

Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile. Resultados del estudio INCATIR*

JORGE SAPUNAR Z.^{1,2}, SERGIO MUÑOZ N.^{2,3}, JUAN CARLOS ROA S.⁴

Estimation of thyroid cancer incidence in Chile based on pathological reports

Background: Thyroid cancer (TC) detection is increasing steadily. **Aim:** To determine the incidence of TC based on pathological reports of thyroidectomies. **Material and Methods:** Fifty pathology laboratories performing thyroid gland pathological studies were identified. Those that accepted to participate were required to send trimestral reports of all thyroid pathological studies, from March 2011 to February 2012. **Results:** In the study period, 1309 case of TC were confirmed in 2614 thyroidectomy surgical samples. Considering the susceptible population according to 2012 census, the estimated incidence of TC during 2011 should be higher than 7.86 cases per 100,000 persons/year. Papillary cancer was the most common pathological type in 92% of samples (95% confidence intervals 90-93%). The proportion of microtumors was significantly higher in women than in men and among papillary than in follicular or medullary tumors. Only one fourth of tumors came from thyroidectomies performed in the Ministry of Health network. **Conclusions:** The incidence and features of TC in Chile are similar to the figures reported abroad.

(Rev Med Chile 2014; 142: 1099-1105)

Key words: Epidemiology; Neoplasm Staging; Thyroid Neoplasms.

En los últimos años la consulta por bocio nodular y el hallazgo posterior de cáncer de tiroides (CT) han aumentado marcadamente su frecuencia^{1,2}, situación que obliga a las instituciones relacionadas con salud pública en Chile a conocer la importancia epidemiológica de esta neoplasia en el país.

Para describir la frecuencia del CT es necesario decidir si vamos a considerar todos los casos o sólo la enfermedad clínicamente relevante. En la primera situación el diseño de investigación más frecuente en la literatura internacional es la revisión de necropsias no seleccionadas por el diagnóstico de CT. Valley cols.³ realizaron una revisión sistemática de series de necropsias que reportaban la frecuencia de CT, encontrando en 7,6% de los casos carcinoma papilar (CPT) y en 0,14% carcinoma medular (CMT) no pesquisados en vida.

Para la descripción epidemiológica de la enfermedad clínicamente relevante se utiliza el hallazgo histológico de tiroidectomías obtenido de registros de neoplasias o más frecuentemente de series clínicas de centros de derivación quirúrgica, fuentes de datos con importantes limitaciones. En ambos casos podrían estar incluidos cánceres descubiertos incidentalmente en tiroidectomías practicadas por otros motivos. También estos estudios podrían tener dificultades en establecer la frecuencia de la enfermedad por reporte incompleto de los casos o por imposibilidad de definir la población susceptible. En base al registro SEER de Estados Unidos de Norteamérica, Cramer y cols.¹ comunicaron que la incidencia de CT fue 11,1 casos por 100.000 personas/año en el período 2005-2006. Dal Maso⁴ comunicó una incidencia de CT en Italia de 18 casos por 100.000 personas/año en mujeres y de 6 casos por 100.000 personas/

¹Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

²Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

³Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Proyecto patrocinado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, financiado por Laboratorio Merck-Serono, quienes no participaron en el diseño del estudio, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Recibido el 3 de marzo de 2014, aceptado el 22 de agosto de 2014.

Correspondencia a:
Jorge Sapunar Z.
Manuel Montt 112, Temuco.
jorge.sapunar@ufrontera.cl

año en varones, durante el quinquenio 2001-2005. Xie y cols.⁵ estimaron la incidencia de CT en Hong Kong en 2,49 casos por 100.000 personas/año el 2008. Holmes⁶ comunicó una incidencia de CT en sujetos menores de 19 años de 0,7 casos por 100.000 personas/año el 2007. Finalmente, en nuestro continente Coeli y cols.⁷, utilizando los registros de neoplasias de 7 ciudades de Brasil, comunicaron una incidencia de CT que variaba desde 10,9 casos por 100.000 personas/año en mujeres de Sao Paulo hasta 0,7 casos por 100.000 personas/año en varones de Belem. Faure⁸ en Argentina, mediante el registro de la obra social de la policía de Buenos Aires, estimó la incidencia de CT en 6,51 casos por 100.000 personas/año en el período 2003-2011.

En nuestro país, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (MINSAL) estimó la incidencia no anualizada de CT en 2 casos por 100.000 habitantes en varones y en 5,3 casos por 100.000 habitantes en el período 2003-2007, en base a los datos registrados por 3 centros centinelas en las regiones de Antofagasta, Bío-Bío y Los Ríos⁹. Más recientemente, en la Encuesta Nacional de Salud del año 2010 se encontró que 2,7% de la muestra de población declaró tener un familiar de primer grado con CT¹⁰.

La estimación de frecuencia mediante centros de monitoreo regional en Chile podría tener sesgos atribuibles a variabilidad geográfica y a la pérdida de casos por su resolución quirúrgica fuera de la red de salud regional (Hospitales Universitarios, de Fuerzas Armadas y Clínicas Privadas en Santiago). La información obtenida por auto-reporte en encuestas suele tener menor validez.

El propósito de iniciativa INCATIR fue conocer la incidencia de carcinoma de tiroides en Chile a través de los informes histológicos de todas tiroidectomías realizadas entre el 1/3/2011 y el 28/2/2012, describir las características demográficas, importancia relativa de los tipos histológicos y extensión de los casos de cáncer de tiroides reunidos.

Métodos

Mediante información obtenida de miembros de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes y de los registros de la Sociedad Chilena de Anatomía Patológica y del Ministerio de Salud se identificaron 50 laboratorios de anatomía

patológica que realizaban estudios histológicos de tiroides en Chile. A todos estos laboratorios se les envió una carta de invitación a participar en el proyecto, el protocolo del mismo, formulario de recolección de datos y carta de aprobación por el Comité de Ética. Para que aquellos que aceptaron participaren el estudio (45 de 50) se designaron 2 investigadores responsables de recolectar y enviar la información en forma trimestral durante el período de investigación.

El formulario de recolección de datos se diseñó en base al informe de anatomía patológica habitual e incluyó las variables edad, género, lugar de residencia, lugar y fecha de la cirugía, hallazgo histológico (cáncer, no cáncer), tipo histológico del cáncer (papilar, folicular, medular, indiferenciado, linfoma, otro), tamaño tumoral del foco principal (milímetros), carácter multifocal (sí, no), invasión extra-tiroidea (sí, no), compromiso de bordes (sí, no) y compromiso de ganglios (sí, no).

Los formularios completados fueron enviados por los investigadores mediante correo electrónico al Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera cada tres meses, para su traspaso a bases de datos Acces® y Excell®. Aquellos laboratorios que no enviaban sus formularios eran contactados por el coordinador del estudio para establecer las causas del no envío.

El período de registro de casos incidentes de CT se extendió entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012.

Los datos se presentan como estadística descriptiva. Algunas asociaciones se evaluaron mediante prueba de hipótesis. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico STATA 11®.

El estudio INCATIR fue aprobado por el Comité Científico Regional, Región de La Araucanía, Chile. Algunos investigadores, para acceder a los registros locales, tuvieron que someter a re-evaluación el protocolo por otros Comités de Ética, situación que condujo a la exclusión de 2 centros por falta de pronunciamiento del Comité de Ética respectivo en más de un año.

Resultados

De 43 centros que participaron en el estudio, 4 no remitieron formularios de registro de datos, a pesar de ser contactados repetidamente. Contando con los datos de 39 de 50 centros identificados a

nivel nacional, sólo podemos afirmar que el presente análisis se hizo con 61% del tiempo total de registro (120 de 200 trimestres centro) ya que no conocemos el número de estudios histopatológicos realizados por los centros que no participaron. Del total de tiroidectomías analizadas 47,8% fueron realizadas en clínicas privadas, principalmente de Santiago de Chile, 23,3% de hospitales de la red del Ministerio de Salud (MINSAL), 19,8% en hospitales clínicos universitarios y 9,1% en hospitales institucionales de las Fuerzas Armadas en Santiago de Chile. Esta proporción no debería cambiar sustancialmente si consideramos a los 11 centros que no participaron (1 hospital MINSAL de Santiago y 3 hospitales MINSAL de regiones, 5 clínicas privadas y 2 hospitales institucionales).

Detectamos registro incompleto de datos demográficos en menos de 2% de los formularios, sin embargo, la variable lugar de residencia del paciente fue omitida en más de 50% de los casos, por lo que no fue considerada en el análisis.

Recibimos los datos de 2.614 tiroidectomías, confirmándose CT en 1.309 (50%, IC 95% 48,2 a 51,8%). Si consideramos como población susceptible la del Censo Nacional del 2012¹⁰, la incidencia estimada de CT en Chile el año 2011 habría sido mayor de 7,86 casos por 100.000 personas/año.

La edad promedio de los casos de CT fue 45,08 años (rango 6-91 años), cifra levemente menor que la observada en aquellos sin cáncer. En la Figura 1 se puede apreciar que la distribución de

los casos según estratos etarios no parece variar con el hallazgo histológico (cáncer, no cáncer). La proporción de mujeres en los pacientes con CT fue 85,3% (IC 95% 83,4 a 87,4%), proporción también ligeramente menor que la observada en los casos sin cáncer.

El tipo histológico de CT más frecuente en nuestro estudio fue el cáncer papilar (91,8% IC 95% 90,4-93,2%), seguida del cáncer folicular (5,1% IC 95% 3,9-6,3%) y del cáncer medular (2,16% IC 95% 0,7-3,5%). Los tipos histológicos de cáncer indiferenciado y linfoma representaron menos de 1% de los casos. En la Tabla 1 se puede apreciar la importancia relativa de los tipos histológicos de CT.

Tabla 1. Importancia relativa de los tipos histológicos de 1.309 casos de cáncer de tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012

Tipo histológico	n	Frecuencia aproximada (%)
Papilar	1.202	91,8
Folicular	67	5,1
Medular	28	2,2
Anaplástico	2	0,12
Linfoma	1	0,08
Otros	9	0,7
Total	1.309	100

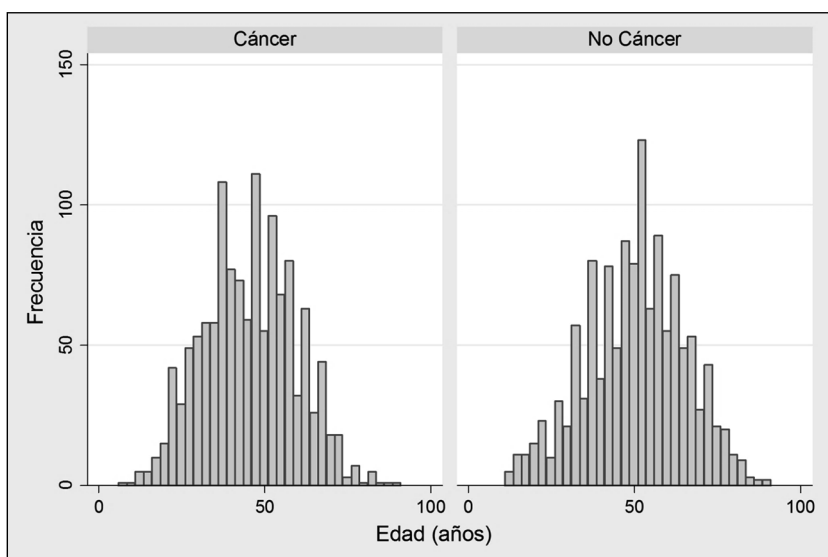


Figura 1. Distribución etaria según diagnóstico histológico de pacientes sometidos a tiroidectomía en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012.

El tamaño tumoral promedio de la lesión principal fue 17,47 mm en varones y 14,75 mm en mujeres (varones vs mujeres $p = 0,0081$). En la Figura 2 se puede apreciar que la proporción de micro-tumores (lesión principal ≤ 10 mm) fue significativamente mayor en mujeres que en varones ($P = 0,0316$).

El tamaño tumoral promedio en carcinoma papilar fue 13,9 mm (IC 95% 13,1-14,7), en carcinoma folicular 31,1 mm (IC 95% 24,9-37,3. Papilar vs folicular $p < 0,0001$) y en carcinoma medular 22,8 mm (IC 95% 14,2-31,4. Papilar vs medular $p = 0,042$). En la Figura 3 se puede apreciar que la proporción de micro-tumores fue mucho mayor en el cáncer papilar que en los foliculares y medulares (Papilar vs folicular $p = 0,0002$, papilar vs medular $p = 0,0069$).

En la Tabla 2 se comparan distintas variables relacionadas con extensión tumoral de acuerdo al género, destacando que los varones tienen compromiso ganglionar con más frecuencia que las mujeres. En la Tabla 3 se comparan los distintas variables relacionadas con extensión tumoral de acuerdo a los tipos histológicos más frecuentes, destacando la mayor frecuencia de tumores multicéntricos en cáncer papilar y medular respecto al folicular, así como la mayor frecuencia de invasión extra-tiroidea del cáncer papilar respecto al folicular. Todos los casos de cáncer medular con disección ganglionar tuvieron compromiso linfático, lo que sólo ocurrió en 29,1% de los papilares y en ningún caso de folicular.

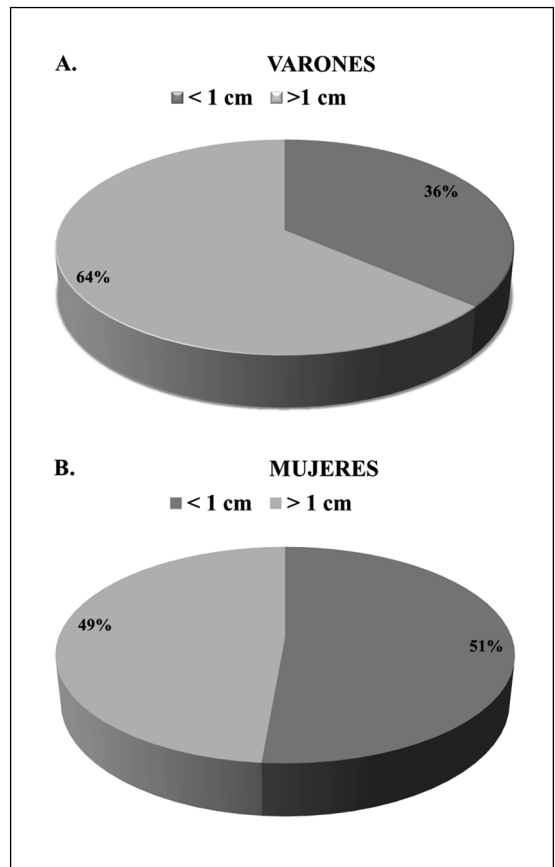


Figura 2. Proporción de tumores menores de 10 mm según género en 1.309 casos de cáncer de tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012.

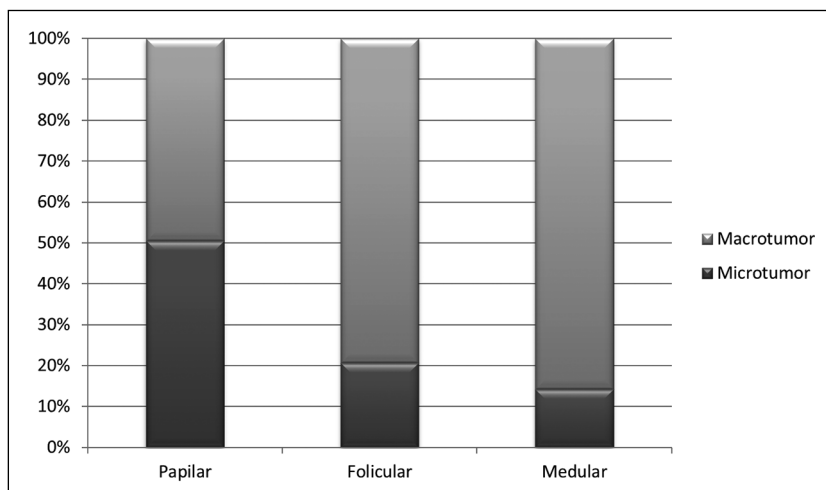


Figura 3. Distribución de tumores mayores y menores de 10 mm según tipo histológico en 1.309 casos de cáncer de tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012.

Tabla 2. Criterios de extensión de la enfermedad según género en 1.309 casos de cáncer de tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012

Criterio de extensión	Varones	Mujeres	Valor p
Tumor multicéntrico (%)	37,7	35,6	0,584
Compromiso de bordes (%)	18,7	22,6	0,230
Invasión extratiroidea (%)	31,2	28,7	0,490
Compromiso ganglionar (%)	41,5	29,4	0,0016

Considerando estos hallazgos, quisimos ver el efecto del tamaño tumoral en las variables de extensión en el cáncer papilar. En la Tabla 4 se comparan las variables de extensión tumoral en carcinomas papilares mayores y menores de 10 mm diámetro, donde se puede apreciar que el tamaño tumoral se asocia fuertemente con compromiso extra-tiroideo.

Como se destacó al inicio de esta sección sólo 23,3% de las tiroidectomías fueron realizadas en hospitales de la red del MINSAL contrastando con 47,8% realizado en clínicas privadas. Por ello quisimos conocer si el tamaño tumoral y criterios de extensión de la enfermedad variaban según el tipo de centro asistencial en que se realizó la tiroidectomía (Tabla 5). Para ello comparamos 3 centros asistenciales que entregaron la totalidad de sus registros y realizaron un número similar

Tabla 3. Criterios de extensión de la enfermedad según tipo histológico en 1.309 casos de cáncer de tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012

Criterio de extensión	Papilar	Folicular	Medular
Tumor multicéntrico (%)	39,3*	5,76	28,5**
Compromiso de bordes (%)	20,7	16,98	14,2
Invasión extratiroidea (%)	28,3**	17,3	21,4
Compromiso ganglionar (%)	29,1	0	100 [§]

*Papilar vs folicular $p < 0,0001$ **Medular vs folicular $p = 0,007$. ^{§§}Papilar vs folicular $p = 0,0425$. [§]Medular vs papilar $p < 0,0001$

Tabla 4. Criterios de extensión de la enfermedad según tamaño tumoral en 1.202 casos de cáncer papilar del tiroides confirmados por histología, pesquisados en Chile entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012

Criterio de extensión	Macro-tumor	Micro-tumor	Valor p
Tumor multicéntrico (%)	43,1	33,94	0,049
Compromiso de bordes (%)	31,36	13,68	$< 0,0001$
Invasión extratiroidea (%)	42,62	14,2	$< 0,0001$
Compromiso ganglionar (%)	40,4	15,0	$< 0,0001$

Tabla 5. Comparación del tamaño tumoral y criterios de extensión de la enfermedad en casos de cáncer de tiroides operados entre el 1 de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2012, en 3 Centros Asistenciales con registro completo

Variables	Hospital MINSAL Santiago	Hospital Clínico Universitario	Clínica Privada Santiago
Tipo histológico (% cáncer papilar)	79,7	92,7*	95,8**
Tamaño tumoral (% micro-tumor)	52,7	63,7 [§]	74,8 ^{§§}
Tumor multi-céntrico (%)	33,7	38,3	39,8
Compromiso de bordes (%)	16,2 [#]	4,1	15,3 ^{##}
Invasión extra-tiroidea (%)	27	24,3	20,9
Compromiso ganglionar (%)	38,8	46,9	38,1

*Hospital MINSAL vs Hospital Clínico $p = 0,0011$. Hospital MINSAL vs Clínica Privada $p = 0,0001$. [§]Hospital MINSAL vs Hospital Clínico $p = 0,0498$. ^{§§}Hospital MINSAL vs Clínica Privada $p = 0,0005$. [#]Hospital MINSAL vs Hospital Clínico $p = 0,0004$. ^{##}Clínica Privada vs Hospital Clínico $p = 0,0002$.

de tiroidectomías. El hospital MINSAL tuvo una proporción significativamente menor de carcinomas papilares y de micro-tumores que el hospital clínico y la clínica privada. Entre las variables de extensión solamente encontramos diferencias significativas en el compromiso de bordes, donde el Hospital Clínico Universitario tuvo una proporción significativamente menor. Hay que destacar que la proporción de ganglios estudiados fue diferente entre los centros comparados.

Discusión

La iniciativa INCATIR ha permitido conocer que la incidencia de CT en Chile se asemeja a la comunicada en la literatura para otros países^{1,4,8}, aunque sin dudas fue subestimada por registro incompleto de casos atribuible a que no participaron en el estudio todos los centros de anatomía patológica del país. La estimación de incidencia de CT en el período 2003-2007 mediante centros centinelas regionales realizada por el Departamento de Estadísticas del MINSAL parece subestimar aún más la frecuencia⁹, aunque al menos parte de la diferencia observada entre la mencionada tasa y nuestro hallazgo podría ser atribuible al aumento progresivo en la frecuencia de CT comunicado en la literatura^{1,2}.

Otro hallazgo importante es que sólo 23,3% de las tiroidectomías registradas por INCATIR se realizaron en hospitales de la red del MINSAL, a pesar de que en Chile la mayor parte de la población es beneficiaria del sistema público de salud¹². Esto podría sugerir que la cobertura que la red del MINSAL brinda en la pesquisa de nódulos tiroideos potencialmente malignos y su posterior resolución quirúrgica es insuficiente. Al comparar las características de los CT operados en un hospital MINSAL con las de aquellos operados en centros de salud privados con frecuencias operatoria semejantes, destacan la menor proporción de carcinomas papilares y de micro-tumores del primero. Estos hallazgos que podrían reflejar que los pacientes operados en la red del MINSAL además tendrían un pronóstico diferente.

Como en todas las grandes series de casos de CT la variedad histológica más frecuente fue el cáncer papilar, con una proporción de micro-tumores cercana a 50%¹. Otro hallazgo interesante es que el cáncer papilar en general y particularmente los macro-tumores tienen criterios de extensión

local más adversos que los foliculares, aunque el tamaño promedio del foco principal en estos últimos fue mucho mayor y la proporción de micro-tumores más baja. El folicular es considerado un cáncer diferenciado del tiroides de peor pronóstico que el cáncer papilar, aunque esta característica parece depender de su tendencia a dar metástasis a distancia^{13,14}. En nuestro estudio no consideró la presencia de metástasis a distancia porque esta variable no está incluida en el informe histopatológico de las tiroidectomías. Por otra parte, la invasión local fue generalmente microscópica, hecho que podría tener menor valor pronóstico que el tamaño tumoral.

También como lo señala la literatura^{15,16}, en nuestra serie el cáncer medular destacó por su mayor compromiso ganglionar, el que junto al papilar tendieron con más frecuencia que el folicular a ser multi-céntricos.

Lamentablemente no pudimos describir la distribución geográfica de los casos de CT en el país debido a la frecuente omisión del lugar de residencia de los pacientes en los formularios de registro, ya que algunos centros de anatomía patológica prestan servicios a más de un centro quirúrgico y que con frecuencia pacientes de regiones son operados en Santiago fuera de la red MINSAL, tampoco la ubicación geográfica del centro de anatomía patológica y del centro quirúrgico permiten extrapolar la región de residencia del paciente.

El estudio INCATIR tiene limitaciones conducentes a subestimar el problema en salud del CT en Chile. Como todos los grandes estudios basados en registros de informes histológicos de tiroidectomías omite los CT no operados, que en una situación de brecha asistencial no son necesariamente casos sin importancia clínica. También el no haber podido contar con todos los datos nacionales contribuye a subestimar la importancia epidemiológica del CT.

En conclusión, el CT tiene una incidencia mayor que 7,86 casos por 100.000 personas/año, cifra que se asemeja a la comunicada en otros países y supera la estimación previa para nuestro país. La mayor parte de los casos se encontraron en mujeres en la quinta década de la vida, quienes tuvieron tumores más pequeños y con menor compromiso ganglionar que los varones. La variedad histológica más frecuente fue el carcinoma papilar que tuvo una proporción de micro-tumores significativamente mayor que los carcinomas foliculares y medulares. Finalmente, la mayor parte de las

tiroidectomías se realizaron fuera de la red de salud del MINSAL.

Para conocer la importancia epidemiológica del CT es necesario implementar un registro nacional de este tipo de neoplasias.

Colaboradores/Collaborators: Agradecemos la colaboración de las siguientes personas, que contribuyeron como investigadores del Proyecto INCATIR: Paola Cortés, Viviana Durán, Jorge Tolosa, María Teresa Barlaro, Víctor García, Juan José Aguirre, Rodrigo Valdés, Mónica Lolas, Carlos Barría, Vittorio Zaffiri, Paola Peña, Pablo Peña Marcela Díaz, Raúl González, Victoria Novik, Gilda Lezama, José Lam, Erick Morales, Claudio Cruz, Víctor Monsalve, Herbert Domke, Carlos Grant, Rodrigo Klaasen, Francisco Mucientes, Sergio Merino, Carolina Miranda, Bolívar Lee, Ricardo Silva, Drina Omerovic, Ingrid Niklitschek, Helmar Konrad, Marlis Hirschfeld, Germán Rasse, Pedro Pinto, Cristián Fernández, Carlos Delgado, Lorena Mosso, Hernán González, Antonieta Solar, Pedro Pineda, Iván Gallegos, Nelson Wohllk, Pablo Villegas, Soledad Hidalgo, Elena Kakarieka, Wanda Fernández, Gilberto Pérez, Marcela Moreno, Nury Roa, Gloria Aguayo, Sergio Majlis, Alex Castro, Patricio Trincado, Luis Contreras, Juan Ilzauspe, Carolina Martínez, Bernardo Morales, Julián Berdeja, Juan Carlos Acuña, Roberto Villaseca, Jeannie Slater, Juan Mamani, Jorge Castillo, Jesús Véliz, Leonardo Arellano, Alicia Benavente, Alejandra Lanas, María Capetillo, Ligia Allel, Ximena Rodríguez, Horacio Fuenzalida, Gonzalo Carrasco, María Teresa Vial.

Referencias

1. Cramer JD, PFu, Harth K, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* 2010; 148: 1147-53.
2. Husson O, Haak HR, van Steenberg LN, Nieuwlaat W, van Dijk BAC, Nieuwenhuijzen GAP et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in The Netherlands since 1989. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 263-71.
3. Valle LA, Kloos RT. The Prevalence of Occult Medullary Thyroid Carcinoma at Autopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E109-13.
4. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini M, Crocetti E, Serraino D, et al. for AIRTUM Working Group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: timetrends and age-period-cohort effects. *Annals of Oncology* 2011; 22: 957-63.
5. Xie W, Chan M, Mak K, Chan W, He M. Trends in the Incidence of 15 Common Cancers in Hong Kong, 1983-2008. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 3911-6.
6. Holmes Jr L, Hossain J, Opara F. Pediatric Thyroid Carcinoma Incidence and Temporal Trends in the USA (1973-2007): Race or Shifting Diagnostic Paradigm? *ISRN Oncology* 2012; doi:10.5402/2012/906197.
7. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidência e Mortalidade por Câncer de Tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 503-9.
8. Faure EN, Soutelo MJ, FarajG, LutfiRJ, Juvenal GJ. Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires (período 2003-2011). *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012; 49: 20-4.
9. Unidad Vigilancia enfermedades no transmisibles y estudios, Departamento de Epidemiología, Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud de Chile. Primer Informe Registros Nacionales de Cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. <http://epi.minsal.cl/epi/Onotransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>.
10. Departamento de Epidemiología, Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2010. http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas_poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/
11. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Síntesis de Resultados, Censo 2012. <http://www.censo.cl/>
12. Olavarria M. Acceso a la salud en Chile. *Acta Bioeth* 2005; 11: 47-64.
13. LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 279-87.
14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJU, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1170-214.
15. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells Jr SA. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
16. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 61: 299-310.