

ORIGINAL

Incidencia y estadificación dinámica del riesgo del carcinoma diferenciado de tiroides en una unidad de alta resolución. periodo 2002-2017



Gonzalo Díaz-Soto^{a,b,*}, Beatriz Torres Torres^{a,b}, Juan José López^{a,b},
Susana García^{a,b}, María Álvarez Quiñones^c y Daniel de Luis^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España

^b Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición FAC Medicina Uva, Valladolid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 14 de julio de 2020; aceptado el 21 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Incidencia;
Estadificación
dinámica del riesgo

Resumen

Objetivo: Evaluar la progresión de la incidencia del carcinoma de tiroides (CDT), así como la evolución de los pacientes en seguimiento en una unidad de alta resolución de tiroides (UART) mediante la estadificación dinámica del riesgo.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo sobre los casos incidentes en el registro de tumores del periodo 2002-2017 y la evolución de los pacientes en seguimiento en la UART.

Resultados: Un total de 444 pacientes (78,5% mujeres, con una edad media de $52,1 \pm 14,9$ años) fueron diagnosticados durante el periodo 2002-2017. La tasa de incidencia de CDT aumentó de $5,2$ a $25,7 \times 10^5$ habitantes/año en mujeres y de $2,3$ a $7,1 \times 10^5$ habitantes/año en varones ($p < 0,0001$). El aumento de la incidencia no se asoció a un incremento en el número de microcarcinomas papilares incidentales diagnosticados (de 29,4% a 32%).

Al evaluar a los pacientes en seguimiento en la UART (84% carcinomas papilares), el 65,7% presentaban un riesgo bajo de recurrencia, frente a un 14,5% con riesgo elevado. El 88,8% de los pacientes con respuesta excelente al diagnóstico se mantenían libres de enfermedad en la última visita de seguimiento. Aquellos pacientes con respuesta indeterminada o estructural incompleta al diagnóstico evolucionaban a respuesta excelente en un 55,8% y 42,9% de los casos, respectivamente; frente al 14,8% en aquellos con respuesta bioquímica incompleta ($p < 0,001$).

Conclusiones: El aumento de la incidencia de CDT sigue una tendencia semejante a las publicadas en nuestro medio. Los sistemas de estadificación dinámica del riesgo clasifican adecuadamente a los pacientes y permiten adecuar las herramientas de diagnóstico y tratamiento, especialmente en los subgrupos de bajo riesgo.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diazsotogonzalo@gmail.com (G. Díaz-Soto).

KEYWORDSThyroid carcinoma;
Incidence;
Risk stratification**Incidence and dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer in a high-resolution clinic, 2002-2017****Abstract**

Objective: We evaluated the incidence, progression and the dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer (DTC) under follow-up in a high-resolution clinic (HRC).

Methods: This was a retrospective observational study on incident cases in the tumor registry from 2002 to 2017 and their evolution under follow-up in HRC.

Results: A total of 444 patients (78.5% women, 52.1 ± 14.9 mean years old) were DTC diagnosed from 2002 to 2017. The incidence rate of DTC increased from 5.2 to 25.7×10^5 habitants/year in women and from 2.3 to 7.1×10^5 habitants/year in men ($P < 0.0001$). This increased incidence was not associated with an increment in the incidental papillary microcarcinoma diagnosed (from 29.4% to 32%).

In those patients undergoing follow-up at the HRC (84% papillary carcinomas), 65.7% were classified as being at a low risk of recurrence compared to 14.5% at high risk. Of those, 88.8% classified as making an excellent response at diagnosis remained disease-free at the final follow-up visit. However, those patients with an indeterminate or structurally incomplete response at diagnosis evolved to an excellent response in 55.8% and 42.9% of the cases, respectively, compared to 14.8% of those with a biochemically incomplete response ($P < 0.001$)

Conclusions: The increased incidence of DTC is similar to results published previously in other countries. Dynamic risk stratification systems adequately classify DTC patients and assess diagnostic and treatment procedures, especially in low-risk subgroups.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina maligna más frecuente; además, es la causa principal de mortalidad por tumores endocrinos. Sin embargo, la prevalencia en la población española es menor del 1% y afecta mayoritariamente a mujeres en la edad media de la vida¹.

En las últimas décadas se ha producido un aumento progresivo en la incidencia de este tipo de tumores, al diagnosticarse entre 2 y 20 casos por 100.000 habitantes/año, sobre todo microcarcinomas papilares de las células foliculares tiroideas²⁻⁴. Este incremento no se ha visto acompañado de un aumento de la mortalidad, por lo que actualmente existe controversia sobre si el incremento en la incidencia es debido a un sobrediagnóstico o si se trata de un hallazgo real⁵.

En este contexto, las guías clínicas internacionales modificaron sus protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del nódulo tiroideo y de los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) hacia formas menos agresivas de control^{6,7}. Recientemente, algunos autores han publicado la estabilización en la incidencia del diagnóstico de CDT en relación con la puesta en marcha de los nuevos protocolos y la prohibición de los cribados ecográficos tiroideos generalizados^{8,9}.

En paralelo, los modelos predictores de supervivencia del CDT en función exclusivamente de los factores de diagnóstico inicial han demostrado ser insuficientes en la valoración a largo plazo, debido a su carácter estático¹⁰. El desarrollo de modelos de estadificación dinámica del riesgo en CDT permiten una valoración del estado de la enfermedad del paciente en cualquier momento de su evolución, integrando la respuesta al tratamiento y las características biológicas

del tumor y adecuan la terapia inicial mínima necesaria, la respuesta probable, la mortalidad y el riesgo de recurrencia a lo largo de la evolución¹¹.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la progresión de la incidencia de CDT en el periodo 2002-2017 y la caracterización de los pacientes en seguimiento por CDT en una unidad de alta resolución de tiroides (UART) en endocrinología mediante la estadificación dinámica del riesgo y el cálculo del riesgo de recurrencia.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides en seguimiento en la UART del Servicio de Endocrinología de un hospital terciario, así como los casos incidentes de cáncer de tiroides en el área de referencia desde el año 2002. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro hospitalario.

Se obtuvieron datos clínicos: edad al diagnóstico, año del diagnóstico del cáncer, meses de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la última visita; tipo y características del cáncer diagnosticado: tamaño en centímetros, multifocalidad, invasión capsular, extensión vascular y extratiroidea, así como estadificación TNM. Además, se registró el riesgo de recurrencia tras el diagnóstico (excluyendo marcadores moleculares) y la estadificación dinámica del riesgo a los 12 meses de seguimiento tras conocer la respuesta al tratamiento inicial y en la última visita de control, según los criterios de la guía ATA 2015, en aquellos pacientes intervenidos con tiroidectomía total y ablación con yodo radiactivo⁶ y la estadificación dinámica del riesgo

modificada en aquellos pacientes con tiroidectomía total o lobectomía sin ablación con yodo radiactivo¹².

La clasificación histológica se realizó de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud¹³ en 2 categorías principales: carcinoma papilar y carcinoma folicular. Este último incluye tanto las variantes mínimamente como las 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: carcinomas papilares clásicos, carcinomas papilares de variante folicular y las variantes histológicas más agresivas (subtipos esclerosante difuso, sólido-trabecular, de células altas y de células columnares). Los tumores fueron clasificados al diagnóstico de acuerdo con la clasificación TNM según la 8.ª edición de la *American Joint Committee of Cancer*¹⁴. Los tumores menores o iguales a 1 cm de diámetro, intratiroides, sin afectación ganglionar ni metastásica se clasificaron como microcarcinomas.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE). La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con una prueba t de Student bilateral. Las variables no paramétricas se evaluaron mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se analizaron con el test de chi-cuadrado (con corrección de Fisher cuando fue necesario). Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis.

La incidencia de cáncer de tiroides específica se calculó a partir de los datos del registro de Servicio de Anatomía Patológica y la población de referencia del área de salud publicada por la Consejería de Sanidad. Las tasas de incidencia estandarizadas por sexo de la población europea se calcularon multiplicando las tasas de incidencia específicas por edad de la población estándar europea y se expresaron por 100.000 personas/año.

Para el cálculo estadístico del análisis de tendencia se utilizó el programa *Joinpoint Trend Analysis Software* del NIH de EE. UU. El análisis de regresión de las tasas de incidencia estandarizadas se utilizó para estimar el cambio porcentual anual en las tendencias de la incidencia de cáncer de tiroides a lo largo del tiempo. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Entre 2002 y 2017 se diagnosticó cáncer de tiroides a 444 pacientes, de los cuales el 78,5% fueron mujeres, con una edad media de $52,1 \pm 14,9$ años. Durante este período, la incidencia de tumores de tiroides se vio incrementada tanto en mujeres (de $5,2$ a $25,7 \times 10^5$ habitantes/año) como en varones (de $2,3$ a $7,1 \times 10^5$ habitantes/año) de manera significativa ($p < 0,0001$) (fig. 1). El aumento de la incidencia registrada de CDT no se asoció a un incremento significativo del número de diagnósticos de microcarcinomas papilares incidentales (29,4% en 2002, 32% en 2017). El porcentaje

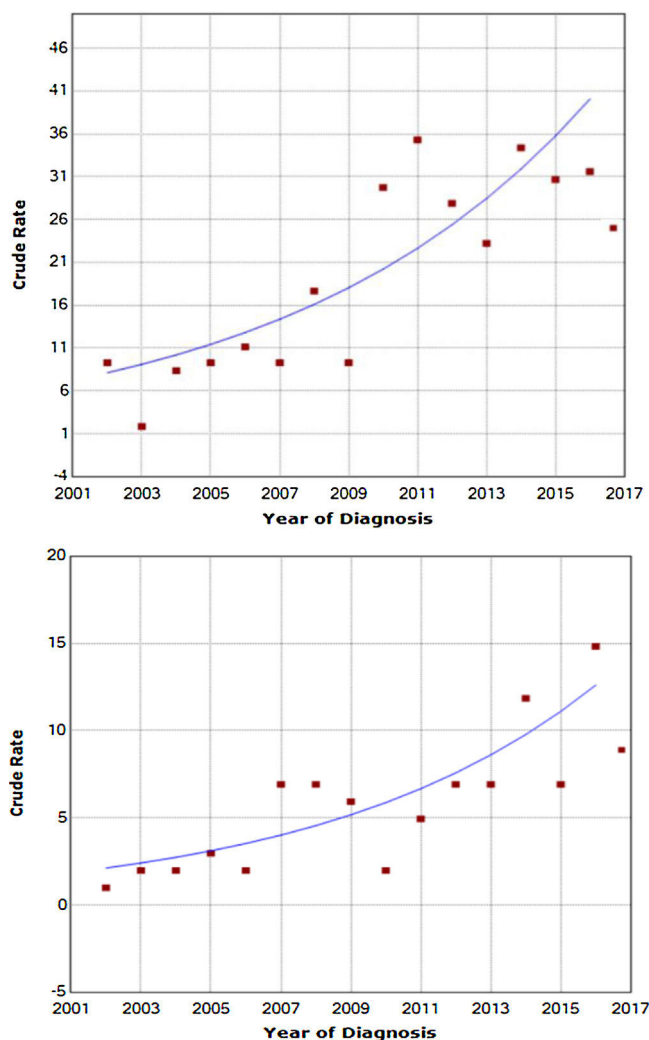


Figura 1 Aumento de la incidencia de CDT en mujeres (cambio porcentual anual APC 12,08) y en varones (APC 13,57%), respectivamente ($p < 0,0001$).

de cambio anual de la incidencia en varones fue de 13,57%, mientras que en mujeres fue de 12,08% ($p < 0,0001$).

Al analizar la totalidad de los pacientes en seguimiento por CDT en la UART, se evaluaron un total de 307 pacientes. La edad media fue de $58,3 \pm 13,6$ años, con un seguimiento medio desde el diagnóstico de $6,5 \pm 5,3$ años. El tamaño medio tumoral fue de $1,6 \pm 1,3$ cm de diámetro. Un 14,7% de los pacientes no reunieron criterios de tratamiento con I¹³¹ y un 9,8% fueron tratados con lobectomía inicial con intención curativa. La histología predominante fue el carcinoma papilar (51,7% papilar clásico, 36,4% variante folicular y 11,9% subtipos agresivos), seguido por el carcinoma folicular (74,0% variante oncocítica). Al evaluar el riesgo de recurrencia al diagnóstico de los pacientes con CDT, un 65,7% de ellos presentaban un riesgo bajo, frente a un 14,5% de riesgo elevado (tabla 1).

Por último, se evaluó el porcentaje de pacientes con CDT y más de un año de seguimiento según la estadificación dinámica del riesgo al diagnóstico y en la última visita de control (fig. 2), así como la evolución de los pacientes con CDT según su clasificación inicial (tabla 2). El 88,8% de

Tabla 1 Características pacientes en seguimiento por CDT en UART

	Media (DE)
Pacientes (mujeres en %)	307 (78,8)
Edad al diagnóstico en años	58,3 (13,6)
Años de evolución	6,5 (5,3)
Tamaño tumoral medio en cm	1,6 (1,3)
Multifocalidad	53%
Tratamiento con I ¹³¹ al diagnóstico	85,3%
Lobectomía al diagnóstico	9,8%
Clasificación histológica en %	
Papilar	85,0
Clásico	51,7
Variante folicular	36,4
Variantes agresivas	11,9
Folicular	15,0
Variante oncocítica	74,0
Resto variantes	26,0
Riesgo de recurrencia (ATA 2015) en %	
Bajo	65,7
Intermedio	19,8
Alto	14,5
Estadio AJCC 8 edición en %	
I	82,8
II	6,0
III	10,9
IV	0,3

los pacientes clasificados como de respuesta excelente al diagnóstico se mantenían libres de enfermedad en la última visita de seguimiento, frente a un 6,8% reclasificado como de respuesta estructural incompleta. Sin embargo, aquellos pacientes con respuesta indeterminada o estructural incompleta al diagnóstico evolucionaban a respuesta excelente en un 55,8% y 42,9% de los casos, respectivamente, frente a un 14,8% de aquellos con respuesta bioquímica incompleta ($p < 0,001$) (tabla 2).

Discusión

El CDT es, con diferencia, la neoplasia endocrina más frecuente y su incidencia se ha incrementado progresivamente

durante las últimas décadas en multitud de países (Europa, EE. UU., Corea del Sur, entre otros). El presente estudio es uno de los primeros en nuestro país en evaluar la progresión de la incidencia del CDT durante un periodo amplio y reciente de 15 años (2002-2017). Los resultados obtenidos demuestran un incremento significativo de las tasas de incidencia ajustadas a la población europea, totales y por sexo, de manera semejante a los obtenidos en otras series nacionales e internacionales²⁻⁴.

Sin embargo, este aumento en la incidencia del CDT no está exenta de controversia¹⁵. Son múltiples los estudios epidemiológicos que han intentado evaluar la causa última de este incremento, sin que se haya demostrado con claridad un aumento de mortalidad asociada. Incluso algunos autores han reportado una disminución en ella¹⁶. A su vez, este incremento en los subtipos de CDT con mejor pronóstico ha condicionado variaciones en los protocolos de diagnóstico y tratamiento del CDT y de la enfermedad nodular tiroidea con el objetivo de desarrollar estrategias menos agresivas para el paciente^{6,7}.

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha han atribuido el incremento de la incidencia del CDT a subtipos indolentes. Más concretamente, este incremento se ha relacionado con frecuencia con el diagnóstico de la variante papilar de CDT y, en concreto, con las formas subcentrítricas encontradas como hallazgos casuales ante pruebas complementarias realizadas por otro motivo o en la evaluación de tiroidectomías^{3,9}. De hecho, existe la duda de si este aumento de la incidencia es real o se debe a un sobrediagnóstico secundario a la mejora en las técnicas de imagen (especialmente la ecografía de alta resolución) y a la puesta en marcha de protocolos de cribado de enfermedad nodular tiroidea, con la consiguiente morbimortalidad asociada^{8,15}.

En nuestros resultados el claro incremento de la incidencia de CDT en ambos sexos no se acompañó de un aumento del diagnóstico de las formas subcentrítricas o incidentalomas, que se mantuvo estable en torno al 30% durante los 15 años de seguimiento, contrariamente al criterio mayoritario hasta la fecha. Sin embargo, los estudios más recientes publicados que recogen la incidencia del CDT en la última década apoyan nuestros resultados y objetivan un incremento en la incidencia de CDT no relacionado con un aumento del diagnóstico de las formas subcentrítricas¹⁷. Además, estudios recientes respaldan la estabilización del

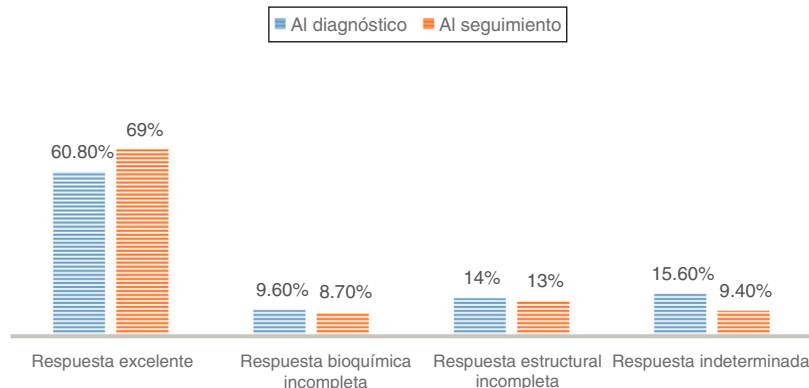
**Figura 2** Porcentaje de pacientes según estadificación dinámica del riesgo al diagnóstico y en la última visita de seguimiento.

Tabla 2 Evolución de la Estadificación dinámica del riesgo tras conocer la respuesta al tratamiento inicial y en la última visita de seguimiento del CDT ($p < 0,001$)

		Estadificación dinámica del riesgo en la última visita de seguimiento (%)			
		Respuesta excelente	R. Bioquímica incompleta	R. Estructural incompleta	Respuesta indeterminada
Estadificación dinámica del riesgo tras respuesta inicial al tratamiento (%)	Respuesta excelente	143 (88,8%)	1 (0,6%)	11 (6,8%)	6 (3,7%)
	R. Bioquímica incompleta	4 (14,8%)	14 (51,9)	7 (25,9%)	2 (7,4%)
	R. Estructural incompleta	18 (42,9%)	5 (11,9%)	13 (31%)	6 (14,3%)
	Respuesta indeterminada	24 (55,8%)	3 (7%)	4 (9,3%)	12 (27,9%)

incremento de la incidencia de CDT, en parte, como consecuencia de los nuevos criterios de diagnóstico y de punción aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo en los últimos 3 años⁹. De hecho, en el presente trabajo se puede observar una estabilización en los últimos años del incremento de la incidencia (especialmente en mujeres) coincidiendo con la publicación de los nuevos criterios de control y la puesta en marcha de la UART en 2014, respuesta que habrá que evaluar en futuros estudios.

Resulta especialmente significativo como, incluso en unidades especializadas de seguimiento de CDT, el porcentaje de pacientes con riesgo bajo de recurrencia (65,7%) o estadio I al diagnóstico (82,8%) es muy elevado, como refleja el presente estudio. En este contexto de alta incidencia y buen pronóstico, las UART dirigidas por endocrinólogos se constituyen como una forma protocolizada y eficiente del uso de los recursos¹⁸. Por ello, la utilización de la estadificación dinámica del riesgo es de especial interés, al permitir evaluar la evolución del paciente y la necesidad de seguimiento o tratamiento añadidos de manera dinámica en cada momento⁶.

En el presente estudio, se observa como la estadificación dinámica del riesgo inicial condiciona el pronóstico incluso años después del diagnóstico. Es especialmente significativo que el porcentaje de pacientes etiquetados en cada categoría al diagnóstico y tras una media de 6,5 años de seguimiento prácticamente no se modifique a lo largo de la evolución, y solo se incrementa de forma ligera en el subgrupo de respuesta excelente (fig. 2).

En concreto, aquellos pacientes clasificados al diagnóstico como de respuesta excelente, presentan de forma excepcional modificaciones sustanciales de su estadificación durante el seguimiento (11,2%) (tabla 2). Además, esta reclasificación corresponde en su mayor parte a hallazgos sospechosos en las técnicas de imagen (ecografía cervical), sin clara significación patológica, como ha sido demostrado recientemente¹⁹. De hecho, son cada vez más frecuentes los expertos que recomiendan evitar la ecografía cervical como método de control en este subgrupo, dado su buen pronóstico y el riesgo de morbilidad asociada a su realización por el descubrimiento de imágenes sospechosas falsos positivos

y el riesgo de adoptar conductas terapéuticas o diagnósticas innecesarias²⁰.

En definitiva, en el grupo mayoritario de pacientes etiquetados como respuesta excelente, el bajo riesgo de recurrencia obligaría a un seguimiento menos intensivo, con el consiguiente beneficio en el riesgo de morbilidad y del uso eficiente de los recursos, si bien aún no protocolizado en las guías clínicas²¹.

Por el contrario, los pacientes que inicialmente se clasificaban en alguno de los grupos con enfermedad activa o de riesgo (respuesta bioquímica incompleta, respuesta estructural incompleta y respuesta indeterminada) son con menor frecuencia etiquetados de respuesta excelente durante el seguimiento. Desde este punto de vista, nuestros resultados demuestran que más de la mitad de los pacientes que se incluían al inicio en respuesta bioquímica incompleta se mantuvieron en ella durante el seguimiento y un 25% se reclasificó en el grupo de respuesta estructural incompleta²².

Con respecto a la categoría de respuesta indeterminada, en diferentes estudios se describe el hallazgo de lesiones durante el seguimiento en un 15% de los casos, similar a nuestro porcentaje cercano al 10%⁶.

Por último, los pacientes de la categoría de respuesta estructural incompleta, es decir, aquellos que presentan enfermedad macroscópica persistente a pesar de las terapias adicionales, se mantuvieron en la misma estadificación dinámica en un 31% de los casos a lo largo del seguimiento. Además, la categoría de respuesta estructural incompleta determina el mayor incremento de mortalidad específica por enfermedad. Estos resultados son similares a los publicados por otros grupos²³.

El presente trabajo representa la actividad clínica diaria de una UART, en la que se realiza la práctica totalidad del seguimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad nodular y maligna tiroidea del área de referencia. Por ello, supone un buen reflejo de la actividad asistencial de una unidad de alta complejidad especializada en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de tiroides de manera protocolizada.

Como limitaciones fundamentales en el presente estudio, podríamos señalar el relativamente escaso número de

años de seguimiento medio (6,5 años) en una enfermedad de lenta evolución, como es el CDT, en especial en sus formas indolentes. De la misma manera, la pérdida de seguimiento en las UART de una parte de los pacientes intervenidos (casos incidentes) en el área de salud puede deberse a múltiples motivos no relacionados con el CDT (traslado de domicilio, seguimiento en otro centro, fallecimiento por causa no relacionada, mal cumplimiento del seguimiento, etc.) y es común a cualquier estudio de enfermedades complejas de larga evolución. Sin embargo, no es posible descartar una mayor pérdida de seguimiento en aquellos pacientes con respuesta excelente de años de evolución y, por lo tanto, una posible menor representatividad de las formas leves en el presente estudio.

En conclusión, el diagnóstico y seguimiento del CDT supone un verdadero reto en una enfermedad con un importante incremento de la incidencia en las últimas décadas, si bien en la mayoría de los pacientes con buen pronóstico y con una alta tasa de respuesta al tratamiento, condicionada fundamentalmente por la clasificación dinámica del riesgo inicial. La estadificación dinámica del riesgo es una herramienta esencial en el manejo del paciente con CDT que permite adecuar las herramientas de seguimiento y tratamiento, en especial en los subgrupos de bajo riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013;49(6):1374–403.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317–22.
- 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):303–9.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):614–7.
- Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: A morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007;18(1):1–7.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016;26(1):1–133.
- Kim BW, Yousman W, Wong WX, Cheng C, McAninch EA. Less is more: Comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2016;26(6):759–64.
- Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer «epidemic»: Turning the tide. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2389–90.
- Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LG, Marti JL. Changes in trends in thyroid cancer incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA*. 2019 24;322(24):2440–1.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2010 Dec;20(12):1341–9.
- Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: From detection to final follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
- Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):401–21.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of tumours of endocrine organs [Internet] [consultado 14 Jul 2020]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual. Springer [Internet] [consultado 14 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>. Mahul B. Amin.
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer «epidemic»: Screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1765–7.
- 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 May 1;136(9):2187–95.
- Yan KL, Li S, Tseng C-H, Kim J, Nguyen DT, Dawood NB, et al. Rising incidence and incidence-based mortality of thyroid cancer in California, 2000-2017. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6).
- Díaz-Soto G, Torres B, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Villar A, Romero E, et al. Economic impact of and satisfaction with a high resolution thyroid nodule clinic at the endocrinology department. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):414–20.
- Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: The need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):4981–9.
- Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer: What should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):538–51.
- Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: Can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):D1–16.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CHCN, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132–8.
- Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2011 Dec;21(12):1317–22.