

Artículo de revisión

Carcinoma de tiroides una verdadera pandemia?

Alejandro López Salazar
Médico especialista en Medicina Interna
Fellow de Endocrinología Universidad del Rosario

Importancia: El diagnóstico de cáncer de tiroides se ha incrementado y las posibilidades de detección de una enfermedad subclínica son altas, toda vez que disponemos de herramientas de detección más sensibles y de fácil acceso. Por ende, el clínico requiere conocer la historia natural del nódulo tiroideo y del carcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo para brindar a su paciente el mejor tratamiento basado en la evidencia clínica.

Objetivo: Reconocer los elementos clínicos que han condicionado el aumento inusitado de casos de cáncer de tiroides.

Conclusión: El sobrediagnóstico del cáncer de tiroides es una realidad, que se posibilita por el uso extendido de biopsia por aspiración con aguja fina ((BACAF)) después de la detección de un nódulo tiroideo, en gran parte de manera incidental, sin acarrear la mayoría de las veces un mejor pronóstico después de su tratamiento.

Palabras clave: cáncer de tiroides, nódulo tiroides, sobrediagnóstico

Introducción

El comportamiento del cáncer de tiroides es diverso, con un espectro clínico que va desde una enfermedad indolente que no causará ningún síntoma a lo largo de la vida del paciente hasta subtipos agresivos que pueden acarrear mayor morbilidad e incluso la muerte. Desde 1975 al 2009 la incidencia de cáncer de tiroides en Estados Unidos incrementó cerca de 3 veces, de 4.9 a 14.8 por 100.000 personas. El 92 % de este incremento es atribuible a cambios en la incidencia de cáncer de la variedad papilar, el cual incrementó 3.7 veces, pasando de 3.4 a 13 por 100.000 personas en el 2008, durante este periodo, la mayoría de los cánceres detectados eran no palpables y menores de 2 cms (65.1%). El incremento más dramático en la incidencia ocurrió después de 1993, con un cambio porcentual anual entre 1993 al 2009 de 6.7 % (Morris et al. 2013). Sin embargo, durante este tiempo la mortalidad no sufrió cambios y fue de 0.47 por 100.000 personas (Ho et al. 2015), (Howlader et al. 2011).

El cáncer de tiroides es en la actualidad el tercer tipo de tumor que más eleva su incidencia, se estima que en la última década la rata de este incremento fue cercana al 3 % anual, como resultado ocurrió un doblaje de la incidencia en 30 años. Estos hallazgos han sido identificados en diversas regiones y países lo que ha generado la percepción de una epidemia (Davies and Welch 2006),(Morris and Myssiorek 2010). En países europeos se reportó un incremento en la incidencia de este cáncer en un 5.3 %

(suiza) y un 155 % (Francia) entre 1973 y el 2002, mientras que en el sur de Australia se reportó un incremento de un 177 % en hombres y 252 % en mujeres durante el mismo periodo (Kilfoy et al. 2008). Sin embargo, Corea del sur rompió el récord con un incidencia de 80.2/ 100.000 en el 2008, con una tasa de un incremento anual de un 23.6 % en el periodo comprendido entre 1999-2008 (Jung et al. 2013). Estudios iniciales sugieren que este incremento podría ser secundario al uso extendido de terapia con radiación para condiciones benignas de la cabeza y el cuello entre 1920 y 1950 (Weiss 1979). Otros estudios proponen que el fenómeno podría estar asociado a la radiación atmosférica (Kazakov, Demidchik, and Astakhova 1992) o a un incremento a la exposición a las radiografías (Ron et al. 1995). Recientes estudios concluyen que el incremento en la incidencia de cáncer de tiroides podría ser el resultado de una mejoría en el diagnóstico de la enfermedad subclínica, secundario a un incremento en el uso de BACAF de nódulos tiroideos, que han sido detectados gracias al uso extendido de métodos de imágenes avanzadas. (Kent et al. 2007),(Davies and Welch 2014),(Davies and Welch 2006) (T.-J. Lee et al. 2012).

Hace 2 décadas la mayoría de estos tumores eran encontrados en pacientes con lesiones que causaban síntomas obstructivos, tenían masas visibles, o a través del examen físico regular, siendo los nódulos mayores de 20 mm estudiados con palpación y biopsia. Con el advenimiento de la ultrasonografía en la década de los ochenta y la biopsia guiada por ecografía en los noventa se logró detectar y biopsiar nódulos de hasta de 2 mm (Leenhardt et al. 2004). Pero no solo es la ecografía, un mayor uso de nuevas modalidades de imagen con otras indicaciones también es responsable de la detección del cáncer de tiroides. Ejemplo de ello, en Estados Unidos el uso de la tomografía se ha triplicado desde 1995 al 2005, y el uso de la resonancia magnética se ha duplicado (L. C. Baker, Atlas, and Afendulis 2008). Cerca del 16 % de las tomografías o de las imágenes de resonancia magnética muestran nódulos tiroideos de manera incidental, de los cuales el 75 % son menores a 15 mm (Yousem et al. 1997). Estas imágenes por sí solas han contribuido a un incremento en 2,4 veces la incidencia de los nódulos tiroideos en las 3 pasadas décadas y explican el incremento de 3 veces la realización de biopsias entre 1995 y el 2005 (Cronan 2008). Esto sin duda condiciona no sólo un descubrimiento de un mayor número de lesiones subclínicas sino también su tratamiento. En un centro la proporción de pacientes llevados a cirugía con lesiones menores de 1 cm paso del 14 % en el año 1995 a un 56% 10 años después (S. H. Lee et al. 2008).

El descubrimiento de un nódulo tiroideo puede ser estresante para un paciente, sin embargo más del 90 % de los nódulos detectados son lesiones benignas sin significado clínico (Papini et al. 2002), (Mandel 2004). La histología de los nódulos tiroideos malignos está dividida en 4 subtipos: papilar que corresponde al 85 % del total de los detectados, folicular 11 % medular 3% y anaplásico 1 % (Cooper et al 2013). El carcinoma anaplásico está asociado con el peor pronóstico con una mortalidad temprana (McIver et al. 2001). En contraste el cáncer papilar tiene un excelente pronóstico en especial cuando los nódulos son menores de 20 mm de diámetro, con una supervivencia a 20 años que alcanza el 99 % (Hay et al. 1993). La biopsia por aspiración con aguja fina es el procedimiento de elección para identificar lesiones sospechosas que requieran cirugía (Cooper et al. 2006) (Papini et al. 2006). Existen criterios establecidos para realizar el procedimiento que incluye el tamaño del nódulo y las características de la ecografía.

Cuando en la valoración inicial el nódulo tiene una citología benigna o se descartan características ecográficas sospechosas (hipoecogenicidad, márgenes irregulares, más alto que ancho, microcalcificaciones, flujo vascular intranodular), el clínico se enfrenta a una situación en la cual no tiene mucha evidencia que sustente una conducta o un protocolo de seguimiento, esto ocurre en parte porque se desconoce la historia natural del nódulo tiroideo (Filetti, Durante, and Torlontano 2006).

Las guías actuales recomiendan la realización de ecografía de tiroides de control para los nódulos benignos y realización de una segunda biopsia en casos de exista un crecimiento significativo del nódulo (incremento de un 20 % o más en al menos 2 diámetros del nódulo, con un incremento mínimo de 2 mm).(American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2009). Un estudio italiano a 5 años con 992 pacientes y 1567 nódulos quiso averiguar con qué frecuencia y en qué magnitud ocurrían estos cambios en los nódulos y su correlación con patología maligna. Se incluyeron nódulos con citología benigna (40.2%) y sin características sospechosas en la ecografía de la tiroidea(59.8%), durante el seguimiento se recabó información sobre el tamaño de la lesión , factores asociados con crecimiento del nódulo, aparición de nuevos nódulos y la incidencia de cáncer de tiroides . En el seguimiento anual, la biopsia por aspiración con aguja fina se realizó si existía crecimiento significativo del nódulo o presencia de características sospechosas en la ecografía. Dentro de los resultados se documentó al quinto año, crecimiento de los nódulos en cerca del 15 % de los pacientes con un promedio de 4.9 mm. Entre los factores asociados al crecimiento del nódulo se identificó la presencia de múltiples nódulos, nódulos de 7.5 mm o más y la edad (menores de 43 años). Al finalizar el estudio, el cáncer de tiroides fue diagnosticado en 5 nódulos tiroideos originales con citología benigna (0.3%) y solo en 2 de ellos se habían evidenciado crecimiento (Durante et al. 2015).

Se puede afirmar que en la actualidad son más los pacientes que reciben un diagnóstico de cáncer de tiroides después de una evaluación de nódulo tiroideo descubierto de manera incidental, que por la presencia de un nódulo sintomático o palpable. La mayoría son mujeres en una relación de 3:1 comparada con los hombres con edades comprendidas entre los 40 a 50 años al momento del diagnóstico (Horner et al. 2009).

La práctica de la medicina moderna ha resultado en un aumento de la incidencia de una enfermedad subclínica en pacientes de bajo riesgo, aparentando una mejoría en la supervivencia, que al ser contrastada con la mortalidad hace suponer que la verdadera epidemia corresponde a una mayor detección de los nódulos tiroideos con menor riesgo clínico, soportado en que una proporción muy significativa de casos son micro tumores con ganglios linfáticos negativos (Davies and Welch 2014). Existen algunos argumentos que soportan la idea de que el incremento de la incidencia del cáncer de tiroides no puede ser solo atribuido a un incremento en su detección, porque incluso tumores de mayor tamaño también han incrementado su incidencia, así como la radiación por exposición a tomografías (Chen, Jemal, and Ward 2009), (Morris and Myssiorek 2010) (S. R. Baker and Bhatti 2006). Sin embargo, esta observación no necesariamente descarta la posibilidad de un sobrediagnóstico el cual es más probable que ocurra en mercados menos regulados para el uso de la ecografía u otras modalidades de imagen. Así mismo el rápido incremento en el uso de tomografías puede ser interpretado como parte de un

sistema de salud con suficientes medios que favorezcan la detección de una enfermedad que puede ser benigna e indolente.

Se ha encontrado que los ingresos de una población puede afectar la detección del cáncer de tiroides (Ghori et al. 2002). Existe una correlación positiva entre la incidencia de cáncer de tiroides y los indicadores socioeconómicos de un país, donde se incluyen entre otros el acceso al sistema de salud, ingresos monetarios por hogar, educación y pólizas (Sprague, Warren Andersen, and Trentham-Dietz 2008). Un caso particular es Corea del sur, allí y desde 1999 el gobierno local tuvo la iniciativa de buscar activamente algunos cánceres y otras enfermedades; entre ellos cáncer de mama, cuello uterino, cáncer gástrico y hepático. Aunque la búsqueda de cáncer de tiroides no se ofrecía sistemáticamente, los pacientes podían realizarse una ecografía de cuello pagando entre 30 a 50 dólares. Aunado a estas políticas de salud pública, la disponibilidad de ecógrafos y otras imágenes avanzadas solicitadas y practicadas por múltiples especialidades generó un masivo acceso de evaluación mediante imágenes de la glándula tiroidea, esto llevó a que el año 2011 la incidencia de cáncer de tiroides se incrementará en 15 veces cuando se comparó con lo observado en el año de 1993 (con una mortalidad que permaneció estable); esto derivó en que el cáncer de tiroides sea hoy día el primer tumor diagnosticado en este país. Cifras del año 2011 advierten que más de 40.000 personas recibieron el diagnóstico de cáncer de tiroides con una tratamiento prescrito virtualmente para todos los casos, siendo la tiroidectomía total practicada en dos tercios de los pacientes y el restante sometidos a tiroidectomía subtotal. El 11 % experimentaron hipoparatiroidismo y 2 % parálisis de cuerdas vocales (Ahn, Kim, and Welch 2014).

Sobrediagnóstico

Para hablar de sobrediagnóstico de una entidad, existen 2 requisitos: Un reservorio de una enfermedad oculta y la posibilidad de que por alguna actividad de detección se determine la enfermedad en ese reservorio. (Welch and Black 2010) . En términos de reservorio el cáncer de tiroides es un caso extremo. Un estudio que examinó cortes de tejido tiroideo tomadas cada 2.5 mm encontró al menos un carcinoma papilar en el 36 % de los casos, concluyendo que la prevalencia histológica verificable de carcinoma papilar podía ser cercana al 100 % si los cortes del tejido tiroideo fueran más delgados (Harach, Franssila, and Wasenius 1985). Se estima que la probabilidad de sobrediagnosticar cáncer de tiroides es del alrededor del 99.7 y 99.9% (Welch and Black 2010). Es por esta razón que las guías no recomiendan su tamización en personas asintomáticas.

Manejo expectante del cáncer de tiroides

En un estudio observacional llevado a cabo entre 1993 y el 2004, 1395 pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo fueron asignados y según su propia elección a tratamiento quirúrgico versus manejo conservador con seguimiento ecográfico, 340 paciente decidieron un manejo expectante con ecografías cada 6 meses durante el primer año y luego anualmente por un tiempo promedio de 74 meses. 31 nódulos incrementaron más de 3 mm en su diámetro, de estos 18 fueron llevados a cirugía y los restante 13 nódulos continuaron siendo observados con ecografías periódicas, de estos últimos 7 disminuyeron de tamaño. Ningún paciente en el grupo sin cirugía murió, esto sugiere que el manejo expectante puede ser opción para un subgrupo de pacientes,

teniendo en cuenta que existen casos de cáncer papilar pequeños que nunca aumentarán de tamaño, no causarán síntomas y no producirán la muerte del paciente (Ito et al. 2010).

En resumen pacientes con lesiones pequeñas, sin historia familiar de cáncer o historia personal de exposición a radiación y sin signos de invasión extra glandular en la ecografía son considerados de riesgo bajo de progresión (Ito et al. 2010), (Pellegriti et al. 2004). La mayoría de la evidencia compilada resume que pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo son en general sobre-tratados y que esto explicará que a pesar de un aumento de 3 veces la incidencia en los pasados 30 años, la tasa de muerte ha permanecido estable en 0.5/100.000 habitante desde 1979 (Ho et al. 2015).

Beneficio del tratamiento versus su costo y riesgo potencial

Es importante destacar que la tiroidectomía no es un procedimiento libre de complicaciones, el riesgo de hipoparatiroidismo y compromiso del laríngeo recurrente depende no solo del tipo de procedimiento (tiroidectomía total o parcial) sino también del equipo quirúrgico. Sin embargo tanto en Colombia como en el resto del mundo la posibilidad de acceder a un cirujano de cabeza y cuello, con la experticia suficiente y con un volumen considerable de estos casos por año no siempre es posible y con ello la posibilidad de una complicación se aumenta. Además en el seguimiento se requiere la suplencia de hormona tiroidea, controles de laboratorio y de imagen rutinarios para su monitoreo, todo esto sumado incrementa los costos (Giordano et al. 2012).

Por otro lado y a pesar de las recomendación contra el uso sistemático del yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo, su uso se ha incrementado de 1/300 paciente a 2/5 pacientes entre 1973 al 2006 en Estados Unidos, quizás porque la posibilidad de seguimiento se simplifica permitiendo una interpretación de los marcadores tumorales. (Iyer et al. 2011).

Pacientes con una lesión de bajo riesgo, con severas comorbilidades, con una expectativa de vida corta, alto riesgo quirúrgico o anestésico, presencia de otras malignidades o si fuera la elección del paciente, podrían recibir orientación de un manejo expectante con un seguimiento ecográfico y signos de alarma (crecimiento de la lesión, síntomas compresivos, compromiso ganglionar). Aunque no hay una guía para su seguimiento, sería deseable utilizar las mismas directrices que para un paciente después de una tiroidectomía, y en caso de que exista un aumento del volumen de la lesión en un 20 % la cirugía deberá ser planteada. Dado el miedo y ansiedad que genera en los pacientes recibir el diagnóstico de cáncer de tiroides, algunos grupos proponen denominar a las lesiones de bajo riesgo, como lesiones micropapilares indolentes para dar una impresión sobre su pronóstico favorable (Ito et al. 2010).

Las recomendaciones actuales para el estudio y tratamiento del nódulo tiroideo (American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2009)

- Evitar la tamización de cáncer de tiroides en la población general.
- Todos los nódulos palpados deberán ser evaluados por ecografía.

- Ni la tomografía ni la resonancia deberán ser usados para la evaluación de los nódulos tiroideos.
- Nódulos tiroideos de 5 mm con características ecográficas sospechosas de cáncer de tiroides y nódulos en pacientes con historia familiar de cáncer de tiroides o historia de exposición a radiación deberán ser estudiado con BACAF.
- Nódulos tiroideos entre 10 a 15 mm si son sólidos o mayores de 20 mm si tiene un componente mixtos (sólido -quístico) deberán ser biopsiados independientes de la presencia de características ecográficas sospechosas.

En cuanto al tratamiento

- La cirugía está indicadas en los nódulos tiroideos con citología positiva para cualquier tipo de malignidad independiente de su tamaño.
- La terapia con yodo radioactivo debe ser considerada de manera selectiva pero no es recomendada para carcinoma papilar de bajo riesgo.
- La terapia de supresión con levotiroxina está recomendada para todos los pacientes después de una tiroidectomía.
- Se requiere un seguimiento estrecho con ecografía de cuello y marcadores tumorales cada 6 - 12 meses y en casos seleccionados con tomografía

Conclusión

Entre 1973 y el 2009 la incidencia del cáncer papilar de tiroides se triplico, en las pasadas 2 décadas la incidencia se ha incrementado un 6 % por año. Estudios de registro de cáncer han demostrado que el acceso a los sistemas de salud tiene una fuerte correlación con la incidencia de cáncer de tiroides, con una tendencia de ser mayor en países con altos ingresos y menor en países cuyos residentes presentan altas tasas de desempleo, etnias no blancas, y menor acceso a la educación. Ejemplos previos ya habían sido documentados en la literatura, un paradigma de ello es el cáncer de próstata cuya incidencia tiene una fuerte correlación con mayores ingresos de la población y nivel educativo (Mackillop et al. 2000), (Cheng et al. 2009). En caso de que exista un aumento real en la incidencia del cáncer de tiroides, se esperaría un incremento en la mortalidad, sin embargo y a pesar del incremento de más de 3 veces en su incidencia, la mortalidad ha permanecido igual por cerca de 3 décadas. Tampoco existe una explicación que sea biológicamente plausible para un incremento en la incidencia del cáncer de tiroides, la radiación ionizante ha disminuido en los últimos 50 años, y la radioterapia para entidades benignas hace décadas dejó de ser usada (Ron and Saftlas 1996), siendo el riesgo de cáncer atribuible a la radiación por las imágenes actuales menor de 0.01 % a un 0.05 % para toda la vida. El sobre-diagnóstico del cáncer de tiroides es una realidad, que se posibilita por el uso extendido de biopsia por aspiración con aguja fina después de la detección de un nódulo tiroideo, en gran parte de manera incidental, sin acarrear la mayoría de las veces con un mejor pronóstico después de su tratamiento. Si se tiene en cuenta la historia natural del microcarcinoma de tiroides, en pacientes con bajo riesgo de progresión, se debe, por lo menos, considerar ofrecer y consensuar con el paciente un manejo expectante, particularmente en aquellos pacientes que por sus condiciones de base no se beneficiarán de una tiroidectomía. La palabra cáncer puede generar aprehensión y ansiedad en los pacientes e incluso en el cuerpo médico, la denominación de lesión micropapilar indolente podría ser utilizada para referirse a las lesiones menores de un centímetro sin otros factores de riesgo de

progresión de la lesión, no se trataría de un sofisma sino de una interpretación sensata de la literatura llevado a un escenario clínico.

- Ahn, Hyeong Sik, Hyun Jung Kim, and H. Gilbert Welch. 2014. "Korea's Thyroid-Cancer 'epidemic'-Screening and Overdiagnosis." *The New England Journal of Medicine* 371 (19): 1765–67.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, David S. Cooper, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Bryan R. Hauger, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, et al. 2009. "Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 19 (11): 1167–1214.
- Baker, Laurence C., Scott W. Atlas, and Christopher C. Afendulis. 2008. "Expanded Use of Imaging Technology and the Challenge of Measuring Value." *Health Affairs* 27 (6): 1467–78.
- Baker, Stephen R., and Waseem A. Bhatti. 2006. "The Thyroid Cancer Epidemic: Is It the Dark Side of the CT Revolution?" *European Journal of Radiology* 60 (1): 67–69.
- Chen, Amy Y., Ahmedin Jemal, and Elizabeth M. Ward. 2009. "Increasing Incidence of Differentiated Thyroid Cancer in the United States, 1988–2005." *Cancer* 115 (16). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company: 3801–7.
- Cheng, Iona, John S. Witte, Laura A. McClure, Sarah J. Shema, Myles G. Cockburn, Esther M. John, and Christina A. Clarke. 2009. "Socioeconomic Status and Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates among the Diverse Population of California." *Cancer Causes & Control: CCC* 20 (8): 1431–40.
- Cooper, David S., Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, and R. Michael Tuttle. 2006. "Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 16 (2): 109–42.
- Cronan, John J. 2008. "Thyroid Nodules: Is It Time to Turn off the US Machines?" *Radiology* 247 (3): 602–4.
- Davies, Louise, and H. Gilbert Welch. 2006. "Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295 (18): 2164–67.
- . 2014. "Current Thyroid Cancer Trends in the United States." *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 140 (4): 317–22.
- Durante, Cosimo, Giuseppe Costante, Giuseppe Lucisano, Rocco Bruno, Domenico Meringolo, Alessandra Paciaroni, Efisio Puxeddu, et al. 2015. "The Natural History of Benign Thyroid Nodules." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 313 (9): 926–35.
- Filetti, Sebastiano, Cosimo Durante, and Massimo Torlontano. 2006. "Nonsurgical Approaches to the Management of Thyroid Nodules." *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2 (7): 384–94.
- Ghori, Farah Y., Danielle R. Gutterman-Litofsky, Amin Jamal, Sai-Ching J. Yeung, Ridha Arem, and Steven I. Sherman. 2002. "Socioeconomic Factors and the Presentation, Management, and Outcome of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 12 (11): 1009–16.
- Giordano, Davide, Roberto Valcavi, Geoffrey B. Thompson, Corrado Pedroni, Luigi Renna, Paolo Gradoni, and Verter Barbieri. 2012. "Complications of Central Neck Dissection in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Results of a Study on 1087 Patients and Review of the Literature." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*

22 (9): 911–17.

- Harach, H. R., K. O. Franssila, and V. M. Wasenius. 1985. "Occult Papillary Carcinoma of the Thyroid. A 'Normal' Finding in Finland. A Systematic Autopsy Study." *Cancer* 56 (3): 531–38.
- Hay, Ian D., Erik J. Bergstralh, John R. Goellner, Janet R. Ebersold, Clive S. Grant, and Others. 1993. "Predicting Outcome in Papillary Thyroid Carcinoma: Development of a Reliable Prognostic Scoring System in a Cohort of 1779 Patients Surgically Treated at One Institution during 1940 through 1989." *SURGERY-SAINT LOUIS*- 114. MOSBY-YEAR BOOK INC: 1050–1050.
- Ho, Allen S., Louise Davies, Iain J. Nixon, Frank L. Palmer, Laura Y. Wang, Snehal G. Patel, Ian Ganly, Richard J. Wong, R. Michael Tuttle, and Luc G. T. Morris. 2015. "Increasing Diagnosis of Subclinical Thyroid Cancers Leads to Spurious Improvements in Survival Rates." *Cancer* 121 (11): 1793–99.
- Horner, M. J., Lag Ries, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, N. Howlader, S. F. Altekruse, et al. 2009. "SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD."
- Howlader, N., A. M. Noone, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, W. Waldron, S. F. Altekruse, et al. 2011. "SEER Cancer Statistics Review, 1975--2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011." *Also Available Online Last Accessed December 1*.
- Ito, Yasuhiro, Akira Miyauchi, Hiroyuki Inoue, Mitsuhiro Fukushima, Minoru Kihara, Takuya Higashiyama, Chisato Tomoda, Yuuki Takamura, Kaoru Kobayashi, and Akihiro Miya. 2010. "An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients." *World Journal of Surgery* 34 (1): 28–35.
- Iyer, N. Gopalakrishna, Luc G. T. Morris, R. Michael Tuttle, Ashok R. Shaha, and Ian Ganly. 2011. "Rising Incidence of Second Cancers in Patients with Low-Risk (T1N0) Thyroid Cancer Who Receive Radioactive Iodine Therapy." *Cancer* 117 (19): 4439–46.
- Jung, Kyu-Won, Young-Joo Won, Hyun-Joo Kong, Chang-Mo Oh, Hong Gwan Seo, and Jin-Soo Lee. 2013. "Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2010." *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 45 (1): 1–14.
- Kazakov, V. S., E. P. Demidchik, and L. N. Astakhova. 1992. "Thyroid Cancer after Chernobyl." *Nature* 359 (6390): 21.
- Kent, William D. T., Stephen F. Hall, Phillip A. Isotalo, Robyn L. Houlden, Ralph L. George, and Patti A. Groome. 2007. "Increased Incidence of Differentiated Thyroid Carcinoma and Detection of Subclinical Disease." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 177 (11): 1357–61.
- Kilfoy, Briseis A., Tongzhang Zheng, Theodore R. Holford, Xuesong Han, Mary H. Ward, Andreas Sjodin, Yaquun Zhang, et al. 2008. "International Patterns and Trends in Thyroid Cancer Incidence, 1973–2002." *Cancer Causes & Control: CCC* 20 (5). Springer Netherlands: 525–31.
- Leenhardt, L., M. O. Bernier, M. H. Boin-Pineau, B. Conte Devolx, R. Maréchaud, P. Niccoli-Sire, M. Nocaudie, et al. 2004. "Advances in Diagnostic Practices Affect Thyroid Cancer Incidence in France." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 150 (2): 133–39.
- Lee, Seung Hun, Tae Yong Kim, Jin-Sook Ryu, Gyungyub Gong, Won Bae Kim, Seong Chul Kim, Suck Joon Hong, and Young Kee Shong. 2008. "Trends Analysis of Characteristics of Thyroid Cancer Patients in One Medical Center." *Journal of Korean Endocrine Society* 23 (1): 35.
- Lee, Tae-Jin, Sun Kim, Hong-Jun Cho, and Jae-Ho Lee. 2012. "The Incidence of Thyroid Cancer Is Affected by the Characteristics of a Healthcare System." *Journal of Korean Medical Science* 27 (12): 1491–98.
- Mackillop, W. J., J. Zhang-Salomons, C. J. Boyd, and P. A. Groome. 2000. "Associations between Community Income and Cancer Incidence in Canada and the United States." *Cancer* 89 (4): 901–12.
- Mandel, Susan J. 2004. "Diagnostic Use of Ultrasonography in Patients with Nodular Thyroid

- Disease." *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 10 (3): 246–52.
- McIver, B., I. D. Hay, D. F. Giuffrida, C. E. Dvorak, C. S. Grant, G. B. Thompson, J. A. van Heerden, and J. R. Goellner. 2001. "Anaplastic Thyroid Carcinoma: A 50-Year Experience at a Single Institution." *Surgery* 130 (6): 1028–34.
- Morris, Luc G. T., and David Myssiorek. 2010. "Improved Detection Does Not Fully Explain the Rising Incidence of Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Population-Based Analysis." *American Journal of Surgery* 200 (4): 454–61.
- Morris, Luc G. T., Andrew G. Sikora, Tor D. Tosteson, and Louise Davies. 2013. "The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care." *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 23 (7): 885–91.
- Pacini, Furio, Martin Schlumberger, Henning Dralle, Rossella Elisei, Johannes W. A. Smit, Wilmar Wiersinga, and European Thyroid Cancer Taskforce. 2006. "European Consensus for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma of the Follicular Epithelium." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154 (6): 787–803.
- Papini, Enrico, Rinaldo Guglielmi, Antonio Bianchini, Anna Crescenzi, Silvia Taccogna, Francesco Nardi, Claudio Panunzi, Roberta Rinaldi, Vincenzo Toscano, and Claudio M. Pacella. 2002. "Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (5): 1941–46.
- Pellegriti, Gabriella, Claudia Scollo, Gabriella Lumera, Concetto Regalbuto, Riccardo Vigneri, and Antonino Belfiore. 2004. "Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1.5 Cm in Diameter: Study of 299 Cases." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (8): 3713–20.
- Ron, E., J. H. Lubin, R. E. Shore, K. Mabuchi, B. Modan, L. M. Pottern, A. B. Schneider, M. A. Tucker, and J. D. Boice Jr. 1995. "Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies." *Radiation Research* 141 (3): 259–77.
- Ron, E., and A. F. Saftlas. 1996. "Head and Neck Radiation Carcinogenesis: Epidemiologic Evidence." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 115 (5): 403–8.
- Sprague, Brian L., Shaneda Warren Andersen, and Amy Trentham-Dietz. 2008. "Thyroid Cancer Incidence and Socioeconomic Indicators of Health Care Access." *Cancer Causes & Control: CCC* 19 (6): 585–93.
- Weiss, W. 1979. "Changing Incidence of Thyroid Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 62 (5): 1137–42.
- Welch, H. Gilbert, and William C. Black. 2010. "Overdiagnosis in Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 102 (9): 605–13.
- Yousem, D. M., T. Huang, L. A. Loevner, and C. P. Langlotz. 1997. "Clinical and Economic Impact of Incidental Thyroid Lesions Found with CT and MR." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 18 (8): 1423–28.

