT	278
1.2.1. Incidencia del carcinoma papilar de tiroides	281
1.2.2. Incidencia del carcinoma folicular de tiroides	282
1.2.3. Incidencia de los otros tumores tiroideos.....	282
1.3. Recurrencia y supervivencia-mortalidad del CT	283
1.3.1. Recurrencia del CT	283
1.3.2. Supervivencia-mortalidad del CT	284
2. ¿HAY UN INCREMENTO REAL DEL CÁNCER DE TIROIDES?.....	287
2.1. Factores de riesgo e incidencia del CPT	287
2.1.1. Grupos étnicos	287
2.1.2. Edad.....	288
2.1.3. Sexo.....	289
2.1.4. Tiroiditis linfocítica	290
2.1.5. Enfermedad de Graves-Basedow	290
2.1.6. Índice de masa corporal.....	290

2.1.7. Radiaciones ionizantes	291
2.1.8. Déficit de yodo	292
2.1.9. Otros factores de riesgo	293
2.2. Sobre-diagnóstico e incidencia del CPT	293
2.2.1. Pruebas de imagen/tumores incidentales	294
2.2.2. Tamaño tumoral.....	298
2.2.3. Metástasis al diagnóstico.....	299
2.2.4. Estadío TNM	299
2.2.5. Riesgo de recidiva/persistencia tumoral según ATA 2015	300
2.2.6. Diagnóstico del CT durante el seguimiento de otras enfermedades y tumores	300
2.2.7. Número de intervenciones quirúrgicas por patología tiroidea benigna	301
2.2.8. Mejora en el diagnóstico anatomopatológico de las piezas de tiroidectomía	302
2.2.9. Nivel económico y mejora de la atención en salud	303
2.2.10. Preocupación en el sistema de salud	304
2.2.11. Preocupación del paciente por la salud.....	305
2.2.12. Sesgo de longitud y el sesgo de tiempo de entrega.....	306
2.2.13. Antecedentes familiares. Efecto “bola de nieve”. 307	
3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	308
CONCLUSIONES.....	311
BIBLIOGRAFÍA.....	313
ANEXOS	371
1. Dictamen del comité de ética.....	373
2. Modelo de consentimiento informado.....	375

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Incidencia del cáncer de tiroides en los países europeos estimada por la IARC para el año 2020.	81
Tabla 2.	Incidencia del cáncer de tiroides en diferentes estudios de España	83
Tabla 3.	Clasificación histológica de los tumores tiroideos (OMS, 2017)	88
Tabla 4.	Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer, 8ª edición del año 2017.	108
Tabla 5.	Estadio tumoral del carcinoma papilar, folicular, de células de Hürthle y pobremente diferenciado.	109
Tabla 6.	Estadio tumoral del carcinoma anaplásico de tiroides.	109
Tabla 7.	Estadio tumoral del carcinoma medular de tiroides.	109
Tabla 8.	Grupos de riesgo del cáncer tiroideo según la American Thyroid Association (ATA) de 2015.	111
Tabla 9.	Estratificación dinámica del riesgo según la ATA (2015).	122
Tabla 10.	Clasificación de los distintos tipos de cáncer de tiroides diagnosticados (1991-2015).	154
Tabla 11.	Tasa de incidencia cruda, ajustada y tendencia del cáncer de tiroides por 100.000 habitantes-año en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015).....	156
Tabla 12.	Porcentaje de cambio anual del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)	157
Tabla 13.	Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides por quinquenios.	158

Tabla 14. Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides en función del sexo: hombre	158
Tabla 15. Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides en función del sexo: mujer	159
Tabla 16. Evolución en el tiempo por quinquenios de los diferentes tipos de cáncer de tiroides (1991-2015)	162
Tabla 17. Número de intervenciones quirúrgicas sobre la glándula tiroidea en la población de estudio (1991-2015)	164
Tabla 18. Supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides (1991-2015).....	166
Tabla 19. Causa de la muerte de los pacientes según los diferentes tipos de cáncer de tiroides (1991-2015)	166
Tabla 20. Tiempo medio de supervivencia causa-específica del cáncer de tiroides según el tipo histológico (1991-2015)	168
Tabla 21. Supervivencia causa-específica (porcentaje) de los diferentes tipos de cáncer de tiroides a lo largo del tiempo.....	168
Tabla 22. Evolución del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios entre 1991 y 2015	169
Tabla 23. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015)	170
Tabla 24. Porcentaje de cambio anual de la tasa de incidencia del carcinoma papilar de tiroides (1991-2015).....	171
Tabla 25. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides y su tendencia (1991-2015)	172
Tabla 26. Porcentaje de cambio anual de la incidencia del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	173
Tabla 27. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015)	175
Tabla 28. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015).....	175

Tabla 29. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios: hombres (1991-2015)	176
Tabla 30. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios: mujer (1991-2015).....	176
Tabla 31. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios: hombres (1991-2015)	177
Tabla 32. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios: mujeres (1991-2015).....	177
Tabla 33. Distribución del sexo en los casos de carcinoma papilar de tiroides según quinquenios representado como número de casos y porcentaje	178
Tabla 34. Distribución de la edad media de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015)....	180
Tabla 35. Distribución de los casos de microcarcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar según el sexo y la edad (1991-2015).....	181
Tabla 36. Comparación del índice de masa corporal medio de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo del tiempo por quinquenios (1991-2015).....	182
Tabla 37. Evolución de la autoinmunidad tiroidea (anticuerpos antiperoxidasa) en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015).....	183
Tabla 38. Antecedentes de radioterapia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios entre 1991-2015.....	184
Tabla 39. Antecedentes familiares en pacientes con carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	185
Tabla 40. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	187

Tabla 41. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios durante el periodo del estudio (1991-2015)	188
Tabla 42. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	189
Tabla 43. Evolución del diagnóstico citológico previo a la intervención quirúrgica mediante punción aspiración con aguja fina de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides según quinquenios (1991-2015)	190
Tabla 44. Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides del estudio (1991-2015).....	190
Tabla 45. Número de intervenciones por los diferentes equipos quirúrgicos según quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015)	192
Tabla 46. Hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente según quinquenios y equipo quirúrgico en pacientes intervenidos de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015).....	192
Tabla 47. Lesión del nervio recurrente en pacientes con cirugía por carcinoma papilar según quinquenios y equipo quirúrgico (1991-2015)	193
Tabla 48. Distribución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	194
Tabla 49. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas, no agresivas y el microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015).....	196
Tabla 50. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas y no agresivas de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)	197
Tabla 51. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas y no agresivas, así como del mCPT (1991-2015).....	197
Tabla 52. Análisis de la evolución de la multicentricidad del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015)	199

Tabla 53. Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico (1991-2015)	200
Tabla 54. Evolución del tamaño medio del carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015)	201
Tabla 55. Distribución (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según el el tamaño tumoral (1991-2015)	202
Tabla 56. Distribución según el tamaño tumoral (categoría T (pT)) de acuerdo con la AJCC (8ªedición) para el carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015)	203
Tabla 57. Evolución temporal de la afectación metastásica ganglionar regional en los casos de carcinoma papilar (1991-2015)	205
Tabla 58. Evolución a lo largo del tiempo quinquenios de las metastásis a distancia en los pacientes con carcinoma papilar (1991-2015).....	207
Tabla 59. Evolución en el tiempo del estadio tumoral (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar de nuestra serie (1991-2015)	209
Tabla 60. Evolución por quinquenios del riesgo de recidiva o persistencia según los criterios de la ATA-2015 para el carcinoma papilar (1991-2015)	211
Tabla 61. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según la variante tumoral (1991-2015)	216
Tabla 62. Supervivencia causa-específica (tiempo) del carcinoma papilar en nuestra serie según la edad (1991-2015)	219
Tabla 63. Supervivencia causa-específica (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según la edad (1991-2015)	220
Tabla 64. Supervivencia causa-específica (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según el el tamaño tumoral (1991-2015)	221
Tabla 65. Situación y causa de la muerte de los pacientes con carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015).	224
Tabla 66. Evolución por quinquenios del carcinoma folicular en nuestra área (1991-2015).....	224

Tabla 67. Tasa de incidencia del carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015).....	225
Tabla 68. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma folicular de tiroides (1991-2015).....	228
Tabla 69. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica de los pacientes con carcinoma folicular de tiroides (1991-2015).....	229
Tabla 70. Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre los pacientes diagnosticados de carcinoma folicular de tiroides (1991-2015).....	230
Tabla 71. Distribución según la categoría T (pT) de acuerdo con la AJJC (8ª edición) para el carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015).....	233
Tabla 72. Supervivencia causa-específica (porcentaje) de los casos de carcinoma folicular en nuestra serie en función de la variante tumoral (1991-2015).....	239
Tabla 73. Situación y causa de la muerte de los pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015).....	242
Tabla 74. Evolución del carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie por quinquenios (1991-2015).....	243
Tabla 75. Tasa de incidencia del carcinoma de células de Hürthle en nuestra serie (1991-2015).....	244
Tabla 76. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma de células de Hürthle (1991-2015).....	246
Tabla 77. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica en los pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015).....	247
Tabla 78. Distribución según la categoría T (pT, tamaño tumoral) de acuerdo con la AJJC (8ª edición) para el carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015).....	249
Tabla 79. Evolución del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015).....	255

Tabla 80. Tasa de incidencia del carcinoma pobremente diferenciado en nuestra serie (1991-2015).....	256
Tabla 81. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica en los pacientes con carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie (1991-2015).....	259
Tabla 82. Evolución del carcinoma anaplásico de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)	263
Tabla 83. Tasa de incidencia del carcinoma anaplásico de tiroides en nuestra serie (1991-2015).....	264
Tabla 84. Evolución del carcinoma medular de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)	267
Tabla 85. Tasa de incidencia del carcinoma medular de tiroides en nuestra serie (1991-2015).....	268

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018 (en ambos sexos y todas las edades). (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today.	79
Figura 2.	Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018, en varones de todas las edades. (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today.	79
Figura 3.	Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018, en mujeres de todas las edades. (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today.	80
Figura 4.	Mortalidad del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018 (en ambos sexos y todas las edades). Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today.	124
Figura 5.	Detección de los nuevos casos de cáncer tiroideo basándose en el modelo de la “rueda de la causalidad”. Adaptado de Sanabria A et al. 2018, acceso abierto.	129
Figura 6.	Tasa de incidencia cruda del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)	155
Figura 7.	Tasa de incidencia ajustada (europea) del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)	157
Figura 8.	Tasa de incidencia cruda del cáncer de tiroides por sexo (1991-2015)	159

Figura 9.	Tasa de incidencia cruda de los diferentes tipos de cáncer de tiroides entre 1991 y 2015. CPT (carcinoma papilar), mCPT (microcarcinoma papilar), CFT (carcinoma folicular), CCH (carcinoma de células de Hürthle), CPD (carcinoma pobremente diferenciado), CAT (carcinoma anaplásico), CMT (carcinoma medular).....	162
Figura 10.	Número de intervenciones quirúrgicas sobre la glándula tiroidea en la población de estudio (1991-2015)	165
Figura 11.	Análisis Kaplan-Meier mostrando la supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides según el tipo de carcinoma tiroideo (1991-2015). CPT (carcinoma papilar), CFT (carcinoma folicular), CCH (carcinoma de células de Hürthle), CPD (carcinoma pobremente diferenciado), CAT (carcinoma anaplásico), CMT (carcinoma medular).....	167
Figura 12.	Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015). Tasa ajustada a la población estándar europea	171
Figura 13.	Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015). Tasa ajustada a la población estándar europea	173
Figura 14.	Tasa de incidencia cruda del carcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015). CPT, carcinoma papilar de tiroides; mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides.	174
Figura 15	Tasa de incidencia cruda del carcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios según el sexo (1991-2015).....	177
Figura 16.	Evolución del número de casos de carcinoma papilar de tiroides según el sexo y quinquenios (1991-2015)	178
Figura 17.	Evolución de los casos de carcinoma papilar de tiroides según el sexo y quinquenios, representado como proporción (1991-2015)	179

- Figura 18.** Edad media de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides al diagnóstico en cada quinquenio representada como media y error estándar de la media (1991-2015)..... 180
- Figura 19.** Índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los diferentes quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015). Los resultados se muestran como media y error estándar de la media..... 182
- Figura 20.** Presencia de anticuerpos antiperoxidasa (TPO) en los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015) 184
- Figura 21.** Número de intervenciones por los diferentes equipos quirúrgicos según quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015). UCE, Unidad de Cirugía Endocrina; CGD, Cirugía General y Digestiva; ORL, otorrinolaringología..... 191
- Figura 22.** Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT)..... 195
- Figura 23.** Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante le periodo de estudio (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT)..... 195
- Figura 24.** Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante le periodo de estudio representado como proporción (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas,

	células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT).	196
Figura 25.	Evolución de la multicentricidad (multifocalidad) del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015)	198
Figura 26.	Evolución de la multicentricidad (multifocalidad) del carcinoma papilar de tiroides (CPT) a lo largo de los quinquenios expresada en porcentaje (1991-2015)	199
Figura 27.	Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico (1991-2015)	200
Figura 28.	Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico representada como porcentaje (1991-2015)	201
Figura 29.	Evolución del tamaño medio del carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015), representado como media y error estándar de la media	202
Figura 30.	Distribución de la afectación ganglionar regional (categoría N) según la AJCC (8ª edición) en los pacientes con carcinoma papilar incluidos en estudio (1991-2015)	204
Figura 31.	Presencia de metástasis ganglionares cervicales en pacientes con carcinoma papilar (proporción) a lo largo de los quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015).....	204
Figura 32.	Distribución de los casos según la presencia de metástasis a distancia (categoría M) en los pacientes con carcinoma papilar (1991-2015).....	206
Figura 33.	Presencia de metástasis a distancia (proporción) en pacientes con carcinoma papilar a lo largo de los quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015).....	206

Figura 34.	Distribución según estadificación (8ª edición de la AJCC) en el momento del diagnóstico de los pacientes con carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015).....	208
Figura 35.	Evolución temporal por quinquenios del estadio tumoral (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides incluidos en nuestra serie (1991-2015).....	209
Figura 36.	Evolución temporal por quinquenios del estadio tumoral (proporción) (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar incluidos en nuestra serie (1991-2015).....	210
Figura 37.	Distribución (porcentaje) de los casos de carcinoma papilar de la serie (1991-2015) según la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015).....	211
Figura 38.	Evolución por quinquenios del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015) de los carcinomas papilares de nuestra serie (1991-2015).....	212
Figura 39.	Evolución por quinquenios de los porcentajes de riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015) del carcinoma papilar en nuestra serie (1991-2015).....	212
Figura 40.	Datos de la estratificación dinámica del riesgo al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma papilar de nuestra serie (1991-2015).....	213
Figura 41.	Supervivencia causa-específica global del carcinoma papilar en nuestra serie (1991-2015).....	215
Figura 42.	Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el sexo (1991-2015).....	216
Figura 43.	Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el subtipo (variante): variantes agresivas <i>versus</i> no agresivas (excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides) (1991-2015).....	217
Figura 44.	Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie: microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT) <i>versus</i> carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015).....	218
Figura 45.	Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie según el periodo de estudio (1991-2015).....	219

Figura 46. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie según la edad al diagnóstico (1991-2015) 1, ≤ 44 años; 2, 45-54 años; 3, 55-64 años; 4, 65-74 años; 5 ≥ 75 años.220

Figura 47. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el tamaño tumoral (1991-2015). 1, menor o igual a 10 mm; 2, 11-20 mm; 3, 21-40 mm; 4, mayor de 40 mm222

Figura 48. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el número de focos tumorales (1991-2015)223

Figura 49. Evolución de la tasa de incidencia cruda del carcinoma folicular por quinquenios de nuestra serie (1991-2015).....225

Figura 50. Distribución (porcentaje) de los tipos (variantes) de carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015)232

Figura 51. Distribución de la categoría N (pN, ganglios linfáticos regionales) de acuerdo con la AJJC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)234

Figura 52. Distribución de la categoría M (metástasis a distancia) de acuerdo con la AJJC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)235

Figura 53. Distribución de la estadificación tumoral según el TNM de acuerdo con la AJJC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)236

Figura 54. Distribución de los casos de carcinoma folicular de la serie (1991- 2015) según la estadificación riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015).....237

Figura 55. Distribución de la estratificación dinámica del riesgo (ATA-2015) al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma folicular de la serie (1991-2015).....238

Figura 56. Supervivencia causa-específica global de los casos de carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)240

Figura 57. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma folicular (CFT) de nuestra serie según el subtipo (variante) tumoral (1991-2015).....241

Figura 58	Causa de fallecimiento de los pacientes con diagnóstico de carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015)	242
Figura 59.	Evolución de la tasa de incidencia cruda del carcinoma de células de Hürthle (CCH) por quinquenios de nuestra serie (1991-2015)	244
Figura 60.	Distribución de la estadificación tumoral según el TNM de acuerdo con la AJCC (8ª edición) en pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015).....	251
Figura 61.	Distribución de los casos de carcinoma de células de Hürthle en nuestra serie de (1991-2015) según la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015).....	252
Figura 62.	Distribución de la estratificación dinámica del riesgo (ATA-2015) al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015).....	253
Figura 63.	Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma de células Hürthle de nuestra serie (1991-2015)	254
Figura 64.	Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides por quinquenios en nuestra serie (1991-2015).....	256
Figura 65.	Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie (1991-2015)	262
Figura 66.	Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma Anaplásico (CAT) de tiroides por quinquenios en nuestra serie (1991-2015).....	264
Figura 67.	Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma anaplásico de tiroides de nuestra serie (1991-2015).....	266
Figura 68.	Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma medular de tiroides. Por quinquenios en nuestra serie (1991-2015)	268
Figura 69.	Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma medular de tiroides de nuestra serie (1991-2015).....	270

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La patología tiroidea es conocida desde la antigüedad, con descripciones antes de Cristo de lo que conocemos hoy como bocio (Giddings AE. 1998). La primera descripción de la glándula tiroidea la realizó Vesalio en 1543, sin embargo, el primero en usar el término “glándula tiroides” fue Thomas Wharton, en 1656 (Wharton T. 1996). Las primeras operaciones específicas de tiroides se desarrollaron en Salerno en los siglos XII y XIII y fueron referidas por Roger Frugardi en 1170, a menudo con resultados fatales (Giddings AE. 1998). No fue hasta mediados del siglo XIX cuando los avances de la anestesia y de la asepsia permitieron mejorar esta técnica. En concreto, fueron los cirujanos Emil Theodor Kocher (1841-1917) y Theodor Billroth (1829-1894) los que gracias a sus técnicas quirúrgicas arrojaron luz sobre la función de la glándula tiroidea. De hecho, Kocher recibió en 1909 el premio Nobel de Medicina por “su trabajo en la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroides” (Giddings AE. 1998). La citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) fue descrita por Soderstrom en 1952 (Soderstrom M. 1952). Desde el siglo pasado la detección de la patología tiroidea y el diagnóstico del cáncer de tiroides (CT) ha experimentado un crecimiento exponencial convirtiéndose en la actualidad en la neoplasia endocrina más frecuente y representando el 3% de todos los tumores en el año 2020 (Sung H et al. 2020).

2. FACTORES ETIOLÓGICOS

En los últimos años se han analizado múltiples factores con el objeto de explicar la causa del aumento de la incidencia del CT a nivel mundial. En países de la Unión Europea, Estados Unidos (EE. UU) y Corea del Sur se ha propuesto que la principal causa del aumento de la incidencia sería el sobrediagnóstico (Vaccarella S et al. 2015; Vaccarella S et al. 2016). Sin embargo, diferentes autores han criticado esta aproximación por simplificar de un modo radical el problema del aumento del CT (Sanabria A et al. 2018, Seib CD. and Sosa JA. 2018, Xu S et al. 2021). De hecho, diferentes estudios realizados en diversas regiones han mostrado que no sólo aumentan los tumores de pequeño tamaño y bajo riesgo, sino que también hay un aumento de tumores mayores y en estadios avanzados (Enewold L et al. 2009; Li M et al. 2013; Yan KL et al. 2020). Este dramático aumento en la incidencia del CT se ha detectado tanto en regiones con niveles económicos elevados como bajos (Bray F et al. 2020). Por tanto, parece que existen diferentes factores ambientales que pueden estar influyendo en esta tendencia; de hecho, se puede clasificar a los factores etiológicos del CT en dos grandes grupos: 1) factores endógenos y 2) factores exógenos.

2.1. FACTORES ENDÓGENOS

Los antecedentes familiares de CT o de enfermedad tiroidea benigna se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de CT (D'Avanzo B et al. 1995; Nose V. 2011; Balasubramaniam S et al. 2012; Xu L et al. 2012). Así, un estudio realizado en 288 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) indicó que tener un familiar de primer grado con CT se asociaba a un riesgo cuatro veces mayor (Odds ratio (OR): 4,1 Intervalo de confianza (IC) 95% 1,7-9,9) de padecer CDT. Los cánceres tiroideos de tipo familiar (hereditario) se dividen en función de la estirpe del tumor: a) los que derivan de las células C que corresponde al carcinoma medular de tiroides (CMT) (Thomas CM et al. 2019; Oczko-Wojciechowska M et al. 2020), y b) los que derivan de las células foliculares (CDT), también referido como cáncer tiroideo familiar no medular (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021).

2.1.1. Carcinoma medular de tiroides familiar

Aproximadamente el 25% del total de los CMT son hereditarios (Thomas CM et al. 2019; Oczko-Wojciechowska M et al. 2020). La herencia es autosómica dominante, debido a mutaciones en el protooncogen RET (Azar FK, Lee SL and Rosen JE. 2015). La mayoría de estos tumores se encuentran asociados a un síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) 2A y 2B. El CMT familiar no asociado al síndrome MEN es menos frecuente. El diagnóstico genético permite la realización de una tiroidectomía profiláctica aumentando las tasas de curación (Kouvaraki MA et al. 2005, Thomas CM et al. 2019).

2.1.2. Carcinoma tiroideo familiar no medular

Se refiere al CT de origen familiar que deriva de las células foliculares. En algunas series han llegado a representar hasta el 3-10% del total de CT y su herencia es generalmente autosómica dominante (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021). Pueden formar parte de síndromes familiares de cáncer (síndrome tumor hamartoma PTEN [síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba], síndrome de Carney, síndrome de Werner y Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) o presentarse en familias en las que el cáncer predominante es tiroideo de células foliculares el denominado “cáncer tiroideo familiar no medular no sindrómico” (Peiling Yang S. and Ngeow J. 2016; Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021). Algunos estudios han sugerido que el CT familiar no medular se asocia a tumores más agresivos pero los datos no son concluyentes (El Lakis M. et al. 2019; Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021).

2.2. FACTORES EXÓGENOS

2.2.1. Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes son el factor externo mejor conocido que aumenta el riesgo de CT. Las células tiroideas son altamente susceptibles al efecto carcinogénico de la radiación sobre todo en la infancia y la adolescencia (Refetoff S et al. 1975). Los eventos históricos que han cursado con una elevada exposición a la radiación han permitido confirmar la relación entre el CT y la radiación ionizante. Desastres como el Hiroshima y Nagasaki o Chernóbil, mostraron un aumento de incidencia de CT en la población, especialmente en aquellos expuestos durante la adolescencia y la juventud.

El caso más conocido es el de Chernóbil ocurrido en Ucrania en 1986, donde la explosión de un reactor nuclear llevó a la liberación de material radioactivo a la atmósfera afectando a Bielorrusia, Ucrania y la zona oeste de Rusia y Polonia (Drozdovitch V. 2021). En los años sucesivos (1990-1993) se detectó un aumento de la incidencia de CT pediátrico en las zonas afectadas por la radiación. De hecho, en 1990 la incidencia de CT aumentó hasta cifras de 3-100 casos por millón cuando la incidencia habitual era inferior a 0,5 casos por millón por 5 años (Stsjazhko VA et al. 1995). Un estudio realizado en Bielorrusia que analizó datos de CT desde 1970 a 2001 objetivó también un aumento en la incidencia de CT, sobre todo entre aquellos individuos que en el momento del desastre de Chernóbil tenían entre 0 y 14 años edad y vivían en zonas de alta exposición a la radiación (Mahoney MC et al. 2004; Drozd V et al. 2021).

El aumento de riesgo del CT se ha relacionado también con la exposición a la radiación proveniente de diferentes pruebas de imagen. Desde la introducción en 1970 de la Tomografía Computarizada (TC) ha habido cierta preocupación por el riesgo de cáncer asociado a la radiación de esta prueba diagnóstica. Un estudio realizado en Australia que incluyó el análisis retrospectivo de las historias clínicas de 10,9 millones de niños y adolescentes encontró una relación entre

la incidencia de cáncer y la exposición previa a pruebas de imagen tipo TC (Mathews JD et al. 2013). Algunos estudios han analizado cambios moleculares en el CPT de pacientes que durante la infancia recibieron radiación externa, encontraron reordenamientos de tipo *RET/PTC* en el 85% de los casos de carcinoma papilar de tiroides (CPT) asociado a radiación, mientras que este tipo de reordenamientos fue detectado tan solo en el 15% de los casos no asociados a irradiación previa (Su X et al. 2016). Resultados semejantes se encontraron en un estudio realizado en Chicago en el cual los reordenamientos *RET/PTC* se detectaron en el 86,7% de los pacientes expuestos a radiación (Mathur A et al. 2011; Romei C et al. 2012; Jung CJ et al. 2014).

En relación con las radiaciones terapéuticas, la asociación con el CT se describió por primera vez en los años 50, en niños que habían sido sometidos a radioterapia para el tratamiento de procesos benignos. El seguimiento a largo del tiempo demostró que el CT comienza a manifestarse a los 5-10 años después de la exposición, alcanza un pico máximo a los 25-30 años y la incidencia sigue siendo alta a los 40-50 años de la exposición (Schonfeld SJ et al. 2011). Es conocido, que existe una relación lineal dosis-respuesta en menores de 15 años, y cuanto más joven es el niño en el momento de la exposición a la radiación ionizante más elevado es el riesgo de desarrollar CT. Por el contrario, este riesgo disminuye al aumentar la edad de exposición (Ron E. 2003). Más recientemente, en una serie de casos de pacientes sometidos a radiación local por tinea capitis, las neoplasias de tiroides mostraron una mayor prevalencia de mutaciones en la región promotora del gen *TERT* (Boaventura P et al. 2017; Antunes L et al. 2020).

2.2.2. Obesidad

La obesidad es una epidemia que afecta a gran parte de la población mundial y múltiples estudios han asociado la obesidad con el aumento de riesgo de desarrollar CT (Kitahara CM et al. 2016; Kitahara CM and Sosa JA. 2016). Un meta-análisis publicado en 2015 mostró que había una relación entre la obesidad y el CDT, con un incremento en la incidencia del 55% en la población con obesidad

(Schmid D et al. 2015). De hecho, el aumento de la incidencia del CT coincide con el aumento de la incidencia de la obesidad. En las últimas décadas se ha descrito un aumento del número de adultos con obesidad que es paralelo al aumento de la incidencia del CT. En EE. UU. el mayor aumento en la incidencia del CT (1980-2010) coincide con el aumento de hasta tres veces más de la prevalencia de la obesidad entre 1960-2012 (Centers for Disease Control 2017).

Un estudio realizado en Corea del Sur (Han JM et al. 2013), donde existe un cribado nacional para el cáncer de cabeza y cuello, evidenció que aquellas mujeres diagnosticadas de CT presentaban mayores tasas de obesidad, mayor perímetro de cintura y mayor porcentaje de grasa corporal. Tras ajustar por edad, hábito tabáquico y niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH), el índice de masa corporal (IMC) se asociaba a mayor prevalencia de CT en las mujeres (OR 1,63 por cada 5 kg/m² de incremento de IMC IC 95% 1,24-2,1, p < 0,01). No obstante, en el caso de los hombres no se encontró esta asociación (Han JM et al. 2013).

En la Unión Europea tenemos datos de la relación entre el cáncer y la obesidad gracias al estudio EPIC (Prospective Investigation in Cancer and Nutrition), cuyo objetivo era buscar la relación entre las variables antropométricas y el cáncer. Este estudio incluyó una cohorte de 370.000 mujeres y 150.000 hombres con edades comprendidas entre 35 y 69 años reclutados entre 1992-1998 a partir de diez países de la Unión Europea entre los que se encontraba España. En la cohorte se identificaron 566 CT y ser mujer, tener un IMC elevado, el peso y un aumento del perímetro de la cintura, se asociaron significativamente con mayor riesgo de tener CDT. Sin embargo, al igual que en el estudio coreano, esta asociación no se encontró en el sexo masculino (Rinaldi S et al. 2012).

El estudio epidemiológico publicado por Kitahara CM et al. en 2016 mostró una asociación consistente entre el exceso de tejido adiposo durante la juventud y la vida adulta y el desarrollo posterior de CT. Este trabajo implicó el análisis de 22 estudios de diferentes países de América, Europa y Asia que incluyó 1.260.871 mujeres y 833.176 hombres, cuyo objetivo era buscar la relación entre la

incidencia del CT y el IMC inicial, el IMC elevado en la juventud y la ganancia ponderal en la etapa adulta. Este estudio encontró una asociación entre el CPT y el IMC elevado en la juventud. Mientras que el carcinoma folicular de tiroides (CFT) se asoció más fuertemente al IMC en el momento basal, el carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) se asoció sobre todo a la ganancia de peso durante la etapa adulta (Kitahara CM et al. 2016).

La obesidad no sólo se ha relacionado con el aumento de incidencia del CT, sino que también se ha postulado que afecta negativamente al pronóstico del tumor. Un estudio retrospectivo en Francia que incluyó 6684 pacientes mostró que los pacientes con CPT y obesidad tenían mayores tasas de recurrencia o de enfermedad residual locorregional que los pacientes delgados (Trésallet C et al. 2012). Así, el 18,7% de los pacientes obesos tenían recurrencia o enfermedad residual en comparación con el 8,5% de los pacientes con normopeso (Trésallet C et al. 2012). La obesidad también se asoció con tumores de mayor tamaño y con la extensión extratiroidea del tumor (Han JM et al. 2013).

El mecanismo por el cual la obesidad puede incrementar el CT es desconocido. Algunas hipótesis apuntan al efecto de la resistencia a la insulina, la inflamación, cambios en las hormonas tiroideas y/o alteraciones en vías metabólicas relacionadas con los de estrógenos (Almquist M et al. 2011; Marcello MA 2014).

2.2.3. Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos son productos químicos (pesticidas, bifenol A, etc.) que se han señalado como factores contribuyentes al aumento de la incidencia del CT por sus efectos en el metabolismo de las hormonas tiroideas (Pellegriti G et al. 2013). Los retardantes de llama bromados (BFR) son unos productos químicos altamente empleados en la vida cotidiana que se añaden a una amplia variedad de productos para que sean menos inflamables y que se han relacionado con el aumento del riesgo de desarrollar CT (Mughal BB and Demeneix BA. 2017; Hoffman K, Sosa JA and Stapleton HM.

2017). Según su utilización se describen principalmente los siguientes tipos de BFR:

- Éteres difenólicos polibromados (PBDE): utilizados en plásticos, textiles y circuitos electrónicos.
- Hexabromociclododecanos (HBCDD): utilizados como aislamiento térmico en la industria de la construcción.
- Tetrabromobisfenol A (TBBPA) y otros fenoles: utilizados en tarjetas de circuitos impresos y termoplásticos (principalmente en televisores).
- Bifeniles polibromados (PBB): utilizados en aparatos de consumo, textiles y espumas plásticas.

Uno de los más empleados son los PBDE, cuya exposición ocurre principalmente a través del polvo en el interior de las casas (Betts KS. 2008; Slagle M. 2017). Los PBDE comparten una estructura similar a las hormonas tiroideas y se ha estudiado su efecto sobre la función y la enfermedad tiroidea. En humanos, se ha demostrado que los PBDE causan desregulación de la hormona tiroidea (Johnson PI et al. 2013). Sin embargo, el efecto de estos productos sobre el riesgo de CT no está claro, con estudios limitados y conflictivos (Aschebrook-Kilfoy B et al. 2015; Hoffman K et al. 2017). En 2017 se realizó en EE. UU. un estudio de casos y controles para dilucidar la relación entre los reactantes de llama y el CT. Se reclutaron pacientes con CPT y como controles a individuos sanos y se recogieron diferentes variables, incluyendo muestras de polvo doméstico y de suero para evaluar los niveles de BDE-209 and tris(2-chloroethyl). El estudio mostró niveles más elevados de BDE-209 y tris(2-chloroethyl) en el suero y en el polvo doméstico de los pacientes con CPT en comparación con los controles sanos (Hoffman K et al. 2017). Sin embargo, la relación entre los disruptores endocrinos y el CT está todavía en debate, son necesarios estudios de más cohortes para arrojar luz sobre esta asociación. Aunque en la Unión Europea el uso de determinados BFR está prohibido o restringido, debido a su persistencia en el medio ambiente, todavía hay cierta preocupación por los riesgos para la salud pública.

2.2.4. Ingesta de yodo

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de la hormona tiroidea. La fuente de aporte de este elemento en el ser humano son los alimentos. La distribución del aporte de yodo a lo largo de la geografía mundial es muy variable de tal forma que la deficiencia de yodo se encuentra en zonas muy concretas de la geografía (Andersson M, de Benoist B and Rogers L. 2010; Biban BG and Lichiardopoul C. 2017).

Dado que el yodo es un nutriente esencial para la glándula tiroidea, su deficiencia ha dado lugar a enfermedades como el cretinismo o el bocio endémico; además tanto la deficiencia como la suplementación de yodo han hecho que la incidencia de los diferentes tipos de CT haya cambiado a lo largo del mundo (Burgess JR et al. 2000; Woodruff SL et al. 2010). Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la deficiencia leve de yodo puede contribuir a la incidencia excepcionalmente alta de CT en algunas áreas de China (Zhang YL et al. 2019; Fan L et al. 2021).

La disminución del aporte de yodo a la glándula tiroidea no sólo ocurre en lugares con deficiencia de yodo, sino que sus niveles también se pueden ver afectados por sustancias que limitan su absorción en la glándula tiroidea. Estas sustancias, conocidas como bociógenos, actúan como inhibidores de absorción del yodo. Dentro de los bociógenos se encuentran sustancias como los isotiocinatos y los tiocinatos que están presentes en vegetales crucíferos como el repollo, berza, grelos, nabos, brécol, lombarda, coliflor, y coles de Bruselas (Dal Masso L et al. 2009). Los alimentos que contienen glucósidos cianogénicos (mandioca, maíz, boniatos, mijo) también se consideran sustancias bociógenas (Boyages S et al. 1997). Es necesario tener precaución con el consumo de algas pardas (kelps), ya que incluso pequeñas cantidades pueden tener acciones antitiroideas, siendo en muchas ocasiones el etiquetado del producto insuficiente (Smyth PPA. 2021).

En la actualidad, en las áreas donde existe déficit de yodo la prevalencia de bocio multinodular (BMN) es mayor que en las áreas con suficiente aporte (Laurberg P et al. 2006). Además, los niveles de yodación influyen en la distribución del tipo histopatológico de CT (Ceresini G. 2012). Así, en un estudio de casos y controles que

incluyó a 500 controles comunitarios que se habían sometido a un chequeo médico y 446 casos de CPT (209 CPT y 237 microcarcinomas papilares (mCPT), la ingesta excesiva de yodo, medida mediante la concentración de yodo en orina ajustada a la creatinina y los niveles altos de T4 libre, parece tener un efecto sinérgico sobre el CPT y los mCPT. Por otra parte, el CFT y el CAT son más frecuentes en las zonas deficitarias de yodo, mientras que la instauración de campañas de yodación llevan a un incremento del CPT con disminución del CFT (Kalk WJ, Sitas F and Patterson AC. 1997; Woodruff SL et al. 2010).

Estudios de cohortes con un seguimiento medio de entre 14 y 65 años muestran que tras la suplementación con yodo en países como Austria, Noruega, Dinamarca y Colombia aumentó la incidencia de CT (Wiltshire JJ et al. 2016). Por el contrario, otros estudios en Australia y Alemania mostraron que la deficiencia de yodo se asociaba con un mayor riesgo de CT en general (Wiltshire JJ et al. 2016). Hay que tener en cuenta que la ingesta de yodo a nivel de la población es difícil de medir ya que la mayor parte de esta ingesta es nutricional. En consecuencia, los estudios a gran escala que abordan específicamente este tema incluyen datos que tienen una calidad limitada.

Probablemente la información más relevante sobre la relación entre los tipos de CT y la suplementación con yodo la aporten los datos provenientes de los países en vías de desarrollo donde en la actualidad muchas de sus poblaciones viven en áreas deficientes en yodo y tienen una elevada prevalencia de bocio endémico (Regional Committee for Africa. 2008). Algunas poblaciones africanas donde existe un gran déficit de yodo han visto una mayor incidencia de CFT en comparación con los países de altos ingresos con una adecuada reposición de yodo (Ukekwe FI, Olusina BD and Okeres PCN. 2017). Un estudio que analizó la diferencia entre centros de atención terciaria en Nigeria y los EE. UU, mostró que el 30,3% de 322 pacientes africanos sometidos a tiroidectomía tenían CFT, mientras que sólo el 7,6% de los pacientes estadounidenses sometidos al mismo procedimiento tenían CFT (Woodruff SL et al. 2010). Datos de Nigeria también mostraron que tras la campaña de yodación iniciada en 1993 la prevalencia del CFT en Nigeria disminuyó desde la década

de 1980 hasta 1990–2004, con aumentos concomitantes en CPT. En Sudáfrica se analizaron las diferencias entre la población rural y la urbana mostrando una mayor prevalencia CFT en la zona rural. Los autores propusieron que estas diferencias histológicas entre las zonas urbanas y rurales podrían atribuirse a la grave deficiencia de yodo en las zonas rurales (Kalk WJ, Sitas F and Patterson AC.1997).

2.2.5. Ceniza volcánica

La posible asociación entre el CT y la ceniza volcánica se propuso por primera vez en 1981, para explicar la mayor incidencia de CT en Hawái e Islandia, pues ambas áreas son conocidas por su actividad volcánica. Además, también se ha informado una alta incidencia de CT en otras áreas volcánicas como Vanuatu, Polinesia Francesa y Sicilia (Kung TM, Ng WL and Gibson JB. 1981; Paksoy N, Montaville B and McCarthy SW. 1989; Truong T et al. 2007). En Sicilia, donde se encuentra el Monte Etna en la provincia de Catania, las tasas de incidencia de CT entre 2002 y 2004 fueron de 6,4 por 100.000 hombres y 31,7 por 100.000 mujeres, significativamente más altas en comparación con las áreas no volcánicas (3 por 100.000 hombres y 14,1 por 100.000 mujeres) (Pellegriti G et al. 2009). Aunque el mecanismo para la mayor incidencia no se ha dilucidado todavía, se ha sugerido una posible relación entre el CT y las concentraciones más altas de varios químicos provenientes de la ceniza volcánica en el agua potable (Malandrino P et al. 2013).

2.2.6. Factores reproductivos

Las mujeres tienen una mayor incidencia de CT que los hombres; pero esta mayor incidencia del CT no ocurre igual en todos los tipos de CT ni en todos los rangos de edad (Lloyd et al. 2017). El CPT y el CFT tiene una tasa de incidencia mucho mayor en las mujeres que en los hombres (Lloyd RV et al. 2017). Sin embargo, los tumores más agresivos como el CAT o el carcinoma pobremente diferenciado (CPD) tienen tasas de incidencia similares en ambos sexos (Chen GG. 2008; Lloyd RV et al. 2017). En cuanto a la edad, en las mujeres la tasa de incidencia aumenta bruscamente al comienzo de los años reproductivos y alcanza su punto máximo entre 40 y 49 años; época

que corresponde a la edad en que la mayoría de las mujeres se acercan a la menopausia. La incidencia máxima entre los hombres es de 60 a 69 años y la tasa de incidencia se iguala entre mujeres y hombres a los 85 años (Negri E et al. 1999; Kilfoy BA et al. 2009).

Como un posible factor contribuyente para una mayor incidencia de CPT en la mujer se han señalado los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual y el embarazo. Así, algunos estudios han mostrado una asociación entre CPT y factores reproductivos como la edad de la menarquia y la menopausia, el número de embarazos, la menopausia artificial, el aborto espontáneo y el número de abortos (Mack WJ et al. 1999; Sakoda LC and Horn-Ross PL. 2002; Truong T et al. 2005; Brindel P et al. 2007; Cordina-Duverger E et al. 2017). Datos de un estudio de cohortes prospectivo en California sugirieron que los factores asociados con el retraso del desarrollo puberal y los efectos transitorios del embarazo pueden influir en el riesgo de CT (Horn-Ross PL et al. 2011).

Recientemente se ha publicado un meta-análisis que proporciona información sobre la asociación entre los factores reproductivos y el riesgo de CT. Incluyó estudios de casos y controles (10 estudios) y de cohortes (9 estudios) publicados entre 1996 y 2017, observando un riesgo significativamente mayor de CT en mujeres con edad avanzada en la menarquia, una mayor paridad, aborto y menopausia artificial; también se observó un efecto protector sobre el uso prolongado de anticonceptivos orales (Mannathazhathu AS et al. 2019).

La causa por la que estos cambios hormonales en la mujer aumentan el riesgo de CT parece recaer en la relación entre los estrógenos y la TSH. Muchos estudios han observado la relación entre las hormonas sexuales femeninas, especialmente los estrógenos y el CT. Se ha demostrado que los estrógenos afectan a la proliferación de las células tumorales (Chen GG. 2008; Zane M et al. 2014). La secreción de TSH aumenta durante la pubertad, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales, por lo que estos niveles elevados de TSH pueden promover el crecimiento de la glándula tiroidea (Tahboub R and Arafah BM. 2009). Por lo tanto, la TSH y los estrógenos pueden

desempeñar un papel crítico en el desarrollo del CT (Tahboub R and Arafah BM. 2009; Zane M et al. 2014).

2.2.7. Autoinmunidad tiroidea

En los últimos años se ha postulado que la presencia de la autoinmunidad tiroidea es un factor de riesgo para el desarrollo de CT, en concreto para el CPT (Boi F et al. 2005; Ferrari SM et al. 2019). Esta hipótesis se planteó al observar un paralelismo entre el aumento de la incidencia del CPT y el aumento de la tiroiditis autoinmune, esto ha llevado a que múltiples autores estudiaran la posible relación de la tiroiditis autoinmune y el CPT (Chen YK et al. 2013; Liu Y et al. 2017).

En un estudio de 2.466 pacientes sometidos a tiroidectomía por enfermedad tiroidea benigna, la prevalencia del mCPT fue del 16,3%, significativamente mayor en pacientes con hallazgos histológicos de tiroiditis autoinmune, que en aquellos sin ella (Slijepcevic N et al. 2015). Similares resultados se encontraron en un estudio retrospectivo de casos y controles donde aquellos pacientes que tenían un mCPT presentaban una tasa de anticuerpos anti-tiroperoxidasa positivos (Ac-antiTPO) o anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac-antiTg) más elevada (8,4% y 23,4% respectivamente), en comparación con el 12,7%, y el 12% en los controles ($p < 0,01$, para ambas comparaciones). Los pacientes con positividad para cualquiera de los anticuerpos tenían el doble de riesgo de tener un mCPT, especialmente en aquellos de 18 a 30 años (Liu Y et al. 2017).

Otro estudio que incluyó 13.738 pacientes (9.824 no tratados y 3.914 en tratamiento con levotiroxina) encontró que la frecuencia de CPT fue significativamente más elevada en los nódulos asociados a tiroiditis autoinmune que en el BMN (Fiore E et al. 2011; Veit F et al. 2017). Sin embargo, también se han informado resultados discordantes, mostrando que la prevalencia de la tiroiditis autoinmune no aumentó en pacientes con CPT (Selek A et al. 2017).

El aumento de la prevalencia de CPT entre los pacientes con tiroiditis autoinmune también tiene un impacto clínico importante, ya que aproximadamente el 10-30% de estos pacientes se ven afectados por formas más agresivas (Antonelli A et al. 2008; Antonelli A. et al

2011). Otro estudio mostró una mayor prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, pero una menor prevalencia de metástasis a distancia, en pacientes con CPT con Ac-antiTg positivos frente aquellos de Ac-antiTg negativos (Shen CT et al. 2017; Nagayama Y. 2018). Por otra parte, otro estudio reciente sobre una cohorte de 9.210 pacientes con CPT mostró que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto coexistente tenían características menos agresivas al momento de la presentación y mejor evolución curso del CPT que los pacientes sin tiroiditis de Hashimoto, indicando que la tiroiditis autoinmune tiene un papel protector asociada al CT (Xu S et al. 2021).

Pero no sólo la tiroiditis autoinmune se ha identificado como un factor de riesgo para el CT, sino que los niveles elevados de TSH también tienen un importante papel (McLeod DS et al. 2012; Boi F. et al. 2013). El hipotiroidismo es la presentación clínica más frecuente de la tiroiditis autoinmune, y se sabe que las células tiroideas continúan creciendo bajo estimulación de la TSH. De esta manera, la autoinmunidad tiroidea podría promover directamente el crecimiento tumoral, o hacerlo mediante el aumento de los niveles de TSH como resultado de un fallo tiroideo autoinmune inicial (Boi F et al. 2017). Se conoce que el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo se incrementa en los pacientes con concentraciones elevadas de TSH y además estos presentan estadios más avanzados al diagnóstico. Los niveles de TSH se han correlacionado con el tamaño de los mCPT (Mao A et al. 2021). 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 (Haymart MR et al. 2008; Fiore E et al. 2009).

2.2.8. Sobrediagnóstico

El concepto de sobrediagnóstico describe la situación donde una persona asintomática es diagnosticada de un problema y que este diagnóstico no se traduce en un beneficio neto para dicha persona. (Sanabria A et al. 2018). La mejora en la sensibilidad de las técnicas de diagnóstico puede dar lugar al descubrimiento de pequeños cánceres que podrían no ser agresivos, incluso si se dejan sin tratar, una situación peculiar referida con el acrónimo de VOMIT (Victims

of Modern Imaging Technologies) (Hayward R. 2003). En el CT se considera sobrediagnóstico la detección de tumores que, si no se tratan, es poco probable que progresen a síntomas o a la muerte (Lin JS et al.2017). Para que ocurra el sobrediagnóstico es necesario que existan cánceres ocultos pero que son detectables por diferentes vías (pruebas de imagen y/o cirugías que llevan al estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica) y al mismo tiempo que haya acciones que lleven a su detección (Welch HG and Black WC. 2010). Es conocido que existen casos de CT que por alguna razón no progresan, es decir, no se convierten en tumores clínicos (Pacini F et al. 2010). Los estudios de autopsia han revelado que hasta el 30% de la población puede albergar, sin saberlo, un tumor tiroideo (Sobrinho-Simões MA, Sambade MC and Gonçalves V. 1979; Furuya-Kanamori L et al. 2016) y varios factores favorecen su mayor detección (Davies L et al. 2015). Un ejemplo de la existencia de casos de mCPT que pueden permanecer estables (57%) o incluso disminuir de tamaño (17%) con el tiempo, es el estudio de vigilancia activa de Miyauchi A et al. en 2019.

En las últimas décadas el amplio uso de herramientas diagnósticas como la ecografía, la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET) ha hecho que muchos autores consideren que el aumento del CT se debe a una mejora en las pruebas diagnósticas (Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014; Vaccarella S et al. 2016; Xu S and Han Y. 2021). Se conoce que una de cada seis pruebas de TC/Resonancia Magnética Nuclear (RNM) muestran nódulos tiroideos incidentales, de los cuales la mayoría son de pequeño tamaño (Youser DM et al. 1997; Yoon DY et al. 2008). Los defensores de esta hipótesis manifiestan que el aumento de CT se debe sobre todo a tumores pequeños cuya relevancia clínica es mínima (Vaccarella S et al. 2015). De hecho, diversos autores atribuyen el incremento en la incidencia del CT al sobrediagnóstico del mCPT (Xu S and Han Y. 2021). Los factores que se han asociado a este sobrediagnóstico son: aumento de la realización de pruebas de imagen, aumento del número de cirugías tiroideas y la mejoría del análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

La prevalencia de tumores tiroideos en necropsias es muy variable dependiendo de los países, en EE. UU. se describe una prevalencia del

0,01% mientras que en Finlandia del 35,6% (Sobrinho-Simões MA, Sambade MC and Gonçalves A. 1979; Furuya-Kanamori L et al. 2016). La gran variación entre las ratios descritas probablemente se debe a las diferencias en la minuciosidad del procesamiento del tejido y a la edad de los pacientes incluidos. Tal como mostró Takano T. (2017) basándose en las bases de datos de autopsias de la Sociedad Japonesa de Patología, la prevalencia de CT en las necropsias varía ligeramente en función de la edad, pues se observa un fuerte aumento desde los 15 hasta 34 años, pero posteriormente la prevalencia se mantiene constante.

El aumento de la cirugía tiroidea se ha postulado como una causa de este sobrediagnóstico, en algunas series la prevalencia de casos incidentales ha llegado hasta casi el 100%, mientras que en otras no alcanza ni el 5% (Yamashita H et al. 1999; Lim DJ et al. 2007). De hecho, dentro de el mismo centro las tasas de casos incidentales han variado a lo largo del tiempo, bien por cambios en los criterios quirúrgicos o bien por las diferencias en el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Esto ha originado que en una misma institución se reporten tasas del 10,5% de casos incidentales en un periodo y del 55,4% en el siguiente periodo de tiempo (Pelizzo MR et al. 1990; Pelizzo MR et al. 2007).

Quizás, uno de los mejores argumentos a favor de que el CT aumenta por el sobrediagnóstico es el caso de Corea del Sur, donde en 1999 se estableció un programa de cribado de cáncer (mama, cervical, colon, gástrico y hepático) a nivel nacional que, aunque no incluía el CT dentro de su programa, se ofrecía de forma gratuita la realización de una ecografía cervical. De este modo, la incidencia de CT comenzó a aumentar un 24% anual, comparado con un aumento del total de cánceres de un 3% anual (Shin HR et al. 2005). En la actualidad, el CT es el cáncer más prevalente en este país (Jung KW et al. 2015). A pesar de este aumento del CT la mortalidad se mantiene estable, lo que hace que muchos apoyen que este aumento de diagnóstico se realiza a expensas de tumores tiroideos sin relevancia clínica lo que apoyaría la hipótesis del sobrediagnóstico (Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014).

El comité francés para el CT también ha atribuido el incremento de la incidencia del CT al sobrediagnóstico derivado del aumento de la realización de pruebas ecográficas y de biopsias mediante PAAF. La incidencia en Francia aumentó de 1998 a 2011 un 8,1% en mujeres y un 6,2% en hombres, sobre todo debido del CPT. En concreto, el registro de Marne Ardennes mostró un cambio en los estadios tumorales con un aumento de proporción de los mCPT que pasó de representar el 18,4% de los tumores en 1983-1987 a ser el 43,1% en 1998-2001. Por tanto, los autores de estos estudios apoyan la teoría del sobrediagnóstico afirmando que aumenta el diagnóstico de tumores subclínicos (Leenhardt L et al. 2004 (a); Leenhardt L et al. 2004 (b)). Dado el excelente curso clínico de los mCPT incidentales, algunos investigadores se oponen a la realización de campañas de *screening* rutinario del CT en población sana, han enfatizado la necesidad de ser estrictos en las indicaciones para llevar a cabo las biopsias de los nódulos tiroideos, y recomiendan seguir estrictamente las guías clínicas para el tratamiento de estos mCPT (Xu S and Han Y. 2021). Por las mismas razones, se ha sugerido denominar microtumor papilar a aquellos mCPT con potencial maligno extremadamente bajo (Rosai J et al. 2003; Aliyev E et al. 2021 (a); Aliyev E et al 2021 (b)).

Pero si el sobrediagnóstico fuese la única causa del aumento del CT la mortalidad tendría que ser la misma. Sin embargo, los datos de EE. UU. de la Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 cancer registry program (SEER-9) muestran que hay un aumento de mortalidad por CT de 1,1% por año (Lim H et al. 2017) y más recientemente el registro californiano (independiente de la SEER-9) describió un aumento de la mortalidad del 1,7% para el periodo 2000-2017 (Yan KL et al. 2020). Estos datos hacen que la hipótesis del sobrediagnóstico como única causa del aumento del CT sea cuestionable.

El nivel socioeconómico y el acceso al sistema de salud es otro de los factores que se ha relacionado con el incremento del diagnóstico del CT. Como ejemplo de este efecto se ha puesto al estado de Kerala en el sur de la India, se trata de un área con mayor nivel socioeconómico y cultural que otras áreas de la India y por tanto mayor acceso al sistema de salud, semejante a países desarrollados, que ha presentado un

incremento 4 veces mayor de la incidencia del CT que otras áreas de la India (Veedu JS and Mathew A. 2018). Sin embargo, en países con niveles económicos bajos como Brasil, Turquía y China también se ha mostrado un incremento dramático del CT (Bray F et al. 2020).

2.2.9. Otros factores

Una diversidad de factores adicionales han sido relacionados con la carcinogénesis tiroidea (Nettore IC, Colao A and Macchia PE. 2018). La luz nocturna inhibe la secreción nocturna de melatonina y puede causar una alteración circadiana, que puede ser un factor de riesgo de cáncer. Aunque se necesitan más estudios, una reciente publicación ha detectado una asociación entre la exposición a la luz nocturna y el riesgo de CT (Zhang D et al. 2021). El herpes zóster está fuertemente asociado con una función inmunológica disminuida, un factor predisponente al desarrollo del cáncer; de hecho, los pacientes con herpes zóster y especialmente aquellos con neuralgia post-herpética tienen un riesgo aumentado de desarrollar CT, otros cánceres endocrinos y cáncer de otras localizaciones (Sim JH et al. 2021). El aumento de la concentración de partículas finas (diámetro <2,5 µm) en la contaminación del aire también se ha asociado significativamente con la incidencia de CPT con 2 y 3 años de exposición (Karzai S et al. 2021). El tolueno es otro contaminante cuya concentración en sangre puede asociarse positivamente con el riesgo de CT, esta asociación ha sido más fuerte entre las personas que viven cerca de una carretera (Kim S et al. 2021).

3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES

El CT es la neoplasia endocrina más frecuente (Sung H et al. 2020). A continuación, se refieren los datos en relación con la incidencia del CT a nivel mundial, en Europa y en España

3.1. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN EL MUNDO

El CT es la neoplasia endocrina más frecuente. Constituye el 3% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo en 2020 (Sung H et

al. 2020). La incidencia del CT comienza a elevarse desde la segunda década de la vida y alcanza su pico máximo en la quinta década en las mujeres y en la sexta década en los hombres (Lim H et al. 2017). La edad de aparición del CT varía en función del tipo de CT, así el CPT suele ocurrir en la década de los 40 mientras que la aparición del CFT y del carcinoma de células de Hürthle (CCH) suele retrasarse una década respecto al CPT. En las últimas décadas de la vida suele aumentar la incidencia de CAT y del CPD (Howlander N et al. 2021).

La incidencia es mayor en los países desarrollados que aquellos en vías de desarrollo, así, por ejemplo, desde 1990 hasta 2016 el incremento de la incidencia del CT fue de un 33% en los países desarrollados y de una 19% en aquellos en vías de desarrollo (Global Burden of Disease Cancer Collaboration. 2018).

En las últimas décadas y sobre todo desde los años 90 se ha descrito un aumento llamativo de la incidencia del CT. La International Agency for Research on Cancer (IARC) recoge y publica los datos sobre la incidencia del cáncer a nivel mundial; los datos más recientes del IARC publicados en el año 2021 corresponden al periodo 2008-2012 y sitúan la incidencia del CT en 6,7 por 100.000 habitantes-año (ajustada por población mundial). Por sexos la incidencia en hombres es de 3,1 y en mujeres 10,2 por 100.000 habitantes-año (Miranda-Filho A et al. 2021). De forma global, las tasas más altas de incidencia se encuentran en la República de Corea con una incidencia global (ajustada por población mundial) de 148,5 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 32,5 por 100.000 habitantes-año en hombres, seguido de Italia 36 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 13,3 por 100.000 habitantes-año en hombres, Turquía 32,4 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 8,3 por 100.000 habitantes-año en hombres, Canadá 29 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 8,5 por 100.000 habitantes-año en hombres y EE.UU. 28 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 9,3 por 100.000 habitantes-año en hombres (Miranda-Filho A et al. 2021). Más allá de la información reportada por la IARC existen estudios realizados en diferentes países centrados en la incidencia del CT. Datos de EE. UU. muestran que esta incidencia se ha triplicado pasando de 4,5 por 100.000 habitantes-año en el periodo

1974-1977 a 14,42 por 100.000 habitantes-año en el periodo 2010-2013; este aumento ha ocurrido en todas las edades, sexos y etnias (Lim H et al. 2017). En Australia en la región de Queensland se ha descrito un aumento de la incidencia global de 2,2 a 10,6 por 100.000 habitantes-año entre 1982 y 2008 (Pandeya N et al. 2016). El caso más llamativo ocurrió en la República de Corea donde, tal y como se indicó previamente, desde 1999 existe un programa de cribado de cáncer de cervical que incluye realización de ecografía cervical y PET en casos seleccionados, esto ha hecho que las tasas de incidencia pasen de 1,9 por 100.000 habitantes-año en 1996 a 27 por 100.000 habitantes-año en el año 2010, y en mujeres de 10,6 a 111,3 por 100.000 personas-año (Jung KW et al. 2015). Japón tiene una incidencia de 4,2 casos por 100.000 habitantes-año en hombres y 11,2 casos por 100.000 habitantes-año mujeres (Hori M. et al. 2015). A diferencia de Corea, Japón tiene un programa de cribado de CT exclusivamente en las poblaciones de riesgo, definidas como aquellas con exposición previa a radiación. Tras el desastre de Fukushima adicionalmente se realizaron ecografías tiroideas a los residentes de la zona de entre 3 y 18 años. Este hecho hizo que en esta área la incidencia del CT fuese 30 veces mayor que la media nacional (Tsuda T et al. 2016). Este notable aumento es cuestión de debate pues no se sabe si es un reflejo real del efecto de la radiación o también es un resultado de sobrediagnóstico (Hiranuma Y. 2016). Aunque no está claro el papel del sobrediagnóstico, los cirujanos estiman que el diagnóstico precoz del CT en niños contribuye a disminuir los efectos indeseables del tratamiento y a reducir la mortalidad, mientras que los epidemiólogos del cáncer afirman que el diagnóstico temprano dará como resultado un tratamiento excesivo sin reducir la tasa de mortalidad (Suzuki G. 2021).

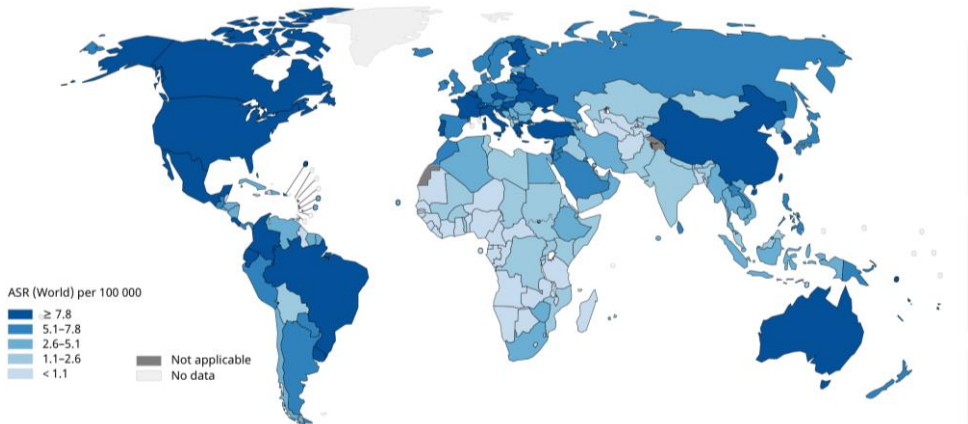


Figura 1. Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018 (en ambos sexos y todas las edades). (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021))

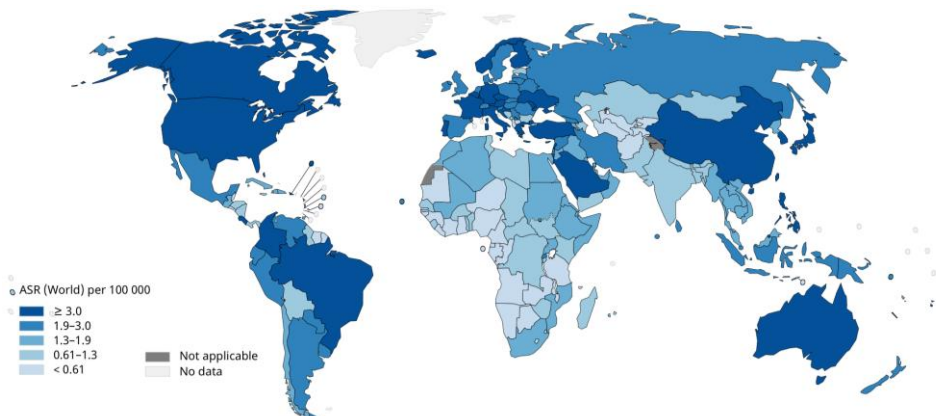


Figura 2. Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018, en varones de todas las edades. (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021))

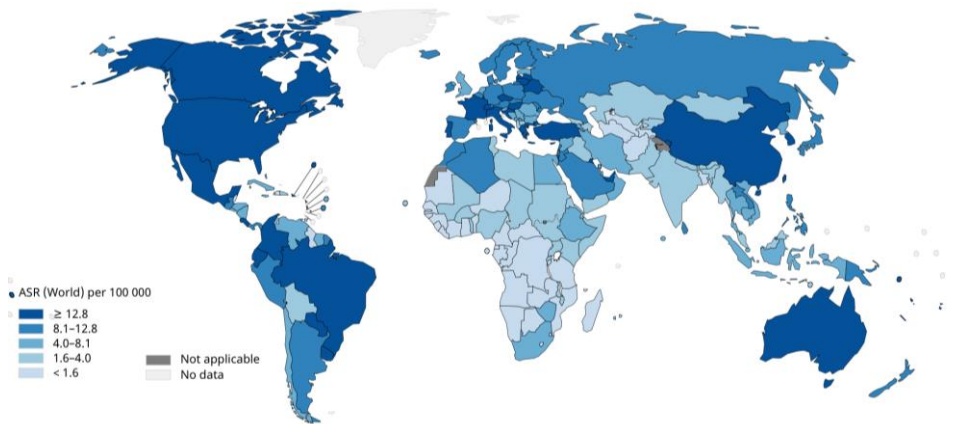


Figura 3. Incidencia del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018, en mujeres de todas las edades. (Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021))

3.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN EUROPA

La tabla 1. muestra la incidencia del CT en los países europeos estimada por la IARC para el año 2020, a partir de datos poblacionales (*Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2020. <http://globocan.iarc.fr/>*). Las tasas más altas corresponden a Francia (13,3/100.000), Italia (13,2/100.000), Croacia (12,1/100.000), Portugal (11,7/100.000) y Luxemburgo (11/100.000). Las incidencias más bajas se encuentran en Albania (1,3/100.000), Yugoslavia (2,1/100.000) y Bosnia (2,6/100.000). En Europa al igual que en el resto del mundo se muestra un aumento significativo de las tasas de incidencia del CT (Miranda-Filho A et al. 2021). En Croacia se ha observado un aumento de incidencia de 4,5 casos por 100.000 habitantes-año en 1988 a 13,2 casos por 100.000 habitantes-año en 2010, datos semejantes se describe en un estudio francés con tasas que se han multiplicado por cinco desde 1980 hasta 2005 (Colonna M et al. 2010; Vucemilo L et al. 2015).

Tabla 1. Incidencia del cáncer de tiroides en los países europeos estimada por la IARC para el año 2020.

País	Total (ASR)	Mujeres (ASR)	Hombres (ASR)
Chipre	19,3	30,2	8,2
Italia	16,1	24,6	7,8
Francia	14,8	23,1	6,1
Croacia	12,2	19,3	5
Austria	11,9	17,4	6,4
Portugal	11,7	18,6	4,1
Suiza	11,3	18,8	3,8
Hungría	10,2	16,7	3,6
Letonia	10,2	16,9	2,4
Luxemburgo	10,0	15,9	4,5
Bielorrusia	9,0	14,8	2,6
Irlanda	8,8	15,6	1,9
Malta	8,7	14	3,6
Chequia	8,7	13,5	4
Ucrania	8,6	13,3	3,5
Lituania	8,6	13,5	3
Grecia	8,5	11	5,7
Bélgica	8,4	13,3	3,6
Finlandia	7,7	12,5	2,9
España	7,4	11,7	3,1
Polonia	7,2	11,6	2,7
Dinamarca	7,2	9,9	4,5
Rusia	7,0	10,7	2,6
Noruega	6,8	9,7	4
Rumanía	6,3	10,7	1,9
Reino Unido	6,1	9,2	2,9
Islandia	5	8,2	3,5
Eslovaquia	5,8	9	2,5
Moldavia	5,8	7,4	3,7
Eslovenia	5,5	8,8	2,4
Suecia	5,5	8,2	2,9
Alemania	5,3	7,5	3,2
Estonia	4,7	7,4	1,8
Serbia	3,9	5,5	2,2
Bulgaria	3,9	6,6	1,2
Montenegro	3,8	4,8	2,9
Países Bajos	3,5	5,2	1,9
Bosnia y Herzegovina	2,8	4,6	0,95
Albania	2,0	3,2	0,67
Macedonia	1,8	3	0,65

ASR: incidencia ajustada a la población mundial por 100.000 habitantes-año. (Elaboración propia, datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021)).

3.3. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN ESPAÑA

En España disponemos de los datos de incidencia del CT publicados por la IARC en 2021 con datos correspondientes al periodo 2008-2012, que muestran una incidencia (ajustada por la población mundial) en los hombres de 4,5 casos por 100.000 habitantes-año y en las mujeres de 16,2 casos por 100.000 habitantes-año (Miranda-Filho A et al. 2021). Estos datos sobre incidencia se han estimado a partir de siete registros de tumores españoles, cuya cobertura supone aproximadamente un 17% de la población española. Las tasas descritas según la IARC nos sitúan en una posición intermedia respecto a los países europeos y por debajo de países vecinos como Francia e Italia (Miranda-Filho A et al. 2021). Adicionalmente, disponemos de los datos sobre la estimación de la incidencia en nuestro país reportados por la IARC para el año 2020 que estiman una incidencia global de 7,4 casos por 100.000 habitantes-año (Véase tabla 1) (Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021)).

Los datos provenientes de estudios específicos realizados en diferentes regiones de España muestran también un aumento de la incidencia tanto en hombres como en mujeres. Un estudio publicado recientemente que analiza la incidencia del CT en Granada desde 1985 a 2013 mostró un aumento de incidencia del CT de 1,3 casos por 100.000 habitantes-año en 1985-1987 a 3,9 por 100.000 habitantes-año en 2011-2013 en hombres y de 3,5 a 10,2 en mujeres (Salamanca-Fernández E et al. 2018). En Navarra se describen las tasas de incidencia más altas de España mostrando para el periodo 2006-2010 tasas de 14,04 por 100.000 habitantes-año en mujeres y 5,85 100.000 habitantes-año en varones (Rojo-Álvaro J et al. 2017). Hay tasas menores en estudios más antiguos como el realizado en Murcia (periodo 1984-2008), con tasas de 11,51 por 100.000 habitantes-año en mujeres y 3,08 por 100.000 habitantes-año en hombres (Chirlaque MD et al. 2014), o en Vigo (periodo 1994-2001), con tasas de 10,29 por 100.000 habitantes-año en mujeres y 3,24 por 100.000 habitantes-año en hombres (Rego-Iraeta A et al. 2009). Véase tabla 2.

Tabla 2. Incidencia del cáncer de tiroides en diferentes estudios de España

Población	Periodo de estudio	N	Mujeres (%)	Origen de los datos	Año	Incidencia mujeres (100.000/año)	Incidencia hombres (100.000/año)
España	1998-2012	-	-	IARC	2008-2012	16,2	4,5
Vigo	1978-2001	322		Datos individuales	1994-2001	10,29	3,24
Granada	1985-2013	1265	78,1	Registro	2011-2013	10,2	3,9
Navarra	1985-2014	953	79,7	Registro	2006-2010	14,04	5,85
Murcia	1984-2008	1414	-	Registro	2004-2008	11,51	3,08

N: número; IARC: International Agency for Research on Cancer. Elaboración propia, datos obtenidos de Rego-Iraeta A et al. 2009; Chirlaque MD et al. 2014; Rojo-Álvaro J et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018; Miranda-Filho A et al. 2021.

3.4. INCIDENCIA: TIPOS TUMORALES

En relación con los tipos histológicos de CT el incremento de la incidencia es casi en su totalidad atribuida al aumento del CPT y más concretamente al mCPT (Xu S y Han Y. 2021; Miranda-Filho A et al. 2021). Este aumento desmesurado del CPT se ha acompañado de un cambio en la distribución del tipo histológico con un incremento predominante del porcentaje del CPT sobre el total de CT (Lim H et al. 2017; Miranda-Filho A et al. 2021). Esto ha hecho que el CPT suponga un 85-90% del total de CT, tanto en países europeos como no europeos (Burgess JR. 2002; Leenhardt L et al. 2004; Davies L and Welch HG. 2006; Kent WD et al. 2007; Colonna M et al. 2007; Rego-Iraeta A et al. 2009; Chen AY et al. 2009; Dal Maso L et al. 2011; Kweon SS and Ng WL. 2013; Binder-Foucard F et al. 2014; Davies L and Welch HG 2014; Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014; La Vecchia C et al. 2015; Franceschi S and Vaccarella S. 2015; Wiltshire JJ et al. 2016; Lim H et al. 2017). Así, un estudio reciente de la IARC que recogió información de 25 países confirmó que el CPT es el principal tipo histológico que contribuyó al aumento del CT en todos los países

estudiados (Miranda-Filho A et al. 2021). Mientras que la IARC sugiere que el aumento del CT es probablemente debido al CT subclínico detectado por el estudio más minucioso de la glándula tiroidea (Miranda-Filho A et al. 2021), los datos de EE. UU. (SEER 1974-2014) mostraron un aumento del 4,4% del CPT desde 1994 a 2013, pero este incremento no sólo fue debido a tumores de pequeño tamaño, sino que también hubo un aumento del CPT en estadios avanzados, un 3,5% de incremento por año desde 1981 (Lim H et al. 2017). Este aumento del CPT de mayor tamaño ha sido detectado también en el área de Vigo (Rego-Iraeta A et al. 2009).

Aunque a lo largo de los años el incremento mayoritario de la incidencia se debe al CPT, también se ha descrito aumento de la incidencia del CFT/CCH un 0,6% (SEER 1974-2014) y del CMT un 0,7% (SEER 1974-2014), sin evidenciarse cambios en la incidencia del resto de carcinomas tiroideos (Lim H et al. 2017).

Datos de series europeas como la francesa (Colonna M. et al. 2002) y la danesa (Blomberg M et al. 2012) muestran también un incremento mayoritario del CPT.

Varios estudios han sugerido que el incremento del diagnóstico de CPT se debe a tumores de pequeño tamaño y en estadios iniciales, pues en diferentes series hasta casi el 90% son tumores inferiores a 2 cm de diámetro (Davies L and Welch HG. 2006; Colonna M et al. 2007; Grodski S et al. 2008; Griniatsos J et al. 2009; Olaleye O et al. 2011; Chirlaque MD et al. 2014; O'Grady TJ, Gates MA and Boscoe FP. 2015), siendo la mayoría de ellos mCPT; de hecho, las últimas series publicadas reportan una epidemia de mCPT que llega a representar más del 43% del total (Leenhardt L et al. 2004; Rego-Iraeta A et al. 2009; Rojo-Álvarez J et al. 2017; Du L et al. 2018).

3.5. INCIDENCIA: EDAD

El CT puede aparecer a cualquier edad, tanto en la infancia como en los mayores de 80 años (Lloyd RV et al. 2017), aunque es poco frecuente en los menores de 15 años. Un estudio poblacional reciente mostró que las tasas de incidencia de CT en jóvenes de 0 a 19 años en Chipre se encuentran entre las más altas del mundo (Loizou L. et al.

2021); las tendencias crecientes afectaron principalmente a hombres y mujeres de 15 a 19 años, siendo el CPT el tipo dominante. En esta serie de Chipre, el aumento de casos con metástasis sugiere un verdadero aumento de CT en lugar de un sobrediagnóstico. Aunque el pronóstico fue excelente con una supervivencia del 100%, no se identificó la causa del aumento de la tasa de incidencia (Loizou L. et al. 2021).

En general, el pico de incidencia del CT se produce en edades medias de la vida, y posteriormente la incidencia se mantiene estable hasta pasados los 80 años en ambos sexos (Lloyd RV et al. 2017). Durante las tres últimas décadas se ha observado un incremento en la edad media al diagnóstico, probablemente debido al aumento de la supervivencia global de la población y a la realización de más intervenciones quirúrgicas en individuos de mayor edad (Trimboli P et al. 2006; Romei C et al. 2012; Lim H et al. 2017; Rojo-Álvaro J et al. 2017).

3.6. INCIDENCIA: SEXO Y GRUPOS ÉTNICOS

El CT se ha convertido desde 1990 en el cáncer que se ha incrementado más rápidamente en las mujeres, representando el quinto cáncer más común en este sexo (Holt EH. 2010). De hecho, las estimaciones del IARC para 2020 (Ferlay J et al. Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021)) mantienen el CT como el quinto cáncer que más frecuentemente afecta a las mujeres.

Globalmente se considera que la frecuencia de CT es tres veces mayor en mujeres que en hombres. Un estudio danés mostró ratios menores, encontrando que el CT era 2,4 veces más frecuente en mujeres que en hombres (Mirian C et al. 2018). El registro SEER-9 que incluyó datos desde 1975 hasta 2013, mostró que el 75,3% de los casos diagnosticados de CT ocurrían en mujeres (Lim H et al. 2017). El registro Californiano del cáncer describió que el 76% de los CT fueron diagnosticados en mujeres entre el año 2000 y 2017 (Yan KL et al. 2020). Porcentajes semejantes muestran los estudios realizados en España, aunque todos los publicados hasta la fecha muestran un porcentaje ligeramente mayor de mujeres que los datos mostrados en EE. UU. En Granada, se mostró que el 78,1% de los 1265 casos de CT de

1985 a 2013 ocurrían en mujeres (Salamanca-Fernández E et al. 2018). Los datos de Navarra muestran un porcentaje del 79,7% del total de 953 CT del periodo 1985-2014 (Rojo-Álvaro J et al. 2017). Datos más antiguos de Vigo (1978-2001) mostraron un porcentaje semejante del 78,3% a partir de los 322 CT analizados (Rego-Iraeta A et al. 2009).

Diversos estudios muestran que las modificaciones en la incidencia del CT varían dependiendo no sólo del tipo histológico, sino también de otros factores, como el sexo y la raza. En la provincia China de Zhejiang y durante 2016, la tasa de incidencia del CT fue más del triple en mujeres que en hombres (18,78% *versus* 5,07%) (Wang YQ et al. 2021). En el registro SEER-9 el incremento de la incidencia ocurrió sobre todo en las mujeres de caucásicas de 5,1 casos a 15,6 por 100.000 habitantes-año. Sin embargo, este crecimiento ocurrió tanto en tumores de pequeño como de gran tamaño, el incremento fue menor en los afroamericanos (4,9% anual), en los asiáticos (2,1% anual) y no hubo cambios en los latinoamericanos (Enewold L et al. 2009).

3.7. INCIDENCIA: DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Se han constatado diferencias geográficas en la distribución de la incidencia del CT, incluso dentro de un mismo país. Así, las diferentes regiones de Francia han mostrados tasas de incidencia muy dispares (Colonna M et al. 2002). En la región de Tarn es donde se han encontrados las mayores tasas de CPT (1,42 casos por 100.000 habitantes-año), en contraste con otras regiones de Francia que ofrecieron unas tasas de 0,33 a 1,01 casos por 100.000 habitantes-año. Los autores de este estudio francés atribuyeron las diferencias a la mayor densidad de médicos en el área de Tarn, lo que implicaría una mayor capacidad de diagnóstico (Colonna M et al. 2002). Sin embargo, en Dinamarca no se han encontrado diferencias geográficas en la incidencia del CT a pesar de tener áreas donde la deficiencia de yodo es muy diferente (Blomberg M. et al. 2012).

En EE. UU existe una gran diferencia en el incremento de la incidencia en diferentes estados; por ejemplo, en Hawái y en Connecticut el incremento de la incidencia llegó a valores del 50% y el 433% respectivamente (Davies L and Hoang JK. 2020, B).

Una de las mayores diferencias geográficas se encuentra en Australia, cuya zona este tiene unas tasas de incidencia de CPT tres veces mayor que otras áreas del sur y del oeste (Sadkowsky K. 2001). El caso más llamativo ocurre en la región de Tasmania que tiene la tasa de incidencia de CPT más elevada de toda Australia con un incremento del CPT del 2,7% por año. Debe destacarse que la región de Tasmania es deficitaria en yodo y ha sido expuesta a radiación por las pruebas con armas nucleares realizadas en la región en 1950 (Burgess JR et al. 2000).

4. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES TIROIDEOS

La clasificación más reciente de referencia para los tumores tiroideos es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2017 que se muestra en la tabla 3. Los tumores de la glándula tiroidea se dividen en primarios y secundarios (metastásicos). La mayoría de los tumores de la glándula tiroidea son primarios y derivan de las células foliculares, mientras que una minoría derivan de células C (parafoliculares). Los tumores benignos de células foliculares se denominan adenomas foliculares y los malignos carcinomas foliculares. No existen adenomas de células C, todos los tumores de células C se consideran carcinomas medulares de tiroides. En la clasificación de la OMS (Lloyd RV et al. 2017) los carcinomas derivados de células foliculares se clasifican en diferentes tipos y subtipos histológicos de acuerdo con la morfología y el grado de diferenciación, lo que se correlaciona también de forma general con el comportamiento clínico.

Los tumores secundarios debido a metástasis de tumores originados en otras localizaciones representan el 0,2-2,1% de los tumores malignos en tiroides operados (Wood K, Vini L and Harmer C. 2004; Cichon S et al. 2006; Papi G et al. 2007; Calzolari F et al. 2008; Pusztaszeri M et al. 2015; Ghossein CA et al. 2021), mientras que se han detectado en el 1,9-25% de los casos en series de autopsia (Chung AY et al. 2012). En las series de diagnóstico en biopsias el origen primario de la metástasis es el riñón (40-50%) seguido en orden descendente por pulmón, mama, colon, melanoma y otros (Cichon S et al. 2006; Calzolari F et al. 2008; Angelousi A et al. 2020; Ghossein CA et al. 2021).

Tabla 3. Clasificación histológica de los tumores tiroideos (OMS, 2017)

<p>Adenoma folicular</p> <p>Tumor trabecular hialinizante</p> <p>Otros tumores encapsulados con patrón folicular</p> <p>Tumor folicular de potencial maligno indeterminado</p> <p>Tumor bien diferenciado de potencial maligno indeterminado</p> <p>Neoplasia folicular no invasiva con rasgos nucleares de papilar (NIFTP)</p> <p>Carcinoma papilar (CPT)</p> <p>Carcinoma papilar clásico</p> <p>Variante folicular de CPT</p> <p>Variante encapsulada de CPT</p> <p>Microcarcinoma papilar</p> <p>Variante esclerosante difusa de CPT</p> <p>Variante de células columnares de CPT</p> <p>Variante de células altas de CPT</p> <p>Variante cribiforme morular de CPT</p> <p>Variante oncócica de CPT</p> <p>Variante de células “hobnail” de CPT</p> <p>Variante sólida/trabecular de CPT</p> <p>CPT con estroma de tipo fibromatosis</p> <p>Variante de células fusiformes de CPT</p> <p>Variante de células claras de CPT</p> <p>Variante tipo Warthin de CPT</p> <p>Carcinoma folicular (CFT)</p> <p>CFT, mínimamente invasivo</p> <p>CFT, encapsulado angioinvasivo</p> <p>CFT, ampliamente invasivo</p> <p>Tumores de células de Hürthle (oncocíticos)</p> <p>Adenoma oncocítico</p> <p>Carcinoma oncocítico (CO)</p> <p>CO, mínimamente invasivo</p> <p>CO, encapsulado angioinvasivo</p> <p>CO, ampliamente invasivo</p> <p>Carcinoma pobremente diferenciado</p> <p>Carcinoma anaplásico (indiferenciado)</p> <p>Carcinoma de células escamosas (epidermoide)</p> <p>Carcinoma medular de tiroides</p> <p>Carcinoma tiroideo mixto medular y de células foliculares</p> <p>Carcinoma mucoepidermoide</p> <p>Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Otros tumores: timoma ectópico, tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico, carcinoma tímico intratiroideo, tumores mesenquimales y paraganglioma, tumores hematológicos, tumores de células germinales y tumores secundarios.</p>

Elaboración propia, datos obtenidos de Lloyd RV et al. 2017

4.1. CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

El CPT se define como un tumor epitelial maligno que muestra evidencia de diferenciación folicular y una serie de cambios nucleares característicos. Muestra papilas, invasión o rasgos citológicos de carcinoma papilar (Lloyd RV et al. 2017).

4.1.1. Epidemiología

El CPT es la forma predominante de CT tanto en niños como en adultos. Constituye el porcentaje más elevado de los carcinomas diferenciados de tiroides en todo el mundo, siendo la neoplasia tiroidea más frecuente (Hay ID.1990). Representa el 93% de los casos en Japón y en la República de Corea (Fitko R et al. 1990). En EE. UU. la media de edad al diagnóstico es de 50 años y la mayoría de los pacientes (91%) son diagnosticados entre los 20 y 74 años (Noone AM et al. 2017). La ratio de incidencia mujer: varón es 3:1 pero esta disparidad entre sexos se ve atenuada con la edad (Lloyd RV et al. 2017).

4.1.2. Etiología y patogenia

La causa mejor documentada del CPT es la radiación ionizante. Otros factores que se han puesto en relación con la aparición del CPT son la obesidad, diabetes, tabaco, consumo de alcohol, patrones dietéticos y factores genéticos (Davies L et al. 2015). Sin embargo, la relación con estos factores no está del todo clara. En relación con su patogenia, el estudio del atlas del genoma del cáncer del CPT identificó una firma de 71 genes que ha dividido al CPT en tumores *BRAF^{V600E}-like* y *RAS-like*, los cuales son también distintos a nivel epigenético y proteómico (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014). El CPT *BRAF-like* incluye también casos con reordenamientos *RET/PTC*, de *NTRK* y/o de *ALK* (Cancer Genome Atlas Research Network. 2014; Soares P et al. 2021).

4.1.3. Incidencia

Debido a que el CPT representa el mayor porcentaje de la totalidad de los CT, la incidencia de este es muy semejante a la incidencia global del CT. Datos de EE. UU. muestran una incidencia

de 13,5 casos por 100.000 habitantes-año y al igual que los datos del CT en general, el CPT se ha triplicado en los últimos años (Lim H et al. 2017).

4.1.4. Variantes del CPT

4.1.4.1. Microcarcinoma papilar

El mCPT se define por la OMS como un CPT ≤ 1 cm, intratiroideo. La incidencia de este tumor en estudios de necropsias varía desde el 1% hasta el 36% en diferentes series (Furuya-Kanamori L et al. 2016). Tiene un pronóstico excelente, aunque algunos casos pueden tener un comportamiento más agresivo (Piana S et al. 2013). Si bien se ha descrito una mayor agresividad en aquellos mCPT con mutaciones en *BRAF* (Bernstein J et al. 2013; Ma YJ et al. 2015), no está claro que la mutación aislada de *BRAF* se asocie a mayor agresividad biológica (Aliyev E et al. 2021). Recientemente se ha evidenciado que características clínico-patológicas del mCPT varían según el tamaño del tumor y la distancia desde la superficie tiroidea; los mCPT más agresivos suelen situarse en la superficie de la glándula (cápsula), ser variantes de células altas y tener la mutación *BRAF*^{V600E} (Tallini G et al. 2020). Los tumores milimétricos encontrados incidentalmente donde las características nucleares del CPT son la única evidencia de malignidad se denominan “microtumores papilares”, se trata de neoplasias de bajo riesgo que no deben sobretratarse (Aliyev E et al 2021).

4.1.4.2. Variante encapsulada

Representa el 10% de los CPT (Schröder S et al.1984; Carcangiu ML et al. 1985; Evans HL et al. 1987) tiene un excelente pronóstico con una supervivencia cercana del 100% (Evans HL et al.1987; Eloy C et al. 2011).

4.1.4.3. Variante folicular

Existen dos subtipos de la variante folicular del CPT: la infiltrativa y la encapsulada con invasión. La variante folicular encapsulada con invasión tiene menor tendencia a metastatizar a

ganglios linfáticos y mayor tendencia a la invasión vascular que el CPT convencional (Rivera M et al. 2009). Mientras que el subtipo macrofolicular (variante macrofolicular de CPT) se ha asociado con mejor pronóstico y mutaciones en *DICER1* (Juhlin CC, Stenman A and Zedenius J. 2021), el subtipo difuso o multinodular (variante folicular difusa o multinodular de CPT) se caracteriza por afectar a toda la glándula y mayor agresividad clínica que las formas uninodulares (Ivanova R et al. 2002; Vinciguerra GL, Noccioli N and Bartolazzi A. 2016). Las formas no invasivas de la variante folicular de CPT corresponden a la neoplasia folicular no invasiva con rasgos nucleares de papilar (NIFTP) (Nikiforov YE et al. 2016, Paja M et al. 2021).

4.1.4.4. Variante esclerosante difusa

Esta forma de CPT afecta difusamente a todo un lóbulo o a toda la glándula y se acompaña de fibrosis, metaplasia escamosa y numerosos cuerpos de psammoma (Lloyd RV et al. 2017). Suele aparecer en jóvenes, entre la segunda y la tercera década de la vida (Carcangiu ML 1989; Soares J et al. 1989). Se asocia con una mayor afectación extratiroidea, tanto ganglionar como con metástasis a distancia. Tiene una menor supervivencia que otras variantes de CPT, aunque la supervivencia a los 10 años es del 93% (Lam AK and Lo CY. 2006). Aunque se considera una variante de alto riesgo, estudios recientes no han evidenciado diferencias con el CPT convencional en la supervivencia global (Spinelli C et al. 2020).

4.1.4.5. Variante de células altas

Es más frecuente en individuos de edad avanzada y es considerada una variante agresiva dado que suele presentar más frecuentemente que otras variantes de CPT afectación extratiroidea y enfermedad metastásica. El pronóstico es desfavorable incluso cuando no existe afectación a distancia y la frecuencia de mutaciones en *BRAF* es superior al 80% (Ghossein RA et al 2007; Soares P et al. 2021). También es una de las variantes que presenta mayor refractariedad al yodo radioactivo isótopo 131 (I^{131}) (Rivera M et al. 2008; Luo Y et al. 2020).

4.1.4.6. Variante de células columnares

Esta variante se caracteriza morfológicamente por la presencia de células columnares (altas) con marcada pseudoestratificación nuclear (Lloyd RV et al. 2017). Aunque se considera una variante agresiva (Wang S et al. 2019), el pronóstico depende de si el tumor es encapsulado o infiltrativo (Chen JH et al. 2011). Los tumores circunscritos tienen un comportamiento indolente mientras que aquellos que tienen afectación extratiroidea tienen peor pronóstico, con frecuentes metástasis óseas (Chen JH et al. 2011). Es frecuente la asociación con mutaciones en *BRAF* y el promotor de *TERT* (Chen JH et al. 2011; Janovitz T et al. 2021).

4.1.4.7. Variante cribiforme morular

El carcinoma tiroideo cribiforme morular es un tumor tiroideo maligno con un patrón de crecimiento peculiar secundario a la activación constitutiva de la vía WNT/ β -catenina que puede ocurrir en el contexto de la FAP o esporádicamente (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2018). Actualmente se considera una forma de carcinoma tiroideo más que una variante de CPT (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2018; Cameselle-Teijeiro JM and Sobrinho-Simões M. 2019). Es un tumor casi exclusivo del sexo femenino. Puede ser esporádico o familiar afectando hasta el 12-16% de los pacientes con FAP (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2018). Los tumores son generalmente multifocales y/o bilaterales (aparición multinodular), mientras que en los casos esporádicos los tumores tienden a presentarse como nódulos únicos. El pronóstico es generalmente mejor que el del CPT convencional (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2018; Cameselle-Teijeiro JM and Sobrinho-Simões M. 2019).

4.1.4.8. Variante hobnail

Esta forma de CPT está definida por la presencia de más de un 30% de células “hobnail” (tachuela/clavo) (Lloyd RV et al. 2017). Representa el 1,08% de todos los casos de CPT (Donaldson LB et al. 2021). Tiene tendencia a la dediferenciación y se asocia con frecuente invasión linfovascular y extensión extratiroidea; también

son frecuentes la recurrencia y las metástasis ganglionares y a distancia (Asioli S et al. 2010, B; Asioli S et al. 2013; Donaldson LB et al. 2021).

4.1.4.9. Variante sólida/trabecular

Se caracteriza por un patrón microscópico (sólido, insular o trabecular) que afecta a todo o casi todo el tumor (Lloyd RV et al. 2017). Constituye entre el 1-3% de todos los CPT (Nikiforov YE et al. 2001; Lam AK et al. 2005). Es más frecuente en pacientes jóvenes y con antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes (Nikiforov YE and Gnepp DR. 1994; Rybakov SJ et al. 2000). Suele asociarse con mayores tasas de invasión vascular, metástasis a distancia y tiene una mortalidad mayor de aproximadamente el 10% (Mizukami Y et al. 1992; Nikiforov YE et al. 2001; Vural Ç et al. 2021).

4.1.4.10. Variante oncocítica

Es una variante muy poco frecuente de CPT que está constituida por células de citoplasma oxifílico (oncocítico) (Lloyd RV et al. 2017).

4.1.4.11. Variante de células claras

Es una variante muy poco frecuente de CPT que plantea el diagnóstico diferencial microscópico con otros tumores de células claras principalmente de origen paratiroideo y renal (Lloyd RV et al. 2017).

4.1.4.12. Variante Warthin-like

Es un subtipo de CPT semejante morfológicamente al tumor de Warthin de glándula salivar. Las células tumorales son de citoplasma oncocítico y se acompañan de un intenso infiltrado linfoplasmocitario (tiroiditis de Hashimoto) (Lloyd RV et al. 2017). Su pronóstico es semejante a la variante clásica del CPT y no debe considerarse una variante agresiva (Olmos R et al. 2021).

4.1.4.13. Variante de células fusiformes

Esta variante fusocelular de CPT es extremadamente rara y su diagnóstico no debe ser confundido con el CAT (Lloyd RV et al. 2017; Olmos R et al. 2021).

4.1.5. Pronóstico y supervivencia

El CPT tiene muy buen pronóstico a largo plazo (Lloyd RV et al 2017). A pesar del aumento de la incidencia del CPT la mortalidad no sólo no ha cambiado, sino que ha disminuido en la mayoría de los países. El CPT tiene unas tasas de supervivencia del 96% a los 5 años, > 93% a los 10 años y > 90% a los 20 años (Hundahl SA et al.1998). En cuanto a la mortalidad, en grandes series se ha mostrado una mortalidad de entre el 1-6,5% (Carcangiu ML et al.1985; McConahey WM et al. 1986; Samaan NA et al. 1987). El pronóstico del CPT viene marcado por la presencia o no de enfermedad a distancia, así la supervivencia a los 10 años en estadio I es del 99,8% mientras que en el estadio IV es del 41 % (Ries LAG et al 2007). Entre los factores que afectan a la supervivencia también se encuentran la edad (DeGroot LJ et al.1990; Shaha AR. 2012), el tamaño tumoral (> 3-4 cm) y como hemos dicho el estadio tumoral. El promedio de mutaciones del promotor de *TERT* (*TERTp*) en el CPT es de ~13% (Melo M et al. 2017). Al igual que en el CFT, las mutaciones en *TERTp* son un marcador independiente de peor pronóstico asociado con la edad, estadio TNM avanzado, persistencia o recurrencia tumoral y mortalidad específica por el tumor (Ibrahimpasic T et al. 2017; Soares P et al. 2021). La coexistencia de las mutaciones *BRAF*^{V600E} y en *TERTp* tiene un efecto sinérgico adverso en el curso clínico de los pacientes (Moon S et al. 2017).

4.2. CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

Se trata de un tumor tiroideo maligno de células foliculares en el que no existen datos nucleares típicos del CPT. Habitualmente está encapsulado y tiene un crecimiento invasivo. Por ello, para su diagnóstico se requiere la demostración de la invasión de la cápsula, vasos sanguíneos y/o del tejido tiroideo (Lloyd RV et al. 2017).

4.2.1. Epidemiología

La mayoría de los estudios apoyan una prevalencia del CFT del 6-10% del total de carcinomas tiroideos (LiVolsi VA and Asa SL. 1994; Kakudo K et al. 2015; Tanja M et al. 2021). La incidencia anual descrita en EE. UU. es de 1,19 casos por 100 000 habitantes-año en mujeres y 0,55 casos por 100.000 habitantes-año en los hombres (Cipriani NA et al. 2015). La mayor incidencia se encuentra entre los 70 y 79 años. Como ya se ha descrito, el CPT ha experimentado un incremento exponencial en su incidencia en los últimos años. Sin embargo, los datos referentes al CFT no son tan claros; mientras que en algunas regiones no se han encontrado cambios o incluso se ha mostrado un descenso en la incidencia en otras, se ha descrito un ligero aumento entre 1994 y 2013 con un porcentaje de cambio anual (PCA) de 0,6% (IC 95% 0,2-0,8%) (Aschebrook-Kilfoy B et al. 2013; La Vecchia C et al. 2015; Lim H et al. 2017).

4.2.2. Etiología y patogenia

La ingesta insuficiente de yodo se considera el factor más importante para el desarrollo del BMN y del CFT (Lloyd RV et al. 2017). De hecho, en la Polinesia Francesa, que es un área con deficiencia leve de yodo, un mayor consumo de alimentos del mar y una mayor ingesta de yodo en la dieta se asoció significativamente con un menor riesgo de CT (Cléro É et al. 2012). La introducción de la suplementación de yodo como medida de salud en la mayor parte de países ha supuesto un aumento de la ratio de CPT: CFT (Harach HR and Ceballos GA. 2008). Sin embargo, no se han detectado diferencias en el perfil molecular del CPT y el CFT en relación con la riqueza o deficiencia en yodo en la población (Vuong HG et al. 2016). Tampoco está claro si la suplementación de yodo afecta globalmente a la incidencia de CT (Nettore IC, Colao A, Macchia PE. 2018).

Las radiaciones ionizantes están asociadas con el incremento del riesgo de CT (Hong JY et al. 2019), aunque su asociación con el CFT es mucho menor que con el CPT (Shore RE.1992; Podda MG et al. 2014).

4.2.3. Variantes de CFT

El CFT se clasifica en tres subtipos según el grado de invasividad/infiltración, lo que se correlaciona con el pronóstico (Lloyd RV et al. 2017):

1. CFT mínimamente invasivo, cuando el tumor es encapsulado y solo hay invasión capsular.
2. CFT encapsulado angioinvasivo, cuando el tumor esta encapsulado, pero hay invasión vascular.
3. CFT ampliamente invasivo.

4.2.4. Pronóstico y supervivencia

Se trata de un CT diferenciado con buena respuesta a I¹³¹ por lo que su pronóstico y supervivencia a largo plazo suele ser excelente. El pronóstico suele estar marcado por el grado de invasión vascular (Lloyd RV et al. 2017). Mientras que los tumores que presentan sólo invasión capsular tienen un pronóstico excelente (van Heerden JA et al. 1992), aquellos que presentan invasión vascular tienen más riesgo de recurrencia y pueden cursar con metástasis (Ito Y et al. 2021). Se sabe que a mayor número de vasos afectados peor pronóstico (O'Neill CJ et al. 2011). El lugar más frecuente de metástasis suelen ser el hueso, pulmón, cerebro e hígado (Zhao Z et al. 2016) y la presencia de metástasis a distancia es el factor pronóstico más fuertemente asociado con la supervivencia específica (Ito Y et al. 2013). Aunque las mutaciones más frecuentes asociadas con el CFT ocurren en los genes *RAS* (*NRAS*, *HRAS* y *KRAS*), las mutaciones del promotor de *TERT* se han detectado en el 15-30% de los casos de CFT y se asocian sistemáticamente con la edad, las metástasis a distancia, el estadio TNM avanzado, la persistencia/recurrencia y la mortalidad específica de la enfermedad (Soares P et al. 2021).

4.3. CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE (ONCOCÍTICO)

Los tumores de células de Hürthle (oncocíticos u oxifílicos) están compuestos de células oncocíticas y generalmente son lesiones encapsuladas. Para demostrar que nos encontramos ante un CCH es necesario evidenciar que existe invasión de la cápsula y/o invasión vascular. Si esto no se demuestra nos encontraríamos ante un adenoma de células Hürthle y por tanto ante una lesión benigna (Lloyd RV et al. 2017).

En las clasificaciones previas el CCH se consideraba una variante (subtipo) de CFT. Sin embargo, en la cuarta edición de tumores de la OMS en 2017, el CCH ha sido reclasificado como una entidad tumoral independiente del CFT (Lloyd RV et al. 2017). Debido a los cambios en su clasificación, muchos de los estudios publicados hasta la fecha en términos de incidencia, pronóstico y supervivencia del CCH muestran discrepancias debido a la inclusión de proporciones variables de CFT y CCH.

4.3.1. Epidemiología

En comparación con el CPT, las series publicadas hasta la fecha muestran que los CCH son tumores más frecuentes en el hombre y con una tendencia a aparecer en etapas más tardías de la vida (Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. 2013; Zhou X et al 2020). Una de las series más amplias y con mayor seguimiento a largo plazo publicadas sobre CCH muestra que en el momento del diagnóstico la media de edad es de 57 años, suelen ser tumores de gran tamaño y con un estadio tumoral al diagnóstico avanzado. Las ratios de supervivencia son menores que en CFT y en CPT (Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. 2013; Zhou X et al. 2020).

4.3.2. Etiología y patogenia

Se han descrito mutaciones en el ADN mitocondrial y/o en genes nucleares de OXPHOS que explican el fenotipo oncocítico (rico en mitocondrias anormales) en tumores tiroideos oncocíticos esporádicos (Lloyd RV et al. 2017; Correia M et al. 2021), y también se han

detectado mutaciones en genes localizados en el locus TCO (*GRIM-19*, *TIMM44* y *MYO1F*) en algunas familias con tumores tiroideos oncocíticos (Correia M et al. 2021), aunque estas alteraciones se han vinculado al cambio “oncocítico”, en la actualidad se desconoce que factores exógenos predisponen al desarrollo de CCH.

4.3.3. Variantes de CCH

El CCH se clasifica en tres subtipos según el grado de invasividad/infiltración, al igual que se ha propuesto para el CFT (Lloyd RV et al. 2017):

1. CCH mínimamente invasivo, cuando el tumor es encapsulado y solo hay invasión capsular.
2. CCH encapsulado angioinvasivo, cuando el tumor está encapsulado, pero hay invasión vascular.
3. CCH ampliamente invasivo.

4.3.4. Pronóstico y supervivencia

La supervivencia global del CCH es del 85% en las lesiones mínimamente invasivos y del 10% en los CCH ampliamente invasivos (Ganly I et al. 2013; Chindris AM et al. 2015). Al igual que ocurre en el CFT, el peor pronóstico del CCH es paralelo al mayor grado de invasión vascular (Chindris AM et al. 2015). Las mayores tasas de mortalidad (> 90% a los 10 años) aparecen en los CCH ampliamente invasivos con una extensa invasión vascular. En una serie reciente de China de 2101 casos de CCH (2004-2015), la tasa de supervivencia específica por cáncer a 5 y 10 años fue del 95,4 y el 92,6%, respectivamente (Zhou X et al. 2020). Algunos tumores oncocíticos se clasifican como carcinomas oncocíticos pobremente diferenciados, de acuerdo con los mismos criterios que para los tumores de células foliculares no oncocíticos (Dettmer M et al. 2012). Una pequeña proporción de los CCH se transforman en CAT, lo que suele ocurrir en los CCH recurrentes. (Stucchi CM et al. 2007). Las opciones de tratamiento en estos tumores son más limitadas que en el CFT y en el

CPT por ser con mayor frecuencia yodo resistentes (Jillard CL et al. 2016; Kure S and Ohashi R. 2020).

4.4. CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO

El CPD es una neoplasia folicular que muestra limitada diferenciación celular y su morfología y su comportamiento es intermedio entre el CDT (CPT y CFT) y el CAT (Lloyd RV et al. 2017). Fue descrito por primera vez en 1907 por Langhans como un tumor epitelial maligno de la glándula tiroidea con un patrón en nidos llamado “wuchernde Struma” (bocio proliferativo) (Langhans T. 1907). Sin embargo, fue en 1983 cuando Sakamoto et al. (Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. 1983) y Carcangiu ML et al. (Carcangiu ML, Zampi G and Rosai J. 1984) sugirieron que el CPD debería de considerarse una nueva entidad diferente de los carcinomas foliculares con un pronóstico intermedio entre el CDT y el CAT. Pero el término CPD no apareció oficialmente en la clasificación de los Tumores Endocrinos de la OMS hasta la edición de 2004 (De Lellis RA et al. 2004). No obstante, se hizo necesario esperar hasta el año 2006 cuando un grupo internacional de patólogos reunidos en Turín (Italia) definieron con mayor precisión los criterios (algoritmo diagnóstico) histopatológicos para el diagnóstico de este tumor en el denominado consenso de Turín (Volante M et al. 2007). Los criterios son:

1. Presencia de un patrón de crecimiento sólido / trabecular / insular.
2. Ausencia de características nucleares del CPT.
3. Presencia de al menos una de las siguientes características: núcleos convolutos, actividad mitótica $\geq 3/10$ campos de alto aumento (400x), o necrosis tumoral.

Sin embargo, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) consideran CPD a cualquier carcinoma de células foliculares que muestre necrosis tumoral reciente y/o presencia de ≥ 5 mitosis/10 campos de 400x (Ibrahimasic T et al. 2019).

4.4.1. Epidemiología

El CPD representa una pequeña proporción en el total de CT. En series de EE. UU muestran una prevalencia del 1,8%, mientras que en Japón la prevalencia es del 0,3% (Asioli S et al. 2010). Sin embargo, algunos lugares de América Latina y de Europa han mostrado prevalencias mucho mayores que oscilaron desde el 4% (Carcangiu ML et al. 1984; Gnemmi V et al. 2014) hasta el 6,7% (Asioli S et al. 2010). La edad media de diagnóstico es de 55-63 años (Volante M et al. 2007; Gnemmi V et al. 2014) con una edad media de 59 años (Ibrahimasic T et al 2014) con casos extremadamente raros en gente joven. Las diferencias entre sexos son menores que en otros tumores bien diferenciados con unas ratios de 1,1-2,1-1,6:1 (Carcangiu ML et al.1984; Kebebew E et al. 2005; Volante M et al. 2007; Ibrahimasic T et al 2014).

4.4.2. Etiología y patogenia

El CPD se asocia a bocio de larga duración (Papotti M et al. 1993; Volante M et al. 2004) por lo que la deficiencia de yodo puede ser un factor ambiental que contribuya a su desarrollo. No se ha descrito asociación causal con la radiación ionizante. (LiVolsi VA et al. 2011).

El CPD puede ocurrir de novo o como resultado de la progresión de un CDT. Así, algunos de estos tumores tienen su origen en la pérdida de diferenciación del CFT o del CPT, aunque suele ser más frecuente que su origen se encuentre en el CFT (Baloch Z et al. 2013). A causa de los diferentes criterios diagnósticos del CPD, en los casos de CPD definido según la clasificación de la OMS (por definición excluye a los tumores con características nucleares de CPT), la alteración molecular inicial (“early driver”) más común en el CPD son las mutaciones de *RAS*. Por el contrario, en los casos de CPD según los criterios del MSKCC, la mutación de *BRAF* es el “driver” inicial. Las alteraciones moleculares tardías (“late molecular events”) del CPD son las mismas en ambas definiciones e incluyen principalmente las mutaciones del promotor de *TERT* (40%) y/o de *TP53* (16%) (Volante M et al. 2021; Ibrahimasic T et al. 2021).

4.4.3. Pronóstico y supervivencia

El pronóstico en general es peor que el del CDT. Los pacientes con CPD suelen tener características clínico-patológicas adversas: edad avanzada, predominio masculino, enfermedad locorregional avanzada y metástasis a distancia. La cirugía con eliminación de la enfermedad macroscópica puede lograr un control locorregional satisfactorio; sin embargo, la mayoría de los pacientes con CPD mueren por enfermedad a distancia (Ibrahimpasic T et al. 2019). La mayoría de las series describen una supervivencia global a los 5 años del 60-85%. (Volante M et al 2004; Ibrahimpasic T et al. 2014). De hecho, la media de supervivencia es de 5 años tras el diagnóstico. (Garcia-Rostan G et al. 2003; Ibrahimpasic T J et al. 2014) y una supervivencia específica del 66% a los 5 años (Lee DY et al. 2016; Ibrahimpasic T et al. 2019). Los factores pronósticos que se han asociado con una supervivencia más elevada son la edad (< 45 años), el menor estadio tumoral al diagnóstico y la presencia de cápsula en el tumor (Rivera M et al. 2010). En el análisis multivariante, los predictores de una menor supervivencia han sido la edad avanzada (> 45 años), el estadio patológico T4a, la extensión extratiroidea, la tasa mitótica alta, la necrosis tumoral y la metástasis a distancia en el momento de la presentación (Ibrahimpasic T et al. 2019). La presencia de mutaciones raras en *MED12* (15%) y *RBM10* (12%) se han asociado con letalidad (Ibrahimpasic T et al. 2019).

La mayoría de las decisiones terapéuticas se encuentran extrapoladas de la evidencia proveniente del CDT. En la mayoría de los casos, el tratamiento inicial consiste en tiroidectomía total seguida de tratamiento con I^{131} en la gran mayoría de los casos (Haugen BR et al. 2016). Se debe considerar el uso de 18-fluorodesoxiglucosatomografía por emisión de positrones (^{18}FDG -PET) como parte de la estadificación inicial, ya que una proporción significativa de CPD puede no concentrar el I^{131} (Volante M et al. 2004; Haugen BR et al. 2016) y son ávidos por ^{18}FDG -PET. Cuando el CPD se vuelve refractario al I^{131} , se debe considerar el tratamiento con inhibidores de la quinasa en pacientes con enfermedad metastásica, rápidamente progresiva, sintomática y / o de amenaza inminente que no son

susceptibles de control local mediante otros enfoques (Brose MS et al 2014; Shulumberger M, Tahara M and Wirth LJ. 2015; Haugen BR et al. 2016).

4.5. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

El carcinoma anaplásico (indiferenciado) es un tumor primario de tiroides altamente agresivo compuesto de células foliculares indiferenciadas (Lloyd RV et al. 2017).

4.5.1. Epidemiología

Se estima una prevalencia del CAT del 1 al 4% de todos los cánceres tiroideos (Abe I and Lam AK. 2021). Generalmente tiene lugar en pacientes de avanzada edad y suele presentarse clásicamente en estadios avanzados de la enfermedad. Es ligeramente más común en mujeres (ratio 2:1) y en la octava década de la vida (Abe I and Lam AK. 2021).

4.5.2. Etiología y patogenia

Los factores causales de CAT son desconocidos. Sin embargo, la coexistencia con áreas residuales bien diferenciadas sugiere que, con frecuencia, el CAT puede ser una evolución (progresión) de tumores diferenciados con dediferenciación. Una historia de bocio de larga data (> 10 años) fue observado en el 27% de los pacientes con CPD y el 24% de los pacientes con CAT (Lam KY et al. 2000). En comparación con el CPD, en el CAT se detectan mayores porcentajes de mutaciones en *TP53* (40-80%) y/o *TERTp* (30-75%) (Lam KY et al. 2000; Acquaviva G et al. 2018). Hay también alteraciones adicionales en la vía de PI3K/PTEN/AKT (*PIK3CA*, *PTEN*), mutaciones en *EIF1AX*, *CDKN2A*, genes del complejo remodelador de la cromatina SWI/SNF, genes de histona metiltransferasas y genes del sistema de reparación del ADN por apareamiento erróneo (“mismatch repair”-MMR) como *MSH2*, *MSH6* y *MLH1* (Lam KY et al. 2000; Xu B et al. 2020).

4.5.3. Pronóstico y supervivencia

El pronóstico del CAT es desolador, con una mortalidad mayor de 90% lo que supone una media de supervivencia al año del diagnóstico del 10-20% (Brignardello E et al. 2007; Cornett WR et al. 2007; Smallridge RC et al. 2009). Diferentes factores se han asociado con una mayor mortalidad como es la edad avanzada y la presentación con una gran masa infiltrativa (Kong N et al. 2021).

En cuanto al tratamiento, muchos de ellos son irresecables en el momento del diagnóstico (Sugitani I et al. 2012), son yodo resistentes y, por tanto, en muchas ocasiones, las únicas opciones de tratamiento son la radioterapia, la quimioterapia y nuevas terapias como la inmunoterapia.

La expresión de PD-L1 tiene relación con la inmunoterapia (Cameselle-García S et al 2021; Dierks C et al. 2021) y los reordenamientos de *RET*, *PAX8/PPAR γ* , *NTRK* y *ALK* son también relevantes como dianas terapéuticas (Landa I et al. 2016; Acquaviva G et al 2018; Volante M et al. 2021). Se han descrito numerosas alteraciones en la expresión de microRNAs (miRNAs) y ARNs no codificantes largos (lncRNAs) asociadas al CPD y al CAT (Volante M et al 2021). Aunque algunos genes desregulados epigenéticamente (*NIS*, *TG*, *TTF1* y *TPO*) y determinados microRNAs podrían ser dianas potenciales de re-diferenciación, este campo necesita todavía mucha investigación (Volante M et al. 2021).

4.6. CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El CMT es un tumor maligno de la glándula tiroides compuesto de células que evidencian diferenciación de células C (parafoliculares) (Lloyd RV et al. 2017). Las células tumorales expresan calcitonina, el péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF1). Fue descrito por primera vez por Hazard JB. en 1959 (Hazard JB et al. 1959) y en 1961 Sipple mostró su asociación con otros tumores, formando parte de lo que hoy se conoce como MEN tipo 2 (Lloyd RV et al. 2017).

4.6.1. Epidemiología

Representa aproximadamente el 2-3% de los tumores tiroideos; un porcentaje menor de CMT con relación a lo descrito previamente debido al incremento del CPT en las dos últimas décadas (Raue F et al. 2015). Alrededor del 75% de los casos de CMT son esporádicos y están relacionados con mutaciones somáticas activadoras del gen *RET* en aproximadamente el 50% de los casos y de *RAS* en el 25% (Barletta JA, Nosé V and Sadow PM. 2021). El 25% de los pacientes con CMT tienen mutaciones activadoras de función del gen *RET* en línea germinal (Barletta JA, Nosé V and Sadow PM. 2021). El pico de incidencia suele ocurrir entre la quinta y la sexta década de la vida, aunque en los casos hereditarios la edad es menor.

4.6.2. Etiología y patogenia

El CMT tradicionalmente se clasifica en formas esporádicas o en síndromes hereditarios. La forma de presentación más frecuente es la esporádica representando el 70% de todos ellos. La etiología del CMT esporádico es desconocida. No existe relación aparente entre la aparición de este tumor y la radiación ionizante en la cabeza y el cuello. El tumor puede asentar sobre una tiroiditis de Hashimoto preexistente sin encontrarse una asociación causal entre ambas entidades. Algunos datos sugieren que la hipercalcemia crónica puede asociarse al incremento del riesgo del CMT (Livolsi VA et al.1979; Weiss LM et al. 1983).

Aproximadamente el 30% de los casos de CMT son hereditarios y forman parte del síndrome MEN2. La herencia es autosómica dominante y se debe a una mutación germinal activadora del protooncogén *RET* (Al-Salameh A et al. 2018). Según los datos clínicos, el CMT familiar (CMTF) puede presentarse como: síndrome MEN2A, síndrome MEN2B y CMTF aislado (Barletta JA, Nosé V and Sadow PM. 2021):

1. MEN2A. Representa el 80% de los casos, constituyendo la forma hereditaria más frecuente. El 95% de los individuos

tendrán CMT, el 50% feocromocitoma y el 10-15% hiperparatiroidismo. Existen dos variantes:

- MEN2A asociado a enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito agangliónico) (Frilling A, Becker H, Roehner HD. 1992).
 - MEN2A asociado a amiloidosis liquen cutánea (Gagel RF et al. 1989).
2. MEN2B. Representa el 5%-10% de los casos de MEN2. Es la forma menos frecuente y la presentación del CMT es más precoz y agresiva. El 100% de los portadores tendrán CMT, ganglioneuromas 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 el hábito marfanoide es característico, aunque no tienen incremento en la incidencia del hiperparatiroidismo.
 3. CMTF sin otras manifestaciones de MEN2. Representa un 10%-35% de los carcinomas medulares familiares. Actualmente se considera una variante dentro del amplio espectro de la expresión de el MEN2A. Es menos agresivo y se inicia a una edad más tardía (Wells SA et al. 2015).

4.6.3. Pronóstico y supervivencia

Los pacientes que al diagnóstico se presentan con una masa palpable tienen una alta probabilidad de tener metástasis a nivel cervical; de hecho, algunos estudios reflejan un porcentaje de hasta el 75% de afectación cervical en pacientes con masa tiroidea palpable (Rowland KJ and Moley JF. 2015). Las metástasis a nivel del compartimento central son las más comunes (afectando al 50-75% de los casos), seguidas de la cadena laterocervical ipsilateral (50-60% de los casos) y de la cadena laterocervical contralateral (25-50% de los casos) (Scollo C et al. 2003; Moo-Young TA et al. 2009). En el caso de tener metástasis a distancia lo más frecuente es la afectación del pulmón, el hueso y el hígado (Wells SA et al. 2015)

Diversas series han descrito que aquellos pacientes diagnosticados mediante estudios genéticos/bioquímicos tienen menos tasas de metástasis ganglionares que aquellos con tumores esporádicos (Kebebew E et al. 2000). Por ello, el diagnóstico de CMT de una forma precoz es fundamental para un mejor pronóstico a largo plazo.

Las ratios de supervivencia reportadas hasta la actualidad van desde el 65-90% a los 5 años y desde el 45-85% a los 10 años. La supervivencia depende del estadio tumoral inicial (Bergholm U. 1989; Brierley J et al. 1996; Scopsi L et al. 1996; Modigliani E et al. 1998) de tal modo que los factores que más se han asociado de forma independiente a la supervivencia a largo plazo son la edad (< 50 versus > 50 años) y el estadio TNM. En un estudio que incluía más de 100 CMT (esporádicos y hereditarios) la mortalidad a los 5 años era del 10,7% mientras que a los 10 años era del 13,5%. (Kebebew E et al. 2000).

Otros factores que también se han relacionado con un peor pronóstico son los niveles de calcitonina elevados tras la cirugía, índices elevados proliferación celular, invasión vascular y desmoplasia (Tisell LE and Oden A. 2003; Koperek O et al. 2008; Ríos A et al. 2010; Abraham DT et al. 2011; Frank-Raue K et al. 2013).

En relación con la agresividad biológica ligada a cada mutación de *RET*, las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) han clasificado de riesgo “máximo” a la mutación p.M918T, riesgo “alto” a las mutaciones p.A883F y p.C634F/G/R/S/W/Y, así como de riesgo “moderado” a las demás mutaciones (Wells SA et al. 2015); por ello, el manejo de los pacientes debe ser cuidadosamente individualizado (Li SY et al 2020).

5. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

5.1. TNM Y ESTADIO TUMORAL

El objetivo de la estadificación del CT es clasificar a los pacientes según su riesgo de mortalidad y poder, en consecuencia, realizar un manejo inicial y seguimiento más o menos intensivo en función de este riesgo (Sherman SI et al. 1998).

Existen múltiples clasificaciones para definir el riesgo de cada paciente con CT, estas emplean diversos factores pronósticos que influyen en la supervivencia, como la edad, el tamaño tumoral y las metástasis (Byar DP et al. 1979; Voutilainen PE et al. 2003; Haigh PI, Urbach DR and Rotstein LE. 2004). Ninguno de estos sistemas ha demostrado ser superior a los otros (Cooper DS et al. 2009). Sin embargo, el método más utilizado y recomendado es la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edición del año 2017 (Amin MB et al. 2017), que incluye principalmente la valoración de tres componentes: el tamaño del tumor primario (T), la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N), y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M). Esta clasificación es aplicable a los siguientes tumores tiroideos: CPT, CFT, CCH, CMT, CPD y CAT. La clasificación TNM nos va a dar una descripción sobre la extensión anatómica de la enfermedad y permite establecer criterios de riesgo que pueden condicionar la recidiva y la tasa de mortalidad. Véase tabla 4, 5, 6 y 7.

Tabla 4. Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer, 8ª edición del año 2017.

<p>Tumor primario (T)</p> <p>Tx El tumor primario no puede ser evaluado.</p> <p>T0 No hay pruebas de tumor primario.</p> <p>T1 El tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.</p> <p>T1a El tumor mide ≤ 1 cm y se limita al tiroides.</p> <p>T1b El tumor mide >1 cm pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.</p> <p>T2 El tumor mide >2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.</p> <p>T3 El tumor mide >4cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación fuera del tiroides invadiendo sólo los músculos infratiroides (esternohioideo, esternotiroideo o omohioideo).</p> <p>T3a El tumor mide >4cm en su dimensión mayor y está limitado al tiroides.</p> <p>T3b Tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea invadiendo sólo los músculos infratiroides (esternohioideo, esternotiroideo o omohioideo).</p> <p>T4</p> <p>T4a El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir cualquiera de las siguientes estructuras: los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.</p> <p>T4b El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.</p>
<p>Ganglios linfáticos regionales (N)</p> <p>Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.</p> <p>Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.</p> <p>N0 No hay metástasis ganglionar linfática regional.</p> <p>N1 Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1a Metástasis en el nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y delfianos) o ganglios del mediastino superior.</p> <p>N1b Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos.</p>
<p>Metástasis a distancia (M)</p> <p>Mx No puede evaluarse metástasis a distancia.</p> <p>M0 No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1 Metástasis a distancia.</p>

Adaptado de Amin MB et al. 2017.

Tabla 5. Estadio tumoral del carcinoma papilar, folicular, de células de Hürthle y pobremente diferenciado.

Edad al diagnóstico (años)	T	N	M	Estadio tumoral
<55	Cualquier T	Cualquier N	M0	I
<55	Cualquier T	Cualquier N	M1	II
≥ 55	T1	N0/Nx	M0	I
≥ 55	T1	N1	M0	II
≥ 55	T2	N0/Nx	M0	I
≥ 55	T2	N1	M0	II
≥ 55	T3a/T3b	Cualquier N	M0	II
≥ 55	T4a	Cualquier N	M0	III
≥ 55	T4b	Cualquier N	M0	IVA
≥ 55	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB

T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia. Adaptado de Amin MB et al. 2017.

Tabla 6. Estadio tumoral del carcinoma anaplásico de tiroides.

T	N	M	Estadio tumoral
T1-T3a	N0/Nx	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Cualquier N	M0	IVB
T4	Cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC

T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia. Adaptado de Amin MB et al. 2017.

Tabla 7. Estadio tumoral del carcinoma medular de tiroides.

T	N	M	Estadio tumoral
T1a-T1b	N0	M0	I
T2-T3	N0	M0	II
T1-T2-T3	N1a	M0	III
T1-T2-T3	N1b	M0	IVA
T4a	Cualquier N	M0	IVA
T4b	Cualquier N	M0	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC

T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia. Adaptado de Amin MB et al. 2017.

5.2. RIESGO DE RECIDIVA/RECURRENCIA ATA 2015

La clasificación TNM permite estimar el riesgo de mortalidad del CT (Amin MB et al. 2017), pero no el riesgo de recidiva posoperatoria, por lo que distintas sociedades científicas como la European Thyroid Association (ETA), American Thyroid Association (ATA), Latin American Thyroid Society (LATS) han desarrollado clasificaciones para responder a esta pregunta. Todas ellas proponen tres categorías: pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto de recidiva. (Pacini F et al. 2006; Pitoia F et al. 2009; Cooper DS et al. 2009; Pitoia F et al. 2013; Haugen BR et al. 2016). La clasificación más empleada es la dada por la ATA (Haugen BR et al. 2016) que se describe a continuación en la tabla 8:

Tabla 8. Grupos de riesgo del cáncer tiroideo según la American Thyroid Association (ATA) de 2015.

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<i>CPT con todas las siguientes características:</i>	<i>Cualquiera de las siguientes características presentes:</i>	<i>Cualquiera de las siguientes características presentes:</i>
No metástasis locales ni a distancia	Invasión microscópica de los tejidos blandos peritiroideos	Invasión macroscópica del tumor
Resección completa macroscópica	Metástasis cervicales o captación a nivel cervical de I ¹³¹ en la imagen post tratamiento	Tiroglobulina posoperatoria sugestiva de metástasis a distancia
No invasión de tejidos locorregionales	Invasión vascular o histología agresiva (células altas, células columnares, variante hobnail)	N1 con alguna metástasis ≥ de 3 cm
Histología no agresiva	Clínicamente N1 o > 5 metástasis < 3 cm	Resección incompleta del tumor
No invasión vascular	Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y <i>BRAF</i> ^{V600E} mutado	Metástasis a distancia
No captación de I ¹³¹ fuera del lecho tiroideo		
N0 clínicamente o ≤ 5 micrometástasis (< 0,2 cm)		
Intratiroideo, variante folicular encapsulada con invasión capsular y ninguna o mínima invasión vascular (< 4 focos)		
Intratiroideo, microcarcinoma papilar, unifocal o multifocal, incluido <i>BRAF</i> ^{V600E} mutado		

Adaptado de Haugen BR et al. 2016, acceso abierto.

6. FORMA DE PRESENTACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

La forma de presentación de CDT más habitual es el nódulo tiroideo, aunque en ocasiones este se presenta con adenopatías cervicales palpables. En el CPT hasta en el 27% tienen metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico (Hundahl SA et al. 2000). Hay que recordar que el CFT no se asocia con adenopatías cervicales y suele presentarse como un nódulo tiroideo acompañado o no de metástasis a distancia (Daniels GH. 2018). La disfonía y la disfagia pueden estar presentes en el momento del diagnóstico hasta en el 20% de los casos de los CDT (Hundahl SA et al. 2000).

En los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados la forma de presentación suele ser una masa sólida tiroidea que ha experimentado un crecimiento rápido. En el caso de CAT esta masa suele ser infiltrativa y da lugar a dolor, disfagia, disfonía y/o disnea (Limaïem F et al. 2021). A diferencia de los carcinomas diferenciados, los CAT suelen presentarse al diagnóstico con un porcentaje muy elevado de metástasis a distancia; en el caso del CPD este porcentaje suele ser del 15% y en el caso del CAT esta cifra se eleva hasta el 30-40% de los casos (Carcangiu ML et al. 1984; Hiltzik D et al. 2006).

7. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES

Ante un nódulo o masa tiroideos el primer paso a dar es la realización de una historia clínica completa y una exploración física (Nambron R, Rosenthal R and Bahl D. 2020). En la historia clínica se debe indagar sobre los posibles factores de riesgo de CT como es la historia familiar de CT o de síndromes genéticos asociados a CT (FAP, síndrome tumoral PTEN-hamartoma, síndrome DICER1, complejo de Carney y síndrome de Werner) (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021), la ingesta de sal yodada, radioterapia cervical o total previa, tiempo evolución del nódulo tiroideo desde su aparición, cambios recientes de tamaño del nódulo y síntomas locales como disfagia, disfonía o disnea (Nambron R, Rosenthal R and Bahl D. 2020). De

forma clásica se considera que un nódulo tiroideo tiene datos clínicos de sospecha de malignidad si tiene las siguientes características (Haugen BR et al. 2016):

- Historia familiar de cáncer de tiroides.
- Historia de síndromes familiares que pueden asociarse a carcinoma diferenciado de tiroides (FAP, síndrome tumoral PTEN-hamartoma, síndrome DICER1, complejo de Carney y síndrome de Werner).
- Tratamiento previo con radioterapia cervical o total, o exposición a radiación ionizante (debido por ejemplo a accidentes radioactivos como el de Chernóbil).
- Sexo masculino.
- Edad inferior a 20 y superior a 70 años.
- Crecimiento rápido del nódulo.
- Nódulo de mayor consistencia y/o con fijación a estructuras adyacentes.
- Síntomas de compresión o infiltración local (disfonía por afectación del recurrente, disfagia, disnea y/o tos persistente).
- Adenopatías laterocervicales sospechosas.

La ecografía se ha convertido en el *gold standard* para la exploración de la glándula tiroidea (Maddaloni E et al 2021). Esta herramienta permite conocer el tamaño de la glándula tiroidea, sus características estructurales y la presencia de nódulos. También, permite la identificación de adenopatías sospechosas y la afectación de estructuras vecinas. En los últimos años han surgido diferentes clasificaciones de riesgo del nódulo tiroideo que se basan en sus características ecográficas, la más utilizada actualmente es la *European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EUTIRADS)* (Russ G et al. 2017). En función de estas características ecográficas se decidirá si es necesario la realización de una PAAF y el posterior seguimiento.

De este modo, para completar el estudio del nódulo tiroideo es necesario en muchas ocasiones realizar un estudio citológico mediante

la PAAF (Cibas ES and Ali SZ. 2017). A continuación, se describen las categorías diagnósticas del sistema Bethesda (Cibas ES and Ali SZ. 2017) para la interpretación de los resultados citológicos de la PAAF de la glándula tiroides:

- Bethesda I. Insuficiente o insatisfactoria.
- Bethesda II. Benigno.
- Bethesda IIIa. Lesión folicular de significado indeterminado (FLUS).
- Bethesda IIIb. Atipia de significado indeterminado (AUS).
- Bethesda IV. Neoplasia folicular.
- Bethesda V. Sospechoso de malignidad.
- Bethesda VI. Maligno.

La intervención quirúrgica del nódulo tiroideo dependerá del resultado de la PAAF (suelen intervenirse nódulos con PAAF Bethesda III, IV, V y VI), de su tamaño y de los síntomas que produce (El Hag IA et al. 2021). También puede ser causa de indicación quirúrgica un bocio de gran tamaño o un hipertiroidismo de difícil control (Haugen BR et al. 2016).

La identificación del CT según Bahl M et al. (Bahl M. et al. 2014) se podría clasificar en tres categorías: *no incidental*, cuando el cáncer es detectado clínicamente, *clínicamente sin sospecha*, pero detectado radiológicamente e *incidental*, cuando no hay sospecha clínica ni radiológica, pero es detectado en el estudio anatomopatológico.

Sin embargo, desde un punto de vista clínico la identificación del CT se podría dividir en dos grupos: a) aquel que se presenta como clínica referida por el paciente, y b) el CT detectado por la exploración física o por la realización de estudios complementarios (pruebas de imagen y/o estudios anatomopatológicos).

8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

8.1. CIRUGÍA TIROIDEA

El tratamiento primario del CT es la cirugía (Haugen BR et al. 2016). Generalmente se recomienda extraer todo el tejido tiroideo posible pues facilita la ablación posoperatoria con I^{131} de los restos tiroideos.

La extensión de la cirugía es un tema controvertido. Diferentes factores son los que influyen en la elección del abordaje quirúrgico, los más importantes son el tipo histológico, el tamaño de la lesión, la presencia de adenopatías y metástasis a distancia, la edad del paciente y la categoría de riesgo (Metere A, Aceti V and Giacomelli L. 2019). A continuación, se describen los abordajes quirúrgicos más frecuentes:

- Lobectomía e istmectomía.
- Tiroidectomía total.
- Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar central (zonas paratraqueales y traqueoesofágicas).
- Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar lateral.

No está recomendada la enucleación de los tumores debido a que este procedimiento impide una adecuada valoración anatomopatológica de la invasión tumoral si la hubiese. Por ello, la cirugía mínima será la lobectomía. Como se ha mencionado previamente, la indicación del tipo de cirugía dependerá de diferentes factores por lo que siempre es necesario individualizar cada caso (Haugen BR et al. 2016).

8.1.1. Complicaciones posquirúrgicas

La principal complicación tras la cirugía tiroidea es el daño de estructuras anatómicas cercanas, principalmente las glándulas paratiroides y los nervios laríngeos recurrentes (Coburn M et al. 1994).

La experiencia del cirujano es el elemento más importante para disminuir las complicaciones posquirúrgicas en la cirugía del CT (Rubino C et al. 2002; Schneider AB and Sarne DH. 2005). Sin embargo, el tipo de cirugía realizada también influye en el riesgo de complicaciones (Rossi L et al. 2021).

La tiroidectomía total puede acompañarse de una hipocalcemia transitoria llegando a afectar hasta el 10% de los pacientes, y una hipocalcemia permanente (hipoparatiroidismo posquirúrgico (HPP)) entre el 0,5% y el 1%. (Hartl DM et al. 2005; Edafe O and Balasubramanian SP. 2017; Mihai R and Thakker RV. 2021).

Por otra parte, aunque la hemitiroidectomía no suele cursar con una parálisis de las cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente, cuanto más agresiva es la cirugía existe más riesgo de lesión del nervio. Esto ocurre en menos del 1% de los pacientes intervenidos (Jin S and Sugitani I. 2021).

8.2. ABORDAJE POSQUIRÚRGICO

La estadificación posoperatoria empleando el TNM (pTNM), permite conocer el pronóstico de cada paciente y tomar decisiones sobre el tratamiento y el seguimiento de cada paciente (Haugen BR et al. 2016).

8.2.1. Tratamiento con hormona tiroidea

Siempre que se realice una tiroidectomía total es imprescindible el tratamiento hormonal. Este tratamiento no sólo tiene fines sustitutivos, sino que también tiene como objetivo la supresión de los niveles de TSH (Haugen BR et al. 2016). Se conoce que la TSH es un factor estimulador del crecimiento de la glándula tiroidea, así como del crecimiento endotelial vascular de las células del CDT; de hecho, se ha descrito que la supresión de TSH con levotiroxina reduce las tasas de recidivas y mejora la supervivencia (Biondi B, Filetti S and Schlumberger M. 2005). Los niveles de supresión de la TSH dependerán del tipo de CT, de la edad, el riesgo y el tiempo de evolución libre de enfermedad (Haugen BR et al. 2016).

8.2.2. Tratamiento con I^{131}

La administración del I^{131} se realiza después de la cirugía tiroidea con los siguientes objetivos (Pacini F et al. 2005):

1. Destruir restos de posible carcinoma microscópico oculto y potencialmente disminuir la tasa de recidivas a largo plazo.
2. Permitir la realización de una gammagrafía corporal total con I^{131} posablación, un método sensible para la detección de carcinoma persistente y de lesiones metastásicas no visibles en el rastreo preablación.
3. Destruir los restos del tejido tiroideo normal. Esto permitirá realizar un seguimiento mediante la realización de gammagrafía tiroidea con I^{131} y las determinaciones de tiroglobulina (Tg) en suero para la detección de la enfermedad persistente o recurrente (Eustatia-Rutten CF et al. 2004).

A pesar de los beneficios del I^{131} , este se considera un tratamiento selectivo, de tal modo que no todos los pacientes con CT serán candidatos para recibir I^{131} (Haugen BR et al. 2016). En general los pacientes de bajo riesgo, por su buen pronóstico a largo plazo, no serán candidatos para recibir I^{131} , mientras que aquellos de riesgo elevado si lo recibirán con el fin de disminuir recurrencias y mortalidad. En el resto de los pacientes no existe evidencia suficiente para la recomendación del I^{131} , por lo que se recomienda individualizar cada caso y que la decisión recaiga en un comité multidisciplinar (Hay ID et al. 2002; Pacini F et al. 2005; Haugen BR et al. 2016; Gulec SA et al. 2021).

8.2.3. Otros tratamientos

Los casos de CT resistentes al yodo representan la gran mayoría de la mortalidad relacionada con el CT. Si el cáncer no responde a la cirugía ni al I^{131} en ocasiones es necesario recurrir a la quimioterapia y los inhibidores de la tirosina quinasa (Fullmer T, Cabanillas ME and

Zafereo M. 2021). La radioterapia también puede ser útil en tumores indiferenciados o tumores diferenciados con clínica local sin posibilidad de cirugía. (Haugen BR et al. 2016). La mejor comprensión de la base molecular de la función tiroidea y la carcinogénesis ha impulsado el desarrollo de terapias novedosas que incluyen inhibidores de tirosina quinasa aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) e inhibidores de moléculas pequeñas de *VEGFR*, *BRAF*, *MEK*, *NTRK* y *RET*, que colectivamente han cambiado significativamente las perspectivas de pronóstico para esta población de pacientes (Fullmer T, Cabanillas ME and Zafereo M. 2021; Park J et al. 2021). Algunas terapias pueden volver a sensibilizar los cánceres desdiferenciados al yodo, lo que permite el tratamiento con yodo radiactivo y un mejor control de la enfermedad (Fullmer T, Cabanillas ME and Zafereo M. 2021). También están en desarrollo diversos ensayos clínicos basados en la inmunoterapia para los cánceres más agresivos (Capdevila J et al. 2020).

9. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE TIROIDES

9.1. ESTUDIOS DE IMAGEN

El seguimiento del CT se basa en la realización de estudios de imagen y analíticos con el fin de identificar la persistencia de enfermedad y posibles recurrencias de la enfermedad. Por norma general, en los tumores de estirpe folicular se suele realizar un rastreo gammagráfico al año del diagnóstico con el fin de descartar restos tumorales (Haugen BR et al. 2016; Gulec SA et al. 2021). La repetición de este estudio en años posteriores dependerá de diferentes factores: la histología del tumor, el estadio tumoral, el riesgo de recidiva y de la estratificación dinámica del riesgo (Haugen BR et al. 2016; Gulec SA et al. 2021).

La ecografía cervical es la otra prueba de imagen habitual para el seguimiento del CT su utilidad reside sobre todo en que mejora la sensibilidad respecto a la clásica palpación cervical para detectar adenopatías de pequeño tamaño (2 a 3 mm de diámetro) (Pacini F et al. 2003).

El resto de las pruebas de imagen (TC, RNM, PET) están indicadas en pacientes seleccionados individualizando cada caso.

9.2. ESTUDIOS ANALÍTICOS

9.2.1. Tiroglobulina

El estudio analítico por excelencia para el seguimiento del CT de estirpe folicular es la determinación de la Tg sérica. Se trata de una glicoproteína que sólo producen las células foliculares del tiroides, tanto normales como tumorales (Baloch Z et al. 2003). Los niveles de Tg se relacionan directamente con la masa tumoral, de este modo se encuentra elevada en pacientes con bocio, tumores tiroideos derivados de células foliculares y en situaciones de hiperfunción o inflamación de la glándula tiroidea. Los niveles de Tg sólo son útiles en el seguimiento de CT y no para el diagnóstico pues como se ha visto hay múltiples entidades que cursan con niveles elevados de Tg (Prpic et al. 2018).

A la hora de interpretar los niveles de Tg se debe tener en cuenta la presencia de Ac-antiTg. Estos anticuerpos pueden interferir con las determinaciones de la concentración de la Tg, por lo que siempre se deben solicitar niveles de Tg y niveles de Ac-antiTg (Rosario PW, Cortes MCS and Ranco Mourao G. 2021). Los niveles séricos de Tg se consideran un excelente marcador pronóstico en el seguimiento del CDT. De hecho, se considera uno de los factores fundamentales para evaluar la estratificación dinámica del riesgo de recidiva del tumor durante el seguimiento (Haugen BR et al. 2016).

Durante el seguimiento, los niveles de Tg se valoran de forma basal, es decir se pueden medir sus niveles tomando tratamiento con levotiroxina o se pueden valorar los niveles de Tg estimulada bien tras la suspensión de la levotiroxina durante 4 semanas o tras el estímulo con TSH recombinante humana (Haugen BR et al. 2016).

Tras la ablación de restos tiroides la persistencia de niveles de Tg elevados indica persistencia de la enfermedad, mientras que la

elevación de sus niveles durante el seguimiento nos indicará la recurrencia de la enfermedad (Giovannella L. 2020).

De este modo, los niveles de Tg sérica se consideran un excelente índice pronóstico en el seguimiento del CT de estirpe folicular. Así, si un paciente presenta niveles de Tg indetectables tras la suspensión de levotiroxina durante 4 semanas, probablemente seguirá libre de enfermedad durante más de 15 años y menos del 1% de los pacientes presentarán recidiva. Por el contrario, el 33% de los pacientes con niveles de Tg detectables tendrán enfermedad persistente o recurrente (Eustatia-Rutten CF. 2004).

9.2.2. Calcitonina

Es el marcador por excelencia para el seguimiento del CMT, pues se trata de una hormona peptídica de 32 aminoácidos secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides. Los niveles de calcitonina basales se correlacionan con la masa tumoral y generalmente son muy elevados en aquellos pacientes con masas palpables (Busnardo B. 1994). Por ello, se recomienda su medición al diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con CMT (Kim M and Kim BH. 2021). Así, el tiempo de duplicación de calcitonina durante el periodo posoperatorio es un marcador muy sensible de la progresión y la agresividad del CMT metastásico (Barbet J et al. 2005; Laure Giraudet A et al. 2008). De hecho, en un estudio que incluyó a 65 pacientes seguidos durante 3-30 años la supervivencia a los 10 años fue del 8, 37 y 100% para tiempos de duplicación de calcitonina menores de 6 meses, entre 6 meses y 2 años y mayores de 2 años respectivamente (Laure Giraudet A et al. 2008).

9.2.3. CEA

El CEA es una proteína cuyos niveles plasmáticos habitualmente son bajos. El nivel de CEA en sangre puede aumentar en ciertos tipos de cáncer y así como en entidades benignas. Muchos de los CMT adicionalmente a la calcitonina secretan CEA (Machens A et al. 2007) y por ello, al igual que ocurre con la calcitonina los niveles de CEA se

suelen usar como un marcador tumoral tanto al diagnóstico como durante el seguimiento (Kim M and Kim BH. 2021). El tiempo de duplicación del CEA también se ha relacionado con el pronóstico a largo plazo (Barbet J et al. 2005; Laure Giraudet A et al. 2008) en el CMT. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la elevación del CEA puede producirse también en pacientes con otros tipos tumorales, enfermedad inflamatoria intestinal, lesiones benignas pulmonares, así como en el hábito tabáquico.

9.3. ESTRATIFICACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO

Los sistemas de estadificación descritos previamente como el TNM (Tuttle RM, Haugen BR and Perrier ND. 2017) y el riesgo de recidiva propuesto por la ATA en 2015 (Haugen BR et al. 2016) son sistemas estáticos. Sin embargo, se sabe que el riesgo de mortalidad y de recidiva puede cambiar a lo largo del tiempo en función de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Por ello, recientemente se ha incorporado un nuevo sistema de valoración del riesgo dinámico que obliga a la reevaluación de este riesgo de recidiva en cada visita médica de seguimiento del CT (Haugen BR et al. 2016; Momesso DP et al. 2016).

Este sistema de estratificación dinámica se inicia en el primer control que se realiza del CT que suele ser entre los 6 y 12 meses del tratamiento inicial (Tuttle RM et al. 2010; Castagna MG et al. 2011). De este modo, un paciente que inicialmente fuese de alto riesgo por su buena respuesta al tratamiento puede evolucionar a una respuesta excelente disminuyendo así su riesgo de recidiva. Así, la estratificación dinámica (Tuttle RM et al. 2010; Abelleira E et al. 2021; Soares P et al 2021) permite una estimación del riesgo que se modifica a lo largo del seguimiento (Krajewska J, Chmielik E and Jarzab B. 2017). Este sistema permite reclasificar a los pacientes en cuatro categorías. Véase tabla 9.

Tabla 9. Estratificación dinámica del riesgo según la ATA (2015).

Respuesta*	Terapia inicial		
	Tiroidectomía total y ablación ¹³¹ I	Tiroidectomía total sin ablación ¹³¹ I	Lobectomía
Excelente	Tg no estimulada indetectable o Tg estimulada < 1ng/ml y Ac-antiTg negativos y pruebas de imagen negativas	Tg no estimulada < 0,2 ng/ml o Tg estimulada < 2ng/ml y Ac-antiTg negativos y pruebas de imagen negativas	Tg no estimulada < 30ng/ml y Ac-antiTg negativos y pruebas de imagen negativas
	Tg no estimulada > 1ng/ml o Tg estimulada >10ng/ml o Aumento Ac-antiTg y pruebas de imagen negativas	Tg no estimulada > 5ng/ml o Tg estimulada >10ng/ml o Aumento de niveles de Tg con los mismos niveles de TSH o Aumento Ac-antiTg y pruebas de imagen negativas	Tg no estimulada > 30ng/ml o Aumento de niveles de Tg con los mismos niveles de TSH o Aumento Ac-antiTg y pruebas de imagen negativas
	Evidencia estructural o funcional de enfermedad independientemente de la Tg o de los Ac-antiTg Estudios de imagen estructurales indeterminados o Captación débil en el lecho tiroideo en la gammagrafía o Tg no estimulada 0,2-1 ng/ml o Tg estimulada 1-10 ng/dl o Ac-antiTg estables o en descenso en ausencia de pruebas de imagen estructurales o funcionales	Evidencia estructural o funcional de enfermedad independientemente de la Tg o de los Ac-antiTg Estudios de imagen estructurales indeterminados o Captación débil en el lecho tiroideo en la gammagrafía o Tg no estimulada 0,2-5 ng/ml o Tg estimulada 2-10 ng/dl o Ac-antiTg estables o en descenso en ausencia de pruebas de imagen estructurales o funcionales	Evidencia estructural o funcional de enfermedad independientemente de la Tg o de los Ac-antiTg Estudios de imagen estructurales indeterminados o Captación débil en el lecho tiroideo en la gammagrafía o pruebas de imagen estructurales o funcionales
	Indeterminada	Indeterminada	Indeterminada

Tg, tiroglobulina; Ac-antiTg, anticuerpos antitiroglobulina.

*Descripción:

- Respuesta excelente: Sin evidencia clínica, ni bioquímica ni estructural de enfermedad.
- Respuesta bioquímica incompleta: No hay evidencia de enfermedad estructural, pero hay niveles de Tg detectables o bien aumento en los niveles de Ac-antiTg.
- Respuesta estructural incompleta: Presencia de enfermedad bien a nivel loco-regional o bien metástasis a distancia identificada mediante pruebas de imagen o funcionales.
- Respuesta indeterminada: Incluye a los pacientes con alteraciones bioquímicas, estructurales o funcionales que no permiten su clasificación en las categorías previas.

Adaptado de Haugen BR et al. 2016, acceso abierto

Teniendo en cuenta este sistema de estratificación dinámica del riesgo se considera que un paciente se encuentra libre de enfermedad cuando presenta una respuesta excelente pues hay ausencia clínica de evidencia tumoral, con pruebas de imagen negativas y niveles de Tg plasmática (basal o tras estímulo) indetectables, en ausencia de Ac-antiTg. En cambio, cuando el paciente se encuentra en otra situación respuesta indeterminada, bioquímica o estructural incompleta hablaríamos de persistencia o recidiva de la enfermedad (Haugen BR et al. 2016; Momesso DP et al. 2016).

10. SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN EL CÁNCER DE TIROIDES

La mayor parte de los estudios no evidencian un aumento de la mortalidad del CT (La Vecchia C et al. 2015) es más, un análisis global en países de la Unión Europea como Francia, Italia, Holanda y Gran Bretaña mostró una disminución de la mortalidad desde 1970 (La Vecchia C et al. 2015). Sin embargo, datos de la SEER-9 mostraron que había un aumento de mortalidad desde 1974 hasta 2013, dicho aumento fue de 1,1% por año en toda la serie y específicamente del 2,9% al año para el CPT en estadio avanzado (Lim H et al. 2017). Estos datos suponen un aumento desde el 0,4 por 100.000 habitantes-año en el periodo 1994-1997 hasta 0,46 por 100.000 habitantes-año entre 2010-2013 (Lim H et al. 2017). Apoyando estos resultados, Xie L et al. (Xie L et al. 2021) mostraron datos del *Shanghai Cancer Registry* de CT diagnosticados entre 1973 y 2015 donde la mortalidad en el primer periodo analizado (1973-1993 en hombres y 1973-1990 en mujeres) presentaba un ligero descenso, sin embargo, en el siguiente periodo analizado se observó un aumento de la mortalidad tanto en hombres como en mujeres (en hombres 1993-2015 PCA=1,18%, IC 95%: -1,15% - 3,57%; en mujeres 1990 - 2015 PCA = 1,92% IC 95%: 0,76%-3,09%. Datos recientemente publicados del Registro de Cáncer de California (registro independiente de la SEER-9) mostraron un incremento de mortalidad del 1,7% por año en una serie de 69.684 pacientes con CT durante el periodo 2000-2017 (Yan KL et al. 2020).

Otros estudios mostraron de forma general un aumento de la supervivencia; así, el análisis de una cohorte danesa, basándose en supervivencia relativa, mostró que hubo una mejora en la supervivencia para los diferentes tipos histológicos analizados (CFT, CPT, CMT, CAT) desde el periodo 1980-1984 hasta el 2010-2014 (Mirian C et al. 2018). Colonna et al. publicaron datos de la supervivencia de diferentes áreas de Francia donde observaron también desde 1975 hasta 2004 un aumento global de la supervivencia tanto al año del diagnóstico como a los 5 años (Colonna M et al. 2010).

En la figura 4 se puede observar la mortalidad del CT estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018 (Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021)).

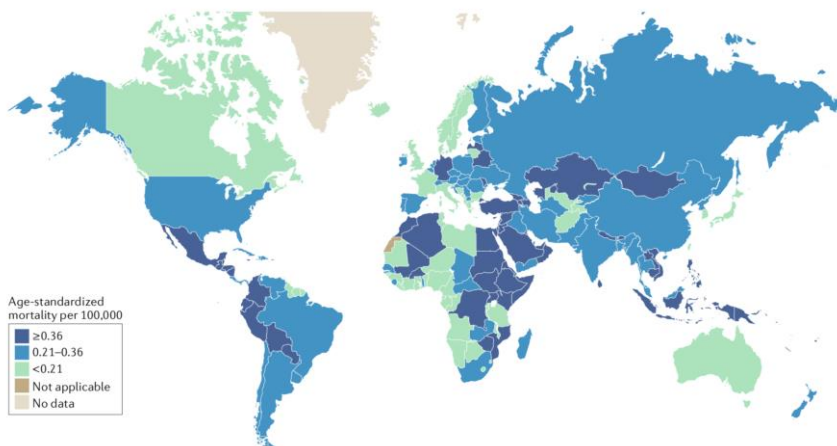


Figura 4. Mortalidad del cáncer de tiroides estandarizada por edad por 100.000 habitantes en el mundo en 2018 (en ambos sexos y todas las edades). Datos obtenidos de Ferlay J et al Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021).

11. EL PROBLEMA ACTUAL: ¿EXISTE UN INCREMENTO REAL DEL CARCINOMA TIROIDEO?

El CT es la neoplasia endocrina más frecuente y la neoplasia que mayor crecimiento ha experimentado en los últimos años. Muchos autores han propuesto que el incremento del CT no es un incremento real, sino que se trata de un aumento de detección de casos subclínicos, es decir, lesiones tumorales de la glándula tiroidea que nunca se diagnosticarían sino fuese por la tendencia actual a un exceso de realización de pruebas diagnósticas (Cléro E et al. 2021; Xu S and Han Y. 2021). Algunos grupos han estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de CPT desde 1980 se debe al sobrediagnóstico de carcinomas incidentales (Burgess JR. 2002). Para apoyar esta idea se han esgrimido datos de diversas series en las que se objetiva un menor tamaño tumoral y un mayor número de tumores al diagnóstico en estadios tumorales más bajos lo que apoyaría la hipótesis de que el incremento del CT se debe a la detección de tumores por mejora en la sensibilidad diagnóstica (Davies L et al. 2006; Kent WD et al. 2007; Davies L et al. 2014; Lim H et al. 2017). O'Grady TJ et al. emplearon los datos del SEER-9 para examinar la incidencia en función del estadio al diagnóstico, estimando que la proporción de CT hallados de forma incidental en 2011 fue 5,5% en hombres entre 20-49 años y el 45,5% en mayores 50 años. En mujeres de 20-49 años el 41,1% y el 60,1% en mujeres mayores de 50 años. La detección de CPT en estadios iniciales sobrepasó la de estadios más avanzados desde 1981 hasta 2011, por lo que concluyeron que el sobrediagnóstico había conllevado el diagnóstico adicional de 82.000 casos de CPT incidental que probablemente nunca habrían causado síntomas (O'Grady TJ et al. 2015).

Sin embargo, datos de otras series muestran que también existe un aumento en la incidencia de tumores de mayor tamaño y en estadios avanzados, incluyendo tumores con invasión extratiroidea y con presencia de metástasis cervicales (Burgess JR et al. 2000; Burgess JR et al. 2006; Rego-Iraeta A et al. 2009; Enewold L et al. 2009; Cramer JD et al. 2010; Morris LG and Myssiorek D. 2010; Pathak KA et al. 2013; Li N et al. 2013; Husson O et al. 2013; Vergamini LB et al.

2014; Horn-Ross PL et al. 2014; Lim H et al. 2017; Milano AF. 2018; Yan KL et al. 2020). Se ha calculado que la mitad del incremento se debe a tumores inferiores a 1 cm (microcarcinomas), el 30% a tumores de 1 a 2 cm, y el 20% a tumores superiores a 2 cm (Sanabria A. 2018). El incremento de la incidencia de tumores de todos los tamaños ha sido confirmado por diferentes series, con un cálculo del crecimiento anual 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) (Cramer JD et al. 2010). Es más, los datos del Registro de Cáncer de California mostraron que aumentaban significativamente los tumores mayores de 4 cm entre el año 2000 y 2017 (Yan KL et al. 2020).

En las últimas décadas numerosos estudios han descrito el incremento del número de casos de CT y especialmente de CT de menor tamaño (Liu S et al. 2001; Burgess JR. et al. 2002; Leenhardt L et al. 2004; Gomez Segovia I et al. 2004; Leenhardt L et al. 2004 (b); Farahati J et al. 2004; Reynolds RM et al. 2005; Davies L et al. 2006; Kent WD et al. 2007; Colonna M et al. 2007; How J et al. 2007; Jemal A et al. 2009; Cordioli MI et al. 2009; Chen AY et al. 2009; Jemal A et al. 2010; Holt EH et al. 2010; Dal Maso L et al. 2011; Aschebrook-Kilfoy B et al. 2011; Olaleye O et al. 2011; McNally RJ et al. 2012; Hakala T et al. 2012; Blomberg M et al. 2012; Kweon SS et al. 2013; Ferlay J et al. 2013; Busco S et al. 2013; Amphlett B et al. 2013; Jemal A et al. 2013; Veiga LH et al. 2013; Binder-Foucard F et al. 2014; Davies L, et al. 2014; Ahn HS and Kim HJ. 2014; La Vecchia C et al. 2015; Franceschi S et al. 2015; Vučemilo L et al. 2015; Lim H et al. 2017; Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. 2020; Wang J et al. 2020). Sin embargo, las causas de este aumento no están claras y continúa el debate sobre si estos hallazgos reflejan un aumento real de la enfermedad o simplemente una mayor capacidad de diagnóstico incluyendo tumores incidentales (clínicamente silentes).

Algunos investigadores han atribuido el aumento de casos de CT a la *detección incidental durante la realización de pruebas de imagen realizadas por motivos no relacionados con la glándula tiroides*. Así,

por ejemplo, durante la realización de estudios doppler de troncos supra-aórticos, RMN, TC, PET, o también a causa del mayor empleo de la ecografía cervical y la PAAF, se habría incrementado la detección de tumores tiroideos subclínicos (Colonna M et al. 2002; Yoon DY et al. 2008; Soelberg KK et al. 2012; Bahl M et al. 2014; Elzein S et al. 2015; Roman BR, Morris LG and Davies L. 2017; Haymart MR et al. 2020). En los últimos años la utilización generalizada de la ecografía en la aproximación al diagnóstico del nódulo tiroideo ha hecho que aumente la sensibilidad para detectar nódulos tiroideos (Brander A et al. 1991; Ezzat S et al. 1994). Previamente a la incorporación de la ecografía a la consulta de Endocrinología el principal método de detección de nódulos tiroideos era el examen físico (inspección y palpación), que tenía una baja sensibilidad y sólo detectaba nódulos grandes (Wiest PW et al. 1998). Stanicic J et al. publicaron que la prevalencia de nódulos tiroideos por palpación era del 0,5%-6,5% mientras que por ecografía era del 13,4%-46% (Stanicic J et al. 2009), por lo que atribuyeron el aumento de incidencia de CT de las últimas décadas a una mejora en la detección de tumores subclínicos. Vaccarella S et al. evaluaron el impacto de los cambios diagnósticos sobre el aumento de la incidencia en Inglaterra, países nórdicos, Escocia, Francia, Italia, EE. UU., Australia, Japón y Corea, observando que los cambios diagnósticos pueden explicar más del 60% de los CPT diagnosticados entre 2003-2007 en mujeres menores de 80 años en Francia, Italia, EE. UU., Australia y Corea, y aproximadamente 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 mayor aumento de la incidencia y fueron consistentes entre los sexos. Concluyeron que una gran proporción de casos de CPT diagnosticados en los países de altos recursos en las dos últimas décadas es debido a sobrediagnóstico. Esta fracción atribuida a sobrediagnóstico ha aumentado progresivamente con el tiempo y es probable que crezca aún más en el futuro (Vaccarella S et al. 2015).

Otra hipótesis para explicar el aumento en la incidencia de CT es la que se atribuye al *incremento del número de cirugías tiroideas debido a procesos benignos* como la causa del aumento en la

detección de tumores incidentales en las piezas quirúrgicas. Así, un estudio realizado en Italia mostró que el 4,62% de los pacientes que se operaban por causas benignas presentaban un CT (Maturó A et al. 2017). Se han encontrado porcentajes más elevados en estudios realizados en otros países como Egipto y Atenas donde hasta el 12% (Askitis D et al. 2013) y el 21% (Christakis I et al. 2018) de los pacientes operados por causas benignas presentaban un CT. Apoyando esta idea, se encuentra la alta prevalencia de CT detectada incidentalmente en series de autopsia (Roti E et al. 2008). La prevalencia de mCPT encontrado en autopsias se ha estimado en torno a 100-1000 veces mayor que el cáncer clínico, lo que sugiere que una gran proporción de la población probablemente vive con un CT (silente) que nunca se diagnosticaría sino fuese por el incremento del número de intervenciones quirúrgicas tiroideas por patología benigna (Kovács GL et al. 2005).

Finalmente, como tercera hipótesis que puede explicar este incremento de la incidencia es la *mejoría en las técnicas de diagnóstico anatomopatológico* por el estudio protocolizado y más exhaustivo de las piezas quirúrgicas examinadas por lesiones benignas (Brito JP et al. 2015).

En consecuencia, el diagnóstico de nuevos casos de CT (aumento en la incidencia de CT) tendría dos causas principales:

1. Un aumento real por efecto de factor/es que producen nuevos casos.
2. Un aumento espurio por incremento en de detección de casos ocultos (CT incidental).

Si el aumento es real es necesario identificar las causas de este incremento. Por otra parte, en el caso de un aumento espurio también es necesario identificar y controlar los factores que contribuyen a este falso aumento. Según el modelo de la “rueda de la causalidad”, cuatro elementos contribuyen a cada nuevo caso: el paciente con la afección, el médico que realiza el diagnóstico, el sistema de salud en el que se

produce la interacción entre el paciente y el médico y el entorno en el que se existe el sistema de salud. Los cambios en la interacción entre cualquiera de estos factores pueden influir en la incidencia por lo que debe considerarse la compleja relación entre los cuatro elementos (Sanabria A et al. 2018). Véase figura 5.

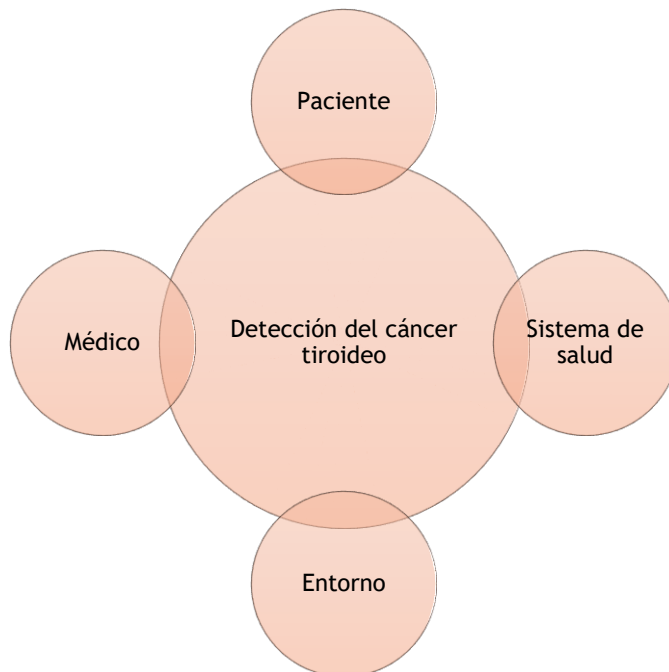


Figura 5. Detección de los nuevos casos de cáncer tiroideo basándose en el modelo de la “rueda de la causalidad”. Adaptado de Sanabria A et al. 2018, acceso abierto.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El CT es la neoplasia maligna que más a aumentado en las últimas décadas. El aumento de la incidencia es global, involucrando a países de ingresos altos y bajos, independientemente de las prácticas diagnósticas variables, las características étnicas y las diferencias ambientales (Kim J, Gosnell JE, and Roman SA. 2020; Miranda-Filho A. et al 2021). Algunas investigaciones atribuyen el incremento en la incidencia al sobrediagnóstico por las mejoras introducidas en la atención sanitaria y/o en las técnicas de diagnóstico (Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014; Xie L et al. 2021). Sin embargo, no existe un consenso sobre si este incremento es simplemente por sobrediagnóstico o se trata de un incremento real en la incidencia del CT (Goldfarb DG et al. 2021; Loizou L et al. 2021; Zhang D et al. 2021; Karzai S et al. 2021). Afortunadamente, el aumento del CT es principalmente a expensas del CPT (Miranda-Filho A. et al 2021), que tiene una baja tasa de mortalidad en comparación con los cánceres de otros órganos (Lloyd RV et al. 2017). No obstante, el aumento en la incidencia del CPT es un importante problema sanitario por la morbilidad asociada de estos tumores cuyo tratamiento requiere una tiroidectomía con o sin I^{131} , tratamiento hormonal sustitutivo y seguimiento clínico, así como por el impacto psicológico sobre los pacientes (Wang T et al. 2018; Haugen BR et al. 2016; Gulec SA et al. 2021). Además, el diagnóstico del CT tiene importantes implicaciones económicas para el sistema nacional de salud (Van Den Heede K et al. 2021; Nierengarten MB. 2021) e incluso para los pacientes con seguros privados (Zheng F et al. 2021).

Aunque existe un estudio en nuestra Comunidad Autónoma confirmando el aumento en la incidencia del CPT en el área de Vigo (1978-2001), afectando tanto al mCPT como al CPT clínico (Rego-Iraeta A et al. 2009), se desconoce la incidencia del CT en nuestra Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (ASSB). Tampoco se conoce el perfil clínico y patológico de estos tumores y su evolución en las últimas décadas. Es necesario llevar a cabo esta investigación en nuestra área sanitaria para poder confirmar si existe un aumento real en la incidencia de esta neoplasia. Además, el estudio de los datos clínicos y patológicos de los pacientes con CT de nuestra área sanitaria puede contribuir a conocer las posibles causas del aumento de este tumor y a mejorar el diagnóstico y tratamiento de los mismos. Una mayor información sobre el comportamiento del CT en nuestro sistema de salud permitirá dimensionar mejor la atención y los recursos sanitarios destinados a los pacientes con esta patología.

2. HIPÓTESIS

De acuerdo con los datos de la literatura científica es probable que, al igual que ha ocurrido en otros países y en otras áreas de España, la incidencia del CT en nuestra área sanitaria haya experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años. Según esos datos, el aumento del CT sería principalmente a expensas del CPT, jugando un papel fundamental el diagnóstico de tumores tiroideos incidentales como el mCPT. Sin embargo, en el presente estudio se plantea la **hipótesis** de que el incremento del CT no es solo consecuencia de mejoras en el diagnóstico y/o de la mayor detección de casos incidentales de mCPT en piezas de tiroidectomías realizadas por causas benignas, sino que puede existir un incremento real en la incidencia del CT. De acuerdo con esta hipótesis el aumento del CT sería a expensas del CPT, en todas sus variantes y estadios. En el presente estudio también se plantea la **hipótesis** adicional de que en las últimas décadas existe una mejora en la supervivencia del CT atribuible a mejores tratamientos y la atención médica general y no por la detección precoz o cambios en las características tumorales (agresividad tumoral y/o estadio).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudiar la incidencia del CT en la población del ASSB y las causas que pueden influir en la incidencia.
2. Establecer el perfil clínico-patológico el CT en el ASSB.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características demográficas de los pacientes diagnosticados de CT en el ASSB desde el 01-01-1991 hasta el 31-12-2015.
2. Determinar la tasa de incidencia del CT y de los diferentes tipos histológicos del CT en nuestra área.
3. Investigar la tendencia de la tasa de incidencia del CT y de los diferentes tipos histológicos del CT entre 1991 y 2015.
4. Describir el número y la evolución de las cirugías tiroideas realizadas en el ASSB en el periodo del estudio.
5. Conocer la supervivencia causa-específica del CT y de los diferentes tipos histológicos en nuestra área.
6. Describir la tasa de incidencia y el PCA del CPT con y sin incluir el subgrupo de mCPT.
7. Describir la tasa de incidencia del CPT con y sin incluir el subgrupo de mCPT según el sexo.
8. Estudiar la evolución del CPT en términos de edad de presentación, sexo, forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, características anatomopatológicas del

CPT, estadio tumoral, afectación ganglionar, afectación metastásica a distancia y riesgo de recidiva/recurrencia según ATA 2015 desde 1991 hasta 2015.

9. Describir la estratificación dinámica del riesgo del CPT al final del periodo del estudio
10. Describir las características anatomopatológicas del CT al diagnóstico.
11. Investigar la prevalencia y la evolución a lo largo del periodo de estudio de factores de riesgo que se han relacionado con el aumento de CPT (radioterapia, sexo femenino, función tiroidea, autoinmunidad tiroidea, obesidad, antecedentes familiares de patología tiroidea).
12. Analizar la supervivencia causa-específica del CPT global, según el sexo, variantes tumorales, quinquenio, edad, tamaño tumoral y número de focos tumorales
13. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CPT.
14. Describir la edad de presentación, el sexo, la forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, características anatomopatológicas del CFT, estadio tumoral, afectación ganglionar, afectación metastásica a distancia y riesgo de recidiva/recurrencia según ATA 2015 desde 1991 hasta 2015.
15. Describir la estratificación dinámica del riesgo del CFT al final del periodo del estudio
16. Analizar la supervivencia causa-específica del CFT global y según variantes tumorales.
17. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CFT.

18. Describir la edad de presentación, el sexo, la forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, características anatomopatológicas del CCH, el estadio tumoral, la afectación ganglionar, la afectación metastásica a distancia y el riesgo de recidiva/recurrencia del CCH según ATA 2015 desde 1991 hasta 2015.
19. Describir la estratificación dinámica del riesgo del CCH al final del periodo del estudio
20. Analizar la supervivencia causa-específica del CCH
21. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CCH.
22. Describir la edad de presentación, el sexo, la forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, características anatomopatológicas del CPD, el estadio tumoral, la afectación ganglionar, la afectación metastásica a distancia.
23. Analizar la supervivencia causa-específica del CPD.
24. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CPD.
25. Describir la edad de presentación, el sexo, la forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, características anatomopatológicas del CAT, el estadio tumoral, la afectación ganglionar, la afectación metastásica a distancia.
26. Analizar la supervivencia causa-específica del CAT.
27. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CMT.
28. Describir la edad de presentación, el sexo, la forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento, caracte-

rísticas anatomopatológicas del CMT, el estadio tumoral, la afectación ganglionar, la afectación metastásica a distancia.

29. Analizar la supervivencia causa-específica del CMT.
30. Estudiar la situación actual y la causa de muerte de los pacientes con CMT.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

La comunidad gallega se divide desde el 2017 en 7 áreas sanitarias (Ferrol, Santiago, A Coruña, A Mariña-Lugo-Monforte, Ourense-Verín-O Barco, Pontevedra-Salnes y Vigo). Una de ellas es el ASSB, siendo esta nuestra población de referencia, que incluía en el año 2018 un total de 448.936 habitantes. De ellos, 380.385 son atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y 68.551 en el Hospital de Barbanza. Esta población representa el 39,8% de la población de la provincia de A Coruña y el 16,41% de toda la Comunidad Autónoma de Galicia (www.sergas.es).

El ASSB gestiona los servicios sanitarios (atención primaria, especializada y sociosanitaria) de los ayuntamientos de su zona de influencia. En concreto, presta servicio a 46 ayuntamientos: Toques, A Baña, A Estrada, A Pobra do Caramiñal, Agolada, Ames, Arzúa, Boimorto, Boiro, Boqueixón, Brión, Carnota, Dodro, Dozón, Frades, Lalín, Lousame, Mazaricos, Melide, Mesía, Muros, Negreira, Noia, O Pino, Ordes, Oroso, Outes, Padrón, Pontecesures, Porto do Son, Rianxo, Ribeira, Rodeiro, Rois, Santa Comba, Santiago de Compostela, Santiso, Silleda, Teo, Tordoia, Touro, Trazo, Val do Dubra, Valga, Vedra y Vila de Cruces (www.sergas.es).

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de CT del ASSB cuyo estudio anatomopatológico fue realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (incluyendo los del antiguo Hospital Xeral de Galicia).

3. OBTENCIÓN DE LOS DATOS

3.1. DATOS DE LOS PACIENTES

La información relativa a los pacientes con CT fue aportada por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Santiago el cual centraliza los casos de CT diagnosticados en el área. El servicio de Anatomía Patológica tiene codificadas todas las muestras anatomopatológicas que incluyen tejido tiroideo. Para la identificación de los casos se utilizaron los programas PAT-Win (iSOFT) y EOS (SERGAS) que utiliza el sistema de codificación SNOMED. Se utilizó el término “tiroides” como tejido/órgano de referencia para la búsqueda de casos.

Inicialmente se seleccionaron todos los casos que presentaban como código de diagnóstico tejido tiroideo. En una segunda fase se revisaron todos los informes de anatomía patológica y se seleccionaron solo los casos donde el estudio anatomopatológico detectó CT, descartándose los casos con patología tiroidea benigna o tejido tiroideo normal.

3.2. ORIGEN DE LOS DATOS POBLACIONALES

La información relativa a la población de referencia procede desde el año 1998 de la Renovación Continua del Padrón Municipal de Habitantes (Fuente: Instituto Galego de Estatística). Sin embargo, no se dispone de la población anual desde el año 1991 hasta el año 1997 por lo que para ello se han utilizado unas estimaciones intercensales llevadas a cabo por el Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de Galicia.

Para realizar el ajuste de la incidencia del CT en nuestra área en función de la población mundial y europea se emplearon las siguientes fuentes:

- Población estándar mundial: Waterhouse et al. eds. Cancer incidence in five continents. IARC: Lyon, 1976; Vol. 3 p.456 (anexo III).
- Población estándar europea (2013): Eurostat, European Commission. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013. Disponible en:<http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF>.

3.3. DATOS RELATIVOS A LA MORTALIDAD

Los datos relativos al fallecimiento y causa de la muerte de los pacientes con CT se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas.

4. MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo de los pacientes del ASSB diagnosticados de CT cuyas muestras de anatomía patológica fueron estudiadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (incluyendo los del antiguo Hospital Xeral de Galicia) desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2015.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en este estudio todas aquellas personas, de cualquier edad, diagnosticadas de CT desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2015. El periodo de seguimiento fue desde

el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2018 con el objetivo de lograr un tiempo mínimo de seguimiento de tres años.

Todos los tumores incluidos provienen de los registros de Anatomía Patológica y por tanto están verificados histológicamente. Fueron incluidos todos los tumores malignos tiroideos incluyendo también los microcarcinomas.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se han excluido todos los casos de CT que no pertenecían al ASSB. Esto incluye todos los pacientes que pertenecen a otra área sanitaria pero que, por diferentes motivos, fueron intervenidos en centros del ASSB. También, se excluyeron todos los casos derivados de otros centros al Servicio de Anatomía Patológica para la valoración por los expertos de dicho Servicio. Los tumores secundarios (metastásicos) y los no epiteliales (por ejemplo, sarcomas o linfomas) también fueron excluidos del estudio.

4.4. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES

La clasificación de los tipos histológicos del CT, así como las variantes del CPT, CFT y CCH se realizó según la nueva clasificación de la OMS de 2017 (Véase tabla 3).

Se estadificaron los CT según los criterios de la 8ª edición del TNM de la AJCC del año 2017 (Véase tabla 4) y el estadio tumoral se estableció según los criterios de la AJCC (Véase tabla 5,6 y 7).

Se clasificaron los CPT, CFT, CCH según el riesgo de recidiva/recurrencia de la ATA 2015 (Véase tabla 8).

4.5. SEGUIMIENTO DEL ESTADO DE LOS PACIENTES

Se ha realizado un seguimiento de la situación de todos los pacientes a través de la revisión de las historias clínicas electrónicas. Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de la última consulta o exitus del mismo.

4.6. RECOGIDA DE DATOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los informes del Servicio de Anatomía Patológica y se revisó la historia clínica electrónica, a partir del sistema IANUS del Servizo Galego de Saúde de los pacientes con CT. Dentro de la historia clínica electrónica se revisó la información reportada por los Servicios de Endocrinología, Cirugía General, Otorrinolaringología, Medicina Nuclear, Atención Primaria y Oncología.

Para asegurar la consistencia de los datos, todos los informes citológicos de las PAAF fueron reclasificados usando su equivalencia en el sistema Bethesda (Cibas ES and Ali SZ. 2017).

Los mCPT fueron incluidos en el análisis de la serie, pues son carcinomas tiroideos. De hecho, se sabe que hasta el 60% de los mCPT tiene metástasis microscópicas a nivel de los ganglios cervicales (Wada N et al. 2003). De este modo el mCPT no es una lesión precancerígena, sino que es un cáncer verdadero. No obstante, para el análisis de la incidencia del CPT, para la comparación entre variantes agresivas *versus* no agresivas del CPT, para el cálculo de la evolución de ratio mujer: hombre, así como para el análisis de supervivencia se consideró adecuado analizar por separado los casos de CPT con mCPT *versus* los casos de CPT sin mCPT.

4.6.1. Variables

- a) Fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico, IMC al diagnóstico, antecedentes personales de radioterapia y

antecedentes familiares de patología tiroidea y/o síndromes familiares asociados al CT.

- b) Función tiroidea (hipo e hipertiroidismo) y autoinmunidad (Ac-antiTg, Ac-antiTPO) al diagnóstico.
- c) Datos diagnósticos: motivo que llevó al diagnóstico, ecografía tiroidea y PAAF.
- d) Tratamiento: técnica quirúrgica empleada, I¹³¹ y otras terapias (terapias dirigidas, radioterapia).
- e) Equipo quirúrgico y complicaciones atribuibles a la cirugía.
- f) Estudio anatomopatológico: tipo histológico y variantes, tamaño tumoral, invasión vascular y/o perineural, extensión extratiroidea, Multicentricidad y mCPT acompañante.
- g) Las variantes agresivas del CPT se consideraron: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, “hobnail” y esclerosante difusa. Como variantes no agresivas se consideraron: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular. A pesar de que el mCPT es una variante no agresiva se consideró independientemente de las variantes no agresivas.
- h) Categoría TNM y Estadio Tumoral TNM (AJCC Cancer Stagin Manual 2017-8ª edición).
- i) Riesgo de recurrencia/persistencia según ATA 2015.
- j) Seguimiento: tiempo de seguimiento, recurrencia, persistencia de la enfermedad y estratificación dinámica del riesgo en la última visita disponible a fecha del 31 de diciembre de 2018.
- k) Situación vital: supervivencia y causa de la muerte.

Los valores normales de Ac-antiTPO, Ac-antiTg y rangos de referencia de Tg fueron definidos según los rangos empleados por el laboratorio en cada periodo de estudio.

En el presente estudio se analizó cuál fue el mecanismo que llevó a la detección del nódulo tiroideo que después llevó al diagnóstico del CT. Se refiere “nódulo tiroideo sintomático”, cuando se encontró un nódulo tiroideo durante el examen físico (palpación de tiroides) o en un estudio de imágenes en un paciente sintomático. “Nódulo tiroideo incidental” es el que se encuentra durante una prueba de imagen solicitada por razones no relacionadas con un nódulo sintomático.

La persistencia de la enfermedad fue definida como enfermedad residual bioquímica y/o estructural evidente tras un año de la cirugía inicial.

Recurrencia de la enfermedad se consideró cuando tras un año sin signos de enfermedad de nuevo había datos de enfermedad activa (de Castro TP et al. 2016).

De acuerdo con la 8ª edición de la AJCC (Amin MB et al. 2017) se revisó la estadificación TNM de los pacientes con CPT. La categoría T y N se estableció en base a los datos del estudio anatomopatológico (pT y pN) mientras que la categoría M se realizó en base a los datos clínicos incluyendo las pruebas de imagen (cM).

Los datos se recogieron en una base de datos con el programa Microsoft Office Excel 2020 y SPSS para Windows.

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.7.1. Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar y/o error estándar de la media. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje.

4.7.2. Distribución de la variable

A la hora de realizar comparaciones entre variables debemos conocer la distribución de la variable pues esto determinará la prueba estadística que debemos emplear. Previo a la realización de contrastes de variables se evaluó si la distribución era normal para poder usar posteriormente test paramétricos y de no ser normal se emplearán test no paramétricos.

4.7.3. Inferencia estadística

4.7.3.1. Incidencia Acumulada y Tasa de Incidencia

La incidencia del CT y de los diferentes tipos histológicos se calculó mediante la fórmula habitual de incidencia acumulada. La fórmula empleada fue la descrita a continuación:

Incidencia acumulada = (nº de casos nuevos diagnosticados x 100.000 habitantes) / nº de sujetos de la población de referencia al principio del periodo de tiempo.

En las poblaciones en las que la enfermedad estudiada tiene una baja tasa de incidencia (como es nuestro caso) la incidencia acumulada durante un año es aproximadamente igual a la tasa de incidencia:

Incidencia acumulada= tasa de incidencia x t

Donde:

t es el tiempo de seguimiento, en nuestro caso un año

Así, en nuestro caso particular podemos emplear esta aproximación expresando que la incidencia acumulada es igual a la tasa de incidencia.

Para el cálculo de la incidencia se empleó el programa EPIDAT (programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, versión 4.4)

disponible en <https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT?idioma=es>. Al tratarse de una enfermedad con una incidencia baja a nivel poblacional las incidencias anuales tienden a ser inestables por lo que se recomienda el cálculo de las incidencias por periodos de años. Así, para el cálculo de las tasas de incidencia en nuestro estudio se ha dividido el periodo de estudio en cinco subperiodos:

Periodo total 1991-2015 (ambos incluidos)

Subperiodos:

1991-1995
1996-2000
2001-2005
2006-2010
2011-2015

4.7.3.2. Ajuste de la tasa de incidencia

Debemos tener en cuenta que las tasas calculadas mediante la fórmula descrita previamente se consideran tasas crudas y no se recomienda su uso para la comparación entre diferentes poblaciones. Para comparar las tasas de incidencia de nuestra población con la de otras áreas de la comunidad, de España o de cualquier lugar del mundo es necesario ajustar dichas tasas a la población europea o en su defecto a la población mundial. Esto se debe a que existen diferencias entre las diferentes comunidades en la distribución por edad y por sexo de la población lo que limita la comparación directa de las tasas crudas. Aunque algunos estudios realizan el ajuste de las tasas por población mundial se ha preferido usar la población europea. Esto es debido a el empleo de la población mundial le da mucho peso a la población joven y menos a la de mayor edad, por lo que si se ajusta nuestra tasa por la población mundial esta modificará mucho las tasas de nuestro estudio porque nuestra población es más envejecida.

Para el cálculo de la incidencia ajustada por edad, se ha clasificado a la población en cinco estratos de edad. Se ha intentado

realizar un modelo semejante al descrito por el registro EUROCARE (*European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients*) donde se agrupa la población en los siguientes grupos de edad: 15-44 años, 45-54 años, 55-64 años, 65-74 años, ≥ 75 años.

A diferencia del estudio EUROCARE en donde solo incluyen tumores en pacientes mayores de 15 años, nuestro estudio ha incluido todos los carcinomas tanto de la etapa adulta como de la infancia. Así, nos hemos visto obligados a aumentar el espectro del primer periodo desde los 10 años hasta los 45 años.

Las tasas de incidencia ajustadas a una población modelo, en nuestro caso a la población europea, se obtienen aplicando la siguiente fórmula:

$$I_s = \frac{\sum_s (I_j \times P_{sj})}{\sum_s P_{sj}}$$

Donde:

I_s : tasa de incidencia ajustada por edad

I_i : es la tasa de incidencia en cada grupo de edad

P_{sj} : es la población estándar en cada grupo de edad

Se ha calculado la tasa de incidencia por sexos y su evolución a lo largo del periodo estudiado. También se han estudiado las tasas de incidencia de los diferentes tipos histológicos del CT y en concreto la tasa de incidencia por sexos del CPT. La incidencia ajustada por edad por 100.000 habitantes se calculó usando el método directo mediante el programa EPIDAT y se calcularon también los IC al 95% de la incidencia ajustada. Como poblaciones estándar se utilizó la población mundial y europea.

4.7.3.3. Porcentaje de cambio anual de la incidencia

El programa *Joinpoint Regression Analysis del National Cancer Institute*, versión 4.2.0, se utilizó para calcular los PCA y los IC del 95%, también se empleó dicho programa para el análisis de las tendencias de la incidencia general, por características demográficas y tumorales. Se aplicaron las pruebas t para determinar si los PCA fueron significativamente diferentes de cero. El programa también seleccionó el modelo de regresión logarítmica lineal que mejor se ajustaba para identificar los años calendario (es decir, los puntos de unión) cuando los PCA cambiaron significativamente, permitiendo el número mínimo de puntos de unión necesarios para ajustarse a los datos. La significación estadística se evaluó en un nivel α de $p < 0,05$, y todas las hipótesis fueron bilaterales. Un PCA positivo significa que la tasa aumenta, mientras que un PCA negativo implica que la tasa disminuye y los cambios en los valores del PCA implican una tendencia de cambio. El IC al 95% que no incluye el valor 0 y un valor $p < 0,05$ implica un cambio de tendencia significativo.

Se ha realizado un análisis inicial del CT desde 1991 hasta 2015, posteriormente se ha realizado un análisis exhaustivo de cada tipo histológico por separado. La mayoría de los trabajos publicados analizan el CT en dos grandes grupos, el grupo de los tumores bien diferenciados (CPT, CFT y CCH) y el grupo de CAT y CPD. En el presente trabajo hemos querido analizar la evolución de cada tipo histológico de forma independiente. Es conocido que el comportamiento biológico de los diferentes tipos de carcinomas diferenciados es diferente (Soares P et al. 2021). Los CFT suelen ocurrir en población más envejecida, es más probable que tengan metástasis a distancia y la supervivencia es menor. Mientras que el CPT es más frecuente que se asocie a enfermedad multifocal, a afectación ganglionar y a extensión extratiroidea (Machens A et al. 2005; Aboelnaga EM et al. 2015).

Adicionalmente, para intentar dilucidar si el incremento del CT es real o por sobrediagnóstico nos hemos centrado en el análisis minucioso del CPT pues representa el mayor porcentaje de los casos

de nuestra serie y el que mayor incremento en la incidencia ha presentado en el periodo de estudio.

4.8. CONTRASTE DE VARIABLES

Dado que nuestro estudio pretende comparar la evolución del CT a lo largo de diferentes periodos de tiempo el análisis estadístico empleado debe poder comparar datos entre más de dos muestras.

4.8.1. Comparación de datos cuantitativos entre más de dos grupos

Para hacer comparaciones de variables cuantitativas entre más de dos muestras se empleó el test estadístico ANOVA por seguir una distribución normal. En todos los casos se consideró la significación estadística cuando el valor p fue inferior a 0,05.

4.8.2. Comparación de datos cualitativos entre más de dos grupos

Si queremos comparar la frecuencia de presentación de una variable cualitativa en más de dos muestras debemos emplear las tablas de contingencia, y la prueba estadística que se emplea es la prueba chi-cuadrado de Pearson. En todos los casos se consideró la significación estadística cuando el valor p fue inferior a 0,05

4.9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

En este estudio se empleó el modelo de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia causa-específica de los pacientes con CT. Como variable de interés se consideró el tiempo de seguimiento de cada paciente, definido como el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de la muerte o bien hasta el fin de seguimiento del estudio (en nuestro caso 31 de diciembre de 2018).

El evento de interés fue la muerte del paciente por CT y aquellos individuos en los que la muerte fue por otro motivo se consideraron casos censurados. También se realizó un análisis univariante en el que se estudiaron las curvas de supervivencia Kaplan-Meier de una serie de variables, con el fin de comprobar si existían diferencias en la supervivencia al comparar diferentes categorías de las variables de interés.

Para cada paciente el valor de riesgo persona-tiempo fue calculado desde la fecha de diagnóstico del CT hasta la fecha de la muerte o bien en el caso de no haber fallecido la fecha de la última visita.

Para comparar la supervivencia entre grupos independientes se empleó la prueba del rango logarítmico (“Log-Rank”).

Para el cálculo de la supervivencia se ha utilizado la supervivencia causa-específica. Este cálculo de supervivencia solo considera la mortalidad debida a la causa del estudio, en nuestro caso el CT. Para ello, es necesario tener la información exacta sobre la causa del fallecimiento que se suele obtener bajo la revisión minuciosa de las historias clínicas. El cálculo de la muerte casusa-específica es muy relevante cuando se analizan enfermedades con un buen pronóstico, como ocurre en el CT, en el que los pacientes conviven durante mucho tiempo con el CT por lo cual están expuestos a otras causas de muerte. Así, en enfermedades con buen pronóstico suele haber importantes diferencias entre la supervivencia cruda y la supervivencia causa-específica; por ello, se han diseñado herramientas, como la supervivencia relativa, para el cálculo de la supervivencia cuando no se dispone de una información detallada sobre la causa de la muerte. La supervivencia relativa se define como todas las causas de supervivencia observadas en una población con cáncer, dividida por la expectativa de supervivencia de un grupo comparable (edad, sexo y año del estudio) de la población general. Es una forma de comparar la supervivencia de personas que padecen de una enfermedad específica con aquellas que no la padecen. El porcentaje de supervivientes generalmente se determina en un período

específico después del diagnóstico o el tratamiento; por ejemplo, dos años y cinco años. La tasa relativa de supervivencia muestra si la enfermedad acorta la vida (Clèries R et al. 2006).

La mayoría de los estudios que analizan la supervivencia del CT provienen de registros en los que con frecuencia no existe la causa de la muerte. Por ello suelen usarse aproximaciones para el análisis de supervivencia como la supervivencia relativa. Por tanto, no podremos hacer comparaciones directas entre nuestros resultados y aquellos estudios que han hecho aproximaciones en términos de supervivencia.

4.10. PROGRAMA UTILIZADO PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico descriptivo, de contraste de hipótesis y las curvas de supervivencia Kaplan-Meier fueron realizadas con el programa *SPSS Statistics* versión 27.0 y se consideró el valor $p < 0,05$ para la significación estadística. Para el cálculo de las incidencias se empleó el programa EPIDAT versión 4.4 y para el cálculo de PCA se empleó el *Joinpoint Regression Analysis* versión 4.2.0.

5. REVISION BIBLIOGRÁFICA

Se utilizó la base de datos MEDLINE a través del sistema PUBMED.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los datos de todos los participantes y las muestras se obtuvieron de conformidad con la práctica clínica-ética del Gobierno de España y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, y dentro de un protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación de Santiago-Lugo de la Xunta de Galicia (códigos de registro nº 2015/238 y 2019/275).

Se solicitó el consentimiento informado por escrito y se garantizó en todo momento su anonimato respetando la “Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el RD 1720/2007 del 21 de diciembre, que aprueba el reglamento de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002 del 14 de noviembre, Ley 3/2005, del 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001, del 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes y el Decreto 29/2009, del 5 de febrero, que regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.

Este proyecto de tesis se encuadra en los proyectos de investigación nacionales del ISCIII (PI15/01501 y PI19/01316), Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación, cuyo investigador principal es el Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro.

RESULTADOS

1. DATOS GLOBALES DEL CÁNCER DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA

1.1. DATOS POBLACIONALES

En el presente estudio se incluyeron solo los tumores epiteliales malignos (carcinomas), excluyéndose del análisis 8 casos de tumor folicular de potencial maligno incierto. De este modo, se incluyeron en el análisis el CPT, el CFT, el CCH, el CPD, el CAT y el CMT. Un total de 894 carcinomas primarios tiroideos fueron diagnosticados en el ASSB desde 1991 hasta el año 2015, ambos años incluidos, de ellos el 77,9% se diagnosticaron en mujeres (696) y el 22,1% en hombres (198), con una edad media al diagnóstico de 52,03 años, desviación estándar (DE) 15,61 (rango 11,8-95,16 años)

1.2. DISTRIBUCIÓN HISTOLÓGICA

Los diferentes tipos histológicos de carcinomas tiroideos se muestran en la tabla 10. El 79,7% (713) de los pacientes tenían CPT, el 8,8% (79) CFT, el 5,6% (50) CCH, el 1,7% (15) CAT, el 1,6% (14) CPD, el 2,6% (23) CMT.

Tabla 10. Clasificación de los distintos tipos de cáncer de tiroides diagnosticados (1991-2015).

Tipo tumoral	N	Porcentaje
Carcinoma papilar	713	79,7
Carcinoma folicular	79	8,8
Carcinoma de células de Hürthle	50	5,6
Carcinoma medular	23	2,6
Carcinoma anaplásico	15	1,7
Carcinoma pobremente diferenciado	14	1,6
Total	894	100

N, número de casos

1.3. INCIDENCIA GLOBAL DEL CÁNCER DE TIROIDES, 1991-2015

1.3.1. Tasa de incidencia cruda

La tasa de incidencia cruda global anual del CT en el área es la mostrada en la figura 6 y en la tabla 11. En la tabla 11 se puede observar tanto la incidencia como el número de CT diagnosticados cada año.

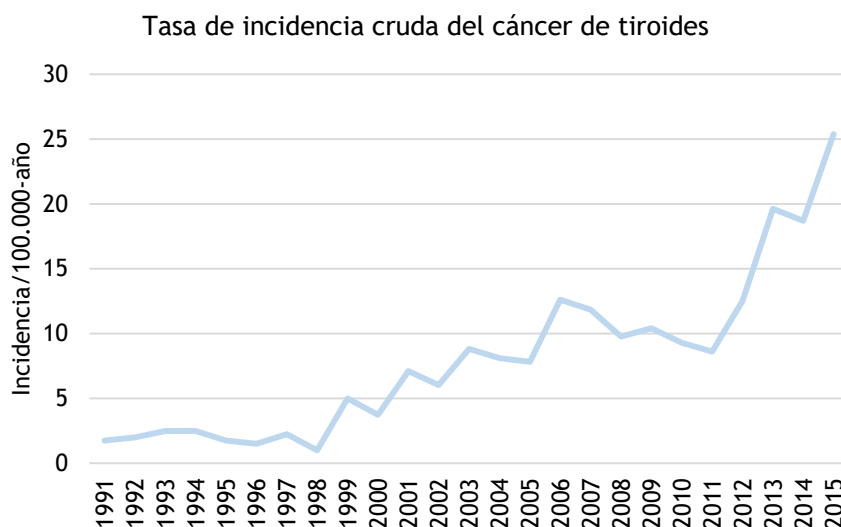


Figura 6. Tasa de incidencia cruda del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)

1.3.2. Tasa de incidencia ajustada

A lo largo del periodo del estudio la incidencia del CT se ha multiplicado por 16 veces con valores iniciales en 1991 de 1,45 casos por 100.000 habitantes-año hasta valores de 24,38 casos por 100.000 habitantes-año. En la tabla 11 se pueden ver las tasas de incidencia ajustadas por población europea y mundial. En las tasas de incidencia ajustadas a la población estándar europea los valores son ligeramente inferiores a la tasa cruda de nuestro estudio mientras que en el caso del ajuste a la población estándar mundial la tasa de incidencia cae radicalmente al tratarse de una población mucho más joven que la de nuestra área sanitaria, por ello, a lo largo de los siguientes análisis sólo estudiaremos las tasas ajustadas a la población estándar europea por ser más representativas de nuestra población. Véase tabla 11 y figura 7.

Tabla 11. Tasa de incidencia cruda, ajustada y tendencia del cáncer de tiroides por 100.000 habitantes-año en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)

Año	N	Tasa cruda	Tasa ajustada		Tendencia
			Europea	Mundial	
1991	7	1,53	1,45	1,37	1,45
1992	8	1,75	2,06	1,02	1,4
1993	10	2,19	2,37	1,99	1,35
1994	10	2,19	2,21	1,82	1,3
1995	7	1,53	1,68	0,84	1,26
1996	6	1,31	1,18	1,28	1,21
1997	9	1,97	2,17	1,28	1,17
1998	4	0,88	0,84	0,67	1,13
1999	20	4,39	4,46	3,71	1,88
2000	15	3,29	3,19	2,86	3,13
2001	29	6,36	6,39	5,37	5,2
2002	26	5,71	5,90	4,64	5,6
2003	38	8,34	8,30	6,44	6,03
2004	36	7,93	7,76	6,80	6,49
2005	35	7,68	7,64	6,10	6,99
2006	57	12,49	12,35	10,08	7,52
2007	54	11,80	11,61	9,69	8,1
2008	45	9,79	9,61	7,54	8,71
2009	48	10,39	10,13	8,72	9,38
2010	43	9,31	9,16	8,07	10,1
2011	40	8,66	8,59	6,78	10,87
2012	58	12,64	12,53	10,07	11,7
2013	90	19,75	19,23	15,58	12,6
2014	85	18,73	18,50	15,53	13,56
2015	114	25,27	24,38	18,87	14,6

N, número de casos

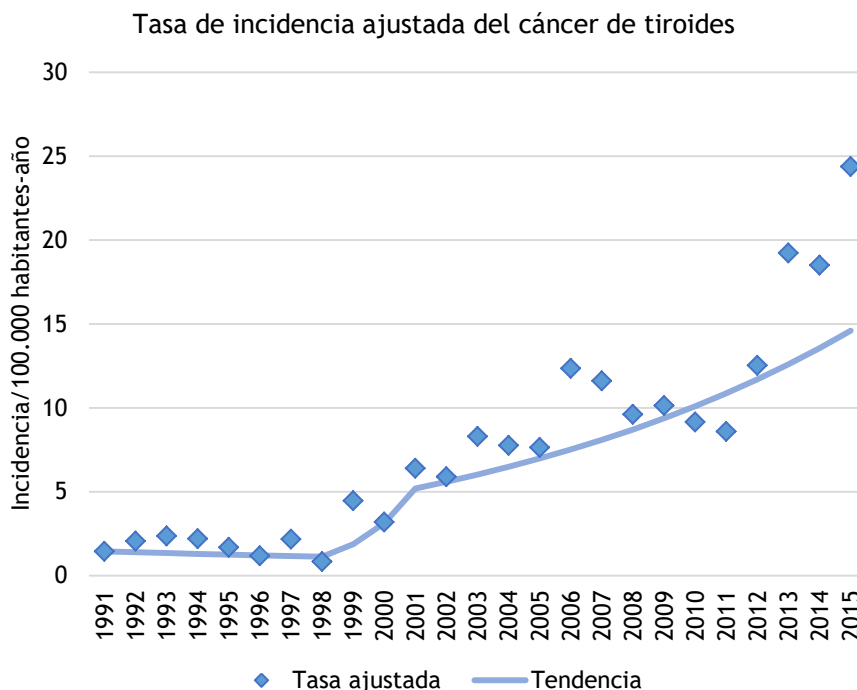


Figura 7. Tasa de incidencia ajustada (europea) del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)

1.3.3. Porcentaje de cambio anual

En la tabla 12 se describe el porcentaje de cambio anual del CT en el ASSB, en los últimos 15 años analizados del estudio (2001-2015) el PCA fue de 7,6 % IC 95% (3,8-11,6).

Tabla 12. Porcentaje de cambio anual del cáncer de tiroides en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (1991-2015)

Período	PCA	IC (95%)
1991-1998	-3,5	-13-7
1998-2001	66,4	-23,2-260,8
2001-2015	7,6	3,8-11,6

*PCA, Porcentaje de cambio anual; IC, intervalo de confianza

1.3.4. Comparación por quinquenios

A lo largo del periodo de estudio, tal y como se describen en la tabla 13, se observó un incremento de la tasa de incidencia del CT en nuestra población de estudio. Este aumento sobre todo se produjo en los últimos tres quinquenios estudiados.

Tabla 13. Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides por quinquenios.

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	1,84	1,407	0,97-2,052
1996-2000	2,368	1,963	1,435-2,702
2001-2005	7,205	5,866	4,943-7,017
2006-2010	10,752	8,808*	7,686-1,0187
2011-2015	16,963	13,331	11,918-14,928

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

1.3.5. Incidencia del cáncer de tiroides por sexo (1991-2015).

El incremento de la tasa de incidencia del CT se produjo en ambos sexos, siendo mayor en el sexo femenino. Véase tabla 14 y 15, figura 8.

Tabla 14. Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides en función del sexo: hombre

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,996	0,8218	0,3859-1,6856
1996-2000	0,9088	0,772	0,3346-1,7507
2001-2005	3,007	2,3923	1,6192-3,7317
2006-2010	4,1466	3,5077	2,5123-4,9787
2011-2015	8,8938	7,172	5,7483-9,09

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

Tabla 15. Tasa de incidencia cruda y ajustada del cáncer de tiroides en función del sexo: mujer

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	2,6303	1,9518	1,2462-3,0571
1996-2000	3,729	3,1169	2,2171-4,5039
2001-2005	11,114	9,288	7,6876-11,3852
2006-2010	16,9205	13,9886	11,9648-16,4673
2011-2015	24,5012	19,3462	16,9968-22,1597

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

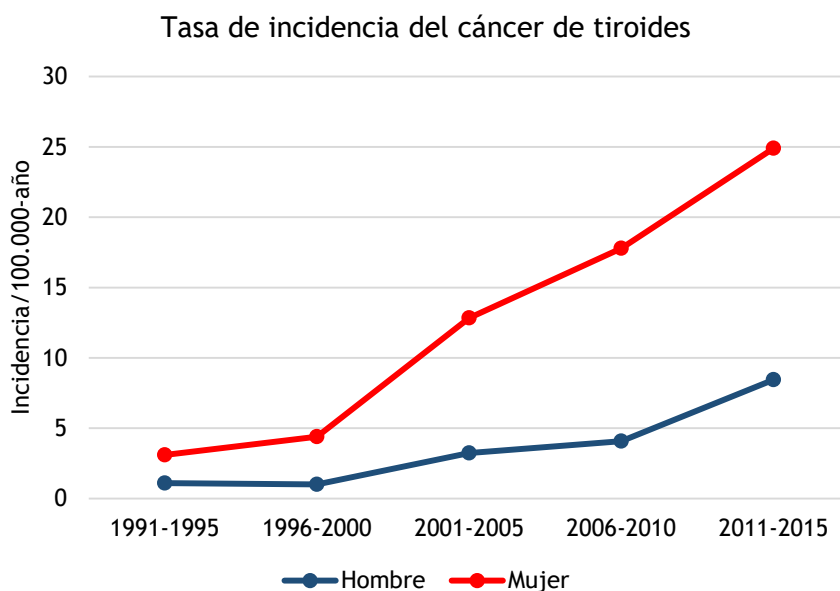


Figura 8. Tasa de incidencia cruda del cáncer de tiroides por sexo (1991-2015)

1.4. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DEL CÁNCER DE TIROIDES POR QUINQUENIOS

La evolución en el tiempo del CT y su distribución histológica por quinquenios se puede ver en la tabla 16 y figura 9.

1.4.1. Periodo 1991-1995

1.4.1.1. Datos poblacionales

De 1991 a 1995 (ambos años incluidos) hubo 42 CT, el 26,2% (11) se diagnosticaron en hombres y el 73,8% (31) en mujeres con una edad media al diagnóstico de 54,05 años, DE 20,25 (rango 12,87-95,16 años).

1.4.1.2. Distribución histológica

El 64,3% (27) de los pacientes tenían CPT de los cuales el 70,37% (19) no eran mCPT, el 9,5% (4) tenían CFT, el 4,8% (2) CCH, el 4,8% (2) CPD, el 9,5% (4) CAT y el 7,1% (3) CMT.

1.4.2. Periodo 1996-2000

1.4.2.1. Datos poblacionales

De 1996 a 2000 (ambos años incluidos) hubo 54 CT, el 18,5% (10) se diagnosticaron en hombres y el 81,5% (44) en mujeres con una edad media al diagnóstico de 48,67 años, DE 17,33 (rango 16,54-82,61 años).

1.4.2.2. Distribución histológica

El 66,7% (36) de los pacientes tenían CPT de los cuales el 72,2% (26) no eran mCPT, el 20,4% (11) tenían CFT, el 9,3% (5) CCH y el 3,7% (2) CAT.

1.4.3. Periodo 2001-2005

1.4.3.1. Datos poblacionales

De 2001 a 2005 (ambos años incluidos) hubo 164 CT, el 20,1% (34) se diagnosticaron en hombres y el 79,9% (131) en mujeres con una edad media al diagnóstico de 50,29 años, DE 16,00 (rango 11,93-84,13 años)

1.4.3.2. Distribución histológica

El 71,3% (117) de los pacientes tenían CPT de los cuales el 52,99% (62) no eran mCPT, el 11,6% (19) tenían CFT, el 9,1% (15) CCH, el 3,7% (6) CPD, el 3,7% (6) CAT y el 0,6% (1) CMT.

1.4.4. Periodo 2006-2011

1.4.4.1. Datos poblacionales

De 2006 a 2011 (ambos años incluidos) hubo 247 CT, el 18,6% (46) se diagnosticaron en hombres y el 81,4% (201) en mujeres con una edad media al diagnóstico de 51,27 años, DE 15,80 (rango 11,8-92,47 años).

1.4.4.2. Distribución histológica

El 81,4% (201) de los pacientes tenían CPT de los cuales el 40,79% (82) no eran mCPT, el 7,7% (19) tenían CFT, el 4% (10) CCH, el 1,6% (4) CPD, el 0,4% (1) CAT y el 4,9% (12) CMT.

1.4.5. Periodo 2011-2015

1.4.5.1. Datos poblacionales

De 2011 a 2015 (ambos años incluidos) hubo 387 CT, el 25,3% (98) se diagnosticaron en hombres y el 74,7% (289) en mujeres con una edad media al diagnóstico de 53,48 años, DE 14,34 (rango 18,61-94,83 años).

1.4.5.2. Distribución histológica

El 85,8% (332) de los pacientes tenían CPT de los cuales el 38,55% (128) no eran mCPT, el 6,7% (26) tenían CFT, el 4,7% (18) CCH, el 0,5% (2) CPD, el 0,5% (2) CAT y el 1,8% (7) CMT.

Tabla 16. Evolución en el tiempo por quinquenios de los diferentes tipos de cáncer de tiroides (1991-2015)

Años	N	CPT (CPT no mCPT)	CFT	CCH	CPD	CAT	CMT
1991-1995	42	27 (19)	4	2	2	4	3
1996-2000	54	36 (26)	11	5	0	2	0
2001-2005	164	117 (62)	19	15	6	6	1
2006-2010	247	201 (82)	19	10	4	1	12
2011-2015	387	332 (128)	26	18	2	2	7
1991-2015	894	713 (317)	79	50	14	15	23

N, número total de casos; CPT, carcinoma papilar de tiroides; mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides; CFT, carcinoma folicular de tiroides; CCH, carcinoma de células de Hürthle; CPD, carcinoma pobremente diferenciado; CAT, carcinoma anaplásico de tiroides; CMT, carcinoma medular de tiroides.

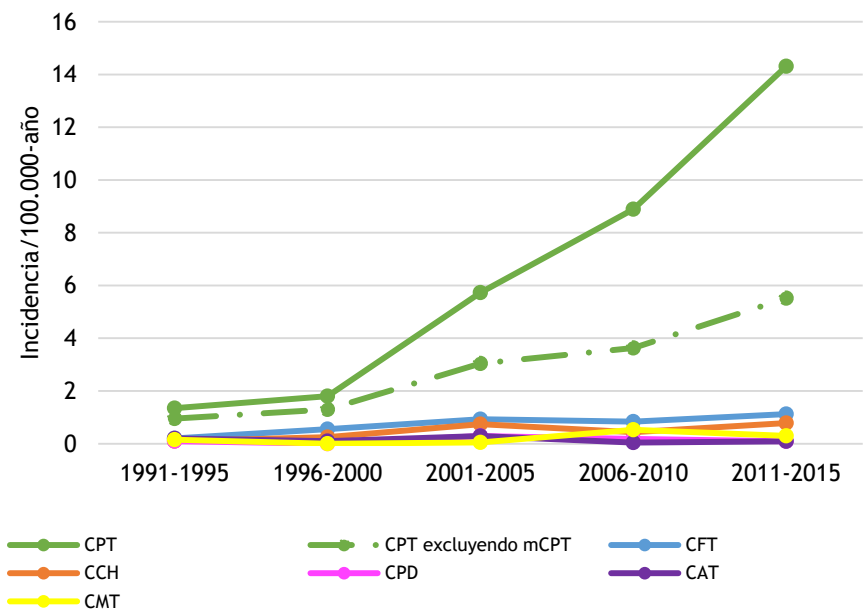


Figura 9. Tasa de incidencia cruda de los diferentes tipos de cáncer de tiroides entre 1991 y 2015. CPT (carcinoma papilar), mCPT (microcarcinoma papilar), CFT (carcinoma folicular), CCH (carcinoma de células de Hürthle), CPD (carcinoma pobremente diferenciado), CAT (carcinoma anaplásico), CMT (carcinoma medular)

1.5. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA TIROIDEO (1991-2015)

De los 894 CT diagnosticados en el periodo de nuestro estudio (1991-2015) el 4,1% (37) de los casos tenían antecedentes familiares de patología tiroidea maligna: el 2,6%, (23) carcinoma tiroideo y el 1,5% (14) un síndrome familiar asociado a patología tiroidea, el 54,4% (485) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 41,5% (371) de los casos restantes.

Para el análisis del carcinoma tiroideo familiar no medular se excluyeron de la descripción los CMT de nuestra serie. De este modo, la distribución de los antecedentes familiares de los pacientes con carcinomas tiroideos derivados de las células foliculares fue la siguiente: del total de 871 casos el 3,7% (32) tenían antecedentes de patología tiroidea maligna (el 2,6% (n:23) carcinoma tiroideo y el 1,1% (n:9) un síndrome familiar asociado a patología tiroidea maligna), el 54,7% (476) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 41,6% (362) restante. Debido a la gran cantidad de datos desconocidos en el primer periodo del estudio (1991-1995) se describen a continuación los antecedentes familiares de los pacientes con carcinomas derivados de células foliculares desde 1996 hasta 2015. Del total de los 832 casos el 3,9% (32) tenían antecedentes de carcinoma tiroideo no sindrómico (2,8%, n:23) y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea maligna (1,1%, n:9), el 57,2% (476) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 38,9% (323) restante.

1.6. CIRUGÍAS TIROIDEAS REALIZADAS EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA, 1991-2015

Desde 1991 hasta 2015 el número de cirugías tiroideas realizadas en el ASSB ha aumentado significativamente, multiplicándose por 14

desde el año 1991 con 29 cirugías hasta el 2015 con 423 cirugías tiroideas. Véase tabla 17 y figura 10.

Tabla 17. Número de intervenciones quirúrgicas sobre la glándula tiroidea en la población de estudio (1991-2015)

Año	Número de intervenciones quirúrgicas
1991	29
1992	54
1993	75
1994	80
1995	74
1996	76
1997	77
1998	111
1999	207
2000	147
2001	205
2002	169
2003	180
2004	226
2005	200
2006	292
2007	240
2008	245
2009	216
2010	259
2011	259
2012	277
2013	408
2014	424
2015	423



Figura 10. Número de intervenciones quirúrgicas sobre la glándula tiroidea en la población de estudio (1991-2015)

1.7. MUERTE Y CAUSAS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES

1.7.1. Situación actual y causas de la muerte

En la última revisión, a fecha de diciembre de 2018, de las historias clínicas de los pacientes con CT de nuestro estudio el 88,6% (801) estaban vivos, el 9,5% (85) habían fallecido. La causa de la muerte tiene la siguiente distribución: el 4,3% (40) habían fallecido por el propio CT y el 6,3% (56) habían fallecido por otras causas. Se desconoce la situación del 0,9% (8) de los pacientes con CT. Véase tabla 18.

Tabla 18. Supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides (1991-2015)

Situación actual	N	Porcentaje
Vivo	801	89,6
Fallecidos	85	9,5
-F. por el cáncer de tiroides	40	4,5
-F. por otro cáncer	21	2,4
-F. por patología cardiovascular	8	0,9
-F. por otras causas	16	1,7
Situación desconocida	8	0,9
Total	894	100

F, fallecidos; N, número de casos.

1.7.2. Muerte y causas de la muerte según el tipo tumoral

En la tabla 19 se muestra el número de fallecimientos y la causa de estos según el tipo de CT.

La principal causa de muerte del CAT y del CPD es el propio CT representando el 93% y el 82% de los fallecimientos respectivamente, mientras que en el CPT y el CFT la principal causa de muerte se debe a otro cáncer representado el fallecimiento por CT el 15% y el 25% respectivamente.

Tabla 19. Causa de la muerte de los pacientes según los diferentes tipos de cáncer de tiroides (1991-2015)

Tipo tumoral	Número de tumores	Número de muertes	Cáncer de tiroides (*)	Otro cáncer	Cardio-vascular	Otras causas	Desconocido
Carcinoma papilar	713	53	8 (15,1%)	22	5	12	6
Carcinoma folicular	79	12	3 (25%)	4	2	3	0
Carcinoma pobremente diferenciado	14	11	9 (81,8%)	1	1	0	0
Carcinoma anaplásico	15	15	14 (93,3%)	1	0	0	0
Carcinoma de células de Hürthle	50	7	3 (42,6%)	2	0	1	1
Carcinoma medular	23	5	3 (60%)	1	0	0	1
Total	894	103	40 (38,8%)	31	8	16	8

*Porcentaje del total de fallecidos que se debe al cáncer de tiroides

1.8. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE TIROIDES SEGÚN EL TIPO TUMORAL

Tal y como se aprecia en la figura 11 y la tabla 20, la supervivencia causa-específica de los pacientes con CT está condicionada por el tipo histológico tumoral. Este estudio confirmó la menor supervivencia de los pacientes con CAT y del CPD. Mientras que los mejores datos en términos de supervivencia corresponden al CPT. De este modo, la supervivencia media del CPT fue de 27 años mientras que del CAT fue de 0,33 años.

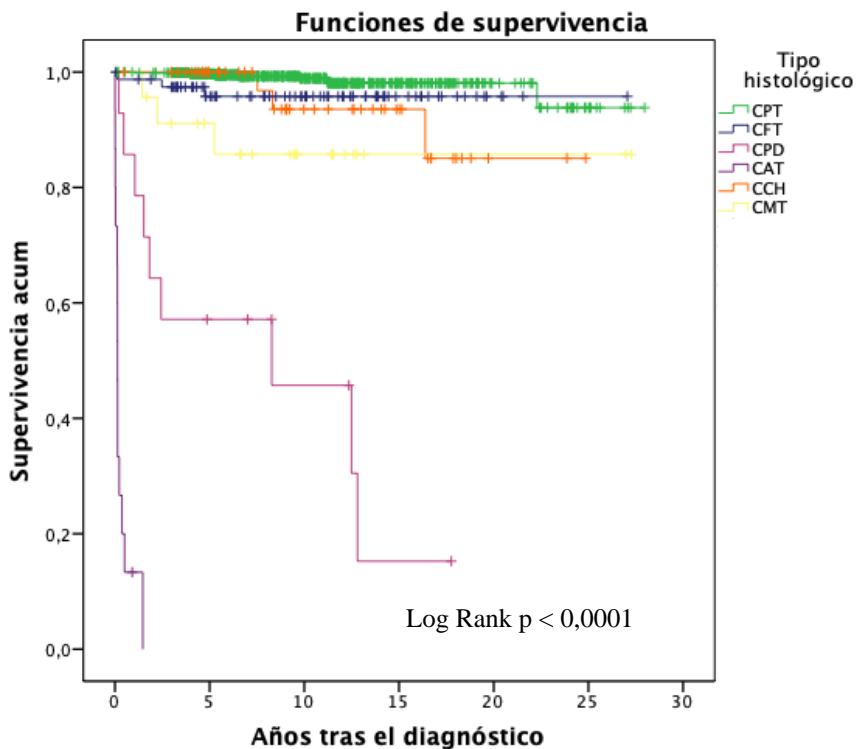


Figura 11. Análisis Kaplan-Meier mostrando la supervivencia de los pacientes con cáncer de tiroides según el tipo de carcinoma tiroideo (1991-2015). CPT (carcinoma papilar), CFT (carcinoma folicular), CCH (carcinoma de células de Hürthle), CPD (carcinoma pobremente diferenciado), CAT (carcinoma anaplásico), CMT (carcinoma medular)

Tabla 20. Tiempo medio de supervivencia causa-específica del cáncer de tiroides según el tipo histológico (1991-2015)

Tipo de carcinoma tiroideo	Supervivencia media (años)	IC (95%)
CPT	27,35	26,81-27,89
CFT	26,03	24,89-27,17
CCH	23,04	21,1-24,98
CPD	8,04	4,49-11,59
CAT	0,33	0,08-0,57
CMT	23,82	20,21-27,45

CPT, carcinoma papilar de tiroides; CFT, carcinoma folicular de tiroides; CCH, carcinoma de células de Hürthle; CPD, carcinoma pobremente diferenciado; CAT, carcinoma anaplásico de tiroides; CMT, carcinoma medular de tiroides; IC, intervalo de confianza.

Al final del periodo del estudio, el 99,99% de los pacientes con mCPT estaban vivos y 90% de los pacientes con CPT tras excluir el subgrupo de mCPT estaban vivos. En relación con la estirpe folicular el 96% de los pacientes con CFT y el 82% de los pacientes con CCH estaban vivos. Mientras que, tan solo el 20% de los pacientes con CPD y ninguno con CAT estaban vivos al final de estudio. Véase tabla 21.

Tabla 21. Supervivencia causa-específica (porcentaje) de los diferentes tipos de cáncer de tiroides a lo largo del tiempo

Tipo histológico	N casos	N muertes	SPV 1 año	SPV 5 años	SPV 10 años	SPV 15 años	SPV 20 años	SPV 25 años
CPT	713	8	100%	99%	98%	98%	93%	93%
mCPT	396	1	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%	99,99%
CPT sin mCPT	317	7	100%	98%	96%	96%	90%	90%
CFT	79	3	96%	96%	96%	96%	96%	96%
CCH	50	3	100%	93%	93%	82%	82%	
CPD	14	9	56%	46%	20%	20%		
CAT	15	14	10%	0%				
CMT	23	3	90%	84%	84%	84%	84%	84%
SPV Global	894	48	97%	95%	94%	93%	89%	89%

CPT, carcinoma papilar de tiroides; mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides; CFT, carcinoma folicular de tiroides; CCH, carcinoma de células de Hürthle; CPD, carcinoma pobremente diferenciado; CAT, carcinoma anaplásico de tiroides; CMT, carcinoma medular de

tiroides; N, número; SPV, supervivencia causa-específica.

2. EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (CPT) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

2.1. DATOS GLOBALES DEL CPT (1991-2015)

Desde el año 1991 hasta el año 2015 se diagnosticaron 713 casos de CPT. Este subtipo tumoral representó el 79,7% del total de carcinomas tiroideos. El 46,6% de los casos se diagnosticaron en el periodo 2011-2015. En la tabla 22 se puede observar la evolución por quinquenios del CPT.

Tabla 22. Evolución del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios entre 1991 y 2015

Años	N	Porcentaje
1991-1995	27	3,8
1996-2000	36	5
2001-2005	117	16,4
2006-2010	201	28,2
2011-2015	332	46,6
Total	713	100

N, número de casos

2.2. INCIDENCIA DEL CPT DESDE 1991 A 2015

2.2.1. Tasa de incidencia anual del CPT ajustada y su tendencia anual

Durante este periodo de seguimiento (1991-2015) se objetivó un incremento significativo de la tasa de incidencia del CPT; incluso cuando se excluyen del análisis mCPT el incremento de la tasa de incidencia también fue significativo. Así, la tasa de incidencia del

CPT se multiplicó por 28 desde 1991 (0,75 casos por 100.000 habitantes-año) hasta 2015 (21,35 casos por 100.000 habitantes-año). Véase tabla 23 y figura 12.

Tabla 23. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015)

Año	Tasa ajustada*	Tendencia
1991	0,75	0,62
1992	0,73	0,71
1993	2,13	0,82
1994	1,72	0,94
1995	0,67	1,07
1996	0,99	1,23
1997	0,91	1,41
1998	0,38	1,62
1999	3,32	1,86
2000	2,11	2,13
2001	4,64	2,44
2002	3,89	2,8
2003	5,87	3,21
2004	5,91	3,68
2005	5,45	4,23
2006	9,97	4,85
2007	9,72	5,56
2008	7,92	6,37
2009	7,04	7,31
2010	8,55	8,38
2011	7,08	9,62
2012	11,43	11,03
2013	16,72	12,65
2014	14,96	14,51
2015	21,35	16,64

*Ajustada a la población estándar europea

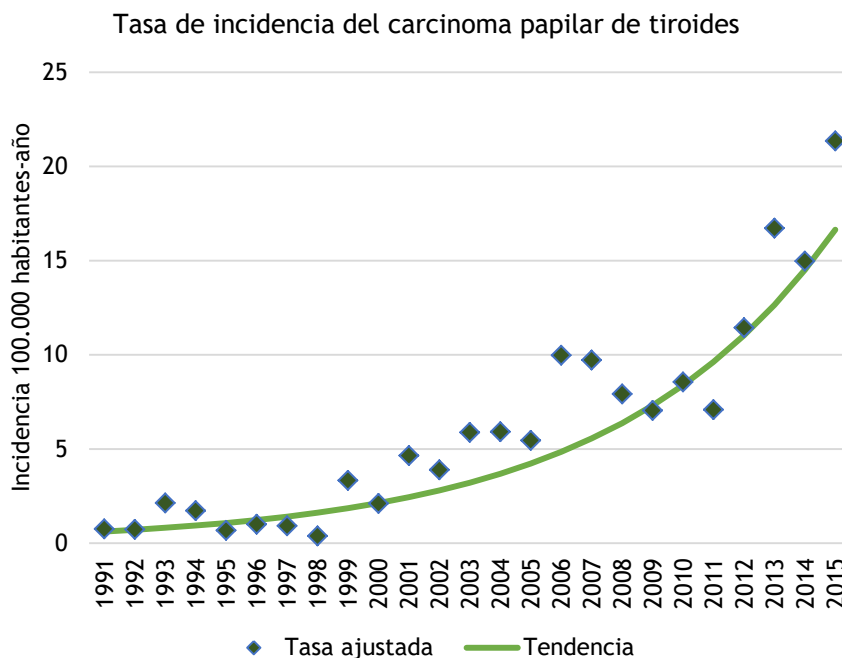


Figura 12. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015). Tasa ajustada a la población estándar europea

2.2.2. Porcentaje de cambio anual de la tasa de incidencia del CPT

Durante el periodo de estudio, 1991-2015, el PCA del CPT fue del 14,7% (IC 95% 11,4-18,1), véase tabla 24.

Tabla 24. Porcentaje de cambio anual de la tasa de incidencia del carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Período	PCA	IC (95%)
1991-2015	14,7	11,4-18,1

*PCA, porcentaje de cambio anual; IC, intervalo de confianza

2.2.3. Tasa de incidencia anual de CPT sin incluir el subgrupo de mCPT ajustada y su tendencia anual

Durante el periodo de estudio (1991-2015) se objetivó un incremento significativo de la tasa de incidencia del CPT; incluso cuando se excluyen del análisis el subgrupo de mCPT el incremento de la incidencia también fue significativo. Así, la tasa de incidencia del CPT tras excluir al mCPT se multiplicó por 11 desde 1991 (0,75 casos por 100.000 habitantes-año) hasta 2015 (8,22 casos por 100.000 habitantes-año). Véase tabla 25 y figura 13.

Tabla 25. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides y su tendencia (1991-2015)

Año	Tasa ajustada*	Tendencia
1991	0,75	0,53
1992	0,73	0,59
1993	1,70	0,65
1994	0,62	0,72
1995	0,43	0,8
1996	0,99	0,88
1997	0,68	0,97
1998	0,38	1,08
1999	1,78	1,19
2000	1,67	1,32
2001	2,18	1,46
2002	2,18	1,61
2003	3,27	1,78
2004	3,69	1,97
2005	1,47	2,18
2006	2,75	2,42
2007	3,65	2,67
2008	3,39	2,96
2009	4,45	3,27
2010	3,18	3,62
2011	2,59	4
2012	4,43	4,42
2013	6,70	4,89
2014	5,93	5,41
2015	8,22	5,99

*Ajustada a la población estándar europea

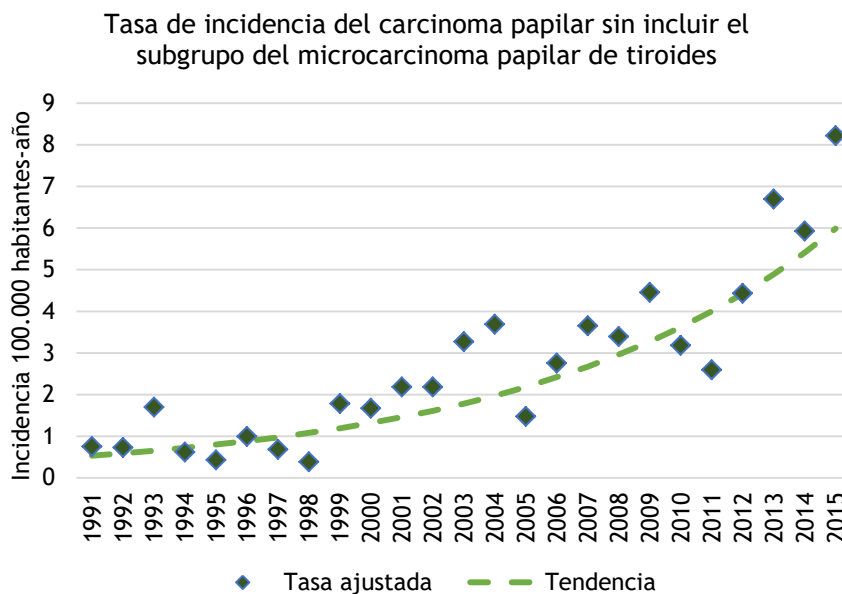


Figura 13. Tasa de incidencia anual del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides ajustada y su tendencia (1991-2015). Tasa ajustada a la población estándar europea

2.2.4. Porcentaje de cambio anual de la incidencia del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT

Durante el periodo de estudio, 1991-2015, el PCA del CPT fue del 10,6% (IC 95% 7,8-13,5). Véase tabla 26.

Tabla 26. Porcentaje de cambio anual de la incidencia del carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Período	PCA	IC (95%)
1991-2015	10,6	7,8-13,5

*PCA, porcentaje de cambio anual; IC, intervalo de confianza

2.2.5. Tasa de incidencia por quinquenios del CPT

2.2.5.1. Tasa de incidencia global por quinquenios del CPT

En la figura 14, vemos como el aumento de la tasa de incidencia cruda del CPT a lo largo del periodo de estudio se debe tanto a un aumento en la tasa de incidencia del CPT como del CPT tras excluir el subgrupo de mCPT.

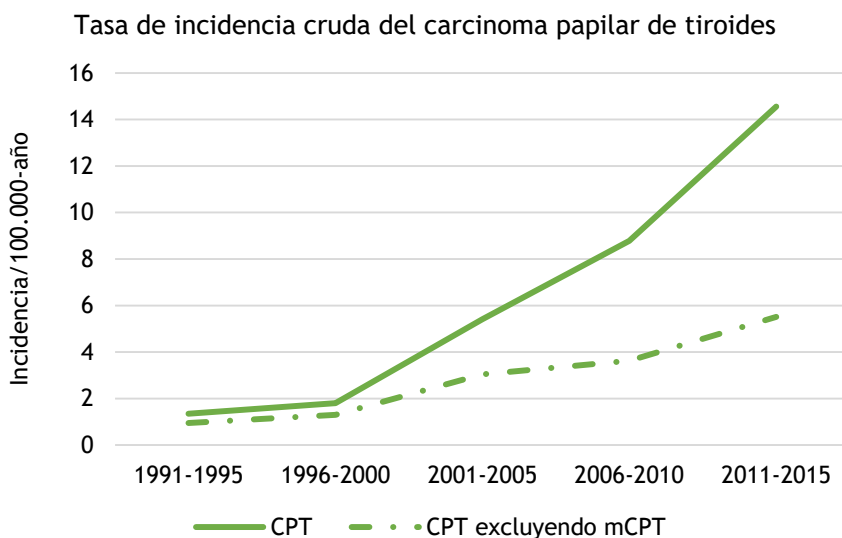


Figura 14. Tasa de incidencia cruda del carcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015). CPT, carcinoma papilar de tiroides; mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides.

En la tabla 27 podemos ver la tasa bruta y ajustada de la incidencia del CPT en los cinco periodos del estudio donde se objetiva un incremento de la incidencia a lo largo del tiempo. Así, la tasa de incidencia del CPT se multiplicó por 11 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (1,0353 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (11,5453 casos por 100.000 habitantes-año)

Tabla 27. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95,0%)
1991-1995	1,1827	1,0353	0,6926-1,6038
1996-2000	1,5787	1,4423	0,9849-2,1566
2001-2005	5,1403	4,3567	3,5843-5,3827
2006-2010	8,7496	7,45	6,3892-8,7526
2011-2015	14,5523	11,5453	10,2232-13,0823

*Ajustada a población estándar europea; IC, intervalo de confianza

En la tabla 28 podemos ver la tasa cruda y ajustada de la incidencia del CPT tras excluir el subgrupo de mCPT en los cinco periodos del estudio donde se objetiva un incremento de la tasa de incidencia a lo largo del tiempo. Así, la tasa de incidencia del CPT se multiplicó por 6 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,7394 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (4,7746 casos por 100.000 habitantes-año).

Tabla 28. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,8322	0,7394	0,4447-1,2893
1996-2000	1,1402	1,0667	0,7104-1,7245
2001-2005	2,5921	2,2843	1,7408-3,1282
2006-2010	3,5695	3,1865	2,4785-4,1288
2011-2015	5,6105	4,7746	3,9363-5,8512

*Ajustada a población estándar europea; IC, intervalo de confianza.

2.2.5.2. Tasa de incidencia en función del sexo del CPT

En la tabla 29 y 30 se puede observar como el aumento en la incidencia del CPT se produce en ambos sexos. Así, la tasa de incidencia del CPT en el sexo masculino se multiplicó por 8 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,71 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (5,85 casos por 100.000 habitantes-año); en el sexo femenino la tasa de incidencia del CPT se multiplicó por 13 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (1,36 casos por 100,000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (17,1 casos por 100.000 habitantes-año).

Tabla 29. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios: hombres (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,8149	0,7104	0,2894-1,5626
1996-2000	0,4544	0,4155	0,15-1,3458
2001-2005	2,0047	1,6018	0,9759-2,8224
2006-2010	3,2452	2,8681	1,9586-4,299
2011-2015	7,1695	5,8509	4,5591-7,6272

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

Tabla 30. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides por quinquenios: mujer (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	1,5273	1,3605	0,7552-2,4186
1996-2000	2,6272	2,4603	1,6626-3,7731
2001-2005	8,0598	7,0941	5,7052-9,0176
2006-2010	13,8899	11,9534	10,0641-14,2859
2011-2015	21,4492	17,1034	14,9108-19,7485

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

2.2.5.3. Tasa de incidencia del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT por quinquenios en función del sexo

En las tablas 31 y 32 y la figura 15 se puede observar como el aumento en la incidencia del CPT se produce también, tras excluir el subgrupo de mCPT, en ambos sexos. Así, la tasa de incidencia en el sexo masculino se multiplicó por 6 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,5568 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (3,56 casos por 100.000 habitantes-año); mientras que en el sexo femenino la tasa de incidencia del CPT se multiplicó por 7 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,92 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (5,96 casos por 100.000 habitantes-año).

Tabla 31. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios: hombres (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,6338	0,5568	0,2017-1,3877
1996-2000	0,3635	0,3257	0,1-1,2406
2001-2005	1,0935	0,8859	0,418-1,9719
2006-2010	1,262	1,1791	0,6146-2,3153
2011-2015	4,0839	3,5613	2,5281-5,0991

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

Tabla 32. Tasa de incidencia cruda y ajustada del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios: mujeres (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	1,0182	0,9255	0,4377-1,8714
1996-2000	1,8645	1,8073	1,1233-3,0255
2001-2005	3,9875	3,6852	2,6481-5,239
2006-2010	5,7243	5,1655	3,9365-6,9397
2011-2015	7,0367	5,96	4,6423-7,7697

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

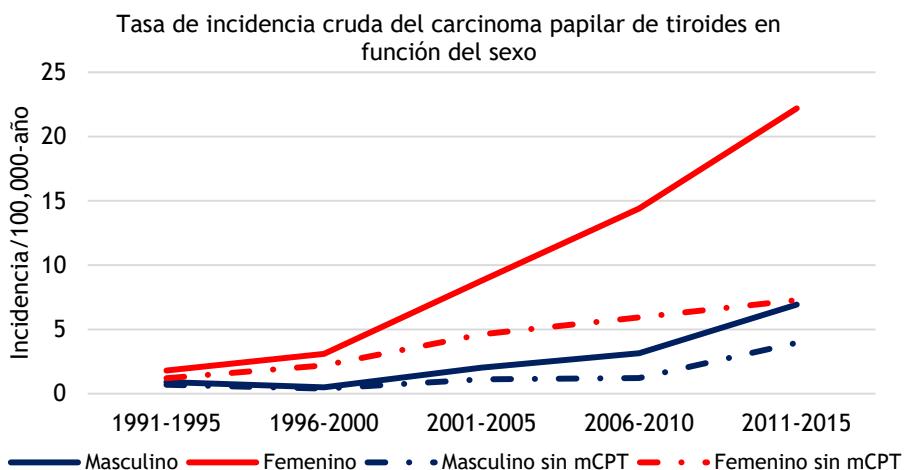


Figura 15 Tasa de incidencia cruda del carcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides por quinquenios según el sexo (1991-2015)

2.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CPT ENTRE 1991-2015

Del total de los 713 pacientes con CPT, el 78,8 % (562) fueron diagnosticados en mujeres y el 21,2% (151) en hombres. La distribución del sexo a lo largo del tiempo por quinquenios se puede observar en la tabla 33. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución del sexo a lo largo del periodo estudiado (figura 16 y 17).

Tabla 33. Distribución del sexo en los casos de carcinoma papilar de tiroides según quinquenios representado como número de casos y porcentaje

Periodo	Masculino	Femenino	N	P valor*
1991-1995	9 (33,3%)	18 (66,7%)	27	
1996-2000	5 (13,9%)	31 (86,1%)	36	
2001-2005	22 (18,8%)	95 (81,2%)	117	0,167
2006-2010	36 (17,9%)	165 (82,1%)	201	
2011-2015	79 (23,8%)	253 (76,2%)	332	
Total	151 (21,2%)	562 (78,8%)	713	

N, número de casos; *Chi-cuadrado

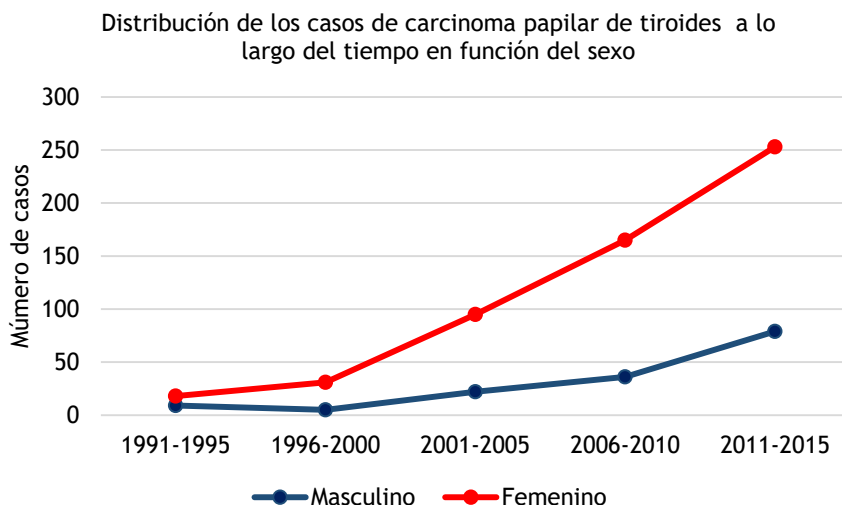


Figura 16. Evolución del número de casos de carcinoma papilar de tiroides según el sexo y quinquenios (1991-2015)

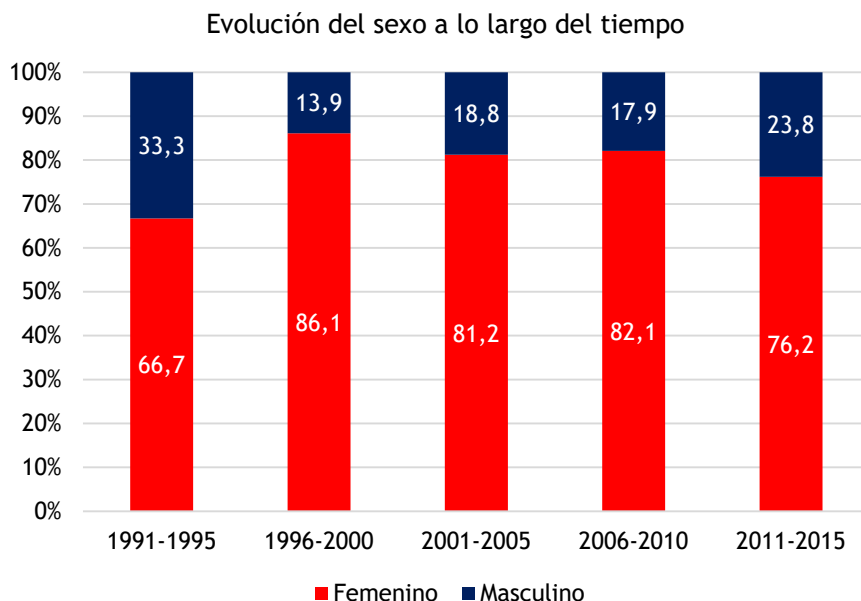


Figura 17. Evolución de los casos de carcinoma papilar de tiroides según el sexo y quinquenios, representado como proporción (1991-2015)

2.4. EVOLUCIÓN DEL CPT POR QUINQUENIOS SEGÚN LA EDAD DE LOS PACIENTES

2.4.1. Evolución del CPT por quinquenios según la edad de los pacientes

Del total de los 713 pacientes con CPT, la edad media al diagnóstico fue de 50,75 años, DE 15,01 años (rango 11,8-94,83 años). En la tabla 34 se muestra la evolución de la edad a lo largo del tiempo por quinquenios. La edad media ha cambiado significativamente durante el periodo estudiado. Así, en el primer periodo de estudio la edad media fue de 46 años DE 3,7 años y en el último periodo fue de 53 años DE 0,77 años. Véase figura 18.

Tabla 34. Distribución de la edad media de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	Edad media (años)	DE	P valor*
1991-1995	27	46,11	3,7	
1996-2000	36	42,94	2,6	
2001-2005	117	48,76	1,41	< 0,0001
2006-2010	201	49,92	1,06	
2011-2015	332	53,19	0,77	
Total	713	50,75	15,01	

N, número de casos; DE, desviación estándar; *ANOVA

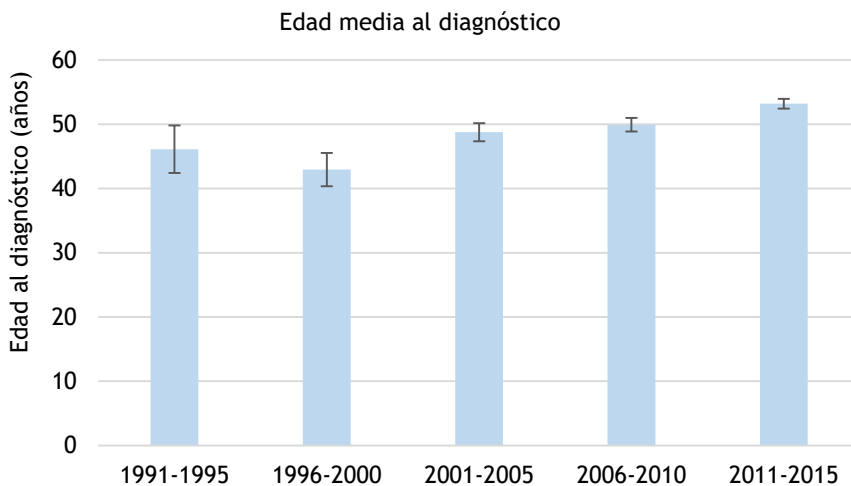


Figura 18. Edad media de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides al diagnóstico en cada quinquenio representada como media y error estándar de la media (1991-2015)

2.4.2. Evolución del mCPT por quinquenios según la edad de los pacientes

Del total de los 396 pacientes con mCPT, la edad media al diagnóstico fue de 53,2 años DE 13,6 (rango 18 - 94,8 años).

2.4.3. Evolución del CPT sin incluir el subgrupo de los mCPT por quinquenios según la edad de los pacientes

Del total de los 317 pacientes con CPT sin incluir el subgrupo del mCPT, la edad media al diagnóstico fue de 47,67 DE 14,02 (rango 16-92 años), siendo esta significativamente menor que la edad media al diagnóstico de los pacientes con CPT incluyendo a los mCPT (50,75 años, DE 15,01 años (rango 11,8-94,83 años)).

2.4.4. Distribución de los casos de mCPT y del CPT sin incluir el subgrupo de mCPT según el sexo y la edad

En la tabla 35 podemos ver que la ratio mujer:hombre en el mCPT es 5:1, mientras que es de 2,9:1 en el caso de los CPT sin incluir el subgrupo de los mCPT.

También, se observan diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico si comparamos el mCPT *versus* el CPT sin incluir el subgrupo de mCPT, de este modo el 77% de los pacientes diagnosticados de CPT sin incluir el subgrupo de mCPT ocurren en aquellos menores de 59 años mientras que esta cifra disminuye al 67% cuando solo analizamos a los pacientes con mCPT.

Tabla 35 Distribución de los casos de microcarcinoma papilar de tiroides y del carcinoma papilar de tiroides excluyendo al subgrupo de microcarcinoma papilar según el sexo y la edad (1991-2015)

Edad	mCPT		Ratio M:H	No mCPT		Ratio M:H		
	M	H		M	H			
<40	78 (19,7%)	62 (19%)	16 (23,2)	3,9:1	108 (34,1%)	80 (34%)	28 (34,1%)	2,9:1
40-49	88 (22,2%)	71 (21,7%)	17 (24,6%)	4,2:1	64 (20,2%)	45 (19,1)	19 (23,2%)	2,4:1
50-59	100 (25,3%)	81 (24,8%)	19 (27,5%)	4,3:1	70 (22,1%)	55 (23,4%)	15 (18,3%)	3,7:1
60-69	82 (20,7%)	70 (21,4%)	12 (17,4%)	5,8:1	43 (13,7%)	32 (13,6%)	11 (13,4%)	2,9:1
+70	48 (12,1%)	43 (13,1%)	5 (7,2%)	8,6:1	32 (10,1%)	23 (9,8%)	9(11%)	2,6:1
Total	396	327	69	4,7:1	317	235	82	2.9:1

mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides; CPT, carcinoma papilar de tiroides; M, mujer; H, hombre

2.5. EVOLUCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LOS PACIENTES CON CPT SEGÚN LOS QUINQUENIOS (1991-2015)

El IMC medio de los pacientes con CPT era de 29,63 kg/m² DE 5,9 (rango 18,4-61,2 kg/m²). Carecemos de información sobre el IMC de 118 pacientes. Al comparar entre los diferentes quinquenios se ha observado que el IMC no ha experimentado un cambio significativo a lo largo del tiempo (tabla 36 y figura 19)

Tabla 36. Comparación del índice de masa corporal medio de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo del tiempo por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	IMC medio	DE	P valor*
1991-1995	7	27,08	2,6	0,587
1996-2000	26	29,63	1,03	
2001-2005	86	29,97	0,58	
2006-2010	159	30,03	0,48	
2011-2015	317	29,39	0,34	
Total	595	29,63	5,9	

N, número de casos; IMC, índice de masa corporal, DE; desviación estándar; *ANOVA

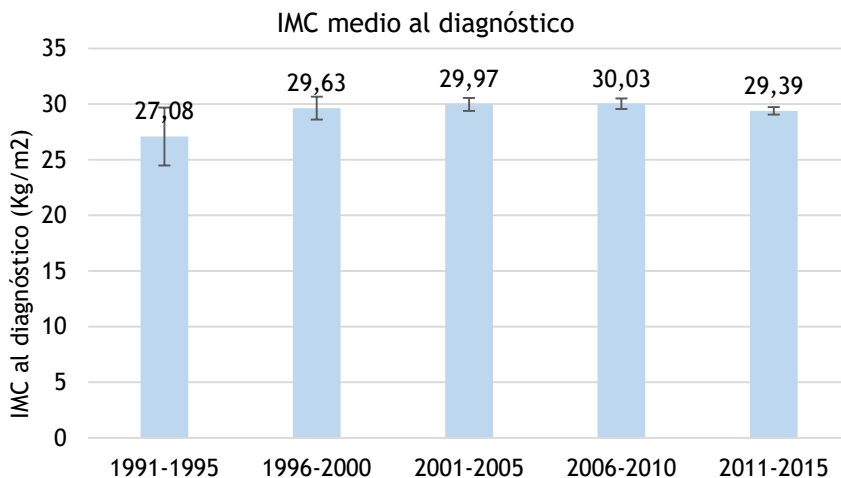


Figura 19. Índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los diferentes quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015). Los resultados se muestran como media y error estándar de la media.

2.6. FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CPT (1991-2015)

A partir de los datos clínicos y analíticos de la historia clínica electrónica previos al diagnóstico de CPT se pudo evidenciar que el 69% (492) de los pacientes con CPT presentaba normofunción tiroidea. El 21,6% (154) presentaba disfunción tiroidea y no se pudo obtener información sobre la función tiroidea en el 9,4% (67) de los pacientes. En relación con el tipo de disfunción tiroidea el 71,4% (110) presentaba hipertiroidismo y el 28,6% (44) hipotiroidismo. Los tipos de hipertiroidismo corresponden a: 41,8% (46) BMN tóxico, el 25,5% (28) hipertiroidismo subclínico, el 23,6% (26) enfermedad de Graves, el 8,2% (9) adenoma tóxico y el 0,9% (1) tiroiditis destructiva.

2.7. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y CPT SEGÚN LOS QUINQUENIOS (1991-2015)

Se investigó la existencia de Ac-antiTg y Ac-antiTPO. El 57,2% (408) de la población con CPT tenía Ac-antiTg negativos, el 5,5% (39) tenía Ac-antiTg positivos y no había datos sobre la autoinmunidad en el 37,3% (266) de los casos. El 55,1% (393) de todos los pacientes tenía Ac-antiTPO negativos, el 24,5% (175) tenía Ac-antiTPO positivos y no había datos en el 20,3% (145) (tabla 37 y figura 20).

Tabla 37. Evolución de la autoinmunidad tiroidea (anticuerpos antiperoxidasa) en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015)

Periodo	Ac-antiTPO -	Ac-antiTPO +	Desconocido	P valor*
1991-1995	0	0	27 (100)	
1996-2000	1 (2,8%)	1 (2,8%)	34 (94,4%)	
2001-2005	75 (64,1%)	20 (17,1%)	22 (18,8%)	0,0001
2006-2010	144 (71,6%)	35 (17,4%)	22 (10,9%)	
2011-2015	173 (52,1%)	119 (35,8%)	40 (12%)	

Ac-antiTPO, anticuerpos antiperoxidasa; * Chi-cuadrado

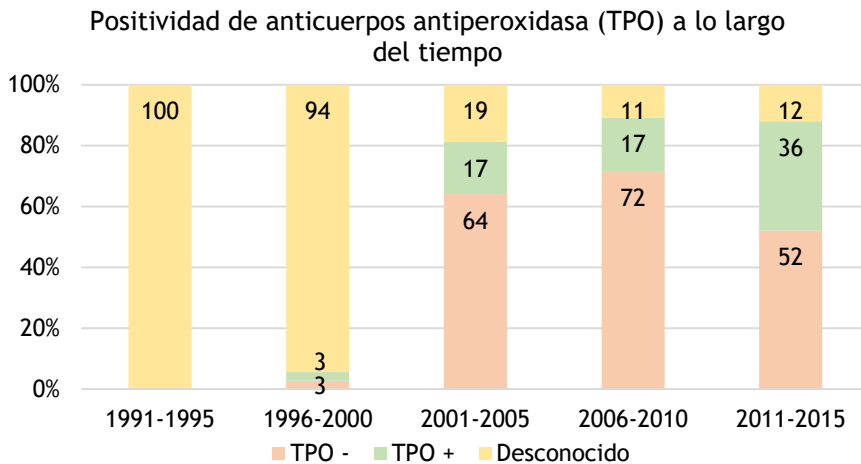


Figura 20. Presencia de anticuerpos antiperoxidasa (TPO) en los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015)

2.8. ANTECEDENTES PERSONALES DE RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR SEGÚN LOS QUINQUENIOS (1991-2015)

Del total de los 713 pacientes con CPT, el 98,8% (703) no tenía antecedentes de radioterapia externa mientras que el 1,2% (8) había recibido radioterapia (4 pacientes radioterapia cervical y 4 radioterapia total). La radioterapia cervical se administró por tumores de cabeza y cuello y la radioterapia total se administró en el contexto de enfermedad hematológica maligna. Véase tabla 38.

Tabla 38. Antecedentes de radioterapia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios entre 1991-2015.

Tiempo	No RTP	Si RTP	P valor*
1991-1995	27 (100%)	0	
1996-2000	36 (100%)	0	
2001-2005	114 (97,4%)	3 (2,6%)	0,458
2006-2010	200 (99,5%)	1 (0,5%)	
2011-2015	328 (98,8%)	4 (1,2%)	

RTP, radioterapia; *Chi-cuadrado

2.9. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR (1991-2015)

Del total de 713 pacientes con CPT se evidenciaron antecedentes familiares de patología tiroidea en el 21,7% (155) de los pacientes, el 37,9% (270) no tenía antecedentes familiares de patología tiroidea y no había datos en el 40,7% (291) de los casos. Los antecedentes familiares corresponden a: 14,2% (101) antecedentes de bocio, 3,1% (22) antecedente de disfunción tiroidea, 2,8% (20) antecedentes de primer grado de CT y el 1,3% síndrome familiar relacionado con la patología tiroidea (0,3% (2) síndrome de Cowden, 0,6% (4) PAF y 0,4% (3) MEN2). Véase tabla 39.

Debido a la gran cantidad de datos desconocidos en el primer periodo del estudio (1991-1995) se describen a continuación los antecedentes familiares desde 1996 hasta 2015. Del total de 686 casos el 4,3% (29) tenían antecedentes de carcinoma tiroideo no sindrómico (2,9%, n:20) y/o síndromes familiares asociados a patología tiroidea (1,4%, n:9), el 57,3% (393) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 38,4% (264) restante

Tabla 39. Antecedentes familiares en pacientes con carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

	N	Porcentaje
Sin antecedentes familiares	270	37,9
Con antecedentes familiares	154	21,7
-AF. de cáncer de tiroides	20	2,8
-AF. de síndrome familiar de cáncer tiroideo	9	1,3
• S. Cowden	2	0,3
• PAF	4	0,6
• MEN2	3	0,4
-AF. de bocio	101	14,2
-AF. de disfunción tiroidea	22	3,1
Desconocido	291	40,7

AF, antecedentes familiares; PAF, poliposis adenomatosa familiar; MEN2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; N, número total de casos.

2.10. MOTIVO QUE LLEVÓ AL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA PAPILAR (1991-2015)

El motivo inicial que llevó a la realización de pruebas complementarias que dieron lugar al diagnóstico de los 713 CPT fueron las siguientes: 26,4% (188) el paciente notó clínica, 15,1% (108) bocio de larga evolución en estudio; 9,7% (69) hipertiroidismo en estudio; 5,6% (40) un facultativo/a de endocrinología visualiza o palpa bocio; en el 5,9% (42) fue un hallazgo incidental al realizar pruebas de imagen: 4,6% (33) TC/RNM, 0,6% (4) PET, 0,7% (5) radiografía de tórax. El 3,9% (28) eran pacientes con hipercalcemia cuyos estudios llevaron al diagnóstico de CT, en el 1,7% (12) un facultativo/a de atención primaria visualizó o palpó bocio en una consulta, el 1,3 % (9) tenía hipotiroidismo que llevó a una exploración física donde se palpó bocio/nódulo, el 1,3% (9) se detectó en un reconocimiento médico que evidenció un bocio/nódulo, el 2,1% (15) en consulta de Otorrinolaringología el facultativo/a palpó un bocio/nódulo, en el 1,8% (13) el facultativo/a de Reumatología realizó una ecografía de hombro y al mismo tiempo realizó una ecografía cervical, el 0,5% (4) un facultativo/a de ginecología realizó una ecografía ginecológica y de cuello detectando el nódulo tiroideo, el 0,8% (6) corresponden a otras causas y del 23,8% (170) de los pacientes carecemos de información. Véase tabla 40 y 41.

Tabla 40. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Motivo inicial	N	Porcentaje
Clínica local	188	26,4
Bocio/nódulo detectado por MAP	12	1,7
Bocio/nódulo detectado por END	40	5,6
Bocio/nódulo detectado por Ginecología	4	0,5
Bocio/nódulo detectado por Reumatología	13	1,8
Incidental en TC/RNM	33	4,6
Incidental en PET	4	0,6
Incidental en radiografía de tórax	5	0,7
Detectado por estudio de hipertiroidismo	69	9,7
Detectado por estudio de hipotiroidismo	9	1,3
Bocio/nódulo detectado por ORL	21	2,9
Bocio/nódulo detectado por médico de empresa	9	1,3
Seguimiento de bocio de larga data	108	15,1
Detectado en estudio de hipercalcemia	28	3,9
Desconocido	170	23,8

N, número de casos; MAP, médico/a de atención primaria; END, endocrinólogo/a; TC, tomografía computarizada; RNM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; ORL, otorrinolaringólogo/a

Tabla 41. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios durante el periodo del estudio (1991-2015)

P.	C.L	B/N d. MAP	B/N d. END	B/N d. GN	B/N d. RT	I. TC/RNM	I. PET	I. Rx	D. HT	D. HIPO	B/N d. ORL	B/N d. ME	S. BLE	D. HC	Des.
1991 -	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27 (100%)
1995 -	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,8%)	0	0	0	0	1 (2,8%)	34 (94,4%)
2000 -	11 (9,4%)	1 (0,9%)	3 (2,6%)	0	0	0	1 (0,9%)	0	13 (11,1%)	2 (1,7%)	0	0	15 (12,8%)	3 (2,6%)	68 (58,1%)
2005 -	44 (21,9%)	6 (3%)	5 (2,5%)	0	7 (3,5%)	7 (3,5%)	2 (1%)	2 (1%)	26 (12,9%)	3 (1,5%)	5 (2,5%)	1 (0,5%)	45 (22,4%)	10 (5%)	33 (16,4%)
2010 -	133 (40,1%)	5 (1,5%)	32 (9,6%)	4 (1,2%)	6 (1,8%)	26 (7,8%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	29 (8,7%)	4 (1,2%)	10 (3%)	8 (2,4%)	48 (14,5%)	14 (4,2%)	8 (2,4%)

P, período; C.L, clínica local; B/N, bocio o nódulo tiroideo; D, detectado; MAP, médico/a de atención primaria; END, endocrinólogo/a; GN, ginecólogo/a; RT, reumatólogo/a; I, incidental; TC, tomografía computarizada; RNM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; Rx, radiografía de tórax; HT, hipertiroidismo; HIPO, hipotiroidismo; ORL, otorrinolaringólogo/a; ME, médico de empresa; S, seguimiento; BLE, bocio de larga evolución; HC, hipercalcemia; Des, desconocido

2.11. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PREVIAS A LA CIRGUÍA POR EL CARCINOMA PAPILAR (1991-2015)

2.11.1. Ecografía tiroidea

Previo a la intervención quirúrgica, el 51,8% (369) de los pacientes tenían una ecografía tiroidea sin datos de sospecha, el 22,3% (158) tenían datos de sospecha en la ecografía y el 2,4% (17) presentaban datos de sospecha intermedia. Carecemos de información sobre la ecografía del 23,7% (169) restante.

2.11.2. Punción aspiración con aguja fina

La citología mediante PAAF previa a la intervención quirúrgica se realizó al menos una PAAF en el 78,5% (560) de los pacientes. En relación con el diagnóstico de la PAAF, el 40,1% (286) tenían un Bethesda II, el 18,7% (133) Bethesda IV, el 10,7% (76) Bethesda VI, el 3,8% (27) Bethesda V, el 3,4% (24) Bethesda III (FLUS), el 0,8% (6) Bethesda III (AUS) y el 1,1% (8) tenían una PAAF no diagnóstica (Bethesda I). En el 3,1% (22) de los casos no se realizó una PAAF y en el 18,4% (131) carecemos de esta información. Véase tabla 42 y 43.

Tabla 42. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Diagnóstico	N	Porcentaje
Bethesda I	8	1,1
Bethesda II	286	40,1
Bethesda III FLUS	24	3,4
Bethesda III AUS	6	0,8
Bethesda IV	133	18,7
Bethesda V	27	3,8
Bethesda VI	76	10,7
Desconocido	131	18,4
No realizada	22	3,1

N, número de casos; FLUS, lesión folicular de significado indeterminado; AUS, atipia de significado indeterminado.

Tabla 43. Evolución del diagnóstico citológico previo a la intervención quirúrgica mediante punción aspiración con aguja fina de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides según quinquenios (1991-2015)

Periodo	No PAAF	B. I	B. II	B. III FLUS	B. III AUS	B. IV	B. V	B. VI	Desconocido
1991-1995	1 (3,7%)	0	0	0	0	0	0	2 (7,4%)	24 (88,9%)
1996-2000	0	0	0	0	0	2 (5,6%)	1 (2,8%)	5 (13,9%)	28 (77,8%)
2001-2005	0	0	48 (41%)	0	0	26 (22,2%)	11 (9,4%)	10 (8,5%)	22 (18,8%)
2006-2010	3 (1,5%)	1 (0,5%)	80 (39,8%)	4 (2%)	0	48 (23,9%)	3 (1,5%)	24 (11,9%)	38 (18,9%)
2011-2015	18 (5,4%)	7 (2,1%)	158 (47,6%)	20 (6%)	6 (1,8%)	57 (17,2%)	12 (3,6%)	35 (10,5%)	19 (5,7%)
Total	22 (3,1%)	8 (1,1%)	286 (40,1%)	24 (3,4%)	6 (0,8%)	133 (18,7%)	27 (3,8%)	76 (10,7%)	131 (18,8%)

PAAF, punción aspiración con aguja fina; B, Bethesda; FLUS, lesión folicular de significado indeterminado; AUS, atipia de significado indeterminado

2.12. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CPT (1991-2015)

2.12.1. Tipo de tratamiento quirúrgico

En cuanto al tratamiento quirúrgico recibido al 80% de los pacientes se les realizó una tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar. Véase tabla 44.

Tabla 44. Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides del estudio (1991-2015)

Tipo de intervención quirúrgica	N	Porcentaje
Tiroidectomía total	332	46,6
Hemitiroidectomía e istmectomía	99	13,9
Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar profiláctico	49	6,9
Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar terapéutico	52	7,3
Tiroidectomía total en dos tiempos	132	18,5
Hemitiroidectomía previa por bocio y nueva cirugía por crecimiento/malignidad	28	3,9
Tiroidectomía subtotal	10	1,4
Tiroidectomía total en dos tiempos y vaciamiento ganglionar	6	0,8
Tiroidectomía subtotal y vaciamiento ganglionar	2	0,3
Desconocido	3	0,4

2.12.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CPT

Desde 1991 hasta 2015 se diagnosticaron 713 CPT en el ASSB y se conoce el equipo quirúrgico que realizó la intervención en 703 casos. Hasta el año 2011 cuando se creó la Unidad de Cirugía Endocrina (UCE), el tratamiento quirúrgico de estos pacientes se dividía entre los servicios de Cirugía General y Digestiva (CGD) y de Otorrinolaringología (ORL) (tabla 45 y figura 21). Por ello, hasta el año 2010 la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas (87%) eran realizadas por el servicio de CGD. Desde el año 2010 la UCE aglutina la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas (68%).

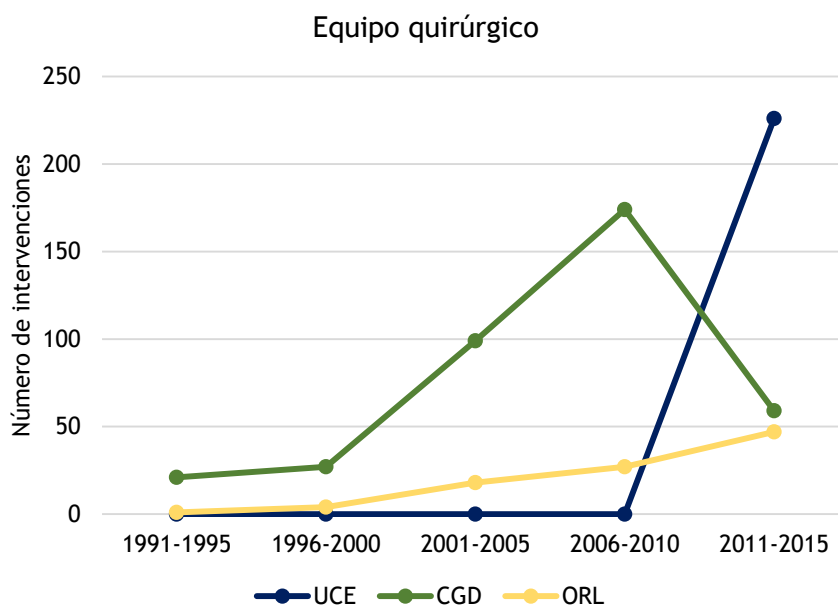


Figura 21. Número de intervenciones por los diferentes equipos quirúrgicos según quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015). UCE, Unidad de Cirugía Endocrina; CGD, Cirugía General y Digestiva; ORL, otorrinolaringología

Tabla 45. Número de intervenciones por los diferentes equipos quirúrgicos según quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015)

Periodo	UCE	CGD	ORL	Total
1991-1995	0	21	1	22
1996-2000	0	27	4	31
2001-2005	0	99	18	117
2006-2010	0	174	27	201
2011-2015	226	59	47	332
Total	226	380	97	703

UCE, unidad de cirugía endocrina; CGD, cirugía general y digestiva; ORL, otorrinolaringología.

2.12.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CPT

2.12.3.1. Hipoparatiroidismo posquirúrgico

El 8,82% (62) de los pacientes intervenidos de CPT presentó HPP permanente. El número pacientes con HPP según el equipo quirúrgico y el quinquenio se muestra en la tabla 46. Se puede observar un menor porcentaje de HPP en los pacientes intervenidos por la UCE en comparación con otros equipos quirúrgicos (4,88% *versus* 17,43%) en el periodo 2011-2015.

Tabla 46. Hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente según quinquenios y equipo quirúrgico en pacientes intervenidos de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Periodo	NC. UCE	HPP UCE	NC. CGD	HPP CGD	NC. ORL	HPP ORL	N. total de cirugías	N. total de HPP
1991-1995	0	0	21	0(0%)*	1	0	22	0
1996-2000	0	0	27	3(11,11%)*	4	3 (75%)*	31	6
2001-2005	0	0	99	8(8,08%)*	18	2 (11,11%)*	117	10
2006-2010	0	0	174	9(6,17%)*	27	7 (25,93%)*	201	16
2011-2015	226	11 (4,88%)*	59	12(20,34%)*	47	7 (14,89%)*	332	30
Total	226	11 (4,88%)*	380	32 (8,42%)*	97	19 (19,59%)*	703	62 (8,82%)*

N, número; NC, número de cirugías; UCE, unidad de cirugía endocrina; CGD, cirugía general y digestiva; ORL, otorrinolaringología; HPP, hipoparatiroidismo; *porcentaje de casos de HPP del total de cirugías realizadas.

2.12.3.2. Parálisis del nervio recurrente

El número de casos con parálisis del nervio recurrente según los quinquenios y el equipo quirúrgico se muestra en la tabla 47. El 2,85% (20) de los pacientes presentó algún tipo de afectación de las cuerdas vocales.

Se puede observar un menor porcentaje de parálisis del nervio recurrente en los pacientes intervenidos por la UCE en comparación con otros equipos quirúrgicos (1,77% *versus* 4,72%)

Tabla 47. Lesión del nervio recurrente en pacientes con cirugía por carcinoma papilar según quinquenios y equipo quirúrgico (1991-2015)

Periodo	NC. UCE	PR UCE	NC. CGD	PR CGD	NC. ORL	PR ORL	N. total de cirugías	N. total PR
1991-1995	0	0	21	1 (4,76%)*	1	1 (100%)*	22	2
1996-2000	0	0	27	0	4	2 (50%)*	31	2
2001-2005	0	0	99	1 (1,01%)*	18	2 (11,11%)*	117	3
2006-2010	0	0	174	3 (1,72%)*	27	1 (3,7%)*	201	4
2011-2015	226	4 (1,77%)*	59	3 (5,09%)*	47	2 (4,26%)*	332	9
Total	226	4 (1,77%)*	380	8 (2,1%)*	97	8 (8,24%)*	703	20 (2,85%)*

N, número de casos; NC; número de cirugías realizadas; UCE, unidad de cirugía endocrina; CGD, cirugía general y digestiva; ORL, otorrinolaringología; PR, parálisis del nervio laríngeo recurrente; *porcentaje de casos de HHP del total de cirugías realizadas.

2.12.4. Tratamiento con I¹³¹

El 51,3% (366) de los pacientes con CPT recibió tratamiento con I¹³¹ con una media de 115,6 milicurios (mCi), DE 53,84 (rango 20-480 mCi). El 45,9% (327) de los pacientes no recibieron I¹³¹. Se carece de información sobre el tratamiento recibido del 2,8% (20) de los pacientes. Un paciente presentó refractariedad al I¹³¹.

2.12.5. Otras terapias

Dos pacientes recibieron tratamientos adicionales al I¹³¹, uno de ellos con sunitinib y el otro con lenvatinib.

2.13. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CPT (1991-2015)

2.13.1. Subtipos (variantes) de CPT

Las variantes de los casos de CPT recogidos en el estudio se muestran en la tabla 48 y la figura 22. En la tabla 48 se puede observar la distribución de las diferentes variantes de CPT. La mayoría eran mCPT representando el 55,5% (396) de la muestra, el 12,1% (86) carcinoma papilar clásico, el 11,4% (81) carcinoma papilar variante folicular, el 8,3% (59) folicular encapsulado, el 3,9% (28) de células altas, el 1,3% (9) oxifílico (de Hürthle), 0,7% (5) sólida/trabecular, el 0,6% (4) encapsulado, el 0,3% (2) esclerosante difusa, 0,3% (2) cribiforme-morular, 0,1% (1) folicular difusa/multinodular, 0,1% (1) wharthin-like y en el 5,5% (39) desconocemos este dato.

Tabla 48. Distribución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Variantes de carcinoma papilar de tiroides	N.	Porcentaje
Tipo clásico	86	12,1
Microcarcinoma	396	55,5
Folicular	81	11,4
Encapsulada/circunscrita	4	0,6
Folicular encapsulada/circunscrita	59	8,3
Folicular difusa/multinodular	1	0,1
Sólida/trabecular	5	0,7
Células altas	28	3,9
Células columnares	0	0
Cribiforme-morular	2	0,3
Hobnail	0	0
Fascitis-like	0	0
Wharthin-like	1	0,1
Oxifílico (de Hürthle)	9	1,3
Esclerosante difusa	2	0,3
De células fusiformes	0	0
Mixto papilar-medular	0	0
Desconocido	39	5,5
Todas las variantes	713	100

N, número de casos

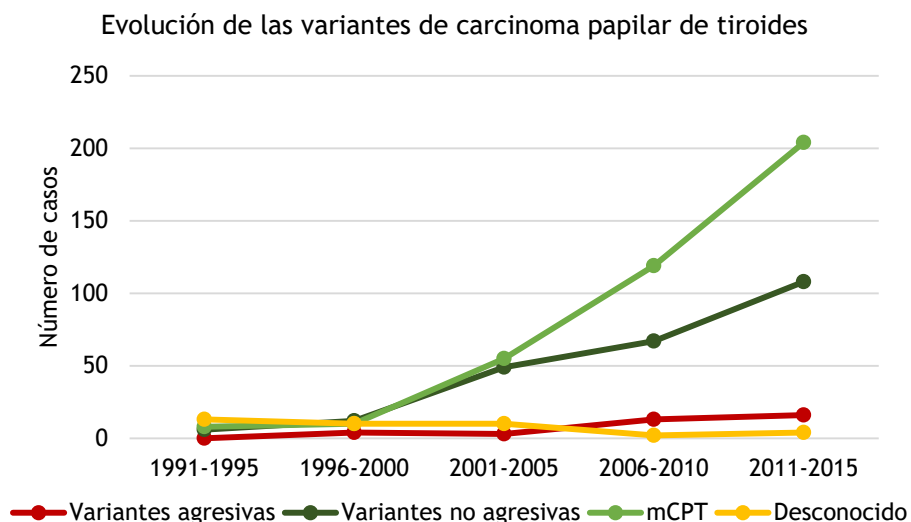


Figura 22. Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT).

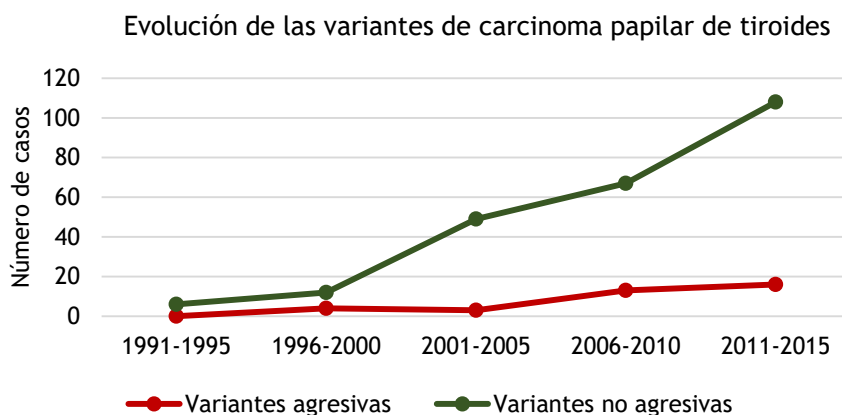


Figura 23. Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante el periodo de estudio (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT).

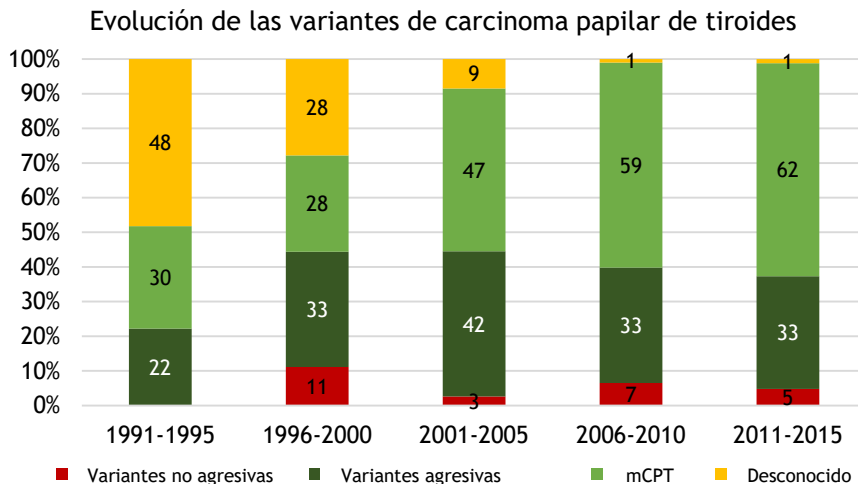


Figura 24. Evolución de los tipos (variantes) de carcinoma papilar de tiroides por quinquenios durante el periodo de estudio representado como proporción (1991-2015) Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa. Variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT).

Tabla 49. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas, no agresivas y el microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Periodo	Variante agresivas	Variante no agresivas	mCPT	Desconocido	Total
1991-1995	0	6 (22,2%)	8 (29,6%)	13 (48,2%)	27
1996-2000	4 (11,1%)	12 (33,3%)	10 (27,8%)	10 (27,8%)	36
2001-2005	3 (2,6%)	49 (41,9%)	55 (47%)	10 (8,5%)	127
2006-2010	13 (6,5%)	67 (33,3%)	119 (59,2%)	2 (1%)	201
2011-2015	16 (4,8%)	108 (32,5%)	204 (61,5%)	4 (1,2%)	332
Total	36	242	396	39	713

Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa; variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides; mCPT, microcarcinoma papilar de tiroides.

Tabla 50. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas y no agresivas de carcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

Periodo	Variantes agresivas	Variantes no agresivas	Desconocido	P valor*
1991-1995	0	6 (33,3%)	13 (66,7%)	NS
1996-2000	4 (15,3%)	12 (46,2%)	10 (38,5%)	
2001-2005	3 (4,9%)	49 (79%)	10 (16,1%)	
2006-2010	13 (15,9%)	67 (81,7%)	2 (2,4%)	
2011-2015	16 (12,5%)	108 (84,4%)	4 (3,1%)	
Total	36	*242	39	

Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa; variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides; *Chi-cuadrado; NS, no significativo

Al comparar las variantes agresivas *versus* no agresivas excluyendo al mCPT y censurando datos perdidos, el valor de p tras aplicar el análisis chi-cuadrado resulta no significativo $p=0,202$. Si adicionalmente nos centramos en los últimos dos quinquenios (donde hay muy pocos datos perdidos) el valor de p tampoco resulta significativo $p=0,136$. Véase tabla 50

Tabla 51. Evolución por quinquenios de las variantes agresivas y no agresivas, así como del mCPT (1991-2015)

Tiempo	Variantes agresivas	Variantes no agresivas	mCPT	Desconocido	P valor*
1991-1995	0	6 (22,2%)	8 (29,6%)	13 (48,2%)	< 0,05
1996-2000	4 (11,1%)	12 (33,3%)	10 (27,8%)	10 (27,8%)	
2001-2005	3 (2,6%)	49 (41,9%)	55 (47%)	10 (8,5%)	
2006-2010	13 (6,5%)	67 (33,3%)	119 (59,2%)	2 (1%)	
2011-2015	16 (4,8%)	108 (32,5%)	204 (61,5%)	4 (1,2%)	
Total	36	242	396	39	

Variantes agresivas: folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, Hobnail y esclerosante difusa; variantes no agresivas: clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, se excluye el microcarcinoma papilar de tiroides; *Chi-cuadrado; NS, no significativo

Al comparar la evolución del mCPT *versus* otras variantes de CPT aplicando el test chi-cuadrado, el valor de p resulta significativo $p < 0,0001$ mostrando un claro aumento del mCPT a lo largo del tiempo. Si nos centramos en los dos últimos quinquenios donde hay muy pocos datos perdidos el valor de p continúa siendo significativo $p= 0,023$. Véase tabla 51.

2.13.1.1. Multicentricidad del CPT

Del total de los 713 CPT, el 70,4% (502) eran tumores únicos, mientras que el 22,6% (161) eran multicéntricos y con afectación bilateral, el 7% (50) eran multicéntricos con afectación unilateral. En la figura 25 y 26 y la tabla 52 se muestra la evolución de la multicentricidad a lo largo del tiempo. Tras aplicar el test estadístico chi-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la multicentricidad a lo largo del tiempo ($p=0,32$).

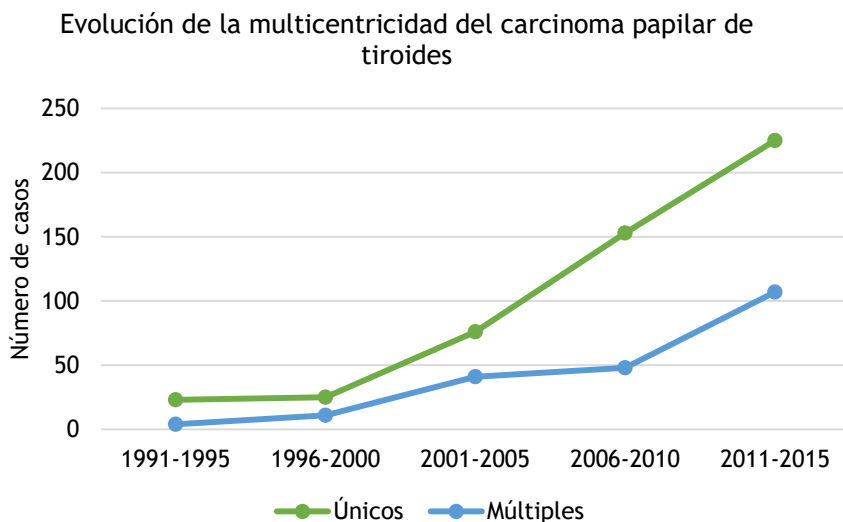


Figura 25. Evolución de la multicentricidad (multifocalidad) del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015)

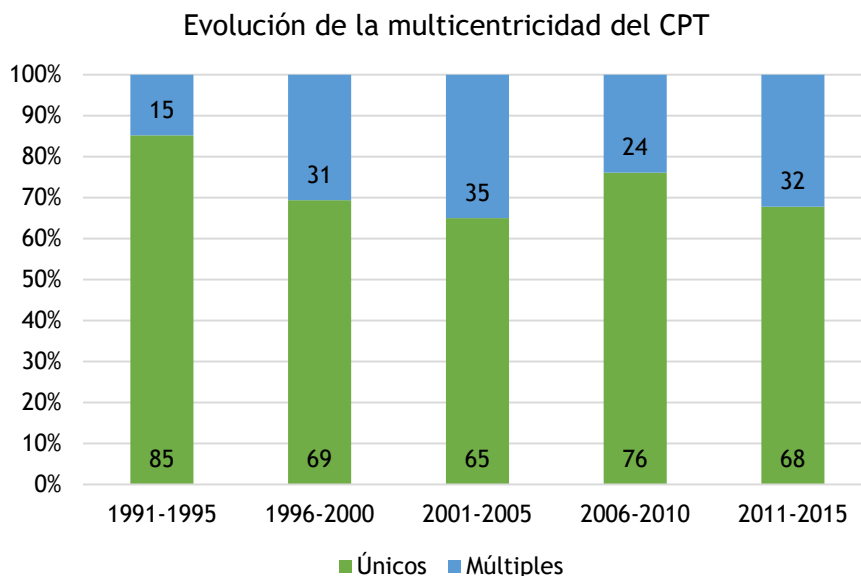


Figura 26. Evolución de la multicentricidad (multifocalidad) del carcinoma papilar de tiroides (CPT) a lo largo de los quinquenios expresada en porcentaje (1991-2015)

Tabla 52. Análisis de la evolución de la multicentricidad del carcinoma papilar de tiroides a lo largo de los quinquenios (1991-2015)

Periodo	Únicos	Múltiples	N. total	P valor*
1991-1995	23 (85,2%)	4 (14,8%)	27	0,067
1996-2000	25 (69,4%)	11 (30,6%)	36	
2001-2005	76 (65%)	41 (35%)	117	
2006-2010	153 (76,1%)	48 (23,9%)	201	
2011-2015	225 (67,8%)	107 (32,2%)	332	
Total	502 (70,4%)	211 (29,6%)	713	

N, número de casos; *Chi-cuadrado

2.13.2. Tiroiditis linfocítica asociada al CPT

Del total de 713 CPT, el 26,8% (191) mostró datos de tiroiditis linfocítica en el estudio anatomopatológico. El restante 73,2% (522) no presentaban tiroiditis linfocítica. En la tabla 53 se puede ver la

evolución a lo largo del tiempo que tras aplicar el test chi-cuadrado no mostró diferencias estadísticamente significativas. Véase tabla 53 y figura 27 y 28.

Tabla 53. Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico (1991-2015)

Periodo	Tiroiditis linfocítica -	Tiroiditis linfocítica +	N. total	P valor*
1991-1995	26 (96,3%)	1 (3,7%)	27	
1996-2000	30 (86,1%)	6 (13,9%)	36	
2001-2005	93 (79,5%)	24 (20,5%)	117	0,239
2006-2010	137 (68,2%)	64 (31,8%)	201	
2011-2015	236 (71,1%)	96 (28,9)	332	
Total	522 (73,2%)	191 (26,8%)	713	

N, número de casos; *Chi-cuadrado

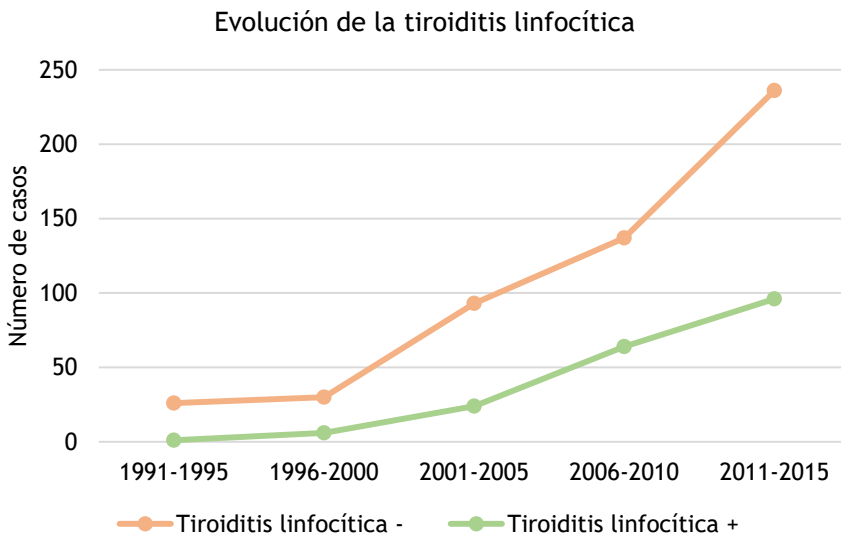


Figura 27. Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico (1991-2015)

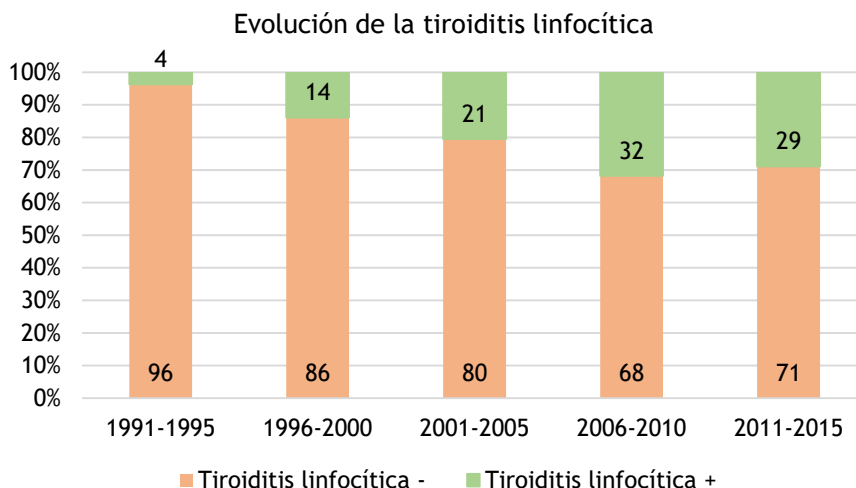


Figura 28. Evolución a lo largo de los quinquenios de la presencia de tiroiditis linfocítica asociada al carcinoma papilar de tiroides en el estudio anatomopatológico representada como porcentaje (1991-2015)

2.13.3. Tamaño del CPT

El diámetro medio del CPT fue de 13,59 mm, con una mediana de 7 mm y una DE 15,58mm (rango 0,1-100 mm). Carecemos de información sobre el tamaño del tumor de 22 pacientes. A lo largo del periodo de estudio (1991-2015) se ha evidenciado una disminución del tamaño tumoral estadísticamente significativa. Véase tabla 54 y figura 29

Tabla 54. Evolución del tamaño medio del carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015)

Periodo	Número de casos	Media (mm)	DE	P valor*
1991-1995	13	13,81	3,71	
1996-2000	30	22,13	3,37	
2001-2005	116	17,87	1,59	< 0,0001
2006-2010	201	13,86	1,19	
2011-2015	331	11,15	0,74	
Total	691	13,59	15,58	

*ANOVA; DE, desviación estándar de la media.

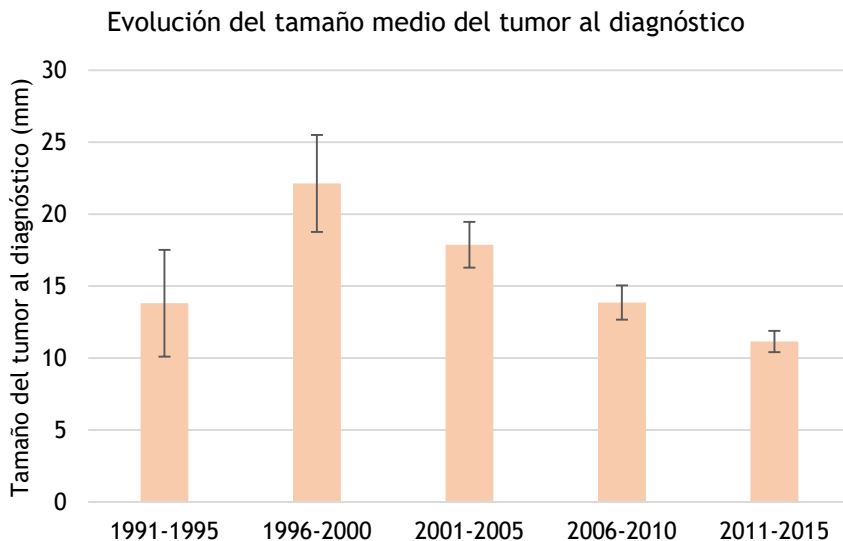


Figura 29. Evolución del tamaño medio del carcinoma papilar de tiroides según los quinquenios (1991-2015), representado como media y error estándar de la media

Adicionalmente, se ha analizado la distribución del CPT según el tamaño tumoral en función de los periodos del estudio. Se ha objetivado un incremento significativo de los tumores de menor tamaño del CPT ($p < 0,0001$). Véase tabla 55.

Tabla 55. Distribución (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según el el tamaño tumoral (1991-2015)

Periodo	T. ≤ 10mm	T. 11-20mm	T. 21-40mm	T. ≥ 40mm	Total
1991-1995	7 (53,8%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	13
1996-2000	11 (36,7%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	6 (20%)	30
2001-2005	55 (47,4%)	22 (19%)	25 (21,6%)	14 (12,1%)	116
2006-2010	119 (59,2%)	36 (17,9%)	30 (14,9%)	16 (8%)	201
2011-2015	210 (63,4%)	61 (18,4%)	44 (13,3%)	16 (4,8%)	331
Total	402	127	109	53	691

T, tamaño tumoral.

2.14. ESTADIFICACIÓN TNM

De acuerdo con la 8ª edición de la AJCC (Amin MB et al. 2017) se revisó la estadificación TNM de los pacientes con CPT. La categoría T y N se estableció en base a los datos del estudio anatomopatológico (pT y pN) mientras que la categoría M se realizó en base a los datos clínicos incluyendo las pruebas de imagen (cM).

2.14.1. Categoría T

Del total de 713 CPT, el 56,1% (400) eran T1a, el 13,7% (98) eran T1b, el 11,4% (81) eran T2, el 6,5% (46) eran T3a, el 0,4% (3) eran T3b, el 8,8% (63) eran T4a, el 0,3% (2) eran T4b. Carecemos de información para la correcta clasificación del 2,8% (20) de los pacientes. Véase tabla 56.

Tabla 56. Distribución según el tamaño tumoral (categoría T (pT)) de acuerdo con la AJCC (8ª edición) para el carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015)

T	N	Porcentaje
T1a	400	56,1
T1b	98	13,7
T2	81	11,4
T3a	46	6,5
T3b	3	0,4
T4a	63	8,8
T4b	2	0,3
Desconocido	20	2,8

T, tamaño del tumor; N, número de casos

2.14.2. Categoría N

Del total de pacientes con CPT, en el momento del diagnóstico, el 15,3% tenía metástasis ganglionares regionales. El 6,7% (48) era N1a y el 8,6% (61) N1b. El 82,6% de los pacientes no tenía metástasis ganglionares (N0). Carecemos de información para la correcta categorización de este dato en el 2,1% (15) de los casos (figura 30 y 31 y tabla 57).

Afectación ganglionar regional

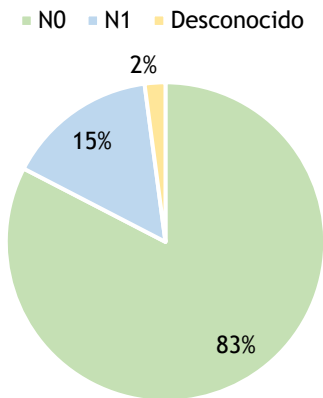


Figura 30. Distribución de la afectación ganglionar regional (categoría N) según la AJCC (8ª edición) en los pacientes con carcinoma papilar incluidos en estudio (1991-2015)

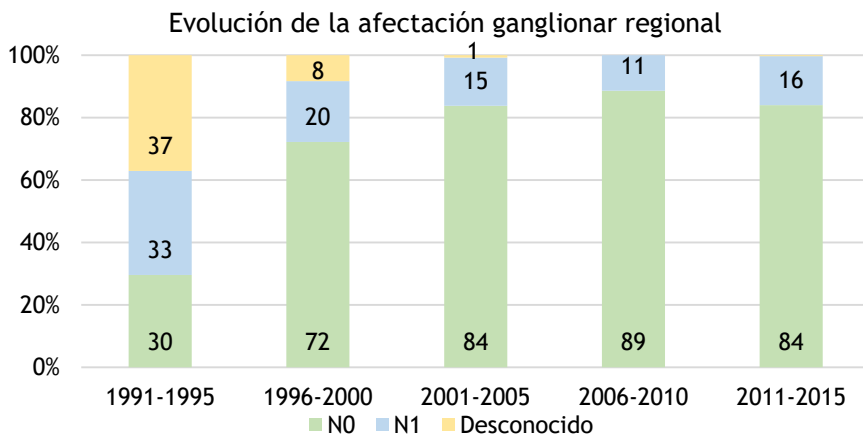


Figura 31. Presencia de metástasis ganglionares cervicales en pacientes con carcinoma papilar (proporción) a lo largo de los quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015)

Tabla 57. Evolución temporal de la afectación metastásica ganglionar regional en los casos de carcinoma papilar (1991-2015)

Periodo	N0	N1	Desconocido	P valor*
1991-1995	8 (29,6%)	9 (33,3%)	10 (37,1%)	
1996-2000	26 (72,2%)	7 (19,5%)	3 (8,3%)	
2001-2005	98 (83,8%)	18 (15,4%)	1 (0,8%)	
2006-2010	178 (88,6%)	23 (11,4%)	0	0,437
2011-2015	279 (84%)	52 (15,7%)	1 (0,3%)	

*Chi-cuadrado

Para la evaluación estadística de las diferencias a lo largo del tiempo de las metastásis ganglionares regionales solo se realizó el análisis en los tres últimos quinquenios pues en los dos primeros el porcentaje de datos desconocidos es muy elevado. El resultado del análisis chi-cuadrado sin censurar los casos desconocidos fue resultado $p=0,437$ y censurando los datos desconocidos el valor p fue igual a $0,377$. Estos datos indican que no existen diferencias significativas en relación con la afectación ganglionar en el CPT a lo largo de los últimos tres quinquenios.

2.14.3. Categoría M

Del total de los 713 pacientes con CPT, el 95,5% (681) no tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Había metástasis (M1) en el 2,4% (17). Se carece de información sobre este dato en el 2,1% (15) de los pacientes de la serie (1991-2015). Véase figura 32 y 33 y tabla 57.

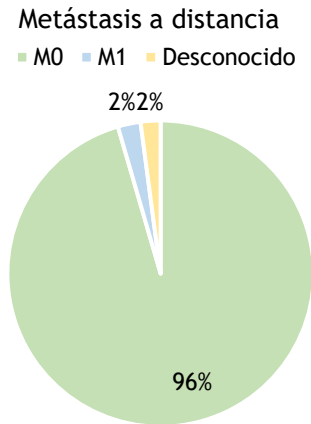


Figura 32. Distribución de los casos según la presencia de metástasis a distancia (categoría M) en los pacientes con carcinoma papilar (1991-2015)

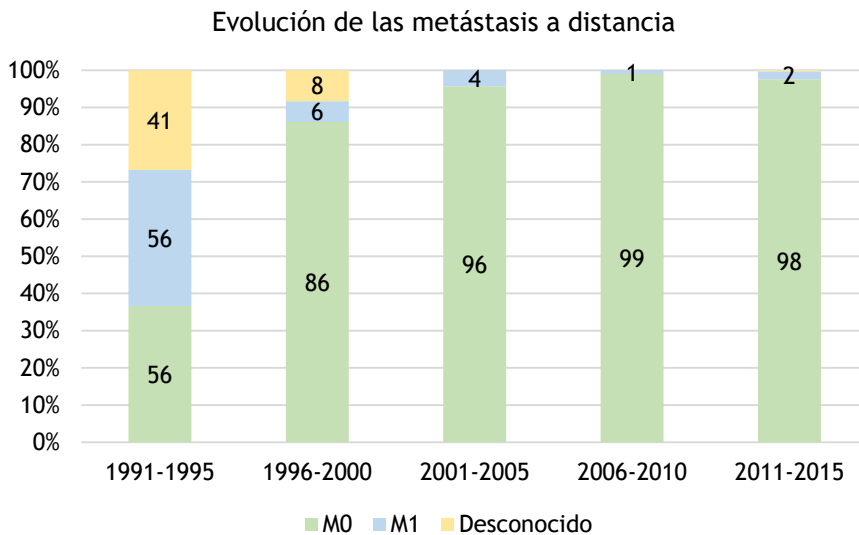


Figura 33. Presencia de metástasis a distancia (proporción) en pacientes con carcinoma papilar a lo largo de los quinquenios incluidos en el estudio (1991-2015)

Tabla 58. Evolución a lo largo del tiempo quinquenios de las metastásis a distancia en los pacientes con carcinoma papilar (1991-2015)

Periodo	M0	M1	Desconocido	P valor*
1991-1995	15 (55,6%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	
1996-2000	31 (86,1%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	
2001-2005	112 (95,7%)	5 (4,3%)	0	P=0,152
2006-2010	199 (99%)	2 (1%)	0	
2011-2015	324 (97,6%)	7 (2,1%)	1 (0,3%)	

*Chi-cuadrado

Para la evaluación a lo largo del tiempo de las metastásis a distancia solo se realizó el análisis en los tres últimos quinquenios pues en los dos primeros el porcentaje de datos desconocido es muy elevado. El resultado del análisis chi-cuadrado de los últimos tres quinquenios no mostró diferencias estadísticamente significativas $p=0,152$. Estos datos indican que no existen diferencias significativas en la afectación metastásica a distancia en el CPT en los últimos tres quinquenios.

2.15. ESTADIO TUMORAL DEL CPT (1991-2015)

De acuerdo con la 8ª edición de la AJCC (Amin MB et al. 2017) se revisó la estadificación TNM de los pacientes con CPT. Desde 1991 hasta 2015 el 87,7% (625) de los casos de CPT estaban en estadio I, el 4,9% (35) en estadio II, el 3,8% (27) en estadio III, el 0,3% (2) en estadio IVA, el 0,8% (6) en estadio IVB. Carecemos de información para poder clasificar al 2,5% (18) de los pacientes con CPT (figura 34-36 y tabla 58).

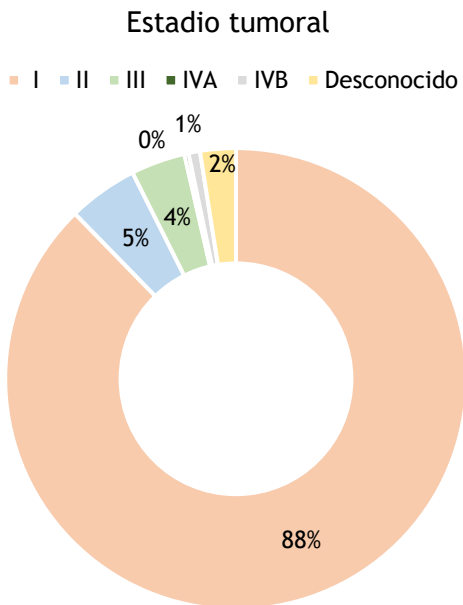


Figura 34. Distribución según estadificación (8ª edición de la AJCC) en el momento del diagnóstico de los pacientes con carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015)

Para la comparación de la evolución del estadio tumoral de los CPT de nuestra serie, hemos excluido del análisis los dos primeros quinquenios por el gran porcentaje de casos de los que se carece de información para una correcta clasificación. Se compara la evolución del estadio tumoral del CPT desde el año 2001 hasta el 2015, la p de chi-cuadrado de Pearson resultó no significativa (tabla 59).

Tabla 59. Evolución en el tiempo del estadio tumoral (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar de nuestra serie (1991-2015)

Periodo	E. I	E. II	E. III	E. IV	D.	Total	P valor *
1991-1995	14 (51,9%)	1 (3,7%)	0	0	12 (44,4%)	27	
1996-2000	27 (75%)	1(2,8%)	3(8,3%)	1(2,8%)	4 (11,1%)	36	
2001-2005	100 (85,5%)	9 (7,7%)	3(2,6%)	4(3,4%)	1 (0,9%)	117	
2006-2010	184 (91,5%)	9 (4,5%)	7 (3,5%)	1 (0,5%)	0	201	P 0,153
2011-2015	300 (90,4%)	15 (4,5%)	14 (4,2%)	2 (0,6%)	1 (0,3)	332	
Total	625	35	27	8	18	713	

E, estadio tumoral; D, desconocido; *Chi-cuadrado

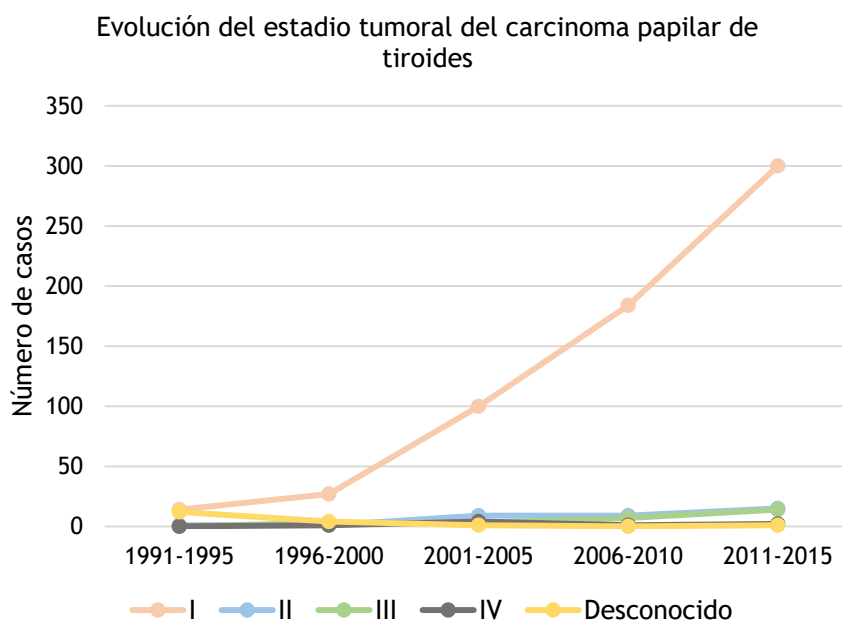


Figura 35. Evolución temporal por quinquenios del estadio tumoral (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides incluidos en nuestra serie (1991-2015)

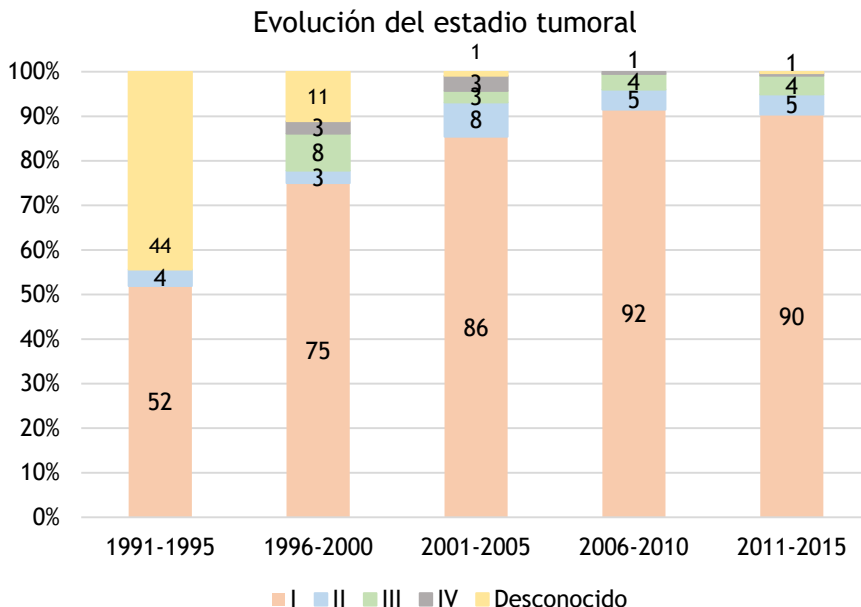


Figura 36. Evolución temporal por quinquenios del estadio tumoral (proporción) (8ª edición de la AJCC) en los pacientes con carcinoma papilar incluidos en nuestra serie (1991-2015).

2.16. ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA/PERSISTENCIA DEL CPT (1991-2015)

En la serie de pacientes con CPT (1991-2015) se estableció el riesgo de recidiva/persistencia de la enfermedad según los criterios establecidos por la ATA-2015 (Haugen BR et al. 2016) El 75,9% (541) de los CPT eran de bajo riesgo, el 15,4% (110) de riesgo intermedio y el 5,8% (41) de alto riesgo. Carecemos de información para una correcta clasificación del 2,9% (21) de los casos restantes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los últimos tres periodos del estudio en relación con el riesgo de recidiva/persistencia del CPT. Véase figura 37-39 y tabla 60.

Estadificación del riesgo de recidiva/persistencia según ATA-2015

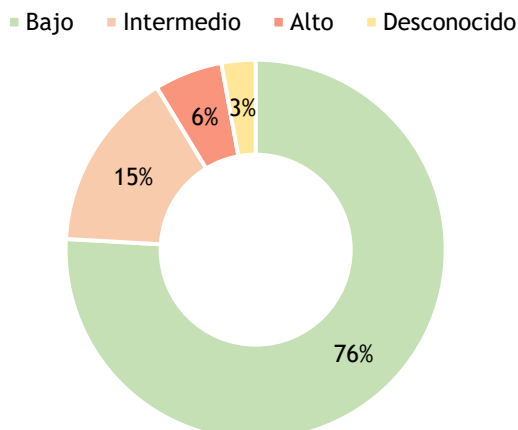


Figura 37. Distribución (porcentaje) de los casos de carcinoma papilar de la serie (1991-2015) según la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015)

Tabla 60. Evolución por quinquenios del riesgo de recidiva o persistencia según los criterios de la ATA-2015 para el carcinoma papilar (1991-2015)

Periodo	R. bajo	R. intermedio	R. alto	R. desconocido	N	P valor*
1991-1995	9 (33,4%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	12 (44,4%)	27	
1996-2000	23 (63,9%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	5 (13,9%)	36	
2001-2005	80 (68,3%)	25 (21,4%)	9 (7,7%)	3 (2,6%)	117	
2006-2010	166 (82,6%)	28 (13,9%)	7(3,5%)	0	201	0,112
2011-2015	263 (79,2%)	47 (14,2%)	21 (6,3%)	1 (0,3%)	332	
Total	541	110	41	21	713	

N, número de casos; *Chi-cuadrado; R, riesgo.

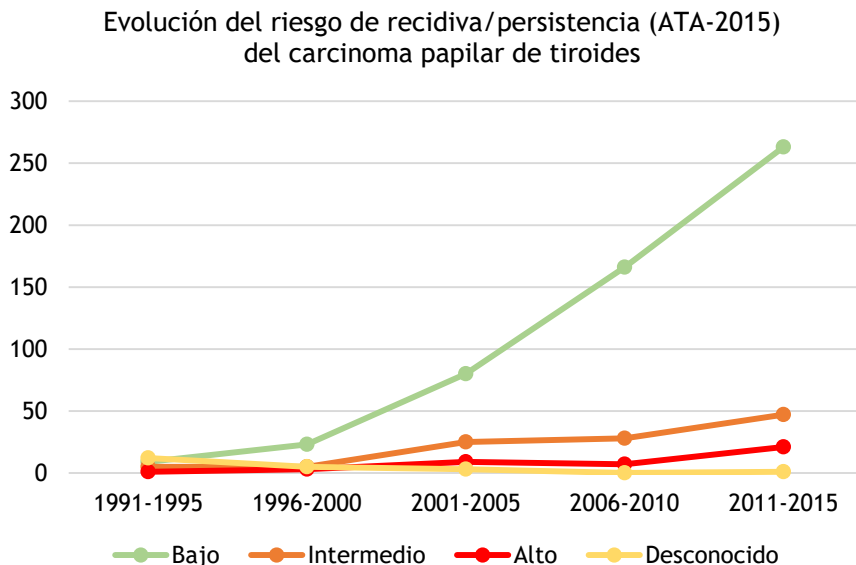


Figura 38. Evolución por quinquenios del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015) de los carcinomas papilares de nuestra serie (1991-2015)

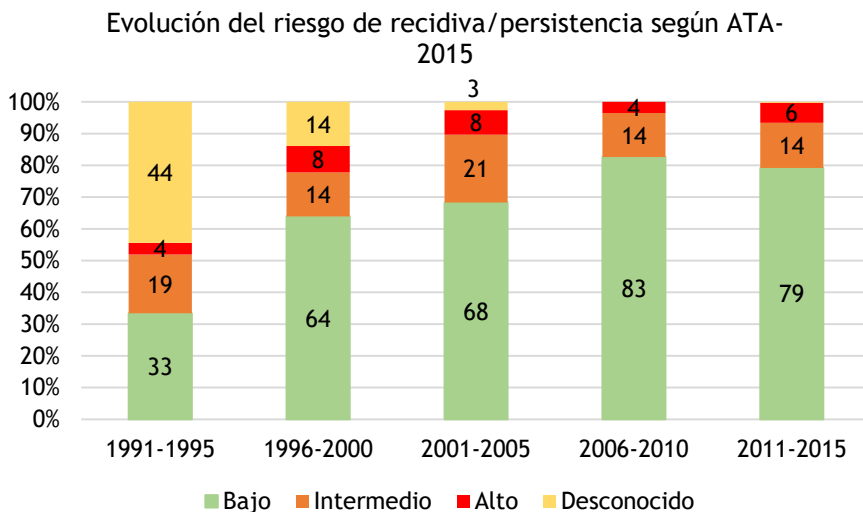


Figura 39. Evolución por quinquenios de los porcentajes de riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015) del carcinoma papilar en nuestra serie (1991-2015)

2.17. SEGUIMIENTO DEL CPT (1991-2015)

2.17.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento para los pacientes con CPT (1991-2015) fue de 9,32 años DE 5,4 años (rango: 0,12-28 años).

2.17.2. Estratificación dinámica del riesgo

En la serie de pacientes con CPT (1991-2015) se describió la estratificación dinámica del riesgo según los criterios establecidos por la ATA-2015 (Haugen BR et al. 2016). En la última visita del paciente a la consulta de seguimiento la estratificación dinámica del riesgo fue la siguiente: excelente en el 88,2% (629) de los casos, indeterminada en el 4,5% (32), respuesta bioquímica incompleta en el 1,3% (9), respuesta estructural incompleta en el 2,5 % (18) de los casos. Resultó imposible clasificar correctamente al 3,5% (25) de los casos. Véase figura 40.

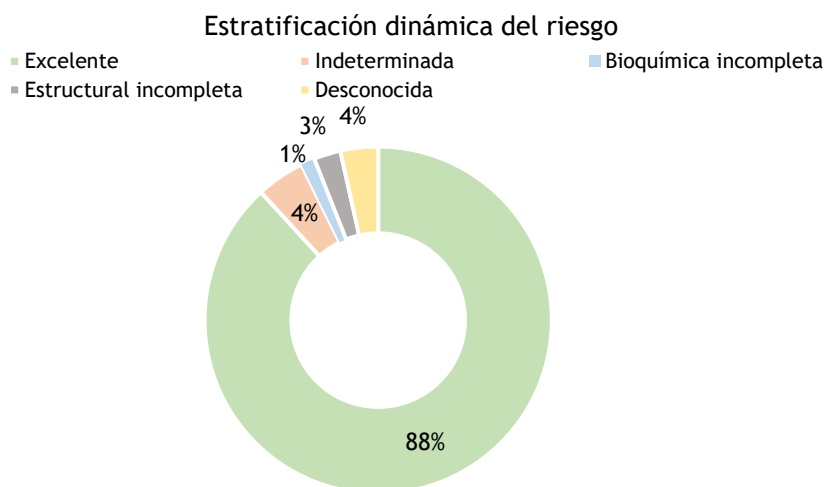


Figura 40. Datos de la estratificación dinámica del riesgo al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma papilar de nuestra serie (1991-2015)

2.17.3. Situación actual

A fecha de diciembre de 2018, el 91,6% (653) de los pacientes estaban vivos, el 6,6% (54) había fallecido y se desconocía la situación del 0,8% (6) de los pacientes.

2.17.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad

Desde 1991 hasta diciembre de 2018 (última revisión de la situación de los pacientes), el 88,2% (629) de los pacientes no habían presentado recurrencia ni datos de persistencia de enfermedad, el 1,8% (13) presentaron recurrencia de enfermedad y el 6,5% (46) presentaron datos de persistencia de la enfermedad. Se carece de información para una correcta clasificación del 3,5% (25).

2.18. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CPT (1991-2015)

2.18.1. Supervivencia global

La supervivencia causa-específica media del CPT fue de 27,347 años IC 95% (26,806-27,889). Véase figura 41.

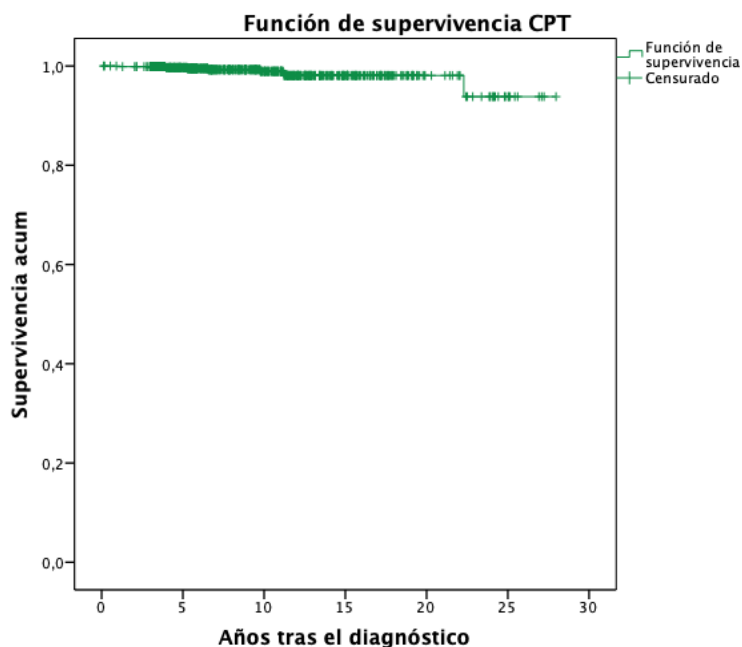


Figura 41. Supervivencia causa-específica global del carcinoma papilar en nuestra serie (1991-2015)

2.18.2. Supervivencia según el sexo

El tiempo medio de supervivencia causa-específica para los hombres diagnosticados de CPT fue de 26,919 años IC 95% (26,32-27,5) y para las mujeres de 27,20 años IC 95% (26,44-27,97). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia según el sexo, Log-Rank chi-cuadrado 0,463 $p=0,496$. Véase figura 42.

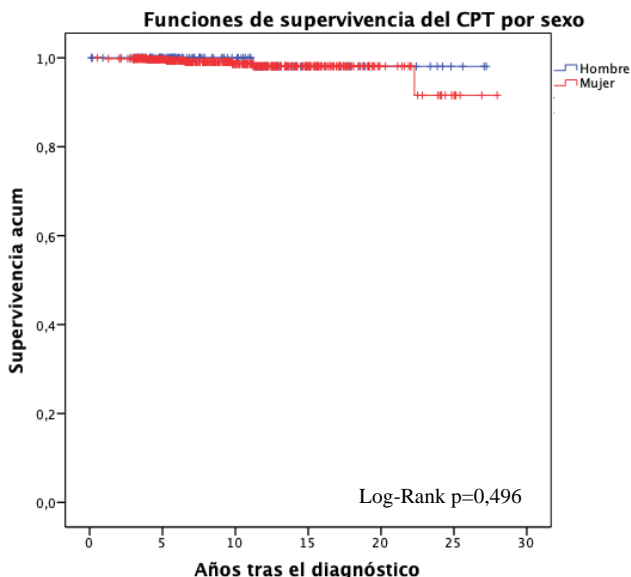


Figura 42. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el sexo (1991-2015)

2.18.3. Supervivencia según el subtipo (variante) de CPT

2.18.3.1. Variantes agresivas versus no agresivas (excluyendo al mCPT)

En la serie estudiada hubo 36 variantes agresivas y 242 variantes no agresivas (excluyendo el subgrupo de mCPT) desde 1991 hasta 2015. En el grupo de variantes agresivas hubo 3 fallecimientos por el propio CT lo que representa una supervivencia global del 91,7%. En el grupo de variantes no agresivas hubo 2 fallecimientos por el propio CT lo que representa una supervivencia global del 99,2%. Véase tabla 61.

Tabla 61. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según la variante tumoral (1991-2015)

Variante tumoral	N. de casos	N. de eventos	Supervivencia (%)
Agresivas	36	3	91,7
No agresivas	242	2	99,2

N, número

Si analizamos la mortalidad causa-específica por CT en nuestra serie del CPT diferenciando variantes agresivas *versus* variantes no agresivas excluyendo el subgrupo de mCPT se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La media de supervivencia de las variantes agresivas del CPT fue de 20,21 años IC 95% (17,36-23,06) y la supervivencia de las variantes no agresivas del CPT excluyendo el subgrupo de mCPT fue de 27,67 años IC 95% (27,25-28,08) encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambas, Log-Rank chi-cuadrado 12,49 p:0,0001. Véase figura 43.

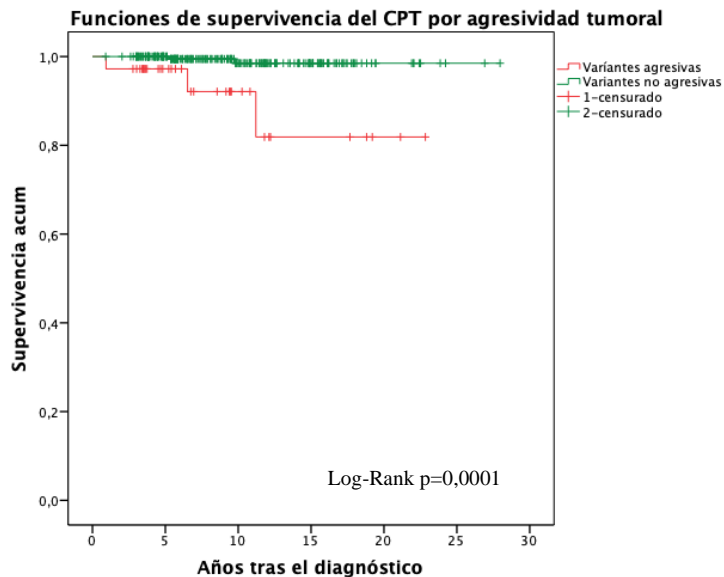


Figura 43. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el subtipo (variante): variantes agresivas *versus* no agresivas (excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides) (1991-2015)

2.18.3.2. Supervivencia mCPT *versus* CPT excluyendo el subgrupo de mCPT

Se ha analizado la mortalidad causa-específica por CT del CPT diferenciando dos grupos los casos de CPT sin incluir el subgrupo de mCPT y los casos de mCPT, mediante el análisis Kaplan-Meier no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, Log-Rank chi-cuadrado 4,52 p:0,033. Véase figura 44.

La media de supervivencia del CPT sin el subgrupo de mCPT fue de 25,07 años IC95% (24,95-25,2) y la supervivencia del mCPT fue de 26,91 años IC 95% (26,05-27,79). Las diferencias fueron significativas (p=0,033).

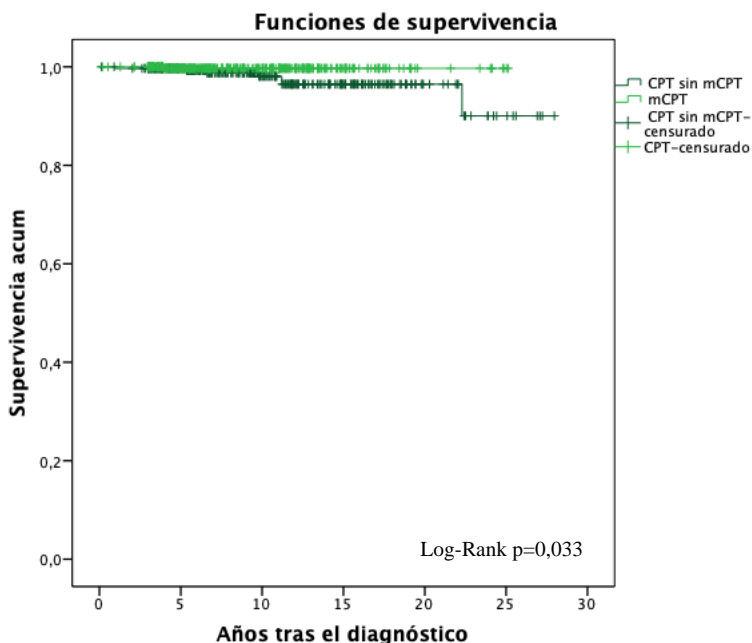


Figura 44. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie: microcarcinoma papilar de tiroides (mCPT) versus carcinoma papilar de tiroides excluyendo el subgrupo de microcarcinoma papilar de tiroides (1991-2015)

2.18.4. Supervivencia según el quinquenio

Cuando se compara la supervivencia causa-específica en función del quinquenio mediante el análisis Kaplan-Meier no se observaron diferencias significativas, Log-Rank (chi-cuadrado) 2,82 p=0,093. Véase figura 45.

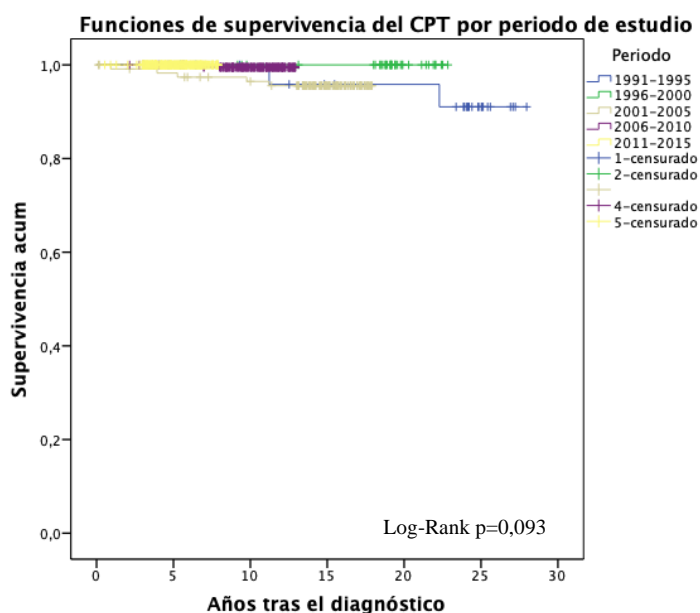


Figura 45. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie según el periodo de estudio (1991-2015)

2.18.5. Supervivencia según la edad

En el periodo de estudio 8 pacientes fallecieron por el propio CPT, 4 de ellos ocurrieron en sujetos mayores de 75 años. Así, la supervivencia global es menor en pacientes mayores de 75 años siendo un 89,7% frente al 99% de aquellos menores de 65 años. Véase tabla 61 y 62.

Tabla 62. Supervivencia causa-específica (tiempo) del carcinoma papilar en nuestra serie según la edad (1991-2015)

Grupo de edad	Supervivencia (años)	IC (95%)
≤ 44	27,81	27,52-28,11
45-54 años	25,44	25,11-25,77
55-64 años	24,43	23,22-25,63
65-74 años	23,2	21,92-24,47
≥ 75 años	20,7	17,54-23,85

IC, intervalo de confianza

Tabla 63. Supervivencia causa-específica (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según la edad (1991-2015)

Grupo de edad	N. de casos	N. de eventos	Supervivencia (%)
≤ 44 años	265	1	99,6
45-54 años	175	1	99,4
55-64 años	149	1	99,3
65-74 años	85	1	98,8
≥ 75 años	39	4	89,7

N, número

Cuando se compara la supervivencia causa-específica en función de la edad al diagnóstico mediante el análisis Kaplan-Meier se observan diferencias significativas, Long-Rank (chi-cuadrado) 17,92 $p < 0,0001$. Véase figura 46.

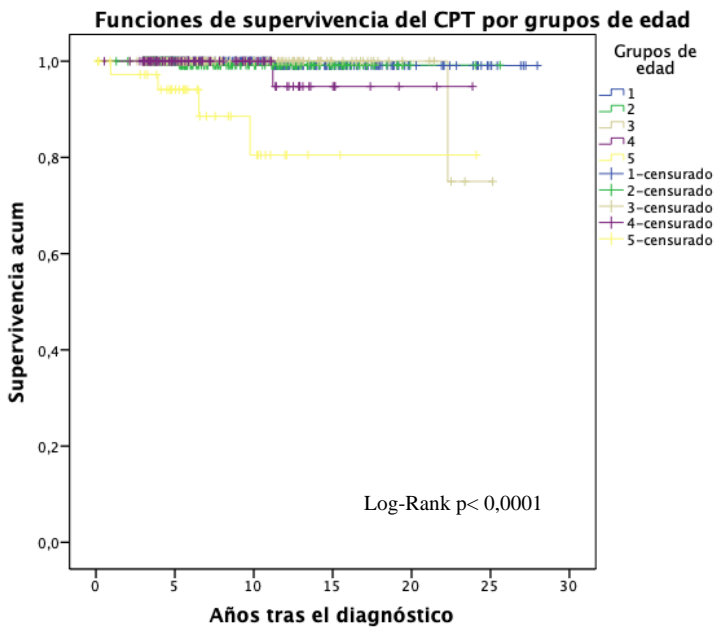


Figura 46. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar (CPT) en nuestra serie según la edad al diagnóstico (1991-2015) 1, ≤ 44 años; 2, 45-54 años; 3, 55-64 años; 4, 65-74 años; 5 ≥ 75 años.

2.18.6. Supervivencia según el tamaño tumoral

En el periodo de estudio 8 pacientes fallecieron por el propio CPT, carecemos de información sobre el tamaño tumoral de uno de los casos. De los 7 casos restantes en los que conocemos el diámetro del tumor al diagnóstico 6 de ellos ocurrieron en tumores mayores de 20 mm. Así, la supervivencia global es menor en tumores mayores de 20 mm siendo un 96% frente al 100% de aquellos de menor tamaño. Véase tabla 63.

Tabla 64. Supervivencia causa-específica (porcentaje) del carcinoma papilar en nuestra serie según el el tamaño tumoral (1991-2015)

Tamaño tumoral	N. de casos	N. de eventos	Supervivencia a 30 años (%)
≤ 10mm	402	1	99,8
11-20mm	127	0	100
21-40mm	109	4	96,3
≥ 40mm	53	2	96,2

N, número

Cuando se compara la supervivencia causa-específica en función del tamaño tumoral del CPT aplicando el análisis Kaplan-Meier se observan diferencias significativas, Log-Rank 10,14 p=0,001. Véase figura 47.

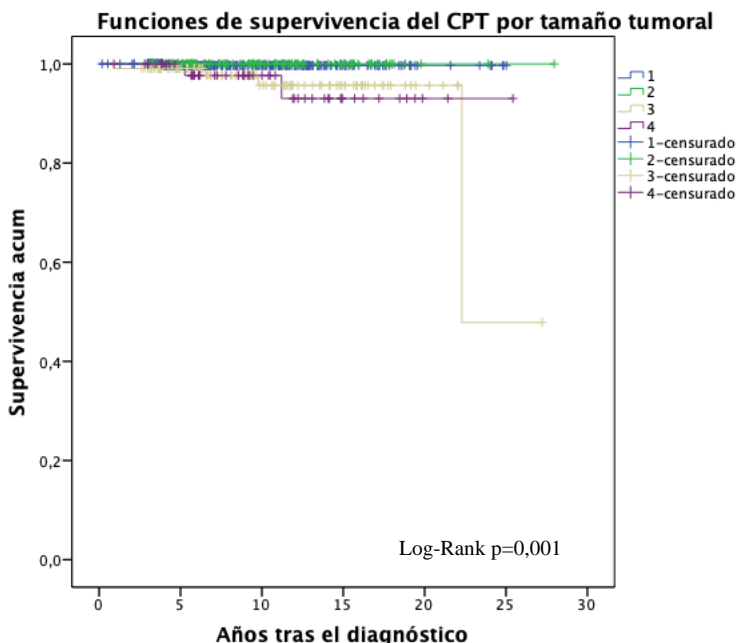


Figura 47. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el tamaño tumoral (1991-2015). 1, menor o igual a 10 mm; 2, 11-20 mm; 3, 21-40 mm; 4, mayor de 40 mm

2.18.7. Supervivencia según el número de focos tumorales

Tras aplicar el análisis Kaplan-Meier en función del número de focos del CPT no se observan diferencias significativas en la supervivencia Log-Rank 0,029 $p=0,866$. Véase figura 48.

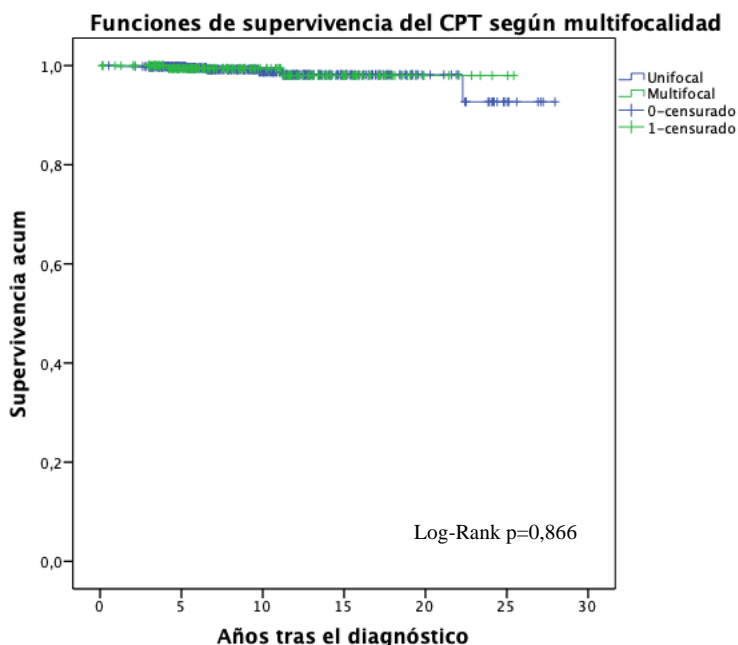


Figura 48. Supervivencia causa-específica del carcinoma papilar en nuestra serie según el número de focos tumorales (1991-2015)

2.19. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CPT (1991-2015)

A fecha de diciembre de 2018, el 91,6% de los pacientes con CPT estaban vivos. El 1,1% (8) habían fallecido por el propio CT, el 3,1% (22) habían fallecido por otro cáncer, el 0,7% (5) fallecieron por una enfermedad cardiovascular, el 1,7% (12) fallecieron por otras causas. Se desconoce la causa de la muerte del 0,8% (6). Véase tabla 65.

Tabla 65. Situación y causa de la muerte de los pacientes con carcinoma papilar incluidos en el estudio (1991-2015).

	N	Porcentaje
Vivo	653	91,6
Fallecido	60	8,4
-Fallecido por cáncer de tiroides	8	1,1
-Fallecido por otro cáncer	22	3,1
-Fallecido por causas cardiovasculares	5	0,7
-Fallecido por otras causas	12	1,7
-Fallecido por causas desconocidas	6	0,8
Total	713	100

N, número de casos

3. ANÁLISIS DEL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES (CFT) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

3.1. DATOS GLOBALES DEL CFT (1991-2015)

Un total de 79 pacientes con CFT fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Este subtipo tumoral representó el 8,8% del total de carcinomas tiroideos. En la tabla 66 se muestra la evolución por quinquenios del CFT entre 1991 y 2015.

Tabla 66. Evolución por quinquenios del carcinoma folicular en nuestra área (1991-2015)

Periodo	N	Porcentaje
1991-1995	4	5,1
1996-2000	11	13,9
2001-2005	19	24
2006-2010	19	24
2011-2015	26	33
Total	79	100

N, número de casos

3.2. EVOLUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL CFT DESDE 1991 A 2015.

Un total de 79 pacientes con CFT fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Este subtipo tumoral representó el 8,7% del total de carcinomas tiroideos. Durante el periodo de estudio la tasa de incidencia del CFT se ha multiplicado por 8 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,0836 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (0,9224 casos por 100.000 habitantes-año). En la figura 49 se muestra la incidencia cruda y en la tabla 67 la incidencia cruda y ajustada por población europea del CFT en la presente serie (1991-2015).

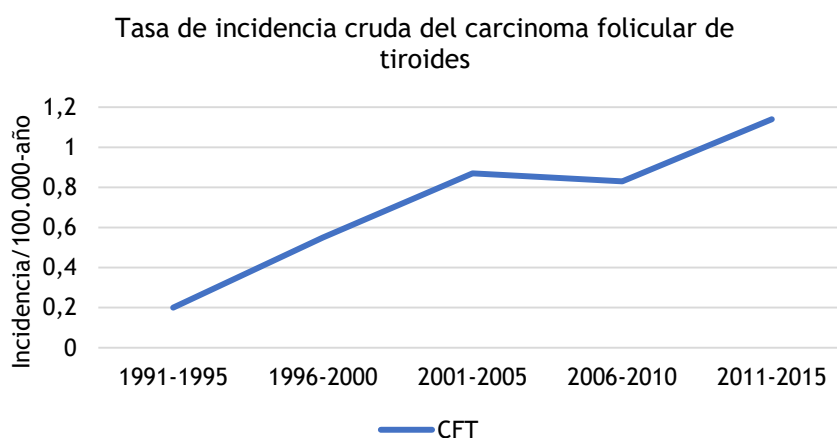


Figura 49. Evolución de la tasa de incidencia cruda del carcinoma folicular por quinquenios de nuestra serie (1991-2015)

Tabla 67. Tasa de incidencia del carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015)

Periodo	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,1752	0,0836	0-0,4699
1996-2000	0,4824	0,3388	0,1-0,8331
2001-2005	0,8348	0,7094	0,4297-1,3377
2006-2010	0,8271	0,6908	0,4204-1,2893
2011-2015	1,1396	0,9224	0,5862-1,5377

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

3.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CFT (1991-2015)

Del total de 79 pacientes con CFT, el 24,1% (19) eran hombres y el 75,9 % (60) eran mujeres.

3.4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

La edad media al diagnóstico de los pacientes con CFT fue de 51,47 años, DE 17,44 años (rango: 18,96-84,68 años).

3.5. FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

El 70,9% (56) de los pacientes con CFT tenían normofunción tiroidea. El 10,1% (8) presentaba disfunción tiroidea en forma de: hipotiroidismo 6,3% (5); enfermedad de Graves el 2,5% (2); hipertiroidismo subclínico el 1,3% (1). No se conocen datos en este sentido en el 19% (15) de los pacientes con CFT.

3.6. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

El 3,8% (3) de los pacientes con CFT tenía Ac-antiTg positivos, el 55,7% (44) los tenía negativos y no había estudios previos a la intervención quirúrgica en el 40,5% (32) pacientes. Los Ac-antiTPO eran positivos en el 20,3% (16) de los pacientes con CFT, negativos en el 55,7% (44), no tenemos datos del 24,1% (19) de los pacientes restantes.

3.7. ANTECEDENTES PERSONALES DE RADIOTERAPIA EXTERNA EN LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

De los 79 pacientes con CFT, el 81% (64) no tenía antecedentes de radioterapia externa, se desconocen datos en este sentido del 19% (15) de los pacientes restantes.

Debido a la gran cantidad de datos desconocidos en el primer periodo del estudio (1991-1995) se describen a continuación los antecedentes familiares de los carcinomas derivados de células foliculares desde 1996 hasta 2015. Del total de 75 casos de CFT el 2,7% (2) tenían antecedentes de carcinoma tiroideo ningún paciente tenía un síndrome familiar asociado a patología tiroidea, el 52,7% (47) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 44,6% (26) restante.

3.8. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

De los 79 pacientes con CFT, el 10,1% (8) tenían familiares con bocio, el 2,5% (2) tenían antecedentes familiares de CT y el 2,5% (2) tenían antecedentes de disfunción tiroidea. El 46,8% (37) no tenían antecedentes familiares de patología tiroidea. Se carece de datos en este sentido del 38% (30) de los pacientes con CFT.

3.9. MOTIVO QUE LLEVÓ AL DIAGNÓSTICO DEL CFT (1991-2015)

La causa más frecuente que llevó al diagnóstico de CFT fue la clínica local referida por el paciente lo cual representó el 27,8% (22) del total de las causas, seguida por el bocio de larga evolución 7,6% (6). Los nódulos/bocio detectados en las consultas representó el 19 % (15) del total con la siguiente distribución: a) consulta de endocrinología mediante exploración física el 5,1% (4); b) consulta de atención primaria mediante exploración física el 2,5% (2); c) consulta

de reumatología mediante la realización de ecografía el 5,1% (4); d) facultativo de otorrinolaringología mediante exploración física el 5,1% (4); e) consulta de ginecología tras la realización de una ecografía el 1,3% (1). El 3,8% (3) se detectó incidentalmente en pruebas radiológicas (radiografía de tórax, TC/RNM o PET) y el 2,6% (2) se detectó en pruebas realizadas por disfunción tiroidea. Se carecen de datos del 39,2% (31) restante. Véase tabla 68.

Tabla 68. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma folicular de tiroides (1991-2015)

Motivo de diagnóstico	N	Porcentaje
Clinica local	22	27,8
Bocio/nódulo detectado por MAP	2	2,5
Bocio/nódulo detectado por END	4	5,1
Bocio/nódulo detectado por otros especialistas	9	11,5
Incidental en TC/RNM/PET/Rx tórax	3	3,8
Detectado por estudio de hipertiroidismo	1	1,3
Detectado por estudio de hipotiroidismo	1	1,3
Seguimiento de bocio de larga data	6	7,6
Desconocido	31	39,2
Total	79	100

N, número de casos MAP, médico/a de atención primaria; END, endocrinólogo/a; Rx, radiografía de tórax; TC, tomografía computarizada; RNM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; ORL, otorrinolaringólogo/a.

3.10. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PREVIAS A LA CIRUGÍA POR EL CFT

3.10.1. Ecografía tiroidea

En cuanto a los estudios complementarios previos a la intervención quirúrgica el 44,3% (35) no tenían datos de malignidad en la ecografía tiroidea, el 20,3% (16) presentaban algún dato de sospecha ecográfica. Se carece de datos del 35,4% (28) de los pacientes con CFT restantes.

3.10.2. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

En cuanto a la citología mediante PAAF previo a la intervención quirúrgica, el diagnóstico fue:

Bethesda IV en el 54,4% (43); Bethesda II en el 24,1% (19); Bethesda III (FLUS) en el 3,8% (3) y Bethesda I en el 1,3% (1). No se realizó PAAF en el 2,5 % (2) de los pacientes. Se desconoce este dato en el 13,9 % (11) de los pacientes con CFT. Véase tabla 69.

Tabla 69. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica de los pacientes con carcinoma folicular de tiroides (1991-2015)

Diagnóstico	N	Porcentaje
Bethesda I	1	1,3
Bethesda II	19	24,1
Bethesda III FLUS	3	3,8
Bethesda III AUS	0	0
Bethesda IV	43	54,4
Bethesda V	0	0
Bethesda VI	0	0
PAAF No realizada	2	2,5
Desconocido	11	13,9
Total	79	100

N, número de casos; PAAF, punción aspiración con aguja fina; FLUS, lesión folicular de significado indeterminado; AUS, atipia de significado indeterminado

3.11. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CFT (1991-2015)

3.11.1. Tipo de tratamiento quirúrgico

De los 79 pacientes con CFT, en el 89,8% (71) se realizó tiroidectomía total (54,4% (43) en dos tiempos y el 35,4% (28) en un tiempo), en el 5,1% (4) hemitiroidectomía e istmectomía, en el 1,3% (1) tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar terapéutico y en el 1,3% (1) tiroidectomía subtotal. El 1,3% (1) de los pacientes tenía una

cirugía previa por bocio y se realizó una nueva cirugía por crecimiento/malignidad. Se carece de información sobre la cirugía a la que se sometió el 1,3% (1) de los pacientes con CFT. Véase la tabla 70.

Tabla 70. Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre los pacientes diagnosticados de carcinoma folicular de tiroides (1991-2015)

Tipo de intervención quirúrgica	N	Porcentaje
Tiroidectomía total	28	35,4
Hemitiroidectomía e istmectomía	4	5,1
Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar profiláctico	0	0
Tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar terapéutico	1	1,3
Tiroidectomía total en dos tiempos	43	54,4
Hemitiroidectomía previa por bocio y nueva cirugía por crecimiento/malignidad	1	1,3
Tiroidectomía subtotal	1	1,3
Tiroidectomía total en dos tiempos y vaciamiento ganglionar	0	0
Tiroidectomía subtotal y vaciamiento ganglionar	0	0
Desconocido	1	1,3

N, número de casos

3.11.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CFT

El 17,7% (14) de los pacientes fueron intervenidos por el equipo quirúrgico de la UCE mientras que el 78,5% (62) restante fueron atendidos por los equipos quirúrgicos de CGD y ORL. Se desconoce el equipo quirúrgico del 3,8% (3) de los pacientes con CFT.

3.11.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CFT

De los 79 pacientes intervenidos el 16,5% (13) presentó alguna complicación posquirúrgica. El 14,1% (10) presentó HPP permanente, mientras que el 4,3% (3) presentó algún tipo de afección del nervio laríngeo recurrente.

3.11.4. Tratamiento con I¹³¹

El 83,5 % (66) de los pacientes con CFT recibieron I¹³¹, el 6,3% (5) no recibieron I¹³¹ y se carece de información sobre el tratamiento con I¹³¹ en el 10,1% (8) de los casos. La dosis media de I¹³¹ fue de 120,63 mCi DE 62,64 (rango: 30-350mCi).

3.11.5. Otras terapias

Ningún paciente recibió tratamiento con radioterapia externa, sunitinib, lenvatinib, sorafenib u otras terapias.

3.12. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CFT (1991-2015)

3.12.1. Tipos (variantes) de CFT (1991-2015)

De los 79 casos de CFT de nuestra serie el 51,9% (41) eran mínimamente invasivos, el 26,6% (21) eran mínimamente invasivos encapsulados con angioinvasión y el 16,5% (13) eran ampliamente invasivos. Del 5,1% (4) restante se carece de información para una correcta subclasificación. Véase figura 50.

Variantes de carcinoma folicular de tiroides

- Mínimamente invasivos
- Mínimamente invasivos con angioinvasión
- Ampliamente invasivos
- Desconocido

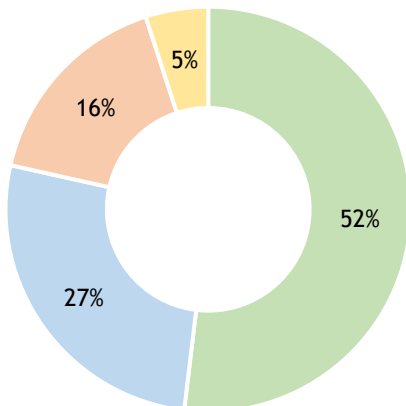


Figura 50. Distribución (porcentaje) de los tipos (variantes) de carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015)

3.12.2. Multicentricidad del CFT

El 97,3% (77) de los CFT eran tumores únicos. En el 2,7% (2) de los casos se describen varios focos tumorales.

3.12.3. Coexistencia con mCPT

El 27,9% (22) de los CFT tenían un mCPT acompañante que en el 11,39% (9) correspondía a varios focos de mCPT.

3.12.4. Tamaño del CFT

El tamaño medio del CFT fue de 37,77 mm, con una mediana de 32mm DE 17,88mm (rango: 17,88-90 mm). No se dispone de información sobre el tamaño del CFT de 8 casos.

3.13. ESTADIFICACIÓN TNM

3.13.1. Categoría T

De acuerdo con la clasificación del TNM (8ª edición AJCC) la distribución por tamaño tumoral (pT) fue la siguiente: el 3,8% (3) T1a, el 12,7% (10) T1b, el 43% (34) T2, el 25,3% (20) T3a, el 1,3% (1) T3b y el 2,5 % (3) T4a. Se carece de información para la correcta clasificación de 9 pacientes (11,4%). En la tabla 71 se puede ver la distribución del CFT según la categoría T entre los años 1991 y 2015.

Tabla 71. Distribución según la categoría T (pT) de acuerdo con la AJCC (8ª edición) para el carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

T	N	Porcentaje
T1a	3	3,8
T1b	10	12,7
T2	34	43
T3a	20	25,3
T3b	1	1,3
T4a	3	2,5
T4b	0	0
Desconocido	9	11,4

N, número de casos

3.13.2. Categoría N

De acuerdo con la clasificación del TNM (8ª edición AJCC) la afectación metastásica de los ganglios afectos regionales (pN) fue la siguiente; el 88,6% (70) no tenían afectación ganglionar (N0) mientras que el 1,3% (1) tenía afectación ganglionar (N1a). Se carece de información para una correcta clasificación del 10,1% (8) de los pacientes con CFT. Véase figura 51.

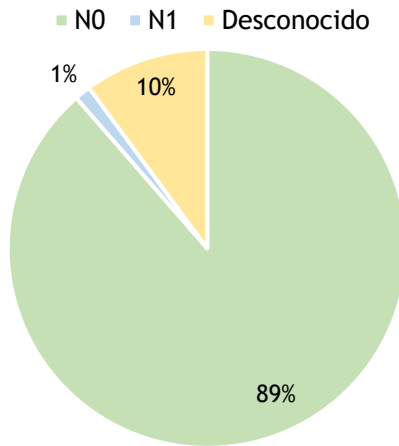


Figura 51. Distribución de la categoría N (pN, ganglios linfáticos regionales) de acuerdo con la AJJC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

3.13.3. Categoría M

De acuerdo con la clasificación del TNM (8ª edición AJCC) se evidenciaron metástasis a distancia en el 7,6% (6) (M1) mientras que el 86,1% (68) no tenían metástasis a distancia (M0). No se dispone de esta información en el 6,3 % (5) de los pacientes con diagnóstico de CFT. Véase figura 52.

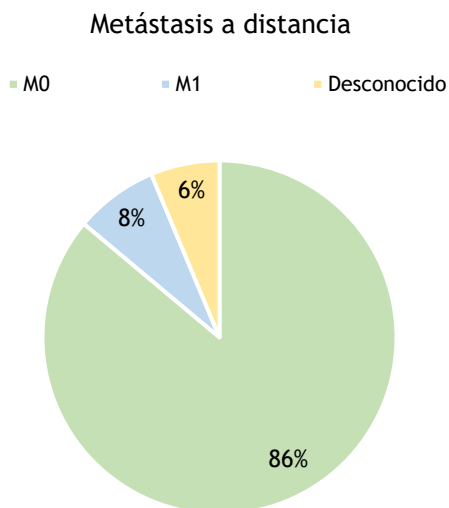


Figura 52. Distribución de la categoría M (metástasis a distancia) de acuerdo con la AJCC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

3.14. ESTADIO TUMORAL DEL CFT (1991-2015)

De acuerdo con la clasificación del TNM (8ª edición AJCC) el 79,9% (56) de los tumores debutaron clínicamente en estadio I, el 13,9% (11) en estadio II, el 1,3% (1) en estadio III y el 5,1% (4) en estadio IVb. Se carece de información para una correcta clasificación del 8,9% (7) de los pacientes con CFT. Véase figura 53.

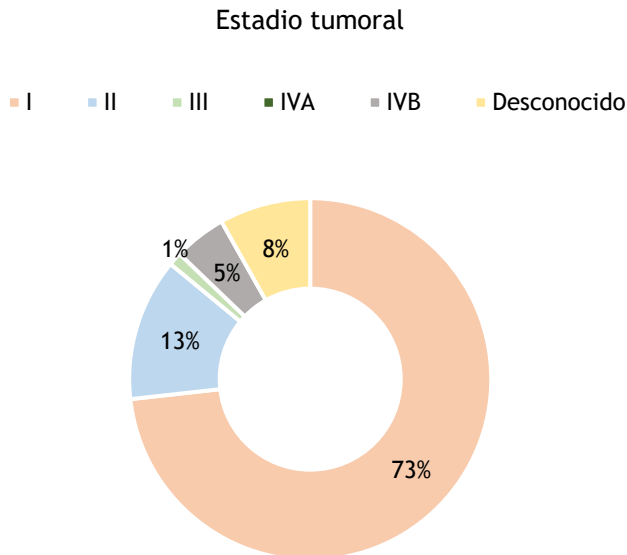


Figura 53. Distribución de la estadificación tumoral según el TNM de acuerdo con la AJCC (8ª edición) en pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

3.15. ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA/PERSISTENCIA DEL CFT (1991-2015)

Atendiendo a los criterios para la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia inicial según la ATA 2015 (Haugen BR et al. 2016) el 69,6% (55) de los tumores eran de bajo riesgo, el 3,8% (3) eran de riesgo intermedio y el 17,7% (14) eran de alto riesgo. Se carece de información para una correcta clasificación del 8,9% (7) de los pacientes con CFT. Véase figura 54.

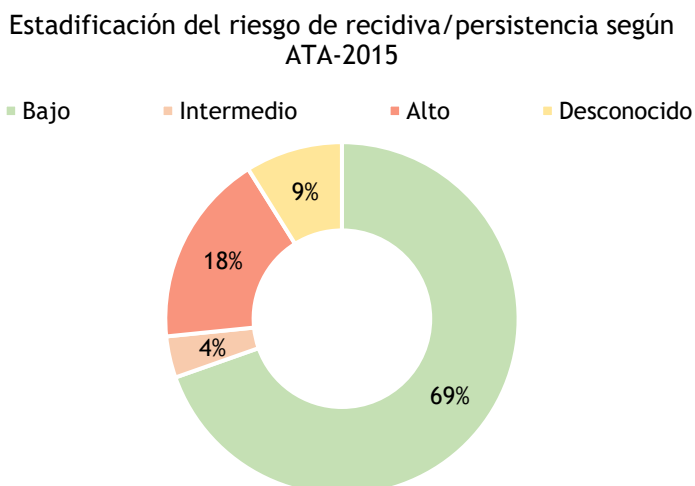


Figura 54. Distribución de los casos de carcinoma folicular de la serie (1991-2015) según la estadificación riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015).

3.16. SEGUIMIENTO DEL CFT (1991-2015)

3.16.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con CFT fue de 10,18 años (DE 5,9; rango de 0,03-27 años).

3.16.2. Estratificación dinámica del riesgo

En la última revisión realizada por el paciente en la consulta de seguimiento la estratificación dinámica del riesgo según los criterios de la ATA 2015 (Haugen BR et al. 2016), era excelente en el 82,3% (65) de los pacientes, estructural incompleta en el 8,9% (7), bioquímica incompleta en el 2,5% (2) e indeterminada en ningún paciente. Se carece de información para una correcta clasificación del 6,3% (5) de los pacientes con CFT. Véase la figura 55.

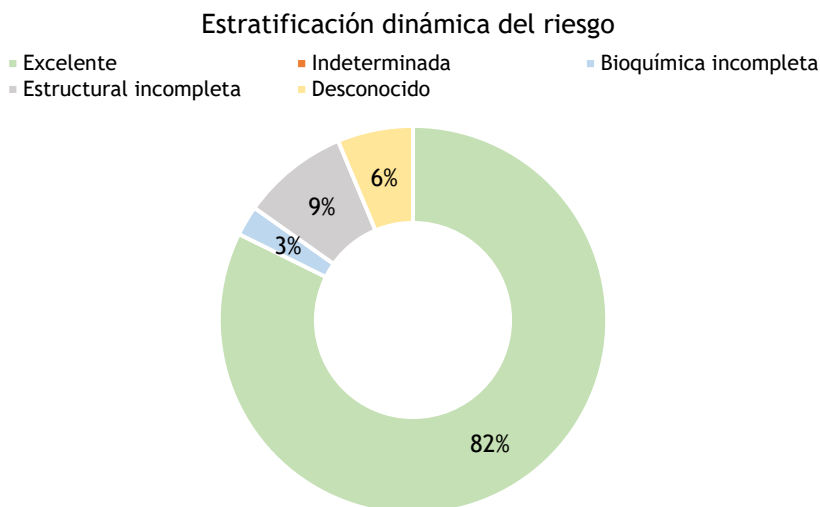


Figura 55. Distribución de la estratificación dinámica del riesgo (ATA-2015) al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma folicular de la serie (1991-2015).

3.16.3. Situación actual

A fecha de diciembre de 2018, el 81% (64) de los pacientes con diagnóstico de CFT estaban vivos, el 15,2% (12) había fallecido y se desconoce la situación del 3,8% (3) de los pacientes con CFT.

3.16.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad

Desde 1991 hasta diciembre de 2018 (última revisión de la situación del paciente) el 81% (64) de los pacientes no había presentado recurrencia ni tenían datos de persistencia de enfermedad, el 5,1% (4) presentaron recurrencia de la enfermedad y el 2,5% (2) presentaban persistencia de la enfermedad. Se carece de información del 11,4% (9) de los pacientes con CFT de nuestra serie.

3.17. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CFT

3.17.1. Supervivencia global

Durante el periodo de estudio hubo 3 pacientes con CFT que fallecieron a causa del propio CT. Dos de los pacientes tenían CFT ampliamente invasivo. Se desconoce la variante tumoral del otro paciente fallecido por CFT. Así, al final del periodo de estudio la supervivencia causa-específica del CFT ampliamente invasivo fue del 94,6% mientras que el de las dos otras variantes fue del 100%. Véase tabla 72.

Tabla 72. Supervivencia causa-específica (porcentaje) de los casos de carcinoma folicular en nuestra serie en función de la variante tumoral (1991-2015)

Variante tumoral de CFT	N. de casos	N. de eventos	Supervivencia (%)
Mínimamente invasivo	41	0	100
Mínimamente invasivo con angioinvasión	21	0	100
Ampliamente invasivo	13	2	94,6

CFT, carcinoma folicular de tiroides; N, número

El tiempo medio de supervivencia causa-específica para el CFT fue de 26,8 años IC 95% (24,88-27,17). Véase figura 56.

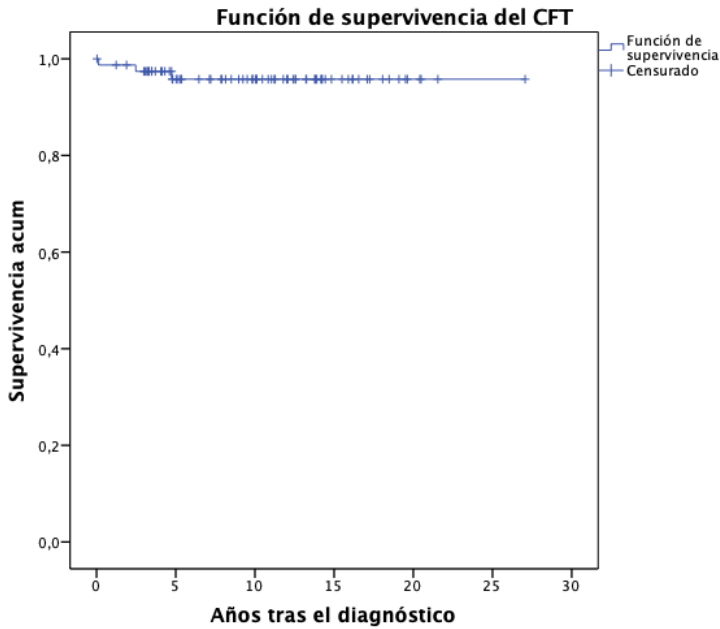


Figura 56. Supervivencia causa-específica global de los casos de carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

3.17.2. Supervivencia según la variante de CFT

Se realizó también el análisis de la supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes con CFT según la variante tumoral encontrándose diferencias significativas en cuanto a la supervivencia: Log-Rank chi-cuadrado 9,92 $p=0,007$

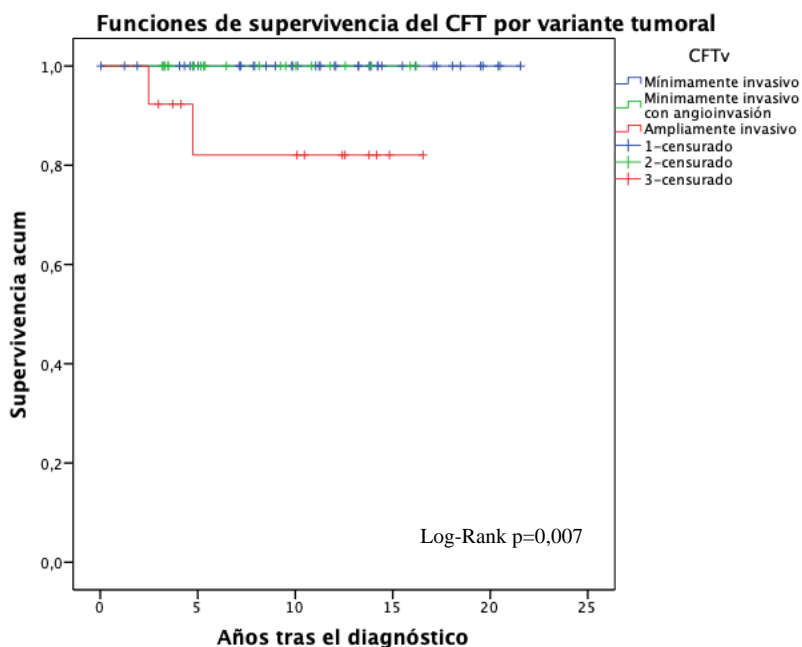


Figura 57. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma folicular (CFT) de nuestra serie según el subtipo (variante) tumoral (1991-2015)

3.18. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CFT (1991-2015)

A fecha de diciembre de 2018, el 81% (64) de los pacientes con diagnóstico de CFT estaban vivos, el 15,2% (12) había fallecido y se desconoce la situación del 3,8% (3) de los pacientes con CFT. En cuanto a la causa de la muerte el 25% (3) habían fallecido por el propio CT, el 33,3% (4) por otro cáncer, el 25% (3) fallecieron por otras causas y en el 16,7% (2) la causa de la muerte no está recogida en la historia clínica. Véase tabla 73 y figura 58.

Tabla 73. Situación y causa de la muerte de los pacientes con carcinoma folicular de nuestra serie (1991-2015)

	N	Porcentaje
Vivo	64	81
Situación vital desconocida	3	3,8
Fallecido	12	15,2
<hr/>		
-Fallecido por cáncer de tiroides	3	
-Fallecido por otro cáncer	4	
-Fallecido por otras causas	3	
-Fallecido por causas desconocidas	2	
Total	79	100

N, número de casos

Causa de fallecimiento

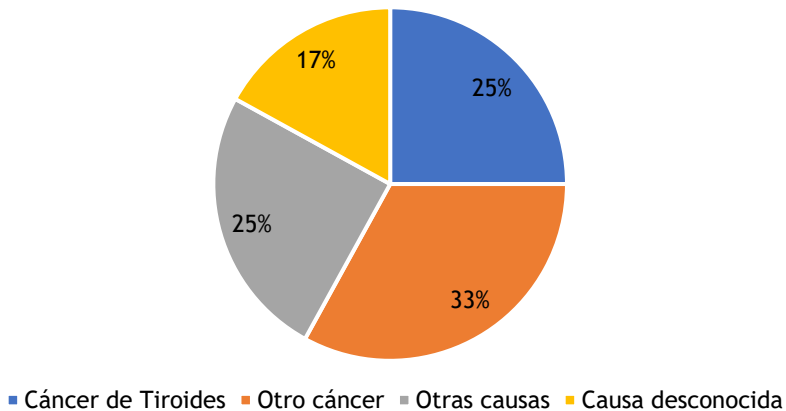


Figura 58 Causa de fallecimiento de los pacientes con diagnóstico de carcinoma folicular en nuestra serie (1991-2015)

4. EL CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE (ONCOCÍTICO) EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

4.1. DATOS GLOBALES DEL CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE (CCH)

Desde 1991 hasta 2015, ambos incluidos, se diagnosticaron en el área sanitaria de nuestro estudio 50 pacientes con CCH. Este subtipo tumoral representó el 5,6% del total de carcinomas tiroideos. Véase tabla 74.

Tabla 74. Evolución del carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	Porcentaje
1991-1995	2	4
1996-2000	5	10
2001-2005	15	30
2006-2010	10	20
2011-2015	18	36
Todos	50	100

N, número de casos

4.2. EVOLUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL CCH DESDE 1991 A 2015.

Un total de 50 pacientes con CCH fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Durante el periodo de estudio la tasa de incidencia del CCH se ha multiplicado por 13 desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,0433 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (0,5865 casos por 100.000 habitantes-año). En la figura 59 se muestra la incidencia cruda y en tabla 75 la incidencia cruda y ajustada del CCH en la presente serie (1991-2015).

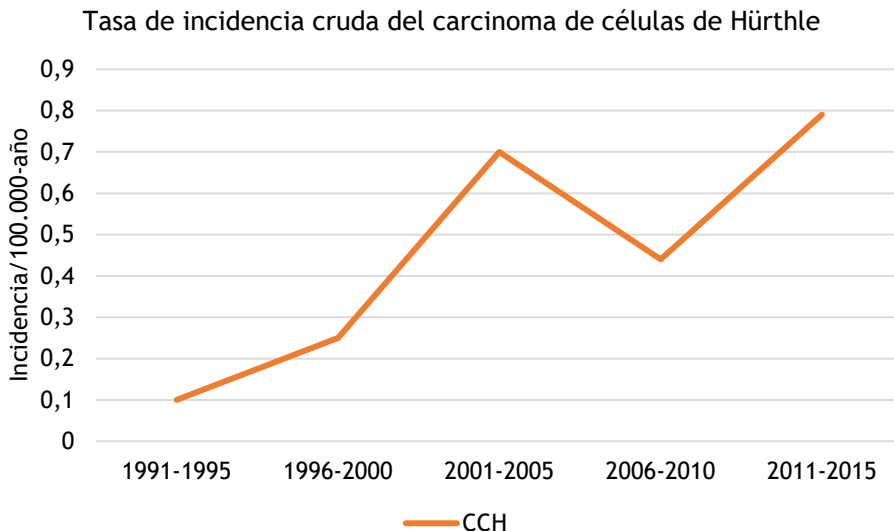


Figura 59. Evolución de la tasa de incidencia cruda del carcinoma de células de Hürthle (CCH) por quinquenios de nuestra serie (1991-2015)

Tabla 75. Tasa de incidencia del carcinoma de células de Hürthle en nuestra serie (1991-2015)

Periodo	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95,0%)
1991-1995	0,0876	0,0433	0-0,3719
1996-2000	0,2193	0,1499	0,05-0,5939
2001-2005	0,659	0,5302	0,2901-1,0908
2006-2010	0,4353	0,2038	0,05-0,6939
2011-2015	0,789	0,5865	0,3183-1,1408

*Ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

4.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CCH

Del total de los 50 pacientes con diagnóstico de CCH, el 28% (14) eran hombres y el 72% (36) eran mujeres.

4.4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CCH

La edad media al diagnóstico de los pacientes con CCH fue de 57 años (DE 17,5; rango: 21,9-95,1 años).

4.5. FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CCH

Del total de los 50 pacientes con CCH, el 22% de los pacientes presentaba algún tipo de disfunción tiroidea. De ellos, dos pacientes presentaban hipotiroidismo y 9 presentaban hipertiroidismo.

4.6. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CCH

En el 12% (6) de los pacientes se detectaron Ac-antiTPO positivos.

4.7. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CCH

De los 50 pacientes con CCH, el 10% (5) tenía antecedente de bocio, el 2% (1) tenía un familiar con CT y el 46% (23) no tenía antecedentes familiares de patología tiroidea. Se carece de información sobre los antecedentes familiares del 42% (21) de los pacientes con CCH.

Debido a la gran cantidad de datos desconocidos en el primer periodo del estudio (1991-1995) se describen a continuación los antecedentes familiares de los carcinomas derivados de células foliculares desde 1996 hasta 2015, del total de 48 casos de CCH el 2,1% (1) tenían antecedentes de carcinoma tiroideo y ningún paciente tenía un síndrome familiar asociado a patología tiroidea, el 58,3% (28) no tenía antecedentes familiares y este dato no se encuentra recogido en la historia clínica en el 39,6% (19) restante.

4.8. MOTIVO QUE LLEVÓ AL DIAGNÓSTICO DEL CCH

El principal motivo que llevó al diagnóstico del CCH fue la clínica local referida por el paciente en el 26% de los casos, seguido por el seguimiento de un bocio de larga evolución 16% (8) y el estudio de disfunción tiroidea 14% (7). El diagnóstico incidental en pruebas de imagen ocurrió en el 2% (1) de los casos. Véase tabla 76.

Tabla 76. Motivo inicial que llevó al diagnóstico del carcinoma de células de Hürthle (1991-2015)

Motivo de diagnóstico	N	Porcentaje
Clínica local	13	26
Bocio/nódulo detectado por MAP	3	6
Bocio/nódulo detectado por END	2	4
Incidental en TC/RNM	1	2
Detectado por estudio de hipertiroidismo	6	12
Detectado por estudio de hipotiroidismo	1	2
Seguimiento de bocio de larga evolución	8	16
Desconocido	16	32

N, número de casos; MAP, médico/a de atención primaria; END, endocrinólogo/a; TC, tomografía computarizada; RNM, resonancia magnética.

4.9. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PREVIAS A LA CIRUGÍA POR EL CCH

4.9.1. Ecografía tiroidea

En relación con las pruebas complementarias realizadas previo a la intervención quirúrgica, en el 30% (15) de los pacientes no había ningún dato de sospecha de malignidad en la ecografía tiroidea, en el 26% (13) sí existía algún dato de sospecha. Se carece de información sobre esta prueba de imagen en el 44% (22) de los pacientes con CCH.

4.9.2. Punción aspiración con aguja fina

En la citología obtenida mediante PAAF previamente a la intervención quirúrgica el 52% (26) de los pacientes con CCH tenía un diagnóstico de Bethesda IV, seguido de un 14% (7) con Bethesda II. Véase tabla 77.

Tabla 77. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica en los pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015)

Diagnóstico	N	Porcentaje
Bethesda I	0	0
Bethesda II	7	14
Bethesda III (FLUS)	1	2
Bethesda III (AUS)	2	4
Bethesda IV	26	52
Bethesda V	1	2
Bethesda VI	1	2
Desconocido	12	24

N, número de casos; PAAF, punción aspiración con aguja fina; FLUS, lesión folicular de significado indeterminado; AUS, atipia de significado indeterminado

4.10. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CCH

4.10.1. Tipo de tratamiento quirúrgico

De los 50 pacientes al 44% (22) se les realizó una tiroidectomía total (con o sin vaciamiento ganglionar), al 50% (25) una tiroidectomía total en dos tiempos y al 6% (3) una hemitiroidectomía con istmectomía.

4.10.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CCH

El 28% (14) de los pacientes fueron intervenidos por el equipo quirúrgico de la UCE y el 66% (30) restante por los otros equipos

quirúrgicos (CGD y ORL). Se carece de información sobre el equipo quirúrgico en el 6% (3) de los pacientes con CCH.

4.10.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CCH

El 10% (5) de los pacientes presentaron HPP posquirúrgico y el 4% (2) parálisis del nervio laríngeo recurrente.

4.10.4. Tratamiento con I¹³¹

El 84% (42) de los pacientes con CCH recibió tratamiento con I¹³¹, con una dosis media de 128,72 mCi (DE 74,9; rango: 75-400mCi). El 10% (5) no recibió I¹³¹ y se carece de información del 6% (3) de los pacientes.

4.10.5. Otras terapias

Ningún paciente recibió tratamiento con sorafenib, lenvatinib ni sunitinib. Tampoco ningún paciente recibió tratamiento con radioterapia externa.

4.11. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CCH

4.11.1. Subtipos (variantes) de CCH

El 36% (18) eran mínimamente invasivos (encapsulados), el 32% (16) eran mínimamente invasivos (encapsulados) con angioinvasión y el 26% (13) eran ampliamente invasivos. Se carece de información para poder subclasificar al 6% (3) de los pacientes con CCH.

4.11.2. Multicentricidad del CCH

El 6% (3) de los tumores tenían más de un foco tumoral.

4.11.3. Coexistencia con mCPT

El 18% (9) de los CCH presentaban un mCPT acompañante concomitante.

4.11.4. Tamaño del CCH

El tamaño medio del tumor fue de 36,1 mm (DE 18,87; rango:0,9-100mm). Carecemos de información del tamaño tumoral en 3 pacientes con CCH.

4.12. ESTADIFICACIÓN TNM

4.12.1. Categoría T

De acuerdo con el sistema de estadificación TNM (8ª edición, AJCC) (Amin MB et al. 2017), la mayor parte de los tumores eran T2 (48% (24)) y T3 (30% (15)). Véase tabla 78.

Tabla 78. Distribución según la categoría T (pT, tamaño tumoral) de acuerdo con la AJCC (8ª edición) para el carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015)

T	N	Porcentaje
T1a	1	2
T1b	6	12
T2	24	48
T3a	15	30
T3b	0	0
T4a	1	2
T4b	0	0
Desconocido	3	6

N, número de casos

4.12.2. Categoría N

En cuanto a la afectación ganglionar, el 92% (46) de los pacientes con CCH no tenía metástasis ganglionares, solo un paciente tenía afectación ganglionar. Se carece de esta información en 3 pacientes con CCH.

4.12.3. Categoría M

Solo 2 (4,1%) pacientes presentaban metástasis a distancia al diagnóstico. Se carece de información sobre la afectación metastásica a distancia en un paciente con CCH.

4.13. ESTADIO TUMORAL DEL CCH

De acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC (8ª edición) (Amin MB et al. 2017) la mayoría de los pacientes (70%) se presentaron en el momento del diagnóstico en estadio I. Véase figura 60.

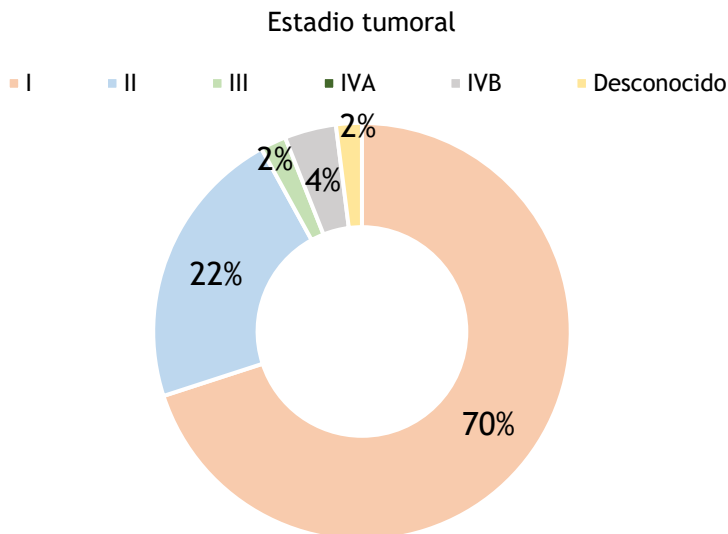


Figura 60. Distribución de la estadificación tumoral según el TNM de acuerdo con la AJCC (8ª edición) en pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015)

4.14. ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA/PERSISTENCIA DEL CCH

Atendiendo a los criterios para la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia inicial según la ATA 2015 (Haugen BR et al. 2016) el 46% (23) de los pacientes tenían un riesgo intermedio, el 28% (14) un riesgo alto y el 24% (12) un riesgo bajo. Se carece de suficiente información para la correcta clasificación del 2% (1) de los pacientes con CCH. Véase figura 61.

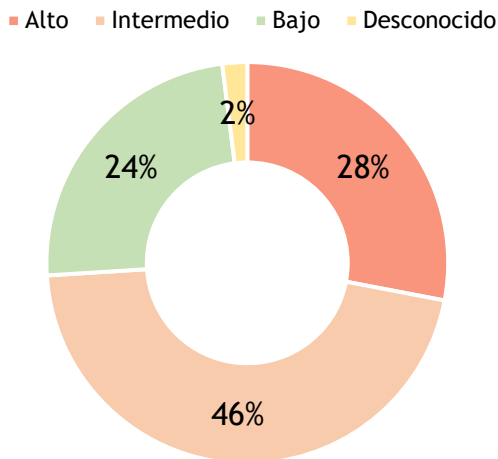


Figura 61. Distribución de los casos de carcinoma de células de Hürthle en nuestra serie de (1991-2015) según la estadificación del riesgo de recidiva o persistencia (ATA-2015)

4.15. SEGUIMIENTO DEL CCH

4.15.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento para los pacientes con CCH fue de 10,46 años (DE 5,8; rango: 0,46-24,85 años).

4.15.2. Estratificación dinámica del riesgo

En la última revisión realizada por el paciente en la consulta de seguimiento la estratificación dinámica del riesgo según los criterios de la ATA 2015 (Haugen BR et al. 2016) la mayoría de los pacientes (76% n=38) con CCH presentaban una respuesta el tratamiento excelente. El 4% (2) presentaba una respuesta indeterminada, el 2% (1) una respuesta bioquímica incompleta y el 12% (6) una respuesta estructural incompleta. Carecemos de suficiente información para la correcta estratificación del 6% (3) de los pacientes con CCH. Véase figura 62.

Estratificación dinámica del riesgo

- Excelente
- Indeterminada
- Bioquímica incompleta
- Estructural incompleta
- Desconocido

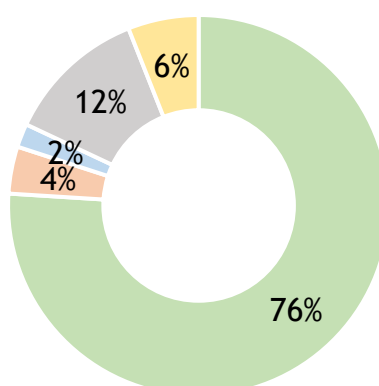


Figura 62. Distribución de la estratificación dinámica del riesgo (ATA-2015) al final del seguimiento (diciembre 2018) en los pacientes con carcinoma de células de Hürthle de nuestra serie (1991-2015)

4.15.3. Situación actual

A fecha de diciembre de 2018, el 84% (42) de los pacientes estaban vivos, el 14% (7) había fallecido y se desconoce la situación del 2% (1) de los pacientes con CCH.

4.15.4. Recurrencia/persistencia de la enfermedad

Desde 1991 hasta diciembre de 2018 (última revisión de la situación de los pacientes), el 76% (38) de los pacientes no había presentado recurrencia ni datos de persistencia de enfermedad, el 14% (7) presentaron persistencia de la enfermedad y el 4% (2) presentaron datos de recurrencia de enfermedad. Se carece de información para una correcta clasificación del 6% (3) de los pacientes con CCH.

4.16. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CCH

Durante el periodo del estudio, 3 pacientes fallecieron por el propio CCH. La media de supervivencia causa-específica del CCH fue de 23,04 años IC 95% (21,1-24,98). Véase figura 63.

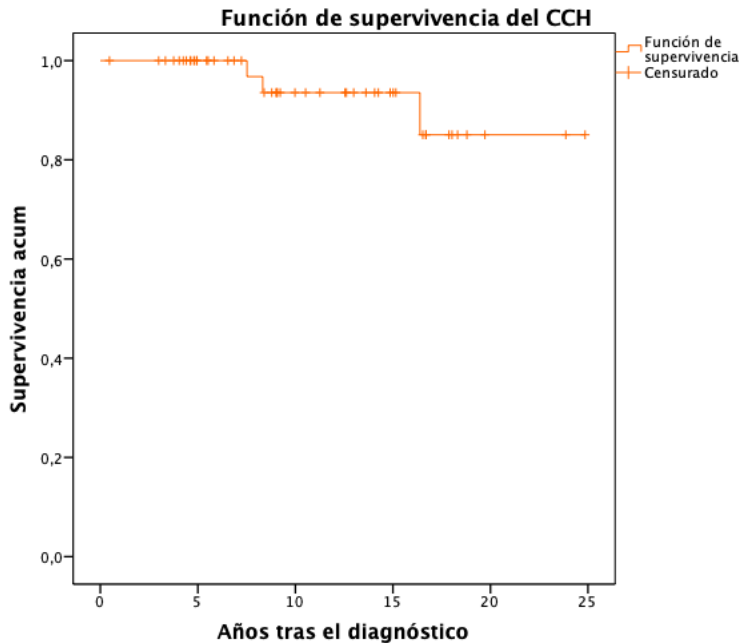


Figura 63. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma de células Hürthle de nuestra serie (1991-2015)

4.17. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CCH

A fecha de diciembre de 2018, el 86% de los pacientes con CCH estaban vivos. El 6% (3) había fallecido por el propio CCH, el 4% (2) había fallecido por otro cáncer, el 2% (1) fallecieron por otras causas. Se desconoce la causa de la muerte del 2% (1).

5. EL CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

5.1. DATOS GLOBALES DEL CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO (CPD) DE TIROIDES

Desde 1991 hasta 2015, ambos incluidos, se diagnosticaron en el área sanitaria de nuestro estudio 14 pacientes con CPD. Véase tabla 79.

Tabla 79. Evolución del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	Porcentaje
1991-1995	2	14,3
1996-2000	0	0
2001-2005	6	42,9
2006-2010	4	28,6
2011-2015	2	14,3
Todos	14	100

N, número de casos

5.2. EVOLUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL CARCINOMA POBREMENTE DIFERENCIADO DE TIROIDES DESDE 1991 A 2015.

Un total de 14 pacientes con CPD fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Este subtipo tumoral representó el 1,6% del total de carcinomas tiroideos. Durante el periodo de estudio la tasa de incidencia del CPD se ha mantenido estable desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,0547 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (0,0492 casos por 100.000 habitantes-año). En la figura 64 se muestra la incidencia cruda y en la tabla 80 la incidencia cruda y ajustada del CPD en la presente serie (1991-2015).

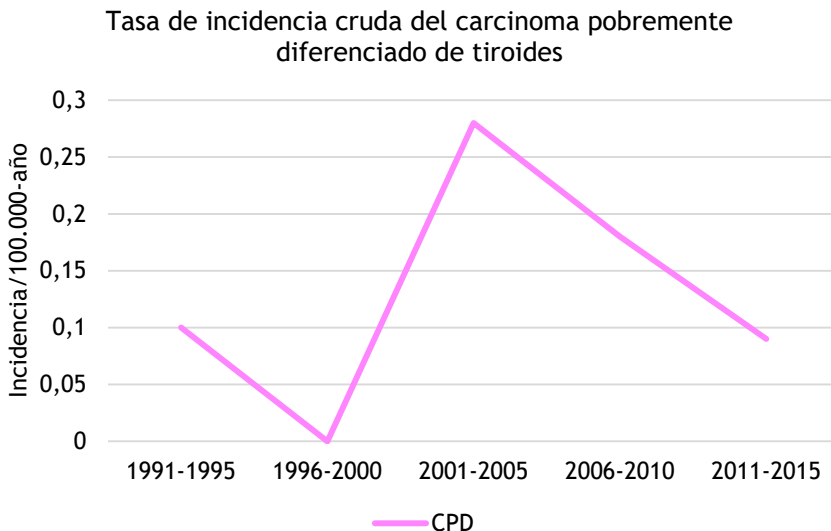


Figura 64. Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma pobremente diferenciado de tiroides por quinquenios en nuestra serie (1991-2015)

Tabla 80. Tasa de incidencia del carcinoma pobremente diferenciado en nuestra serie (1991-2015)

Población	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,0876	0,0547	0-0,4219
1996-2000	0	0	-
2001-2005	0,2636	0,0989	0-0,5829
2006-2010	0,1741	0,0454	0-0,5033
2011-2015	0,0877	0,0492	0-0,4962

*Tasa ajustada a población estándar europea; IC, intervalo de confianza

5.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CPD DE TIROIDES

Del total de los 14 pacientes con diagnóstico de CPD, el 21,4% (3) eran hombres y el 78,6% (11) eran mujeres.

5.4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CPD DE TIROIDES

La edad media al diagnóstico de los pacientes con CPD fue de 72 años (DE 7,8; rango: 55-87 años).

5.5. FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CPD DE TIROIDES

Del total de los 14 pacientes con CPD, el 7,1% (1) de los pacientes presentaba algún tipo de disfunción tiroidea. El 71,4% (10) tenía normofunción tiroidea. Se carece de información en este sentido del 21,4% (3) de los pacientes con CPD.

5.6. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA DE LOS PACIENTES CON CPD DE TIROIDES

El 7,1% (1) de los pacientes con CPD presentó Ac-antiTPO positivos, el 42,9% (6) negativos y carecemos de información sobre la autoinmunidad tiroidea en el 50% (7) de los pacientes con CPD.

5.7. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CPD DE TIROIDES

De los 14 pacientes con CPD, el 7,1% (1) tenía antecedente familiar de disfunción tiroidea y el 35,7% (5) no tenía antecedente familiar de patología tiroidea. Ningún paciente tenía antecedentes familiares de carcinoma tiroideo y/o síndromes asociados a patología tiroidea. Se carece de información sobre los antecedentes familiares del 57,1% (8) de los pacientes con CPD.

5.8. MOTIVO QUE LLEVÓ AL DIAGNÓSTICO DEL CPD DE TIROIDES

El principal motivo que llevó al diagnóstico del CPD fue la clínica local referida por el paciente en el 28,6% (4) de los casos, seguido por el diagnóstico incidental en pruebas de imagen en el 21,4% (3) y el estudio de hipercalcemia en el 7,1% (1). Se carece de información en este sentido en el 42,9% (6) de los pacientes con CPD.

5.9. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PREVIAS A LA CIRGUÍA POR EL CPD DE TIROIDES.

5.9.1. Ecografía tiroidea

En relación con las pruebas complementarias realizadas previo a la intervención quirúrgica, en el del 21,4% (3) se describía algún dato de sospecha de malignidad en la ecografía tiroidea, en el 14,3% (2) no había ningún dato de sospecha. Se carece de información sobre esta prueba de imagen en el 64,3% (9) de los pacientes con CPD.

5.9.2. Punción aspiración con aguja fina

En la citología obtenida mediante PAAF previamente a la intervención quirúrgica el 21,4% (3) tenía un diagnóstico de Bethesda IV, seguido de un 14,3% (2) Bethesda II. Véase la tabla 80.

Tabla 81. Diagnóstico citológico mediante punción aspiración con aguja fina previo a la intervención quirúrgica en los pacientes con carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie (1991-2015)

Diagnóstico	N	Porcentaje
Bethesda I	1	7,1
Bethesda II	2	14,3
Bethesda III (FLUS)	0	0
Bethesda III (AUS)	0	0
Bethesda IV	3	21,4
Bethesda V	1	7,1
Bethesda VI	0	0
Desconocido	6	42,9
No realizada	1	7,1

N, número de casos; PAAF, punción aspiración con aguja fina; FLUS, lesión folicular de significado indeterminado; AUS, atipia de significado indeterminado

5.10. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CPD DE TIROIDES

5.10.1. Tipo de tratamiento quirúrgico

De los 14 pacientes al 64,3% (9) se les realizó una tiroidectomía total (con o sin vaciamiento ganglionar), al 14,3% (2) se les realizó una tiroidectomía total en dos tiempos, al 7,1% (1) tenían una cirugía previa por bocio y se realizó nueva cirugía por crecimiento/malignidad, al 7,1% (1) se le realizó una tiroidectomía subtotal y al 7,1% (1) se les realizó una hemitiroidectomía con istmectomía.

5.10.2. Equipo que realizó la cirugía tiroidea de los pacientes con CPD

En el 7,1% (1) de los pacientes fueron intervenidos por el equipo quirúrgico de la UCE y el 78,6% (11) restante por los equipos quirúrgicos de CGD y ORL. Se carece de información sobre el equipo quirúrgico en el 14,3% (2) de los pacientes con CPD.

5.10.3. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con diagnóstico de CCH

El 14,3% (2) de los pacientes con CPD presentaron HPP posquirúrgico y el 14,3% (2) parálisis del nervio laríngeo recurrente.

5.10.4. Tratamiento con I¹³¹

El 71,4% (10) de los pacientes con CPD recibió tratamiento con I¹³¹, con una dosis media de 210 mCi (DE 183,79; rango:100-700mCi). El 7,1% (1) no recibió I¹³¹ y se carece de información en este sentido del 21,4% (3) de los pacientes con CPD.

5.10.5. Otras terapias

Un paciente recibió tratamiento con sunitinib, tres pacientes recibieron tratamiento con sorafenib y un paciente recibió tratamiento lenvatinib. Un paciente recibió tratamiento con radioterapia externa.

5.11. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CPD DE TIROIDES

5.11.1. Coexistencia con mCPT

El 21,4% (3) tenían un mCPT concomitante.

5.11.2. Tamaño del CPD de tiroides

El tamaño tumoral medio fue de 56,36mm (DE 21,82; rango: 26-100mm). Carecemos de información del tamaño tumoral de 3 pacientes con CPD.

5.12. ESTADIO TUMORAL DEL CPD DE TIROIDES

De acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC (8ª edición) (Amin MB et al 2017) el 14,3% (2) de los pacientes se

presentaron en el momento del diagnóstico en estadio I, el 14,3% (2) en estadio II, el 14,3% (2) en estadio III y el 42,9% (6) eran estadio IVB. Se carece de información para una correcta estadificación en este sentido del 14,3% (2) de los pacientes con CPD.

5.13. SEGUIMIENTO DEL CPD DE TIROIDES

5.13.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento para los pacientes con CPD fue de 7 años (DE 5,4; rango: 0,46-17,7 años).

5.13.2. Situación actual

El 78,6% (11) de los pacientes con CPD había fallecido y el 21,4% (3) restante estaban vivos.

5.14. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CPD DE TIROIDES

De los 14 pacientes con CPD de nuestro estudio, 11 había fallecido; 9 (81,8%) fallecieron por el propio CPD y los otros 2 (18,2%) por otras causas.

La supervivencia causa-específica a los 5 años fue del 57,14%, a los 10 años fue del 50% y a los 15 años fue del 35,7%.

El tiempo medio de supervivencia causa-específica para el CPD fue de 8,044 años IC 95% (4,49-11,59). Véase figura 65.

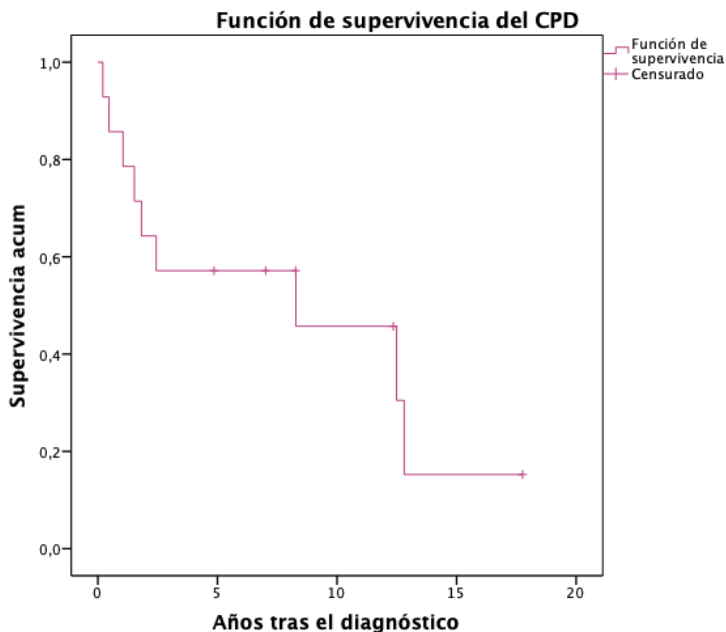


Figura 65. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma pobremente diferenciado de tiroides de nuestra serie (1991-2015)

5.15. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CPD DE TIROIDES

De los 14 pacientes con CPD de nuestro estudio, 11 había fallecido; 9 (81,8%) fallecieron por el propio CPD y los otros 2 (18,2%) por otras causas (otro cáncer y enfermedad cardiovascular).

6. EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

6.1. DATOS GLOBALES DEL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES (CAT)

Desde 1991 hasta 2015, ambos incluidos, se diagnosticaron en el área sanitaria 15 pacientes con CAT. Véase tabla 82.

Tabla 82. Evolución del carcinoma anaplásico de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	Porcentaje
1991-1995	4	26,7
1996-2000	2	13,3
2001-2005	6	40
2006-2010	1	6,7
2011-2015	2	13,3

N, número de casos

6.2. EVOLUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL CAT DESDE 1991 A 2015.

Un total de 15 pacientes con CAT fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Este subtipo tumoral representó el 1,8% del total de carcinomas tiroideos. Durante el periodo de estudio la tasa de incidencia del CAT se ha mantenido estable desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,1118 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (0,0423 casos por 100.000 habitantes-año). En la figura 66 se muestra la incidencia cruda y en la tabla 83 la incidencia cruda y ajustada del CAT en la presente serie (1991-2015).

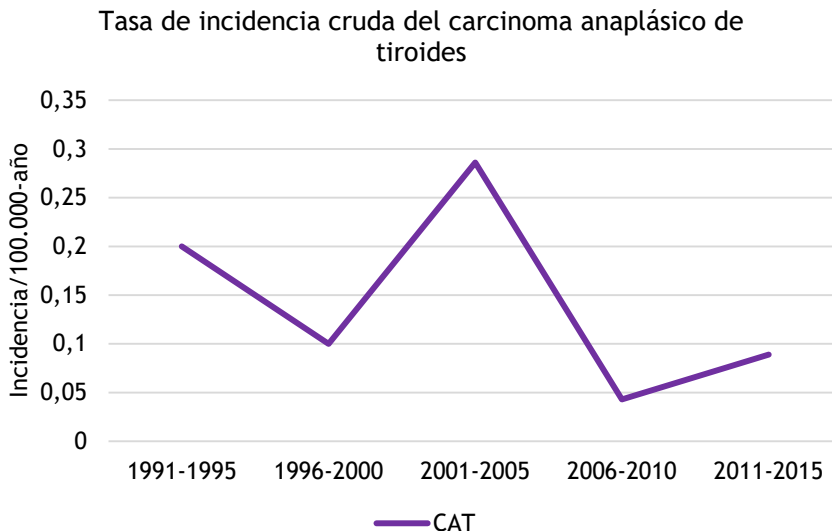


Figura 66. Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma Anaplásico (CAT) de tiroides por quinquenios en nuestra serie (1991-2015)

Tabla 83. Tasa de incidencia del carcinoma anaplásico de tiroides en nuestra serie (1991-2015)

Periodo	Tasa cruda	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,1752	0,1118	0-0,5049
1996-2000	0,0877	0,0323	0-0,4769
2001-2005	0,2636	0,1507	0,05-0,6439
2006-2010	0,0435	0,0213	0-0,4902
2011-2015	0,0877	0,0423	0-0,4906

*Tasa ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

6.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CAT

Del total de los 15 pacientes con diagnóstico de CAT, el 26,7% (4) eran hombres y el 73,3% (11) eran mujeres.

6.4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CAT

La edad media al diagnóstico de los pacientes con CAT fue de 66 años (DE 11,15; rango: 41-82 años).

6.5. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CAT

Ningún paciente tenía antecedentes familiares de carcinoma tiroideo y/o síndromes asociados a patología tiroidea.

6.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CAT

6.6.1. Tipo de tratamiento quirúrgico

De los 15 pacientes con CAT al 86,7% (13) se realizó tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar y en el 13,3% (2) una hemitiroidectomía e istmectomía.

6.6.2. Tratamiento con I¹³¹

Ningún paciente recibió I¹³¹

6.6.3. Otras terapias

Ningún paciente recibió sunitinib, sorafenib ni lenvatinib

Ningún paciente recibió radioterapia externa.

6.7. SEGUIMIENTO DEL CAT

6.7.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento para los pacientes con CAT fue de 0,29 años (DE 0,4; rango: 0,0027-1,47 años).

6.7.2. Situación actual

Todos los pacientes con CAT han fallecido.

6.8. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CAT

En la última revisión de la historia clínica de los pacientes el 100% habían fallecido, el 93,3% (14) por el propio CAT y el 6,7% (1) por otro cáncer. El tiempo medio de supervivencia causa-específica fue de 0,327 años IC 95% (0,082-0,573). Véase figura 67.

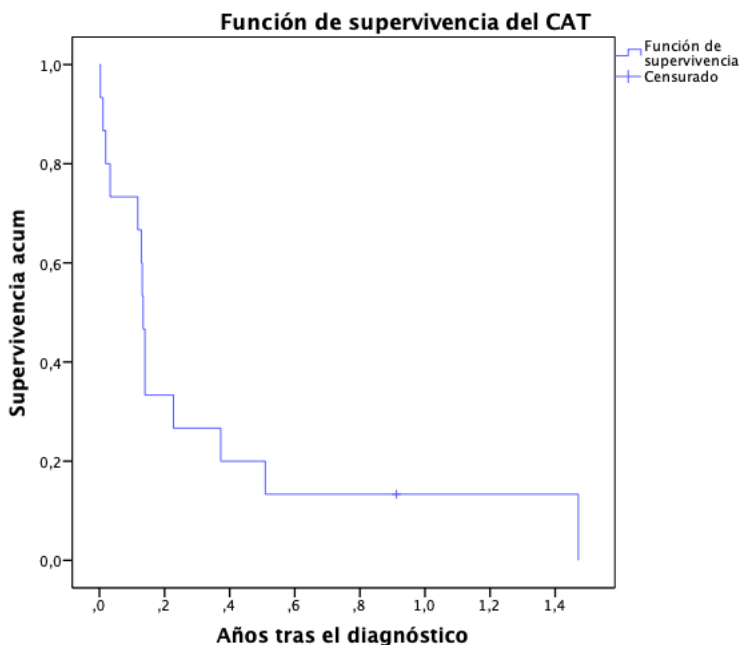


Figura 67. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma anaplásico de tiroides de nuestra serie (1991-2015)

6.9. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CAT

En cuanto a la causa de la muerte el 100% de los pacientes habían fallecido, el 93,3% (14) por el propio CAT y el 6,7% (1) por otro cáncer.

7. EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

7.1. DATOS GLOBALES DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

Desde 1991 hasta 2015, ambos incluidos, se diagnosticaron en el ASSB 23 pacientes con CMT. En la tabla 84 se puede ver el número de CMT diagnosticados en cada periodo del estudio.

Tabla 84. Evolución del carcinoma medular de tiroides de nuestra serie por quinquenios (1991-2015)

Periodo	N	Porcentaje
1991-1995	3	13
1996-2000	0	0
2001-2005	1	4,3
2006-2010	12	52,2
2011-2015	7	30,4
Total	23	100

N, número de casos.

7.2. EVOLUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL CMT DESDE 1991 A 2015.

Un total de 23 pacientes con CMT fueron diagnosticados entre 1991 y 2015 en el ASSB. Este subtipo tumoral representó el 2,6% del total de carcinomas tiroideos. Durante el periodo de estudio la tasa de

incidencia del CMT se ha mantenido estable desde el primer periodo de estudio (1991-1995) (0,0785 casos por 100.000 habitantes-año) hasta el último periodo (2011-2015) (0,1856 casos por 100.000 habitantes-año). En la figura 68 se muestra la incidencia cruda y en la tabla 85 la incidencia cruda y ajustada del CMT en la presente serie (1991-2015).

Tabla 85. Tasa de incidencia del carcinoma medular de tiroides en nuestra serie (1991-2015)

Periodo	Tasa bruta	Tasa ajustada*	IC (95%)
1991-1995	0,1314	0,0785	0-0,4231
1996-2000	0	0	-
2001-2005	0,0439	0,0201	0-0,4989
2006-2010	0,5224	0,3963	0,15-0,9375
2011-2015	0,3068	0,1856	0,05-0,6439

*Tasa ajustada a la población estándar europea; IC, intervalo de confianza

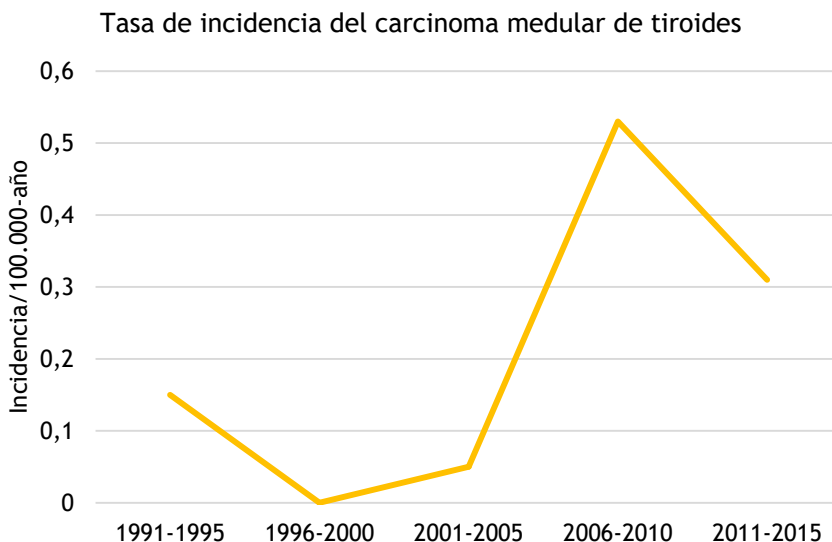


Figura 68. Evolución en la tasa de incidencia cruda del carcinoma medular de tiroides. Por quinquenios en nuestra serie (1991-2015)

7.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO DEL CMT

Del total de los 23 pacientes con diagnóstico de CMT, el 30,4% (7) eran hombres y el 69,6% (16) eran mujeres.

7.4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CMT

La edad media al diagnóstico de los pacientes con CMT fue de 58,99 años (DE 12,94; rango: 36,17-77,73 años).

7.5. ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA TIROIDEA Y/O SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A PATOLOGÍA TIROIDEA EN LOS PACIENTES CON CMT

En cuanto a los antecedentes familiares el 21,7% (5) tenía antecedente de MEN 2, el 8,7% tenía antecedentes de bocio, el 4,3% (1) tenía antecedente de disfunción tiroidea, el 26,1% (6) no tenía antecedentes familiares de patología tiroidea ni síndromes familiares asociados a patología tiroidea. Carecemos de información en este sentido del 26,1% (6) de los pacientes con CMT de nuestra serie.

7.6. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CMT

7.6.1. Multicentricidad del CMT

El 78,2% (18) de los tumores eran únicos, mientras que el 21,7% (5) presentaban varios focos tumorales.

7.6.2. Coexistencia con mCPT

El 8,6% (2) de los CMT presentaban un mCPT concomitante.

7.6.3. Tamaño del CMT

El tamaño medio del tumor fue de 10,79 mm (DE 10,58; rango:1-35 mm). Carecemos de información sobre el tamaño del tumor de 11 pacientes con CMT.

7.7. SEGUIMIENTO DEL CMT

7.7.1. Tiempo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con CMT fue de 9,97 años (DE 6,87; rango:1,44-27,27 años).

7.7.2. Situación actual

En relación con la situación de los pacientes a fecha de diciembre de 2018 (última revisión de historia clínica del paciente) el 65,2% (15) estaban vivos mientras que el 21,6% (5) habían fallecido.

7.8. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CMT

La supervivencia causa-específica media del CMT fue de 23,826 años IC 95% (20,20-27,447). Véase figura 69.

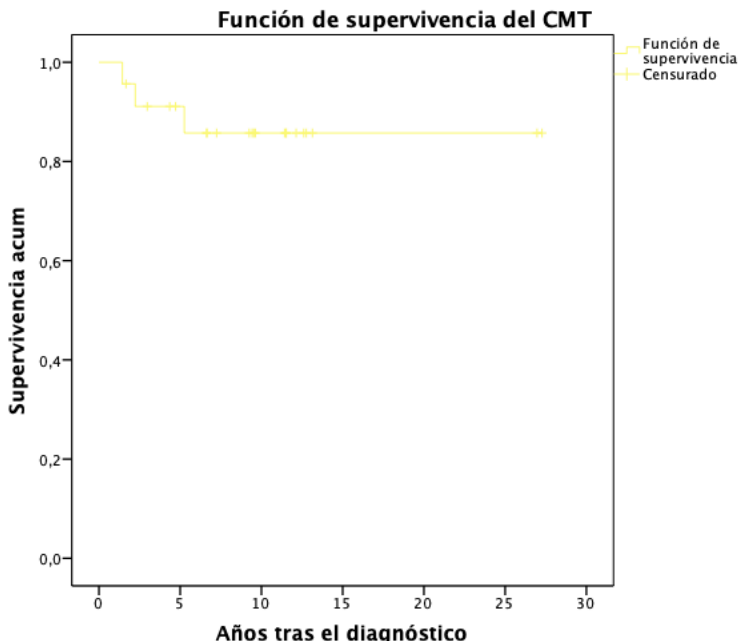


Figura 69. Supervivencia causa-específica de los casos de carcinoma medular de tiroides de nuestra serie (1991-2015)

7.9. SITUACIÓN Y CAUSA DE LA MUERTE EN EL CMT

De los 23 pacientes con CMT de nuestro estudio, 5 (21,7%) había fallecido. La causa de la muerte en el 13% (3) de los pacientes fue el propio CMT, en el 4,3% (1) fue otro cáncer y en el 4,3% (1) la causa es desconocida. Se carece de información sobre la situación del 13% (3) de los pacientes.

DISCUSIÓN

La epidemiología no es el estudio de las epidemias, la epidemiología es una disciplina del área de la medicina que estudia la distribución, frecuencia y factores determinantes de las enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas. Los estudios epidemiológicos nacen del interés de conocer porque ocurre la salud y la enfermedad e intentan dar respuesta a los porqués de una enfermedad buscando las causas que la originan (Rothman KJ et al.). Solo conociendo las causas de una enfermedad esta se puede prevenir. De este modo, el conocimiento generado al amparo de los estudios epidemiológicos nos dará herramientas para prevenir las enfermedades, convirtiéndose en la mejor herramienta de la salud pública y la medicina preventiva. Bajo mi punto de vista, el mayor arte de la asistencia médica es la prevención.

El presente trabajo nace de la preocupación por el posible incremento del CT en nuestra área sanitaria y la necesidad de responder a la pregunta de porqué hay este aumento del CT. Con este estudio se intenta dilucidar si el incremento de la incidencia del CT es real, o si como defienden la mayoría de los autores (Wiltshire JJ et al. 2016), es consecuencia de un exceso de diagnóstico (sobrediagnóstico) por la detección de carcinoma tiroideos incidentales (subclínicos) como consecuencia de la mejoría de las técnicas diagnósticas, un estudio patológico más exhaustivo o por cambios en la aplicabilidad de las técnicas quirúrgicas en función de las modificaciones de las guías de práctica clínica.

En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio de la incidencia del CT, su distribución histológica y la supervivencia de los pacientes con CT en el área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (ASSB) durante los últimos 25 años. Adicionalmente, se

analizó la evolución en el tiempo de factores que se han relacionado con el riesgo del CT. Con todo ello, se pretende verificar si el incremento del CT en nuestra área es real o es consecuencia de la detección de carcinomas tiroideos subclínicos (incidentales).

Para el presente estudio se ha escogido el ASSB del Servicio Gallego de Salud (SERGAS) que cuenta con una población de casi 450.000 habitantes. La mayor parte de la población del ASSB se encuentra bajo el régimen de la Seguridad Social, lo que hace que sea representativa de la población general y que las pérdidas de seguimiento sea mínimas, pues tan solo una minoría de pacientes son operados en la sanidad privada. Además, gracias a la organización centralizada del ASSB, prácticamente la totalidad de los casos de CT están registrados en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del hospital de referencia del ASSB (Hospital Clínico Universitario de Santiago), lo que reduce al mínimo la pérdida de casos de CT. En el SERGAS, hay conexión entre el sistema informático (EOS) del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago y el sistema centralizado de historias clínicas electrónicas (IANUS), lo cual son fortalezas que permiten minimizar la pérdida de datos clínicos y facilitan el acceso a la historia clínica del paciente para actualizar los seguimientos, siempre que se encuentre en la Comunidad Autónoma de Galicia. No obstante, solamente se han incluido en este estudio los pacientes diagnosticados (operados) en el ASSB.

1. CÁNCER DE TIROIDES EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y BARBANZA (1991-2015)

1.1. PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DEL CT

Un total de 902 tumores epiteliales (carcinomas) tiroideos fueron diagnosticados en nuestra área sanitaria desde 1991 hasta el año 2015. Se excluyeron del análisis de nuestro estudio 8 casos de “tumor folicular de potencial maligno incierto” centrándonos exclusivamente

en el CPT, CFT, CCH, CPD, CAT y CMT lo que representó un total de 894 carcinomas primarios tiroideos en 25 años.

Las características generales de nuestros pacientes como la edad media al diagnóstico (52 años) y el predominio del sexo femenino (3,6:1) en todos los tipos histológicos son similares a las referidas en otros trabajos (Lloyd et al. 2017). La edad de presentación más joven correspondió al CPT y al CFT, seguidos de CCH y del CMT. Edades más avanzadas las encontramos en el CPD y en CAT.

La incidencia del CT muestra una gran variedad entre los diferentes países e incluso entre las diferentes áreas de una misma región (Veedu JS and Mathew A. 2018). Estas diferencias se han relacionado tanto con factores como el grupo étnico o factores ambientales, así como otros factores relacionados con el sistema de salud y diferencias en el manejo de la patología tiroidea (Lee TJ et al. 2012; Altekruze S et al. 2015; Pandeya N et al. 2016; Goldfarb DG et al. 2021).

1.1.1. Carcinoma papilar de tiroides

Los casos de CPT de nuestra área sanitaria representaron el 79,7% de los 894 carcinomas incluidos del estudio, lo que concuerda con el predominio de este tipo tumoral descrito en la literatura (Lim H et al. 2017; Miranda-Filho A et al. 2021). Al igual que se ha descrito en otras áreas, la mayoría de los casos se presentaron en mujeres (78,8%) (relación mujer hombre 3,7:1) con una edad media de 50,7 años (rango 12,8-94,8 años) (Rego-Iraeta A et al. 2009; Lim H et al. 2017). Aunque se ha descrito que un porcentaje de cáncer tiroideo familiar no medular puede llegar hasta el 10% (Musholt TJ et al. 2000), se detectaron antecedentes familiares de patología tiroidea maligna en el 4,3% de los casos de CPT de nuestra serie, el 1,4% sindrómicos y el 2,9% no sindrómicos. Los antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes es un factor de riesgo de CT bien conocido (Thomas GA et al 1999; Fushiki S. 2013; Rogounovitch TI et al. 2021), que en nuestra serie se evidenció en 1,2% pacientes. El 69% de los pacientes con CPT tenía una función tiroidea normal, y se detectaron datos de autoinmunidad tiroidea en el 24,5%. El motivo más común que llevó

al diagnóstico del CPT fue la clínica local referida por el propio paciente que se presentó en el 26,6% de los casos llegando en el último periodo de estudio (2011-2015), donde existe el mayor incremento de la incidencia del CPT, a representar el 40,1% de los casos. La tiroidectomía total con (15%) y sin (65,5%) linfadenectomía fueron los tratamientos iniciales más frecuentes y se realizó exclusivamente lobectomía en el 13,9% de los casos. Las complicaciones quirúrgicas durante el periodo de estudio (1991-2015) y que implicaron HPP permanente y parálisis recurrencial, ocurrieron en el 8,82% y en el 2,85% de los pacientes respectivamente, unas cifras ligeramente más elevadas que los estándares descritos como aceptables en la literatura (Gambardella C et al 2017; Chen Z et al 2021). Es interesante destacar que estas complicaciones descendieron hasta el 4,88% y el 1,77% cuando se consideran los pacientes con CPT intervenidos en últimos años (2011-2015) por un equipo multidisciplinar y un equipo quirúrgico especializado en cirugía endocrina. Nuestros resultados apoyan el tratamiento de estos pacientes a través de unidades multidisciplinarias especializadas propuestas en la literatura (Wesson DE et al. 2021; Díez JJ, Galofré JC. 2021).

1.1.2. Carcinoma folicular de tiroides

Los casos de CFT de nuestra área sanitaria representaron el 8,8% de los 894 carcinomas incluidos del estudio, dicho porcentaje es menor de lo descrito en la serie SEER-9 pues en esta serie también incluían conjuntamente al CFT y al CCH (Lim H et al. 2017). Resultados más semejantes son los del área de Vigo donde Rego-Iraeta A et al. mostraron que el CFT representaba el 10% del total de casos (Rego-Iraeta A et al. 2009). La introducción de la suplementación del yodo como medida de salud ha supuesto un aumento a nivel mundial de la relación CPT:CFT (Harach HR and Ceballos GA. 2008), esto mismo hemos observado en nuestra serie donde la ratio CPT:CFT se ha multiplicado por cuatro desde el primer periodo (1991-1995) hasta el último (2011-2015) (3,2:1 *versus* 12,7:1). Un incremento idéntico se observó en Vigo para los periodos 1978-1990 y 1991-2001 (2,7 *versus* 10,1). Al igual que en Vigo, la

mayoría de los casos se presentaron en mujeres (75,9%) (relación mujer hombre 3,2:1) con una edad media de 51,47 años (rango 18,96-84,68 años) (Rego-Iraeta A et al. 2009).

1.1.3. Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)

Los casos de CCH de nuestra área sanitaria representaron el 5,6% de los 894 carcinoma incluidos en el estudio, este porcentaje es mayor que el descrito en el área de Vigo 3,7% (Rego-Iraeta A et al. 2009). Aunque son tumores que tienen a aparecer más en los hombres que el resto de CDT los datos reportados por el registro SEER-9, donde se analizaron 3311 pacientes con CCH, mostraron que el porcentaje de mujeres seguía siendo muy elevado (66%) en el CCH (Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. 2013). En nuestra serie el porcentaje de mujeres es mayor (72%), pero menor al área de Vigo (relación mujer hombre 2,6:1 *versus* 5:1) con una edad media de 57 años (rango 21,9-95,1 años) igual a la descrita en la serie de Goffredo P et al. pero menor que la de Vigo (61 años; rango: 33-91 años) (Rego-Iraeta A et al. 2009).

1.1.4. Carcinoma pobremente diferenciado de tiroides

Los casos de CPD de nuestra área sanitaria representaron 1,6% de los 894 carcinomas incluidos del estudio, semejante a lo descrito en áreas de E.E.U.U. (1,8%) (Asioli S et al 2010). Al igual que en lo descrito en la literatura la mayoría de los casos se presentaron en mujeres (78,6%). A diferencia de otros tipos de carcinoma tiroideo la ratio mujer:hombre suele ser menor 1,6:1 (Ibranhimpasic T et al. 2014), siendo esta ratio menor de lo observado en nuestro estudio 2,5:1. La edad al diagnóstico fue elevada con una media de 72 años (rango 55-87 años) superior a lo descrito en otras series (Gnemmi V et al. 2014).

1.1.5. Carcinoma anaplásico

Los casos de CAT de nuestra área sanitaria representaron el 1,7% de los 894 carcinomas incluidos en el estudio, este porcentaje es menor que el descrito en el área de Vigo 3,1%. A diferencia de lo descrito en la serie de Vigo, el predominio femenino es semejante a

los del CDT pues se presentaron en mujeres el 73,3% de los casos, con una relación mujer:hombre menor de 2,75:1 *versus* 1,5:1 de Vigo (Rego-Iraeta A. 2009). La edad media al diagnóstico fue de 66 años (rango 41-82 años) menor que la de Vigo (71 años; rango: 52-89 años) y menor a la descrita en estudios previos (Abe I and Lam AK. 2021).

1.1.6. Carcinoma medular de tiroides

Los casos de CMT de nuestra área sanitaria representaron el 2,5% de los 894 carcinomas incluidos en el estudio, este porcentaje es muy inferior al descrito en el área de Vigo (7,1%) pero superior al de la serie SEER-9 (Rego-Iraeta A et al. 2009; Lim H et al. 2017). Al igual que en Vigo, la mayoría de los casos se presentaron en mujeres (69,9%) y la relación mujer:hombre fue exactamente igual 2,28:1 con una edad media de 58,9 años (rango 36,1-77,7 años) muy superior a la de Vigo (43,8 años; rango: 19-78 años) (Rego-Iraeta A et al. 2009).

Se ha descrito que el 75% de los casos de CMT son esporádicos (Barletta JA, Nosé V and Sadow PM. 2021), en nuestro caso este porcentaje es ligeramente mayor de un 78,5%.

1.2. INCIDENCIA DEL CT

Aunque el CT es la neoplasia endocrina más frecuente, su incidencia es baja en comparación con otras neoplasias como el cáncer de mama o el cáncer colon. Las series publicadas hasta la fecha muestran un aumento del CT en las últimas décadas que llega a suponer el 4% de los nuevos diagnósticos de cáncer en EE. UU según el registro SEER-9, sin incluir el cáncer de piel no melanoma, (Siegel RL, Miller KD and Jemal A. 2019) y en Europa el 2% (Bray F et al. 2018). Desde la década de los 90, el CT es el cáncer que más rápido ha aumentado entre las mujeres, representando el 5° o 6° (dependiendo de los registros) cáncer más común en el sexo femenino (Holt EH. 2010; Cronin KA et al. 2018), mientras que la incidencia de otras neoplasias a disminuido o se han mantenido estables (Siegel RL, Miller KD and Jemal A. 2019). Se estima que el CDT alcanzará el 4° puesto de los cánceres más comunes en el año 2030 (Rahibl L et al.

2014). Este incremento en la incidencia es paralelo a un cambio en la distribución histológica del CT con un predominio todavía más marcado del CPT, sobre todo debido al efecto, aunque no exclusivo, del incremento del mCPT (Leenhardt L et al. 2004 (a); Zhao L et al. 2019; Zalzali M et al. 2019). De hecho, la sociedad científica habla de “epidemia” del mCPT pues llega a representar en las últimas series publicadas más de un 50% del total de las variantes del CPT (Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014; Soares P et al. 2014; Ahn HS and Welch HG. 2015; Roman BR, Morris LG and Davies L. 2017).

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar la incidencia del CT en nuestra área sanitaria, pero para poder hacer comparaciones directas de la incidencia del CT es necesario tener en cuenta el periodo de tiempo estudiado. Dado que en las últimas décadas la incidencia de este tumor ha experimentado un crecimiento exponencial, es fundamental comparar periodos homólogos. Además, debido a la diferencia entre edades que tienen las diferentes poblaciones donde se han realizado los estudios, es también mandatorio realizar un ajuste por edad de las tasas crudas calculadas, lo que implica calcular las tasas ajustadas por edad. De hecho, la mayor parte de estudios publicados hasta la fecha muestran tasas ajustadas a la población estándar mundial o bien a la población estándar europea. Aunque la mayoría de las publicaciones han empleado tasas ajustadas a la población mundial, en nuestro caso hemos preferido las tasas ajustadas a la población europea. Esto es debido a que, por la diferencia de la edad media de la población (nuestra población es más añosa que la media mundial), al ajustar nuestras tasas por población mundial habría una modificación muy grande del valor de tasa. Al utilizar las tasas ajustadas a población europea el cambio respecto a nuestra tasa cruda es mucho menor.

En España, así como en muchos países, disponemos de los datos sobre la incidencia del CT recogidos por la IARC para los periodos 1998-2012. Los datos de España que publica el IARC proceden de 9 registros españoles de Cuenca, Tarragona, Albacete, Girona, Navarra, País Vasco, Murcia, Canarias y Granada. La incidencia estimada para España (ajustada por población mundial) fue de 16,2 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y 4,5 casos por 100.000 habitantes-

año en hombres. Estos datos sitúan a España en una posición elevada a nivel mundial e intermedia a nivel europeo, pero por debajo de otros países del mediterráneo como Italia o Croacia (Miranda-Filho A et al. 2021).

El presente estudio realizado en la población del ASSB (1991-2015) muestra que en estos 25 años ha habido un aumento de la incidencia del CT en ambos sexos, llegando a ser en el último periodo estudiado 2011-2015 (con tasas ajustadas por población europea) de 19,35 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 7,17 casos por 100.000 habitantes-año en hombres. Estas tasas concuerdan con los datos publicados en otras poblaciones de Europa como en Venecia, con tasas de 16,5 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 6,2 casos por 100.000 habitantes-año en hombres en el periodo 2010-2013 (Panato C et al. 2019). Sin embargo, las cifras de nuestra serie son elevadas respecto a los datos en Dinamarca publicados por Mirian C et al. (Mirian C et al. 2018) que mostraron una tasa de incidencia ajustada por población mundial de 1,6 casos por 100.000 habitantes-año en 1980 a 4,5 casos por 100.000 habitantes-año en 2014 mientras que en nuestra serie el cambio fue de 1,37 a 18,87 casos por 100.000 habitantes-año entre 1991 y 2015. En España, los datos provenientes de Murcia, Vigo, Navarra y Granada también muestran un incremento de la incidencia, así en Granada se objetivó un cambio de 1,3 casos en hombres por 100.000 habitantes-año en 1985-1987 a 3,9 por 100.000 habitantes-año en 2009-2013 y de 3,5 a 10,2 por 100.000 habitantes-año en mujeres en el mismo periodo (Rego-Iraeta A. et al. 2009; Chirlanque MD et al. 2014; Salamanca-Fernández E et al. 2017; Rojo-Álvaro J et al. 2017). En nuestra área sanitaria el cambio desde 1991-1995 hasta 2011-2015 fue mucho mayor, pasando de 0,82 a 7,17 casos por 100.000 habitantes-año en los hombres y de 1,95 a 19,34 en mujeres. A nivel mundial los datos reportados por la SEER-9 también describen un incremento del CT con un PCA de 6,7% desde 1997 a 2009 (Lim H. 2017) mientras que en nuestro estudio el porcentaje de cambio anual fue de 7,6% de 2001 a 2015. Nuestras cifras son inferiores a los valores reportados en Corea entre 1996 y 2010 con un porcentaje de cambio anual de 27,1% para hombres y 19,7% para mujeres (Kweon SS et al. 2013). Globalmente, nuestros resultados

concuerdan con el aumento de incidencia de CT publicado en otros estudios realizados en España, Europa, EE.U.U., Australia, Corea y Japón (Rego-Iraeta A et al. 2009; Jung KW et al. 2015; Pandeya N et al. 2016; Tsuda T et al. 2016; Lim H et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018; Yan KL et al. 2020; Du L et al. 2020); todos estos estudios coinciden en mayor o menor medida en el aumento del CT sobre todo a nivel del sexo femenino.

1.2.1. Incidencia del carcinoma papilar de tiroides

Por tipo tumoral el CPT es el tumor tiroideo que mayor crecimiento ha experimentado en las últimas décadas. La IARC describió recientemente una incidencia del CPT en España de 13,8 casos por 100.000 habitantes-año para los periodos 1998-2012. Lo que sitúa a nuestro país en una posición superior respecto al resto de países estudiados (Miranda-Filho A et al. 2021).

En nuestra serie ha habido un aumento de la incidencia del CPT en ambos sexos, llegando a ser en el último periodo estudiado 2011-2015 (con tasas ajustadas a la población estándar población europea) de 17,1 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 5,85 casos por 100.000 habitantes-año en hombres. Estas tasas concuerdan con los datos publicados en otras poblaciones de Europa como en Francia, con tasas de 12,7 casos por 100.000 habitantes-año en mujeres y de 4,2 casos por 100.000 habitantes-año en hombres en el periodo 2010-2013 (Colonna M et al. 2010). Sin embargo, el PCA del CPT de nuestra serie (1991-2015) fue más elevado que los datos de Dinamarca para el periodo 1980-2014 tanto si se incluye en el análisis el subgrupo de mCPT como si se excluye, PCA 14,7% *versus* 4,9% y PCA 10,6% *versus* 4,9% (Mirian C et al. 2018). En España, los datos provenientes de Murcia, Vigo, Navarra y Granada también muestran un incremento de la incidencia principalmente debido al CPT, así tanto en Granada como en Murcia se describió un PCA del 6% para el periodo 1985-2013 y 1984-2008 respectivamente, siendo este muy inferior al descrito en nuestro estudio (14,7%) (Rego-Iraeta A. et al. 2009; Chirlanque MD et al. 2014; Salamanca-Fernández E et al. 2017; Rojo-Álvaro J et al. 2017). A nivel mundial encontramos países como EE.UU. donde el PCA también resultó muy inferior al de nuestro estudio

(4,4% desde 1974 a 2013) (Lim H. 2017). Consistentemente, nuestros resultados concuerdan con el aumento de incidencia de CT principalmente a expensas del CPT publicado en otros estudios realizados en España, Europa, EE.U.U., Australia, Corea y Japón (Rego-Iraeta A et al. 2009; Jung KW et al. 2015; Pandeya N et al. 2016; Tsuda T et al. 2016; Lim H et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018; Yan KL et al. 2020; Du L et al. 2020).

1.2.2. Incidencia del carcinoma folicular de tiroides

No obstante, nuestros resultados han sido más discordantes con la literatura al analizar la incidencia del CFT. Algunas publicaciones muestran incremento de su incidencia (Reynolds RM et al. 2005; Aschebrook-Kilfoy B et al. 2013; Lim H. et al. 2017) mientras que otros no detectan variaciones (Gomez-Segobia I et al. 2004; Davies L and Welch HG. 2014) o incluso muestran un descenso en la incidencia (Farahati J et al. 2004; Dong W et al. 2013). En nuestro estudio hemos encontrado un aumento del CFT a lo largo del tiempo y este aumento en nuestra área sanitaria no puede atribuirse a un déficit de yodo (Rego-Iraeta A et al. 2007; Zimmermann MB and Andersson M. 2012). Las discrepancias en cuanto a los porcentajes y las incidencias en el CFT podrían atribuirse a que no todos los estudios han seguido los criterios de la clasificación reciente de la OMS-2017 (Lloyd RV et al. 2017) que, a diferencia de las clasificaciones previas considera al CCH un tipo de carcinoma tiroideo independiente del CFT (Asa SL. 2017). De este modo, los datos reportados por nuestro estudio en relación con el CFT no pueden compararse directamente con la mayoría de los estudios previos, pues estos analizan generalmente la incidencia del CFT incluyendo también los casos de CCH e incluso los casos de CPD (Rojo-Álvaro J et al. 2017; Fernández Salamanca E et al 2017).

1.2.3. Incidencia de los otros tumores tiroideos

En relación con los otros tipos de carcinoma tiroideo incluidos en nuestro estudio, no se han detectado cambios a lo largo del tiempo en la incidencia del CPD, CAT y CMT; en este sentido nuestros datos

concuerdan con los estudios publicados tanto a nivel nacional (Rego-Iraeta A et al. 2009; Rojo-Álvaro J et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018) como internacional (Lim H et al. 2017; Yan KL et al. 2021; Miranda-Filho A et al. 2021).

La distribución del CT según tipos histológicos en nuestra área sanitaria es semejante a la descrita en zonas de suficiencia de yodo, con un predominio del CPT (79,7%) sobre el resto de los tumores tiroideos (Rego-Iraeta A et al. 2009; Del Maso L et al. 2011; Jung KW et al. 2015; Pandeya N et al. 2016; Tsuda T et al. 2016; Lim H et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018; Yan KL et al. 2020; Miranda-Filho A et al. 2021). De hecho, en nuestro periodo de estudio el aumento significativo del CT ha sido fundamentalmente a expensas del CPT, que pasó del 64,3% del total de los CT diagnosticados en 1991-1995 al 85,8% en 2011-2015. Este incremento del predominio del CPT también se ha observado en estudios recientes (Rego-Iraeta A et al. 2009; Del Maso L et al. 2011; Jung KW et al. 2015; Pandeya N et al. 2016; Tsuda T et al. 2016; Lim H et al. 2017; Rojo-Álvaro J et al. 2017; Salamanca-Fernández E et al. 2018; Yan KL et al. 2020; Miranda-Filho A et al. 2021) que objetivan al igual que el nuestro, un aumento del CPT, sobre todo a partir del año 2000, fecha en la que las guías de práctica clínica pueden haber llevado a un aumento de detección de casos incidentales por el mayor uso de pruebas diagnósticas o por el incremento del número de intervenciones quirúrgicas en pacientes con patología tiroidea benigna (Sosa JA et al. 2013; Bahl M et al. 2014; Norwood TA et al. 2020).

1.3. RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA-MORTALIDAD DEL CT

1.3.1. Recurrencia del CT

El pronóstico global de CT y específicamente el pronóstico del CDT suele ser excelente (Lloyd RV et al. 2017). Diferentes factores se han asociado a mayor riesgo de recurrencia como, por ejemplo: tipos histológicos con mayor agresividad tumoral, invasión macroscópica, extensión extratiroidea, presencia de metástasis (Shaha AR et al. 2012). La recurrencia global de CT en un estudio realizado en China

mostraba un porcentaje del 8% (Zhao L et al. 2019), semejante al de otros estudios previos. En nuestra serie, la recurrencia del CT fue mucho menor (2,3%); específicamente, la mayor recurrencia (5%) se presentó en el grupo del CFT, mientras que la recurrencia en el CPT fue del 1,8%, inferior a las cifras de otros estudios (Grant CS. 2015) y un menor porcentaje de recurrencia en el subgrupo del mCPT.

Un meta-análisis sobre la recurrencia el mCPT-incidental *versus* mCPT-no incidental encontró que la recurrencia del no incidental era del 7,9% *versus* 0,5% el incidental (Mehanna H et al. 2014). Aunque en nuestro estudio la recurrencia del CPT global es mucho menor de la reportada previamente (Grant CS. 2015), la recurrencia del mCPT es igual a la de los mCPT incidentales publicada en el meta-análisis de Mehanna H et al. (Mehanna H et al. 2014). Nuestros datos apoyan la hipótesis de que un gran porcentaje de los casos de mCPT son incidentales.

1.3.2. Supervivencia-mortalidad del CT

En el presente estudio, para el cálculo de la supervivencia se ha usado la supervivencia causa-específica por ser el mejor método para el cálculo de supervivencia. En la supervivencia causa-específica se analiza solo la mortalidad debida a la causa del estudio, en este caso el CT y para ello fue necesaria la revisión minuciosa de las historias clínicas. El cálculo de la supervivencia causa-específica es especialmente importante cuando se analizan enfermedades con un buen pronóstico, como el CT, en las que los pacientes están expuestos al CT un tiempo suficientemente largo como para que la causa de la muerte pueda ser otra (Irala Estévez J. 2008)

Muchos estudios poblacionales utilizan datos procedentes de registros de tumores, por lo que los datos son muy diferentes a los datos obtenidos a partir de estudios clínicos como el nuestro (Miranda-Filho A et al. 2021). En concreto, en los registros la causa de fallecimiento procede de los certificados de defunción que introduce errores, pues en muchos casos no se detalla la causa específica de muerte (Clèries R et al. 2006). Por ello, para el cálculo de la supervivencia a través de estos registros de tumores ha sido

necesario la creación de un nuevo cálculo llamado supervivencia relativa, se define como el cociente entre la supervivencia observada y la supervivencia esperada. Donde, la supervivencia observada se calcula asumiendo que los eventos son todas las defunciones independientemente de la causa de muerte. La supervivencia relativa debe estimarse a partir de la mortalidad de la población residente en el área geográfica de la cual proceden los miembros de la cohorte en estudio. La supervivencia relativa se puede interpretar como la estimación del exceso de mortalidad, es decir, la diferencia entre la mortalidad observada (de todas las causas) y la mortalidad esperada según las tablas de vida de la población (Irala Estévez J. 2008). La supervivencia relativa es la empleada por estudios poblacionales de CT como es el SEER, Japón y EUROCARE (Lim M et al 2017; Dal Maso L. 2017; Davies L et al. 2021).

El estudio EUROCARE incluye datos de la supervivencia de diferentes tipos de cáncer de la mayor parte de los países europeos. El estudio EUROCARE-1 publicado en 1995 proporcionó la primera información sobre la supervivencia del cáncer en Europa. El CT fue incluido en el registro europeo a partir del EUROCARE-2 (1985-1989) (Berrino F et al. 1999) y se mantiene hasta el último publicado (EUROCARE 5). El estudio EUROCARE-5 incluye más de 10 millones de casos de cáncer diagnosticados entre 2000 y 2007 en 107 registros de cáncer de 29 países europeos. Los datos de España en el periodo (2000-2007) proceden de 9 registros de cáncer (Albacete, Castellón, Cuenca, Girona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona). En este estudio la supervivencia global a los 5 años en España fue del 87% en mujeres y del 76% en hombres, siendo la más baja del sur de Europa, pero mejor que la de países como Gran Bretaña, Irlanda u Holanda (Dal Maso L et al. 2017). En relación con nuestros datos, esta supervivencia es muy inferior a la nuestra (95%). Actualmente se está trabajando en EUROCARE-6 (<http://www.eurocare.it/Eurocare6/tabid/92/Default.aspx>) que incluye pacientes con cáncer diagnosticados hasta el año 2012, pero los resultados todavía no se han publicado.

La mayoría de los estudios realizados en España, proceden de registros como los de Granada, Navarra y Murcia, por lo que al igual que los datos del EUROCARE muestran datos de supervivencia mediante el análisis e la supervivencia relativa. A diferencia de ellos, y al igual que en nuestro estudio, los datos publicados por Rego-Iraeta A et al. muestran la supervivencia causa-específica de los pacientes con CT. La supervivencia causa-específica a los 25 años de los pacientes incluidos en nuestro estudio es ligeramente mayor (89% *versus* 88%) (Rego-Iraeta A et al. 2009).

En nuestra área sanitaria, la supervivencia de los pacientes con CT en relación con el tipo histológico coincide con los datos publicados en otros estudios (Rego-Iraeta A et al. 2009; Salamanca-Fernández E et al. 2017; Lim H et al. 2017; Yan KL et al. 2021). Nuestra serie confirmó la mayor supervivencia causa-específica a los 5 años de los pacientes con CPT (99%) y la menor supervivencia de aquellos con CPD (46%) y CAT (0%). En el análisis de la supervivencia causa-específica a los 5 años de los pacientes con CPT, se ha observado una mínima diferencia al comparar el mCPT *versus* CPT sin mCPT (99,99% *versus* 98% respectivamente). Al igual que otros estudios se ha encontrado una mayor mortalidad en relación con el tamaño tumoral y la edad (Rego-Iraeta A et al. 2009; Zhao H, Huang T, Li H et al. 2019; Sun Y et al. 2020). Sin embargo, al igual que ocurrió en el estudio realizado en el área de Vigo no hay diferencias en relación con el periodo de tiempo estudiado. Estos datos apuntan, a que a pesar de que se diagnostican tumores de menor tamaño y a un aumento del mCPT no hay cambios en la mortalidad.

En consecuencia, a partir de nuestros datos podemos concluir que la supervivencia en nuestra área sanitaria es ligeramente mejor que los datos reportados a nivel europeo, nacional e incluso autonómico (Vigo).

El aumento progresivo de la incidencia del mCPT y el diagnóstico precoz del CT, reflejado por una disminución progresiva del tamaño tumoral al diagnóstico, y un mejor tratamiento debería traducirse en una reducción de la mortalidad. Así, una tasa de mortalidad constante podría ser el resultado final de una mortalidad creciente compensada por la tendencia a la baja debido a la mejora de los procedimientos médicos (Vigneri R, Malandrino P and Russo M. 2020).

Contrariamente, las grandes series muestran que la mortalidad del CT no solo disminuye, sino que aumenta (Lim H et al 2017; Yan KL et al 2020). Lo que podría traducir un incremento real del CT tanto en la incidencia como en la mortalidad relacionada con el CT.

2. ¿HAY UN INCREMENTO REAL DEL CÁNCER DE TIROIDES?

2.1. FACTORES DE RIESGO E INCIDENCIA DEL CPT

En los últimos 25 años diferentes factores han podido contribuir al cambio en la incidencia, que se ha multiplicado por 9 veces entre 1991 y 2015, y en la distribución histológica del CT en nuestra área sanitaria.

A continuación se discute el papel de los principales factores que se han relacionado previamente con el incremento del CT a nivel mundial y que han podido influir en el aumento de la incidencia del CT en nuestra área sanitaria. Dado que el CPT es el tipo tumoral más prevalente y el que mayor incremento ha mostrado en el periodo de estudio, será en el CPT dónde se analizarán de forma exhaustiva los factores relacionados con el incremento CT. El papel del sobre-diagnóstico en relación con la incidencia se analiza por separado en el apartado 2.2.

2.1.1. Grupos étnicos

Se han descrito diferencias en la incidencia del CT en función de la raza/grupo étnico. Por ejemplo, en EE. UU el aumento de la tasa de incidencia de CPT entre 1992 y 2005 fue mayor en blancos no hispanos y mujeres afroamericanas (casi el 100%) en comparación con los blancos hispanos, asiáticos y varones afroamericanos (20%-50%) (Enewold L et al. 2009). No obstante, diferentes exposiciones y variaciones en la atención médica de los grupos étnicos pueden estar implicados también en dichos cambios (Aschebrook-Kilfoy B et al.

2006). Debido a que la práctica totalidad de nuestra serie es caucásica y muy homogénea, no se han estudiado las diferencias étnicas.

2.1.2. Edad

De acuerdo con los datos del IARC, aunque el CT puede afectar a cualquier edad, tiene su pico de incidencia a los 40 años en las mujeres y entre 50-60 años en los hombres (Bray BS et al. 2018). En nuestro estudio el 26% de los casos de CPT fueron diagnosticados antes de los 40 años edad tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, al analizar por separado el mCPT y el CPT sin el subgrupo de mCPT observamos que en el CPT (excluyendo el subgrupo de mCPT) en ambos sexos el pico de incidencia ocurre entorno a los 40 años. Al analizar de forma independiente el mCPT, en ambos sexos el pico de mayor incidencia ocurre entre los 50 y 59 años de edad. Esto podría implicar que en nuestra serie muchos de los mCPT fueron incidentales, es decir, detectados en pruebas de imagen realizadas por otro motivo y detectados en cirugías tiroideas realizadas por patología benigna lo que justificaría la diferencia de edad. Esta hipótesis parece reforzada por el hecho de que a lo largo del tiempo en nuestra serie se produce un aumento significativo de la media de edad al diagnóstico pasando de una media de 46 años en 1991-1995 a 53 años en 2011-2015. De hecho, la edad media al diagnóstico de los CPT fue de 50,7 años, que es ligeramente más elevada de la media reportada por otros estudios como Vigo (46,6 años) (Rego-Iraeta A et al. 2009) y Navarra (46,6 años) (Rojo-Álvaro J et al 2017). Esta edad al diagnóstico más elevada respecto a otros estudios puede deberse a mCPT detectados incidentalmente, pues la media de edad en el grupo de mCPT es significativamente más elevada que en el grupo de CPT sin mCPT (53,2 versus 47,6 años). Otros han argumentado que las mujeres buscan atención médica con más frecuencia que los hombres (como ocurre por ejemplo durante el embarazo o el seguimiento ginecológico) y que por ello, durante la vida reproductiva, las mujeres pueden ser examinadas de forma más intensiva para detectar afecciones de la tiroides (Holt EH. 2010; LeClair K et al. 2021). Sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de pacientes diagnosticados de CPT antes de los 50 años fue semejante en ambos sexos tanto en el

mCPT (mujeres 40,7% y en hombres 47,8%) como en el CPT sin incluir el subtipo de mCPT (mujeres 53,1% y en hombres 57,3%).

2.1.3. Sexo

Las diferencias entre hombres y mujeres en relación con el CT ha sido motivo de investigación. La expresión de receptores de estrógenos (alfa y beta) y de receptores de progesterona es común en los carcinomas tiroideos de células foliculares (Kumar A, Klinge CM and Goldstein RE. 2010; Ahn HY et al. 2021; Aliyev E et al. 2021 (a)) y en el carcinoma tiroideo asociado a FAP (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2018). Se ha sugerido una posible relación entre los factores hormonales y reproductivos en la incidencia del CT y específicamente en la incidencia del CPT, pues a medida que avanza la edad las diferencias en la incidencia entre sexos disminuyen (Mannathazhathu AS et al. 2019). Algunos autores señalan que esta diferencia es tan solo un reflejo del diagnóstico de una enfermedad subclínica, pues las mujeres tienen mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune (McGrogan A et al. 2008), lo que llevaría a un mayor contacto sanitario y a una mayor detección (van Loenen T et al. 2015). Además, la mayor preocupación del sexo femenino por la salud también sería un factor que contribuye a una mayor detección (Wang Y et al. 2013) De hecho, Hall y col. encontraron un aumento de tres veces en el uso de imágenes de diagnóstico en mujeres en comparación con hombres, y el mayor aumento ocurrió en mujeres jóvenes (Hall SF et al 2014). En el presente estudio la ratio mujer-hombre en el CPT fue constante a lo largo del tiempo 3,7:1 y sin cambios significativos a lo largo de los periodos estudiados. No obstante, cuando analizamos el mCPT y el CPT sin incluir el subgrupo de mCPT podemos observar que la ratio mujer-hombre es mucho más elevada en el mCPT con valores globales de 4,7:1 llegando a ratios de 5,8:1 entre los 60-69 años e incluso ratio de 8,6:1 en los mayores de 70 años. En cambio, el CPT sin los mCPT muestra una ratio mucho menor 2,9:1 con valores semejantes en todos los estratos de edad. Por ello, los datos de nuestra serie respaldarían la hipótesis de que al menos un porcentaje de la diferencia en la incidencia entre sexos

corresponde al mCPT y será un reflejo de la enfermedad subclínica detectada en las mujeres.

2.1.4. Tiroiditis linfocítica

Gul K et al. (Gul K et al. 2010) mostraron en su estudio que había una asociación entre la tiroiditis linfocítica y CT, sugiriendo que la presencia de tiroiditis podría llevar al desarrollo del CT. Mientras que Can N et al (Can N et al. 2017) describieron que los CT incidentales se acompañaban significativamente de tiroiditis linfocítica; Vasileiadis I et al. (2014) y Pisanu A et al. (2003) mostraron que la presencia de tiroiditis linfocítica fue ligeramente mayor en el CT no incidental. En nuestra serie no hemos encontrado cambios significativos a lo largo del tiempo en la presencia de tiroiditis linfocítica en el estudio histopatológico de las piezas con CPT y tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de piezas quirúrgicas con tiroiditis linfocítica en el mCPT vs CPT sin mCPT (30,2% *versus* 25,3%). En consecuencia, nuestros datos no apoyan una participación significativa de la tiroiditis crónica en relación con la incidencia del CPT.

2.1.5. Enfermedad de Graves-Basedow

La enfermedad Graves-Basedow se ha relacionado recientemente con la mayor probabilidad de tener un CT (Staniforth JUL, Erdirimanne S and Eslick GD. 2016; You E et al. 2019), aunque estos tumores no parecen más agresivos que los de pacientes eutiroides (You E et al. 2019; Kwon H and Moon BI. 2020). El porcentaje de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow de nuestra serie (4%) no justificaría el notable incremento del CPT en nuestra área.

2.1.6. Índice de masa corporal

La obesidad se ha establecido recientemente como un factor de riesgo del CT y se ha encontrado específicamente una mayor asociación con CPT, el tumor que más ha incrementado paralelamente al aumento de la obesidad (Kitahara CM and Sosa JA. 2016; Kitahara CM et al. 2016). Aunque el presente estudio ha objetivado en la población de nuestra área sanitaria una mayor prevalencia de obesidad

(37,5%) que la descrita por el estudio ENPE (Estudio Nutricional de la Población Española) (24,9%) (Aranceta-Bartrina J et al. 2016), no se ha encontrado un aumento significativo del IMC a lo largo del período de tiempo estudiado (1991-2015). Además de un factor de riesgo, la obesidad puede ser un factor de confusión, pues estos pacientes con obesidad acuden con más frecuencia a los diferentes estamentos sanitarios (Musich S et al. 2016) lo que puede llevar a realizar más estudios que faciliten el hallazgo de tumores incidentales. En nuestra serie el 7,3% de CPT fueron detectados por el médico de atención primaria y/o el especialista en endocrinología cuando el paciente acudió a consulta por otro motivo lo que apoyaría esta teoría. En la serie de Brito JP et al. hasta una 16% de los tumores fueron detectados tras la palpación cervical lo que sugiere que existe un preocupación y búsqueda activa por parte de los médicos de la patología tiroidea (Brito JP et al. 2015). Sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de mCPT en pacientes con obesidad y sin obesidad fue semejante (55,3% *versus* 58,8%), por lo que parece razonable excluir la obesidad como causa del aumento de la incidencia del CT en nuestra área sanitaria.

2.1.7. Radiaciones ionizantes

En cuanto a los factores de riesgo que pueden contribuir al aumento del CT es bien conocida la importancia de la exposición a radiaciones ionizantes (Genomics of Chernobyl Cancers Revealed. 2021). La mayor relación se estableció con los casos reportados tras el accidente nuclear de Chernobyl, en estos casos el mayor aumento del CT se observó en los pacientes que estaban intraútero o eran niños en el momento del accidente en la central nuclear (Williams D. 2008; Teodoriu L et al. 2021). En otros casos el CT resulta de irradiación terapéutica por procesos benignos (Antunes L et al. 2020) o malignos (Li W et al. 2021). Estudios en E.E.U.U. y Canadá pusieron de manifiesto la relación entre la exposición a radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades y el aumento de la incidencia del CT (Zheng T et al. 1996; Liu S et al. 2001). En nuestra serie 8 pacientes con CPT recibieron tratamiento con radioterapia en la infancia, así pues, un número tan pequeño no puede justificar el incremento de la incidencia de CT en nuestra área.

2.1.8. Déficit de yodo

Como consecuencia de la participación de España en la Asamblea Mundial de la OMS, en abril de 1983 se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE nº 130/1983) que aprobaba la reglamentación técnico-sanitaria para la venta de sal yodada y facilitar la prevención de la deficiencia de yodo (Vila L et al. 2020). La influencia del déficit de yodo en el desarrollo del CT es un tema controvertido. Si bien está clara la influencia de este déficit en el desarrollo de nódulos tiroideos benignos y bocio, su contribución al aumento de riesgo de CT no está evidenciada. Lo que sí parece claro es que los niveles de yodo en la alimentación se correlacionan con la distribución histológica del CT (Szybiński Z et al. 2003). La deficiencia de yodo en la dieta predispone al desarrollo de CFT y CAT, mientras que el exceso de yodo se ha asociado al CPT con la mutación de *BRAF*^{V600E} (Guan H et al. 2009). Nuestra área presenta una casi completa erradicación de la deficiencia de yodo (García-Mayor RV et al. 1999; Rodríguez I et al. 2002; Rego Iraeta A et al. 2005). Aunque diferentes estudios muestran que en las poblaciones con niveles de suficiencia de yodo disminuye la incidencia del CFT y aumenta la del CPT (Szybiński Z et al. 2003; Guan H et al. 2009), en nuestra serie observamos un aumento de ambos tipos de CT. Algunos autores han puesto de manifiesto que existe un periodo de latencia de 15 a 20 años para notar el efecto de un cambio en la yodación de la población o bien que existe un efecto umbral de la deficiencia de yodo que invierte el cociente CPT/CFT (Burgess JR et al. 2002).

Al igual que en las series descritas hasta ahora, el cociente CPT/CFT es alto pues a lo largo de los años las diferentes áreas del mundo han pasado de una situación de deficiencia a suficiencia de yodo. En este sentido, si observamos la evolución de este cociente a lo largo del tiempo en nuestra serie se ve que va aumentando (7:1 (1991-1995) a 13:1 (2011-2015)). Sin embargo, cuando analizamos el cociente CPT/CFT sin incluir el subgrupo de mCPT este se mantiene relativamente estable a lo largo del tiempo 5:1 (4,7:1 (1991-1995) a 4,9:1 (2011-2015)). Contrariamente, el mismo cociente fue calculado también por la serie de Vigo (Rego-Iraeta A et al. 2009) que mostró un incremento de 2,7 a 10 y la misma diferencia también se mantuvo

tras excluir al mCPT. Diferentes autores han postulado que este cambio en la ratio se debe a un cambio en el porcentaje de deficiencia de yodo en la población (Harach HR and Ceballos GA al. 2008, Rego-Iraeta A et al. 2009). De tal modo, que a mayor suficiencia de yodo, mayor cociente entre ambas estirpes. Sin embargo, teniendo en cuenta que suplementación con yodo como campaña autonómica y nacional se inició en los años 80 y estos cambios en los cocientes se deberían de ver en los primeros 15-20 años tras el inicio de la yodación de la población y luego se debería estabilizar el cociente. No obstante, en nuestra serie se ve un aumento continuo de este cociente incluso tras más de 20 años (Burgess JR. et al. 2002) de haberse iniciado estas campañas lo que podría reflejar un claro aumento del CPT real. Dado que a mayor suficiencia de yodo menor incidencia de CFT, el aumento de la incidencia del CFT en nuestra serie es un dato inesperado. Aunque en nuestra población el aumento del CFT es mucho menor que el del CPT, resultó significativo a lo largo del tiempo estudiado. Desconocemos las causas que justifican el aumento inesperado en la incidencia del CFT en el ASSB y que se ha mantenido durante todo el período del estudio (1991-2015).

2.1.9. Otros factores de riesgo

El análisis de otros factores de riesgo descritos como la ceniza volcánica (Truong T. et al 2007; Pellegriti G. et al 2009) no procede dada la localización geográfica de nuestra área sanitaria en la que tampoco se han registrado grandes cambios migratorios. La valoración de factores como la exposición a luz nocturna (Zhang D et al. 2021), exposición a contaminantes (Karzai S et al. 2021; Kim S et al. 2021) o los antecedentes de herpes zóster (Sim JH et al. 2021) no se han valorado pues sería necesario un estudio prospectivo dirigido.

2.2. SOBRE-DIAGNÓSTICO E INCIDENCIA DEL CPT

Hasta la fecha muchos estudios han descrito el aparente aumento de la incidencia del CT (Liu S et al. 2001; Burgess JR. Et al. 2002; Leenhardt L et al. 2004; Gómez-Segovia I et al. 2004; Farahati J et al. 2004; Leenhardt L et al. 2004 (a); Reynolds RM et al. 2005; Davies L

et al. 2006; Kent WD et al. 2007; How J et al. 2007; Colonna M et al. 2007; Chen AY et al. 2009; Cordioli MI et al. 2009; Rego-Iraeta A et al. 2009; Jemal A et al. 2009; Kilfoy BA et al. 2009; Holt EH. 2010; Dal Maso L et al. 2011; Hakala T et al. 2012; Blomberg M et al. 2012; Jemal A et al. 2013; Kweon SS et al. 2013; Ferlay J et al. 2013; Binder-Foucard F et al. 2014; Ahn HS et al. 2014; Davies L et al. 2014; La Vecchia A et al. 2015; Franceschi S et al. 2015; Wiltshire JJ et al. 2016; Aschebrook-Kilfoy B et al. 2011; Olaleye O et al. 2011; Jemal A et al. 2010; McNally RJ et al. 2012; Amphlett B et al. 2013; Veiga LH et al. 2013; Busco S et al. 2013; Vučemilo L et al. 2015). Sin embargo, no están claras las razones de este aumento y se debate si el aumento es real o representa un exceso de diagnóstico (“sobre-diagnóstico”) por la detección casual (“incidental”) de tumores clínicamente silentes. A continuación, se analizan los datos de nuestra serie para evaluar el papel del sobre-diagnóstico en relación con la incidencia del CPT.

2.2.1. Pruebas de imagen/tumores incidentales

Algunos estudios relacionan el aumento de incidencia del CT con el empleo de pruebas de imagen realizadas por otros motivos y que permiten detectar nódulos clínicamente silentes (tumores incidentales) (Yoon DY et al. 2008; Soelberg KK et al. 2012; Bahl M et al 2014; Elzein S et al. 2015). En el presente estudio el aumento de la incidencia podría responder a un aumento del diagnóstico del CT incidental debido al incremento de pruebas de imagen en la práctica clínica de múltiples especialidades incluyendo específicamente la ecografía tiroidea por parte del servicio de radiología y más recientemente por el servicio de endocrinología. Desde principios del siglo XXI las guías de práctica clínica (Haugen BR et al. 2016) recomiendan la realización de ecografía tiroidea ante un hipertiroidismo, hipercalcemia y/o la sospecha de nódulo o bocio. Esto puede justificar el aumento del diagnóstico de patología tiroidea debido tanto a pruebas de imagen dirigidas al tiroides como pruebas de imagen realizadas a nivel cervical por otro motivo. No obstante, en nuestra serie hemos registrado el motivo que lleva al diagnóstico del nódulo tiroideo (clínica local, disfunción tiroidea, incidental en una prueba de imagen, etc). En este sentido en los dos

últimos periodos analizados, donde se ha observado el mayor aumento de la incidencia del CT, casi la mitad de los diagnósticos se realizaron tras referir el propio paciente una clínica local. Otros estudios han mostrado porcentajes ligeramente menores en torno al 30% (Brito JP et al. 2015). Por ello en nuestra serie no se puede achacar el incremento del CT solamente al aumento de la realización de pruebas de imagen por otro motivo. De hecho, los datos sobre el motivo del diagnóstico en los dos últimos periodos de nuestro estudio muestran que sólo 9% de los pacientes fueron diagnosticados por hallazgos incidentales en pruebas de imagen realizadas por otros motivos diferentes a la patología tiroidea.

Vaccarella S et al. (2015) evaluaron las consecuencias de la introducción de las nuevas técnicas diagnósticas sobre el aumento de la incidencia de CT en países de Europa, Asia, E.E.U.U. y Australia. Concluyeron que los cambios diagnósticos pueden explicar más del 60% de los CPT diagnosticados entre 2003-2007 en mujeres menores de 80 años en Francia, Italia, EE.U.U., Australia y Corea, así como en la mitad de los casos de otros países evaluados. Excepto en Japón que mostró un porcentaje del 30% (Vaccarella S et al. 2015). Este estudio reflejó que el impacto atribuible a los cambios en el diagnóstico fue mayor cuanto mayor resultó el incremento de la incidencia. Así, los autores concluyen que un porcentaje relevante de los diagnósticos realizados de CPT en los países con elevados recursos durante las últimas décadas se debe al sobrediagnóstico (Vaccarella S, et al.2015). Sin embargo, si esto fuese realmente así, en nuestra serie debería de disminuir a lo largo del tiempo el porcentaje de pacientes que consultan por clínica local y aumentarían aquellos cuyo diagnóstico es incidental. Contrariamente esto no ocurre así, por lo que la teoría del sobrediagnóstico por pruebas de imagen no sería la única explicación del aumento del CT en nuestra serie. No obstante, debido a los cambios en estos últimos años en las guías de práctica clínica (Haugen BR et al. 2016) puede ser que los endocrinólogos/as sean más proclives a la solicitud de ecografías ante la sospecha de bocio o nódulos tiroideos y ello lleve a más diagnósticos. Sin embargo, tal como ocurrió en nuestra serie, sigue siendo el paciente el que acude a la consulta por clínica local siendo esta la causa principal del

diagnóstico. Ahora bien, también puede ocurrir que en los últimos años la atención a la propia salud sea más elevada lo que puede justificar que los individuos consulten más y este sea el motivo del aumento del diagnóstico (van Loenen T et al. 2015).

Muchas de las hipótesis que sustentan que el incremento se debe a un aumento de la detección de enfermedad subclínica se basan en la elevada prevalencia del CT en necropsias que según las publicaciones varía entre el 0,01% y el 35,6% de la población (de Matos PS, Ferreira AP and Ward LS. 2006; Boucek J et al. 2009; Furuya-Kanamori L et al. 2016). De hecho, estiman que la prevalencia de mCPT detectado en autopsias es en torno a 100-1000 veces mayor que aquellos que se considerarían cánceres clínicos. Esto apoya la hipótesis de que muchos individuos viven con CT subclínico y que de no ser por el sobrediagnóstico nunca se diagnosticaría ni trataría y serían estas acciones las que llevarían al aumento de la incidencia actual (Kovács GL et al. 2005).

Otro hecho llamativo proveniente de estudios de necropsias es que la diferencia de ratio de mujer-hombre mostrada en las publicaciones clínicas no se cumple en las necropsias, pues en general en las autopsias la ratio es la misma para hombre que para mujer (Martinez-Tello FJ et al. 1993). Esto sugiere que el diagnóstico de CT en el sexo femenino puede ser debido a un exceso de diagnóstico en las mujeres por dos motivos: un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en mujeres (McGrogan A et al. 2008), o una mayor preocupación por la salud en el sexo femenino. En el primer caso, la presencia de una enfermedad tiroidea autoinmune llevaría a un mayor contacto con la atención sanitaria y a una mayor realización de pruebas de imagen. En el segundo supuesto, tal y como se ha mencionado previamente, las mujeres tienden a consultar más frecuentemente a su médico de atención primaria y esto también puede llevar a más diagnósticos (Kilfoy BA et al. 2009; Hall SF et al. 2009). Estas hipótesis adquieren más fuerza al conocer que el CT tiene un mejor pronóstico las mujeres (Gilliland FD et al. 1997; Kilfoy BA et al. 2009), probablemente por una mayor enfermedad subclínica detectada. En nuestra serie casi el 20% de los tumores no CPT tenían un mCPT acompañante y en estos el porcentaje de casos de mCPT

acompañante fue el mismo en ambos sexos. Sin embargo, la ratio mujer-hombre en los mCPT es mucho mas elevada que en los CPT tras excluir a el subgrupo de mCPT, lo que reafirma la hipótesis de un sobrediagnóstico en el sexo femenino probablemente por una mayor preocupación por la salud (Kilfoy BA et al 2009; Hall SF et al. 2014).

Dentro de la teoría del sobrediagnóstico se encuentra la llamada “epidemia” del mCPT (Roman BR, Morris LG, Davies L. 2017). Múltiples autores relacionan el incremento del CT con el aumento del número de mCPT reconociendo a estos como un marcador de detección de enfermedad subclínica. Por ello, cuando se habla del aumento de la incidencia del CT, no podemos obviar en qué porcentaje contribuye el mCPT al computo global pues, tal y como hemos indicado, es la variante de CPT que mayor aumento ha experimentado a lo largo de tiempo. En nuestro estudio se analizaron todas las variantes del CPT y expresamos los resultados teniendo en cuenta a el mCPT, así como el CPT sin el subgrupo del mCPT. Se ha observado un incremento de la incidencia del CPT, así como del CPT tras excluir el subgrupo del mCPT con un PCA del 14,7% y del 10,6% respectivamente para el periodo de estudio 1991-2015. Otros autores como Rego-Iraeta A et al, mostraron resultados semejantes a los de nuestra serie, mostrando que tanto el CPT como el CPT excluyendo el subgrupo de mCPT experimentan un incremento significativo a lo largo del tiempo (Rego-Iraeta A et al. 2009).

Con el objetivo de analizar la evolución de las diferentes variantes del CPT, se decidió realizar tres grupos de variantes: a) agresivas que incluye: las variantes folicular difusa/multinodular, sólida, células altas, células columnares, hobnail y esclerosante difusa; b) no agresivas como la variante clásica, folicular, encapsulada/circunscrita, folicular encapsulada/circunscrita, cribiforme-morular, fascitis-like, wharthin-like, oxifílico (de Hürthle), de células fusiformes y mixto papilar-medular, y c) mCPT. En este análisis se objetivó que no existía cambio entre los diferentes periodos en el porcentaje de variantes agresivas. A lo largo del tiempo la distribución de las variantes agresivas ha sido semejante lo que confirmó que a pesar de que el tamaño tumoral cada vez es menor, los tumores de alto riesgo y

los tumores en estadios avanzados han aumentado a lo largo de los periodos estudiados.

Finalmente, se ha relacionado el aumento del CT incidental con el incremento de estudios ecográficos y del número de PAAF, en nuestro estudio no hemos recogido estos datos (Burgess JR et al. 2006; Hall SF et al. 2014).

2.2.2. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral al diagnóstico es otro de los marcadores que se ha relacionado con el diagnóstico de casos incidentales en los últimos años. Bajo nuestro conocimiento, todas las series publicadas hasta ahora describen una disminución progresiva del tamaño medio de los CT diagnosticados a lo largo del tiempo (Colonna M et al. 2008; Lin JD. 2010; Holman DM et al. 2011; Olson E et al. 2019). Este dato es utilizado como indicador del diagnóstico de CT subclínicos que de no ser por el aumento de técnicas diagnósticas no se hubiesen diagnosticado nunca (Roman BR, Morris LG, Davies L. 2017). Nuestra serie también muestra una disminución del tamaño medio de los tumores a lo largo del tiempo. En nuestro estudio observamos una disminución del tamaño de 13,8 en el primer periodo (1991-1995) a 11,1 mm en el ultimo periodo (2011-2015).

Muchos estudios han descrito que los tumores menores de 2cm representan más del 87% del total del CT de algunas series (Davies L et al. 2006; Colonna M et al. 2007; Griniatsos J et al. 2009; Olaleye O et al. 2011; O'Grady TJ et al. 2015). De hecho, muchos autores han utilizado el tamaño tumoral al diagnóstico para estimar que porcentaje de estos tumores de pequeño tamaño contribuyen al aumento del CT; por lo que se ha estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de CPT desde 1980 hasta la actualidad se debe a la detección de enfermedad subclínica. Según datos de la SEER este fenómeno se produce de igual forma para ambos sexos y en todas las edades y razas (O'Grady TJ et al. 2015). Otros estudios han mostrado que el incremento se debe en un 80% al aumento de tumores menores de 2 cm (50% mCPT y 30% 1 y 2 cm) y el 20% a tumores mayores de 2cm. En nuestra serie el CPT es el tipo tumoral que más contribuyó al

aumento global del CT, de hecho, en los últimos 3 periodos del estudio (2001-2015), entre el 50 y el 60% de los casos son tumores menores de 1cm, el 20% a tumores entre 1 y 2cm y el resto tumores mayores de 2 cm. Se objetivó una clara disminución a lo largo del tiempo de tumores mayores de 4 cm. Estos cambios en el tamaño tumoral podrían reflejar un incremento en la detección de casos incidentales y/o una mejora en la atención de la salud que llevó a un diagnóstico más precoz.

2.2.3. Metástasis al diagnóstico

Se ha establecido que el hecho de diagnosticar casos incidentales implicaría una menor afectación ganglionar y metastásica al diagnóstico. En nuestro estudio, el 15% de los pacientes con CPT tenían metástasis ganglionares al diagnóstico y solo el 2% metástasis a distancia. A pesar del gran incremento de tumores de pequeño tamaño, el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar o metastásica al diagnóstico en nuestra serie no cambió entre los periodos estudiados. Los datos de nuestra población concuerdan con los reportados por Reinke R et al. que a partir de la base de datos danesa DATHYRCA (*Danish Thyroid Cancer Group*) mostraron que entre 1996 y 2015 no solo hubo un aumento de los mCPT incidentales, sino que también aumentaron los mCPT no incidentales con metástasis al diagnóstico (Reinke R et al. 2019). La distribución constante del porcentaje de pacientes con afectación metastásica a lo largo del periodo del estudio, apoyan la hipótesis de que el incremento del CT es real y no incidental.

2.2.4. Estadio TNM

El 87% de los pacientes con CPT presentaban un tumor con estadio tumoral I en el momento del diagnóstico, el 5% estadio II, casi el 4% estadio III y tan solo el 1% estaban en estadio IV. En nuestro estudio no ha habido cambios significativos entre los diferentes periodos estudiados en cuanto al estadio tumoral. En este sentido, nuestra serie coincide con otras previas (Lim H. 2017) en las que el aumento en la incidencia se produjo de igual modo tanto en tumores en estadios iniciales como en los tumores en estadios avanzados, lo que va en

contra de la hipótesis del aumento del CT a expensas de tumores incidentales exclusivamente. De hecho, el incremento de tumores en estadios avanzados en una era en la que el diagnóstico es cada vez más precoz apoya la idea de que existe un incremento real del CT. Lo esperable sería una disminución en el diagnóstico de tumores en estadios avanzados debido a la mayor preocupación de la población por la salud, la mejoría de las técnicas diagnósticas y una mejora general en la atención sanitaria en los últimos años y esto probablemente. Así, en nuestra serie existe un aumento de tumores de pequeño tamaño y una disminución de los tumores de mayor tamaño. Sin embargo, la agresividad del tumor evaluada según el estadio tumoral (TNM 8ª Edición) ha aumentado por igual en las diferentes categorías del TNM. Esto apoya la hipótesis de un incremento real de CT.

2.2.5. Riesgo de recidiva/persistencia tumoral según ATA 2015

Como era de esperar la mayor parte de los tumores eran de bajo riesgo. A lo largo de los diferentes periodos estudiados la distribución del riesgo se mantuvo estable sin cambios significativos. Por tanto, el porcentaje de casos de alto riesgo de recidiva según la ATA-2015 fue semejante en los últimos periodos (2006-2010 y 2011-2015) a pesar de, tal y como hemos indicado, del aumento del mCPT y de tumores de pequeño tamaño lo que apoyaría la hipótesis de un incremento real de CT.

2.2.6. Diagnóstico del CT durante el seguimiento de otras enfermedades y tumores

Las pruebas de imagen son fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades, pero también son responsables del diagnóstico de otras enfermedades y/o lesiones subclínicas concomitantes. De hecho, Hoang JK et al. (2015) encontraron una relación entre el número de TC realizados y el diagnóstico de CT. Otros estudios han señalado que existe una relación entre padecer un tumor y el diagnóstico posterior de CT (Bolf EL, Sprague BL and Carr FE. 2019). Es conocido que los pacientes con cáncer tienen una supervivencia cada vez mayor y son una población en la que las

pruebas de imagen se hacen con mucha frecuencia, lo que origina que muchos sean diagnosticados de CT por un hallazgo incidental en una prueba de imagen relacionada con el cáncer previo (Joseph KR, Edirimanne S and Eslick GD. 2015; Nielsen SM et al. 2016). En nuestra serie el 2,1% (15) de los pacientes con CPT tenían, previo al diagnóstico del CT, otro cáncer. De ellos, el 66,7% eran mCPT siendo este un mayor porcentaje de mCPT respecto a la serie global lo que apoyaría la teoría de que estos tumores tiroideos diagnosticados en pacientes con un cáncer previo son incidentales. Sin embargo, es poco probable que esta sea la única causa del incremento de CT en nuestra área.

2.2.7. Número de intervenciones quirúrgicas por patología tiroidea benigna

Otro de los argumentos utilizados para atribuir el incremento en la incidencia del CT al sobrediagnóstico, es el que postula que el incremento del CT es a expensas del diagnóstico de mCPT encontrado en el mayor número de piezas de tiroidectomía total o parcial realizadas por lesiones benignas (bocio, enfermedad de Graves-Basedow, adenomas, etc.) Sosa JA et al. mostró que desde 2006 hasta 2011 el número de cirugías tiroideas realizadas por nódulos tiroideos se incrementó en un 31%. Este incremento lo relacionó en parte con el incremento de las PAAF (un 16%) y de las recomendaciones de las guías de realizar una PAAF con el fin de tomar una decisión terapéutica (Sosa JA et al. 2013). El aumento del número de casos en nuestra área sanitaria podría deberse al aumento de cirugías tiroideas por causas inicialmente benignas, pues el 40% de los CPT diagnosticados tenían previo a la cirugía una PAAF benigna. Al analizar por separado el mCPT y CPT (excluyendo el subgrupo de mCPT) vemos que el porcentaje de pacientes con citología benigna previo a la intervención pasó del 53,5% al 23,3%. Nuestros datos son comparables a los publicados previamente, en donde hasta el 36% de los CT detectados en cirugías tiroideas son incidentales (Evrans B et al. 2018). Un estudio retrospectivo mostró que el 47% de los CT incidentales fueron detectados durante el estudio anatomopatológico de piezas de tiroidectomía realizadas por problemas benignos (Bah M

et al. 2014). Los cambios detectados en nuestra serie podrían deberse a una actitud proactiva en términos de intervención quirúrgica en las últimas décadas inducida por las guías de práctica clínica. Esto se refleja en el aumento de tiroidectomías en nuestra población de referencia que ha pasado de 312 en 1991-1995 a 1791 en 2011-2015. Además, en nuestra área sanitaria el cambio en las guías coincidió con la creación de una Unidad de Cirugía Endocrina que ha llevado a un menor número de complicaciones quirúrgicas que otros equipos quirúrgicos (HPP 4,9% *versus* 17,4% y parálisis del nervio recurrente 1,8% *versus* 4,7%). Esto ha propiciado que los clínicos sean más proclives a la indicación de intervención quirúrgica en patologías benignas y a realizar un mayor número de tiroidectomías totales en comparación con etapas anteriores. Este fenómeno está descrito en la literatura, así, un estudio con datos de la SEER describió un cambio en las pautas terapéuticas del CT desde 1973 hasta 2006, observándose que las hemitiroidectomías, istmectomías y nodulectomías fueron sustituidas por tiroidectomías totales (Cramer JD. et al. 2010). Sin embargo, aunque este fenómeno llevase a un aumento del CT subclínico, los propios autores exponen que esto no sería suficiente para explicar el aumento de tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados. Por todo ello, aunque existen múltiples explicaciones que justifican un aumento de los tumores subclínicos ninguna es capaz de explicar el aumento de los tumores en estadios avanzados y de mayor riesgo en nuestra área sanitaria. En este sentido, nuestros datos apoyan la teoría de un aumento real del CT.

2.2.8. Mejora en el diagnóstico anatomopatológico de las piezas de tiroidectomía

Algunos autores han señalado que la causa del incremento de CPT se debe a una mayor preocupación de los patólogos por el diagnóstico del CT (Grodski S et al. 2008; Hafdi-Nejjari Z et al. 2018). También se ha atribuido a la utilización de diferentes criterios para definir malignidad y a un estudio cada vez más exhaustivo de las piezas quirúrgicas lo que aumentaría la probabilidad de diagnosticar mCPT incidentales (Franc B et al. 2003; Elsheikh TM et al. 2008; Hafdi-Nejjari Z et al. 2018). De hecho, se ha descrito que la media del

número de bloques para examinar tras una pieza de tiroidectomía ha pasado 2,5 en 1966 hasta 9,1 en 2005 (Grodski S et al. 2008). La variante folicular de CPT fue descrita inicialmente por Lindsay S en 1960 (Lindsay S. 1960) y confirmada por Chen KT y Rossai J en 1977 (Chen KT and Rosai J. 1977), supuso considerar como CPT muchos casos previamente diagnosticados de CFT e incluso algunos adenomas. Sin embargo, este cambio de criterio no afectará a nuestra serie que se inició posteriormente. En nuestra área sanitaria, desde 1991 se mantiene casi sin cambios un mismo grupo específico de patólogos que examinan las piezas de tiroidectomía, por lo que a pesar de la mejoría de las técnicas (Sakarofas GH et al. 2007; Leux C et al. 2009; Hafdi-Nejjari Z et al. 2018), no parece que cambios en el diagnóstico anatomopatológico justifiquen el incremento del CT detectado en nuestra área sanitaria.

2.2.9. Nivel económico y mejora de la atención en salud

En el año 2012 Lee TJ et al. (Lee TJ et al. 2012) publicaron un estudio cuyo objetivo era determinar si el sistema de salud se relacionaba con la incidencia del CT. Se trató de verificar si una mayor accesibilidad a los sistemas de salud favorecería el diagnóstico de casos subclínicos llevando a un incremento no real del CT. En dicho estudio los autores evaluaron si existía una asociación entre el producto interior bruto (PIB) y el gasto privado de salud con la incidencia del CT. El estudio concluyó que tanto el PIB como el gasto sanitario privado se correlacionaban con la incidencia, especialmente en las mujeres (Lee TJ et al. 2012). Altekruse S et al. realizaron un estudio en EE. UU donde describieron que los individuos asegurados con un nivel socioeconómico más elevado tenían un riesgo de 2,5 veces mayor de diagnóstico de CPT (Altekruse S et al. 2015). Otros estudios han obtenido resultados similares confirmando la mayor incidencia de CT en poblaciones con niveles económicos más elevados, lo que apoyaría la teoría de que una mejor atención médica puede ir acompañada de un sobrediagnóstico del CT (Roche LM et al. 2011; Reitzel LR et al. 2014; Soheylizad M et al. 2018). No obstante, un estudio reciente mostró que la “epidemia” del CT también está ocurriendo en países con bajos ingresos (Lortet-Tieulent J et al. 2019). La población de nuestro estudio

tiene acceso universal y gratuito a la atención sanitaria, por lo que la situación económica no es un factor limitante del acceso o atención sanitaria. De hecho, si el incremento del CT fuese principalmente debido a una mejora en la atención sanitaria sólo aumentarían aquellos tumores de mejor pronóstico disminuyendo la proporción de casos en estadios avanzados y de tumores más agresivos. Dado que en nuestra área no solo aumentan los tumores de mejor pronóstico, sino también los que tienen estadios más avanzados y tumores de mayor agresividad, los datos de nuestra serie apoyan la hipótesis de que el aumento del CT es real y no incidental.

2.2.10. Preocupación en el sistema de salud

Se ha postulado que un mayor conocimiento y una mayor preocupación en el sistema de salud acerca del CT, lleva a una mayor investigación y búsqueda de tumores ocultos (Sanabria A et al. 2018). Clásicamente en medicina se sabe que “lo que no se conoce no se busca” y puede ser que la mayor preocupación de los médicos sobre el CT haga que seamos más proactivos en la búsqueda de tumores ocultos. En este sentido, el incremento de casos de CT diagnosticados en Corea del Sur durante una campaña de diagnóstico precoz es un ejemplo paradigmático (Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. 2014; Ahn HS and Welch HG. 2015). En nuestra área sanitaria, la incidencia del CT en los últimos 5 años aumentó significativamente de 7,5 a 11,4 casos por 100.000 habitantes-año (período de 2006-2010 a 2011-2015). Es posible que en los últimos años los especialistas en Endocrinología hayan sido más proactivos en la exploración física y, en consecuencia, haya aumentado la sospecha de nódulos tiroideos lo que podría llevar a un aumento de casos de CT clínicamente no relevantes. Los datos de nuestra serie en la que el porcentaje de CPT diagnosticados tras palpación cervical por el/la especialista en endocrinología pasó del 2,5% al 9,6% desde 2006-2010 hasta 2011-2015, apoyan esta idea. Otros estudios han revelado un cambio en la tendencia de la atención clínica con un incremento en la palpación cervical por parte de los profesionales sanitarios (Leux C et al. 2009; Ahn HS, Kim HJ and Welch HG. 2014), de hecho, Nagar S et al. mostró una mayor incidencia de CT en áreas con altas concentraciones de médicos

jóvenes (Nagar S et al. 2014). Por ello, nuestros datos sugieren que parte del incremento del CT en nuestra área sanitaria puede atribuirse a una mejora en su detección (CT subclínicos) debido a una mayor preocupación por el CT y posterior detección del CT a partir de la palpación por los/as facultativos/as especialistas en endocrinología.

2.2.11. Preocupación del paciente por la salud

Se ha sugerido que existe un círculo vicioso entre la información que reciben los pacientes (medios de comunicación, comunidad, etc.), y el descubrimiento de una enfermedad subclínica (Evans DG et al. 2014). La distorsión de las percepciones de los pacientes inducida por noticias sobre la frecuencia y gravedad de la enfermedad se ha observado en pacientes con muchos tipos de tumores (Jensen H et al. 2014). A medida que aumenta la detección de CT en la población, también aumenta la preocupación/concienciación por esta enfermedad (Sanabria A et al. 2018). Kahn C et al. (2012) encontraron que solo el 40% de los pacientes con un tumor de tiroides consultaron al médico debido a la presencia de síntomas locales, pero no siempre los síntomas se relacionan con el CT diagnosticado, así dos estudios realizados por Brito JP et al. y Bahl M et al. encontraron que, a partir de un grupo de pacientes sintomáticos, el 27-48% tenía un CT que no estaba relacionado con los síntomas originales (Kahn C et al. 2012; Bahl M et al. 2014; Brito JP et al. 2015). En nuestra serie, más del 40% de los pacientes con CPT en el último periodo de estudio (1991-2015) consultaron por síntomas locales, pero no sabemos si estos síntomas estaban realmente relacionados con el CT diagnosticado finalmente. La autodetección de un nódulo tiroideo, la autodetección de una adenopatía o la aparición reciente de síntomas obstructivos o invasivos, como disnea y disfonía, son poco frecuentes (Shah JP. 2015). La mayoría de los síntomas del cuello generalmente no están relacionados con la enfermedad de la tiroides (Shah JP. 2015). Sin embargo, los pacientes buscan explicaciones de su sintomatología que pueden influir en la decisión del médico con respecto a más pruebas. En este sentido, mientras que el aumento del diagnóstico del CT en nuestra área no sería atribuible a sobrediagnóstico, nuestros datos indican una mayor preocupación por la salud en la población de

nuestra área sanitaria y en concreto por el sexo femenino. Encontramos que la clínica referida por el paciente fue el motivo que llevó al diagnóstico del CPT en el 40% de los pacientes, elevándose este porcentaje al 55% en el sexo femenino, en el periodo 2011-2015. Es más, la clínica referida por el paciente es la principal causa de detección del tumor a lo largo de todo el periodo de estudio.

2.2.12. Sesgo de longitud y el sesgo de tiempo de entrega

En el año 2018 Sanabria A et al. publicaron una revisión en la que intentaban dilucidar que causas, además del sobrediagnóstico, podrían justificar el incremento del CT en el mundo. Su análisis giró entorno a la premisa de la rueda de la causalidad. Los autores establecieron que, tal y como hemos descrito, el CPT y en concreto el mCPT, es un tumor que se encuentra frecuentemente en las necropsias. Si tenemos un sistema de salud que busca activamente tumores ocultos (como ocurrió en Corea del Sur) la incidencia aumentará, pero principalmente a expensas de estos tumores pequeños, tal y como hemos visto en nuestra serie. Además, el hecho que nuestra población cada vez esté más envejecida y que estos tumores sean indolentes y tengan un periodo de latencia muy elevado hace que se diagnostiquen más cuanto más avanza la edad. Este fenómeno se ha denominado “sesgo de longitud y el sesgo de tiempo de entrega” (Pelikan S and Moskowitz M. 1993). Se trata de sesgos de selección que surgen de la creación de estrategias en salud preventivas como los cribados del cáncer de mama, colon, etc. Implica que los exámenes de detección tienden a detectar formas de cáncer menos invasivas y de crecimiento más lento, las cuales pueden existir en el sujeto por más tiempo que las formas de cáncer de crecimiento rápido y más agresivas, antes de que presenten síntomas. Con estas estrategias es más probable que se detecten tumores de crecimiento más lento de naturaleza más indolente pues el periodo preclínico que tienen es más largo y permite su detección antes de que presenten síntomas. Llevado al extremo, este sesgo puede llevar al sobrediagnóstico, en el cual un cáncer de crecimiento lento detectado por exámenes de detección no habría causado nunca daño ni habría requerido tratamiento durante la vida

del paciente (Irala Estévez J. 2008). Sería un fenómeno equivalente a VOMIT (Hayward R. 2003).

En nuestra serie la edad media al diagnóstico es cada vez mayor, con una diferencia significativa entre el mCPT y el CPT sin el subgrupo de mCPT. Además, el porcentaje de mCPT detectados en pacientes con cáncer previo al diagnóstico del CT es mayor que en pacientes con CPT sin el subgrupo de mCPT. Esto apoya la hipótesis de que el incremento del CT se debe al diagnóstico de tumores ocultos (subclínicos), sobre-diagnóstico.

2.2.13. Antecedentes familiares. Efecto “bola de nieve”.

Hasta aproximadamente el 10% del cáncer tiroideo no medular es hereditario (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021). Otro posible factor relacionado con el sobrediagnóstico del CT es el denominado efecto "bola de nieve" del paciente índice en relación con el efecto de dicho diagnóstico en el resto de la familia. Debido a que los antecedentes familiares son un factor de riesgo para algunos tumores, el hallazgo de un caso índice genera pánico y la búsqueda activa en familiares cercanos. Debido a la prevalencia de la enfermedad oculta (subclínica), la posibilidad de encontrar un nódulo por ecografía es cercana a 70% y aproximadamente el 5-30% de estos nódulos asintomáticos finalmente se confirman como CT (Yeung MJ and Serpell JW. 2008; Crockett DJ, Faucett EA and Gnagi SH 2021; Bernet VJ and Chindris AM 2021). Además, la ansiedad generada por el "miedo" al cáncer puede desencadenar tanto una derivación inicial como una investigación más intensa. De hecho, algunos autores atribuyen la “anticipación clínica”, es decir a que en la segunda generación la neoplasia se presente más precozmente, a un sesgo de “alerta” de los componentes del grupo familiar (Musholt TJ et al. 2000). Debido a que muchos de los pacientes en los que ocurre la detección incidental son pacientes jóvenes puede generar presión para que los médicos indiquen pruebas de imagen para buscar el cáncer "oculto". Sin embargo, en nuestro estudio en el periodo 1996-2015 donde hay menos datos perdidos sólo 32 (3,9%) pacientes con CT derivado de células foliculares presentaban antecedentes de CT en un familiar de primer grado y/o síndromes familiares asociados a patología tiroideas. En concreto, en los casos de

CPT (los mayoritarios de nuestra serie) 29 (4,3%) pacientes presentaban antecedentes familiares de carcinoma tiroideo, 20 (2,9%) no sindrómico y 9 (1,4%) no sindrómico. Estas cifras concuerdan con las descritas en las series previas donde el carcinoma tiroideo familiar no medular representa entre el 4-10% de los casos (Cameselle-Teijeiro JM et al. 2021). Adicionalmente, tanto el mCPT como el CPT tras excluir el subgrupo de mCPT tuvieron idéntica distribución de los casos con antecedentes familiares de carcinoma tiroideo (50% de los casos). Por todo ello, no parece que el cáncer familiar justifique el incremento del CT en nuestra área sanitaria.

3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene limitaciones y fortalezas. Una limitación importante es la propia naturaleza descriptiva y retrospectiva del presente trabajo. Debido a este diseño, sólo es posible especular acerca de algunas explicaciones sobre las tendencias observadas en el CT de nuestra área sanitaria. El carácter retrospectivo del estudio no permite recoger de las historias clínicas todas las exposiciones ambientales a nivel individual, ni los diferentes factores relacionados con el estilo de vida que podrían haber influido en el incremento del riesgo del CT.

Aunque realizar el estudio en una única área sanitaria podría parecer una debilidad, en el presente estudio puede considerarse una fortaleza. Incluir una sola área sanitaria en el estudio ha permitido que los protocolos médico-quirúrgicos sean homogéneos, que el diagnóstico anatomopatológico del CT fuese realizado por un único grupo especializado de patólogos y que la recogida de los datos de la historia clínica fuese realizada por una sola persona especialista en endocrinología, lo cual refuerza notablemente la fiabilidad de los datos de la serie. Otras fortalezas de este trabajo de tesis doctoral es que todos los tumores han sido reclasificados según la 8ª edición de la clasificación TNM (Amin MB et al. 2017), y seguidos por un tiempo suficientemente largo para poder hacer comparaciones entre periodos, a diferencia de otros estudios (Rojo-Álvaro J et al 2017; Salamanca-Fernández E et al; Lim H et al. 2017). A nuestro juicio, el periodo de

estudio es también suficientemente amplio e incluye suficientes casos para poder establecer consideraciones sobre el incremento del CT en esta área. Como fortalezas adicionales se destaca que es de los pocos estudios que analizan el motivo inicial que llevó a la detección del CT. Además, a diferencia de la mayoría de los estudios previos (Rojo-Álvaro J et al. 2017, Lim H et al. 2017; Miranda-Filho A et al. 2021), en nuestro trabajo se describe la supervivencia causa-específica obtenida tras la revisión minuciosa directa de la historia clínica. Conocer la causa específica de muerte es particularmente importante en el CT, por tratarse de un cáncer con excelente pronóstico, en el que rara vez la causa de la muerte es el propio CT.

CONCLUSIONES

1. Existe un aumento en la incidencia del CT en nuestro medio. La incidencia global del CT en el área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (ASSB) aumentó progresivamente entre los años 1991 y 2015. Este aumento en la incidencia ha sido principalmente a expensas del CPT, incluso cuando se excluyó el subgrupo de mCPTs. También aumentó la incidencia del CFT y del CCH, mientras que la incidencia del CPD, CAT y el CMT se ha mantenido estable.
2. El tipo histológico más frecuente de CT en el ASSB es el CPT que representó el 79,7% de todos los carcinomas tiroideos. Le siguen en frecuencia el CFT, el CCH, el CMT, el CAT y el CPD. El CT familiar no medular representó el 3,7% y el CMT familiar el 21,7%.
3. La edad media de presentación fue más baja en los carcinomas diferenciados (CPT, CFT y CCH). Todos los carcinomas fueron más frecuentes en mujeres. La supervivencia causa-específica a los 5 y a los 10 años fue superior al 90% en los carcinomas bien diferenciados mientras que en el CPD fue del 46% y 20% y del 0% en el CAT. El CMT es una neoplasia también más frecuente en mujeres, con una edad media de 59 años y una supervivencia causa-específica del 84% tanto a los 5 como a los 10 años. El perfil clínico-patológico del cáncer tiroideo en nuestro medio concuerda con el descrito en otras partes del mundo.
4. En relación con el incremento en la incidencia del CT, aunque el menor tamaño del CPT en los últimos periodos de estudio favorece la hipótesis del sobrediagnóstico como causa del

aumento, el motivo más común que llevó al diagnóstico del CT fue la detección por el propio paciente (40%), muy superior al hallazgo incidental en pruebas diagnósticas. Por otra parte, el aumento en la incidencia fue constante para el CPT con y sin el subgrupo de mCPT, no varió el porcentaje entre formas agresivas y no agresivas y tampoco el estadio tumoral y la mortalidad. El conjunto de estos datos indica que el incremento en la incidencia del CPT es real.

5. La evolución durante el periodo de estudio de los factores de riesgo conocidos tales como los niveles de autoanticuerpos, la tiroiditis linfocítica, la enfermedad de Graves-Basedow, radioterapia externa, obesidad o antecedentes familiares no justifican el incremento del CPT en nuestro medio. Son necesarios estudios adicionales para clarificar las causas responsables del aumento del CPT.
6. El aumento en la incidencia del CT no se acompañó de un incremento en la mortalidad, lo que concuerda con la mayor supervivencia del CPT que representó la mayor parte de los casos (79,7%). La mejor supervivencia de los pacientes con CT en nuestro medio, en comparación con las cifras de otras áreas y países, confirma el abordaje multidisciplinar como una optimización terapéutica para el manejo de los pacientes con CT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abe I, Lam AK. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. *Histol Histopathol.* 2021;36(3):239-248.
2. Abelleira E, Peñaloza MA, Jerkovich F, Bueno F, Pitoia F. Dynamic risk allows us to adequately select patients with differentiated thyroid cancer who do not require radioiodine treatment [published online ahead of print, 2021 Apr 29]. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;2359-3997000000355.
3. Abraham DT, Low TH, Messina M, Jackson N, Gill A, Chou AS, Delbridge L, Learoyd D, Robinson BG, Sidhu S, Sywak M. Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jan;18(1):219-25.
4. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology.* 2018;72(1):6-31.
5. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765-1767.
6. Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"--Turning the Tide. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2389-2390.
7. Ahn HY, Song RY, Ahn HS, Kim HS. Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in Papillary Thyroid Carcinoma in Korea [published online ahead of print, 2021 Feb 10]. *Cancer Res Treat.* 2021;10.4143/crt.2020.1201.

8. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med.* 2018 Sep;47(9):722-731. (a)
9. Aliyev E, Ladra-González MJ, Sánchez-Ares M et al. The Authors Reply PMC and PMT: Real Medicine and Not Just Biology. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(5):724-726. (b)
10. Aliyev E, Ladra-González MJ, Sánchez-Ares M et al. Thyroid Papillary Microtumor: Validation of the (Updated) Porto Proposal Assessing Sex Hormone Receptor Expression and Mutational BRAF Gene Status. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(9):1161-1172.
11. Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can). *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):743-751.
12. Altekruse S, Das A, Cho H, Petkov V, Yu M. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance? An observational study using SEER population-based data. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009843.
13. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th edn. New York, NY: Springer; (2017).
14. Amphlett B, Lawson Z, Abdulrahman GO Jr, et al. Recent trends in the incidence, geographical distribution, and survival from thyroid cancer in Wales, 1985-2010. *Thyroid.* 2013;23(11):1470-1478.
15. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):1-11.
16. Angelousi A, Alexandraki KI, Kyriakopoulos G et al. Neoplastic metastases to the endocrine glands. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(1):R1-R20.
17. Antonelli A, Bocci G, La Motta C, et al. Novel pyrazolopyrimidine derivatives as tyrosine kinase inhibitors with antitumoral activity in vitro and in vivo in papillary

- dedifferentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E288-E296.
18. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Dedifferentiated thyroid cancer: a therapeutic challenge. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(8):559-563.
 19. Antunes L, Bento MJ, Sobrinho-Simões M et al. Cancer incidence after childhood irradiation for tinea capitis in a Portuguese cohort. *Br J Radiol.* 2020;93(1105):20180677.
 20. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(6):579-87.
 21. Asa SL. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology.* 2017;49(3):229-237.
 22. Aschebrook-Kilfoy B, DellaValle CT, Purdue M, et al. Polybrominated diphenyl ethers and thyroid cancer risk in the Prostate, Colorectal, Lung, and Ovarian Cancer Screening Trial cohort. *Am J Epidemiol.* 2015;181(11):883-888.
 23. 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: 1015–21.
 24. 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.
 25. Asioli S, Erickson LA, Righi A et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol.* 2010;23(9):1269-78.
 26. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior. *Hum Pathol.* 2013;44(3):320-8.

27. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):44-52.
28. Askitis D, Efremidou EI, Karanikas M, et al. Incidental thyroid carcinoma diagnosed after total thyroidectomy for benign thyroid diseases: incidence and association with thyroid disease type and laboratory markers. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:451959.
29. Azar FK, Lee SL, Rosen JE. Medullary thyroid cancer: an update for surgeons. *Am Surg*. 2015;81(1):1-8.
30. 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.
31. Balasubramaniam S, Ron E, Gridley G, Schneider AB, Brenner AV. Association between benign thyroid and endocrine disorders and subsequent risk of thyroid cancer among 4.5 million U.S. male veterans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2661-2669.
32. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3- 126.
33. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol*. 2013;66(9):733-43.
34. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6077.
35. Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):35-43.

36. Becker KL, Nash D, Silva OL, Snider RH, Moore CF. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonary disease. *Chest*. 1981;79(2):211-6.
37. Bergholm U, Adami HO, Bergström R et al. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. A nationwide study of 249 patients in Sweden from 1959 through 1981. *Cancer*. 1989;63(6):1196-204.
38. Bernet VJ, Chindris AM. Update on the Evaluation of Thyroid Nodules. *J Nucl Med*. 2021;62(Suppl 2):13S-19S.
39. Bernstein J, Virk RK, Hui P et al. Tall cell variant of papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic features with BRAF(V600E) mutational analysis. *Thyroid*. 2013;23(12):1525-31.
40. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, EUROCARE Working Group . Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-2 Study (CDROM) International Agency for Research on Cancer (WHO): Lyon; 1999a.
41. Betts KS. Unwelcome guest: PBDEs in indoor dust. *Environ Health Perspect*. 2008;116(5):A202-A208.
42. Biban BG, Lichiardopol C. Iodine Deficiency, Still a Global Problem? *Curr Health Sci J*. 2017;43(2):103-111.
43. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980- 2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62(2):95-108.
44. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):32-40.
45. 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.

46. Boaventura P, Batista R, Pestana A, et al. TERT promoter mutations: a genetic signature of benign and malignant thyroid tumours occurring in the context of tinea capitis irradiation. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):49-55.
47. Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(5):637-642.
48. Boi F, Minerba L, Lai ML, et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(5):313-320.
49. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):178-186.
50. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE. A Linkage Between Thyroid and Breast Cancer: A Common Etiology?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(4):643-649.
51. Boyages S - Progress in understanding the clinical consequences of endemic iodine deficiency *Curr Opin Endocrinol, Diabetes* 1997;4:320-327
52. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181(3):683-7.
53. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
54. Brignardello E, Gallo M, Baldi I, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):425-30.

55. Brindel P, Doyon F, Rachedi F, 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*. 2007;167:219-229.
56. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid*. 2015;25(9):999-1007.
57. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-328.
58. 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.
59. 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):1513-1517.
60. 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.
61. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid*. 2002;12(2):141-9.
62. 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.

63. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, et al. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53:278
64. Byar DP, Green SB, Dor P, 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.
65. Calzolari F, Sartori PV, Talarico C, et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases: preliminary results of a multicentric study. *Anticancer Res*. 2008 ;28(5B):2885-8.
66. Cameselle-García S, Abdulkader-Sande S, Sánchez-Ares M, et al. PD-L1 expression and immune cells in anaplastic carcinoma and poorly differentiated carcinoma of the human thyroid gland: A retrospective study. *Oncol Lett*. 2021;22(1):553.
67. Cameselle-Teijeiro JM, Mete O, Asa SL, LiVolsi V. Inherited Follicular Epithelial-Derived Thyroid Carcinomas: From Molecular Biology to Histological Correlates. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):77-101.
68. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, et al. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/ β -catenin pathway. *Mod Pathol*. 2018;31(8):1168-1179.
69. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, et al. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/ β -catenin pathway. *Mod Pathol*. 2018;31(8):1168-1179.
70. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma. *Pathologica*. 2019;111(1):1-3.
71. Can N, Ozyilmaz F, Celik M, et al. Comparison of clinicopathological features in incidental and nonincidental papillary thyroid carcinomas in 308 patients. *Pol J Pathol*. 2017;68:197-209.

72. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
73. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2620-2627
74. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(12):1041-9.
75. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985;55(4):805-28.
76. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol*. 1984;8(9):655-68.
77. Castagna MG, Maino F, Cipri C, 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.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, 1960–1962 Through 2011–2012. https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_11_12/obesity_adult_11_12.htm. Accessed March 13, 2017.
79. Ceresini G, Corcione L, Michiara M, et al. Thyroid cancer incidence by histological type and related variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer*. 2012;118(22):5473-80.

80. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol.* 1977;1(2):123-130.
81. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009;115(16):3801-7.
82. Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, van Hasselt CA. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(5):367-377
83. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):739-49.
84. Chen YK, Lin CL, Cheng FT, Sung FC, Kao CH. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2013;109(9):2496-2501.
85. Chen Z, Zhao Q, Du J, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(3):300060521996911.
86. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):55-62.
87. 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 [Trend pattern of the incidence of thyroid cancer in Murcia Region (Spain) from 1984 to 2008]. *Gac Sanit.* 2014;28(5):397-400.
88. Christakis I, Dimas S, Kafetzis ID, Roukounakis N. Risk stratification of 282 differentiated thyroid cancers found incidentally in 1369 total thyroidectomies according to the 2015 ATA guidelines; implications for management and treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(5):357-365.

89. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid*. 2012;22(3):258-68.
90. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346.
91. Cichoń S, Anielski R, Konturek A, Barczyński M, Cichoń W. Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(6):581-7.
92. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications? *Thyroid*. 2015;25(11):1209-16.
93. Clèries R, Ribes J, Moreno V, et al. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada [Relative survival computation. Comparison of methods for estimating expected survival]. *Gac Sanit*. 2006;20(4):325-31.
94. Cléro É, Doyon F, Chungue V, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. *Thyroid*. 2012;22(4):422-9.
95. Cléro E, Ostroumova E, Demoury C, et al. Lessons learned from Chernobyl and Fukushima on thyroid cancer screening and recommendations in case of a future nuclear accident. *Environ Int*. 2021;146:106230.
96. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (I131). *Ann Surg* 1994;219:587-93; discussion 593-5.
97. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P; le réseau FRANCIM. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(2):95-101.

98. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer*. 2002;38(13):1762-8.
99. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, 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.
100. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
101. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, et al. Hormonal and reproductive risk factors of papillary thyroid cancer: a population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:78-84.
102. 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.
103. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, Fernandes JK. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep*. 2007;9(2):152-8. Review.
104. Correia M, Lima AR, Batista R, Máximo V, Sobrinho-Simões M. Inherited Thyroid Tumors With Oncocytic Change. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:691979.
105. Correia M, Pinheiro P, Batista R, Soares P, Sobrinho-Simões M, Máximo V. Etiopathogenesis of oncocytomas. *Semin Cancer Biol*. 2017;47:82-94.
106. 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.

107. Crockett DJ, Faucett EA, Gnagi SH. Thyroid Nodule/Differentiated Thyroid Carcinoma in the Pediatric Population. *Pediatr Ann.* 2021;50(7):e282-e285.
108. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785-2800.
109. Cui Y, Mubarik S, Li R, Nawsherwan, Yu C. Trend dynamics of thyroid cancer incidence among China and the U.S. adult population from 1990 to 2017: a joinpoint and age-period-cohort analysis. *BMC Public Health.* 2021;21(1):624.
110. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(3):193-199.
111. 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.
112. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol.* 2011;22(4):957-63.
113. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer.* 2017;77:140-152.
114. Daniels GH. Follicular Thyroid Carcinoma: A Perspective. *Thyroid.* 2018 Oct;28(10):1229-1242.
115. Davies L, Chang CH, Sirovich B, Tuttle RM, Fukushima M, Ito Y, Miyauchi A. Thyroid Cancer Active Surveillance Program Retention and Adherence in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(1):77-84.
116. Davies L, Hoang JK. Thyroid cancer in the USA: current trends and outstanding questions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):11-12.

117. Davies L, Morris L, Hankey B. Increases in thyroid cancer incidence and mortality. *JAMA* 2017;318: 389–90.
118. Davies L, Morris LG, Haymart M, et al; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: THE INCREASING INCIDENCE OF THYROID CANCER. *Endocr Pract.* 2015;21(6):686-96.
119. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317-322.
120. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-2167.
121. de Castro TP, Waissmann W, Simoes TC, de Mello RC, Carvalho DP. Predictors for papillary thyroid cancer persistence and recurrence: a retrospective analysis with a 10-year follow-up cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85:466-474.
122. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) 2004 World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, France.
123. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol.* 2006;17(2):165-173.
124. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):414-24.
125. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma--diagnostic implications and outcome. *Histopathology.* 2012;60(7):1045-51.
126. Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for

- Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2021;31(7):1076-1085.
127. Díez JJ, Galofré JC. Thyroid Cancer Patients' View of Clinician Professionalism and Multidisciplinary Approach to Their Management. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1053-1061.
 128. Donaldson LB, Yan F, Morgan PF, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;72(1):27-39.
 129. Dong W, Zhang H, Zhang P, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit* 2013; 19: 49–53.
 130. Drozd V, Saenko V, Branovan DI, Brown K, Yamashita S, Reiners C. A Search for Causes of Rising Incidence of Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents after Chernobyl and Fukushima: Comparison of the Clinical Features and Their Relevance for Treatment and Prognosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3444.
 131. Drozdovitch V. Radiation Exposure to the Thyroid After the Chernobyl Accident. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:569041.
 132. Du L, Wang Y, Sun X, et al. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. *BMC Cancer*. 2018;18(1):291.
 133. Du L, Zhao Z, Zheng R, et al. Epidemiology of Thyroid Cancer: Incidence and Mortality in China, 2015. *Front Oncol*. 2020;10:1702.
 134. Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg*. 2017;6(Suppl 1):S59-S68.
 135. El Hag IA, Johnston J, Alessa E, Al Shammari M. Revised Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology: Lessons learned from an appraisal of 5 years of experience in a central hospital. *Cytopathology*. 2021;32(4):482-492.

136. El Lakis M, Giannakou A, Nockel PJ, et al. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment. *Surgery*. 2019;165(1):50-57.
137. Eloy C, Santos J, Soares P, Sobrinho-Simões M. Intratumoural lymph vessel density is related to presence of lymph node metastases and separates encapsulated from infiltrative papillary thyroid carcinoma. *Virchows Arch*. 2011;459(6):595-605.
138. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):736-744.
139. 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.
140. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-91.
141. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, 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.
142. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):442.
143. Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(8):592-7.
144. Evranos B, Polat SB, Cuhaci FN, et al. A cancer of undetermined significance: Incidental thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(5):412-416.

145. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838–40.
146. Fan L, Meng F, Gao Y, Liu P. Insufficient iodine nutrition may affect the thyroid cancer incidence in China. *Br J Nutr*. 2021;1-9.
147. Farahati J, Geling M, Mäder U, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid*. 2004;14(2):141-7.
148. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer*. 2021;10.1002/ijc.33588. Global cancer observatory: cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>. (Acceso abierto: noviembre 2021)
149. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
150. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;64:135-146.
151. Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):429-437.
152. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, 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.
153. Fitko R, Roth SI, Hines JR, Roxe DM, Cahill E. Parathyromatosis in hyperparathyroidism. *Hum Pathol*. 1990 Feb;21(2):234-7. PubMed PMID: 2307452.
154. Franc B, Valenty M, Galakhin K, et al. Histological validation of diagnoses of thyroid cancer among adults in the registries of Belarus and the Ukraine. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2098-2103.

155. Franceschi S, Vaccarella S. Thyroid cancer: an epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *Int J Cancer*. 2015;136(11):2738-9.
156. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(3):294-300.
157. Frilling A, Becker H, Roehrer HD. Unusual features of multiple endocrine neoplasia. *Henry Ford Hosp Med J*. 1992;40(3-4):253-255.
158. Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:720723.
159. Funayama T, Sakane M, Yoshizawa T, Takeuchi Y, Ochiai N. Tancytic ependymoma of the filum terminale associated with multiple endocrine neoplasia type 1: first reported case. *Spine J*. 2013;13(8):e49-54.
160. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3672-3679.
161. Fushiki S. Radiation hazards in children - lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima. *Brain Dev*. 2013;35(3):220-227.
162. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1989;111(10):802-6.
163. Gambardella C, Polistena A, Sanguinetti A, et al. Unintentional recurrent laryngeal nerve injuries following thyroidectomy: Is it the surgeon who pays the bill?. *Int J Surg*. 2017;41 Suppl 1:S55-S59.

164. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E962-72.
165. García-Mayor RV, Ríos M, Fluiters E, Méndez LF, García-Mayor EG, Andrade A. Effect of iodine supplementation on a pediatric population with mild iodine deficiency. *Thyroid.* 1999;9(11):1089-1093.
166. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3226-35.
167. Genomics of Chernobyl Cancers Revealed. *Cancer Discov.* 2021;11(7):1606-1607.
168. Ghossein CA, Khimraj A, Dogan S, Xu B. Metastasis to the thyroid gland: a single-institution 16-year experience. *Histopathology.* 2021;78(4):508-519.
169. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid.* 2007;17(7):655-61.
170. Giddings AE. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med.* 1998;91 Suppl 33(Suppl 33):3-6.
171. Giovanella L. Circulating biomarkers for the detection of tumor recurrence in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(1):7-12.
172. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568.
173. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides

- prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology*. 2014;64(2):263-73.
174. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013;119(3):504-11.
 175. Goldfarb DG, Colbeth HL, Skerker M, et al. Impact of healthcare services on thyroid cancer incidence among World Trade Center-exposed rescue and recovery workers. *Am J Ind Med*. 2021;64(10):861-872.
 176. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, 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.
 177. Grant CS. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surg*. 2015;4(1):52-62.
 178. Griniatsos J, Tsigris C, Kanakis M, et al. Increased incidence of papillary thyroid cancer detection among thyroidectomies in Greece between 1991 and 2006. *Anticancer Res*. 2009;29(12):5163-9.
 179. Grodski S, Brown T, Sidhu S, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery*. 2008;144(6):1038-43; discussion 43
 180. Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1612-1617.
 181. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid*. 2010;20:873-878.
 182. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of

- Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(7):1009-1019.
183. Hafdi-Nejjari Z, Abbas-Chorfa F, Decaussin-Petrucci M, et al. Impact of thyroid surgery volume and pathologic detection on risk of thyroid cancer: A geographical analysis in the Rhône-Alpes region of France. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):824-833.
 184. 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.
 185. 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.
 186. Hall SF, Irish J, Groome P, Griffiths R. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med*. 2014;3(1):154-61.
 187. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. *World J Surg*. 2009;33(12):2567-71.
 188. Han JM, Kim TY, Jeon MJ, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):879-886.
 189. Harach HR, Ceballos GA. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol*. 2008;19(4):209-20.
 190. 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.

191. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.
192. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, 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.
193. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):545-76
194. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, 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.
195. Haymart MR, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC, Banerjee M. The Relationship Between Imaging and Thyroid Cancer Diagnosis and Survival. *Oncologist*. 2020;25(9):765-771.
196. Hayward R. VOMIT (victims of modern imaging technology) - an acronym for our times. *BMJ*. 2003;326:1273.
197. HAZARD JB, HAWK WA, CRILE G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19(1):152-61.
198. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286-95.
199. Hiranuma Y. Misrepresented risk of thyroid cancer in Fukushima. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):970.

200. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(2):143-50.
201. Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, et al. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Environ Int*. 2017;107:235-242.
202. Hoffman K, Sosa JA, Stapleton HM. Do flame retardant chemicals increase the risk for thyroid dysregulation and cancer?. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(1):7-13.
203. Holman DM, Soman A, Watson M, Weir HK, Trivers KF, White MC. Examination of the Increase in Thyroid Cancer Incidence Among Younger Women in the United States by Age, Race, Geography, and Tumor Size, 1999-2007. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2011;1(2):95-102.
204. Holt EH. Care of the pregnant thyroid cancer patient. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(1):1-5.
205. Hong JY, Han K, Jung JH, Kim JS. Association of Exposure to Diagnostic Low-Dose Ionizing Radiation With Risk of Cancer Among Youths in South Korea. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1910584.
206. Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(9):884-891.
207. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, Reynolds P, Bernstein L. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California teachers study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1751-1759.
208. Horn-Ross PL, Lichtensztajn DY, Clarke CA, 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.
209. How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *CMAJ.* 2007;177(11):1383-4.
210. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
211. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000;89(1):202-17.
212. 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 [see comments]. *Cancer.* 1998;83(12):2638-2648.
213. Husson O, Haak HR, van Steenbergen LN, 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.
214. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1245-52.
215. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid.* 2019;29(3):311-321.

216. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019;29(3):311-321.
217. Ibrahimasic T, Xu B, Landa I, et al. Genomic Alterations in Fatal Forms of Non-Anaplastic Thyroid Cancer: Identification of MED12 and RBM10 as Novel Thyroid Cancer Genes Associated with Tumor Virulence. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5970-5980.
218. International Agency for research of Cancer (IARC): GLOBOCAN. 2018. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>.
219. Irala Estévez J. *Epidemiología aplicada*. 2008 ISBN 13: 9788434437258
220. Ito Y, Hirokawa M, Fujishima M, et al. Prognostic significance of vascular invasion and cell-proliferation activity in widely invasive follicular carcinoma of the thyroid. *Endocr J*. 2021;68(8):881-888.
221. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Distant metastasis at diagnosis and large tumor size are significant prognostic factors of widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(6):829-33.
222. Ivanova R, Soares P, Castro P, Sobrinho-Simões M. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Arch*. 2002;440(4):418-24.
223. Janovitz T, Williamson DFK, Wong KS, Dong F, Barletta JA. Genomic profile of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2021;79(4):491-498.
224. 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.
225. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.

226. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49.
227. Jemal A, Simard EP, Dorell C, 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.
228. Jensen H, Tørring ML, Olesen F, Overgaard J, Vedsted P. Cancer suspicion in general practice, urgent referral and time to diagnosis: a population-based GP survey and registry study. *BMC Cancer.* 2014;14:636.
229. Jillard CL, Youngwirth L, Scheri RP, Roman S, Sosa JA. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid.* 2016;26(7):959-64.
230. Jin S, Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland Surg.* 2021;10(3):1135-1146.
231. Johnson PI, Stapleton HM, Mukherjee B, Hauser R, Meeker JD. Associations between brominated flame retardants in house dust and hormone levels in men. *Sci Total Environ.* 2013;445-446:177-184.
232. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(1):173-181.
233. Juhlin CC, Stenman A, Zedenius J. Macrofollicular variant follicular thyroid tumors are DICER1 mutated and exhibit distinct histological features. *Histopathology.* 2021;79(4):661-666.
234. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E276-E285.
235. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a

- high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E276-E285.
236. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat.* 2015;47(2):127-141.
237. Kahn C, Simonella L, Sywak M, Boyages S, Ung O, O'Connell D. Pathways to the diagnosis of thyroid cancer in New South Wales: a population-based cross-sectional study. *Cancer Causes Control.* 2012;23(1):35-44.
238. Kakudo K, Kameyama K, Hirokawa M, Katoh R, Nakamura H. Subclassification of follicular neoplasms recommended by the Japan thyroid association reporting system of thyroid cytology. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:938305.
239. Kalk WJ, Sitas F, Patterson AC. Thyroid cancer in South Africa--an indicator of regional iodine deficiency. *S Afr Med J.* 1997;87(6):735-738.
240. Karzai S, Zhang Z, Sutton W, et al. Ambient particulate matter air pollution is associated with increased risk of papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2021:S0039-6060(21)00415-3.
241. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer.* 2005;103(7):1330-5.
242. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 2000;88(5):1139-48.
243. 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.
244. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1092-1100.

245. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):17-29.
246. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-524. doi:10.3803/EnM.2021.1082
247. Kim S, Park E, Song SH, et al. Toluene concentrations in the blood and risk of thyroid cancer among residents living near national industrial complexes in South Korea: A population-based cohort study. *Environ Int*. 2021;146:106304.
248. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. 2016;26(2):306-318.
249. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11): 646-653.
250. Kong N, Xu Q, Zhang Z, Cui A, Tan S, Bai N. Age Influences the Prognosis of Anaplastic Thyroid Cancer Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:704596.
251. Koperek O, Scheuba C, Cherenko M, et al. Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential. *Histopathology*. 2008;52(5):623-30.
252. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15(6):531-544.
253. Kovács GL, Gonda G, Vadász G, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid*. 2005;15(2):152-7.
254. Krajewska J, Chmielik E, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(11):R387-R402.

255. Kumar A, Klinge CM, Goldstein RE. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors alpha and beta. *Int J Oncol.* 2010;36(5):1067-1080.
256. Kung TM, Ng WL, Gibson JB. Volcanoes and carcinoma of the thyroid: a possible association. *Arch Environ Health.* 1981;36(5):265-267.
257. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):26.
258. 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.
259. Kwon H, Moon BI. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):266.
260. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2187-95.
261. Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):323-30.
262. Lam AK, Lo CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(2):176-181.
263. Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg.* 2000;231(3):329-338.
264. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052-1066.

265. Langhans T 1907 Über die epithelialen Formen der malignen Struma. *Virchows Arch* 189:69–188.
266. Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):219-28.
267. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:239.
268. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared With a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1351-1358.
269. Lee DY, Won JK, Lee SH, et al. Changes of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(3):404-13.
270. 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.
271. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):133-9. (a)
272. 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. (b)
273. Leux C, Colonna M, Guizard AV, et al. Disparités géographiques d'évolution d'incidence des cancers de la thyroïde par taille entre 1983 et 2000 en France [Time trends in the geographic variation of thyroid cancer incidence by tumor size from 1983 to 2000 in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009;57(6):403-410.

274. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):468-470.
275. 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.
276. Li SY, Ding YQ, Si YL, Ye MJ, Xu CM, Qi XP. 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:543246.
277. Li W, Xiao H, Xu X, Zhang Y. The Impact of Radiotherapy on the Incidence of Secondary Malignancies: A Pan-Cancer Study in the US SEER Cancer Registries. *Curr Oncol.* 2021;28(1):301-316.
278. Lim DJ, Baek KH, Lee YS, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2007;17(9):883-888.
279. 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.
280. Limaiem F, Kashyap S, Naing PT, Giwa AO. Anaplastic Thyroid Cancer. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 20, 2021.*
281. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, et al. Screening for thyroid cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017;317:1888–903.
282. Lindsay S. Carcinoma of the thyroid gland: A Clinical and Pathologic Study of 293 Patients at the University of California Hospital. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1960.

283. 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.
284. Liu Y, Li C, Zhao W, Wang Y. Hashimoto's Thyroiditis is an Important Risk Factor of Papillary Thyroid Microcarcinoma in Younger Adults. *Horm Metab Res*. 2017;49(10):732-738.
285. LiVolsi VA, Abrosimov AA, Bogdanova T, et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(4):261-7.
286. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 1994;4(2):233-6.
287. Livolsi VA, Feind CR. Incidental medullary thyroid carcinoma in sporadic hyperparathyroidism. An expansion of the concept of C-cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 1979;71(5):595-9.
288. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Geneva: World Health Organization, 2017.
289. Loizou L, Demetriou A, Erdmann F, et al. Increasing incidence and survival of paediatric and adolescent thyroid cancer in Cyprus 1998-2017: A population-based study from the Cyprus Pediatric Oncology Registry. *Cancer Epidemiol*. 2021;74:101979.
290. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer*. 2019;144(9):2082-2087.
291. Luo Y, Jiang H, Xu W, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics Correlating to the Occurrence of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:549882.
292. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V⁶⁰⁰E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2015;35(4):591-599.

293. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007; 142:289.
294. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D, Xiang M. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*1999;8:991-997.
295. Maddaloni E, Briganti SI, Crescenzi A, et al. Usefulness of Color Doppler Ultrasonography in the Risk Stratification of Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2021;10(4):339-344.
296. Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *Int J Epidemiol.* 2004;33(5):1025-1033.
297. Malandrino P, Scollo C, Marturano I, et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the "volcanic factor". *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:65.
298. Mannathazhathu AS, George PS, Sudhakaran S, et al. Reproductive factors and thyroid cancer risk: Meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(12):4199-4208.
299. Mao A, An N, Wang J, et al. Association between preoperative serum TSH and tumor status in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine.* 2021;73(3):617-624.
300. Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obesity and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):T255-71.
301. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013;346:f2360.
302. Mathur A, Moses W, Rahbari R, et al. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer overtime. *Cancer.*2011;117(19):4390-4395.

303. Maturo A, Tromba L, De Anna L, et al. Incidental thyroid carcinomas. A retrospective study. *G Chir.* 2017;38(2):94-101.
304. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(12):978-96.
305. 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):687-696.
306. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2682-2692.
307. 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.
308. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B 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: 2834-43.
309. Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in Primary Thyroid Cancer and Metastatic Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):1898-1907.
310. Metere A, Aceti V, Giacomelli L. The surgical management of locally advanced well-differentiated thyroid carcinoma: changes over the years according to the AJCC 8th edition Cancer Staging Manual. *Thyroid Res.* 2019;12:10.
311. Mihai R, Thakker RV. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(5):R165-R175.

312. Milano AF. Thyroid Cancer: 20-Year Comparative Mortality and Survival Analysis of Six Thyroid Cancer Histologic Subtypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration (SEER*Stat 8.3.2) A Systematic Review of 145,457 Cases for Diagnosis Years 1993-2013. *J Insur Med.* 2018;47(3):143-158.
313. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):225-234.
314. Mirian C, Grønhoj C, Jensen DH, et al. Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:81-87.
315. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery.* 2019;165(1):25-30.
316. Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes. *Histopathology.* 1992;20(3):243-50.
317. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):265-73.
318. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2692-2700.
319. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1193-204.
320. Moon S, Song YS, Kim YA, et al. Effects of Coexistent BRAF^{V600E} and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical

- Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2017;27(5):651-660.
321. 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.
322. Mughal BB, Demeneix BA. Endocrine disruptors: Flame retardants and increased risk of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):627-628.
323. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg*. 2000;24(11):1409-1417.
324. Musich S, MacLeod S, Bhattarai GR, et al. The Impact of Obesity on Health Care Utilization and Expenditures in a Medicare Supplement Population. *Gerontol Geriatr Med*. 2016;2:2333721415622004.
325. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Age of diagnosing physician impacts the incidence of thyroid cancer in a population. *Cancer Causes Control*. 2014;25(12):1627-1634.
326. Nagayama Y. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer - The Pathogenic Connection: A 2018 Update. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):922-931.
327. Nambron R, Rosenthal R, Bahl D. Diagnosis and Evaluation of Thyroid Nodules-the Clinician's Perspective. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1009-1018.
328. Negri E, Dal Maso L, Ron E, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control*. 1999;10(2):143-155.
329. Nettore IC, Colao A, Macchia PE. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1735.

330. Nielsen SM, White MG, Hong S, et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2):231-8.
331. Nierengarten MB. Greater price transparency needed for thyroid cancer treatment among US cancer centres. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):914.
332. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. *Cancer.* 1994;74(2):748-66.
333. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(12):1478-84.
334. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, 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.
335. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):632-641.
336. Norwood TA, Buajitti E, Lipscombe LL, Stukel TA, Rosella LC. Incidental detection, imaging modalities and temporal trends of differentiated thyroid cancer in Ontario: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2020;8(4):E695-E705.
337. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S19-S33.
338. 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.
339. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should

- be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(2):181-5.
340. Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Gawlik T, Jarzab B, Krajewska J. Current status of the prognostic molecular markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2020;9(12):R251-R263.
341. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, et al. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(6):899-906.
342. Olmos R, Muñoz F, Donoso F, et al. Warthin-like and classic papillary thyroid cancer have similar clinical presentation and prognosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;64(5):542-547.
343. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*. 2019;11(2):e4127.
344. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
345. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, 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-
346. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, 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.
347. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, 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.
348. Paja M, Zafón C, Iglesias C, et al. Rate of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features depends on

- pathologist's criteria: a multicentre retrospective Southern European study with prolonged follow-up. *Endocrine*. 2021;73(1):131-140.
349. Paksoy N, Montaville B, McCarthy SW. Cancer occurrence in Vanuatu in the South Pacific, 1980-86. *Asia Pac J Public Health*. 1989;3(3):231-236.
 350. Panato C, Serraino D, De Santis E, et al. Thyroid cancer in Friuli Venezia Giulia, northeastern Italy: incidence, overdiagnosis, and impact of type of surgery on survival. *Tumori*. 2019;105(4):296-303.
 351. Pandeya N, McLeod DS, Balasubramaniam K, et al. Increasing thyroid cancer incidence in Queensland, Australia 1982-2008 - true increase or overdiagnosis? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Feb;84(2):257-264.
 352. Papi G, Fadda G, Corsello SM, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):565-71.
 353. Papotti M, Botto Micca F, Favero A, Palestini N, Bussolati G. Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(3):291-301.
 354. Park J, Jung HA, Shim JH, et al. Multimodal treatments and outcomes for anaplastic thyroid cancer before and after tyrosine kinase inhibitor therapy: a real-world experience. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):837-845.
 355. Park S, Oh CM, Cho H, et al. Association between screening and the thyroid cancer "epidemic" in South Korea: evidence from a nationwide study. *BMJ* 2016;355:i5745.
 356. 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.

357. Peiling Yang S, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R577-R595.
358. Pelikan S, Moskowitz M. Effects of lead time, length bias, and false-negative assurance on screening for breast cancer. *Cancer*. 1993; 71(6):1998–2005.
359. Pelizzo MR, Merante Boschin I, Toniato A, et al. Il microcarcinoma papillare della tiroide: nostra esperienza e letteratura a confronto [Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data]. *Minerva Chir*. 2007;62(5):315-325.
360. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori*. 1990;76(3):255-257.
361. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1575-1583.
362. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer [published online May 7, 2013]. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212.
363. Piana S, Ragazzi M, Tallini G, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with fatal outcome: evidence of tumor progression in lymph node metastases: report of 3 cases, with morphological and molecular analysis. *Hum Pathol*. 2013;44(4):556-65.
364. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital*. 2003;55(3):365-372.
365. 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.
366. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, 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.
 367. Podda MG, Terenziani M, Gandola L, et al. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: from diagnosis through follow-up. *Med Oncol*. 2014;31(8):121.
 368. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. THYROGLOBULIN AS A TUMOR MARKER IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER - CLINICAL CONSIDERATIONS. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):518-527.
 369. Pusztaszeri M, Wang H, Cibas ES, et al. Fine-needle aspiration biopsy of secondary neoplasms of the thyroid gland: a multi-institutional study of 62 cases. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(1):19-29.
 370. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [published correction appears in *Cancer Res*. 2014 Jul 15;74(14):4006]. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-2921.
 371. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:61-90.
 372. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, Kaplan EL, De Groot LJ, Bekerman C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1975;292(4):171-175.
 373. Regional Committee for Africa. Iodine deficiency disorders in the WHO African region: situation analysis and way forward. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/19986> (2008)

374. Rego Iraeta A, Tome Martinez-Rituerto M, Fernandez Mariño A, et al. Estado de la nutrición del yodo en la población gallega adulta. *Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Endocrinología* 2005. 52:43
375. Rego-Iraeta A, Pérez-Fdez R, Cadarso-Suárez C, et al. Iodine nutrition in the adult population of Galicia (Spain). *Thyroid*. 2007;17(2):161-7.
376. 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.
377. Reinke R, Mathiesen JS, Larsen SR et al; A study from The Danish Thyroid Cancer Group – DATHYRCA (part of the DAHANCA organization). Incidental and Non-incident Papillary Thyroid Microcarcinoma in Denmark 1996-2015: A national study on incidence, outcome and thoughts on active surveillance. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:46-50.
378. 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):556-567.
379. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 156–62.
380. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
381. Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E1004-E1014.

382. Ríos A, Rodríguez JM, Acosta JM, et al. Prognostic value of histological and immunohistochemical characteristics for predicting the recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2444-51.
383. Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P. Treatment of thyroid follicular carcinoma. *Cir Esp* 2015; 93: 611–8.
384. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(1):48-56.
385. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol*. 2010;41(2):172-80.
386. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). *Thyroid*. 2009;19(2):119-27.
387. 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.
388. Rodríguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Páramo C, García-Mayor RV. Déficit de yodo en gestantes y mujeres en edad fértil pertenecientes a un área con consumo normal de yodo [Iodine deficiency in pregnant and fertile women in an area of normal iodine intake]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(6):217-218.
389. Rogounovitch TI, Mankovskaya SV, Fridman MV, et al. Major Oncogenic Drivers and Their Clinicopathological Correlations in Sporadic Childhood Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3374.

390. Rojo Álvaro J, Bermejo Fraile B, Menéndez Torre E, Ardanaz E, Guevara M, Anda Apiñániz E. Increased incidence of thyroid cancer in Navarra (Spain). Evolution and clinical characteristics, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(6):303-309.
391. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):332-336.
392. Romei C, Fugazzo laL, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1758-E1765.
393. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys.* 2003;85(1):47- 59.
394. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol.* 2003;11(4):249-51.
395. Rosario PW, Côrtes MCS, Franco Mourão G. Follow-up of patients with thyroid cancer and antithyroglobulin antibodies: a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer.* 2021;28(4):R111-R119.
396. Rossi L, Materazzi G, Bakkar S, Miccoli P. Recent Trends in Surgical Approach to Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:699805.
397. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors (2008). *Modern Epidemiology*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-0-7817-5564-1
398. 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.
399. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary thyroid cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015;111(1):51-60.
400. Rubino C, Cailleux AF, Abbas M, 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.
401. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237.
 402. Rybakov SJ, Komissarenko IV, Tronko ND, et al. Thyroid cancer in children of Ukraine after the Chernobyl accident. *World J Surg*. 2000;24(11):1446-9.
 403. Sadkowsky, K. Epidemiology research using the national cancer statistics clearing house and the national death index databases. *Australas. Epidemiol*. 2001;8:29.
 404. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer*. 1983;52(10):1849-55.
 405. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11: 51-57.
 406. Sakorafas GH, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. *J Postgrad Med*. 2007;53(1):23-26.
 407. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Chang-Chan YL, et al. Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study. *Endocrine*. 2018;62(2):423-431.
 408. Samaan NA, Schultz PN, Ordonez NG, Hickey RC, Johnston DA. A comparison of thyroid carcinoma in those who have and have not had head and neck irradiation in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(2):219-23.

409. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2018;40(4):855-866.
410. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New Engl J Med* 372:621–630.
411. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1868.
412. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(12):1042-1054.
413. 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
414. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(4):244-250.
415. Schröder S, Böcker W, Dralle H, Kortmann KB, Stern C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984;54(1):90-3.
416. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2070-5.
417. Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer*. 1996;78(10):2173-83.
418. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):23-35.

419. Selek A, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk Z, Ustuner B, Akyay Z. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1677-1681
420. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(4 Suppl 4):3-6.
421. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol*. 1996;3(6):534-8.
422. Shaha AR. Recurrent differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2012; 18: 600–3.
423. Shen CT, Zhang XY, Qiu ZL, et al. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword?. *Endocrine*. 2017;58(1):176-183.
424. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, 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.
425. Shin HR, Won YJ, Jung KW, et al. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999~2001; first result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):325-331.
426. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res*. 1992;131(1):98-111.
427. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
428. Sim JH, Cho HS, Kim YD, et al. The Association between Herpes Zoster and Increased Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Matched Control Study. *Curr Oncol*. 2021;28(4):2720-2730.
429. Slagle, M. Greater exposure to flame retardants might be associated with thyroid cancer — DCRI. Available at:

- <https://dcricri.org/flame-retardants-thyroid-cancer/> (2017).
(Accessed: August 2019).
430. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer*. 2015;15:330.
431. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(1):17-44.
432. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):100-121.
433. Smyth PPA. Iodine, Seaweed, and the Thyroid. *Eur Thyroid J*. 2021;10(2):101-108.
434. Soares J, Limbert E, Sobrinho-Simões M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases. *Pathol Res Pract*. 1989;185(2):200-6.
435. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic?. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(2):113-119.
436. Soares P, Póvoa AA, Melo M, et al. Molecular Pathology of Non-familial Follicular Epithelial-Derived Thyroid Cancer in Adults: From RAS/BRAF-like Tumor Designations to Molecular Risk Stratification. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):44-62.
437. Sobrinho-Simões MA, Sambade MC, Gonçalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer*. 1979;43(5):1702-1706.
438. SODERSTROM N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand*. 1952;144(3):237-44.

439. 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.
440. Soheylizad M, Khazaei S, Jenabi E, Delpisheh A, Veisani Y. The Relationship Between Human Development Index and Its Components with Thyroid Cancer Incidence and Mortality: Using the Decomposition Approach. *Int J Endocrinol Metab*. 2018;16(4):e65078.
441. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013;154(6):1420-1427.
442. Spinelli C, Strambi S, Bakkar S, et al. Surgical Management of Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Experience in 25 Patients. *World J Surg*. 2020;44(1):155-162.
443. Stanicić J, Prpić M, Jukić T, Borić M, Kusić Z. Thyroid nodularity--true epidemic or improved diagnostics. *Acta Clin Croat*. 2009;48(4):413-8.
444. Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;27:118-125.
445. Stsjazhko VA, Tsyb AF, Tronko ND, Souchkevitch G, Baverstock KF. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *BMJ*. 1995;310(6982):801.
446. Stucchi CM, Vaccaro V, Magherini A, et al. Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland presenting with diffuse meningeal carcinomatosis and evolving to anaplastic carcinoma. *J Clin Pathol*. 2007;60(7):831-2.
447. Su X, Li Z, He C, Chen W, Fu X, Yang A. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(13):16716-30.

448. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg.* 2012;36(6):1247-54.
449. Sun Y, Dai W, Liang Y, Xia N. Impact of Age on the Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Iran Med.* 2020;23(3):169-174.
450. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
451. Suzuki G. Communicating with residents about 10 years of scientific progress in understanding thyroid cancer risk in children after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station accident. *J Radiat Res.* 2021;62(Supplement_1):i7-i14.
452. Szybiński Z, Huszno B, Zemla B, et al. Incidence of thyroid cancer in the selected areas of iodine deficiency in Poland. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(2 Suppl):63-70.
453. Tahboub R, Arafah BM. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):769-780.
454. Takano T. Natural history of thyroid cancer [Review]. *Endocr J.* 2017;64(3):237-244.
455. Tallini G, De Leo A, Repaci A, et al. Does the Site of Origin of the Microcarcinoma with Respect to the Thyroid Surface Matter? A Multicenter Pathologic and Clinical Study for Risk Stratification. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):246.
456. Tanja M, Olivija V, Sinisha S, Nevena M, Daniela M, Vesna VS. Epidemiology of Thyroid Carcinomas in North Macedonia (1999-2015). *J Prim Care Community Health.* 2021;12:21501327211004286.
457. Teodoriu L, Ungureanu MC, Leustean L, et al. Updated Incidence of Thyroid Cancer in the North East Region of Romania after 35

- Years of Chernobyl Fallout. Is There a Link between?. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(5):907.
458. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26(5):338-344.
 459. Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, et al. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4232-4238.
 460. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Mölne J, Ahlman H, Nilsson O. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2093-7.
 461. Trésallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*. 2014;156(5):1145-1152.
 462. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, 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.
 463. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hemon D, Guenel P. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia South Pacific, a very high incidence area. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:1056-1065.
 464. Truong T, Rougier Y, Dubourdieu D, et al. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985-1999). *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(1):62-70.
 465. Tsuda T, Tokinobu A, Yamamoto E, Suzuki E. Thyroid Cancer Detection by Ultrasound Among Residents Ages 18 Years and

- Younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology*. 2016;27(3):316-322.
466. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27(6):751-756.
467. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, 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.
468. Ukekwe FI, Olusina DB, Okere PCN. Patterns of Thyroid Cancers in Southeastern Nigeria: A 15 Year Histopathologic Review (2000-2014). *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):EC16-EC19.
469. 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.
470. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? *N Engl J Med*. 2016;375(7):614-617.
471. Van Den Heede K, Tolley NS, Di Marco AN, Palazzo FF. Differentiated Thyroid Cancer: A Health Economic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2253.
472. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery*. 1992;112(6):1130-6
473. 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.

474. Vasileiadi I, Karatzas T, Vasileiadis D, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck*. 2014;36:564-570.
475. Veedu JS, Mathew A. Are We Missing the Elephant in the Room? A Case for Thyroid Cancer Overdiagnosis As the Etiology for Its Increasing Incidence in India. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-3.
476. 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.
477. Veit F, Graf D, Momberger S, et al. Papillary Thyroid Cancer and Coexisting Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2017;49(11):869-872.
478. 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.
479. Vigneri R, Malandrino P, Russo M. Is Thyroid Cancer Increasing in Incidence and Aggressiveness?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa223.
480. Vila L, Lucas A, Donnay S, et al. Iodine nutrition status in Spain Needs for the future. La nutrición de yodo en España. Necesidades para el futuro. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(1):61-69.
481. Vinciguerra GL, Nocchioli N, Bartolazzi A. Diffuse Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report with a Revision of Literature. *Rare Tumors*. 2016;8(4):6536.
482. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1256-64.

483. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know?. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):63-76.
484. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know?. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):63-76.
485. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 2004;100(5):950-7.
486. 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.
487. 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.
488. Vuong HG, Kondo T, Oishi N, et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. *Cancer Med.* 2016;5(8):1883-9.
489. Vural Ç, Kiraz U, Turan G, Özkara SK, Sözen M, Çetinarslan B. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: An analysis of 28 cases with current literature. *Ann Diagn Pathol.* 2021;52:151737.
490. Wada N, Duh QY, Sugino K, 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.
491. Wang J, Yu F, Shang Y, Ping Z, Liu L. Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005-2015. *Endocrine.* 2020;68(1):163-173.

492. Wang S, Xiong Y, Zhao Q, Song H, Yi P, Liu C. Columnar cell papillary thyroid carcinoma prognosis: findings from the SEER database using propensity score matching analysis. *Am J Transl Res.* 2019;11(9):6262-6270.
493. Wang T, Jiang M, Ren Y, et al. Health-Related Quality of Life of Community Thyroid Cancer Survivors in Hangzhou, China. *Thyroid.* 2018;28(8):1013-1023.
494. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003320.
495. Wang YQ, Li HZ, Gong WW, et al. Cancer incidence and mortality in Zhejiang Province, Southeast China, 2016: a population-based study. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(16):1959-1966.
496. Weiss LM, Weinberg DS, Warhol MJ. Medullary carcinoma arising in a thyroid with Hashimoto's disease. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(4):534-8.
497. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605–13.
498. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.
499. Wesson DE, Johnson BL, Barclay C, et al. Thyroid surgery outcomes at a Children's Hospital: The value of a multidisciplinary team approach. *J Pediatr Surg.* 2021;S0022-3468(21)00483-8.
500. Wharton T. *Adenographia* (Translated from the Latin by Stephen Freer). Oxford: Clarendon Press, 1996.
501. 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.

502. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2008;27 Suppl 2:S9-S18.
503. 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.
504. Wood K, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(6):583-8.
505. Woodruff SL, Arowolo OA, Akute OO, Afolabi AO, Nwariaku F. Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 2010;200(4):462-466.
506. Xie L, Wang S, Qian Y, et al. Increasing Gap Between Thyroid Cancer Incidence and Mortality in Urban Shanghai, China: An Analysis Spanning 43 Years. *Endocr Pract*. 2021;10:S1530-891X(21)01080-6.
507. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020;30(10):1505-1517.
508. Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2012;118(5):1228-1235.
509. Xu S, Han Y. The Overdiagnosis of Thyroid Micropapillary Carcinoma: The Rising Incidence, Inert Biological Behavior, and Countermeasures. *J Oncol*. 2021;2021:5544232.
510. Xu S, Huang H, Qian J, et al. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118526.
511. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer*. 1999;86(5):842-849.

512. Yan KL, Li S, Tseng CH, et al. Rising Incidence and Incidence-Based Mortality of Thyroid Cancer in California, 2000-2017. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgaa121.
513. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist.* 2008;13(2):105-112.
514. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(5):810-5.
515. You E, Mascarella MA, Al Jassim A, et al. Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated graves' disease patients: a retrospective matched cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):40.
516. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(8):1423-1428.
517. Zalzali M, Debreuve A, Richard C, Filieri C, Schwartz C. Micropapillary carcinoma: Description and rise in incidence in the French Marne-Ardennes thyroid cancer registry. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019;80(4):229-233.
518. Zane M, Catalano V, Scavo E, et al. Estrogens and stem cells in thyroid cancer. *Front Endocrinol.* 2014;5:124.
519. Zhang D, Jones RR, James P, Kitahara CM, Xiao Q. Associations between artificial light at night and risk for thyroid cancer: A large US cohort study. *Cancer.* 2021;127(9):1448-1458.
520. Zhang YL, Li P, Liu ZY, et al. Does relatively low iodine intake contribute to thyroid cancer? An ecological comparison of epidemiology. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(41):e17539.
521. Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2019;166(1):55-60.
522. Zhao L, Pang P, Zang L, et al. Features and trends of thyroid cancer in patients with thyroidectomies in Beijing, China between

- 1994 and 2015: a retrospective study. *BMJ Open* 2019;9:e023334.
523. Zhao Z, Shen GH, Liu B, Kuang AR. Unusual Adrenal and Brain Metastases From Follicular Thyroid Carcinoma Revealed by 131I SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(1):e53-5.
524. Zheng F, Huang Y, Wright J, Kuo JH. Out of Pocket Costs for Patients Undergoing Thyroid Surgery [published online ahead of print, 2021 Jul 14]. *Ann Surg*. 2021;10.1097/SLA.0000000000005078.
525. Zhou X, Zheng Z, Chen C, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of Hurthle cell carcinoma: a population based study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):407.
526. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):382-7.

ANEXOS

1. Dictamen del comité de ética



Comité de Ética de la Investigación
Santiago Lugo



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de julio de 2019 de el estudio:

Título: Estudio clínico-patológico y molecular del cáncer de tiroides familiar no medular

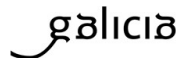
Versión: 2

Promotor/a: José Manuel Cameselle Teijeiro

Investigador/a: José Manuel Cameselle Teijeiro

Código de Registro: 2019/275

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidente

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Vicepresidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Secretario Suplente

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Vocales

María José Alfaro Águila-Real. Paciente experta. Lugo

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Rosana Castelo Domínguez. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Cristina Márquez Riveras. Enfermera. Dirección Xeral de Saúde Pública.

Guillermo José Prada Ramallal Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Sandra Vidal Martínez. Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

ESTANY
GESTAL ANA
- 46896853Z

Firmado digitalmente por ESTANY
GESTAL ANA - 46896853Z
Número de reconocimiento (DNI):
A=ES
serialNumber+DCES=46896853Z,
@serialName=ANA, urn:uuid=ESTANY-
GESTAL; cn=ESTANY GESTAL ANA -
46896853Z
Fecha: 2019.08.01 09:52:40 +02'00'



Xacobeo 2021



2. Modelo de consentimiento informado



BIOBANCO (Santiago)

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARTICIPANTE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

TÍTULO: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN SOBRE TUMORES TIROIDEOS “COLECCIÓN TIROCHUS”

IDENTIDAD RESPONSABLE: Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro

SERVICIO MÉDICO / GRUPO DE INVESTIGACIÓN: PATOLOGÍA TIROIDEA

CENTRO HOSPITALARIO: HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO (CHUS)

FINALIDAD DE LA PARTICIPACIÓN.-

Le invitamos a colaborar en la creación de una colección de muestras para su uso en la línea de investigación “COLECCIÓN TIROCHUS”. Las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades, o para el desarrollo de un estudio de investigación concreto, una vez empleadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para otras investigaciones. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Toda investigación biomédica requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad, para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar.

El objetivo principal de la **Línea de investigación “COLECCIÓN TIROCHUS”** es conocer las características de las enfermedades que hacen crecer a las células de la glándula tiroidea y poder investigar las diferencias entre las células normales y anormales de la glándula tiroidea con el fin de establecer las estrategias de prevención, diagnóstico y seguimiento clínico necesarias para poder tratar lo más eficazmente posible a los pacientes con tumores tiroideos y poder utilizar estas muestras en los distintos proyectos de investigación en los que participe el responsable de la misma, el Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro y cualquier otro personal adscrito o colaborador de los Grupos de Investigación participantes; siempre y cuando, dichos estudios se enmarquen en la finalidad de esta línea de investigación.

Debe saber que la realización de todos estos proyectos de investigación en los que se utilicen estas muestras, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.

La finalidad principal de esta colección de muestras y de las investigaciones en las que se participe, es progresar en el conocimiento de la patología tiroidea y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, tanto médico como quirúrgico. Toda la información que le facilitamos en este documento y la actividad del Grupo de investigación y el Biobanco están reguladas por la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)*, la *Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (LIBM)*, el *Real Decreto 1716/2011, de 11 de noviembre*.

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. **Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura.**

Antes de firmar el consentimiento puede preguntarnos cualquier duda que le surja o consultar con terceras personas.

MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA. RIESGOS.-

MUESTRAS BIOLÓGICAS (*Sangre, Líquidos Biológicos, Tejidos*) que se le han obtenido durante su atención sanitaria en este centro hospitalario o durante el desarrollo de un estudio de investigación en el que accedió a participar, y que ya no es necesario utilizarlas para la finalidad por la que se obtuvieron.

El responsable guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones del Biobanco C.H.U.S.-I.D.I.S., bajo la responsabilidad de Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro de Servicio de Anatomía Patológica.

Es muy importante subrayar que, para la obtención de las muestras, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional a los que deriven de su adecuada atención médica.

La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles y no hayan sido anonimizadas.

INFORMACIÓN CLÍNICA que, junto con los resultados de los estudios realizados en las muestras, nos permita extraer conclusiones útiles para el manejo de las enfermedades. Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario

obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será conservada junto a la muestra. (Más información en el apartado de Confidencialidad.)

En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted nos lo autorice en la hoja de consentimiento, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

CONDICIONES DE LA DONACIÓN.-

La donación y utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. Usted renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios económicos que puedan derivarse de las investigaciones que se realicen con la muestra que cede.

Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo para su salud como resultado de su donación. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

La titularidad de los resultados de la investigación corresponderá al investigador y a la Institución donde se realice la investigación. Las muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación bajo acuerdos de colaboración y siempre para investigación biomédica supervisada por Comités Científicos y de Ética acreditados.

CONFIDENCIALIDAD.-

Toda la información referida a usted será considerada confidencial y tratada en base a las indicaciones establecidas en la normativa indicada al inicio de este documento. Tal información sólo estará disponible para el personal autorizado, el cual tiene el **deber legal de guardar secreto**. Sus muestras y sus datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Centro.

Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada, desde su entrada en la investigación, con un código. Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad, quedará custodiada por el personal autorizado, en una base de datos que cumple todos los requisitos legales exigidos. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a sus datos, por si fuera información de interés clínico.

La cesión de las muestras y los datos asociados a las mismas, a los investigadores colaboradores con este grupo de investigación, comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), se efectuará con carácter general de manera anónima o disociada, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos, sin que se pueda identificar por medios razonables su identidad. En las investigaciones en las que se considere necesario para el desarrollo de las mismas, a propuesta del investigador responsable y previa autorización del comité de ética competente, podrán enviarse sus muestras codificadas (se mantendrá por el investigador responsable el vínculo que relaciona su identidad con la muestra cedida). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

Todo proyecto en el que se usen muestras deberá estar previamente autorizado por el Comité de Ética competente.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación.

Con su aceptación a participar con Colección de muestras para la línea de investigación "COLECCIÓN TIROCHUS", usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones. Usted puede no autorizarnos a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja del consentimiento informado.

Puede ejercitar los **DERECHOS ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y/O OPOSICIÓN (DERECHOS ARCO)** que le reconoce la normativa española, dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:

- **ENTREGA EN PERSONA**, en la Secretaría del Servicio de Anatomía Patológica, del Hospital Clínico Universitario de Santiago, a la atención del Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro.
- **CORREO POSTAL**: Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Travesía Choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela.



BIOBANCO (Santiago)

- FAX: 981 950889. CORREO ELECTRÓNICO: jose.manuel.cameselle.teijeiro@sergas.es

Usted puede contactar con los responsables de la Línea de investigación "COLECCIÓN TIROCHUS", el Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro, si le surge cualquier duda sobre su participación en esta investigación, en el Teléfono: 981 950854. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar, de cualquiera de las maneras descritas anteriormente, a la atención del responsable de esta Línea de Investigación el Dr. José Manuel Cameselle Teijeiro, la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada que aparece al final de este documento.

Usted debe saber que la revocación tendrá efectos a partir del momento en que se formalice y no afectará a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo hasta ese momento.

RESTRICCIONES DE USO DE LA MUESTRA.-

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.-

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

El responsable de la investigación tendrá a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

Las diferentes investigaciones en las que se utilicen sus muestras y datos pueden requerir la realización de estudios de biología celular y genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información que puede ser relevante para su salud o la de su familia. En los estudios genéticos se puede descubrir información no buscada, lo que se denominan hallazgos inesperados. Cuando esto se produzca, los resultados obtenidos serán validados y analizados por profesionales para determinar si son fiables en un porcentaje óptimo que aconseje su comunicación a las personas afectadas.

Usted debe saber que tiene derecho a conocer, o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.

En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.

DESTINO FINAL DE LA MUESTRA

Cuando así lo determine la persona responsable de la Línea de investigación con la que usted accedió a colaborar con sus muestras y datos, y siempre que así lo autorice en la hoja de firma del consentimiento informado, las muestras sobrantes junto a los datos asociados serán depositadas en el Biobanco del C.H.U.S.-I.D.I.S.

Los Biobancos son bancos de almacenamiento de muestras de origen humano para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas.

El Biobanco guardará y dispondrá de estas muestras sobrantes para realizar los estudios de investigación biomédica. Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), bajo la responsabilidad de la Dirección del Biobanco C.H.U.S.-I.D.I.S.

El Biobanco podrá repercutir únicamente los costes de obtención, procesado y envío de las muestras a los investigadores/instituciones que las solicitaron.



BIOBANCO (Santiago)

El Biobanco C.H.U.S.-I.D.I.S. asume como propio todo lo descrito en los apartados previos de este documento en relación a la confidencialidad, los posibles hallazgos, etc. TITULAR DIRECCIÓN CIENTÍFICA: Dr. Máximo Fraga Rodríguez TELEFONO CONTACTO: 981950863/981950854

CIERRE DEL BIOBANCO.-

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web del Biobanco y/o Centro Hospitalario www.idisantiago.es/biobanco y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web www.isciii.es, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

Muchas gracias por su colaboración.



BIOBANCO (Santiago)

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

Yo,..... *(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)*
 *(Nombre y apellidos del participante manuscritos)* he leído la hoja de información y pude hacer todas las preguntas que consideré necesarias, y acepto participar en la línea de investigación con mis muestras y datos para que se utilicen en las condiciones que me han informado.

RESTRICCIONES DE USO (usted podrá indicarnos cruzando la correspondiente casilla las restricciones de uso que considere. En caso de no marcar ninguna casilla entenderemos que **NO** manifiesta ninguna condición de uso).

- NO** autorizo a utilizar mis muestras y datos en investigaciones que
- NO** autorizo a que consulten y obtengan información de mi historia clínica.
- NO** acepto que contacten conmigo cuando sea necesario.
- NO** quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud.
- NO** autorizo la cesión de mis muestras y datos de manera codificada (disociada).
- NO** autorizo la cesión de mis muestras y datos fuera de la Unión Europea.
- NO** autorizo el depósito en el Biobanco de mis muestras y datos en las condiciones indicadas en la hoja de información.

Si acepta que se contacte con usted cuando sea necesario, por favor indique su Teléfono / E-mail de contacto:

Firma del participante
 Identidad del participante:

Firma del responsable que obtiene la muestra
 Identidad del responsable:

Firma del testigo
Da fe del consentimiento verbal del participante, el cual lo autoriza a firmar en su nombre
 Identidad del testigo: DNI:
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

Firma del representante legal
 Identidad representante legal: DNI:
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En a de de
Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.





REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: con DNI
Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha:
Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al(nombre del Centro Sanitario), que doy con esta fecha por finalizada.

- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.
- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.
La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.
- SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:
En.....a.....de.....de 20.....

Yo, D./Dña: con DNI
Como representante legal de D./Dña: con DNI
Revoco / anulo el consentimiento prestado en fecha:
Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al(nombre del Centro Sanitario), que doy con esta fecha por finalizada.

- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.
- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.
La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.
- SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:
En.....a.....de.....de 20.....



El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia maligna que más rápidamente ha aumentado en todo el mundo en los últimos años. No está claro si el aumento es debido al sobrediagnóstico o si existe un incremento real. El presente trabajo analiza por primera vez la epidemiología del CT y las posibles causas de su aumento en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza. Nuestros datos indican que la incidencia del CT está aumentando principalmente a expensas del carcinoma papilar. Este incremento en la incidencia es real, independiente de la mejora en el diagnóstico y de factores de riesgo conocidos. El perfil clínico-patológico del CT en nuestro medio no difiere del descrito en otras poblaciones. Son necesarios estudios adicionales que expliquen el incremento del CT.