

ORIGINAL

Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados

Julia Sastre Marcos^{a,*}, Ofelia Llamazares Iglesias^a, Almudena Vicente Delgado^a, Amparo Marco Martínez^a, Bárbara Cánovas Gaillemín^a, Juan Luis Orradre Romero^b, Miguel Ángel Morlan López^c y José López López^a

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 30 de noviembre de 2010; aceptado el 25 de enero de 2011

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Carcinoma diferenciado de tiroides;
Supervivencia;
Factores de riesgo

Resumen

Antecedentes y objetivo: El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el tumor endocrino más frecuente, con buen pronóstico y supervivencias superiores al 85%. El objetivo de nuestro trabajo es conocer la supervivencia actual de nuestra serie de CDT y analizar los factores relacionados.

Pacientes y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con CDT (n: 308), 93,5% eran papilares, el 78,2% eran mujeres con una edad media al diagnóstico de $45,4 \pm 15,8$ años y un tiempo de seguimiento de $8,9 \pm 6,8$ años. Han sido tratados y seguidos de forma homogénea en nuestro centro hospitalario. Para cada paciente se ha recogido edad al diagnóstico, sexo, histología, estadio TNM, tratamientos empleados y fecha y causa de la muerte. La probabilidad de supervivencia fue calculada por el método de Kaplan Meier. Para analizar los factores relacionados con la supervivencia se realizó un análisis univariante (*Log Rank test*) y multivariante (Riesgos proporcionales de Cox).

Resultados: Se produjeron 26 casos de muerte, de ellos 15 pacientes (4,9%) murieron como consecuencia del CDT. La probabilidad de supervivencia acumulada del grupo total fue del 92,7%. En el análisis multivariante las variables asociadas de forma independiente con mortalidad por CDT fueron: metástasis a distancia, tipo histológico folicular, edad al diagnóstico más de 60 años y afectación extratiroidea.

Discusión: La probabilidad de supervivencia de nuestra serie es equiparable a la de la literatura. El conocimiento de los factores relacionados con peor supervivencia en el medio que trabajamos, es importante para establecer estrategias más activas de tratamiento en pacientes de alto riesgo.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsastrem@sescam.jccm.es (J. Sastre Marcos).

KEYWORDS

Differentiated thyroid carcinoma;
Survival;
Risk factors

Differentiated thyroid carcinoma: survival and prognostic factors**Abstract**

Background and aims: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common endocrine tumor. DTC has a good prognosis and survival rates higher than 85%. The aim of our study was to assess our current survival rate and to analyze prognostic factors.

Patients and methods: A retrospective analysis was conducted of 308 patients with DTC (93.5% with papillary tumors, 78.8% women). Mean age at diagnosis was 45.4 ± 15.8 years, and mean follow-up time was 8.9 ± 6.8 years. The whole group was treated and followed up using the same protocol at our hospital. The following data were collected: age at diagnosis, sex, histology, TNM stage, treatments, and date and cause of death. Survival probability was calculated using Kaplan-Meier analyses. Prognostic factors were analyzed using a univariate log rank test and a multivariate Cox regression analysis model.

Results: Twenty-six patients died during follow-up, 15 of them (4.9%) from DTC. Thyroid carcinoma-related survival was 92.7% for the whole group. In multivariate analyses, the following parameters were associated to a significantly increased risk of death from DTC: presence of distant metastases, follicular histology, age at diagnosis older than 60 years, and extrathyroid invasion.

Discussion: Our survival rate is similar to that reported in literature. Assessment of prognostic factors related to an increased risk of death in our patient group, is essential to establish active therapeutic approaches in high risk patients.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) derivado del epitelio folicular, es la neoplasia endocrina más frecuente, mostrando una tendencia creciente en su incidencia en los últimos años^{1,2}. Generalmente, es un tumor de curso favorable con supervivencias alrededor del 85-90%³⁻⁵. No obstante, en todas las series existe un porcentaje de casos de comportamiento más agresivo con recurrencias locales o con aparición de metástasis a distancia, que nos indican la existencia de variantes de peor pronóstico y evolución.

Para establecer el pronóstico final del CDT y poder indicar la necesidad de tratamientos más agresivos, se han establecido diferentes factores de riesgo, como la edad al diagnóstico, el sexo, el tamaño y la extensión del tumor primario, la presencia de metástasis ganglionares o a distancia, el subtipo histológico, o el tratamiento inicial aplicado⁶⁻⁸. En los últimos años, el conocimiento más profundo de los cambios moleculares que originan la aparición del CDT ha permitido establecer otros marcadores genéticos relacionados con peor pronóstico y menor supervivencia⁹.

El objetivo de nuestro trabajo fue establecer la probabilidad de supervivencia en nuestra cohorte de carcinoma diferenciado de tiroides y analizar los factores relacionados con la misma.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de una cohorte de 308 pacientes con CDT, que han sido tratados y seguidos de forma homogénea en nuestro centro hospitalario entre 1976 y 2009. Los datos de los pacientes con CDT se recogen de forma sistemática en una base de datos informatizada desde 1996, habiéndose excluido del estudio aquellos pacientes no

intervenidos en nuestro hospital y/o de los que nos disponemos de datos suficientes para una categorización inicial adecuada.

Para cada paciente se han recogido los siguientes datos:

1. *Características demográficas:* edad al diagnóstico, sexo, antecedentes familiares de patología tiroidea y/o CDT, y antecedentes personales de radioterapia externa cráneo-cervical.
2. *Características relacionadas con el tumor al diagnóstico:* tipo histológico principal y subtipo histológico (si lo hubiera), siguiendo la clasificación de la OMS¹⁰; tamaño medio del tumor, presencia de multifocalidad, afectación tiroidea bilateral, presencia de tiroiditis en la pieza quirúrgica, existencia de metástasis ganglionares, invasión extratiroidea y metástasis a distancia.
3. *Características relacionadas con el tratamiento empleado:* tipo de cirugía inicial (tiroidectomía total, tiroidectomía total en dos tiempos, hemitiroidectomía, etc), realización de linfadenectomía y extensión de la misma, número de dosis y dosis total de yodo radiactivo (I-131).

Con los datos anteriores todos los pacientes han sido clasificados aplicando el sistema de estadificación de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), que está basado en la clasificación TNM (6ª edición)¹¹ junto con la edad.

4. *Fecha del último seguimiento (tanto en pacientes en seguimiento activo como pacientes perdidos para seguimiento) y fecha y causa de la muerte.* Esta última se ha establecido gracias a los registros hospitalarios, informes de defunción aportados por familiares e informes de autopsia. Dichas causas de muerte se clasificaron en dos categorías: muerte relacionada con el carcinoma

Tabla 1 Características demográficas, factores de riesgo y forma de presentación de la cohorte de carcinoma diferenciado de tiroides de Toledo al diagnóstico

	% (IC 95%)
Sexo	
Mujer	78,2 (73,4-83,0)
Varón	21,8 (17,0-26,6)
<i>Historia familiar enfermedad tiroidea</i>	21,3 (16,1-26,5)
<i>Historia familiar de carcinoma diferenciado de tiroides</i>	3,5 (1,1- 5,9)
<i>Irradiación cervical</i>	1,2 (0,5-1,9)
<i>Otras neoplasias</i>	5,5 (2,9-8,1)
Forma de presentación	
Nódulo único	40 (37,3-45,4)
Bocio multinodular	44 (38,6- 49,4)
Enfermedad tiroidea autoinmunitaria ^a	5,5 (3,1-7,9)
Adenopatías	6,8 (4,0-9,6)
Metástasis a distancia	0,3 (0-0,6)
Función tiroidea inicial	
Normofunción	75,8 (71,0-80,6)
Hipotiroidismo	5,3 (2,9-7,7)
Hipertiroidismo	7,5 (4,5-10,5)
Desconocida	11,4 (7,7-14,9)
Grupos de edad	
< 45 años	26,9 (21,8-32,0)
≥ 45 años	73,1 (71,2-81,0)
< 60 años	63,6 (58,1-69,1)
≥ 60 años	36,4 (30,9-41,9)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Incluye pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto.

de tiroides y muerte producida por otras causas, sin que sea el carcinoma tiroideo la causa principal del fallecimiento.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y como proporciones para variables cualitativas (con intervalo de confianza del 95%). La probabilidad de supervivencia fue calculada por el método de Kaplan Meier. Para analizar los factores relacionados con la supervivencia se realizó un análisis univariado (*Log Rank test*) y multivariado (Riesgos proporcionales de Cox). Se ha establecido un nivel de significación estadístico para $p < 0,05$. El estudio estadístico se ha realizado utilizando el paquete SPSS V15.0.

Resultados

En la [tabla 1](#) se describen las características demográficas de la población estudiada, así como las variables relacionadas con el diagnóstico inicial. El grupo presenta una edad media al diagnóstico de $45,4 \pm 15,8$ años, existiendo un claro predominio femenino (3,5:1). El tiempo medio de seguimiento ha sido de $8,9 \pm 6,8$ años (límites 1-33 años).

El 92% de los pacientes fue tratado quirúrgicamente mediante tiroidectomía intencionadamente total y en el

4,6% sólo se practicó hemitiroidectomía (en el 3,4% restante se incluyen pacientes no operados y otros operados mediante procedimientos no completos como tiroidectomía subtotal). Se realizó linfadenectomía, con diferentes modalidades a lo largo de los años de seguimiento, en el 47,6% de los casos. Tras el tratamiento quirúrgico el 90,8% recibió tratamiento ablativo con I-131 y la dosis media administrada fue de 146 ± 132 mCi.

Las características histológicas y la clasificación TNM de la serie aparecen en la [tabla 2](#).

En el grupo total se produjeron 26 muertes, en 15 casos (4,9%) la causa de la muerte estaba directamente relacionada con el CDT, mientras que en los 11 pacientes restantes el fallecimiento se produjo por otras causas.

La probabilidad de supervivencia para todo el grupo fue del 92,7%. En nuestra serie, la clasificación AJCC fue capaz de establecer diferentes probabilidades de supervivencia para cada estadio ([fig. 1](#)). En los pacientes con estadio I (n: 205,) la supervivencia a más de 20 años fue del 100%. En pacientes con estadio II (n: 26) la probabilidad alcanzó el 94,1%. En pacientes con estadio III (n: 28) la supervivencia disminuyó significativamente hasta el 78,1%. Finalmente, en pacientes con estadios IV la probabilidad de supervivencia se redujo hasta el 71,6% en el estadio IVa (n: 30) y fue del 46,6% para el estadio IVc (n: 12) ($p < 0,001$).

En el análisis univariado, el sexo, la presencia de adenopatías, la afectación tiroidea bilateral, la multifocalidad o la presencia de tiroiditis no se asociaron con menor

Tabla 2 Características histológicas y clasificación TNM de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

	% (IC 95%)
Tipo histológico	
<i>Papilar</i>	93,5 (90,7-96,3)
Microcarcinoma	23,1 (18,3-27,9)
Variante folicular	13,6 (9,7-17,5)
<i>Folicular</i>	6,5 (3,7-9,3)
Variante células de Hürtle	1,9 (0,3-3,5)
Multifocal	38,6 (33,1-44,1)
Tiroiditis	32,4 (27,1-37,7)
Afectación tiroidea bilateral	12,7 (8,9-16,5)
Extensión extratiroidea	18,9 (14,4-23,4)
Estadio TNM-T	
T1	44,5 (38,8-50,2)
T2	24,8 (19,9-29,7)
T3	17,6 (13,3-21,9)
T4	7,2 (4,3-10,1)
T desconocido	5,5 (2,9-8,1)
Estadio TNM-N	
N1	33,8 (28,4-39,2)
Estadio TNM-M	
M1	6,7 (3,9-9,5)
T 1-3 NX M0	81,2 (76,7-85,7)
T4 M1	7,8 (4,7-10,9)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3 Variables asociadas de forma independiente con menor probabilidad de supervivencia en carcinoma diferenciado de tiroides

	OR	IC 95%	p
Edad diagnóstico > 60 años	12	1,5-95,1	<0,05
Tipo histológico folicular	4,3	1,4-13,2	<0,05
Afectación extratiroidea	16,6	4,7-57,9	<0,001
Metástasis a distancia	7,0	2,1-23,7	<0,01

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

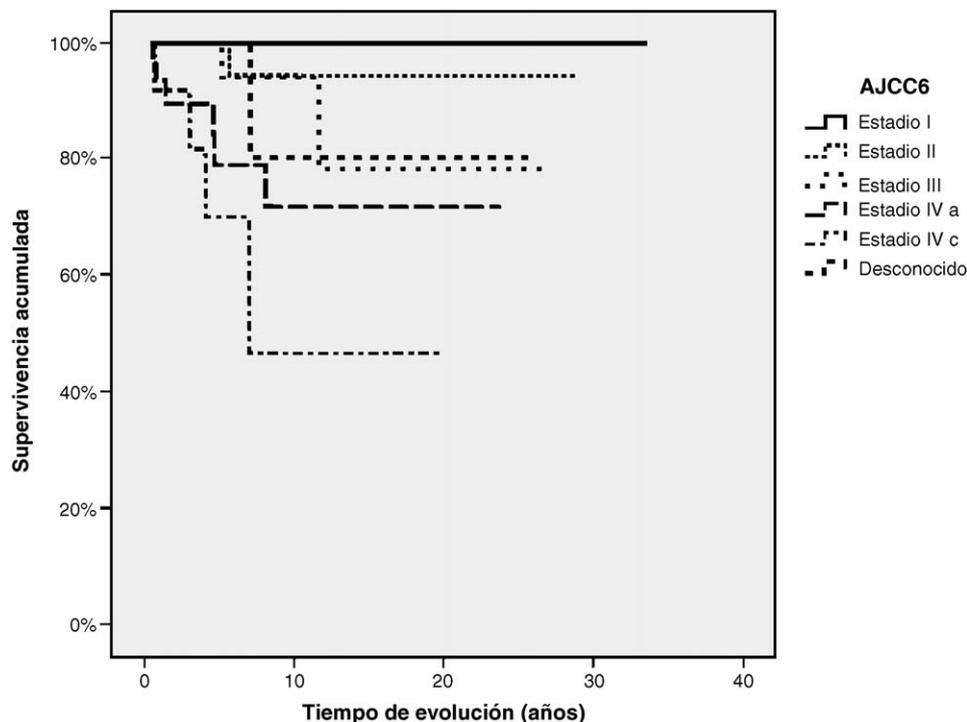
probabilidad de supervivencia. En el análisis multivariado (tabla 3) las variables relacionadas con menor probabilidad de supervivencia han sido: edad superior a 60 años, tipo histológico folicular, presencia de afectación extratiroidea y existencia de metástasis a distancia.

Partiendo de estos resultados, los pacientes han sido clasificados en 2 grandes grupos: 1°. pacientes con bajo riesgo de mortalidad (81,2%), que incluye los pacientes con tumores T1 a T3 y sin metástasis (M0) y 2°. pacientes con alto riesgo de mortalidad (7,8%), que incluye todos los pacientes con tumores T4 y/o los que presentaban metástasis al diagnóstico (M1).

En el grupo de bajo riesgo de mortalidad (T1-3, NX, M0) la probabilidad de supervivencia fue del 97,2%, mientras que la supervivencia en el grupo de alto riesgo (T4, NX, MX Ó TX, NX, M1) fue tan solo del 36,1% ($p < 0,001$) (fig. 2).

Discusión

En este trabajo revisamos los resultados de supervivencia y causas de muerte en una cohorte amplia de pacientes con

**Figura 1** Probabilidad de supervivencia según estadio AJCC 6ª edición, al diagnóstico. ($p < 0,001$).

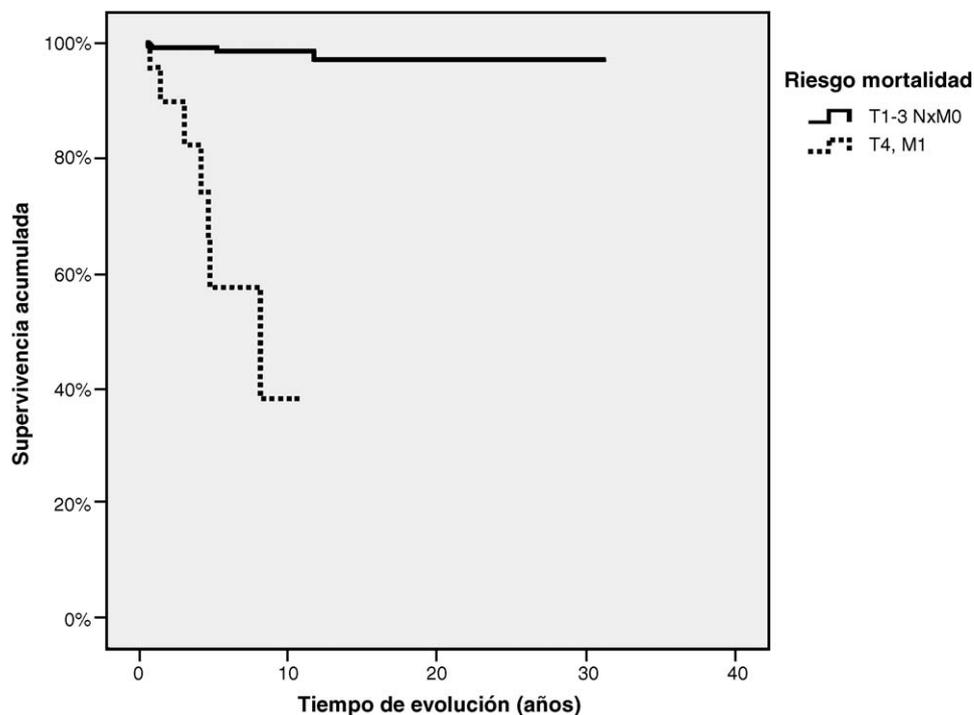


Figura 2 Probabilidad de supervivencia para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo (T1-T3 M0) y alto riesgo (T4 M1); ($p < 0,001$).

CDT (más de 300), que han sido seguidos y tratados de forma homogénea por el mismo equipo multidisciplinar durante un tiempo medio de seguimiento prolongado (más de 8 años). La probabilidad de supervivencia en el conjunto global de nuestra serie es superior al 90%, dato que concuerda con los obtenidos en la literatura europea y americana⁴.

Análisis previos de supervivencia en esta misma serie, realizados en 1997¹² y 2003¹³ mostraron supervivencias del 87,7% (en 70 pacientes con un tiempo de seguimiento de $5,1 \pm 3,9$ años) y 89,5% (en 151 pacientes con CDT y un tiempo de seguimiento de $61 \pm 4,8$ años), respectivamente, por lo que los resultados actuales indicarían una mejoría en la probabilidad de supervivencia en los pacientes con CDT, en los últimos 12 años, de 5 puntos porcentuales. Los condicionantes de esta mejoría en la probabilidad de supervivencia podrían estar relacionados con un diagnóstico más precoz del CDT (técnicas de imagen, uso de la punción aspiración con aguja fina), con un tratamiento más agresivo (abordaje quirúrgico intencionadamente total, linfadenectomía profiláctica, generalización del uso de I-131 a dosis ablativas), y con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que facilitan el diagnóstico de las recurrencias y su tratamiento posterior¹⁴.

El ritmo de cambio experimentado en la estrategia diagnóstica, terapéutica y de seguimiento del CDT ha obligado a renovar recientemente las guías internacionales¹⁵ y desde nuestros propios grupos de expertos, se nos anima a una toma de posición activa para unificar nuestro manejo del CDT basado en la evidencia científica actual^{16,17}.

Los factores que, en nuestra serie, influyen de forma independiente en esta supervivencia (edad avanzada al diagnóstico, tipo histológico folicular, afectación extratiroidea y metástasis a distancia) coinciden con los observados en

la mayoría de los estudios publicados, con algunas matizaciones. En nuestro grupo el tipo histológico folicular es un factor independiente asociado a menor supervivencia. En otras series reportadas de la literatura^{18,19}, la histología también determina la peor supervivencia. En nuestra serie de carcinomas foliculares desconocemos la proporción de casos con la variante histológica macroinvasiva, es posible que la mortalidad elevada de nuestros pacientes pueda explicarse por la existencia de un mayor porcentaje de carcinomas foliculares macroinvasivos. De igual modo, el sexo masculino se asocia en algunas de las series con peores resultados^{20,21}, dato que no encontramos en nuestros pacientes.

Utilizando los resultados de tamaño tumoral, la presencia de afectación extratiroidea macroscópica (T4) y de metástasis a distancia, hemos obtenido dos grupos de pacientes claramente diferenciados. En el grupo de bajo riesgo de mortalidad, la supervivencia es superior al 97%, por lo que constituye un grupo de pacientes con muy buen pronóstico y en los que la sobreactuación terapéutica puede generar más riesgos que beneficios. En cambio, en el grupo de alto riesgo, con una supervivencia inferior al 40%, debemos incrementar nuestros esfuerzos de tratamiento, detección precoz de recidivas, y posiblemente, la utilización de nuevas terapias experimentales²².

El área sanitaria de Toledo, en donde hemos llevado a cabo nuestro estudio es un área de mortalidad intermedia-baja por CDT en el contexto nacional. Las áreas de mayor riesgo de mortalidad corresponden a las islas Canarias y a la zona norte de la península (Galicia y zona oeste de Asturias)²³. La mortalidad global de nuestra serie, alrededor del 5%, no es diferente de la mortalidad por CDT en la serie histórica de carcinomas papilares de la Clínica Mayo²⁴ o de

la reportada por otros grupos europeos⁴. Sin embargo, nuestros datos de mortalidad son ligeramente superiores a los encontrados en dos áreas sanitarias del sur de Madrid, muy cercanas geográficamente a Toledo, 3,9% de mortalidad en el área de Leganés²⁵ y 3,2% en el área de Móstoles²⁶. Recientemente, se han analizado de forma conjunta los datos de dos centros hospitalarios de Cataluña, que han revisado sus series de CDT, siendo la mortalidad reportada en esta serie conjunta de tan solo el 1,8%²⁷. La diferencia en la tasa de mortalidad encontrada entre nuestro grupo y las otras series nacionales analizadas podría estar explicada por el largo tiempo de seguimiento de nuestros pacientes y por la búsqueda activa de los casos de muerte por CDT, entre los mismos.

En conclusión, nuestros resultados indican que la supervivencia de nuestros pacientes con CDT es alta y ha mejorado en los últimos 12 años. Los factores que influyen de forma independiente en la misma no son diferentes, con alguna excepción, a los encontrados en otras series. El conocimiento de los factores de riesgo de mortalidad en el medio en el que estamos trabajando es un elemento determinante para poder individualizar el tratamiento, optimizar el abordaje terapéutico y mejorar los resultados finales en nuestros pacientes con CDT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- Riego-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.
- 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.
- Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:313-9.
- Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1518-22.
- Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine J*. 2009;56:177-92.
- Pelizzo M, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Gross MD, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35 year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med*. 2007;32:440-4.
- Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg*. 2007;245:366-78.
- Rosei E, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Gianini R, et al. BRAF v600e mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3943-9.
- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, editores. Histological typing of thyroid tumours. En: *International histological classification of tumours*, n° 11. Geneva: World Health Organization; 1998: 1-18.
- Sobin LH, Wittekind C. *UICC: TNM Classification of malignant Tumors*. 6th ed New York: Wiley-Liss; 2002.
- Sastre J, Vicente A, López J, Carrasco MA, Mollejo M, Orradre JL. Morbidity and mortality in differentiated thyroid carcinoma: our experience. IV European Congress of Endocrinology. Sevilla. May 1998. P1-p 166.
- Sastre J, Vicente A, Marco A, Cánovas B, López J, Mollejo M, et al. Factores pronósticos de supervivencia- recidiva en el carcinoma diferenciado de tiroides en el área de Toledo. 45 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Cáceres, Mayo 2003. *Endocrinol Nutr*. 2003;50 Suppl 2:45.
- Zafón C, Castelvi J, Obiols G. Utilidad del análisis inmunohistoquímico de diversos marcadores moleculares en la caracterización del carcinoma papilar de tiroides con metástasis linfáticas iniciales. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:165-9.
- Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Gómez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:370-5.
- Galofré JC. Manejo del cáncer de tiroides en España. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:347-9.
- Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*. 1992;164:658-61.
- Lundgren CI, Hall P, Ekblom A, Frisell J, Zedenius J, Dickman PW. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2003;106:569-73.
- Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatre E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res*. 1991;51:1234-41.
- Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochman M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*. 2003;13:949-58.
- Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design and recent advances. *Thyroid*. 2009;12:1393-400.
- Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D, et al. Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC Public Health* 6: 302-. Doi: 10.1186/1471-2458r-r6-302.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999) temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26:879-85.
- Alcázar V, Mondéjar BM, del Val TL, de Icaya PM, del Olmo D, Jaunsolo MA, et al. Tasa de incidencia y características del cáncer de tiroides en un área de la zona sur de Madrid. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:182-4.
- Familiar C, Moraga I, Antón T, Gargallo MA, Ramos A, Marco AL, et al. Factores relacionados con la persistencia de la enfermedad a los 5 años del diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides: estudio de 63 pacientes. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:361-8.
- Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julian T, Díaz G, Sanmartí A, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:364-9.