

## ORIGINAL

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



Jorge Rojo Álvaro<sup>a</sup>, Begoña Bermejo Fraile<sup>b</sup>, Edelmiro Menéndez Torre<sup>c</sup>,  
Eva Ardanaz<sup>d,e</sup>, Marcela Guevara<sup>d,e</sup> y Emma Anda Apiñániz<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Asturias, Oviedo, España

<sup>d</sup> Instituto de Salud Pública de Navarra, IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España

<sup>e</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Pamplona, España

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

Disponible en Internet el 11 de mayo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Incidencia cáncer tiroides;  
Carcinoma diferenciado de tiroides;  
Microcarcinoma

### Resumen

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

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

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

\* Autor para correspondencia.

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

**KEYWORDS**

Thyroid carcinoma incidence;  
Differentiated thyroid carcinoma;  
Microcarcinoma

**Conclusiones:** Durante el período estudiado la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra en ambos sexos. El aumento se ha producido a expensas del carcinoma papilar, sin cambios en la distribución de las variantes histológicas. Destaca el aumento en la proporción de tumores T1a, pero se mantiene la distribución por estadio TNM. Estos resultados sugieren un incremento del diagnóstico de microcarcinomas tiroideos por cambios en la práctica clínica, sin descartar además un incremento real de la incidencia del carcinoma papilar en Navarra.  
© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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

**Abstract**

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

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

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

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

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

**Introducción**

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina maligna más frecuente, siendo la mayoría (más del 90%) tumores diferenciados derivados de las células foliculares tiroideas. Durante las últimas décadas se ha observado un aumento de su incidencia de forma progresiva en numerosos países y regiones del mundo. Las tasas de incidencia se han incrementado rápidamente en países del Sur de Europa, EE. UU., Australia y más marcadamente en Corea, pero solo de forma moderada en el Norte de Europa y en Japón<sup>1-6</sup>. Este incremento se debe casi exclusivamente al tipo papilar, con un aumento especialmente llamativo de los microcarcinomas (tumores menores o iguales a 1 cm), que representan más del 43% en algunas series<sup>7</sup>. En España también se ha

detectado un aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides en algunas regiones<sup>8-9</sup>.

Algunos estudios sugieren que no hay un verdadero aumento de la incidencia, y que es el resultado de cambios en la práctica clínica debido al empleo cada vez más frecuente de técnicas de imagen que permiten detectar de forma incidental cánceres de pequeño tamaño en estadios iniciales, y al incremento de las tiroidectomías totales sobre otras técnicas quirúrgicas<sup>10,11</sup>. De ahí que algunos autores alerten acerca del sobrediagnóstico y sobretratamiento en este tipo de tumores de muy bajo riesgo<sup>12-14</sup>.

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

generalizada de las poblaciones, la exposición a las radiaciones ionizantes, el tratamiento con radioterapia cervical en la infancia, la autoinmunidad tiroidea, algunos factores nutricionales, tóxicos ambientales o síndromes genéticos<sup>15,16</sup>.

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

## Material y métodos

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

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

La clasificación histológica se realizó de acuerdo a la clasificación de la OMS<sup>18</sup> en 2 categorías principales: carcinoma papilar (CPT) y carcinoma folicular (CFT). Este último incluye las variantes mínimamente y ampliamente invasivas, la variante de células claras y los carcinomas de Hürthle (o variante oncocítica). En cuanto a las variantes histológicas del carcinoma papilar se agruparon en 3 categorías para su análisis posterior: en primer lugar los carcinomas papilares clásicos (incluyendo además en este grupo aquellas otras variantes que tienen una baja incidencia y similar agresividad clínica, como son la cribiforme-morular, oxifílica o de células claras), en segundo lugar los carcinomas papilares variante folicular y, en tercer lugar, las variantes histológicas más agresivas, que incluye los subtipos esclerosante difuso, sólida-trabecular, de células altas y de células columnares.

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

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

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

## Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PCA: porcentaje de cambio anual.

Fuente: Registro de Cáncer de Navarra.

En cuanto a la estadificación al diagnóstico según la clasificación TNM, el 69,3% correspondía al estadio I, el 13,5% estadio II, el 10,6% estadio III y el 6,7% estadio IV. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución por estadios a lo largo de los quinquenios estudiados ( $p=0,542$ ) (tabla 2).

## Discusión

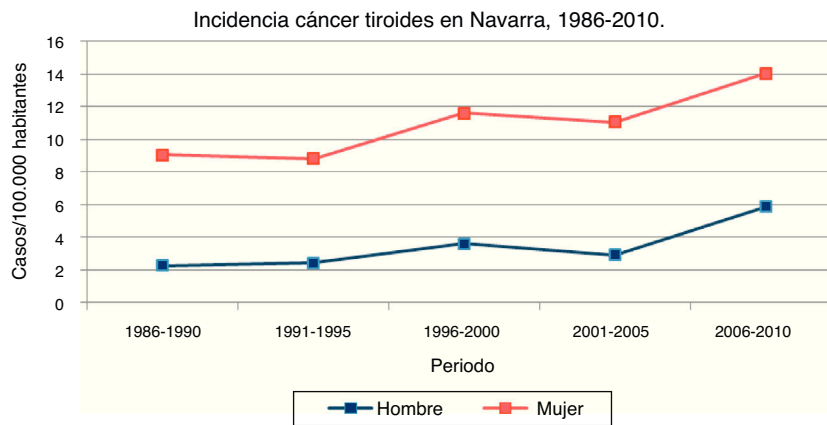
En este trabajo hemos estudiado la evolución de la incidencia del cáncer de tiroides y las características clínicas del CDT en Navarra a lo largo de 25 años. Los datos han sido obtenidos del Registro de cáncer de Navarra para la estimación de las tasas poblacionales y del Registro hospitalario de cáncer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

Observamos un aumento de la incidencia en ambos sexos, llegando en el último periodo estudiado (2006-2010) a tasas de 14,04 en mujeres y 5,85 en varones, que son las más elevadas de las publicadas en diversas regiones de España<sup>8-9</sup>, y mayores que la estimación de incidencia de cáncer de tiroides a 2012 en Europa<sup>20</sup>. El aumento del cáncer de tiroides en nuestro medio se debe únicamente al incremento del carcinoma papilar, sin aumento del carcinoma folicular. Estos resultados coinciden con los encontrados en otras poblaciones que también confirman un aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides papilar en el mundo, tanto en países europeos<sup>4-6</sup> como no europeos<sup>1,7,8</sup>.

Un factor que ha podido influir en el incremento de carcinoma papilar en la población navarra es el cambio en la situación de yodación, dado que en los años 80-90 se detectaban áreas yododeficientes<sup>21</sup> y ha pasado a ser una comunidad yodosuficiente en las últimas décadas<sup>22</sup>, si bien la asociación entre mayor ingesta de yodo y cáncer de tiroides es controvertida<sup>23</sup>.

En la presente serie hemos visto que el aumento del CPT no supone un cambio en las variantes histológicas, manteniéndose constante la distribución de las mismas a lo largo del tiempo. Otros autores han descrito un aumento progresivo de la variante folicular del carcinoma papilar, tanto en la forma encapsulada como en la infiltrativa<sup>24</sup>, pero no todos los estudios encuentran este incremento<sup>25</sup>. La reciente modificación de la clasificación anatomopatológica de la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar puede resultar en un cambio de las proporciones de las variantes de CPT, y permitirá estudiar mejor estos tumores y su evolución<sup>26</sup>.

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



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

Fuente: Registro de Cáncer de Navarra.

magnética, tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones), así como al mayor empleo de ecografía cervical y punción-aspiración, que son técnicas ampliamente implantadas desde la década de los 90. Utilizando el tamaño tumoral al diagnóstico se ha estimado que más del 50% del incremento de la incidencia de cáncer papilar desde 1980 se debe al sobrediagnóstico<sup>27</sup>. Dado que se pueden considerar tumores clínicamente no relevantes, los peligros del sobretratamiento de estos pacientes deben

ser tenidos en cuenta. Es por ello que las nuevas recomendaciones clínicas aconsejan estudiar únicamente los nódulos intratiroides mayores de 1 cm y quizás así, en el futuro, la proporción de microcarcinomas sea inferior a la actual<sup>28</sup>.

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

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

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

Fuente: Registro Hospitalario de Cáncer.

<sup>a</sup> Tamaño no disponible en 11 casos.

<sup>b</sup> Estadio TNM no disponible en 4 casos.

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

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

Fuente: Registro Hospitalario de Cáncer.

En conclusión, la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra en el periodo 1986-2010. Este incremento se debe exclusivamente al carcinoma papilar, sin modificación en la distribución de sus variantes histológicas. Aumenta la proporción de los microcarcinomas (T1a), aunque sin cambio en la clasificación TNM al diagnóstico. El incremento de las tiroidectomías, el diagnóstico de nódulos tiroideos de menor tamaño por métodos de imagen y la situación de la yodación son factores que pueden explicar una parte de nuestros resultados, pero se requieren más estudios para determinar otros factores etiológicos relacionados con el aumento de la incidencia de cáncer de tiroides.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer*. 2015;136:2187-95.
2. Franceschi S, Vaccarella S. Thyroid cancer: An epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *Int J Cancer*. 2015;136:2738-9.
3. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcinic F, Crocetti E, Serraino D, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: Time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*. 2011;22:957-63.
4. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trend in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1541-52.
5. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:317-22.
6. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer epidemic-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1765-7.
7. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14:1056-60.
8. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:333-40.
9. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Patrón evolutivo de la incidencia de cáncer de tiroides en la Región de Murcia de 1984 a 2008. *Gac Sanit*. 2014;28:397-400.
10. Vaccarella S, del Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: A population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid*. 2015;10:1127-36.
11. Reitzel L, Nguyen N, Li N, Xu L, Regan S, Sturgis E. Trends in thyroid cancer incidence in Texas from 1995 to 2008 by socioeconomic status and race/ethnicity. *Thyroid*. 2014;24:556-67.
12. Li N, Du X, Reitzel L, Xu L, Sturgis E. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence trends by socioeconomic status within the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry, 1980-2008. *Thyroid*. 2013;23:103-10.
13. Busco S, Rossi P, Sperduti I, Pezzotti P, Buzzoni C, Pannozzo F. Increased incidence of thyroid cancer in Latina, Italy: A possible role of detection of subclinical disease. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:262-9.
14. Horn-Ross P, Lichtensztajn D, Clarke CH, Dosiou CH, Oakley-Girvan I, Reynolds P, et al. Continued rapid increase in thyroid cancer incidence in California: Trends by patient, tumor, and neighborhood characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1067-79.
15. Leux C, Guenel P. Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58:359-67.
16. Pellegreti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:1-10, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>
17. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.
18. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AF, Balch CM, Haller DG, et al. En: Greene FL, editor. *Cancer staging handbook*. 6th ed New York: Springer-Verlag; 2002. p. 89-98.
20. International Agency for Research on Cancer y European Network Of Cancer Registries. Proyecto EUCAN [consultado Ene 2017]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=35>
21. Goñi Goicoechea F. El bocio endémico en la población escolar de Navarra. Tesis doctoral. Pamplona: Universidad de Navarra; 1990.
22. Vila I, Donnay S, Arena J, Arrizabalaga JJ, Pineda J, García-Fuentes C, et al. Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: The Tirokid study. *Br J Nutr*. 2016;115:1623-31.
23. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res*. 2015;8:8.
24. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic:

- A morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol.* 2007;18:1-7.
25. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, Frasca F, Viola D, Muzza M, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1758-65.
  26. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2:1023-9.
  27. O'Grady T, Gates M, Boscoe F. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer.* 2015;137:2664-73.
  28. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.