



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

Anticipación Genética en el Carcinoma Papilar Familiar de  
Tiroides

**D. Amaro Camacho Luna**

**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Anticipación genética en el Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

Autor: D Amaro Camacho Luna

Director/es: Dr. Antonio Ríos Zambudio, Dr. José Manuel  
Rodríguez González y Dr. Manuel Durán Poveda





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Amaro Camacho Luna

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Anticipación Genética en el Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

y dirigida por,

D./Dña. Antonio Ríos Zambudio

D./Dña. José Manuel Rodríguez González

D./Dña. Manuel Durán Poveda

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 02 de junio de 2023

Fdo.: Amaro Camacho Luna

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



# Agradecimientos



Al Dr Antonio Ríos, fundamental inspirador de mi inquietud investigadora desde que nos conocimos. No puedo terminar de agradecerte todo lo que he aprendido y disfrutado en toda esta aventura.

Al Dr José Manuel Rodríguez, mi primer jefe. Cada encuentro y cada momento que hemos compartido has demostrado ser el más asertivo para empujarme a seguir con este trabajo.

Al Dr Manuel Durán. Muchas gracias por tu disposición y por tu generosidad en las correcciones de mi trabajo.

A todos los servicios y cirujanos que han participado en este estudio y han hecho posible que esta tesis doctoral haya podido llevarse a cabo.

A mi comadre Marina Gallardo. Gracias por regalarme parte de tu trabajo y genialidad para hacer que este trabajo luzca de verdad.

A mis hermanas Ana y Pili, por vuestra participación directa en este trabajo y por quererme tanto, de cerca o de lejos. He crecido entre algodones.

A mis amigos S.i, Rumo y Guillermo, gracias a vosotros y a vuestro ejemplo he pasado por todas las etapas en la medicina, incluyendo ésta. No hubiera llegado sin vosotros.

A Eugenia, Bea, Juan, Berta y Roberto. Gracias por alegraros tanto con mis avances y por ser parte activa de todo este trabajo. Y por ser mis amigos incondicionales.

A mis tíos Fran y Palma, cuñados, sobrinos y a Lucía. Gracias por hacerme llevar una vida tan fácil hasta cuando no tengo tiempo.

A Víctor y Mariángeles, mis jefes, no sólo por animarme a invertir mi tiempo en este trabajo, sino por ayudarme directamente a conseguirlo.

A Alberto Candau y Alberto Cuevas, por no poner ningún tipo de impedimento en cubrir mis horas de trabajo en esta última etapa en la distancia.

A mi madre, no hubiera escrito tanto si tú no me hubieras enseñado a Leer.

A mi amigo Carlos Castillo. Pocas veces una persona se ha implicado tanto y durante tanto tiempo en un proyecto ajeno sin beneficio propio. Ha sido una verdadera cátedra de la amistad.

A mis amigos en general. Es mucho más fácil conseguir cualquier cosa cuando, antes de empezar, tus amigos ya dan por sentado que puedes hacerlo.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

Mi trabajo está dedicado a mi padre, absoluto referente en el amor y en el humor.



“Así, esta ciencia que debía enseñármelo todo termina en la hipótesis, esta lucidez naufraga en la metáfora, esta incertidumbre se resuelve en obra de arte. ¿Qué necesidad tenía yo de tantos esfuerzos? Las líneas suaves de esas colinas y la mano del crepúsculo sobre este corazón agitado me enseñan mucho más. He vuelto a mi comienzo.”

*El mito de Sísifo*, Albert Camus.



# Índice

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
I.1.	EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE ANTICIPACIÓN GENÉTICA	3
I.1.1.	<i>Surgimiento de la idea del concepto de Anticipación Genética (1849-1910)</i>	3
I.1.2.	<i>Expansión del concepto e inicio del debate sobre su veracidad (1910-1930)</i>	6
I.1.3.	<i>Búsqueda de un mecanismo subyacente a la Anticipación Genética (1930-1945)</i>	9
I.1.4.	<i>Etapas de rechazo del concepto de Anticipación Genética (1945-1970)</i>	11
I.1.5.	<i>Resurgimiento del concepto de Anticipación Genética (1970-1986)</i>	15
I.1.6.	<i>Descubrimiento del mecanismo genético subyacente a la Anticipación Genética (1986-actualidad)</i>	19
I.2.	LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA EN EL CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES	21
I.2.1.	<i>Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides</i>	21
I.2.2.	<i>Primer postulado de la existencia de la Anticipación Genética en el CPFT</i>	26
I.2.3.	<i>Estudios sobre la Anticipación Genética en el CPFT</i>	27
I.2.4.	<i>Metaanálisis sobre la anticipación genética en CPFT</i>	32
I.2.5.	<i>Medición de la Anticipación genética</i>	33
I.2.6.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según la edad</i>	37
I.2.7.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según variables histológicas</i>	38
I.2.8.	<i>Estudio de la Anticipación Genética según variables pronóstico de la enfermedad</i>	44
I.2.9.	<i>Estudio de la Anticipación Genética según variables sobre la evolución de la enfermedad</i>	47
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>49</b>
<b>III.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
III.1.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
III.2.	OBJETIVOS	58
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>59</b>
IV.1.	TIPO DE ESTUDIO	61
IV.2.	POBLACIÓN A ESTUDIO	61
IV.2.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	61
IV.2.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	62
IV.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO	62
IV.3.1.	<i>Ámbito del estudio</i>	62
IV.3.2.	<i>Contacto con las unidades participantes</i>	62
IV.3.3.	<i>Cronología del trabajo</i>	62
IV.4.	PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	63

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

IV.5.	GRUPOS A ESTUDIO	73
IV.5.1.	<i>Definición de los grupos</i>	73
IV.5.2.	<i>Descripción de los grupos y análisis comparativo</i>	74
IV.6.	ESTUDIO DE LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA	78
IV.6.1.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según la edad al diagnóstico de la enfermedad</i>	78
IV.6.2.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según las características histológicas de la enfermedad</i>	78
IV.6.3.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según el estadio tumoral de la enfermedad</i>	81
IV.6.4.	<i>Valoración de la Anticipación Genética según la evolución de la enfermedad</i>	83
IV.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	84
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>85</b>
V.1.	CENTROS PARTICIPANTES	87
V.2.	SELECCIÓN DE LOS CASOS	88
V.3.	GRUPOS A ESTUDIO	112
V.3.1.	<i>Distribución de los grupos y seguimiento medio</i>	112
V.3.2.	<i>Descripción de la serie y análisis comparativo</i>	112
V.4.	VALORACIÓN DE LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA SEGÚN LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	116
V.4.1.	<i>Edad al diagnóstico, punto de corte en los 45 años</i>	116
V.4.2.	<i>Edad al diagnóstico, punto de corte en los 55 años</i>	117
V.5.	VALORACIÓN DE LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD	118
V.5.1.	<i>Tamaño tumoral</i>	118
V.5.2.	<i>Variante de carcinoma papilar</i>	119
V.5.3.	<i>Multifocalidad del carcinoma</i>	121
V.5.4.	<i>Número de focos del carcinoma</i>	123
V.5.5.	<i>Bilateralidad de los focos tumorales</i>	124
V.5.6.	<i>Invasión vascular tumoral</i>	125
V.5.7.	<i>Invasión linfática tumoral</i>	126
V.5.8.	<i>Localización de las metástasis linfáticas asociadas</i>	127
V.5.9.	<i>Presencia de tiroiditis asociada en el parénquima adyacente</i>	128
V.6.	ESTUDIO DE LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA SEGÚN EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	130
V.6.1.	<i>Tamaño tumoral "T" de la clasificación TNM</i>	130
V.6.2.	<i>Metástasis linfáticas regionales "N" de la clasificación TNM</i>	131
V.6.3.	<i>Metástasis a distancia "M" de la clasificación TNM</i>	132
V.6.4.	<i>Estadio TNM tumoral al diagnóstico</i>	133
V.7.	VALORACIÓN DE LA ANTICIPACIÓN GENÉTICA SEGÚN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	135
V.7.1.	<i>Parámetros de curación tras el tratamiento</i>	135
V.7.2.	<i>Intervalo libre de enfermedad</i>	136
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>137</b>

## ÍNDICE

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>147</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>151</b>



# Abreviaturas

**1ªG:** Primera generación

**2ªG:** Segunda generación y sucesivas

**AEC:** Asociación Española de Cirujanos

**AG:** Anticipación Genética

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**Anti-Tg:** Anticuerpos antitiroglobulina

**ATA:** American Thyroid Association

**CNMFT:** Carcinoma no medular familiar de tiroides

**CPT:** Carcinoma papilar de tiroides

**CPFT:** Carcinoma papilar familiar de tiroides

**I131:** Yodo 131

**ILE:** Intervalo libre de enfermedad

**PAAF:** Punción aspiración con aguja fina

**Sd:** Síndrome

**Sd MEN:** Síndrome de neoplasia endocrina múltiple

**T4:** Tiroxina

**Tg:** Tiroglobulina

**TSH:** Hormona estimulante del tiroides

**TTF-1:** Factor de transcripción tiroidea 1



# **I. Introducción**



## I.1. Evolución del concepto de Anticipación Genética

El término anticipación genética se refiere a una forma de herencia en que la patología transmitida en una familia incrementa la severidad de su sintomatología o semiología a la vez que se reduce la edad de presentación con el avance de las generaciones.

A pesar de ser un concepto debatido durante décadas, principalmente a lo largo del pasado siglo, el momento en que cobró mayor aceptación fue el año 1992 tras demostrar la herencia en la expansión de triplete en varias enfermedades en las que se postulaba la existencia del fenómeno.

### I.1.1. Surgimiento de la idea del concepto de Anticipación Genética (1849-1910)

#### A. Etapa prologal al concepto de Anticipación Genética

A mediados de siglo XIX surge la idea, a nivel social, de la deriva de la humanidad hacia la degeneración en lugar de al avance. Los médicos franceses situaron el foco en las enfermedades hereditarias y en su tratamiento. Uno de ellos fue el primero que influenció a los científicos y clínicos de su época en la antesala de la anticipación genética.

El psiquiatra francés **Prosper Lucas**, en su trabajo "*Traité philosophique et physiologique de l'hérédité naturelle*" recopiló y sintetizó todo el conocimiento hasta la época en materia de herencia genética. En éste, indica que en ciertas enfermedades hereditarias ocurría que, en ocasiones, los hijos desarrollaban la enfermedad a una edad menor a la de sus padres<sup>1</sup>.

Las ideas generales sobre la herencia de Lucas fueron reemplazadas por contemporáneos de mayor prestigio como Darwin o Morel (en el caso de la psiquiatría)<sup>2</sup>. En cambio, **la precocidad en la aparición de enfermedad** en generaciones sucesivas fue estudiada por científicos interesados en herencia genética, así como por clínicos interesados en la enfermedad psiquiátrica.

**Bénédict Augustin Morel**, psiquiatra francés, centró sus estudios en la relación entre herencia y degeneración física o enfermedad mental. Su preocupación surgió por la degeneración física, moral y emocional que pudo observar entre sus pacientes, trabajadores de clase obrera. Este fenómeno estaba ampliamente extendido y resultaba incurable<sup>2,3</sup>. En su obra

publicada en 1857, "*Traité des dégénérescences: physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives*", definió las características de la anticipación en herencia por primera vez: con el paso del tiempo sus sucesivos pacientes mostraban peor sintomatología. Lo que él llamó **degeneración** incluía un componente hereditario que consideraba de especial interés. Pensaba que ciertas familias estaban expuestas a una degeneración moral, física e intelectual que podía afectarlas tan severamente que podía causar la esterilidad de sus miembros haciéndolos incapaces de transmitir sus características a lo largo de generaciones sucesivas<sup>4</sup>.

Más adelante, Morel postuló que los padres de pacientes histéricos, hipocondríacos y epilépticos transmitían a sus hijos esa condición, señalando que los predecesores debían tener algún tipo de predisposición no diagnosticada<sup>5</sup>. Así, las generaciones posteriores heredarían dicha característica que, unida a la degeneración, llevaría a un cuadro de peores características hasta provocar la esterilidad de la propia estirpe y, con ello, el fin del problema<sup>5</sup>. Las nociones de degeneración progresiva fueron discutidas durante muchos años<sup>5,6</sup>.

En los años posteriores, dos grandes investigadores en el campo de la herencia genética publicaron sus trabajos y ambos hicieron referencia al concepto de anticipación. Por un lado, **Charles Darwin** a menudo se refirió de forma positiva al trabajo de Prosper Lucas<sup>7</sup>, reconociendo que, con frecuencia, en enfermedades como las cataratas o en el cáncer, la enfermedad aparecía de forma precoz en los descendientes de los enfermos.

Por otro lado, **Francis Galton**, considerado el padre de la eugenesia, hizo referencia a la teoría de Lucas sobre la esterilidad al ser cuestionado sobre la intensificación de ciertas características en la herencia. Observó que personas con características "extremas" (como enanos o gigantes) tenían menos descendencia y lo adjudicó a una **menor fertilidad**<sup>8</sup>. Galton fundó la Eugenics Record Office (ERO) para la investigación eugénica en 1905 en el University College de Londres. Un año más tarde se convirtió en el Galton Laboratory for National Eugenics, con el profesor **Pearson** como director<sup>9</sup>.

Otro de los nombres destacados en esta etapa prologal del concepto de anticipación genética fue el psicólogo inglés **Henry Maudsley**, quien describió la "**diátesis neurótica**". Esta idea fue desarrollada a partir de la creencia de que la enfermedad del individuo tenía sus raíces en una mala predisposición genética que, unida a ciertas experiencias vitales, derivaba en el peor estado de salud del individuo. Relacionó con esta idea la tuberculosis y la diabetes<sup>10</sup>.

## INTRODUCCIÓN

En esta época fueron también trascendentales **Bence Jones**, **Frederick Pavy** o **Xavier Galezowski**, que apreciaron la aparición de cuadros más severos en diferentes enfermedades en generaciones sucesivas en sus diferentes campos de trabajo. De este modo, enfermedades como la diabetes, las cataratas o la enfermedad de Huntington siguieron ligadas al concepto de degeneración hasta bien entrado el siglo XX<sup>11-13</sup>.

### B. Introducción del concepto de Anticipación Genética

Fue a principios del siglo XX cuando el oftalmólogo británico **Edward Nettleship** acuñó el término “anticipación”<sup>14</sup>. Tras retirarse de su actividad comenzó con sus estudios sobre herencia genética en las cataratas, donde apreció la aparición de la enfermedad en la descendencia de manera precoz. Definió anticipación inspirado en los episodios de fiebre recidivante como “el término utilizado para describir casos de accesos de fiebre en los que los episodios empiezan a horas más tempranas en días sucesivos, podría utilizarse en este caso sustituyendo en la actualidad horas por años y ataques sucesivos por generaciones sucesivas”<sup>15</sup>.

En su estudio revisional de otras patologías incluyó dentro de las afectadas por este fenómeno la enfermedad de Leber, tuberculosis, diabetes, ataxia hereditaria (en al menos una familia) y la ictericia hereditaria<sup>16</sup>.

Nettleship tomó partida en una activa expansión de sus ideas influenciando a muchos otros clínicos e investigadores. De todos ellos, el neuropatólogo **Frederick Walker Mott** fue el más destacado en el devenir del concepto. Presentó su artículo “*The Hereditary Aspects of Nervous and Mental Diseases*”<sup>17</sup>, que se considera el primer artículo en el que se menciona la anticipación genética, a pesar de no nombrarla directamente. Así, a menudo se habla de Mott y no de Nettleship como el padre de la anticipación genética<sup>18,19</sup>.

## I.1.2. Expansión del concepto e inicio del debate sobre su veracidad (1910-1930)

### A. Expansión del concepto de Anticipación Genética

El desarrollo del concepto de Mott a partir de la segunda década del siglo XX comenzó como una regla y luego como una ley natural. Esta idea se popularizó mucho entre la comunidad eugenésica.

La idea germinó especialmente entre los psiquiatras, concedores de las ideas de degeneración y diátesis neurótica de Morel y Maudsley, respectivamente. Mott decidió examinar a padres e hijos en el psiquiátrico londinense London Country apreciando que la anticipación ocurría de forma casi constante en las familias donde ambos miembros sufrían enfermedad mental. Comenzó como una regla en la que los descendientes sufrían la enfermedad a una edad mucho más temprana que sus padres<sup>20</sup> y evolucionó a una ley tras la publicación en The Lancet de su artículo "***A lecture of Heredity and Insanity***"<sup>20</sup>. La idea fue peor recibida en la comunidad americana, muy adherida a la herencia mendeliana, en la que este fenómeno no tenía cabida<sup>21</sup>. Mott creía firmemente que la observación realizada estaba causada por una progresiva degeneración del plasma<sup>20</sup>.

En 1912 publicó un nuevo artículo reforzando las ideas alrededor del concepto de anticipación<sup>22</sup>. Añadió la idea de la cirugía social de los insanos con la idea de esterilizar a aquellas personas con problemas mayores hereditarios. Argumentando que la mayoría de los ingresados en psiquiátricos ya habían contraído matrimonio y habían tenido hijos antes de entrar, la esterilización sería en pocos casos. Estas ideas fueron transmitidas por el autor en el primer Congreso Internacional Eugenesico en julio de 1912<sup>23</sup>.

Esto supuso una posible solución a uno de los problemas centrales de la sociedad eugenésica británica: el desarrollo de una legislación para el control de población de la creciente clase baja, que unido al descenso de las tasas de natalidad en las clases pudientes estaba llevando al país a la degeneración<sup>24,25</sup>. La eugenesia defendía el perfeccionamiento de la raza humana y su conservación a través de la genética. No obstante, la dudosa legalidad de los procesos de esterilización impidieron la fructificación de los intentos de la Sociedad Eugenesica para llevarlos a cabo<sup>26,27</sup>. Esto provocó un cisma en gran parte de los componentes de la Sociedad Eugenesica, que no toleraban el daño moral del programa de esterilización.

### B. Debate sobre la veracidad del concepto de Anticipación Genética

Dentro del laboratorio Galton de Londres, con **Karl Pearson** a la cabeza, se inició una cruzada contra el uso de Mott de la anticipación. A pesar de considerarla una idea en auge, Pearson la consideraba fruto de una **falacia estadística**<sup>28</sup>. Basó su razonamiento en la capacidad de ciertos individuos para sobrevivir lo suficiente con una enfermedad como para reproducirse, de forma que los que hubieran fallecido previamente, como ocurriría en la mayoría de individuos en dicha enfermedad independientemente del fenómeno de la anticipación, no contarían dentro de la muestra. Esto, unido a la mayor capacidad de los investigadores para detectar casos tempranos en la segunda generación debido a la escasa extensión temporal del diseño del estudio, crearía la falsa idea de unos descendientes con enfermedad precoz<sup>28</sup>.

En contra de esta línea argumental, Mott recurrió al ejemplo de la demencia en los psiquiátricos defendiendo que su registro de ingresos era completo y de ninguna otra forma salvo mediante la anticipación se podía explicar que los dementes hijos de padres con la misma enfermedad ingresasen en dichas instituciones a edad mucho más temprana que la población general<sup>29,30</sup>.

Otro de los críticos de la anticipación genética en esta etapa fue **David Heron**, que en 1914 publicó un largo artículo en el que, desde el punto de vista de la eugenesia, se opuso a la opción de Mott de plantear la libre reproducción de individuos descendientes de enfermos mentales que no hubieran presentado la enfermedad a la edad de 25 años, puesto que esto supondría un importante riesgo, en caso de desarrollo posterior de enfermedad, para el avance de la degeneración<sup>31</sup>.

En el primer tercio del siglo XX fue, en general, bien acogido el concepto de anticipación en la medicina y la psiquiatría, aunque existieron detractores de importancia como los citados anteriormente. A principios de la década de 1920 Mott publicó una serie de artículos que culminaron en su conferencia en la Universidad de Liverpool donde discutió nuevamente su “Ley de anticipación”, en la que los hijos de enfermos mentales desarrollaban la enfermedad mental a una edad más temprana y de forma más intensa<sup>32</sup>. Esto era especialmente apreciable en la esquizofrenia, donde los padres o abuelos de los enfermos a menudo eran personas con patología menor como trastorno maníaco, depresivo o melancolía involutiva<sup>32</sup>.

C. [La Anticipación Genética en la enfermedad de Huntington y en la distrofia miotónica](#)

En esta etapa, fue **Tredgold's** quien unió a las ideas de diátesis neurótica las de la influencia del medio. Siguiendo las ideas de Maudsley y Morel, creía en una progresiva diátesis neurótica que, con los factores ambientales adecuados, podía dar lugar a una serie de enfermedades mentales dentro de una misma familia<sup>33</sup>.

Dos enfermedades fueron, además de las ya mencionadas psiquiátricas, importantes en esta etapa de desarrollo del concepto y marcarían su transcurso durante todo el siglo pasado: la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica.

La primera disputa sobre la existencia o no del fenómeno en la enfermedad de Huntington ocurrió a principios de siglo XX, cuando **Heilbronner's** observó la tendencia al desarrollo de la enfermedad de forma precoz en los hijos de padres enfermos. **Davenport**, sin embargo, consideró que esta apreciación se debía a la selección de padres y abuelos muy mayores en la muestra unida a la selección de hijos y nietos demasiado jóvenes en el momento del inicio de los síntomas como para tener, a su vez, hijos que demostrasen o refutasen su teoría<sup>21</sup>. Posteriormente, publicaría un artículo en la misma línea argumental<sup>34</sup>.

Sobre la distrofia miotónica, en la historia de la anticipación genética han ido siempre de la mano en gran parte del desarrollo del concepto y del estudio de la enfermedad. Entre 1910 y 1930, la principal seña de identidad de esta enfermedad era la variación sintomática y de la edad de aparición interindividual. En una primera generación la principal característica es la presencia de cataratas a media o avanzada edad, mientras que en la siguiente generación es típica la aparición de debilidad muscular y miotonías.

**Greenfield** fue el primer investigador en señalar la importancia de las cataratas en distrofia miotónica y en señalar la posible relación con los eventos desarrollados posteriormente en generaciones sucesivas<sup>35</sup>, aunque no mencionó la anticipación. El oftalmólogo Bruno **Fleischer** describió el patrón de **herencia dominante** en la enfermedad y fue capaz de trazarlo entre diferentes familias afectas de distrofia miotónica con antecesores aparentemente sanos<sup>36</sup>. En 1927 los alemanes **Henke** y **Seeger** re-examinaron los datos de Fleischer confirmando lo publicado en sus textos<sup>37</sup>. Sugirieron que la anticipación posiblemente era un proceso de inducción fenotípica en que alguna influencia actuaba sobre el gen de la distrofia miotónica o sobre alguna pre-mutación existente.

### I.1.3. Búsqueda de un mecanismo subyacente a la Anticipación Genética (1930-1945)

#### A. La Anticipación Genética en el contexto de las Leyes Mendelianas

Estos años significaron una importante y controvertida etapa tanto a nivel social como para el desarrollo de la ciencia. Fueron años en los que diferentes personalidades trataron de encontrar, desde el punto de vista de la genética y sus diferentes corrientes y desde la medicina, el mecanismo por el que ocurría el postulado fenómeno de la anticipación genética.

Bajo el prisma de la eugenesia, el desarrollo del concepto de anticipación guardó gran relación con la anteriormente mencionada ley de esterilización, aunque no fue protagonista de las grandes cuestiones de estas sociedades en esta etapa<sup>38</sup>.

Fueron tiempos de cambio en el campo de la genética, con la aplicación de las matemáticas y la estadística en esta área, lo que sirvió como sustrato para el surgimiento de la genética humana y médica, con claro ejemplo en la creación de la Sociedad Americana de Genética Humana en los años 50<sup>39,40</sup>. Dentro de la genética, en auge en este periodo, el concepto de anticipación pasó desapercibido sin ser mencionado en los primeros textos importantes publicados en la materia<sup>41,42</sup>.

De forma aislada, el debate continuó como en etapas anteriores con protagonistas concretos. Uno de ellos fue el genetista **Karl Pearson**, al frente del Laboratorio Galton y un antiguo crítico de la ley de Mott. Desde el punto de vista biométrico de este investigador, preocupado por las leyes colectivas más que por las individuales, criticó la existencia de la anticipación genética. Señaló que, en los estudios de Mott, los investigadores no habían esperado a la muerte de todos los individuos para hacer sus cálculos. Con este seguimiento insuficiente, sólo habían tenido en cuenta aquellos individuos con desarrollo temprano de la enfermedad, que representaban la existencia de la anticipación, y no aquellos que la presentaron más tarde y tuvieron descendencia afecta<sup>43</sup>.

El también genetista **Lionel Penrose**, de gran prestigio en el panorama de la época, fue probablemente el máximo exponente de la crítica en contra de la anticipación genética. Fue muy persuasivo en su carrera contra aquellos que confundían causas socio-económicas con causas genéticas en el desarrollo de enfermedad mental; y se mantuvo en contra de las leyes de esterilización en este colectivo.

Penrose integró los principios de herencia mendeliana durante su formación, al contrario que muchos de sus coetáneos. Formó parte del laboratorio Galton como consultor, en un contexto dominado por la eugenesia, donde aún se conservaban antiguas ideas sobre la herencia como la transmisión de características adquiridas.

En 1933 publicó su primer ensayo en el que criticaba la anticipación genética<sup>44</sup>. En este caso, su argumento se alineó con el de Pearson, en el que consideraba la existencia de un sesgo de selección de los pacientes. Más adelante, ante la cuestión de la herencia en la enfermedad de Huntington, propuso la existencia de alelos modificadores dentro del mismo gen en cuestión para una enfermedad, que podrían cambiar el espectro de la enfermedad en ciertas familias<sup>45</sup>.

En esta etapa, el único genetista experimental en tratar el tema de la anticipación genética fue el alemán **Richard Goldschmidt**. Anteriormente, se había puesto en duda la anticipación en base a que sólo se había observado en la especie humana. A partir de observar un fenómeno similar en la mosca de la fruta, Goldschmidt trató de explicar la propia anticipación en humanos<sup>46</sup>.

Previamente, se había postulado la existencia de un gen dominante en la distrofia miotónica cuya penetrancia y expresividad aumentaba a lo largo de las generaciones. A partir de sus observaciones en las moscas de la fruta, apuntó la posible existencia de un gen recesivo que en heterocigosis no implicaría enfermedad o una forma leve y en homocigosis implicaría una forma letal o muy grave de ésta. La clave para Goldschmidt estaba en la existencia de unos “**domigenes**” que harían de los heterocigotos una condición intermedia de enfermedad. El acúmulo de estos genes en una población a lo largo de generaciones simularía el efecto de la anticipación genética. Al contradecir las leyes de la herencia mendeliana, esta teoría no fue bien acogida entre los genetistas de la época<sup>46</sup>.

### B. La Anticipación Genética dentro de la Genética como especialidad médica

Dentro del campo de la genética médica, el desarrollo del concepto tuvo tres protagonistas clave:

**Madge Mackling**, una de las fundadoras de la genética médica y participante activa en su incorporación a la enseñanza de los estudiantes de medicina. Defendió la existencia de la anticipación genética como un factor de empeoramiento de la enfermedad<sup>47</sup>.

## INTRODUCCIÓN

**Julia Bell**, matemática, médico y genetista. Bell incorporó a su investigación médica la formación estadística de sus conocimientos en matemáticas. En su etapa en el Laboratorio Galton a las órdenes de Pearson, formó su criterio contra la anticipación genética, señalando nuevamente la deficiente observación de los sujetos en los estudios previos como causa de un sesgo de selección de pacientes y una mala recopilación de los datos<sup>48</sup>.

**Fritz Lenz**, médico alemán. Defensor de la eugenesia, discutió ampliamente la existencia del concepto de anticipación genética considerándolo una “doctrina” fruto de una ilusión estadística<sup>49</sup>.

Desde los diferentes puntos de vista de la época, tanto genetistas como clínicos en su mayoría en esta etapa no consideraron la anticipación como un fenómeno genético real.

### I.1.4. Etapa de rechazo del concepto de Anticipación Genética (1945-1970)

#### A. Modernización en el campo de la genética, impacto sobre la Anticipación Genética

A mediados de siglo ocurrió una modernización de la genética trascendental para el concepto de anticipación. Se unificaron las leyes mendelianas con el darwinismo y se descubrió la estructura del ADN por Watson y Crick<sup>50</sup>. Posteriormente Crick formuló el “dogma central” del flujo de la información genética en la transcripción proteica<sup>51</sup>.

La genética, tanto teórica como clínica, sufrió un proceso de expansión y profesionalización. Aumentaron los fondos tanto gubernamentales como privados para la investigación genética, como el caso de la fundación Rockefeller, y esto provocó que no se patrocinasen estudios fuera del nuevo paradigma<sup>52</sup>, condicionando la aparición de trabajos centrados en la anticipación genética, entre otros.

En este contexto de la nueva genética cuantitativa basada en cálculos matemáticos, un fenómeno sin justificar y apartado de las leyes establecidas pasó por una etapa de negación casi absoluta.

El genetista más importante de esta etapa fue Lionel Penrose, que volvió a su país natal, Gran Bretaña, para dirigir el laboratorio Galton. En esta época Penrose (tabla 1) era una autoridad mundial en genética humana, respaldada por otros colegas coetáneos<sup>53</sup>. En su etapa al frente del laboratorio impulsó el estudio reglado de la nueva genética desterrando las

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

antiguas ideas de la eugenesia, con las que se mostró muy crítico, y otras teorías fuera del conocimiento actualizado<sup>54</sup>.

*Tabla 1. Relación de los investigadores más trascendentales en la historia de la anticipación genética.*

	Especialidad	Nacionalidad	Aportación principal
<b>Prosper Lucas</b>	Psiquiatría	Francia	Observación diferentes edades de diagnóstico.
<b>Bénédict A Morel</b>	Psiquiatría	Francia	“Degeneración”, cambios en la gravedad de la enfermedad
<b>Henry Maudsley</b>	Psicología	Gran Bretaña	Diátesis neurótica.
<b>Edward Nettleship</b>	Oftalmología	Gran Bretaña	Creador del término “anticipación genética”
<b>Frederick W Mott</b>	Neuropatología	Gran Bretaña	Difusor del concepto
<b>Karl Pearson</b>	Estadística	Gran Bretaña	Primer gran detractor. “Falacia estadística”
<b>Bruno Fleischer</b>	Oftalmología	Alemania	Patrón de herencia dominante
<b>Richard Goldschmidt</b>	Genética	Alemania	Paralelismo en moscas de la fruta. “Domigenes”.
<b>Julia Bell</b>	Genética	Gran Bretaña	Análisis en distrofia miotónica.
<b>Lionel Penrose</b>	Estadística	Gran Bretaña	Principal detractor. Autor de “Problem”. Gen “M”
<b>Peter Harper</b>	Genética	Gran Bretaña	Re-conceptualización. Factor intrauterino.
<b>Christian Höweler</b>	Neurología	Alemania	Primer estudio moderno.
<b>I Oberlé</b>	Genética	Francia	Transmisión de regiones inestables en X frágil.

## INTRODUCCIÓN

Entre 1945 y 1948 Penrose, en busca de impulsar la adopción del método mendeliano basado en las matemáticas y la estadística para el estudio de la genética, publicó una serie de artículos con dicho fin. Entre estas ideas, continuó refinando su crítica de la anticipación, que ya anteriormente había rechazado, considerándola una “ilusión” o un “artefacto” consecuencia de un fallo estadístico<sup>55</sup>.

Durante esta etapa varias publicaciones sobre distrofia miotónica discutieron la existencia de la anticipación. **Klein** en 1946 señaló, tras su propio análisis, la existencia de un tipo de herencia autosómica dominante en la que los síntomas aparecían antes y de peor forma en sucesivas generaciones<sup>56</sup>. Otros estudios corroboraron este hallazgo<sup>57,58</sup>.

**Julia Bell** publicó en 1947 el primer análisis cuantitativo y detallado de la distrofia miotónica<sup>59</sup>. Sin decir que fuera indudable que ocurría la anticipación genética en las familias estudiadas, si enunció que era “una posibilidad excesivamente remota que las edades de aparición de la enfermedad observadas provengan del azar”. Estuvo de acuerdo en la participación de un gen de tipo autosómico dominante en la transmisión de la enfermedad<sup>59</sup>.

Tras esta serie de publicaciones a favor y en contra de la existencia del fenómeno, Penrose publicó en 1948 el que sería el texto definitivo sobre la anticipación durante décadas<sup>18,60</sup>.

### B. Negación del concepto tras la publicación de “Problem” por Lionel Penrose

El texto “**Problem**” enuncia que, más que un fenómeno de significación biológica directa, la tendencia de la anticipación era debida a la forma de análisis estadístico y a la selección de individuos. A pesar de que textos anteriores a este ya habían señalado fallos en el análisis de la anticipación, la creencia en la degeneración progresiva persistía<sup>61</sup>.

Basado en los hallazgos de Bell en 1947 en distrofia miotónica, la enfermedad que más marcadamente parecía mostrar los efectos de la anticipación, Penrose hizo sus observaciones. La primera fue la ausencia de un modelo similar en la naturaleza, salvando las moscas descritas por Goldschmidt en 1938.

Penrose enumeró cinco puntos como las posibles causas que llevaron a investigadores a concluir favorablemente sobre la existencia de la anticipación:

1. Selección de padres con edad avanzada, puesto que los afectados a menor edad habrían tenido posibilidades limitadas para reproducirse.

2. Selección de hijos con edad precoz, por la tendencia de investigadores a notificar con más facilidad casos de características particulares o extremas como la excesiva juventud.
3. Selección de casos padre-hijo con desarrollo simultáneo de síntomas, debido a la limitación temporal en el seguimiento de las observaciones del investigador que pasaría por alto los casos complementarios de parejas padre-hijo en la que el hijo adquiriría la enfermedad años después.
4. Correlación débil en la edad de aparición de la enfermedad entre padres e hijos, necesaria para aparentar la anticipación. Según Penrose, esto no era definitorio de que la anticipación estuviese ocurriendo.
5. Gran variabilidad en la edad de aparición de la enfermedad.

En el estudio de Julia Bell, Penrose observó una correlación muy débil y asimétrica entre las edades de las parejas padre-hijo en las que la mayoría cumplía con un patrón etario 40-20 años, respectivamente, probablemente debido a la “**observación simultánea**”. No se observaron casos de hijos con edad más longeva en el desarrollo de la enfermedad que los padres puesto que hubiera requerido un tiempo de observación excesivo para cualquier estudio. Señaló que probablemente se hubieran perdido tantos casos como los que se habían recogido y que, sin duda, el resultado de la anticipación observada era consecuencia directa de la escasa correlación en las edades padres e hijos señalada.

Otra observación en el estudio de Bell fue la fuerte correlación en edad de aparición de enfermedad entre hermanos. Esto dio pie a una teoría genética para explicar el fenómeno que estaba siendo observado y erróneamente clasificado como anticipación genética. Penrose sugirió la existencia de un **gen “M”** de tipo dominante que produciría la distrofia miotónica. El efecto del alelo dominante podría ser modificado por su pareja, de forma que es raro que padre e hijo compartiesen la misma pareja de alelos, pero habría un 50% de posibilidades de que dos hermanos enfermos sí lo hicieran y sufriesen una enfermedad similar. La teoría similar años atrás enunciada por Goldschmidt fue catalogada por Penrose como “oscura”.

Aun así, Penrose insistió en la existencia de un sesgo de anticipación: entre dos generaciones con un espacio de 30 años, calculó que al menos el 50% de los casos registrados serían anticipados. En caso de dos generaciones con un espacio de 60 años, no se registrarían casos puesto que ningún investigador realizaría tanto seguimiento<sup>61</sup>.

## INTRODUCCIÓN

En la historia de la anticipación genética destaca este artículo de Penrose de 1948 por la rapidez con que se extendió, siendo un artículo especulativo, así como la aceptación que tuvo y su duración en el tiempo. Esto es un reflejo de la importancia que tenía la persona de Lionel Penrose en el momento de la publicación: sus estudios sobre la deficiencia mental eran mundialmente reconocidos y era el director del prestigioso laboratorio Galton y editor de su revista científica<sup>54,62</sup>. Apareció en 1948, en un momento clave en la expansión y consolidación de la genética teórica y la genética médica, lo que provocó su aparición en importantes textos de la época<sup>9</sup>.

Tras cincuenta años de opiniones diversas sobre la anticipación genética, la plausibilidad de justificar la variación en la edad diagnóstica dentro de las leyes mendelianas de Penrose cerró temporalmente el debate. Entre 1948 y 1970 sólo algunos investigadores de la antigua escuela, previa al propio Penrose, hizo mención de manera esporádica a la anticipación genética<sup>63,64</sup>.

### I.1.5. Resurgimiento del concepto de Anticipación Genética (1970-1986)

En la literatura científica entre 1970 y 1986 se mantuvo la misma línea negacionista respecto a la anticipación genética que se seguía desde 1948. Varios textos hicieron mención al fenómeno catalogándolo como un artefacto estadístico<sup>65-67</sup>. En este periodo, es el estudio de la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica lo que desemboca en el planteamiento, nuevamente, de la existencia real de la anticipación como fenómeno biológico.

#### A. Nuevos hallazgos en la Enfermedad de Huntington en relación con la Anticipación Genética

En estos años se publicaron varios casos esporádicos de enfermedad de Huntington en personas jóvenes. Algunas publicaciones observaron la relación entre herencia paterna y estos casos<sup>68,69</sup>, que más tarde fueron confirmados por otros estudios<sup>70</sup>. Con este acúmulo de datos se excluyó la posibilidad de que un sesgo de selección fuese el causante exclusivo de esta observación<sup>71</sup>. Además, otros estudios señalaron que los casos de enfermedad de Huntington juvenil se presentaban con más frecuencia tras varias generaciones de la enfermedad en la familia<sup>72,73</sup>.

Varios mecanismos genéticos surgieron como teoría para explicar este suceso<sup>74</sup>. La hipótesis con más éxito fue la basada en la metilación o impronta genómica<sup>75,76</sup>. Sin embargo, no pudo explicarse la aparición de casos ocasionales de transmisión materna de casos de enfermedad de Huntington juvenil.

Al contrario de lo acontecido con la distrofia miotónica, la historia de la enfermedad de Huntington no guardó una relación tan estrecha con la anticipación genética en lo que a estudios científicos y publicaciones se refiere<sup>64</sup>.

### B. Nuevos hallazgos en la Distrofia Miotónica en relación con la Anticipación Genética

En la década de los 70, cuando se consideraba la distrofia miotónica una enfermedad que afectaba a adultos más comúnmente, se notificaron múltiples casos de afectación y muertes en niños en familias con la enfermedad<sup>77</sup>. En 1960 fue se describió el primer caso en niños<sup>78</sup>.

**Harper y Dyken** observaron la relación de los casos de **distrofia miotónica congénita** con madres afectas en la gran mayoría de los casos, postulando la existencia de un factor hormonal intrauterino como modificador de la enfermedad<sup>79</sup>. Posteriormente, publicaron sobre la distrofia miotónica congénita confirmando la existencia de algún factor en la herencia materna participante que no se podía explicar como un error estadístico<sup>80</sup>. Además, a menudo las madres con hijos afectos de forma congénita presentaban una forma atenuada de la enfermedad. Era necesario buscar una explicación a las diferencias en la enfermedad entre madres e hijos y a por qué en una enfermedad de herencia autosómica dominante en la teoría no solo se veían afectados hijos de madres con la forma clásica de enfermedad, sino también las formas atenuadas<sup>80</sup>.

La observación de estos casos tempranos de enfermedad llevó a Harper y Dyken a traer a escena el viejo concepto de la anticipación genética.

Descartaron la posibilidad del sesgo de selección puesto que la metodología del muestreo había mejorado de manera considerable desde 1948. La idea del gen modificador fue descartada al observar que madres de hijos con la enfermedad congénita que presentaban formas atenuadas de la enfermedad tenían hermanas con la forma clásica<sup>79</sup>.

En 1975 Harper desterró la vieja idea del sesgo de selección basada en el conocimiento de la presencia de enfermedad en una familia al diagnosticar a varias madres afectas con formas

## INTRODUCCIÓN

atenuadas a partir del descubrimiento de la patología de forma congénita en sus descendientes<sup>81</sup>.

Se postuló en esta época la posibilidad de que la distrofia miotónica fuera, en realidad, el resultado de varias enfermedades diferentes con herencia diferente que derivaban en un cuadro similar<sup>82</sup>. Poco más tarde esta posibilidad fue descartada mediante técnicas de linkage genómico<sup>83</sup>.

Harper y Dyken postularon la presencia de un **factor intrauterino** desconocido que proporcionaba la base para sostener la teoría de la anticipación genética<sup>81</sup>. El cuadro congénito estaría causado por la interacción del gen con algún factor materno transmitido vía intraútero.

Tras la aparición de estos nuevos hallazgos, varios autores continuaron notificando casos de distrofia miotónica congénita sin contemplar la posible existencia del fenómeno de la anticipación<sup>84,85</sup>.

Aparecieron dos grandes monográficos sobre distrofia miotónica, Zellweger y Ionasescu<sup>86</sup>, por un lado, y Harper<sup>83</sup>, por otro. Ambos textos mencionaron la anticipación genética y su relación con la enfermedad.

En el caso de Harper, sus nuevas ideas sobre la herencia de la distrofia miotónica y la presencia de nuevos descubrimientos en los 70 y 80, fueron el germen de la **re-conceptualización** de la anticipación genética como posible fenómeno biológico. Señaló en su monográfico la posible existencia de **penetrancia incompleta** como factor modificador de la expresión de la enfermedad entre individuos. Revisó y desestimó las teorías de herencia heterogénea y del sesgo de selección.

Sin dar una explicación al fenómeno biológico de forma concreta, Harper propuso una base para la existencia de la anticipación.

### C. [Publicación del estudio de Christian Höweler y replanteamiento de la Anticipación Genética](#)

El médico e investigador alemán **Christian Höweler** fue contratado por el neurólogo Herman Busch, que se encontraba investigando sobre la distrofia miotónica.

Hasta este momento, Höweler desconocía por completo la existencia de la anticipación genética. En el momento de familiarizarse con la literatura científica sobre el tema, los argumentos de Penrose en 1948 le parecieron tan persuasivos que en ningún momento dudó

de su veracidad<sup>64</sup>. Sin embargo, al comenzar su investigación encontró que el fenómeno de la anticipación se daba en todas las parejas padre-hijo de su estudio<sup>64</sup>.

Tras releer en múltiples ocasiones la argumentación de Penrose<sup>64</sup>, Höweler hizo un análisis minucioso de 14 familias con distrofia miotónica en el que fue capaz de rechazar los principales aspectos que sostenían que, en lugar de un fenómeno biológico, la anticipación genética se debía a un error estadístico<sup>60</sup>.

Uno de los principales argumentos de Penrose era la pérdida de registro de ciertas parejas padre-hijo por la edad de desarrollo de enfermedad tardía del descendiente. Debido a la limitada esperanza de vida del investigador, sería más difícil registrar estos casos que aquellos en los que el hijo desarrollase la enfermedad temprano<sup>61</sup>.

En el registro de 14 familias parejas padre-hijo, Höweler observó **un 98% de incidencia de la anticipación**. La penetrancia fue casi completa en todas las familias. Por tanto, la posibilidad de que apareciesen suficientes casos a mayor edad de la ya observada en el seguimiento como para invertir el porcentaje de casos con la anticipación resultó prácticamente imposible<sup>60</sup>.

Pocos años más tarde Höweler publicó su artículo **“Anticipation on Myotonic Dystrophy: Fact or Fiction”** en que desarrolló su idea y tuvo mayor alcance. En este artículo argumentó que las ideas de Penrose se basaban exclusivamente en la teoría, sin observaciones analíticas o experimentales. Viendo la alta penetrancia de la enfermedad, era muy poco probable que muchos casos apareciesen en el futuro. Concluyó que la anticipación genética parecía inherente a la forma de transmisión de la distrofia miotónica<sup>87</sup>.

Estos hallazgos resultaron de gran interés para Harper, que posteriormente, introdujo en sus textos las nuevas ideas sobre la anticipación<sup>88</sup>. Aunque se comenzó a reconocer su existencia como fenómeno biológico, la base biológica aún quedaba por dilucidar<sup>89</sup>.

Harper lo incluyó tanto en la segunda edición de su monográfico sobre distrofia miotónica como en su primer monográfico sobre enfermedad de Huntington, ayudando a la divulgación en la comunidad científica fuera del ámbito de la propia distrofia miotónica<sup>74</sup>.

Aún tras estos importantes hallazgos, algunos autores fueron reticentes a mostrarse a favor de la anticipación genética como fenómeno biológico y siguieron describiéndola como un artefacto estadístico<sup>90</sup>.

### I.1.6. Descubrimiento del mecanismo genético subyacente a la Anticipación Genética (1986-actualidad)

El problema remanente alrededor de la anticipación genética pasó a ser la explicación de la base biológica que sostenía el fenómeno. Entre los 80 y los 90 del pasado siglo, la genética estaba atravesando una etapa de revolución técnica en la que se hizo posible localizar y secuenciar genes asociados a distintas enfermedades<sup>91,92</sup>.

#### A. Estudio de la Anticipación Genética en el síndrome de X frágil

En esta etapa, la distrofia miotónica y la enfermedad de Huntington ya se consideraban afectas por la anticipación genética. Estas dos enfermedades, autosómicas dominantes, se consideraban exclusivas de adultos hasta la publicación de casos congénitos y en la infancia. A su vez, también se postuló la presencia del fenómeno en el síndrome de X frágil, segunda causa de retraso mental por detrás del síndrome de Down<sup>93</sup>.

A lo largo de la historia de la anticipación, muchas teorías sobre su base biológica fueron propuestas. Posiblemente, la más repetida fue la presencia de un alelo normal con el alelo portador de la enfermedad y algún efecto modificador<sup>87</sup>. También se postuló el factor materno intrauterino y, más recientemente, la hipótesis sobre una doble mutación secuencial que provocaría el diagnóstico precoz en la generación descendiente<sup>94</sup>.

#### B. Descubrimiento de las secuencias de tripletes de nucleótidos

En mayo de 1991 **Oberlé** et al descubrieron en el sd de X frágil unos 150-1400 pares de bases en varones que eran transmitidos a sus hijas ampliamente expandidos y con gran variación entre las hermanas de la siguiente generación<sup>95</sup>. Dos semanas después **Verkerk** et al publicaron un artículo en que indicaban la mutación en la región codificadora de la proteína FMR-1. Esta región estaba incluida en una secuencia de **tripletes de nucleótidos CGG** alternados con AGG<sup>96</sup>. Un tercer grupo mostró que en cromosomas normales, esta región comprendía ADN estable con cierto número de repeticiones CGG variable, que en el caso de pacientes afectados por el síndrome de X frágil mostraba un incremento de repeticiones dramático<sup>97</sup>. A finales de diciembre del mismo año, **Ying-Hui Fu** et al publicaron las bases genéticas del X frágil incorporando estos nuevos hallazgos. Era causado por una mutación de la secuencia CGG en la región codificadora

de la proteína FMR-1. Esta repetición contiene de 6 a 54 copias en individuos normales mientras que en pacientes afectados por X frágil oscila entre 52 y 200. Una vez en este rango, la región comienza a ser inestable durante el proceso de meiosis tendiendo a la expansión<sup>98</sup>.

Tras estos hallazgos, la comunidad científica comenzó la carrera por localizar un mecanismo similar en el resto de enfermedades supuestamente afectas por el fenómeno de la anticipación. En el caso de la **distrofia miotónica**, en febrero de 1992 se publicó el artículo en la revista Cell que identificó la región en expansión en el extremo 3' no codificante de mRNA para una proteína kinasa expresada en los tejidos de pacientes afectados por la enfermedad. Los individuos normales mostraban entre 5 y 27 copias del triplete CTG mientras que los enfermos mostraban, al menos, 50 copias<sup>99</sup>. Un artículo posterior confirmó esta observación en 258 individuos de los que el 98% mostraba la región CTG con más copias de lo normal, lo que sugería que la expansión era la causa principal de la distrofia miotónica<sup>100</sup>.

La repercusión mediática llegó poco después. En mayo de 1992 el Lancet publicó un artículo con un sumario de los recientes descubrimientos en distrofia miotónica<sup>101</sup>. Poco después, The American Journal of Human Genetics, en julio, publicó un artículo similar revisando la historia de la anticipación genética durante el siglo XX que llevó al descubrimiento del mecanismo responsable de la anticipación, la expansión de tripletes. En esta revisión, los autores concluían que la anticipación podía ahora ser considerada como un fenómeno probado en la distrofia miotónica<sup>18</sup>.

### C. Confirmación del mecanismo biológico subyacente a la Anticipación Genética

Poco después, en marzo de 1993, se publicó la secuencia del triplete responsable de la **enfermedad de Huntington**, CAG<sup>102</sup>; y también se encontró una región inestable de triplete en la **ataxia espinocerebelar** tipo I, CAG<sup>103</sup>. Se ha utilizado el término mutación dinámica para describir la inestabilidad de las regiones de tripletes sabiendo que cuanto mayor es el número de tripletes, mayor es la tendencia a continuar la expansión<sup>104</sup>.

En un corto periodo de tiempo la anticipación pasó de ser un artefacto estadístico a ser un fenómeno biológico probado con base genética.

En el periodo hasta nuestros días se han sumado otras enfermedades asociadas a la expansión de tripletes a la literatura científica. Sin embargo, a pesar de conocer el mecanismo, la causa de la expansión permanece desconocida<sup>64</sup>.

## I.2. La Anticipación Genética en el Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

### I.2.1. Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

#### A. Concepto de Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

La primera vez que se describe el carcinoma papilar familiar de tiroides (CPFT) como entidad independiente de otros síndromes es en el año 1955 en una publicación de Robinson y Orr que relata el diagnóstico de dos hermanos mellizos de 24 años. Desde entonces se ha desarrollado la discusión sobre la definición más acertada para el diagnóstico de la patología<sup>105</sup>.

A día de hoy, la definición más aceptada es la concurrencia de carcinoma papilar de tiroides (CPT) en dos o más parientes de primer orden dentro de una familia sin presencia de otros cuadros sindrómicos<sup>106</sup>.

Charkes estimó en sus estudios, aplicando varias fórmulas matemáticas al campo de la genética y la epidemiología, que en la posibilidad de concurrir de forma casual dos carcinomas papilares esporádicos en una misma familia oscilaría entre un 62 y un 69%; en cambio, la posibilidad de que así ocurriese en familias con tres miembros afectados disminuiría por debajo del 6%<sup>107,108</sup>.

Esto conduce a otra definición posible de CPFT: la concurrencia de tres o más familiares de primer orden dentro de una familia diagnosticados de CPT. Esta definición se ha utilizado para evitar la inclusión en estudios de casos esporádicos<sup>109</sup>. Se han observado características de mayor agresividad en la enfermedad bajo esta definición respecto a la forma esporádica<sup>110</sup>.

En cambio, el uso de la definición de dos o más parientes afectos (más extendido)<sup>111</sup> coincide con estudios que han demostrado que los agregados con tres o más familiares afectos correspondería con menos del 5% de las familias, resultando de escasa utilidad en estadística<sup>112</sup>.

Existe una tercera definición, menos extendida, que es la coexistencia en una familia de tres pacientes con bocio multinodular y uno afecto de CPT<sup>113</sup>.

Recientemente, se ha definido la herencia de CPFT como poligénica, de penetrancia incompleta y expresividad variable, aunque también se ha catalogado como autosómica dominante<sup>114,115</sup>. Este tipo de herencia unido a los hallazgos en otras estirpes tumorales familiares dan cabida a ambas definiciones como coexistentes<sup>106 116-118</sup>.

La asociación frecuente en los árboles familiares de las familias CPFT de patología tiroidea benigna<sup>117</sup> sugeriría la variabilidad en la capacidad de expresión de la enfermedad<sup>119</sup>.

Muy recientemente, Cappezone et al han publicado un interesante estudio en el que comparan, como viene siendo habitual en este campo, grupos de pacientes CPFT con CPT esporádico ateniéndose a la definición de dos o más familiares de primer grado afectos. En este caso, se han dividido ambas muestras en dos grupos etarios con 45 años al diagnóstico como punto de corte. De esta manera, no se han encontrado diferencias en las características histo-clínicas de agresividad entre la versión esporádica y familiar en mayores de 45 años. Sin embargo, sí se han encontrado dichas diferencias en los grupos de edad inferior a 45 años<sup>120</sup>.

Con estos datos y con el objetivo de atinar más en la definición definitiva de CPFT propone añadir a la actual de “dos o más familiares de primer grado afectos por CPT” que tanto el sujeto probando como su familiar tengan una edad al diagnóstico menor de 45 años<sup>120</sup>. Esta nueva definición aún no ha sido contrastada por ningún otro grupo investigador.

### B. Etiopatogenia del Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

La hipótesis de un cáncer hereditario surge de la mayor tendencia de esta neoplasia respecto a las demás en estudios realizados en registros nacionales del cáncer de acontecer en familiares de primer grado de un sujeto afecto<sup>117</sup>.

Ya que el discernimiento entre esta entidad y su homónima esporádica se limita a criterios de inclusión según el número de familiares afectos en la familia, el interés se ha centrado en múltiples estudios en encontrar la carga genética de la enfermedad.

Tradicionalmente, se ha hablado de una herencia autosómica dominante<sup>114,115</sup>, aunque la falta de un gen conductor de la herencia concreto no permite descartar que la herencia sea de carácter poligénico. La gran variedad de genes y loci susceptibles se debe a las variaciones en el diseño de los diferentes estudios<sup>106</sup>. Esta podría ser una de las causas que reverbera en la descripción de la herencia como poligénica para algunos autores<sup>109</sup>.

Es posible, a su vez, que parte de los genes que transmiten la enfermedad no sean genes estructurales que se encargan de codificar proteínas, si no que se trate de genes reguladores de otras secuencias sí codificadoras. Es el caso, entre otros, de los miRNA<sup>121</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La primera región en relacionarse con CPFT fue MNG1 14q31. en el año 1997 por Bignell et al <sup>122</sup> sobre una familia canadiense con 18 casos de bocio multinodular y dos casos de CPFT, aunque otros estudios no pudieron confirmarlo<sup>123,124</sup>.

Tras este, otros genes han sido postulados como causantes de la enfermedad: TCO 19p13.2 <sup>125-127</sup>, fPTC/PRN 1q21<sup>128,129</sup>, NMTC1 2q21<sup>127,130,131</sup>, Complejo telómero – telomerasa <sup>132</sup>, FTEN8p23.1–p22 <sup>129</sup>, FOXE1 9q22.33 <sup>133,134</sup>, HAPB2<sup>135</sup>, Enhacer 4q32<sup>136</sup>, 6q22<sup>128</sup>, 8q24<sup>137</sup>, SRGAP1 12q14<sup>138</sup>, TITF-1/NKX2.1 14q13<sup>139,140</sup>, miR-886-3p o miR-20a<sup>141</sup>, todos ellos sin confirmación hasta la fecha.

### C. Screening en el Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

A diferencia de lo que ocurre en carcinoma diferenciado de tiroides, varios autores han teorizado e investigado sobre la posibilidad de aplicar programas de screening en CPFT desde el primer trabajo publicado sobre el tema en 2004<sup>142</sup>. A día de hoy, no existe un consenso en la literatura sobre la necesidad de realizarlo. La postura más difundida entre los investigadores es la de realizar screening en familiares de agregados diagnosticados de CPFT con riesgo elevado, catalogando como riesgo elevado las familias con tres o más miembros afectados por la enfermedad<sup>106,109</sup>.

Se ha encontrado mayor proporción de nódulos tanto benignos como malignos en CPFT en ecografía respecto a grupo control en familiares de riesgo<sup>143</sup> y también mayor tasa de afectación ganglionar en pacientes índice respecto a sus familiares diagnosticados por screening<sup>144</sup>. Así, varios autores han destacado la importancia de realizar screening a familiares de primer grado<sup>145-147</sup> y especialmente a mujeres<sup>148</sup>.

Otros autores concluyen sobre la necesidad de screening anual a pacientes de riesgo a partir de los 18 años (edad de detección más joven detectada, salvo un único caso en menor de edad<sup>149</sup>) y señalan la posibilidad de realizar screening sólo en familiares pertenecientes a conglomerados con tres o más casos en la familia<sup>150</sup>. Esta última posición es compartida por otros autores<sup>106,109</sup>. Los investigadores partidarios de realizar screening a los familiares de CPFT proponen realizarlo a los 18-20 años, o bien, 5-10 años antes de la edad de aparición del caso más joven diagnosticado dentro de la familia <sup>119,151,152</sup>.

En caso de un primer cribado negativo, se ha recomendado continuar con revisiones anuales<sup>153</sup>, aunque la evidencia en este caso es escasa.

Las guías actuales de la American Thyroid Association (ATA) no recomiendan la realización de screening en familiares de agregados con diagnóstico CPFT por ultrasonido ni otro método de imagen, exclusivamente exploración física rutinaria<sup>154</sup>.

### D. Características clínicas del Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides.

Existe una importante línea de investigación alrededor de la comparación de las características del CPFT y las de su versión esporádica. Existen publicaciones que encuentran y otras que no encuentran diferencias significativas entre ambas entidades<sup>113,119,155-162</sup>. Las características más debatidas en los diferentes estudios comparativos entre el CPT y CPFT a la hora de catalogar la agresividad de la enfermedad se muestran a continuación.

- Edad: Hay estudios que no encuentran diferencias en la edad de diagnóstico de ambas versiones de la enfermedad <sup>155,163</sup>. argumentando la posibilidad de un sesgo de selección/anticipación por seguimiento estrecho en familiares de pacientes CPFT<sup>113,162,164</sup>.
- Multifocalidad: Varios estudios muestran mayor tasa de multifocalidad en CPFT respecto a CPT esporádico.<sup>113,155,165,166</sup>.
- Bilateralidad: Ha sido menos estudiada la bilateralidad de los focos en CPFT y comparado con la variante esporádica.<sup>106, 159</sup>.
- Diámetro tumoral: La mayoría de estudios no han encontrado diferencias con significación en el tamaño tumoral entre CPFT y CPT.<sup>106,113,166, 159</sup>.
- Extensión extratiroidea: Aunque no se han encontrado diferencias en varios estudios<sup>106,166</sup>, sí se han encontrado en metaanálisis<sup>159</sup>.
- Metástasis linfáticas: Como con otras variables, hay estudios que no encuentran diferencias significativas<sup>160,162,167</sup> y estudios que sí las observan<sup>151,165,168</sup>. Se ha descrito mayor incidencia de metástasis en los compartimentos laterales del cuello en CPFT respecto a la variante esporádica<sup>166</sup>.
- Pronóstico: no hay muchos estudios que hayan estudiado y comparado el seguimiento a largo plazo de los pacientes<sup>106,158,161</sup>, mostrando resultados diversos en cuanto a supervivencia e intervalo libre de enfermedad (ILE)<sup>163,169-172</sup>. En el estudio más reciente, Capezzone observa diferencias con significación clínica y estadística a los dos años y a los cinco años, sobre todo, según justifica, por una mayor persistencia de la enfermedad tras el tratamiento inicial. Sin

## INTRODUCCIÓN

embargo, en el seguimiento a 10 años no encuentra diferencias significativas. Esto es debido, según proponen, a un correcto seguimiento y tratamiento complementario que necesitarían los enfermos CPFT por la mayor agresividad de esta entidad al diagnóstico<sup>106</sup>.

### E. Manejo terapéutico del Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides.

El manejo de los pacientes diagnosticados de CPFT es controvertido. Las indicaciones que los diferentes autores aplican y recomiendan vienen condicionadas por las características clínicas que atribuyen a la enfermedad. Por ello, suelen ser tratados con una terapia más radical desde el inicio.

Por otro lado, en los estudios más recientes no se han encontrado diferencias significativas a largo plazo de CPFT respecto a grupo control<sup>112</sup>. Por lo tanto, las guías clínicas se podrían aplicar igualmente en CPFT a como se aplican en la versión esporádica de la enfermedad sin cambios en la tasa de recurrencias y/o en la supervivencia global con significación estadística y/o clínica.

La mayoría de estudios están de acuerdo en no realizar tiroidectomías parciales en casos diagnosticados de CPFT, sobre todo teniendo en cuenta las características de multifocalidad y bilateralidad ampliamente atribuidas a esta entidad<sup>153</sup>. Se han encontrado tasas de recurrencias mayores en pacientes con patología hereditaria a los que se realizó tiroidectomía parcial respecto a grupo control<sup>155</sup>. Hay autores que recomiendan realización de tiroidectomía parcial a nódulos tiroideos sin filiar en contexto de CPFT<sup>119</sup>.

En el caso de la extensión al compartimento linfo-graso, varios grupos defienden la realización del vaciamiento del compartimento central de forma profiláctica en cualquier paciente<sup>158,159,173</sup>. Algunos autores son más conservadores a la hora de indicar el vaciamiento central, realizándolo sólo para pacientes con sospecha de afectación ganglionar en prueba de ultrasonidos, en familias con tres o más miembros afectados y en enfermedad con características marcadas de agresividad<sup>109,119,144</sup>. Sobre el vaciamiento de compartimentos laterales, se aconseja en caso de exploración clínico-radiológica compatible con metástasis en estas regiones<sup>151,174</sup>.

Tras la cirugía, el tratamiento ideal es la administración de yodo 131 (I131) para ablación de restos tiroideos y la posterior supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH),

recomendada por múltiples autores<sup>106,118,151,175</sup>. En el caso de la enfermedad metastásica, su tratamiento es igual que en el de CPT esporádico<sup>119,176</sup>.

### 1.2.2. Primer postulado de la existencia de la Anticipación Genética en el CPFT

La primera vez que se postula la existencia de la anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides ocurre a cargo de un grupo de investigación de la Universidad de Siena, Italia, dirigido por **Capezzone en 2008**. En un estudio comparativo entre las características de agresividad y posibles diferencias entre un grupo del CPFT y su versión esporádica, realiza un estudio de subgrupos dentro de la versión familiar entre las distintas generaciones que presentan la enfermedad.

Este primer estudio se diseñó con carácter retrospectivo y tomando la definición del CPFT que incluye los agregados con dos o más casos diagnosticados con relación directa entre ellos. Todos los casos incluidos habían sido diagnosticados de carcinoma papilar únicamente, ningún caso de carcinoma folicular o de células de Hürthle. Debido a la escasa muestra, sólo 34 pacientes de 16 familias CPFT, se aumentó la muestra con 32 pacientes de 15 familias de la universidad de Tesalónica, Grecia. El total de la muestra resultante fue de 66 pacientes de los que sólo en 22 familias cumplían el patrón de herencia vertical válido para la comparación intergeneracional.

Se estudiaron ocho variables sobre edad al diagnóstico, características histológicas y seguimiento. Observaron una menor edad al diagnóstico en la segunda generación, así como mayor multifocalidad, bilateralidad y metástasis linfáticas en los descendientes, con tumores de igual tamaño, que resultaron en menor número de pacientes curados.

Este primer estudio fue el pionero en investigar la anticipación genética en el CPFT. El diseño del estudio original, comparativo entre el CPFT y el CPT esporádico, albergó una rama para la comparación intergeneracional. Es el primer estudio, a su vez, en señalar la existencia del fenómeno. Esta afirmación se basa en la existencia de tumores de características histológicas más agresivas con peor resultado de la enfermedad y en pacientes más jóvenes. El posible contrapunto postulado por quienes teorizan sobre un sesgo de selección/anticipación en la segunda generación queda, según este grupo, rechazado por el tamaño tumoral, igual entre generaciones, indicativo de un mismo tiempo de desarrollo tumoral: los tumores se desarrollan

## INTRODUCCIÓN

antes en la segunda generación y, en un mismo tiempo desde la génesis, incorporan características de mayor agresividad.

Este estudio encuentra sus limitaciones en su escasa potencia estadística por una muestra poco cuantiosa, la procedencia de agregados de otro centro a posteriori, sin dejar clara la metodología en la incorporación de los datos, y del diseño retrospectivo del estudio.<sup>168</sup>

### I.2.3. Estudios sobre la Anticipación Genética en el CPFT

Desde entonces, pocos estudios han incluido entre sus análisis de subgrupos la comparación entre generaciones en el CPFT en busca de la mencionada anticipación genética.

#### A. Año 2010. Estudio de Hillenbrand en el Hospital Universitario de Ulm, Alemania

En 2010 se presentó un estudio multicéntrico europeo encabezado por Hillenbrand que se diseñó con un patrón similar al anteriormente descrito. Se trata de un estudio retrospectivo que compara el CPFT con la versión esporádica de la enfermedad y plantea otras comparaciones, entre ellas intergeneracional.

La muestra de pacientes se obtuvo de seis países diferentes del continente europeo sumando en total 11 de primera generación y 12 descendientes. La definición de CPFT utilizada fue la que considera su existencia con dos o más miembros en una misma familia. No se especifica el subtipo histológico de las neoplasias (**tabla 2**).

Estudia la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, la afectación linfática, la multifocalidad y el género de los pacientes. Encuentra pacientes de la segunda generación diagnosticados a una edad más joven, con neoplasias más a menudo multifocales y de igual tamaño.

En base a una histología más agresiva en la segunda generación, a una edad más temprana, este grupo apoya la existencia del fenómeno de la anticipación genética.

Este estudio se encuentra nuevamente limitado por la escasa muestra que aporta y por su diseño retrospectivo<sup>173</sup>. No se incluyen variables sobre el pronóstico ni el seguimiento.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 2.** Estudios sobre la anticipación genética en CPFT.

Autor	Año	Centro	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Definición CPFT	Tipo	n total (1ºG / 2ºG)
<b>Capezzone<sup>168</sup></b>	2008	Universidad de Siena, Italia	Retrospectivo	Esporádico vs CPFT 1ºG vs 2ºG	2 ó más	CPT*	47 (22/25)
<b>Hillenbrand<sup>173</sup></b>	2010	Hospital Universitario de Ulm, Alemania	Retrospectivo	Múltiples comparaciones	2 ó más	CNMT	23 (11/12)
<b>Robenshtok<sup>161</sup></b>	2011	Centro Médico Rabin, Israel	Retrospectivo	Esporádico vs CPFT 2 ó más vs 3 ó más 1ºG vs 2ºG	2 ó más	CNMT	67 (35/32)
<b>Park<sup>169</sup></b>	2012	Universidad de Seúl, Corea	Retrospectivo	Esporádico vs CPFT 2 ó más vs 3 ó más Hermanos vs padre-hijo 1ºG vs 2ºG	2 ó más	CNMT	118 (43/75)
<b>Lei<sup>177</sup></b>	2015	Hospital Nanfang, Guangzhou, China	Prospectivo	Esporádico vs CPFT 1ºG vs 2ºG	3 ó más	CPT	22 (12/10)
<b>Cao<sup>167</sup></b>	2016	Hospital Oncológico de Zhejiang, Hangzhou, China	Prospectivo	Esporádico vs CPFT 2 ó más vs 3 ó más Hermanos vs padre-hijo 1ºG vs 2ºG	2 ó más	CPT	147 (23/124)

CPT: Carcinoma papilar de tiroides. CNMT: Carcinoma no medular de tiroides. CPFT: Carcinoma Papilar Familiar de Tiroides

### B. Año 2011. Estudio de Robenshtok en el centro Rubin de Tel Aviv, Israel

En 2011, Robenshtok, en la universidad de Tel Aviv, presentó el tercer estudio que incluyó el análisis del evento de anticipación genética. El diseño del estudio fue retrospectivo e incluyó comparaciones entre varios grupos. La definición CPFT utilizada en este caso es la de los agregados familiares con dos o más miembros afectados.

## INTRODUCCIÓN

De la muestra total obtenida entre varios centros a nivel nacional, se seleccionan para la comparación intergeneracional 35 pacientes de primera generación y 32 de segunda generación. Se incluyen pacientes con todas las variables histológicas de carcinoma de estirpe folicular. Se estudian la edad, tamaño, estadio T avanzado, metástasis ganglionares y a distancia, recurrencias, curación y porcentaje de carcinoma papilar en cada generación.

No observándose diferencias entre las diferentes variables, este estudio desestima considerar la existencia del fenómeno de la anticipación genética. Reconocen una importante limitación en el registro de los datos de los pacientes, a menudo incompletos. Una vez más, se suman el diseño retrospectivo y la baja potencia estadística condicionada por un bajo tamaño muestral<sup>161</sup>. No se incluyen variables sobre el pronóstico de la enfermedad al diagnóstico.

### C. Año 2012. Estudio de Park en la Universidad de Séul, Corea

El siguiente estudio se publica apenas un año después, en 2012. Se trata de un estudio coreano encabezado por Park. Es un trabajo en el que compara el CPT esporádico con el CPFT en general y en las diferentes formas de herencia (hermanos, padre e hijo). También incluye comparación intergeneracional.

El diseño del estudio es retrospectivo y se incluyen pacientes con cualquier tipo de carcinoma de estirpe folicular que cumplan con la definición de agregado familiar con, al menos, dos miembros afectados por CNMFT. Se obtiene la muestra de diferentes centros a nivel nacional. Dicha muestra asciende a 43 pacientes de primera generación y 75 de segunda.

Se estudia la edad, tamaño tumoral, otros aspectos histológicos, TNM, riesgo ATA, ratio de recurrencias y se incluyen curvas de supervivencia para el estudio de intervalo libre de recidivas. Se observan pacientes de la segunda generación más jóvenes al diagnóstico, con peores características histológicas (más extensión extratiroidea), que se reflejan en peor estadio TNM y ATA, y peor evolución de la enfermedad durante el seguimiento.

Con estos datos, este estudio apoya la existencia del fenómeno de la anticipación genética. Es el primer trabajo que incluye estudio de curvas de supervivencia en la anticipación genética.

En este estudio existe una importante limitación metodológica a la hora de incluir a los pacientes, puesto que el diagnóstico de CNMFT se realiza de forma verbal por parte del paciente

sin ningún tipo de registro demostrable. Los pacientes con seguimiento en otros centros se incluyen en la muestra sólo para algunos cálculos<sup>169</sup>.

#### D. Año 2015. Estudio de Lei en el Hospital de Nanfang, Guangzhou, China

De nuevo en Asia, esta vez en China, se publicó un artículo con objeto de comparar versión esporádica y familiar del CPT. En análisis paralelos se incluye un análisis intergeneracional.

Se trata del primer estudio prospectivo realizado sobre el tema hasta la fecha, y se seleccionan exclusivamente pacientes con diagnóstico histológico de CPT. Se utiliza como definición CPFT la presencia de, al menos, tres familiares de primer grado afectados en una misma familia. La escasa muestra obtenida se limita a 12 pacientes de primera generación y 10 de segunda.

Los parámetros estudiados son el género, la edad, el tamaño tumoral y otras variables histológicas, no encontrando significación estadística en las diferencias entre los grupos salvo en la proliferación rápida, predominante en el grupo de descendientes, y en la invasión local, mayor en el grupo de predecesores.

Sin encontrar diferencias significativas con relevancia clínica, este grupo refuta la existencia del fenómeno de la anticipación genética.

A pesar de contar con un diseño prospectivo, la escasa muestra en el estudio intergeneracional unido a las pocas variables estudiadas limitan en gran medida la relevancia estadística de este estudio<sup>178</sup>. No incluye variables de seguimiento o pronóstico.

#### E. Año 2016. Estudio de Cao en el Hospital Oncológico de Zhejiang, Hangzhou, China

El último estudio precedente de relevancia se publicó en 2016 por un grupo nuevamente chino. En este caso, una gran muestra de pacientes se utilizó para comparar versión esporádica y familiar del CPT y estudiar subgrupos entre los que se incluyó análisis de primera generación y sucesivas.

Se trata de un estudio prospectivo compuesto por pacientes diagnosticados de carcinoma de estirpe papilar y clasificados como versión familiar acogiéndose a la definición de

## INTRODUCCIÓN

dos o más miembros de primer grado pertenecientes a una misma familia. La muestra, con 23 miembros en la primera generación y 124 en las sucesivas, es la más amplia hasta la fecha.

Se estudiaron variables de edad, histológicas, pronóstico, sobre el tratamiento y sobre el seguimiento de la enfermedad (incluyendo curvas de supervivencia) y se encontraron diferencias significativas en varios de estos campos. Se encontró mayor tasa de recurrencias, menor intervalo libre de enfermedad, menor edad al diagnóstico y más tiroiditis y coexistencia de bocio multinodular en la segunda generación y sucesivas.

De esta forma, con edad más joven y peor pronóstico en la segunda generación, el grupo apoya la existencia del fenómeno de la anticipación genética.

A pesar de un diseño prospectivo y una gran muestra, la desproporción de sujetos entre primera y segunda generación, achacada a una recogida de datos incompleta, según refieren los propios autores, muestra un riesgo de sesgo elevado para ser concluyente<sup>167</sup>.

### 1.2.4. Metaanálisis sobre la anticipación genética en CPFT

En el año 2017 se publicó el único metaanálisis hasta la fecha que revisa y unifica los datos de los estudios realizados sobre la anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides. Se incluyen los seis estudios citados anteriormente. Las principales variables analizadas en este trabajo pueden verse en la tabla 3 (**tabla 3**).

**Tabla 3.** Variables estudiadas en el metaanálisis de 2017 sobre la anticipación genética en el CPFT.

	Número de estudios	Número de pacientes 2ª G/1ª G	Medición de efecto	Efecto estimado	p	Heterogeneidad
<b>Edad</b>	5	154/123	Diferencia de medias	-1.20 (-2.38 a -0.03)	0.045	p < 0.1; I2 = 93.9%
<b>Diámetro</b>	5	154/123	Diferencia de medias	-0.06 (-0.30 a 0.18)	0.662	p = 0.887; I2 = 0.0%
<b>Género</b>	5	246/111	Odds ratio	0.48 ( 0.25-0.9)	0.022	p = 0'19; I2 = 34.7%
<b>Multifocalidad</b>	5	246/111	Odds ratio	1.76 ( 0.66-4.67)	0.259	p = 0.016; I2 = 67.2%
<b>Extensión extratiroidea</b>	4	234/100	Odds ratio	1.36 (0.60-3.71)	0.554	p = 0.039; I2 = 64%
<b>Metástasis linfáticas</b>	6	278/146	Odds ratio	1.84 (1.16-2.92)	0.01	p = 0.090; I2 = 47.5%
<b>Recurrencias</b>	4	158/123	Odds ratio	2.19 (0.58-8.20)	0.245	p = 0.028; I2 = 67%

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

El resultado del análisis mostró, a priori, una mayor tasa de metástasis linfáticas en la segunda generación y una mayor presencia de pacientes varones respecto a la generación precedente. Tras el análisis de subgrupos se comprobó la consistencia de estas afirmaciones.

En el análisis de sensibilidad se pudo detectar alta heterogeneidad debido al estudio de Lei en cuanto a la extensión extratiroidea, debido probablemente a un sesgo de medición.

Igualmente, en la edad, se pudo apreciar como causa de la heterogeneidad el estudio de Lei y el de Robensthok, con una edad al diagnóstico de la primera generación realmente baja.

## INTRODUCCIÓN

Tras excluir estos dos estudios, la heterogeneidad descendió considerablemente y cobró significación estadística la diferencia en la extensión extratiroidea.

Con el hallazgo de pacientes más jóvenes en la segunda generación con unas características histológicas tumorales peores (mayor tasa de metástasis linfáticas y mayor tasa de extensión extratiroidea), los autores del metaanálisis apoyan la existencia del fenómeno de la anticipación genética.

Este estudio está limitado por los artículos de los que se compone, de diseño retrospectivo en su mayoría y con criterios heterogéneos de inclusión según la definición de CPFT aplicada<sup>179</sup>.

### I.2.5. Medición de la Anticipación genética

A la hora de estudiar la anticipación genética, no existe un consenso entre los artículos sobre la manera de considerar su existencia.

Las conclusiones de los estudios se basan en el análisis de variables de diferente índole, que pueden clasificarse en cuatro ámbitos:

1. Edad.
2. Histología.
3. Pronóstico.
4. Seguimiento de la enfermedad.

Hay un claro consenso sobre la necesidad de estudiar la edad y compararla entre generaciones y la agresividad entendida como características histológicas. En todos los estudios se revisan tanto la edad como ciertas cuestiones histológicas que se consideran de mayor agresividad de la enfermedad, aunque varían de unas a otras.

Los estudios varían también a la hora de incluir variables sobre el pronóstico de la enfermedad y sobre los resultados del seguimiento. No existen en todos los estudios revisados para este trabajo variables que investiguen sobre el pronóstico y el seguimiento.

En la tabla 4 se esquematizan las variables estudiadas en los diferentes estudios y la significación estadística observada (**Tabla 4**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 4.** Grupos de variables utilizados para determinar la existencia del fenómeno de la anticipación genética en los estudios publicados hasta la fecha sobre la anticipación genética en el CPFT.

Estudio	Edad	Variables histológicas	Variables pronóstico	Variables de seguimiento
<b>Capezzone 2008</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	-	<b>S</b>
<b>Hillenbrand 2010</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	-	-
<b>Robenshtok 2011</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	-	<b>NS</b>
<b>Park 2012</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
<b>Lei 2015</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	-	-
<b>Cao 2016</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>
<b>Zhou 2017</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	-	<b>S</b>

*S: Variable con significación estadística. NS: Variable sin significación estadística. -: Dato no disponible en este estudio.*

Dentro de estos grupos de variables, cada estudio se enfocó en aspectos diferentes. En el caso de la edad, como elemento básico dentro del concepto de anticipación genética, todos los grupos la estudian (**tabla 5**).

**Tabla 5.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan variables sobre la edad al diagnóstico de la enfermedad.

Variable	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>Edad media</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	-
<b>Edad punto de corte</b>	-	-	-	-	-	<b>S</b>

*S: Variable con significación estadística. NS: Variable sin significación estadística. -: Dato no disponible en este estudio*

Como se especifica más adelante, la forma de medir la edad se puede hacer de varias maneras.

## INTRODUCCIÓN

Las variables histológicas se investigan para identificar la agresividad de los tumores y comparar entre generaciones. Todos los estudios incluyen variables histológicas (**tabla 6**).

*Tabla 6. Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan variables histológicas de los tumores.*

Variable	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>Diámetro tumoral</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	-
<b>Diámetro punto de corte</b>	-	-	-	-	-	<b>NS</b>
<b>Multifocalidad</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	-	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
<b>Bilateralidad</b>	<b>S</b>	-	-	-	-	<b>NS</b>
<b>Extensión extratiroidea</b>	<b>NS</b>	-	-	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>
<b>Metástasis linfáticas</b>	<b>S</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	-
<b>Metástasis a distancia</b>	-	-	<b>NS</b>	-	-	-
<b>Proliferación rápida</b>	-	-	-	-	<b>S</b>	-
<b>Tiroiditis asociada</b>	-	-	-	-	-	<b>S</b>
<b>Bocio asociado</b>	-	-	-	-	-	<b>S</b>
<b>Diseminación intratiroidea</b>	-	-	-	-	-	<b>NS</b>
<b>Porcentaje de papilares</b>	-	-	<b>NS</b>	<b>NS</b>	-	-

*S: Variable con significación estadística. NS: Variable sin significación estadística. -: Dato no disponible*

Las variables más estudiadas dentro de la histología son el tamaño tumoral, la extensión extratiroidea, la multifocalidad tumoral y la presencia de metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico.

Algunos de los trabajos investigan sobre variables relacionadas con el pronóstico en el momento del diagnóstico de la enfermedad (**tabla 7**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 7.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan variables sobre el pronóstico de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>Tamaño "T"</b>	-	-	-	NS	-	NS
<b>Metástasis linfáticas "N"</b>	-	-	-	NS	-	NS
<b>Metástasis a distancia "M"</b>	-	-	-	NS	-	NS
<b>Estadio TNM</b>	-	-	-	S	-	-
<b>Estadio ATA</b>	-	-	-	S	-	-

S: Variable con significación estadística. NS: Variable sin significación estadística. -: Dato no disponible en este estudio

Sólo el estudio de Park encontró significación estadística en las diferencias de pronóstico entre los grupos en el momento del diagnóstico.

La mayoría de estudios recogen variables sobre el seguimiento de la enfermedad (**tabla 8**).

**Tabla 8.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan variables sobre el seguimiento de la enfermedad de los pacientes.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>Curación de la enfermedad</b>	S	-	NS	-	-	-
<b>Recurrencias</b>	NS	-	NS	S	-	S
<b>Muerte por la enfermedad</b>	-	-	-	-	-	NS

S: Variable con significación estadística. NS: Variable sin significación estadística. -: Dato no disponible en este estudio

## INTRODUCCIÓN

A continuación, se desglosan por variables los diferentes estudios para facilitar la comprensión de evidencia arrojada hasta la fecha. Se muestran las variables de más a menos presentes en los diferentes artículos encontrados en la literatura científica y antes mencionados. Se muestran las que se han estudiado en, al menos, dos estudios diferentes.

### 1.2.6. Valoración de la Anticipación Genética según la edad

La edad se presenta como una característica de fundamental estudio en el fenómeno de la anticipación genética, puesto que una de las condiciones para que ésta se considere presente es la aparición de la enfermedad con adelanto temporal respecto a la longevidad de los progenitores en su inicio sintomático/semiológico.

Todos los estudios, de una manera o de otra, estudian la edad de los individuos que forman parte de su muestra (**tabla 9**).

**Tabla 9.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la edad de forma cuantitativa.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	-	50.2 +/- 10.8	45 +/- 4.95	57 +/- 11	35.17 +/- 12.9	-
<b>2ªG</b>	-	27.7 +/- 7.1	49 +/- 20.2	38 +/- 12	38.4 +/- 14.93	-
<b>p</b>	-	<b>&lt;0.001</b>	NS	<b>&lt;0.0001</b>	0.592	-

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Excepto en uno, en todos los estudios se compara de forma cuantitativa discreta. En el caso del estudio de Cao, se estudia como cualitativa ordinal dividiendo la muestra en dos grupos según tengan más o menos de 45 años (**tabla 10**).

**Tabla 10.** Edad de los pacientes según sea mayor o menor a 45 años en el trabajo de Cao et al sobre la anticipación genética en el CPFT

Edad	<45 años	>45 años	p
<b>1ªG</b>	8.7%	91.3%	<b>0.000</b>
<b>2ªG</b>	77.42%	22.58%	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación.*

En la mayoría de los estudios se encuentran diferencias significativas en cuanto a la edad. En caso de existir dichas diferencias, el grupo de la segunda generación ostenta una edad de presentación menor al de sus progenitores.

En el metaanálisis de 2017, la edad demostró diferencias significativas entre las generaciones, si bien se pudo apreciar un alto grado de heterogeneidad entre el contenido de los estudios. En el análisis de subgrupos todos resultaron consistentes con el resultado general, sin dar pista sobre el origen de la heterogeneidad. Tras realizar análisis de sensibilidad, se detectó como la causa los estudios de Lei y Robenshtok, donde la edad de diagnóstico de la primera generación era llamativamente baja y los autores de la revisión postulan la existencia potencial de algún sesgo de selección.

## 1.2.7. Valoración de la Anticipación Genética según variables histológicas

### A. Diámetro tumoral al diagnóstico

Junto con la edad, el diámetro tumoral es la única variable presente en todos los estudios (**tabla 11**). El tamaño tumoral refleja, entre otros datos, el tiempo de evolución teórico del tumor desde su génesis hasta el momento de su detección en caso de proliferación celular de igual ritmo.

**Tabla 11.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que estudian el tamaño tumoral en milímetros de las neoplasias de los sujetos estudiados.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	15.7 +/- 11.9	14.4 +/- 18	19.9 +/- 16.5	14 +/- 14	21 +/- 13.5	-
<b>2ªG</b>	16.9 +/- 15.4	11.8 +/- 0.37	18 +/- 14.8	12 +/- 8	24 +/- 18	-
<b>p</b>	0.7	0.83	NS	0.499	0.670	-

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio

## INTRODUCCIÓN

Todos los estudios lo investigan de forma cuantitativa discreta, en milímetros, a excepción de Cao que lo hace dividiendo los tumores según sea su diámetro mayor o menor de 10 milímetros, estudiando esta variable de forma cualitativa ordinal (**tabla 12**).

*Tabla 12. Tamaño tumoral en la muestra del trabajo de Cao sobre la anticipación genética en el CPFT estudiado según punto de corte en 10 milímetros.*

Tamaño tumoral (mm)	≤10mm	>10mm	p
1 <sup>a</sup> G	65.22%	34.78%	NS
2 <sup>a</sup> G	58.06%	41.94%	

*1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación. NS: No significativo*

En ningún estudio se encuentran diferencias significativas entre el tamaño tumoral de los pacientes de primera y segunda generación. Esto, según la interpretación de varios de sus autores, da a entender que el tiempo de evolución de la enfermedad es similar, apareciendo, por tanto, antes en los pacientes más jóvenes; o bien, que la proliferación es más rápida en los tumores de pacientes más jóvenes, que les lleva a similar estadio en menor tiempo de evolución.

En el estudio de revisión de Zhou no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al tamaño tumoral, con gran heterogeneidad en los datos comparados.

### B. Multifocalidad tumoral en el diagnóstico

La mayoría de estudios consideran importante el estudio de la multifocalidad tumoral, registrando su presencia y comparando entre grupos su existencia (**tabla 13**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 13.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la presencia de tumores multicéntricos en los pacientes.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	18.1%	9%	-	37,2%	66.7%	47.83%
<b>2ªG</b>	64%	50%	-	40%	40%	50.81%
<b>p</b>	<b>0.003</b>	<b>0.04</b>	-	0.765	0.391	NS

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Dos estudios encuentran diferencias con significación estadística entre padres e hijos, ambos con evidente predominio presencial en la segunda generación. Esto muestra una clara característica de agresividad tumoral que se hace patente en los descendientes.

En el estudio de Zhou no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de multifocalidad tumoral entre las generaciones.

### C. Extensión extratiroidea de la lesión

La presencia de invasión tumoral de estructuras adyacentes se ve reflejada en la mayoría de estudios como característica de agresividad (**tabla 14**).

**Tabla 14.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan el porcentaje de tumores que invaden estructuras extratiroideas.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	22.7%	-	-	29.4%	100%	17.39
<b>2ªG</b>	32%	-	-	58.5%	60%	11.29
<b>p</b>	0.5	-	-	<b>0.006</b>	<b>0.029</b>	NS

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Dos estudios presentan significación estadística en las diferencias entre generaciones, señalando en direcciones opuestas: Park muestra clara predominancia de tumores invasivos en

## INTRODUCCIÓN

la segunda generación mientras que la muestra de Lei encuentra resultados invertidos, con pleno de neoplasias en la primera generación infiltrando estructuras adyacentes.

En el metaanálisis de 2017 no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, con una alta heterogeneidad ( $I^2 = 64\%$ ). No se pudo encontrar la causa en el análisis de subgrupos. En cambio, en el análisis de sensibilidad se detectó como causante el estudio de Lei et al por un posible sesgo de medición. Las diferencias entre la extensión extratiroidea en la variable familiar al compararla con la versión esporádica de la enfermedad mostraron datos muy distantes entre sí respecto a lo apreciado en el resto de estudios. Al excluirlo del metaanálisis para esta variable, la heterogeneidad pasó a ser aceptable con significación estadística en cuanto a las diferencias globales de primera y segunda generación, con mayor presencia de invasión extratiroidea en la segunda.

### D. Afectación linfática en el momento del diagnóstico

La extensión neoplásica de forma regional se considera otra de las variables de mayor interés entre los estudios precedentes sobre el CPFT. Cuatro trabajos la recogen (**tabla 15**).

*Tabla 15. Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan el porcentaje de pacientes con afectación linfática por la neoplasia.*

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	4.5%	9%	20.7%	27.9%	83.3%	-
<b>2ªG</b>	32%	25%	36.6%	41.3%	40%	-
<b>p</b>	<b>0.02</b>	0.37	NS	0.27	0.074	-

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Sólo el estudio de Capezzone muestra diferencias significativas, con una clara cantidad de metástasis linfáticas mayor en el grupo de la segunda generación respecto al de la primera.

El resultado global del metaanálisis publicado en 2017 muestra diferencias estadísticamente significativas entre las generaciones, con mayor presencia en la segunda generación. La heterogeneidad fue moderada ( $I^2 = 47.5\%$ ) y los resultados de análisis de subgrupos consistentes con la conclusión general. Al excluir el estudio de Lei en el análisis de

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

sensibilidad, además, la significación aumentó considerablemente a la vez que disminuyó la heterogeneidad.

### E. Bilateralidad de los focos tumorales

Estudiada como característica de agresividad tumoral, sólo dos estudios valoran la presencia en ambos lóbulos glandulares de la neoplasia (**tabla 16**).

**Tabla 16.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la presencia bilateral de las neoplasias.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	9%	-	-	-	-	52.17%
<b>2ªG</b>	44%	-	-	-	-	60.48%
<b>p</b>	0.01	-	-	-	-	NS

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Sólo un estudio presenta significación estadística en la diferencia porcentual entre ambas generaciones, con una clara diferencia clínica a favor de la segunda generación en cuanto a la existencia de bilateralidad.

### F. Metástasis en el momento del diagnóstico

Se estudia la extensión tumoral de cualquier tipo (hemática o linfática) en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Sólo un estudio considera de importancia la revisión de este dato en sus pacientes (**tabla 17**).

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 17.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	-	-	12%	-	-	-
<b>2ªG</b>	-	-	16.7%	-	-	-
<b>p</b>	-	-	NS	-	-	-

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio

En el caso de este único estudio, no se observaron diferencias entre grupos.

### G. Estirpe histológica del tumor

Tres estudios incluyen en su muestra exclusivamente el carcinoma papilar de tiroides, mientras que los otros tres incluyen carcinoma no medular de tiroides, englobando la estirpe folicular y de células de Hürthle.

De los tres estudios que incluyen estas otras estirpes, dos de ellos investigan que porcentaje de los pacientes estudiados presentan un CPT (no folicular ni Hürthle) (**tabla 18**).

**Tabla 18.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan el porcentaje de tumores pertenecientes a la estirpe papilar.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	-	-	84.4%	95.3%	-	-
<b>2ªG</b>	-	-	96.7%	93.2%	-	-
<b>p</b>	-	-	NS	0.631	-	-

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio

No existen diferencias significativas intergeneracionales entre los grupos en los trabajos que revisan esta variable concreta.

#### H. Presencia de tiroiditis asociada en el diagnóstico

La presencia de tiroiditis en el parénquima glandular extratumoral resulta de interés para varios autores (**tabla 19**).

**Tabla 19.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la presencia de tiroiditis en parénquima glandular de los pacientes.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	-	-	-	25%	-	4.35%
<b>2ªG</b>	-	-	-	23.9%	-	16.13%
<b>p</b>	-	-	-	0.889	-	<b>0.006</b>

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. -: Dato no disponible en este estudio

Sólo un autor encuentra diferencias significativas, con mayor presencia de tiroiditis en la generación de descendientes, sin significación clínica esclarecida.

### I.2.8. Estudio de la Anticipación Genética según variables pronóstico de la enfermedad

Varios estudios hacen alusión al TNM de diferentes formas, por lo que se analizan por separado a continuación. Debido a sus fechas de publicación, los datos presentados corresponden, de forma uniforme, a la séptima edición de la AJCC.

#### A. Estadio "T" de la clasificación TNM

Tres estudios recogen el estadio según el tamaño tumoral "T" de la clasificación TNM. Dos lo dividen en sus cuatro posibles niveles mientras que un estudio agrupa en dos categorías según cumplan con los criterios de pertenencia a T3-T4 o no (**tabla 20**).

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 20.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la distribución de los pacientes según el tamaño tumoral "T" de la clasificación TNM de la AJCC en su séptima edición.

		T1	T2	T3	T4	p
Robenshtok	1ªG	84%		16%		NS
	2ªG	80.8%		19.2%		
Park	1ªG	34.3%	5,7%	60%	0%	0.874
	2ªG	30.6%	8.1%	61.3%	0%	
Cao	1ªG	73.91%	8.7%	13.04%	4.35%	NS
	2ªG	79.84%	8.06%	10.48%	1.61%	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo.

En ningún estudio se pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los grupos, como consecuencia lógica de la ausencia de diferencias que igualmente se pudo apreciar al estudiar el tamaño tumoral en milímetros.

### B. Estadio "N" de la clasificación TNM

En lo referente al estadio según la extensión neoplásica a ganglios regionales, dos estudios recogen información sobre dicha variable según la clasificación "N" del TNM de la AJCC en su séptima edición. Un estudio desglosa la variable en sus tres posibles estadios mientras que otro aún a N1a y N1b en N1 sin subclasificar (**tabla 21**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 21.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la distribución de los pacientes según la extensión ganglionar de la enfermedad, "N" de la clasificación TNM de la AJCC en su séptima edición.

		N0	N1a	N1b	p
Park	1ªG	63.3%	36.4%		0.383
	2ªG	53.6%	43.4%		
Cao	1ªG	56.52%	30.43%	13.04%	NS
	2ªG	41.13%	38.71%	20.16%	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo.

Ningún estudio encuentra diferencias significativas entre generaciones.

### C. Estadio "M" de la clasificación TNM

Dos estudios recogen la existencia de diseminación hemática de la enfermedad, correspondiente a la "M" de la clasificación TNM de la AJCC en su séptima edición. Las metástasis a distancia son poco comunes en carcinoma diferenciado de tiroides, por lo que pocos grupos consideran esta variable en su investigación (**tabla 22**).

**Tabla 22.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan la distribución de los pacientes según exista o no diseminación hemática de la enfermedad, "M" de la clasificación TNM de la AJCC en su séptima edición.

		M0	M1	p
Park	1ªG	100%	0%	NS
	2ªG	98.7%	1.3%	
Cao	1ªG	100%	0%	NS
	2ªG	100%	0%	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

## I.2.9. Estudio de la Anticipación Genética según variables sobre la evolución de la enfermedad

### A. Curación de la enfermedad

Una minoría de los trabajos estudia variables relacionadas con la evolución de la enfermedad. Sólo dos estudian la curación o no de la enfermedad basados en criterios exploratorios, analíticos y radiológicos (**tabla 23**). Estos criterios incluyen la tiroglobulina sérica, la ecografía o el rastreo con I131.

*Tabla 23. Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan el porcentaje de pacientes curados.*

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	81.8%	-	78.6%	-	-	-
<b>2ªG</b>	60%	-	85.2%	-	-	-
<b>P</b>	<b>0.04</b>	-	NS	-	-	-

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

Un único estudio encuentra diferencias significativas, con un porcentaje mayor de curación en el caso del grupo de la primera generación respecto a sus sucesores.

### B. Recurrencias de la enfermedad

Dentro de las variables estudiadas por la mayoría de grupos, las recurrencias pueden considerarse la única presente de las que estudian la evolución de la enfermedad (**tabla 24**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 24.** Estudios sobre la anticipación genética en el CPFT que investigan las recurrencias en los representadas de forma porcentual.

	Capezzone	Hillenbrand	Robenshtok	Park	Lei	Cao
<b>1ªG</b>	4.5%	-	35.5%	19%	-	0%
<b>2ªG</b>	16%	-	23%	50%	-	8.87%
<b>P</b>	0.3	-	NS	<b>0.03</b>	-	<b>0.048</b>

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación. NS: No significativo. -: Dato no disponible en este estudio*

En los estudios con diferencias estadísticamente significativas, los grupos de segunda generación mostraron números en término de recurrencias claramente superiores a sus predecesores, indicando una peor evolución de la enfermedad con el avance generacional.

No se apreciaron diferencias significativas entre generaciones en los resultados globales del metaanálisis de Zhou ni tampoco en el análisis de subgrupos.

## **II. Justificación**



## JUSTIFICACIÓN

La anticipación genética es un concepto con una controvertida historia que ha sido discutido durante buena parte del siglo XIX, todo el XX y hasta nuestros días<sup>64</sup>. Se trata de un fenómeno difícil de cuantificar, con una sistemática de estudio poco definida. Conceptualmente, la anticipación genética es un fenómeno biológico observado en enfermedades hereditarias en las que generaciones sucesivas de descendientes muestran un cuadro más agresivo que sus predecesores y sufren el inicio de los síntomas a una edad más temprana.

Desde el inicio de los estudios en el campo de la psiquiatría y, a pesar de haberse relacionado con multitud de enfermedades, en pocas se ha confirmado su presencia fundamentada, siendo destacadas la distrofia miotónica<sup>100</sup>, la enfermedad de Huntington<sup>102</sup> y el síndrome de X frágil<sup>98</sup>.

La primera vez que se estudió la relación entre la anticipación genética y el CPFT fue en 2008 por Cappezone et al en un trabajo con 31 familias con herencia vertical para un total de 66 pacientes. Se compararon variables histológicas, sobre la edad al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Encontraron una segunda generación de pacientes diagnosticados a menor edad con una enfermedad más avanzada (más tumores multicéntricos, bilaterales y más metástasis) y con un menor número de pacientes curados. Estos hallazgos los llevaron a señalar la posible existencia del fenómeno de la anticipación genética en la enfermedad<sup>168</sup>.

Tras este estudio, otros cinco de diferentes partes del planeta han reproducido el diseño comparativo entre generaciones para dilucidar la existencia de la anticipación genética. Entre estos destacan el grupo coreano de Park et al de la Universidad de Seúl<sup>169</sup> y el grupo de Cao et al<sup>167</sup>, de la Universidad de Zhejiang en Hangzhou, ambos concluyentes a favor de la existencia de la anticipación genética en CPFT.

Estos estudios fueron sintetizados en un posterior metaanálisis en 2017 por Zhou et al, que señala la existencia de la anticipación genética en base a una menor edad al diagnóstico de la segunda generación unido a mayor tasa de metástasis linfáticas, extensión extratiroidea y recurrencias respecto a la primera generación. El nivel de heterogeneidad disminuyó en el análisis de diferentes variables tras la exclusión de varios estudios por riesgo de sesgo elevado<sup>179</sup>.

Los estudios hasta la fecha muestran indicios de la relación entre la anticipación genética y el CPFT. Sin embargo, el número de trabajos es escaso y están limitados por diferentes factores, siendo, en la actualidad, la evidencia sobre el tema limitada.

En este sentido, el volumen de las muestras presentadas hasta la fecha es bajo: tres estudios no pasan de los 50 pacientes<sup>161,168,178</sup> mientras que sólo dos sobrepasan el centenar<sup>167,169</sup>. La limitación de las muestras obliga a varios estudios a la inclusión de sujetos no tratados ni seguidos en el mismo centro o incluso con datos obtenidos de entrevistas verbales con familiares directos, sin comprobación de los mismos. Por otro lado, el diseño de los estudios en un solo centro y de forma retrospectiva limita el tamaño muestral a la par que eleva el riesgo de sesgo de los mismos, medidos de forma objetiva por la escala de Newcastle - Ottawa.

Además, la mayoría de estudios no muestra de forma clara la procedencia de los pacientes y ninguno indica explícitamente la relación de parentesco entre sujetos comparados en ambos grupos.

En los estudios más numerosos, las muestras han sido recogidas en naciones orientales<sup>167,169</sup>, poco representativas para las condiciones socio-culturales que se dan en occidente.

Además de todo lo expuesto, la forma de estudiar la anticipación genética es una parte clave y que no se define de forma concreta en ningún trabajo hasta la fecha. Se hace referencia a “mayor agresividad” de la enfermedad de forma laxa y sin un criterio claro de medición ni de interpretación de resultados para asumir la existencia del evento en la muestra.

No tener una clara ruta metodológica para discernir la existencia del fenómeno de la anticipación genética deriva en la inclusión de variables heterogéneas para el estudio entre generaciones. Se seleccionan para este fin las más representativas de la comparación predominante en los trabajos: CPT esporádico vs CPFT. Esto último se traslada al estudio metaanálisis, que recoge escasas variables que unifiquen a la mayoría de estudios y sólo una presente en todos ellos.

Todos los factores señalados hacen que el nivel de evidencia existente hasta la fecha sobre la existencia o no del fenómeno de la anticipación genética en CPFT sea bajo, presentando claras opciones de mejora.

Poder afirmar la existencia del fenómeno de la anticipación genética en cualquier enfermedad hereditaria supone un importante hallazgo a nivel clínico, con un elevado impacto en los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Por un lado, conocer la anticipación en la edad al diagnóstico de la enfermedad nos permitiría cambiar el paradigma de los programas de screening, hasta ahora no respaldados en

## JUSTIFICACIÓN

el CPT esporádico. Ser conocedores de esta realidad en el CPFT permitiría reforzar la idea de la necesidad de anticipar el diagnóstico de la enfermedad en una población más reducida que la de la variante esporádica.

Por otro lado, determinar el carácter más agresivo con que cursa esta enfermedad en las generaciones sucesivas respaldaría el estudio del cambio de algoritmo terapéutico en el CPFT en pacientes descendientes de padres con enfermedad ya establecida.

Por todo ello es necesario diseñar estudios con amplias muestras de pacientes y suficiente potencial estadístico, con una detallada historia familiar que demuestre la relación existente entre los sujetos de la muestra al separarlos entre generaciones. Este tipo de estudio debe ser de carácter multicéntrico con una recogida de datos unificada y de origen dentro del ámbito nacional, con características socio-culturales similares dentro de la muestra y representativa de la población.

Es igualmente necesario definir de forma clara qué forma de cuantificar la anticipación genética es la adecuada. Basado en conclusiones de estudios anteriores y en la significación de las diferencias halladas, se deben identificar los campos de estudio clave para hacer comparable la agresividad entre generaciones y traducirlo en variables cuantificables.



## **III. Hipótesis y objetivos**



### III.1. Hipótesis de trabajo

Se plantean las siguientes hipótesis a demostrar en el presente trabajo:

1. La segunda y sucesivas generaciones diagnosticadas de carcinoma papilar familiar de tiroides presentan una edad de desarrollo de la enfermedad menor a la de sus predecesores en la primera generación diagnosticada.
2. La enfermedad carcinoma papilar familiar de tiroides tiene características histológicas más agresivas en segunda y sucesivas generaciones diagnosticadas del carcinoma papilar familiar de tiroides respecto a sus predecesores en la primera generación diagnosticada.
3. La enfermedad carcinoma papilar familiar de tiroides tiene peor pronóstico en segunda y sucesivas generaciones diagnosticadas respecto a sus predecesores en la primera generación diagnosticada.
4. La enfermedad carcinoma papilar familiar de tiroides tiene peor curso clínico en segunda y sucesivas generaciones diagnosticadas respecto a sus predecesores en la primera generación diagnosticada.

## III.2. Objetivos

Para contrastar dichas hipótesis, se plantean los siguientes objetivos en el carcinoma papilar familiar de tiroides:

1. Analizar la anticipación genética según la edad de diagnóstico de las diferentes generaciones.
2. Analizar la anticipación genética según los hallazgos histológicos considerados de mal pronóstico en las neoplasias de las distintas generaciones.
3. Analizar la anticipación genética según el estadio de la enfermedad de las distintas generaciones en el momento del diagnóstico.
4. Analizar la anticipación genética según el porcentaje de curaciones y recidivas acontecidas en los sujetos de las distintas generaciones.
5. Analizar la anticipación genética según el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia de las distintas generaciones.

## **IV. Material y Método**



## IV.1. Tipo de estudio

Estudio analítico longitudinal multiinstitucional de ámbito nacional, avalado por la sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos (AEC).

## IV.2. Población a estudio

La población a estudio la forman los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar familiar de tiroides en cuya familia exista un patrón de herencia vertical entre, al menos, dos generaciones consecutivas.

La definición de CPFT utilizada en nuestro estudio es la que define la coexistencia de dos o más casos diagnosticados en una misma familia con relación directa entre ellos.

Se descartan pacientes pertenecientes a familias diagnosticadas de otros síndromes neoplásicos familiares como síndrome de MEN, síndrome de Cowden, síndrome de Gardner, Poliposis Adenomatosa Familiar, Complejo de Carney tipo 1, síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de McCune-Albright, que pueden asociar neoplasias tiroideas. Tampoco se incluyen pacientes que hayan estado expuestos a radiación ionizante.

### IV.2.1. Criterios de inclusión

Para incluir a los pacientes de la población diana dentro del estudio se toman como criterios de inclusión los siguientes:

- a) Transmisión vertical de la enfermedad dentro de la familia.
- b) Seguimiento mínimo de un año tras la cirugía.
- c) Disponibilidad del estudio histológico completo del carcinoma

### IV.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los pacientes que cumplan, al menos, uno de los siguientes criterios:

- a) Pertenecientes a familias en las que la transmisión de la enfermedad es horizontal, ocurriendo exclusivamente entre hermanos (pertenecientes a la misma generación).
- b) Pacientes con historia clínica y familiar incompleta o incapacidad para realizarla.
- c) Pacientes con escaso seguimiento, considerando el tiempo mínimo de seguimiento un año desde el tratamiento inicial.

## IV.3. Diseño del estudio

### IV.3.1. Ámbito del estudio

Se trata de un estudio de ámbito nacional español.

### IV.3.2. Contacto con las unidades participantes

Se ha invitado a participar en el estudio a las unidades de Cirugía Endocrina registradas en la Asociación Española de Cirujanos. En primer lugar, se ha realizado un contacto personal por parte del director del proyecto. En segundo lugar, se ha realizado un contacto institucional por parte de la secretaría de la AEC.

### IV.3.3. Cronología del trabajo

El trabajo de campo se ha realizado entre los años 2015 y 2018. En este periodo se han recogido los datos de las familias incorporadas al estudio y se han desarrollado sus árboles genealógicos.

Tras la recogida de datos se ha comprobado que la información esté completa y se ha contactado nuevamente con las unidades para la resolución de dudas.

## IV.4. Protocolo de recogida de datos

Se ha elaborado un protocolo de recogida de datos por el director del proyecto y ha sido aprobado por la Sección de Cirugía Endocrina de la Asociación Española de Cirujanos (AEC). Se compone de los siguientes apartados (**figuras 1-8**):

1. Datos familiares.
2. Datos epidemiológicos.
3. Datos sobre motivo de consulta y clínica.
4. Datos sobre el estudio preoperatorio.
5. Datos sobre la cirugía.
6. Datos histológicos.
7. Datos sobre el postoperatorio inmediato.
8. Estadío.
9. Valoración postoperatoria y adyuvancia.
10. Datos sobre el postoperatorio tardío.
11. Datos de seguimiento.
12. Datos sobre el tratamiento de la/s recidiva/s.

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**DATOS DE LA FAMILIAS**

<b>CENTRO DE PROCEDENCIA</b>	
<b>Nº DE CASOS EN LA FAMILIA</b>	
<b>FAMILIARES 1º GRADO AFECTOS</b>	1.-Padre 2.-Madre 3.-Hermanos. Cuantos: 4.-Hijos. Cuantos:
<b>FAMILIARES 2º GRADO AFECTOS</b>	1.-Abuelo 2.-Abuela 3.-Tíos. Cuantos:
<b>ENFERMEDADES GENETICAS FAMILIARES CONOCIDAS</b>	1.-No 2.-Sí. Cuales:
<b>PROVINCIA DE RESIDENCIA</b>	

**DATOS EPIDEMIOLOGICOS**

<b>NOMBRE</b>	
<b>EDAD (años)</b>	
<b>SEXO</b>	1.-Varón 2.-Mujer
<b>ALERGIAS MEDICAMENTOSAS</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIABETES</b>	1.-No 2.-Pre-diabetes o Intolerancia a Carbohidratos 3.-Diabetes no Insulino-dependiente 4.-Diabetes Insulino-dependiente
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>CARDIOPATIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>OTRAS ENFERMEDADES</b>	1.-No 2.- 3.- 4.-
<b>CIRUGIAS PREVIAS</b>	1.-No 2.- 3.- 4.-

1

*Figura 1. Protocolo de recogida de datos, página 1.*

## MATERIAL Y MÉTODO

### CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL



#### MOTIVO DE CONSULTA y CLINICA

<b>MOTIVO DE CONSULTA</b>	
<b>ASINTOMATICO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>BULTOMA CERVICAL</b>	1.-No 2.-Sí. Desde cuando:
<b>DISFONIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DISFAGIA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DISNEA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>MOLESTIAS CERVICALES</b>	1.-No 2.-Sí
<b>CLINICA NERVIOSA</b>	1.-No 2.-Síndrome de Claude-Bernard Horner 3.-Otro:
<b>OTRA SINTOMATOLOGIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual:
<b>EXPLORACION TIROIDEA</b>	1.-Normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Difuso 4.-Bocio Multinodular 5.-Otro:
<b>EXPLORACION CERVICAL</b>	1.-Normal 2.-Adenopatías. Localización: 3.-Otro hallazgo:
<b>EXPLORACION SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD</b>	1.-No 2.-Sí. Razón:

#### ESTUDIO PREOPERATORIO

<b>TSH</b>	
<b>T4 LIBRE</b>	
<b>CALCEMIA PREOPERATORIA</b>	
<b>ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS</b>	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
<b>ANTICUERPOS TSI</b>	1.-No realizados 2.-Sí, y son Negativos. Cifras: 3.-Sí, y son Positivos. Cifras:
<b>ECOGRAFÍA</b>	1.-No 2.-Sí

2

*Figura 2. Protocolo de recogida de datos, página 2.*

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



<b>DIAGNOSTICO ECOGRAFICO</b>	0.-No Realizada 1.-Tiroides normal 2.-Nódulo Tiroideo 3.-Bocio Multinodular 4.-Sospecho de malignidad 5.-Otro. Cual:
<b>HALLAZGOS ECOGRAFICOS DEL NODULO (MARCAR LOS QUE PROCEDAN)</b>	1.-No 2.-Degeneración Coloide 3.-Morfología: a.-Redondo b.-Oval c.-Irregular 4.-Márgenes del Nódulo a.-Lisos b.-Macrolobulados c.-Microlobulados e.-Mal Definidos 5.-Orientación del eje mayor con la piel a.-Paralelo b.-Perpendicular 6.-Tamaño Tumoral: 7.-Ecoestructura: a.-Anecoica b.-Hiperecoica c.-Hipoecoica d.-Isoecoica 8.-Coloide Espeso 9.-Calcificaciones a.-No b.-Macrocalcificaciones c.-Microcalcificaciones 10.-Hallazgos Acústicos Posteriores al Nódulo a.-Ninguno b.-Realce Posterior c.-Sombra Posterior 11.-Características con Doppler Color y Energía a.-Vasos Rectos desde Perifería hasta Centro b.-Vascularización con Distribución Caótica
<b>ELASTOGRAFÍA TIROIDEA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIAGNOSTICO ELASTOGRAFICO DEL NODULO</b>	No Realizada Patrón 1 Patrón 2 Patrón 3 Patrón 4 Patrón 5

3

*Figura 3. Protocolo de recogida de datos, página 3.*

## MATERIAL Y MÉTODO

### CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL



<b>TAC</b>	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
<b>RNM</b>	1.-No 2.-Sí. Hallazgos Significativos:
<b>PAAF</b>	1.-No 2.-Sí
<b>DIAGNOSTICO DE LA PAAF - BETHESDA</b>	I – No diagnóstica o Insatisfactoria II – Benigna III – Indeterminada IV – Neoplasia Folicular V – Sospechosa de Malignidad VI – Malignidad

#### CIRUGIA: Fecha:

<b>NUMERO DE NODULOS</b>	
<b>LOCALIZACIÓN DEL NODULO TUMORAL</b>	1.-Derecho a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior 2.-Izquierdo 3.-Izquierdo a.-Polo Superior b.-Zona Central c.-Polo Inferior
<b>TAMAÑO NÓDULO MAYOR (mm)</b>	
<b>TECNICA QUIRURGICA TIROIDEA</b>	1.-Hemitiroidectomía 2.-Tiroidectomía Subtotal 3.-Técnica de Dunhill 4.-Tiroidectomía Total 5.-Otra. Cual:
<b>LINFADENECTOMÍA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>LINFADENECTOMÍA CENTRAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
<b>LINFADENECTOMÍA LATEROCERVICAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral

Figura 4. Protocolo de recogida de datos, página 4.

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



<b>IDENTIFICACIÓN DE PARATIROIDES</b>	No 1 2 3 4
<b>IDENTIFICACION NERVIOS RECURRENTES</b>	1.-No 2.-Nervio Recurrente Derecho 3.-Nervio Recurrente Izquierdo 4.-Ambos Nervios Recurrentes
<b>UTILIZACIÓN DE NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>UTILIDAD DEL NEURO-ESTIMULADOR EN LA CIRUGÍA</b>	1.-No se utilizó 2.-No funcionó 3.-Identificó los dos nervios 4.-Hubo pérdida de señal. Indicar:
<b>DRENAJES</b>	1.-No 2.-Sí

**HISTOLOGÍA**

<b>VARIANTE DE CARCINOMA PAPILAR</b>	1.-Carcinoma Papilar Clásico Encapsulado 2.-Variante Follicular 3.-Variante de Células Claras 4.-Variante de Células Altas 5.-Variante de Células Columnares 6.-Variante de Esclerosis Difusa 7.-Variante Sólida o Trabecular
<b>TAMAÑO TUMORAL (mm). SI SON VARIOS EL DE MAYOR TAMAÑO</b>	
<b>MULTIFOCALIDAD</b>	1.-Foco único tumoral 2.-Varios Focos. Cuantos:
<b>BILATERALIDAD</b>	1.-Sí 2.-No. Indicar en que lado:
<b>INVASION VASCULAR</b>	1.-No 2.-Sí
<b>INVASION LINFATICA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>INVASION LINFATICA. LOCALIZACIÓN</b>	1.-No 2.-Vaciamiento Central: nº ganglios 3.-Vaciamiento Latero-Cervical Derecho: nº ganglios 4.-Vaciamiento Latero-Cervical Izquierdo: nº ganglios
<b>TIROIDITIS ASOCIADA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>OTROS HALLAZGOS HISTOLOGICOS</b>	1.-No 2.-

5

*Figura 5. Protocolo de recogida de datos, página 5.*

## MATERIAL Y MÉTODO

### CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL



#### POSTOPERATORIO INMEDIATO

<b>COMPLICACIONES</b>	1.-No 2.-Sí
<b>SANGRADO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO PROFILACTICO PARA PREVENIR HIPOCALCEMIA</b>	1.-No 2.-Sí. Cual?:
<b>CALCEMIA POSTOPERATORIA</b>	
<b>PARALISIS RECURRENCIAL</b>	1.-No 2.-Sí, Derecha 3.-Sí, Izquierda 4.-Sí, Bilateral
<b>REINTERVENCIÓN URGENTE</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>CAUSA REINTERVENCIÓN URGENTE</b>	1.-No 2.-Hematoma Sofocante 3.-Disnea – Paralisis Recurrential Bilateral 4.-Otra. ¿Cuál?:
<b>DIAS INGRESADO</b>	

#### ESTADIAJE

<b>ESTADIO TNM</b>	I II III IV
--------------------	----------------------

#### VALORACION POST-OPERATORIA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE

<b>¿REINTERVENCION PARA COMPLETAR CIRUGIA?</b>	1.-No 2.-Sí. Técnica Realizada:
<b>TRATAMIENTO CON YODO 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?:

#### SECUELAS DEFINITIVAS AL AÑO

<b>HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO</b>	1.-No 2.-Sí. Tto que precisa: Indicar niveles de Calcio y PTH si se tienen:
<b>PARALISIS RECURRENCIAL DEFINITIVA</b>	1.-No 2.-Sí.
<b>TRAQUEOTOMIA DEFINITIVA</b>	1.-No 2.-Sí

6

Figura 6. Protocolo de recogida de datos, página 6.

**CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES  
ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL**



**SEGUIMIENTO**

<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)</b>	
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS LA CIRUGIA (CON O SIN I131)</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo
<b>RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí.
<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses) HASTA LA RECIDIVA</b>	
<b>MORTALIDAD</b>	1.-No 2.-Sí, relacionada con la enfermedad 3.-Sí, por otros motivos ajenos:
<b>SE HA DETECTADO ALGUNA ALTERACIÓN GENETICA EN LA FAMILIA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Cuál?:

**TRATAMIENTO RECIDIVA**

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

## MATERIAL Y MÉTODO

### CARCINOMA PAPILAR FAMILIAR DE TIROIDES ESTUDIO MULTICENTRICO ESPAÑOL



#### TRATAMIENTO RECIDIVA

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

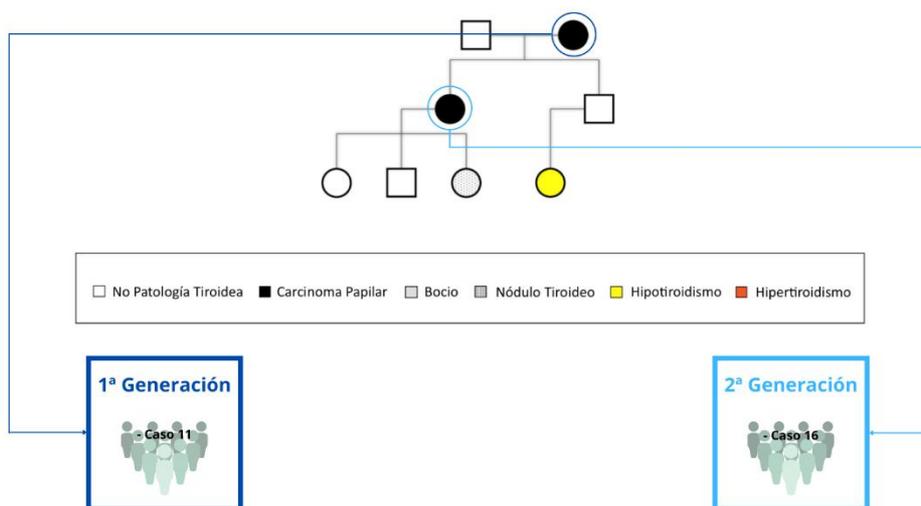
#### TRATAMIENTO RECIDIVA

(RELLENAR ESTE APARTADO TANTAS VECES COMO RECIDIVAS o TRATAMIENTOS SE HALLAN APLICADO)

<b>RECIDIVA ANALITICA: INDICAR LAS CIFRAS DE TIROGLOBULINA</b>	
<b>HALLAZGO EN TECNICAS DE IMAGEN</b>	1.-No se localiza 2.-Se localiza por Ecografía. Indicar donde: 3.-Se localiza por TAC. Indicar donde:
<b>CONFIRMACIÓN POR PAAF DE LA RECIDIVA</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO</b>	1.-No 2.-Sí
<b>TRATAMIENTO CON CIRUGÍA</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Técnica?:
<b>TRATAMIENTO CON I 131</b>	1.-No 2.-Sí. ¿Dosis?
<b>PARAMETROS DE CURACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO</b>	1.-No, persistió la Tiroglobulina alta 2.-No, se han detectado metástasis 3.-Sí, se ha normalizado todo

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De forma simultánea, en la misma entrevista, se ha preguntado por la estructura familiar de los pacientes al menos dos generaciones en dirección ascendente y otras dos en dirección descendente. En la entrevista se ha incluido la recogida de toda la patología tiroidea existente en la familia, tanto benigna como maligna. Con esta información se han desarrollado los árboles genealógicos de las familias identificando las posibles enfermedades tiroideas presentes en los individuos (**figura 9**).



*Figura 9. Ejemplo de diseño del árbol genealógico de una familia del estudio*

## IV.5. Grupos a estudio

### IV.5.1. Definición de los grupos

Se diferencian dos grupos a estudio:

- **GRUPO A (1ªG): Primera Generación.**  
Formado por los miembros diagnosticados de CPFT integrantes de la generación predecesora de las que presentan miembros afectados por la enfermedad. Incluye tanto a miembros con relación directa vertical de primer grado con sus descendientes como a los hermanos de éstos. Son los padres de los pacientes del grupo B. En alguna situación puede coincidir que sean tíos o abuelos de algunos miembros del grupo B.
- **GRUPO B (2ªG): Segunda Generación y Sucesivas (en adelante, se nombrará como segunda generación).**  
Formado por los miembros diagnosticados de CPFT integrantes de las generaciones sucesoras entre las que presentan miembros afectados por la enfermedad. Incluye a los miembros con relación de primer orden vertical descendente con los miembros del grupo A. También incluye a los miembros con relación vertical descendente de segundo o tercer orden con los miembros del grupo A. Estos son los hijos o nietos de los enfermos de dicho grupo. A su vez, puede coincidir que sean sobrinos de otros miembros del grupo A.

## IV.5.2. Descripción de los grupos y análisis comparativo

Se analizan variables socio-familiares, sobre sintomatología/semiología y funcionalidad tiroidea al diagnóstico y sobre el tratamiento de la enfermedad con objeto de describir los grupos y realizar un análisis comparativo previo al estudio de la propia anticipación genética.

### A. Variables socio familiares

Se estudian variables sobre sexo y edad de los pacientes de la muestra y el número de individuos afectados en la familia.

- **Sexo.** Estudia el sexo de los pacientes de la muestra. Variable cualitativa binaria que puede resultar:
  - Mujer
  - Varón
  
- **Edad media.** Variable cuantitativa continua que estudia la media de edad de los pacientes de la muestra. Medida en años.
  
- **Número de familiares afectados (dos posibles resultados).** Se comparan las familias según el número de familiares afectados con dos posibles respuestas:
  - Dos familiares afectados
  - Tres o más familiares afectados
  
- **Número de familiares afectados (tres posibles resultados).** Se comparan las familias según el número de miembros afectados con tres posibles respuestas. Respecto a la variable anterior, la respuesta tres o más se desglosa en tres y cuatro o más familiares afectados.
  - Dos familiares afectados
  - Tres familiares afectados
  - Cuatro o más familiares afectados

### B. Variables clínicas

Se estudian variables referentes a la sintomatología de los pacientes en el momento del diagnóstico y a la exploración física.

- **Asintomático.** Se dividen los pacientes según exista o no algún tipo de sintomatología en el momento del diagnóstico relacionada con patología tiroidea. Variante cualitativa binaria:
  - Asintomático
  - No asintomático
  
- **Bultoma.** Se estudia a los pacientes según la presencia de tumoración en la región cervical percibida de forma subjetiva por el paciente, de origen tiroideo o ganglionar. Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente
  
- **Molestias cervicales.** Se definen molestias cervicales como sensación extraña o de disconfort en la región del cuello achacable al efecto masa o infiltrante del tumor en los tejidos circundantes. Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente
  
- **Disfonía.** Presencia de alteraciones en la tonalidad o intensidad de la voz por afectación de la rama recurrente de uno o ambos nervios laríngeos. Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente
  
- **Disfagia.** Presencia de dificultad para la deglución normal de alimentos, líquidos o sólidos, debido al efecto masa o infiltrante del tumor en la vía digestiva (esófago o faringe). Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

- **Disnea.** El paciente presenta dificultad para la respiración por efecto masa o por infiltración tumoral en la vía aérea. Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente
- **Clínica nerviosa.** Cualquier otro tipo de clínica relacionada con alteración de estructuras nerviosas no mencionadas previamente por infiltración o efecto masa del tumor. Variante cualitativa binaria:
  - Presente
  - Ausente
- **Exploración tiroidea.** Resultado de la palpación bimanual sobre la región cervical en la zona correspondiente a la glándula tiroides por parte del clínico responsable de la exploración física. Variable cualitativa con cuatro posibles respuestas:
  - Palpación normal. No se palpan hallazgos fuera de la estricta normalidad en pacientes sanos.
  - Nódulo tiroideo. Se palpa un bultoma único en la glándula tiroides, de forma definida.
  - Bocio difuso. Se palpa aumento de la glándula tiroides de manera generalizada.
  - Bocio multinodular. Se palpa aumento generalizado de la glándula tiroides a expensas de varios nódulos bien definidos.

### C. Funcionalidad tiroidea

Se estudia el nivel de hormonas tiroideas antes del tratamiento de la enfermedad en una única variable:

- **Funcionalidad tiroidea.** Se definen tres categorías según los valores analíticos al diagnóstico de la enfermedad de las hormonas TSH y T4 libre según los parámetros de referencia considerados de normalidad:
  - Eutiroides. La TSH libre se encuentra en parámetros de normalidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

- Hipotiroideo. La TSH se encuentra por encima de sus parámetros de normalidad. La T4 libre puede encontrarse elevada o en rango dentro de sus propios parámetros en caso de hipotiroidismo subclínico
- Hipertiroideo. La TSH se encuentra por debajo de sus parámetros de normalidad. La T4 libre puede encontrarse disminuida o en rango dentro de sus propios parámetros en caso de hipertiroidismo subclínico.

### D. Tratamiento de la enfermedad

Se estudian el tipo de tratamiento realizado a los pacientes tras el diagnóstico de la enfermedad.

- **Cirugía sobre la glándula tiroides.** Se estudia el tipo de cirugía a la que se ha sometido al paciente sobre el tiroides. Variante cualitativa binaria:
  - Hemitiroidectomía. Resección de la mitad de la glándula tiroides afecta por el tumor.
  - Tiroidectomía total. Se realiza la resección completa de la glándula tiroides.
- **Cirugía sobre el paquete linfo-graso.** Se estudia la realización, o no, de cualquier tipo de vaciamiento ganglionar cervical además de la cirugía sobre la glándula. Variante cualitativa binaria:
  - No se realiza vaciamiento
  - Se realiza vaciamiento
- **Adyuvancia con I131.** Se estudia el tratamiento adyuvante tras la cirugía inicial con I131.
  - No se realiza adyuvancia
  - Se realiza adyuvancia

## IV.6. Estudio de la Anticipación Genética

### IV.6.1. Valoración de la Anticipación Genética según la edad al diagnóstico de la enfermedad

Para estudiar la anticipación genética según la edad, se compararán los datos de los grupos según la longevidad en el momento del diagnóstico. La edad se mide de forma numérica en años de los sujetos. Se cuantifica la edad de dos maneras diferentes:

- **Edad al diagnóstico, punto de corte en los 45 años.** Respondiendo a la séptima edición del estadio TNM de la AJCC en relación al pronóstico. Se trata del punto de corte clásico en el CPT. Variable cuantitativa discreta en la que los individuos se dividen según tengan más o menos de 45 años de edad.
  - Edad menor a 45 años
  - Edad mayor o igual a 45 años
- **Edad al diagnóstico, punto de corte en los 55 años.** Respondiendo a la octava y última edición del estadio TNM de la AJCC en relación al pronóstico. Variable cuantitativa discreta en la que los individuos se dividen según tengan más o menos de 55 años.
  - Edad menor a 55 años.
  - Edad mayor o igual a 55 años.

### IV.6.2. Valoración de la Anticipación Genética según las características histológicas de la enfermedad

Para estudiar la anticipación genética según la histología de las neoplasias resecaadas se comparan datos de los dos grupos en función de las características descritas en la pieza tras su análisis al microscopio. Se estudian las siguientes variables.

- **Tamaño tumoral.** Se mide el mayor diámetro tumoral del carcinoma. En caso de multifocalidad, se utiliza el diámetro mayor del tumor más grande. Variable cuantitativa discreta medida en milímetros.

## MATERIAL Y MÉTODO

- **Variante de carcinoma papilar.** Catalogado por el patólogo según sus características se asemejen a las variantes del carcinoma papilar de tiroides.
  - Clásico. Tumor epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares, así como cambios nucleares característicos: aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucléolo pequeño y pseudoinclusiones.
  - Folicular. Similar al carcinoma folicular a pocos aumentos, con folículos de tamaño variado, coloide más eosinófilo y oscuro al del parénquima adyacente.
  - Células claras. Se caracteriza por la claridad de sus células por su alto contenido mitocondrial o de glucógeno. Positivo para tiroglobulina y TTF-1.
  - Células altas. Células esbeltas con un eje mayor al menos del doble que su base. Suelen tener pseudoinclusiones nucleares frecuentemente.
  - Células columnares. Presentan células pseudo-estratificadas con vacuolas citoplasmáticas. Tienen aspecto de glándulas tubulares por sus folículos alargados y vacíos. Son positivas para TTF-1 mayoritariamente y para tiroglobulina ocasionalmente.
  - Esclerosis difusa. Se caracteriza por afectación difusa de la glándula, de forma bilobular. Suele apreciarse dilatación de estructuras papilares en espacios linfovascuales, abundantes cuerpos de psammoma, estroma fibroso y metaplasia escamosa. El parénquima adyacente suele asociar tiroiditis linfocitaria crónica.
  - Sólido-trabecular. Consta de capas tumorales características del CPT con invasión vascular y alta tasa de extensión extratiroidea.
- **Multifocalidad del carcinoma.** Se estudia la existencia en la glándula extirpada de uno o de varios focos tumorales. Se estudia como variable cualitativa binominal.
  - Unifocal. Un solo foco tumoral.
  - Multifocal. Dos o más focos tumorales.
- **Número de focos de carcinoma.** Se estudia el número de focos tumorales existentes en la glándula extirpada. Se estudia como variable cuantitativa discreta.

- **Bilateralidad de los focos tumorales.** Se recoge la existencia de focos tumorales en ambos lóbulos tiroideos. Variable cualitativa binomial.
  - Unilateral. Los focos tumorales quedan confinados a un único lóbulo.
  - Bilateral. Existen focos tumorales en ambos lóbulos.
  
- **Invasión vascular tumoral.** Presencia o no de afectación de los vasos sanguíneos intratiroideos por parte del tumor en el estudio al microscopio. Variable cualitativa binomial que puede resultar:
  - Ausente
  - Presente
  
- **Invasión linfática tumoral.** Presencia o no de afectación de los vasos linfáticos intratiroideos por parte del tumor. Se estudia como variable cualitativa binomial.
  - Ausente
  - Presente
  
- **Localización de las metástasis linfáticas asociadas.** Se estudia la existencia de metástasis linfáticas cervicales y, en caso de haberlas, la localización de las mismas en los diferentes compartimentos linfáticos cervicales. Variable cualitativa nominal con cuatro posibles resultados.
  - Sin metástasis ganglionares cervicales. No se ha realizado vaciamiento cervical y no existe evidencia clínica de extensión de la enfermedad a los nódulos linfáticos o no se han identificado metástasis en los ganglios tras realizarse el procedimiento.
  - Metástasis en el compartimento central. Identificación histológica al microscopio de metástasis de CPT en uno o varios de los ganglios resecados en el compartimento central. Se entiende como compartimento central el espacio VI del cuello, delimitado por las arterias carótidas lateralmente, el hioides cranealmente y por las arterias innominadas caudalmente. Se divide en dos (izquierdo y derecho) por la línea media.
  - Metástasis en el compartimento lateral de forma unilateral. Identificación al microscopio de metástasis de CPT en uno o varios de los ganglios resecados en el compartimento lateral izquierdo o derecho. Se entiende

como compartimento lateral los niveles II, III y IV del cuello, los que rodean y engloban la vena yugular por dentro del músculo esternocleidomastoideo.

- Metástasis en ambos compartimentos laterales de manera simultánea o bilateral. Identificación histológica al microscopio de metástasis de CPT en, al menos, uno de los ganglios resecados en los espacios laterales de cada lado.
- **Presencia de tiroiditis asociada en el parénquima adyacente**. Variable cualitativa binaria que estudia la existencia de inflamación en el parénquima tiroideo adyacente al tejido neoplásico.
  - Ausente. No existe dicha inflamación.
  - Presente. Existe dicha inflamación.

### IV.6.3. Valoración de la Anticipación Genética según el estadio tumoral de la enfermedad

Para el estudio de la anticipación genética según el pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico, se comparan los dos grupos según el estadio TNM y según T, N y M de forma individual. Se definen a continuación:

- **Tamaño tumoral “T” de la clasificación TNM**. Se recoge el tamaño del tumor en los intervalos marcados por la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC. Variable cualitativa nominal.
  - Tx. No se puede valorar el tamaño del tumor primario.
  - T0. No hay evidencia de tumor primario.
  - T1a. Tumor menor de un centímetro de diámetro máximo y limitado al parénquima tiroideo.
  - T1b. Tumor de entre uno y dos centímetros de diámetro máximo y limitado al parénquima tiroideo.
  - T2. Tumor de entre dos y cuatro centímetros de diámetro máximo, limitado al parénquima tiroideo.
  - T3. Tumor de más de cuatro centímetros de diámetro máximo o que invade la musculatura pretiroidea (músculos esternohioideo, esternotiroideo, tirohioideo u omohioideo).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

- T4. Tumor de cualquier diámetro máximo que invade estructuras extratiroides independientemente de la musculatura pretiroidea. Se subdivide en T4a para invasión de tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente y T4b para invasión de fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos.
  
- **Metástasis linfáticas regionales “N” de la clasificación TNM.** Se recoge la existencia de extensión ganglionar a los compartimentos cervicales y se categorizan según la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC. Variable cualitativa nominal.
  - N0. No existe evidencia de ganglios con contenido metastásico.
  - N1a. Afectación de uno o más ganglios en los compartimentos cervicales VI, VII, ganglio delfiano, ganglios pretraqueales o paratraqueales.
  - N1b. Afectación de uno o más ganglios en los compartimentos cervicales I, II, III, IV, V o ganglios retrofaríngeos de manera ipsilateral o contralateral.
  
- **Metástasis a distancia “M” de la clasificación TNM.** Se recoge la existencia de extensión neoplásica a distancia más allá de los compartimentos cervicales y se categorizan según la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC. Variable cualitativa nominal.
  - M0. No hay evidencia de la existencia de metástasis a distancia.
  - M1. Existen metástasis a distancia.
  
- **Estadio TNM tumoral al diagnóstico.** Se estudia a los pacientes según el estadio TNM de la octava edición de la AJCC. Variable cualitativa ordinal.
  - Estadio I. Pacientes menores de 55 años con cualquier T, cualquier N, M0. Pacientes mayores de 55 años T1N0M0, T2N0M0.
  - Estadio II. Pacientes menores de 55 años con cualquier T, cualquier N, M1. Pacientes mayores de 55 años T3, cualquier N, M0, T1N1M0, T2N1M0.
  - Estadio III. Pacientes mayores de 55 años T4a, cualquier N, M0.
  - Estadio IV. Se subdivide en IVA para pacientes mayores de 55 años T4bN0M0 y en IVB para pacientes mayores de 55 años cualquier T, cualquier N, M1.

#### IV.6.4. Valoración de la Anticipación Genética según la evolución de la enfermedad

Para el estudio de la anticipación genética según la evolución de la enfermedad, se comparan los grupos A y B en función de la curación tras el tratamiento y de la supervivencia libre de enfermedad.

- **Parámetros de curación tras el tratamiento.** Se estudia el resultado de la enfermedad tras el tratamiento. Variable cualitativa nominal.
  - Criterios de curación. Tras seis meses de la intervención, no existe evidencia clínica, analítica o radiológica de enfermedad. En caso de ablación con I131, además de lo anterior, debe existir rastreo negativo con el propio isótopo y tiroglobulina < 2 ng/ml (tras estimulación con TSH) y con anticuerpos antitiroglobulina (Anti-Tg) negativos.
  - Persistencia de la enfermedad. En los seis primeros meses tras la cirugía hay evidencia clínica, analítica o radiológica de enfermedad ya sea local, regional o a distancia, no cumpliendo los criterios de curación descritos anteriormente.
- **Intervalo libre de enfermedad.** Se estudia la presencia de recidivas a largo plazo en los sujetos estudiados. Se considera recidiva la evidencia de enfermedad, clínica, biológica o radiológica a partir de los 6 meses tras la cirugía; ya sea local, regional o a distancia. En caso de recidiva loco-regional o a distancia diagnosticada por pruebas de imagen es necesaria la confirmación histopatológica con punción aspiración de aguja fina (PAAF), biopsia o cirugía. En los pacientes sometidos a adyuvancia con I131, se considera recidiva también cualquier medición de tiroglobulina estimulada o, tras retirada de la supresión con TSH, niveles por encima de los 2ng/ml en suero. Variable cuantitativa continua en que la magnitud de medida son los meses que acontecen desde el tratamiento hasta la posible aparición de una recidiva contrastada histológicamente o por rastreo I131 registradas en las visitas a consulta. Se considera la pérdida de seguimiento como evento censurado.

## IV.7. Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® v21.0 para Windows® (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU).

Para variables categóricas, los datos se expresan mediante frecuencias y porcentajes, y son comparados mediante el test de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fischer cuando es apropiado.

Para variables cuantitativas continuas, los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se comprueba la distribución normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de los grupos son comparadas mediante el test de la t de Student para datos independientes cuando siguen una distribución normal. En el caso de que las variables cuantitativas no sigan una distribución normal, se utiliza una prueba no paramétrica para su comparación, el test de la U de Mann-Whitney.

El método de Kaplan Meier se utilizó para analizar intervalo libre de enfermedad (ILE), y el test Log Rank para comparar el intervalo entre los grupos.

Todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos para un nivel  $p < 0,05$ .

Dicho análisis estadístico fue realizado en colaboración con la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS).

# **V. Resultados**



## V.1. Centros participantes

De los 30 centros que aceptaron participar, 24 unidades de Cirugía Endocrina presentaron al menos una familia que cumplió con los requisitos de inclusión en este proyecto (tabla 25).

*Tabla 25. Unidades de Cirugía Endocrina participantes en el proyecto de estudio de la Anticipación Genética de CPFT.*

Hospital	Ciudad	Comunidad Autónoma
Complejo Hospitalario de Pamplona*	Pamplona	Navarra
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Albacete	Castilla La Mancha
Hospital Clínico Universitario de Santiago	Santiago de Compostela	Galicia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia	Región de Murcia
Hospital Comarcal Santa Ana	Motril	Andalucía
Hospital General Universitario de Alicante	Alicante	Comunidad Valenciana
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Madrid	Comunidad de Madrid
Hospital General Universitario Obispo Polanco	Teruel	Aragón
Hospital General Universitario Santa Lucía	Cartagena	Región de Murcia
Hospital Povisa	Vigo	Galicia
Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid	Comunidad de Madrid
Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Lleida	Cataluña
Hospital Universitario de Basurto	Bilbao	País Vasco
Hospital Universitari de Bellvitge	Hospitalet de Llobregat	Cataluña
Hospital Universitario de Burgos	Burgos	Castilla y León
Hospital Universitario de Cruces	Bilbao	País Vasco
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	Madrid	Comunidad de Madrid
Hospital Universitario de Guadalajara	Guadalajara	Castilla La Mancha
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander	Cantabria
Hospital Universitario de la Princesa	Madrid	Comunidad de Madrid
Hospital Universitario Severo Ochoa	Leganés	Comunidad de Madrid
Hospital Universitario Rey Juan Carlos	Móstoles	Comunidad de Madrid
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Granada	Andalucía
Hospital Virgen de la Salud	Toledo	Castilla La Mancha

*\*Se citan por orden alfabético*

## V.2. Selección de los casos

Se incluyen en el estudio 47 familias. A continuación, se muestran los árboles de las familias con la distribución de los pacientes pertenecientes al grupo A (primera generación) y al grupo B (segunda generación).

De la familia 1 se extraen los casos 1 y 2 del grupo del grupo A y los casos 1, 2 y 3 del grupo B (**figura 10**).

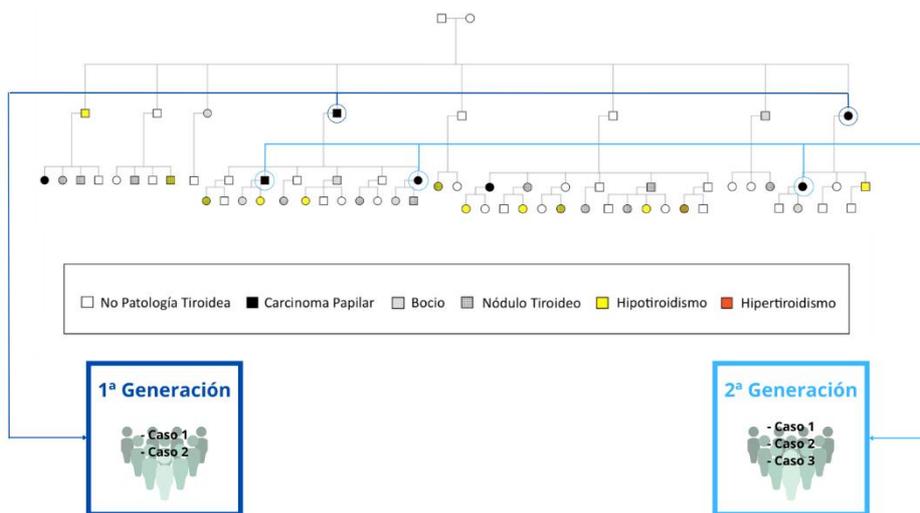


Figura 10. Árbol genealógico de la familia 1.

## RESULTADOS

De la familia 2 se extrae el caso 3 del grupo A y el caso 4 del grupo B (**figura 11**).

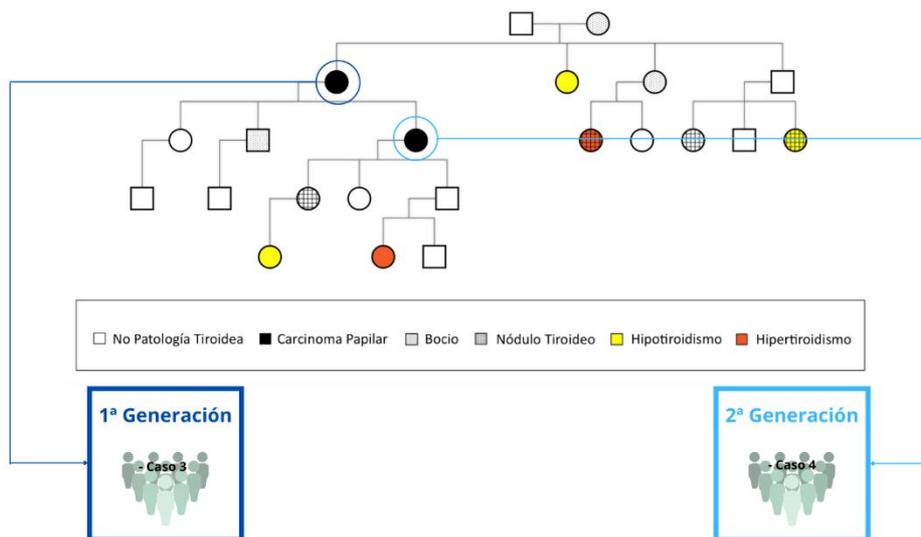


Figura 11. Árbol genealógico de la familia 2.

De la familia 3 se extrae el caso 4 del grupo A y los casos 5, 6 y 7 del grupo B (**figura 12**).

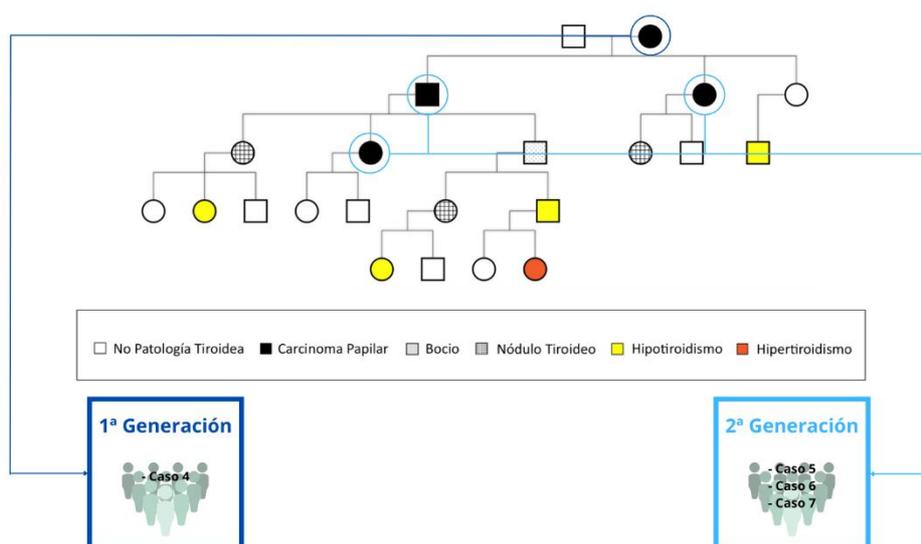


Figura 12. Árbol genealógico de la familia 3

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 4 se extrae el caso 5 del grupo A y el caso 8 del grupo B (**figura 13**).

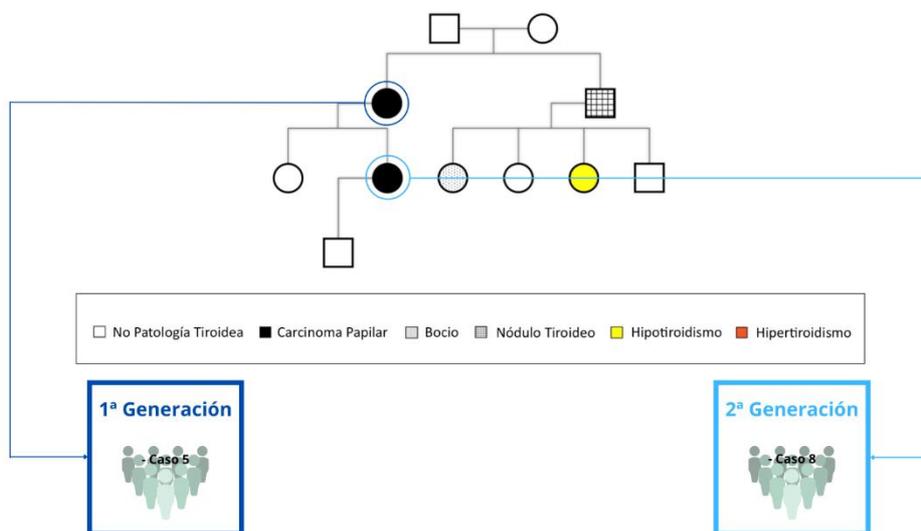


Figura 13. Árbol genealógico de la familia 4.

De la familia 5 se extrae el caso 6 del grupo A y el caso 9 del grupo B (**figura 14**).

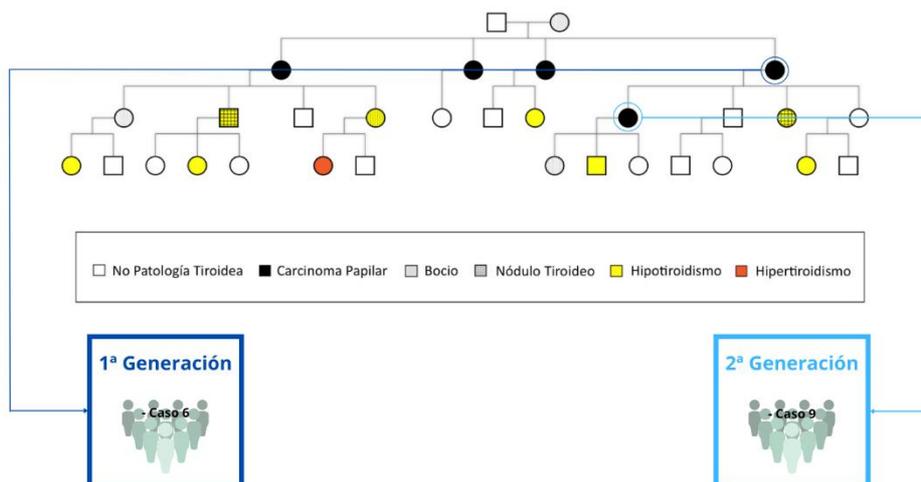
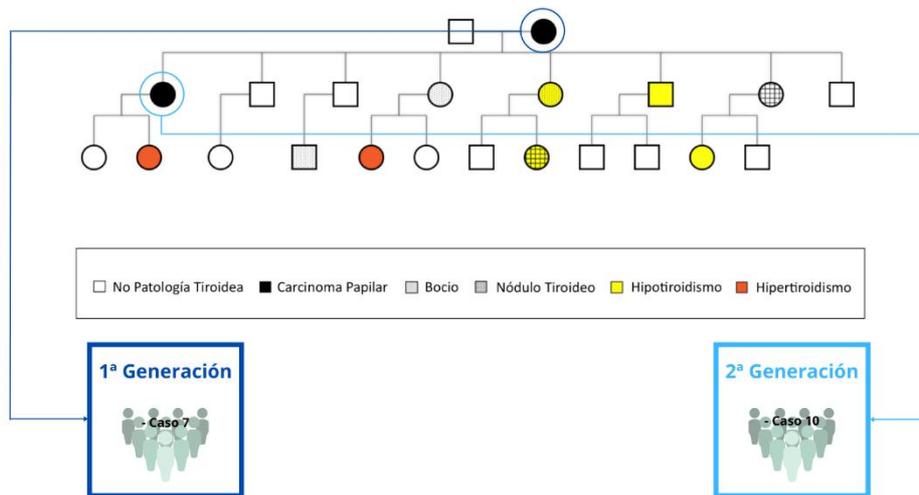


Figura 14. Árbol genealógico de la familia 5.

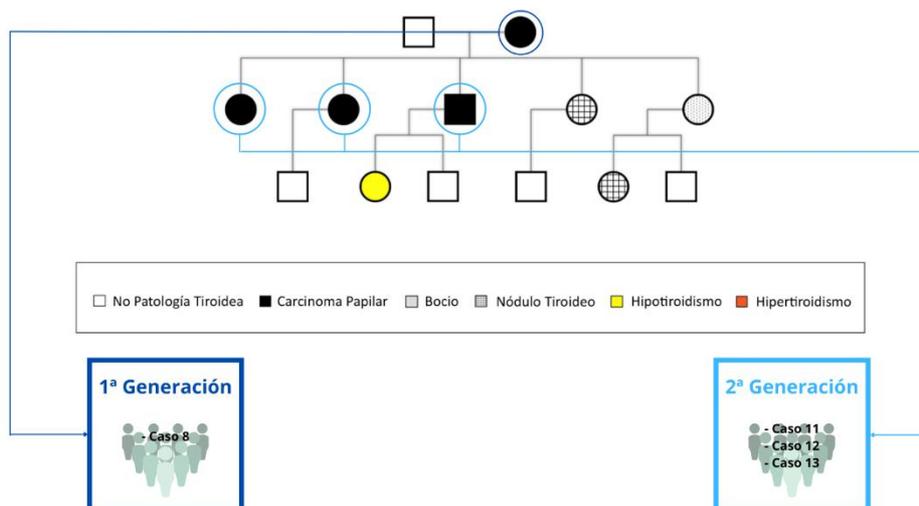
## RESULTADOS

De la familia 6 se extrae el caso 7 del grupo A y el caso 10 del grupo B (**figura 15**).



*Figura 15. Árbol genealógico de la familia 6.*

De la familia 7 se extrae el caso 8 del grupo de A y los casos 11, 12 y 13 del grupo B (**figura 16**).



*Figura 16. Árbol genealógico de la familia 7.*



## RESULTADOS

De la familia 10 se extrae el caso 11 del grupo del grupo A y el caso 16 del grupo B (figura 19).

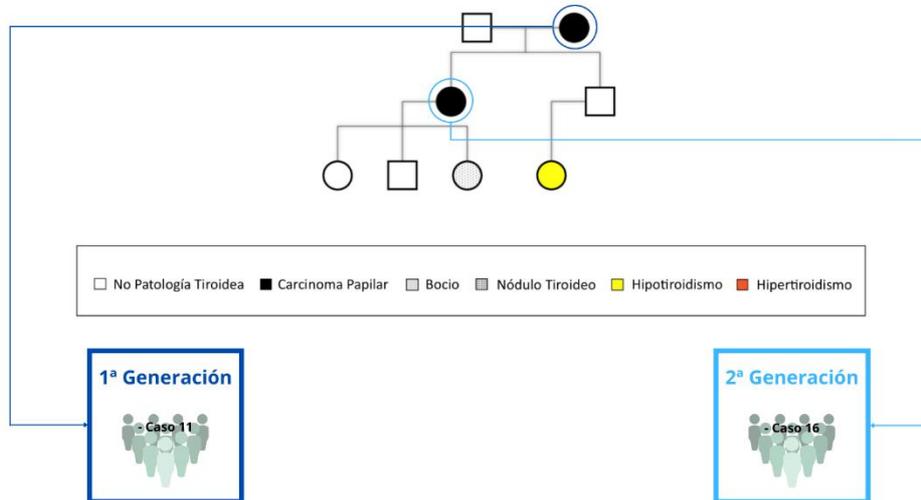


Figura 19. Árbol genealógico de la familia 10.

De la familia 11 se extrae el caso 12 del grupo A y los casos 17 y 18 del grupo B (figura 20).

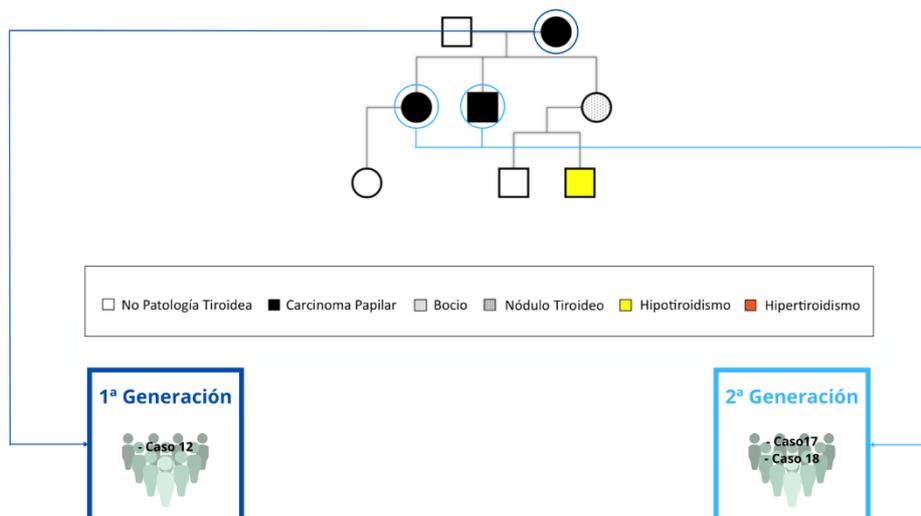


Figura 20. Árbol genealógico de la familia 11.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 12 se extrae el caso 13 del grupo A y los casos 19 y 20 del grupo B (figura 21).

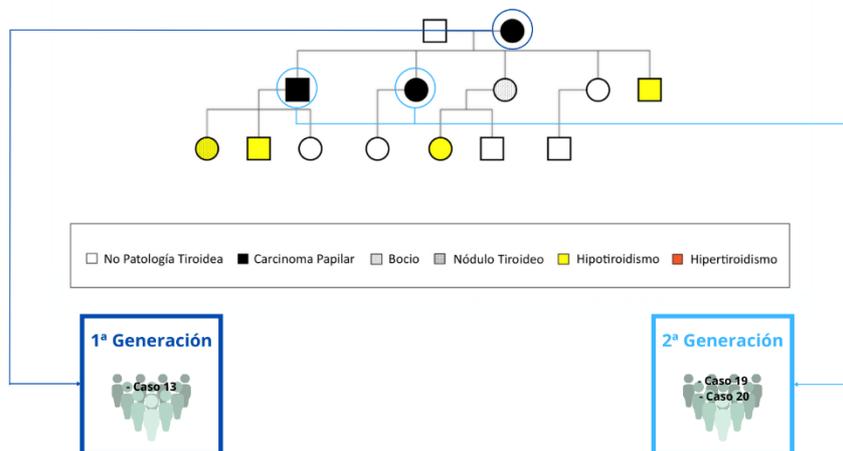


Figura 21. Árbol genealógico de la familia 12.

De la familia 13 se extraen el caso 14 del grupo A y el caso 21 del grupo B (figura 22).

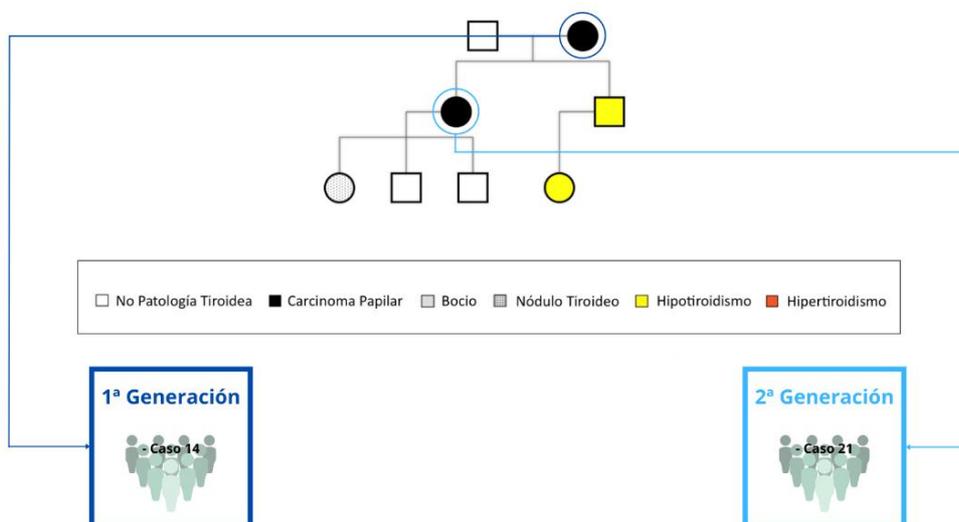
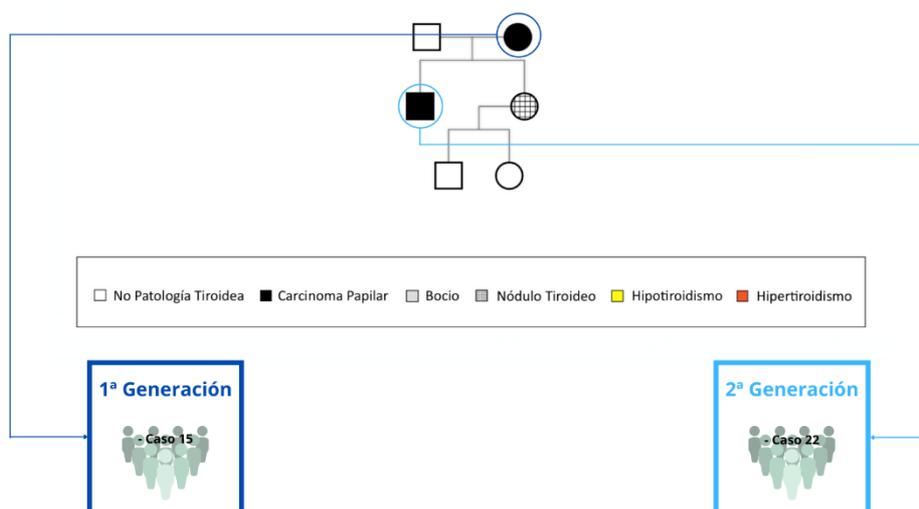


Figura 22. Árbol genealógico de la familia 13.

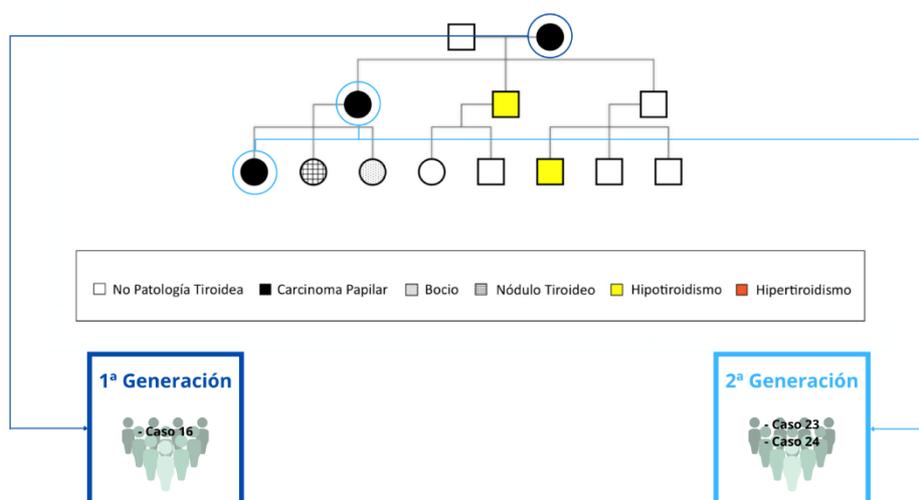
## RESULTADOS

De la familia 14 se extrae el caso 15 del grupo A y el caso 22 del grupo B (**figura 23**).



*Figura 23. Árbol genealógico de la familia 14.*

De la familia 15 se extrae el caso 16 del grupo A y los casos 23 y 24 del grupo B (**figura 24**).



*Figura 24. Árbol genealógico de la familia 15.*

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 16 se extrae el caso 17 del grupo A y los casos 25, 26, 27 y 28 del grupo B (figura 25).

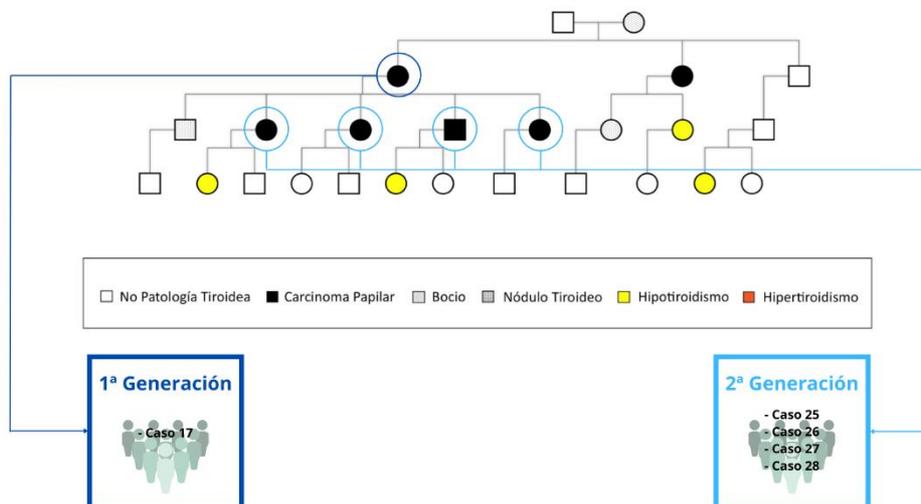


Figura 25. Árbol genealógico de la familia 16.

De la familia 17 se extrae el caso 18 del grupo A y el caso 29 del grupo B (figura 26).

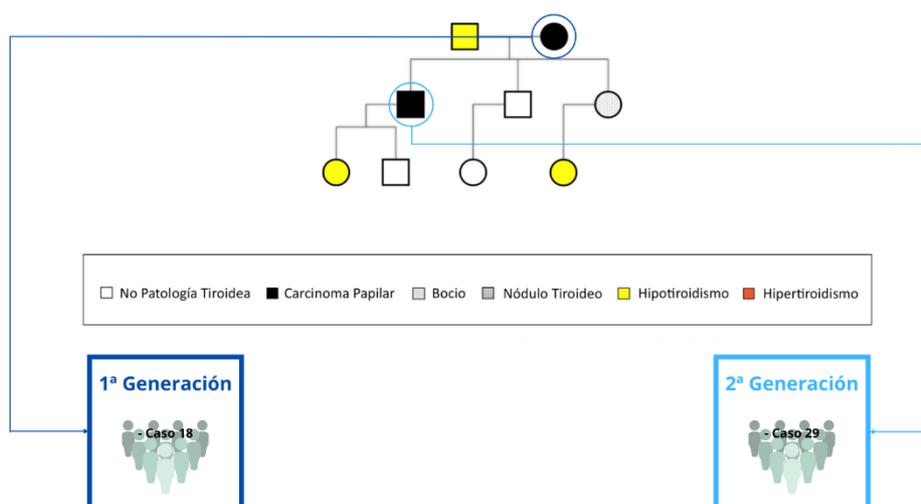
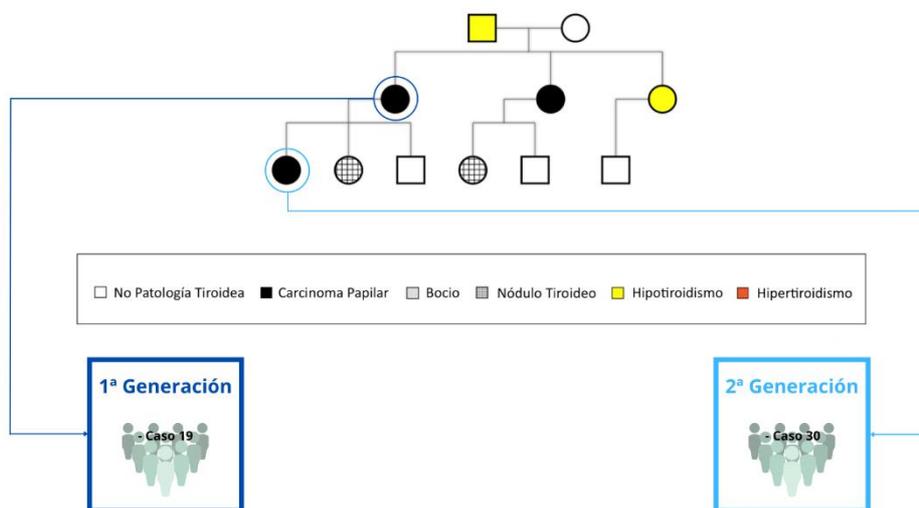


Figura 26. Árbol genealógico de la familia 17.

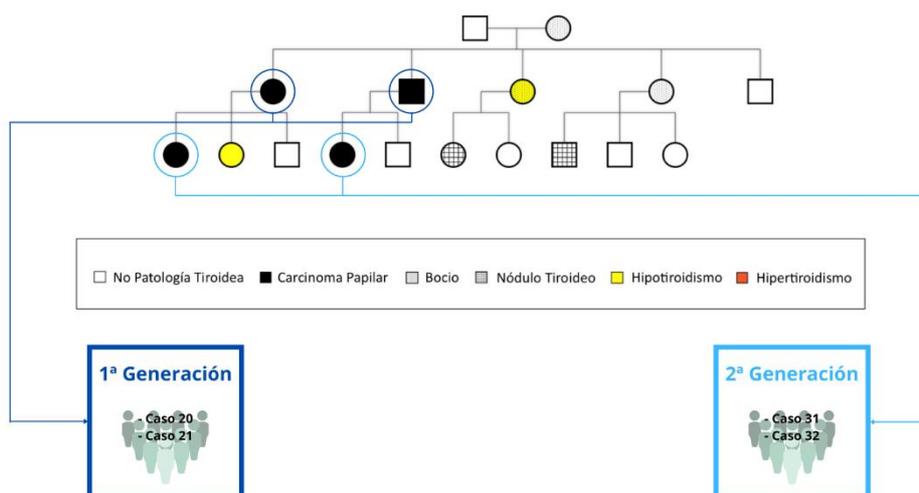
## RESULTADOS

De la familia 18 se extrae el caso 19 del grupo A y el caso 30 del grupo B (**figura 27**).



*Figura 27. Árbol genealógico de la familia 18.*

De la familia 19 se extraen los casos 20 y 21 del grupo A y los casos 31 y 32 del grupo B (**figura 28**).



*Figura 28. Árbol genealógico de la familia 19.*

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 20 se extrae el caso 22 del grupo A y el caso 33 del grupo B (figura 29).

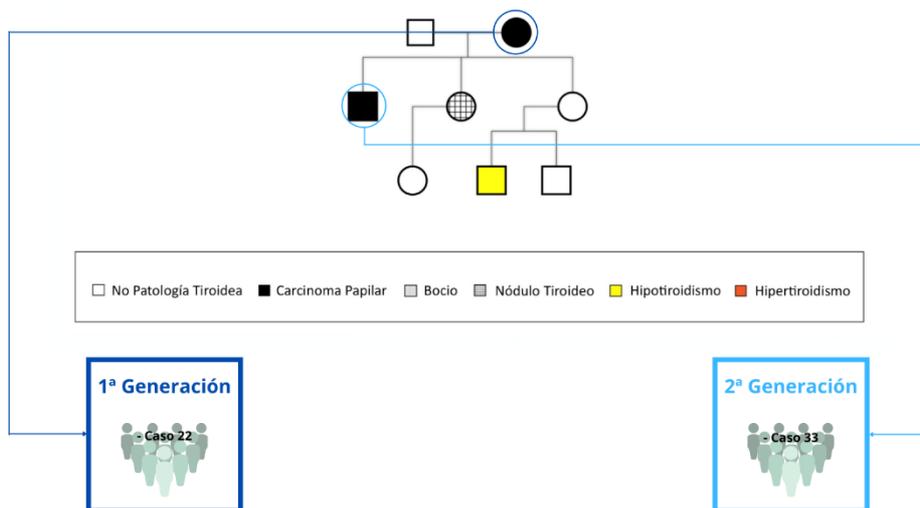


Figura 29. Árbol genealógico de la familia 20.

De la familia 21 se extrae el caso 23 del grupo A y los casos 34 y 35 del grupo B (figura 30).

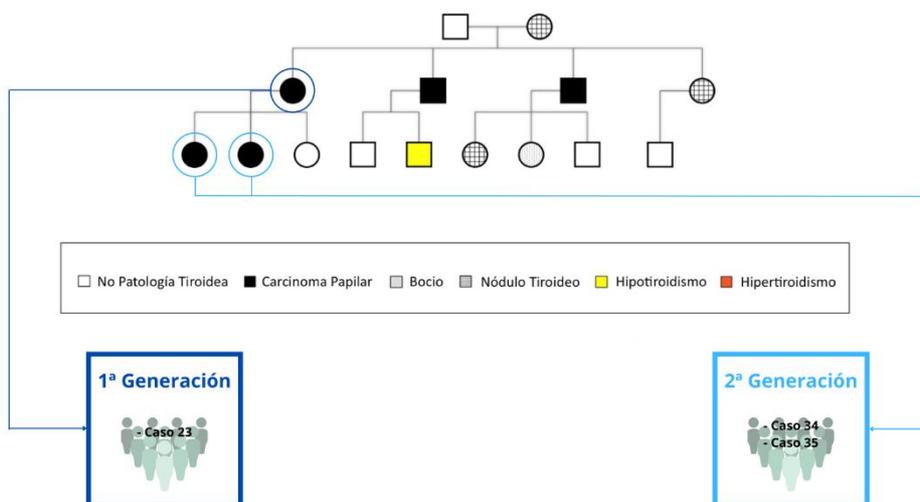
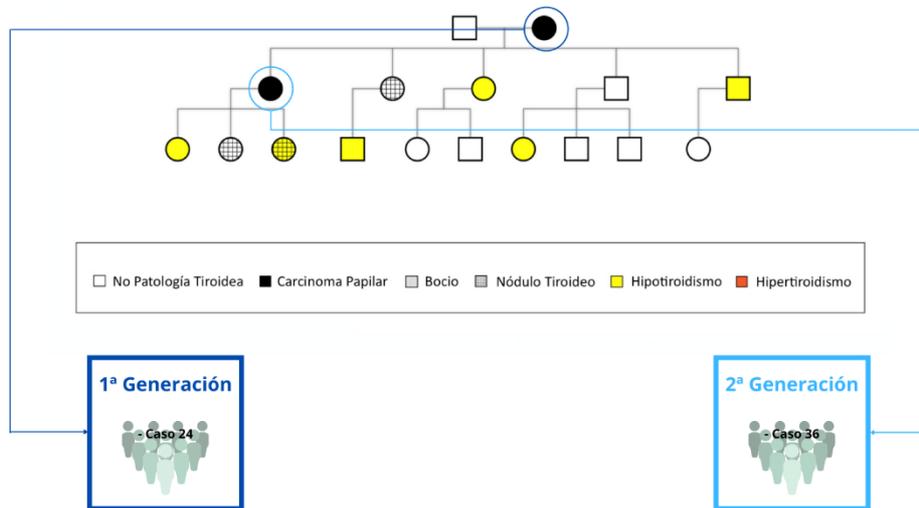


Figura 30. Árbol genealógico de la familia 21.

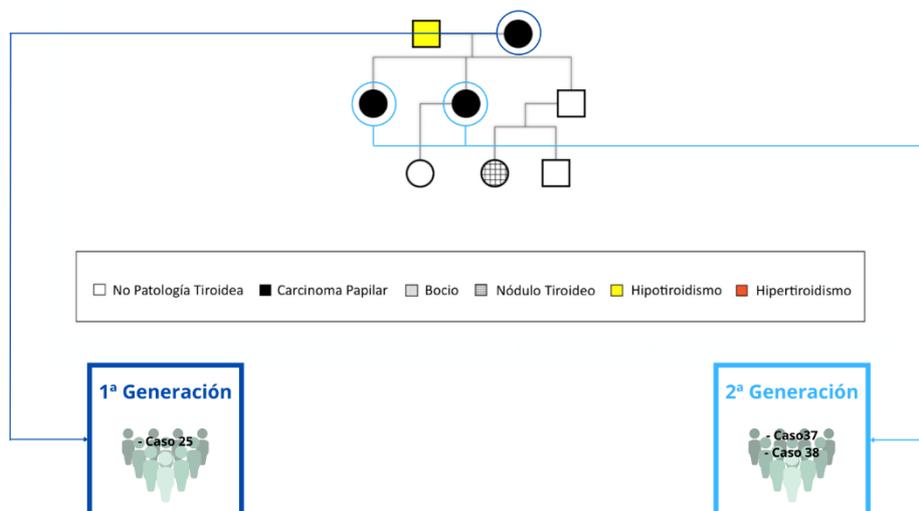
## RESULTADOS

De la familia 22 se extrae el caso 24 del grupo A y el caso 36 del grupo B (**figura 31**).



*Figura 31. Árbol genealógico de la familia 22.*

De la familia 23 se extrae el caso 25 del grupo A y los casos 37 y 38 del grupo B (**figura 32**).



*Figura 32. Árbol genealógico de la familia 23.*

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 24 se extrae el caso 26 del grupo A y los casos 39, 40, 41, 42 y 43 del grupo B (figura 33).

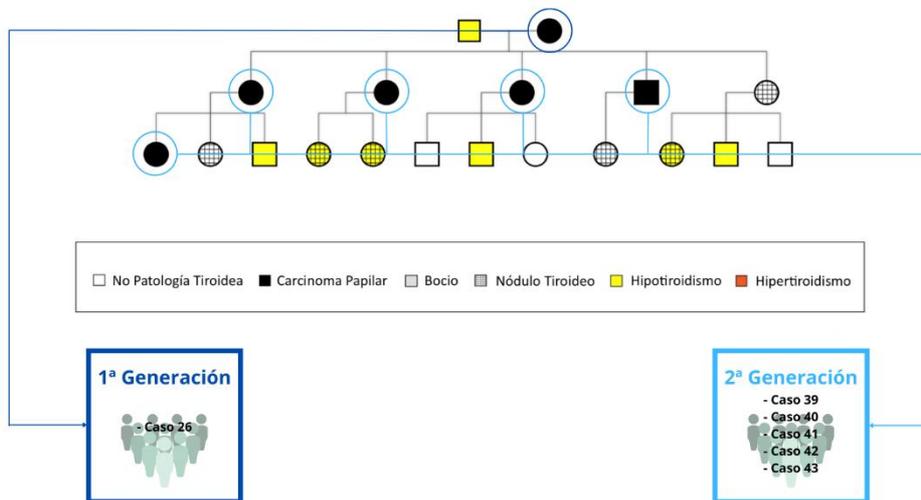


Figura 33. Árbol genealógico de la familia 24.

De la familia 25 se extrae el caso 27 del grupo A y los casos 44 y 45 del grupo B (figura 34).

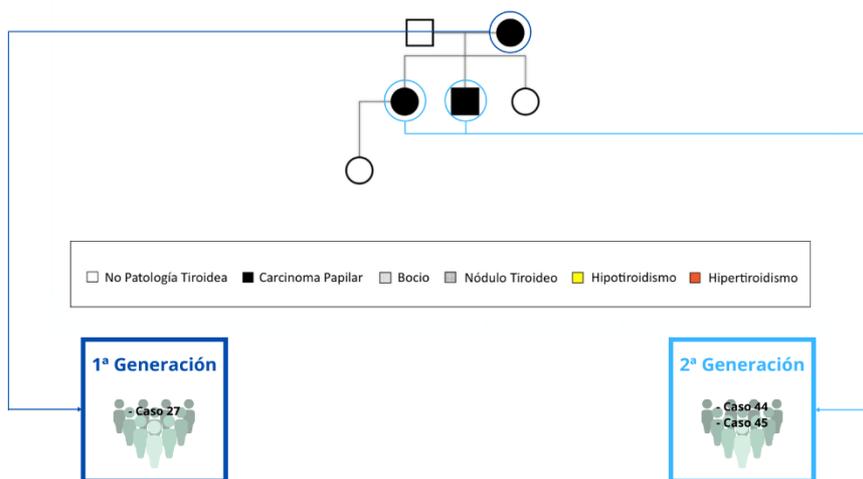


Figura 34. Árbol genealógico de la familia 25.

## RESULTADOS

De la familia 26 se extrae el caso 28 del grupo del grupo A y los casos 46 y 47 del grupo B (figura 35).

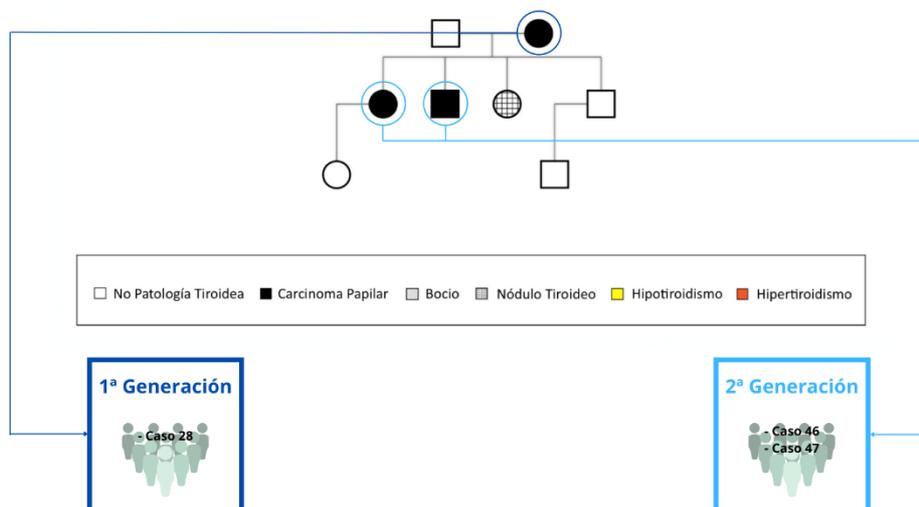


Figura 35. Árbol genealógico de la familia 26.

De la familia 27 se extrae el caso 29 del grupo A y el caso 48 del grupo B (figura 36).

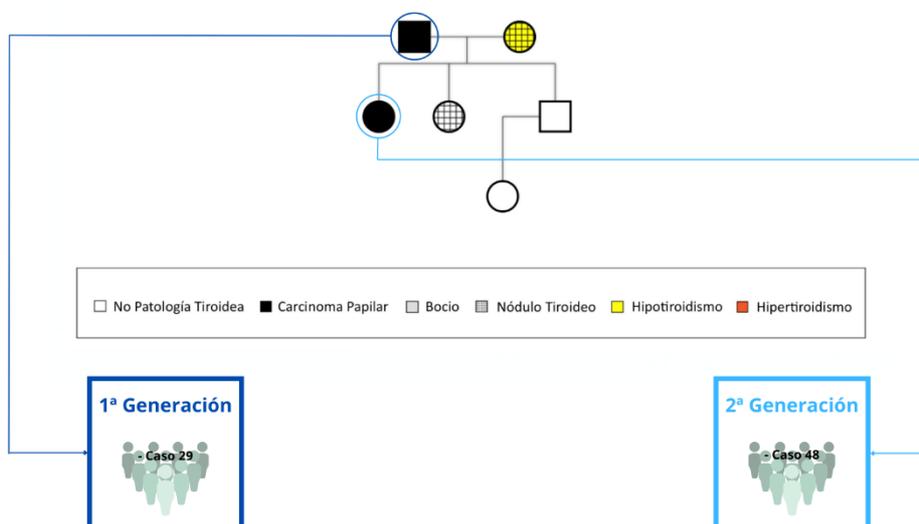


Figura 36. Árbol genealógico de la familia 27.

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 28 se extrae el caso 30 del grupo A y los casos 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58 del grupo B (figura 37).

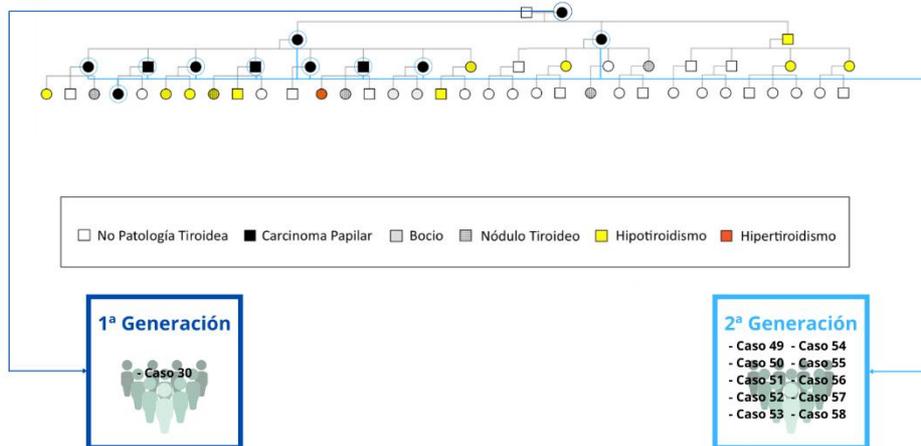


Figura 37. Árbol genealógico de la familia 28.

De la familia 29 se extrae el caso 31 del grupo A y el caso 59 del grupo B (figura 38).

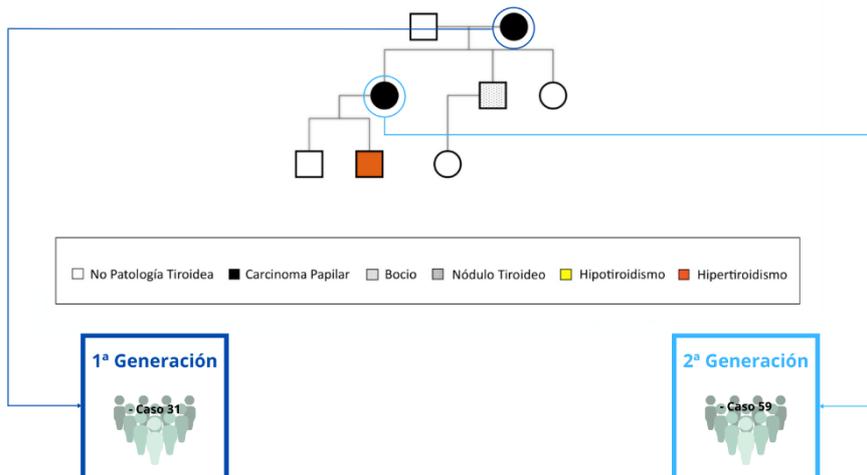
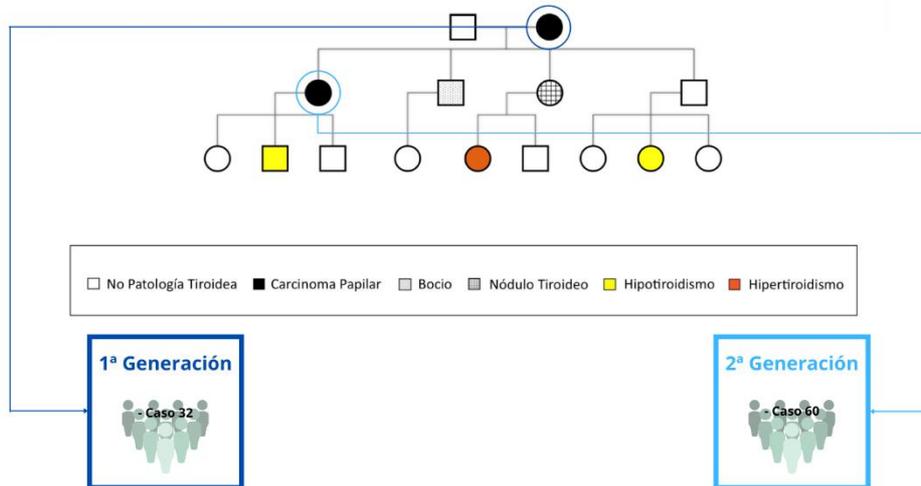


Figura 38. Árbol genealógico de la familia 29.

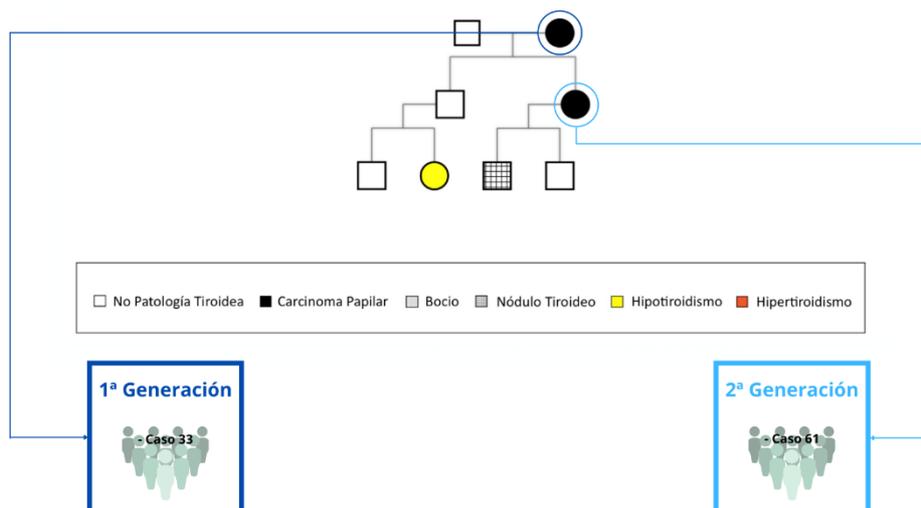
## RESULTADOS

De la familia 30 se extrae el caso 32 del grupo A y el caso 60 del grupo B (**figura 39**).



*Figura 39. Árbol genealógico de la familia 30.*

De la familia 31 se extrae el caso 33 del grupo A y el caso 61 del grupo B (**figura 40**).



*Figura 40. Árbol genealógico de la familia 31.*

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 32 se extrae el caso 34 del grupo A y el caso 62 del grupo B (**figura 41**).

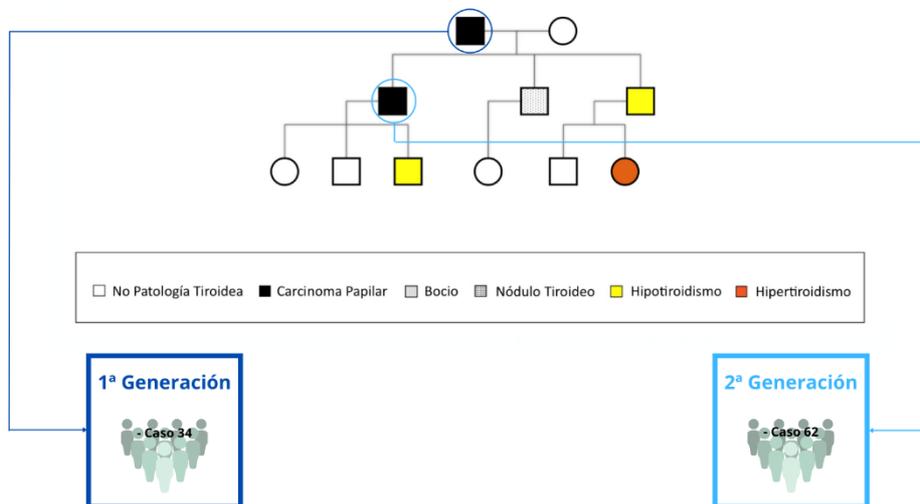


Figura 41. Árbol genealógico de la familia 32.

De la familia 33 se extraen el caso 35 del grupo A y el caso 63 del grupo B (**figura 42**).

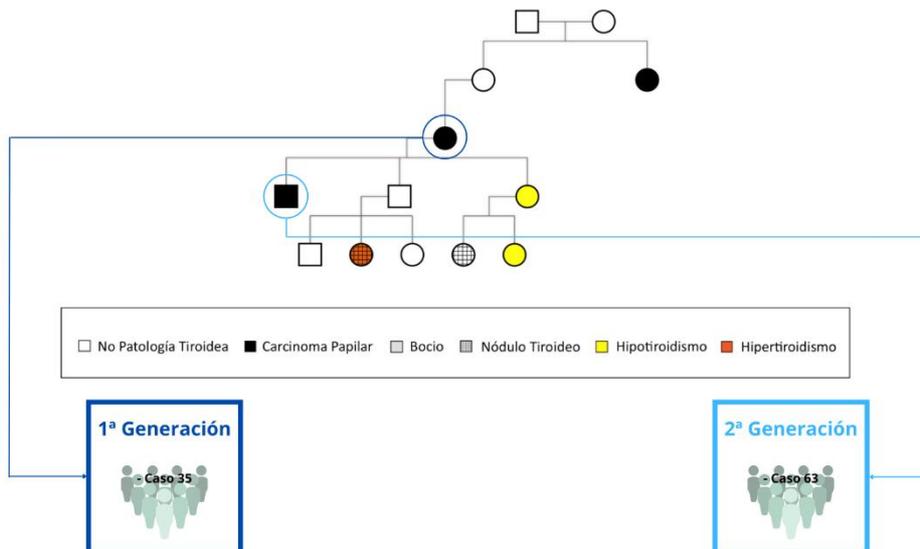
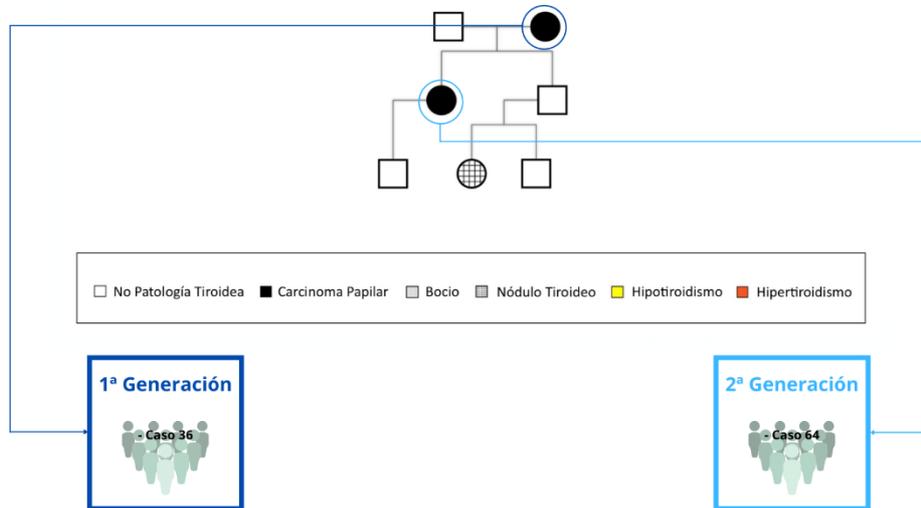


Figura 42. Árbol genealógico de la familia 33.

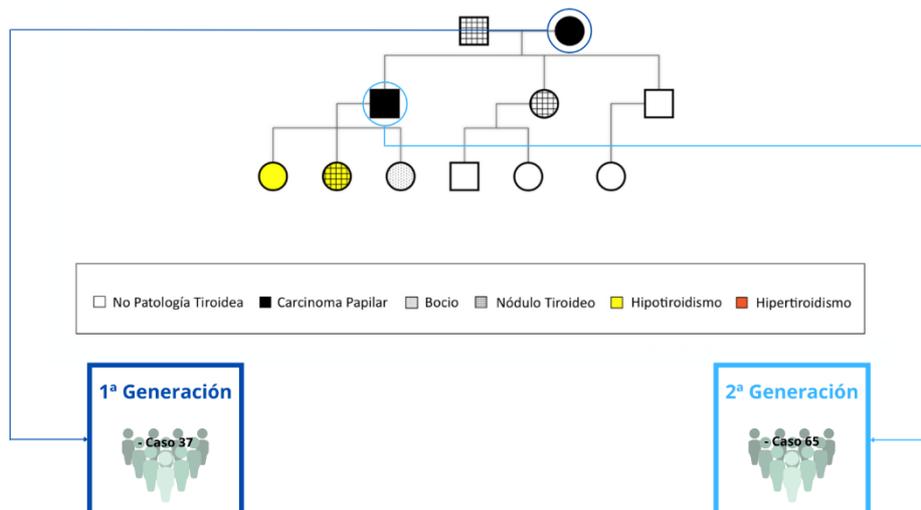
## RESULTADOS

De la familia 34 se extrae el caso 36 del grupo A y el caso 64 del grupo B (**figura 43**).



*Figura 43. Árbol genealógico de la familia 34.*

De la familia 35 se extrae el caso 37 del grupo A y el caso 65 del grupo B (**figura 44**).



*Figura 44. Árbol genealógico de la familia 35.*

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 36 se extrae el caso 38 del grupo A y el caso 66 del grupo B (**figura 45**).

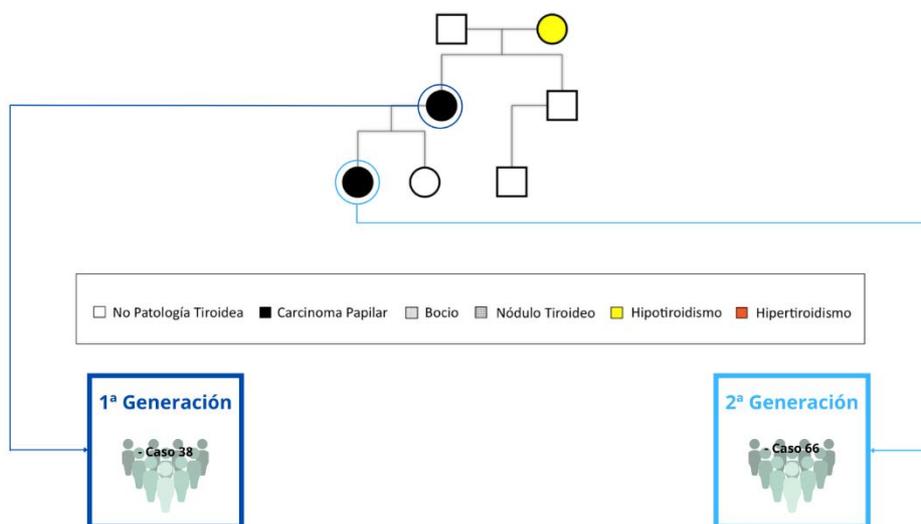


Figura 45. Árbol genealógico de la familia 36.

De la familia 37 se extrae el caso 39 del grupo A y el caso 67 del grupo B (**figura 46**).

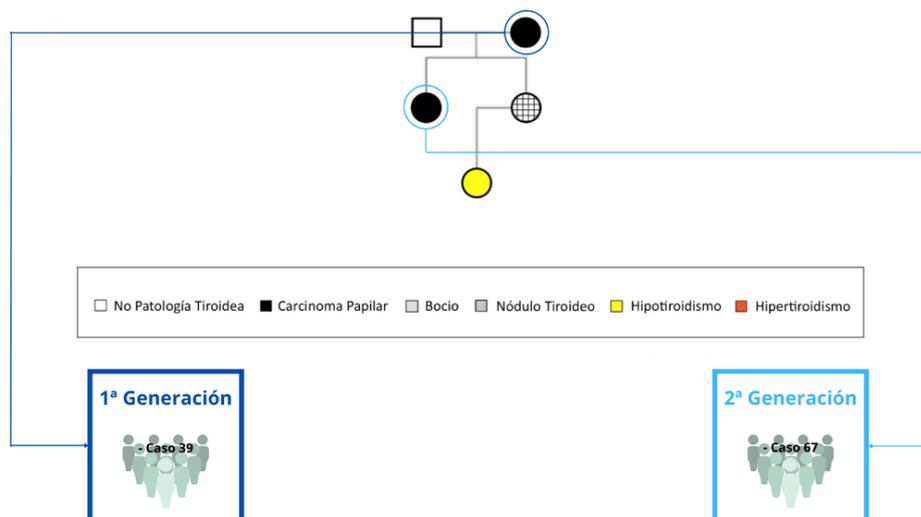
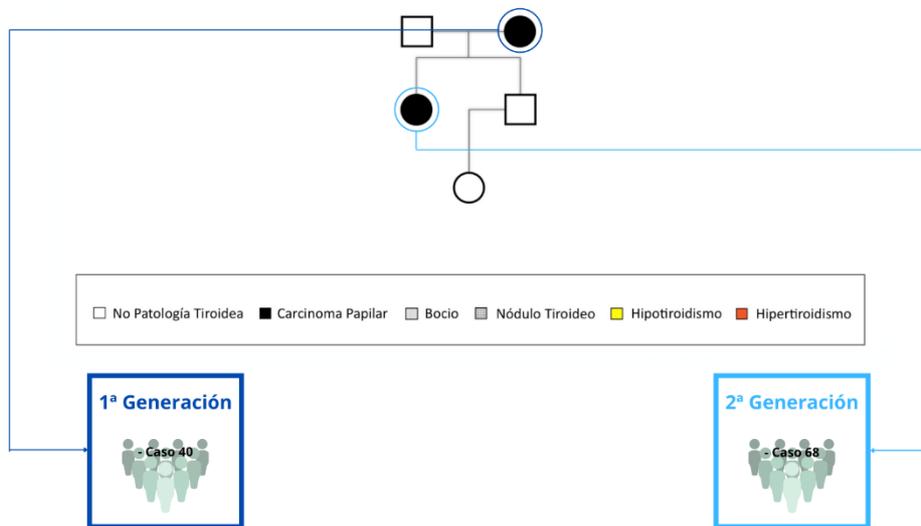


Figura 46. Árbol genealógico de la familia 37.

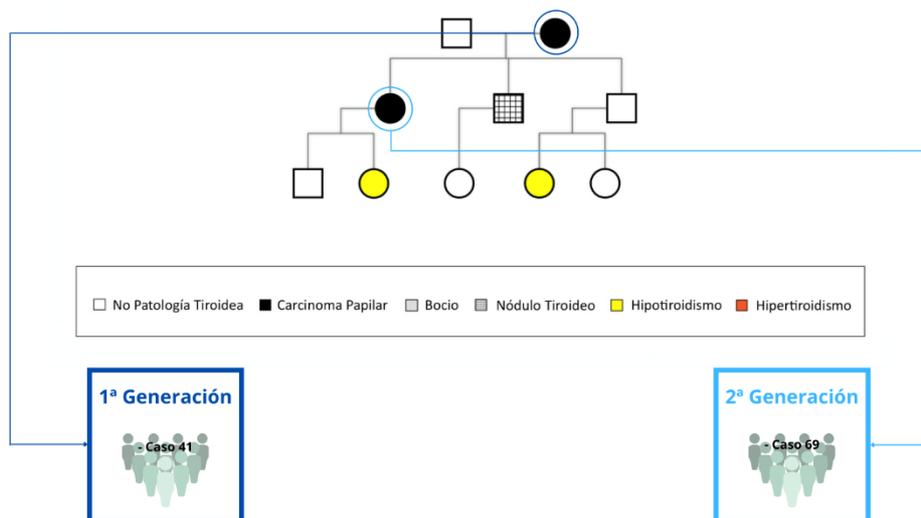
## RESULTADOS

De la familia 38 se extrae el caso 40 del grupo A y el caso 68 del grupo B (**figura 47**).



*Figura 47. Árbol genealógico de la familia 38.*

De la familia 39 se extrae el caso 41 del grupo A y el caso 69 del grupo B (**figura 48**).

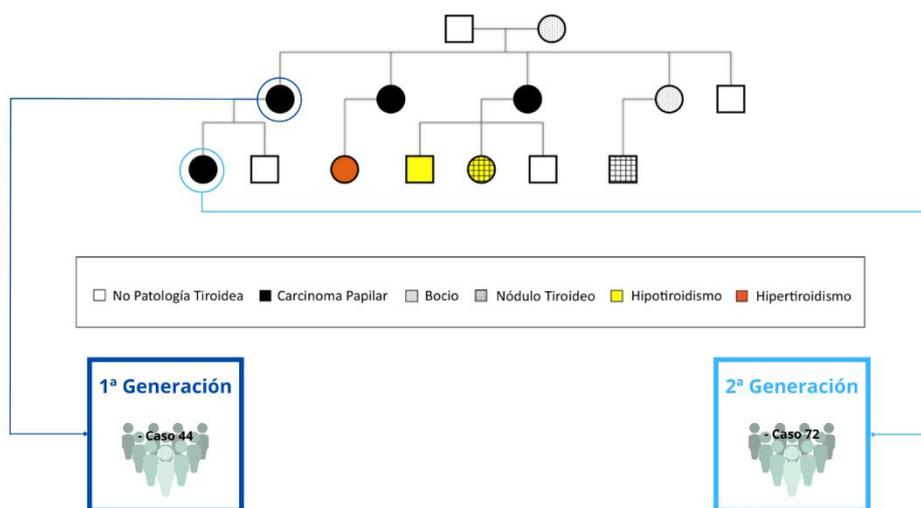


*Figura 48. Árbol genealógico de la familia 39.*



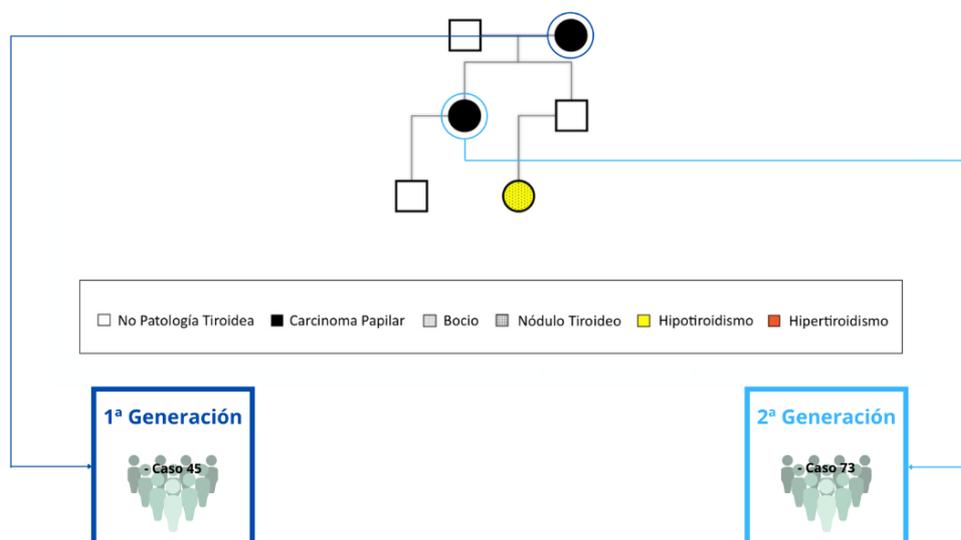
## RESULTADOS

De la familia 42 se extrae el caso 44 del grupo A y el caso 72 del grupo B (**figura 51**).



*Figura 51. Árbol genealógico de la familia 42.*

De la familia 43 se extrae el caso 45 del grupo A y el caso 73 del grupo B (**figura 52**).



*Figura 52. Árbol genealógico de la familia 43.*

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

De la familia 44 se extraen los casos 46 y 47 del grupo A y los casos 74 y 75 del grupo B (figura 53).

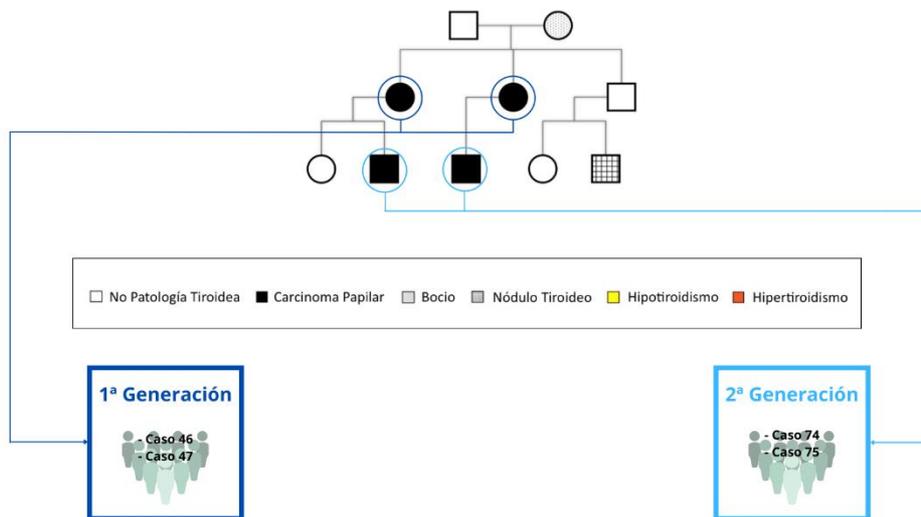


Figura 53. Árbol genealógico de la familia 44.

De la familia 45 se extraen el caso 48 del grupo A y el caso 76 del grupo B (figura 54).

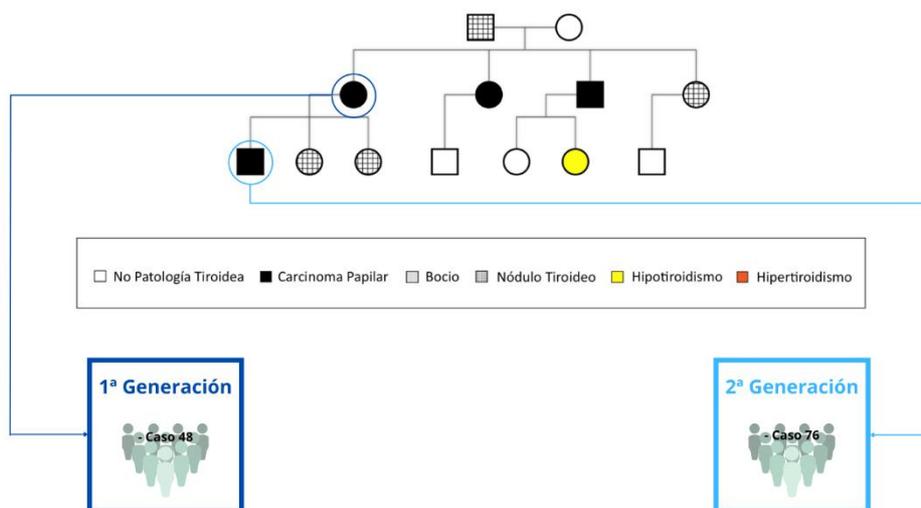


Figura 54. Árbol genealógico de la familia 45.

## RESULTADOS

De la familia 46 se extrae el caso 49 del grupo A y los casos 77 y 78 del grupo B (figura 55).

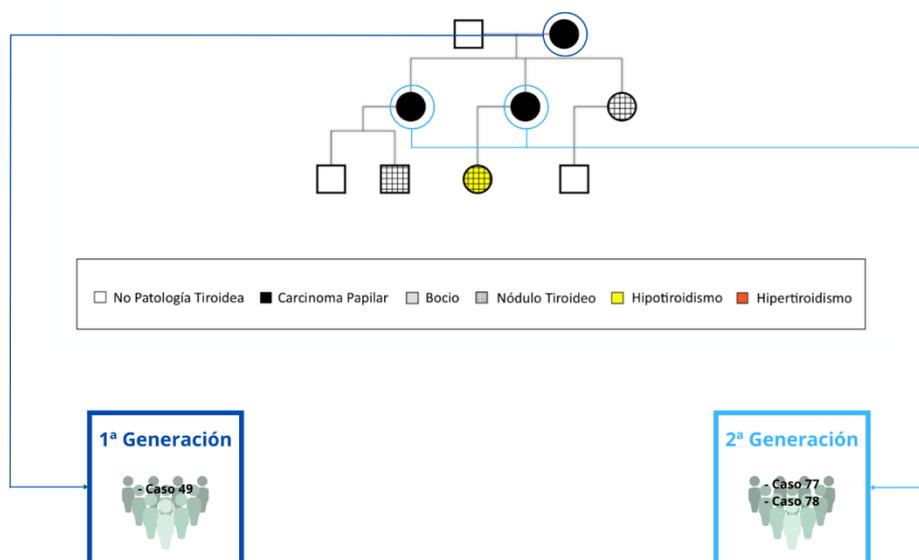


Figura 55. Árbol genealógico de la familia 46.

De la familia 47 se extrae el caso 50 del grupo A y los casos 79 y 80 del grupo B (figura 56).

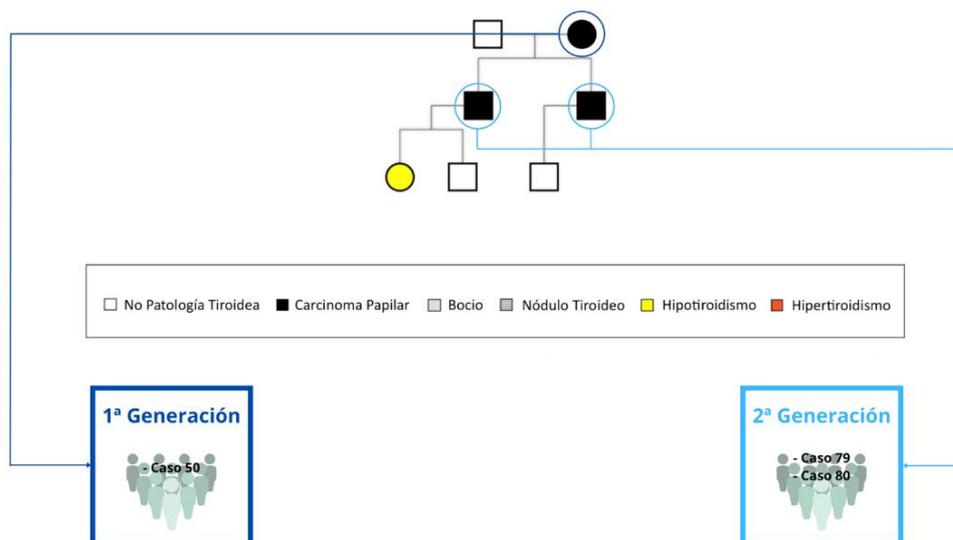


Figura 56. Árbol genealógico de la familia 47.

## V.3. Grupos a estudio

### V.3.1. Distribución de los grupos y seguimiento medio

Tras la recogida de datos quedan definidos dos grupos a estudio procedentes de 47 familias. Los grupos resultaron distribuidos:

- Grupo A (**1ªG**), 50 sujetos.
- Grupo B (**2ªG**), 80 sujetos.

El seguimiento medio de la serie fue de  $98 \pm 68'95$  meses.

### V.3.2. Descripción de la serie y análisis comparativo

#### A. Variables socio familiares

Se observan diferencias entre los grupos A y B en cuanto a la proporción de pacientes de ambos sexos: en el grupo A (**1ªG**) el 92% son mujeres frente al 70% de mujeres del grupo B (**2ªG**) ( $p=0'003$ ).

También se aprecia una diferencia de edad media significativa entre ambos grupos: el grupo A (**1ªG**) presenta una edad media de 53 años respecto a los 36 años de media del grupo B (**2ªG**) ( $p<0'001$ ) (**tabla 26**).

**Tabla 26.** Distribución de los grupos según edad media y sexo.

Variable estudiada	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
<b>Sexo</b>			
Mujer (n=102)	92% (n=46)	70% (n=56)	0'003
Varón (n=28)	8% (n=4)	30% (n=24)	
<b>Edad media</b>	53 ± 11 años	36 ± 9'5 años	<0'001

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

Se estudian también la cantidad de miembros afectados dentro de las familias. Las diferencias en el número de familiares afectados son estadísticamente significativas entre el grupo

## RESULTADOS

A y B tanto para dos respuestas posibles ( $p=0'016$ ) como para tres respuestas posibles ( $p=0'032$ ). El grupo A (**1<sup>a</sup>G**) presenta menos familiares afectados por patología tiroidea que el grupo B (**2<sup>a</sup>G**) (**tabla 27**).

*Tabla 27. Número de familiares afectados en las familias*

Variable estudiada	Grupo A (1 <sup>a</sup> G)	Grupo B (2 <sup>a</sup> G)	p
<b>Familiares afectados (dos posibles resultados)</b>			
<b>Dos familiares afectados (n=50)</b>	52% (n=26)	30% (n=24)	0'016
<b>Tres o más familiares afectados (n=80)</b>	48% (n=24)	70% (n=56)	
<b>Familiares afectados (tres posibles resultados)</b>			
<b>Dos familiares afectados (n=50)</b>	52% (n=26)	30% (n=24)	0'032
<b>Tres familiares afectados (n=28)</b>	20% (n=10)	22'5% (n=18)	
<b>Cuatro o más familiares afectados (n=52)</b>	28% (n=14)	47'5% (n=38)	

*1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación*

### B. Variables clínicas

En la tabla 28 Se muestran las variables clínicas sobre sintomatología y exploración física.

Se observan diferencias significativas en la exploración física ( $p=0'002$ ), asintomáticos ( $p<0'001$ ) y en varios de los síntomas referidos por los integrantes de ambos grupos: bultoma ( $p=0'001$ ), molestias cervicales ( $p<0'001$ ) y disfagia ( $p=0'031$ ). Los pacientes del grupo A (**1<sup>a</sup>G**) presentan síntomas más frecuentemente que el grupo B (**2<sup>a</sup>G**), que es más frecuentemente asintomático. La exploración física presenta hallazgos más frecuentemente en el grupo A que en el grupo B.

Los pacientes del grupo B (**2<sup>a</sup>G**) son más asintomáticos y presentan anomalías menos frecuentemente en la exploración (**tabla 28**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 28.** Sintomatología y exploración física en el momento del diagnóstico para ambos grupos.

Variable estudiada	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
<b>Asintomático</b>			
<b>Asintomático (n=103)</b>	62% (n=31)	90% (n=72)	<0'001
<b>No asintomático (n=27)</b>	38% (n=19)	10% (n=8)	
<b>Bultoma</b>			
<b>Presente (n=90)</b>	86% (n=43)	58'8% (n=47)	0'001
<b>Ausente (n=40)</b>	14% (n=7)	41'2% (n=33)	
<b>Molestias cervicales</b>			
<b>Presente (n=19)</b>	30% (n=15)	5% (n=4)	<0'001
<b>Ausente (n=111)</b>	70% (n=35)	95% (n=76)	
<b>Disfonía</b>			
<b>Presente (n=1)</b>	2% (n=1)	0% (n=0)	0'204
<b>Ausente (n=129)</b>	98% (n=49)	100% (n=80)	
<b>Disfagia</b>			
<b>Presente (n=6)</b>	10% (n=5)	1'3% (n=1)	0'031
<b>Ausente (n=124)</b>	90% (n=45)	98'7% (n=79)	
<b>Disnea</b>			
<b>Presente (n=3)</b>	4% (n=2)	1'3% (n=1)	0'310
<b>Ausente (n=127)</b>	96% (n=48)	98'7% (n=79)	
<b>Clínica nerviosa</b>			
<b>Presente (n=2)</b>	4% (n=2)	0% (n=0)	0'071
<b>Ausente (n=128)</b>	96% (n=48)	100% (n=80)	
<b>Exploración tiroidea</b>			
<b>Palpación normal (n=28)</b>	4% (n=2)	32'5% (n=26)	0'002
<b>Nódulo tiroideo (n=80)</b>	74% (n=37)	53'8% (n=43)	
<b>Bocio difuso (n=5)</b>	6% (n=3)	2'5% (n=2)	
<b>Bocio multinodular (n=17)</b>	16% (n=8)	11'3% (n=9)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## RESULTADOS

### C. Funcionalidad tiroidea

Se presentan a continuación las diferencias entre los grupos A y B sobre la funcionalidad tiroidea basadas en los niveles hormonales preoperatorios. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos A y B respecto a los niveles de hormonas en suero (**tabla 29**).

*Tabla 29. Estado funcional tiroideo de los pacientes antes del tratamiento de la enfermedad según sus niveles séricos hormonales.*

Funcionalidad tiroidea	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
<b>Eutiroideo (n=82)</b>	58% (n=29)	66'3% (n=53)	0'575
<b>Hipotiroideo (n=38)</b>	32% (n=16)	27'5% (n=22)	
<b>Hipertiroideo (n=10)</b>	10% (n=5)	6'3% (n=5)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

### D. Tratamiento de la enfermedad

Por último, se compara el tratamiento recibido en los diferentes centros por los integrantes de los grupos A y B.

No se encuentran diferencias entre los tratamientos recibidos por ambos grupos sobre la glándula tiroidea (**tabla 30**).

*Tabla 30. Distribución de los grupos según el tratamiento quirúrgico recibido sobre la glándula tiroidea.*

Cirugía sobre la glándula tiroidea	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
<b>Hemitiroidectomía (n=10)</b>	8% (n=4)	7'5% (n=6)	0'917
<b>Tiroidectomía total (n=120)</b>	92% (n=46)	92'5% (n=74)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

No hay diferencias entre los grupos en lo referente a la cirugía de ampliación sobre el paquete linfo-graso realizada en los pacientes (**tabla 31**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 31.** Distribución de los grupos según el tratamiento quirúrgico recibido sobre el paquete linfo-graso cervical.

Cirugía sobre el paquete linfo-graso	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
No se realiza vaciamiento (n=78)	68% (n=34)	55% (n=44)	0'141
Se realiza vaciamiento (n=52)	32% (n=16)	45% (n=36)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

No se encontraron diferencias entre los grupos en la terapia adyuvante recibida con I131 (tabla 32).

**Tabla 32.** Distribución de los grupos según el tratamiento adyuvante con I131 recibido.

Adyuvancia con I131	Grupo A (1ªG)	Grupo B (2ªG)	p
No se realiza adyuvancia (n=118)	88% (n=44)	92'5% (n=74)	0'388
Se realiza adyuvancia (n=12)	12% (n=6)	7'5% (n=6)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## V.4. Valoración de la Anticipación Genética según la edad al diagnóstico de la enfermedad

### V.4.1. Edad al diagnóstico, punto de corte en los 45 años

Al tomar como límite etario los 45 años, en el grupo A (1ªG) fueron diagnosticados con anterioridad el 16% (n=8) y con posterioridad el 84% (n=42). En el grupo B (2ªG) se diagnosticó antes de los 45 años al 80% (n=64) y después al 20% restante (n=16) (tabla 33 y figura 57).

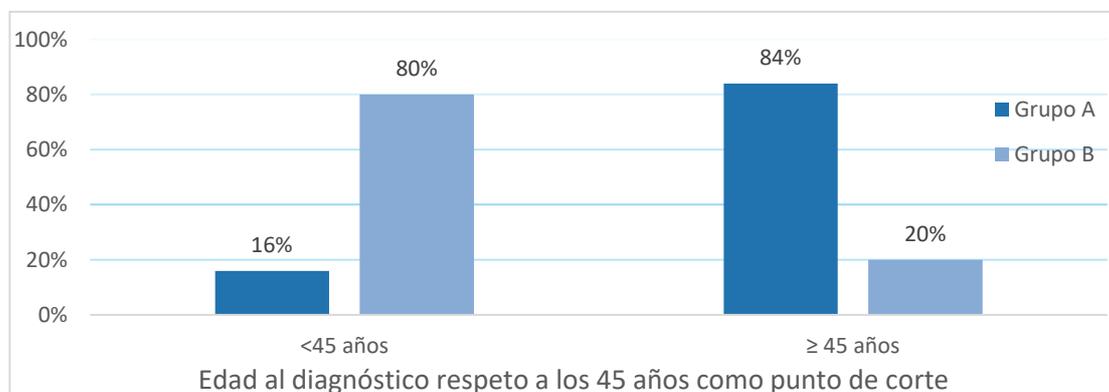
**Tabla 33.** Distribución de los grupos según edad al diagnóstico anterior o posterior a los 45 años de edad.

Edad al diagnóstico	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<45 años (n=72)	16% (n=8)	80% (n=64)	< 0'001
≥45 años (n=58)	84% (n=42)	20% (n=16)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## RESULTADOS

Hay una predominancia mayor del grupo B (**2<sup>a</sup>G**) en el diagnóstico a edad más precoz, antes de los 45 años ( $p < 0'001$ ).



**Figura 57.** Distribución de los grupos según edad al diagnóstico anterior o posterior a los 45 años de edad.

### V.4.2. Edad al diagnóstico, punto de corte en los 55 años

En la distribución de los grupos por edad al diagnóstico antes o después del límite de 55 años, en el Grupo A (**1<sup>a</sup>G**) se observa un 58% ( $n=29$ ) antes de dicha edad y un 42% ( $n=21$ ) tras la misma. En el caso de los sujetos del Grupo B (**2<sup>a</sup>G**) el diagnóstico fue anterior a los 55 años en el 96'3% de los casos ( $n=77$ ) y posterior en el 3.8% ( $n=3$ ) (**tabla 34 y figura 58**).

**Tabla 34.** Distribución de los grupos según edad al diagnóstico anterior o posterior a los 55 años de edad.

Edad al diagnóstico	Grupo A ( <b>1<sup>a</sup>G</b> ) ( $n=50$ )	Grupo B ( <b>2<sup>a</sup>G</b> ) ( $n=80$ )	p
<55 años ( $n=106$ )	58% ( $n=29$ )	96.20% ( $n=77$ )	< 0'001
≥55 años ( $n=24$ )	42% ( $n=21$ )	3.80% ( $n=3$ )	

1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación

Se objetiva la relación del Grupo B (**2<sup>a</sup>G**) con el diagnóstico de la enfermedad a edad más temprana ( $p < 0'001$ ).

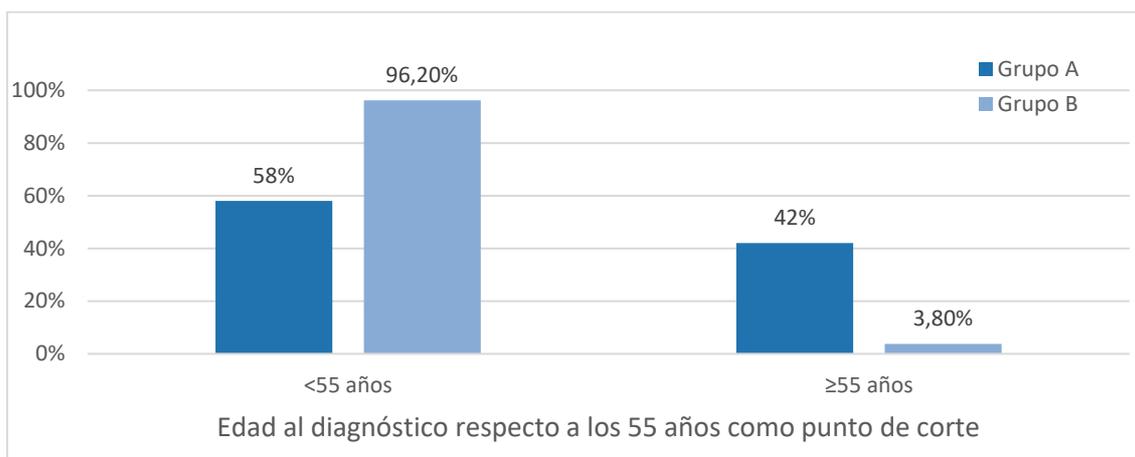


Figura 58. Distribución de los grupos según edad al diagnóstico anterior o posterior a los 55 años de edad.

## V.5. Valoración de la Anticipación Genética según las características histológicas de la enfermedad

### V.5.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral medio medido en milímetros resultó diferente en ambos grupos con significación estadística ( $p < 0'001$ ). El grupo A (**1ªG**) presentó un tamaño tumoral medio de 23mm frente a los 13mm del grupo B (**2ªG**) (tabla 35).

Tabla 35. Diferencias del tamaño tumoral medio medido en milímetros entre ambos grupos.

	Grupo A ( <b>1ªG</b> ) (n=50)	Grupo B ( <b>2ªG</b> ) (n=80)	P
<b>Tamaño tumoral</b>	23 ± 13mm	13 ± 10mm	<0'001

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

Los tumores del grupo B (**2ªG**) resultaron de un tamaño significativamente menor respecto al grupo A (**2ªG**).

### V.5.2. Variante de carcinoma papilar

De todos los tumores estudiados en los pacientes, dentro de las diferentes tipologías histológicas descritas, en ambos grupos resultó mayoritaria la variante clásica o encapsulada, con un 66% de casos (n=33) en el grupo A (**1ªG**) y un 57'5% (n=46) en el grupo B (**2ªG**). No se encontró significación estadística en la distribución (**tabla 36**).

*Tabla 36. Casos de la variante clásica en ambos grupos*

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Variante clásica (n=79)</b>	66% (n=33)	57'5% (n=46)	0'361
<b>Otra variante (n=51)</b>	34% (n=17)	42'5% (n=34)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

En ambos casos el segundo grupo más numeroso fue el de la variante folicular con un porcentaje del 30% (n=15) para el grupo A (**1ªG**) y un 31'3% (n=25) para el grupo B (**2ªG**). No se encontraron diferencias significativas (**tabla 37**).

*Tabla 37. Casos de la variante folicular en ambos grupos*

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Variante folicular (n=40)</b>	30% (n=15)	31'3% (n=25)	1
<b>Otra variante (n=90)</b>	70% (n=35)	68'7% (n=55)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

El número de casos resultó infrecuente para el resto de variantes. El grupo A (**1ªG**) presentó un 2% de casos (n=1) de la variante células claras frente al 3'8% (n=3) del grupo B (**2ªG**) sin significación estadística (**tabla 38**).

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

**Tabla 38.** Casos de la variante células claras en ambos grupos

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Variante células claras (n=4)</b>	2% (n=1)	3'8% (n=3)	1
<b>Otra variante (n=126)</b>	98% (n=49)	96'2% (n=77)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

El grupo A (1ªG) no presentó casos de la variante células altas, frente a un 2'5% (n=2) del grupo B (2ªG). No se encontró significación estadística en la diferencia entre grupos (tabla 39).

**Tabla 39.** Casos de la variante células altas en ambos grupos

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Variante células altas (n=2)</b>	0% (n=0)	2'5% (n=2)	0'523
<b>Otra variante (n=128)</b>	100% (n=50)	97'5% (n=78)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

Por último, para la variante esclerosis difusa no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, con un 2% (n=1) de pacientes del grupo A (1ªG) y un 5% (n=4) del grupo B (2ªG) (tabla 40).

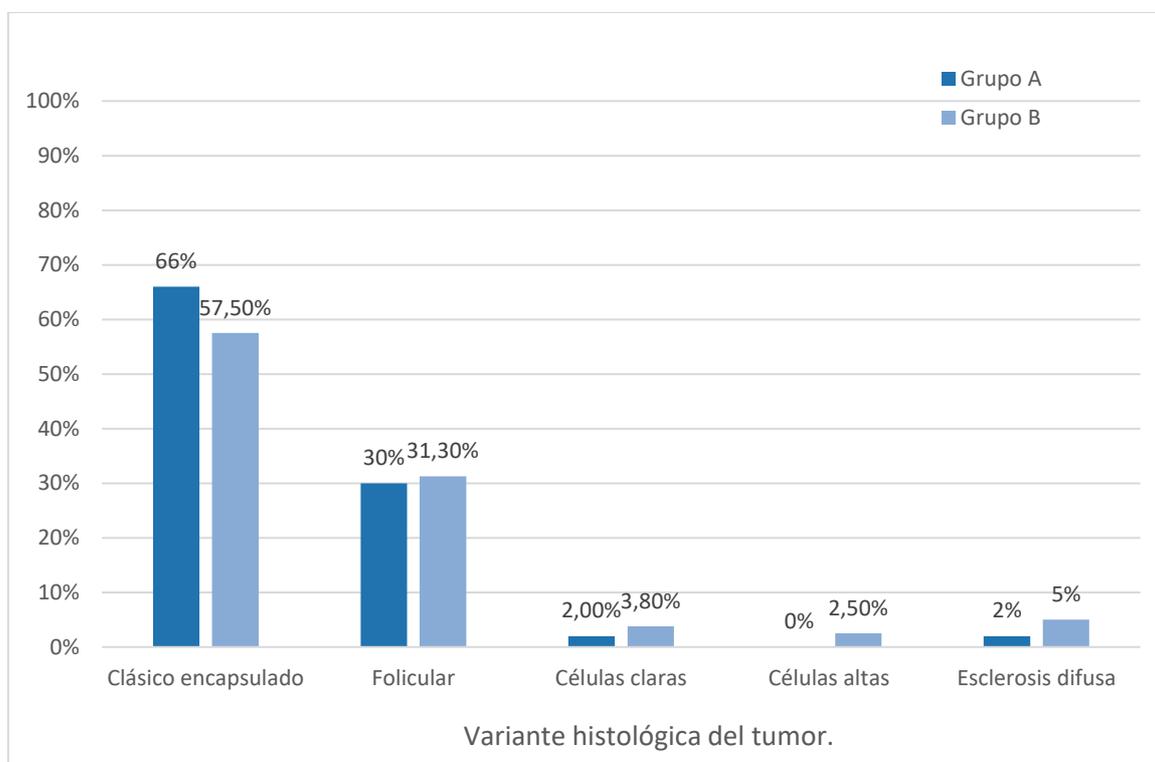
**Tabla 40.** Casos de la variante esclerosis difusa en ambos grupos

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Variante esclerosis difusa (n=5)</b>	2% (n=1)	5% (n=4)	0'648
<b>Otra variante (n=125)</b>	98% (n=49)	95% (n=76)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## RESULTADOS

No se encontraron pacientes pertenecientes a las variantes células columnares ni sólido/trabecular (**figura 59**).



**Figura 59.** Variantes histológicas de los tumores en ambos grupos.

### V.5.3. Multifocalidad del carcinoma

Al analizar el número de focos de carcinoma contenidos en la glándula de cada paciente tras el estudio de la pieza por anatomía patológica, los porcentajes en ambas generaciones con uno o varios focos fueron similares (**tabla 41 y figura 60**).

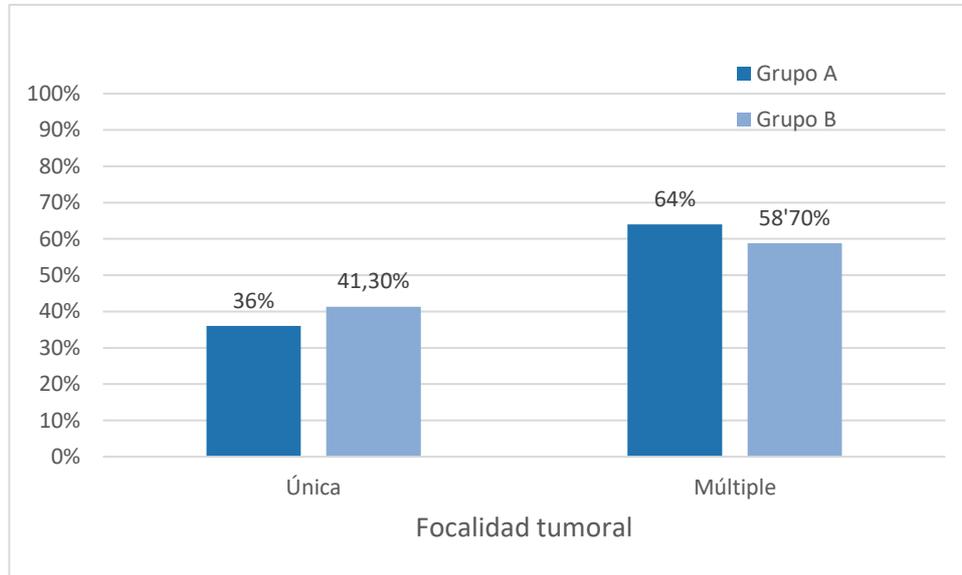
**Tabla 41.** Datos de la unidad respecto a la multifocalidad del carcinoma en ambas generaciones.

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>Unifocal (n=51)</b>	36% (n=18)	41'3% (n=33)	0'584
<b>Multifocal (n=79)</b>	64% (n=32)	58'7% (n=47)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

En el grupo A (**1<sup>a</sup>G**) el porcentaje de pacientes con varios focos fue del 64% (n=32) respecto al 58'8% (n=47) en los del grupo B (**2<sup>a</sup>G**). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de los datos.



*Figura 60. Distribución de la muestra entre pacientes con unifocalidad o multifocalidad del carcinoma tras el estudio histopatológico.*

## RESULTADOS

### V.5.4. Número de focos del carcinoma

Respecto al estudio por número concreto de focos, entre los grupos con menos cantidad (2, 3 ó 4), el porcentaje es mayor en el caso de los pacientes grupo A (**1ªG**) (tabla 42 y figura 61).

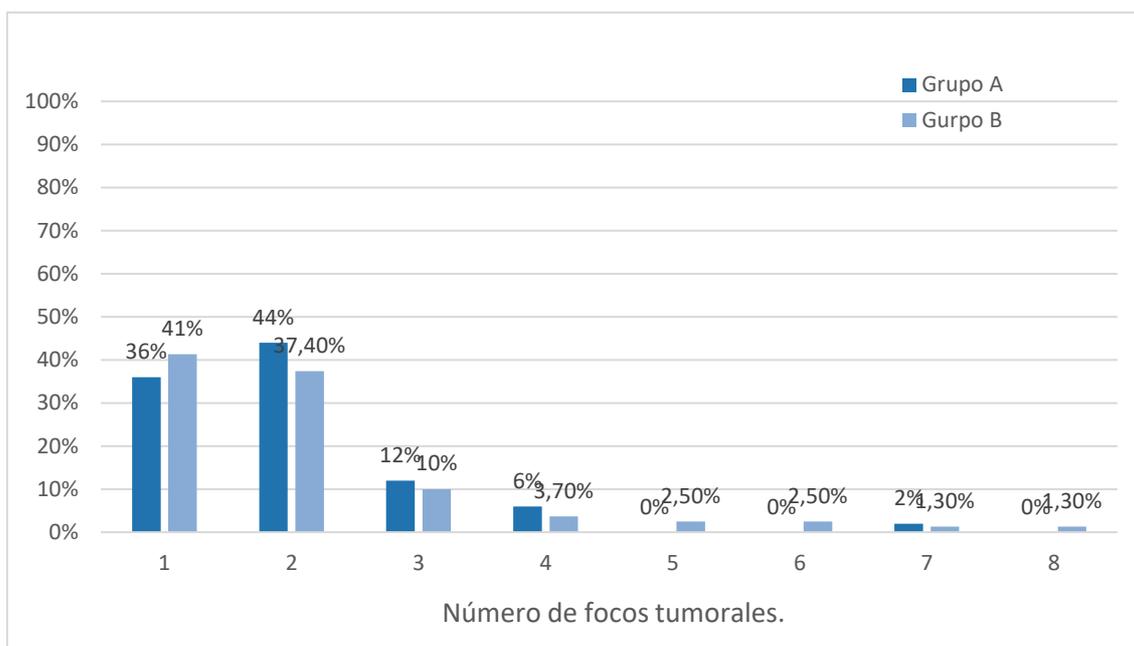
*Tabla 42. Reparto de los pacientes de ambas generaciones según el número concreto de focos de carcinoma hallados en la pieza.*

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>1 foco (n=51)</b>	36% (n=18)	41'3% (n=33)	0'777
<b>2 focos (n=52)</b>	44% (n=22)	37'4% (n=30)	
<b>3 focos (n=14)</b>	12% (n=6)	10% (n=8)	
<b>4 focos (n=6)</b>	6% (n=3)	3'7% (n=3)	
<b>5 focos (n=2)</b>	0% (n=0)	2'5% (n=2)	
<b>6 focos (n=2)</b>	0% (n=0)	2'5% (n=2)	
<b>7 focos (n=2)</b>	2% (n=1)	1'3% (n=1)	
<b>8 focos (n=1)</b>	0% (n=0)	1'3% (n=1)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

Entre los pacientes con 5 ó más focos, hay menos casos de sujetos del grupo A (**1ªG**) excepto en el caso de 7 focos, con un 2% (n=1) respecto al 1'3% (n=1) en el grupo B (**2ªG**). En el grupo B (**2ªG**) hay más proporción de pacientes con 5, 6 u 8 focos. No hay significación estadística en la comparación de ambos grupos.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides



**Figura 61.** Estudio de ambos grupos según el número de focos de carcinoma presentes en el tiroides.

### V.5.5. Bilateralidad de los focos tumorales

En el análisis del reparto entre los lóbulos tiroideos de los focos de carcinoma existentes en la pieza, se observó menor porcentaje de casos de presencia bilateral en el Grupo A (**1ªG**), con un 18% (n=9), respecto al 30% de los pacientes (n=24) del grupo B (**2ªG**) (**tabla 43 y figura 62**).

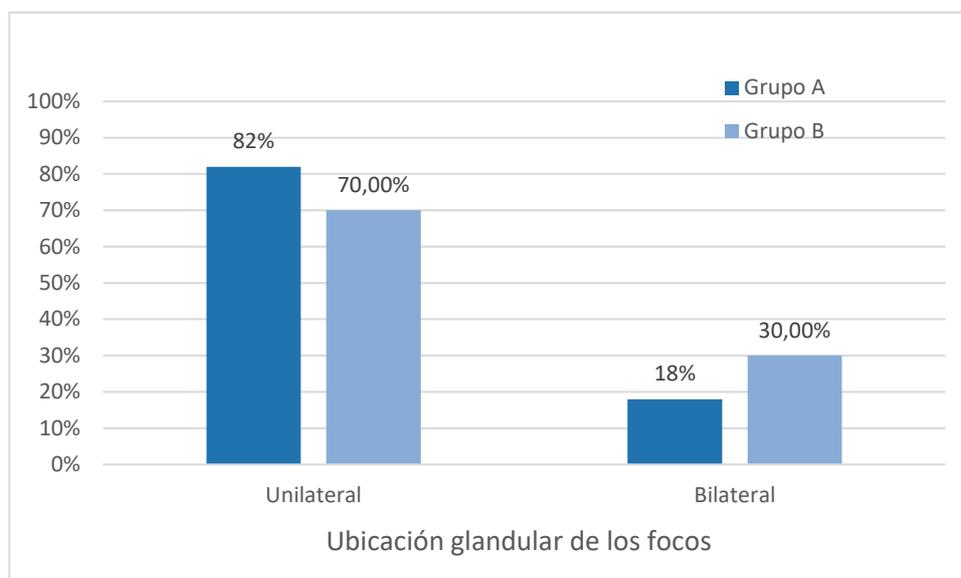
**Tabla 43.** Presencia de unilateralidad o bilateralidad de los focos de carcinoma en ambas generaciones.

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Unilateral (n=97)</b>	82% (n=41)	70% (n=56)	0'150
<b>Bilateral (n=33)</b>	18% (n=9)	30% (n=24)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparativa de esta variable.

## RESULTADOS



**Figura 62.** Ubicación de los focos tumorales en la glándula según sea su presencia unilateral o bilateral.

### V.5.6. Invasión vascular tumoral

Al estudiar la existencia de invasión vascular por células neoplásicas, se observó igualdad porcentual entre los grupos de ambas generaciones con un 10% de casos en los que se presentó la invasión en los dos (**tabla 44 y figura 63**).

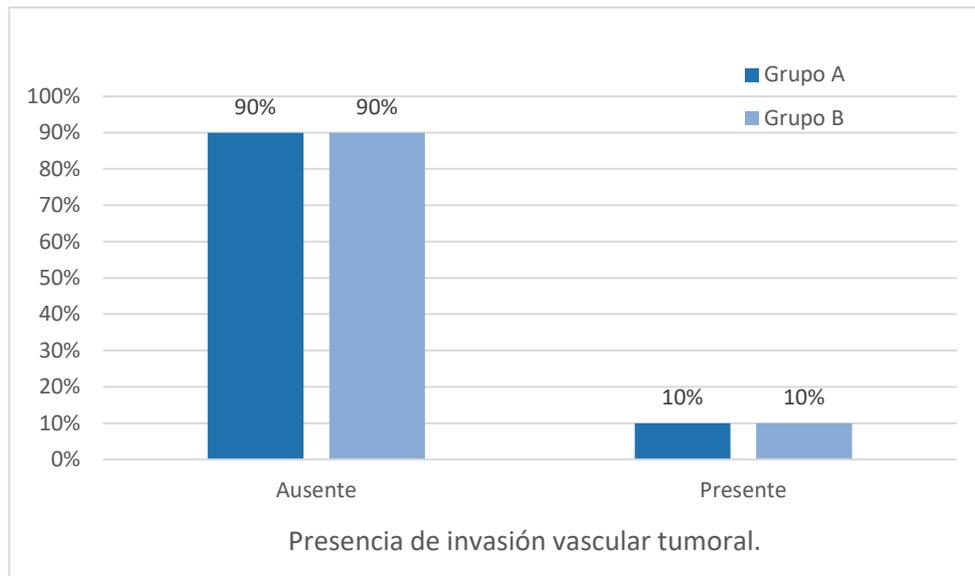
**Tabla 44.** Pacientes con presencia vs ausencia de invasión vascular de células tumorales en ambos grupos.

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>Ausente (n=117)</b>	90% (n=45)	90% (n=72)	1
<b>Presente (n=13)</b>	10% (n=5)	10% (n=8)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

No se encontró significación estadística en la comparación de esta variable.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides



**Figura 63.** Distribución de los grupos según la presencia de invasión de estructuras vasculares del tumor.

### V.5.7. Invasión linfática tumoral

En el análisis de la invasión de vasos linfáticos por células tumorales, se pudo apreciar dicho evento en un 18% (n=9) de los casos de pacientes del grupo A (**1ªG**) respecto al 27'5% (n=22) de casos en los pacientes del grupo del grupo B (**2ªG**) con este rasgo histo-patológico (tabla 45 y figura 64).

**Tabla 45.** Presencia de invasión linfática por células tumorales en pacientes de ambos grupos.

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>Ausente (n=99)</b>	82% (n=41)	72'5% (n=58)	0'291
<b>Presente (n=31)</b>	18% (n=9)	27'5% (n=22)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos para esta variable.

## RESULTADOS

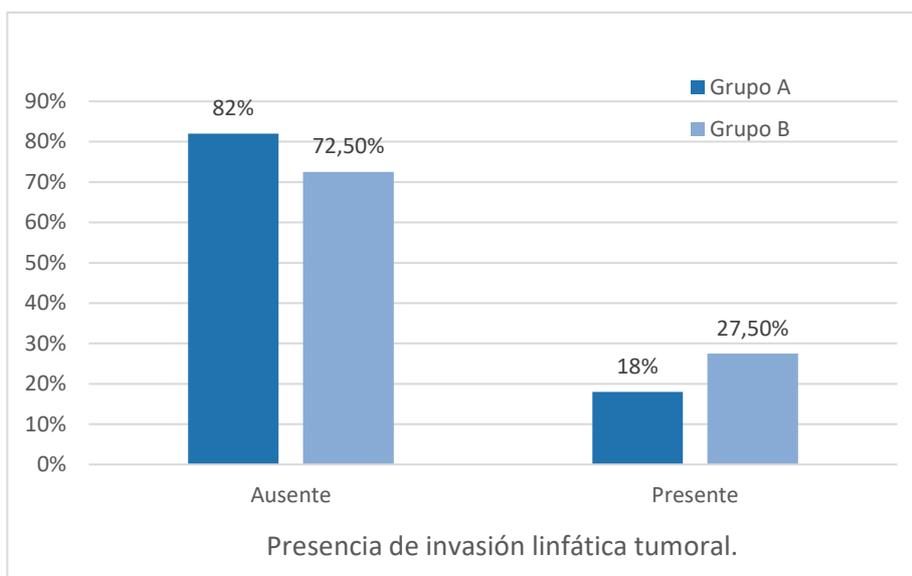


Figura 64. Distribución de ambos grupos según la existencia o no de invasión linfática tumoral.

### V.5.8. Localización de las metástasis linfáticas asociadas

La mayoría de pacientes incluidos en la muestra de este estudio no presentó metástasis ganglionares en el estudio histológico del vaciamiento. Entre los pacientes que no las presentaron, el grupo A (**1ªG**) presenta un 82% (n=41), respecto al grupo B (**2ªG**), con un 72'5% (n= 58). En ambos grupos, es en el compartimento linfo-graso central donde se encuentra mayor número de metástasis: un 14% (n=7) en el grupo A (**1ªG**) y un 17'5% (n=14) en el grupo B (**2ªG**) (tabla 46 y figura 65).

Tabla 46. Distribución de las metástasis cervicales en ambos grupos según su localización.

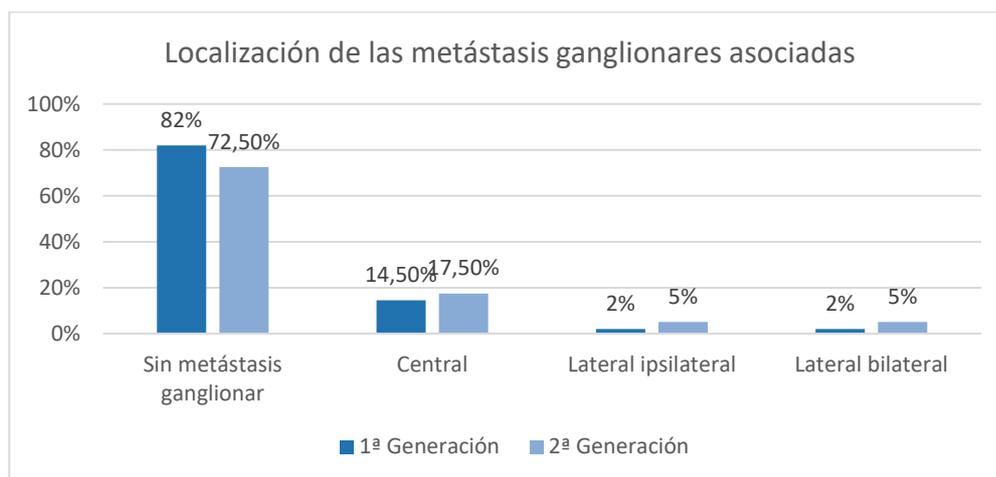
	Grupo A ( <b>1ªG</b> ) (n=50)	Grupo B ( <b>2ªG</b> ) (n=80)	p
<b>Sin metástasis ganglionares (n=99)</b>	82% (n=41)	72'5% (n=58)	0'565
<b>Metástasis compartimento central (n=21)</b>	14% (n=7)	17'5% (n=14)	
<b>Metástasis laterocervical unilateral (n=5)</b>	2% (n=1)	5% (n=4)	
<b>Metástasis laterocervical bilateral (n=5)</b>	2% (n=1)	5% (n=4)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

Entre los pacientes con metástasis laterocervicales tanto ipsilaterales como bilaterales se encontró menor porcentaje en los pacientes del grupo A (**1<sup>a</sup>G**) con un 2% (n=1) en cada categoría respecto a los del grupo B (**2<sup>a</sup>G**), con un 5% (n=4) para ambas localizaciones.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos para la localización de las metástasis ganglionares cervicales.



*Figura 65. Localización de las metástasis cervicales de los pacientes de ambos grupos.*

### V.5.9. Presencia de tiroiditis asociada en el parénquima adyacente

En el estudio del parénquima glandular extratumoral, se pudo apreciar la presencia de tiroiditis asociada en un 46% (n=23) de casos en los pacientes del grupo A (**1<sup>a</sup>G**). De los pacientes pertenecientes al grupo B (**2<sup>a</sup>G**), un 38'8% (n=31), mostraron esta característica en el parénquima glandular (**tabla 47 y figura 66**).

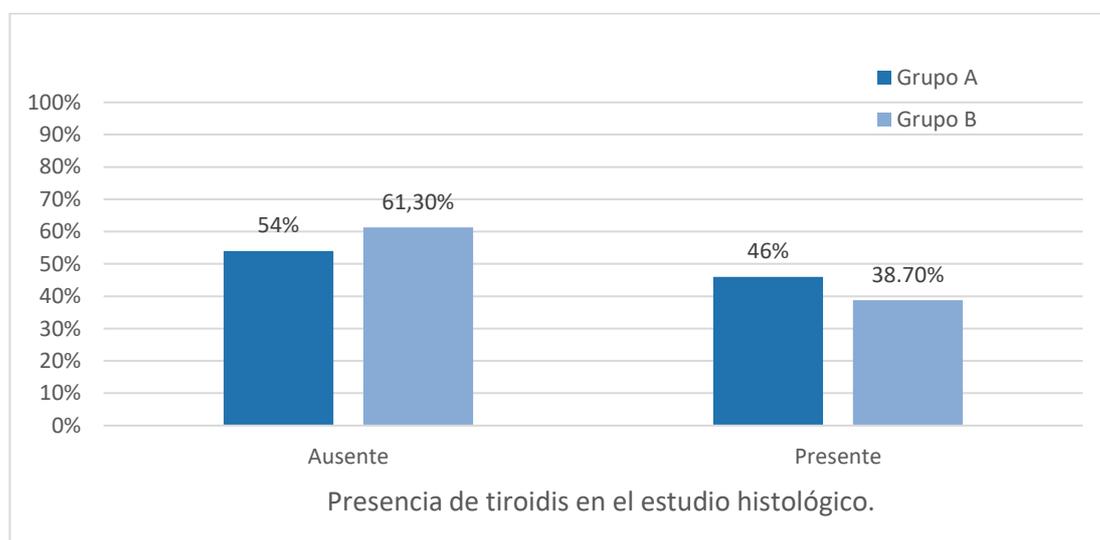
## RESULTADOS

**Tabla 47.** Datos de ambos grupos según la presencia o ausencia de tiroiditis asociada a la presencia tumoral.

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>Ausente (n=76)</b>	54% (n=27)	61'3% (n=49)	0'414
<b>Presente (n=54)</b>	46% (n=23)	38'7% (n=31)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

No se encontró significación estadística en las diferencias entre los grupos para esta variable.



**Figura 66.** Reparto de pacientes según existencia asociada de tiroiditis en el parénquima glandular.

## V.6. Estudio de la Anticipación Genética según el estadio de la enfermedad

### V.6.1. Tamaño tumoral “T” de la clasificación TNM

El reparto de los grupos a estudio según el tamaño tumoral en los intervalos descritos para la T de la clasificación TNM muestra mayor porcentaje de la muestra del grupo A (**1<sup>a</sup>G**) en los estadios T2 y T3 con un 30% (n=15) en cada caso (**tabla 48 y figura 67**).

*Tabla 48. Reparto de los pacientes según el tamaño "T" del tumor.*

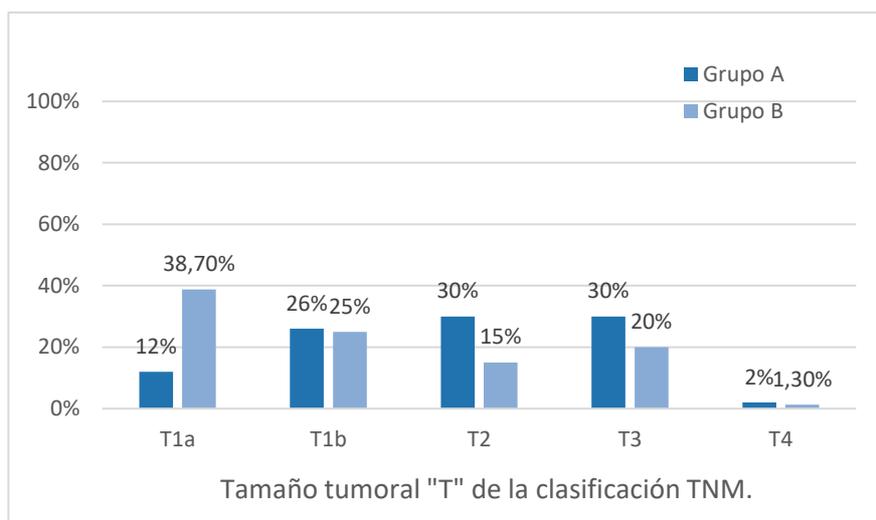
	Grupo A (1 <sup>a</sup> G) (n=50)	Grupo B (2 <sup>a</sup> G) (n=80)	p
<b>T1a (n=37)</b>	12% (n=6)	38'7% (n=31)	0'014
<b>T1b (n=33)</b>	26% (n=13)	25% (n=20)	
<b>T2 (n=27)</b>	30% (n=15)	15% (n=12)	
<b>T3 (n=31)</b>	30% (n=15)	20% (n=16)	
<b>T4 (n=2)</b>	2% (n=1)	1'3% (n=1)	

*1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación*

Los pacientes del grupo B (**2<sup>a</sup>G**) se agrupan en su mayoría en el grupo T1a, con un 38'8% (n=31) de la muestra (p=0'014). Los pacientes del grupo A (**1<sup>a</sup>G**) muestran estadios “T” más avanzados que los del grupo B (**2<sup>a</sup>G**).

Las diferencias observadas en este reparto mostraron significación (p=0'014).

## RESULTADOS



**Figura 67.** Distribución de la muestra según el tamaño "T" de la enfermedad.

### V.6.2. Metástasis linfáticas regionales "N" de la clasificación TNM

En el análisis de los pacientes según su pertenencia a los distintos grupos de estadio de metástasis ganglionares regionales designados por la sigla "N" de la clasificación TNM, la mayoría de ambas generaciones resultó N0, sin afectación linfática, con un 80% de pacientes del grupo A (1ªG) (n=40) y un 78'8% de pacientes del grupo B (2ªG) (n=63) (tabla 49 y figura 68).

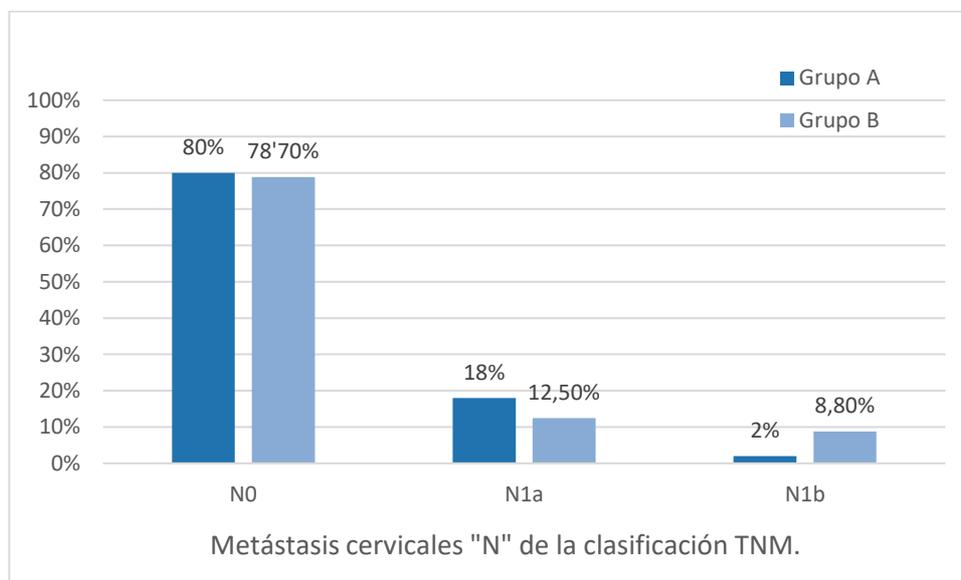
**Tabla 49.** Afectación ganglionar "N" de la clasificación TNM.

	Grupo A (1ªG (n=50))	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>N0 (n=103)</b>	80% (n=40)	78'7% (n=63)	0'232
<b>N1a (n=19)</b>	18% (n=9)	12'5% (n=10)	
<b>N1b (n=8)</b>	2% (n=1)	8'8% (n=7)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

En el caso de estadios ganglionares afectados, la mayor representación N1a, con un 18% (n=9), fue de los pacientes del grupo A (**1<sup>a</sup>G**); mientras que N1b muestra mayor representación de pacientes del grupo B (**2<sup>a</sup>G**) con un 8'8% (n=7). No se observó significación estadística en este reparto.



**Figura 68.** Distribución de la muestra según estadio de afectación ganglionar "N" de la clasificación TNM.

### V.6.3. Metástasis a distancia "M" de la clasificación TNM

En la división de los pacientes según la existencia demostrada de metástasis a distancia o su ausencia (sigla "M" de la clasificación TNM), la totalidad del grupo del grupo A (**1<sup>a</sup>G**) resultó integrada en el grupo M0 (n=50) (**tabla 50 y Figura 69**).

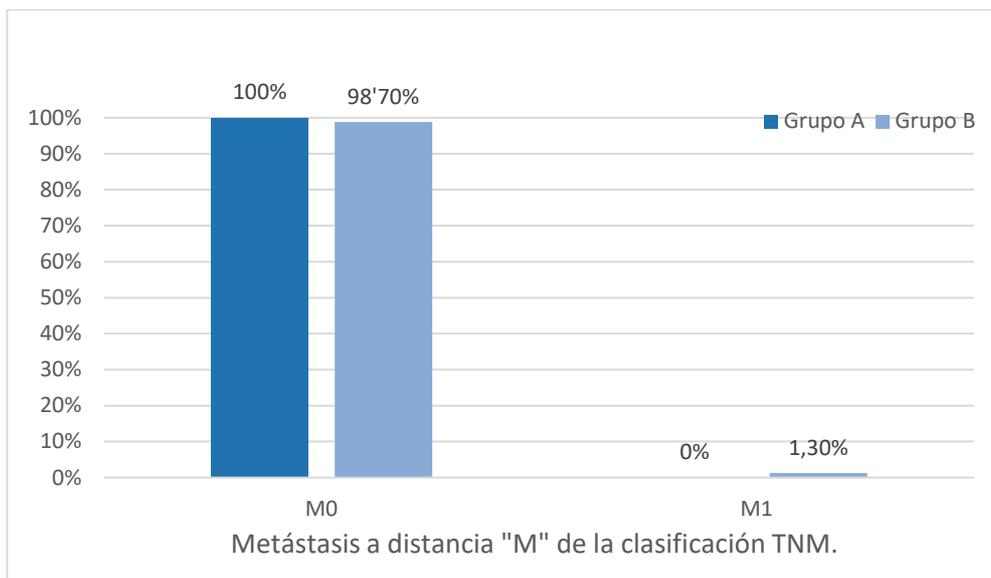
**Tabla 50.** Clasificación de la muestra según presencia / ausencia de metástasis a distancia

	Grupo A (1 <sup>a</sup> G) (n=50)	Grupo B (2 <sup>a</sup> G) (n=80)	P
<b>M0 (n=129)</b>	100% (n=50)	98'7% (n=79)	1
<b>M1 (n=1)</b>	0% (n=0)	1'3% (n=1)	

1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación

## RESULTADOS

Un paciente del grupo B (**2<sup>a</sup>G**) fue el único de la muestra con metástasis a distancia, representando el 1'3% de su cohorte. No se encontró significación estadística en este reparto.



*Figura 69. Distribución de los pacientes en dos grupos según su estadio "M" de la clasificación TNM.*

### V.6.4. Estadio TNM tumoral al diagnóstico

Según su estadio TNM, los pacientes de los dos grupos pertenecen en su mayoría al estadio I (tabla 51 y figura 70).

*Tabla 51. Estadio de los pacientes de ambos grupos según la clasificación TNM.*

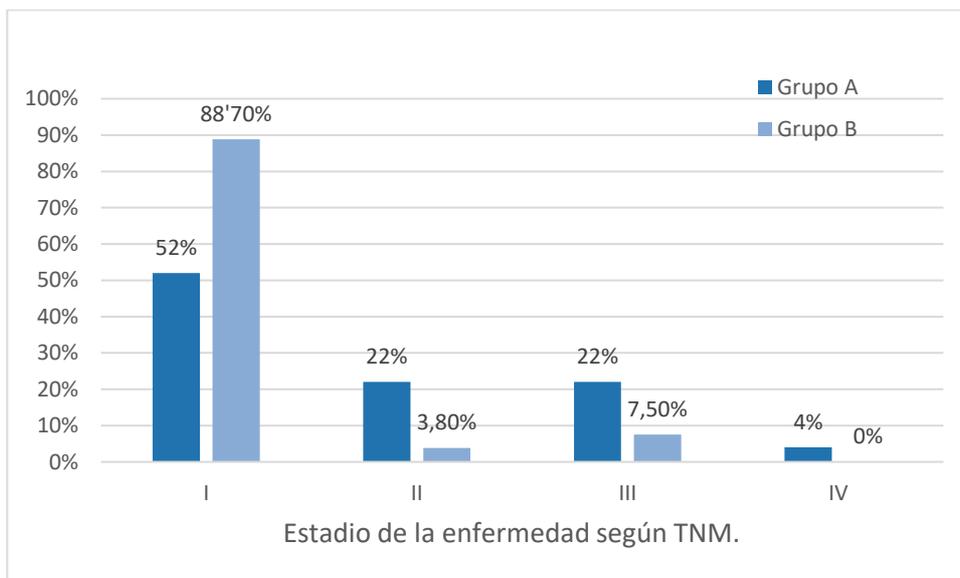
	Grupo A (1 <sup>a</sup> G) (n=50)	Grupo B (2 <sup>a</sup> G) (n=80)	p
<b>Estadio I (n=97)</b>	52% (n=26)	88'7% (n=71)	<0'001
<b>Estadio II (n=14)</b>	22% (n=11)	3'8% (n=3)	
<b>Estadio III (n=17)</b>	22% (n=11)	7'5% (n=6)	
<b>Estadio IV (n=2)</b>	4% (n=2)	0% (n=0)	

1<sup>a</sup>G: Primera generación. 2<sup>a</sup>G: Segunda generación

### Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

El grupo A (**1<sup>a</sup>G**) mostró mayor representación en los estadios II (22%), III (22%) y IV (4%) que el grupo B (**2<sup>a</sup>G**).

El grupo B (**2<sup>a</sup>G**), con un 88'8% (n=71) de los pacientes, tuvo una mayoría más amplia de sus sujetos en el estadio I respecto al grupo A (**1<sup>a</sup>G**), con un 52%. Este reparto resultó estadísticamente significativo ( $p < 0'005$ ).



*Figura 70. Reparto de los pacientes entre los diferentes estadios de la clasificación TNM.*

## V.7. Valoración de la Anticipación Genética según la evolución de la enfermedad

### V.7.1. Parámetros de curación tras el tratamiento

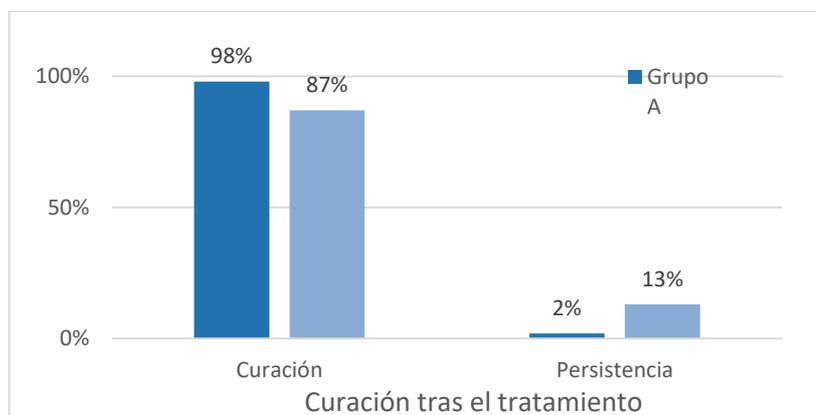
Los pacientes con criterios de curación tras el tratamiento completo de la enfermedad estudiados en el seguimiento representan el porcentaje mayoritario en los dos grupos generacionales: 98% (n=49) en el grupo A (**1ªG**) y 87'5% (n=70) en el grupo B (**2ªG**) (**tabla 52 y figura 71**).

*Tabla 52. Estudio de los parámetros de curación tras el tratamiento.*

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	P
<b>Criterios de curación (n=119)</b>	98% (n=49)	87% (n=70)	0'0769
<b>Persistencia de la enfermedad (n=11)</b>	2% (n=1)	13% (n=10)	

*1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación*

Entre los pacientes del grupo A (**1ªG**) hubo un 2% (n=1) de pacientes con persistencia de la enfermedad frente a un 13% (n=10) en los que no hubo curación para el grupo B (**2ªG**). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.



*Figura 71. Distribución de los grupos según el estado respecto a la enfermedad de los pacientes tras el tratamiento*

## V.7.2. Intervalo libre de enfermedad

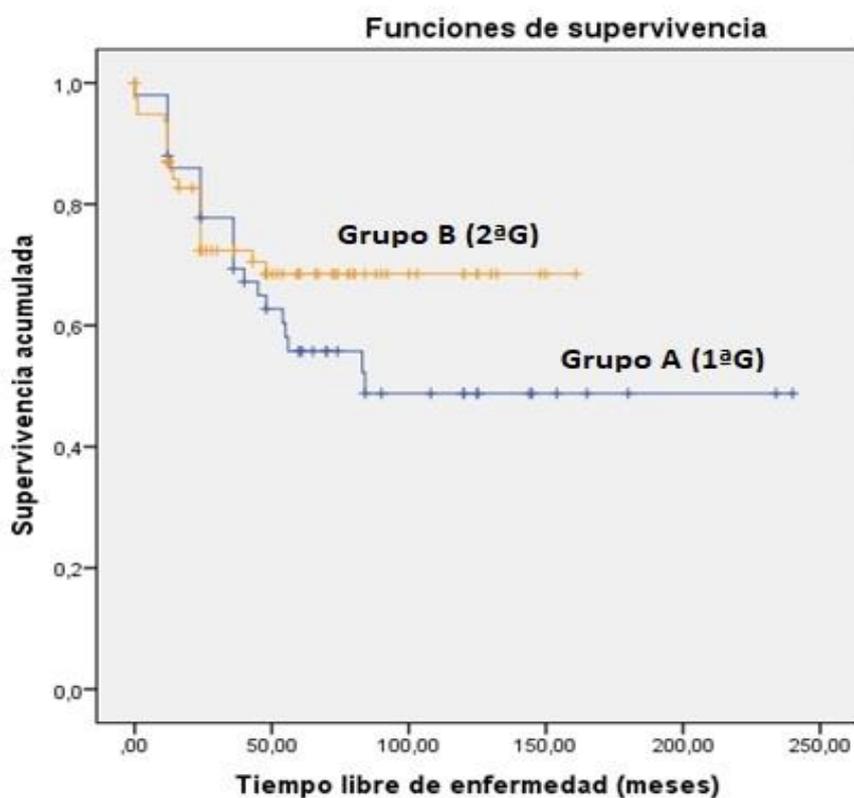
En el análisis de supervivencia el número de eventos censurados en el grupo A (**1ªG**) fue del 54% (n=27) y en el grupo B (**2ªG**) del 72'5% (n=58) (**tabla 53 y figura 72**).

*Tabla 53. Eventos sucedidos y censurados a lo largo del estudio en ambas generaciones.*

	Grupo A (1ªG) (n=50)	Grupo B (2ªG) (n=80)	p
<b>Evento (n=45)</b>	23 (46%)	22 (27'5%)	0'263
<b>Censurado (n=85)</b>	27 (54%)	58 (72'5%)	

1ªG: Primera generación. 2ªG: Segunda generación

La mediana de supervivencia para el grupo A (**1ªG**) fue de 84 meses, no pudiéndose calcular en el grupo B (**2ªG**) por falta de eventos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de ambos grupos (p=0'263).



*Figura 72. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier para el intervalo libre de enfermedad CPFT.*

# **VI. Discusión**



## DISCUSIÓN

La anticipación genética es un fenómeno biológico estudiado en enfermedades hereditarias en las que la segunda generación y sucesivas diagnosticadas sufren un cuadro de mayor severidad y con un debut precoz respecto a los predecesores.

Es un concepto estudiado desde mediados del siglo XIX, cuando por primera vez el psiquiatra Prosper Lucas observa variabilidad intergeneracional en la aparición de enfermedad entre sus pacientes<sup>1</sup>. Más adelante, Nettleship sería quien acuñaría el término “anticipación genética” como lo conocemos en la actualidad<sup>15</sup>.

La historia del concepto desde su origen ha sido controvertida por la imposibilidad de contextualizarlo dentro de las leyes clásicas de la genética mendeliana, teniendo su momento de máximo rechazo a mediados del siglo XX tras la intervención de Lionel Penrose en la discusión sobre su existencia<sup>61</sup>.

No obstante, años más tarde los estudios de Höweler en la distrofia miotónica devolvieron al fenómeno al debate clínico y científico<sup>87</sup>. El avance de los conocimientos en genética unido a los avances de la técnica llevaron posteriormente a aceptar ampliamente la existencia de la anticipación genética tras el descubrimiento de las regiones inestables y la expansión de tripletes en el síndrome de X frágil a finales del propio siglo XX<sup>95</sup>.

A pesar de ser un fenómeno probado y con un mecanismo biológico conocido, su estudio plantea gran dificultad por su laxa definición. No se han especificado hasta la fecha los criterios, mayores ni menores, para la aceptación de la existencia de la anticipación genética en una enfermedad. La idea de agresividad de una enfermedad puede resultar ambigua si no se relaciona directamente con el pronóstico, la evolución durante el seguimiento o el curso clínico de la enfermedad en concreto. No se ha definido cuáles de estos parámetros debe una enfermedad reunir en peores condiciones en las generaciones de descendientes para considerar la existencia del fenómeno.

Por otro lado, las enfermedades en las que se ha aceptado su presencia muestran la anticipación genética de una forma evidente o muy marcada: a la vez que la edad al diagnóstico es menor en las generaciones sucesivas respecto a la primera, la enfermedad entre los hijos y nietos de pacientes presenta claramente características de

mayor agresividad que no plantean lugar a dudas. Son claros casos la Enfermedad de Huntington<sup>100</sup> o la Distrofia Miotónica<sup>102</sup>.

No obstante, es necesario considerar la posibilidad de valorar la anticipación genética como un fenómeno de expresión variable en las diferentes enfermedades en que se presenta. Esto contemplaría su presencia en enfermedades en las que no existieran grandes diferencias intergeneracionales en lo referente a la edad y al resto de variables de agresividad. El hecho de existir diferencias en parte de las variables y no en todas podría significar la presencia del fenómeno de la anticipación genética de forma atenuada en una enfermedad.

En 2008 se planteó la posibilidad de la existencia de la anticipación genética en el CPFT por parte de Capezzone et al. En su estudio se compararon primera y segunda generación para variables histológicas, edad, curación y recurrencias. Este estudio fue el pionero en relacionar el CPFT y la anticipación genética y lo hizo en base a las diferencias observadas entre generaciones por la edad al diagnóstico, peores características histológicas y menor tasa de recuperaciones tras el tratamiento<sup>168</sup>.

Después de este, otros cinco estudios han continuado la línea de investigación en base a diferentes variables<sup>161,167,169,173,178</sup>, con un metaanálisis como síntesis de sus resultados<sup>179</sup>. Con la edad como constante, también se han estudiado en todos los trabajos variables de tipo histológico, aunque diferentes en cada ocasión. Sólo algunos han incluido variables sobre el pronóstico y la evolución de la enfermedad<sup>161,167,169,179</sup>.

De esta forma, se plantea el estudio de la anticipación genética de forma individual, en primer lugar, en las cuatro agrupaciones de variables anteriormente descritas para luego hacer un análisis combinado.

En el presente trabajo, los pacientes de la segunda generación y sucesivas presentan una edad al diagnóstico menor a la primera generación con diferencias significativas en cualquiera de las formas de medida.

## DISCUSIÓN

La menor edad al diagnóstico es condición fundamental y común en todos los estudios hasta la fecha para determinar o, al menos, aventurar la existencia del fenómeno de la anticipación genética. Todos los estudios que defienden su existencia muestran diferencias significativas entre los grupos respecto a la edad de diagnóstico<sup>167-169,173,179</sup>, mientras que los que la rechazan no muestran dichas diferencias<sup>161,178</sup>.

En cuatro estudios de los realizados hasta la fecha existe concordancia en cuanto a un diagnóstico precoz en la segunda generación respecto a la primera.

Como han señalado estos estudios previos, la posibilidad del diagnóstico a menor edad podría ser un artefacto causado por dos mecanismos. Por un lado, los programas de screening en familias afectas realizado por algunos grupos podría anticipar el diagnóstico de enfermedad precoz en pacientes sin debut sintomático. Por otro lado, el mismo efecto se produciría en pacientes de familias afectas con especial sensibilización con la enfermedad.

A priori, una edad menor indicaría la presencia de la anticipación genética de forma aislada, pero los posibles sesgos hacen necesario un análisis combinado con el resto de variables para cerciorar dicha presencia.

A nivel histológico, las variables estudiadas en esta tesis no presentan diferencias significativas entre generaciones a excepción del tamaño, con un centímetro de tamaño menor en la segunda generación respecto a la primera.

De forma aislada, un menor tamaño tumoral es lo que cabría esperar de una neoplasia diagnosticada en pacientes más jóvenes, con menor tiempo de evolución por un diagnóstico precoz. Sin embargo, el resto de características histológicas no presentan diferencias entre generaciones, por lo que nos encontramos con una segunda generación con tumores más pequeños y, presumiblemente, menor tiempo desde su génesis hasta su diagnóstico, que presentan características histológicas que corresponden a un mayor periodo de desarrollo tumoral. Podría decirse que estos tumores presentan un desarrollo de características de agresividad para el CPFT como

multifocalidad, metástasis linfáticas o bilateralidad de manera más rápida en la segunda y sucesivas generaciones respecto a la primera.

En los estudios previos, no se encontró diferencias en el diámetro tumoral entre generaciones en ninguno de los casos. Se encontraron diferencias sólo en el caso de la multifocalidad en dos estudios<sup>168,173</sup> y la bilateralidad en uno de forma aislada<sup>168</sup>, con mayor tasa en la segunda generación. Además, Capezzone et al<sup>168</sup> observaron diferencias significativas en la tasa de metástasis ganglionares, mayor en la segunda generación. Esta última variable es una de las más estudiadas en los trabajos previos, siendo también las diferencias entre generaciones significativas en el metaanálisis de Zhou et al con mayor tasa en la segunda y sucesivas generaciones<sup>179</sup>.

En el caso de estos estudios se hace una apreciación similar a la observada en esta tesis: sin diferencias en el tamaño, las características histológicas presentan mayor agresividad en la segunda generación. Esto hace pensar que un mismo tiempo de desarrollo tumoral ha llevado a ambos grupos de neoplasias a presentar el mismo tamaño. Sin embargo, la segunda generación ha desarrollado características agresivas de forma más temprana.

Estos datos son consistentes con lo presentado en este trabajo, indicando la posible presencia del fenómeno de la anticipación genética.

El pronóstico de la enfermedad muestra diferencias significativas entre primera y segunda generación para el estadio "T" del sistema TNM, con más presencia de estadio T1a en la segunda generación y sucesivas y con mayor proporción de T2 y T3 en la primera generación. Este dato es coherente con lo descrito anteriormente en el tamaño tumoral, que condiciona el estadio.

Para el estadio "N" y "M" del sistema TNM, que representan las metástasis ganglionares y a distancia, respectivamente, no se encuentran diferencias significativas.

Acorde con lo discutido anteriormente, se observan tumores más pequeños en segunda y sucesivas generaciones respecto a la primera, con igual tasa de enfermedad metastásica tanto regional como a distancia. Esta información señala la posible

## DISCUSIÓN

existencia de la anticipación genética basado en la mayor capacidad para la extensión de la enfermedad de forma regional y a distancia aún con una extensión menor a nivel local.

Al igual que en el estudio presente, de aquellos en los que se han registrado las variables T, N y M, no se han encontrado diferencias significativas en los casos de N y M. Al contrario que en el presente, tampoco se han encontrado diferencias en el estadio T<sup>167,169</sup>.

En cuanto al estadio TNM, se han encontrado diferencias significativas con una proporción muy alta de pacientes de la segunda generación y sucesivas (88%) en estadio I respecto a una primera generación con poca casuística en dicho estadio (52%) y el resto repartidos entre los estadios II, III y IV. El origen de esta distribución tan desigual sin duda es debido al efecto de la edad, que condiciona la presencia de los individuos jóvenes en los estadios tempranos de la enfermedad con independencia del resto de variables debido al TNM del CPFT. Esta clasificación muestra el factor protector de la edad, ya que cualquier menor de 55 años se engloba automáticamente en los estadios I o II.

En el Grupo B o segunda generación, un 96% de los pacientes presenta menor de 55 años, es por lo tanto evidente que el estadio TNM se repartirá en gran medida entre los estadios I y II.

El estudio de Park en 2012 es el único en mostrar hasta la fecha diferencias significativas en cuanto al estadio TNM. Al igual que en el presente estudio, una mayoría relevante, 73%, se clasificó como estadio I en el grupo de descendientes frente a un 53% del grupo de predecesores<sup>169</sup>. Este dato, además, estaría en la actualidad artefactado por la actualización del TNM de la AJCC, que ha elevado la edad de corte para los estadios I y II a los 55 años. En un grupo con una media de edad de 38 años, es esperable observar resultados como este.

Los datos de este último estudio<sup>169</sup> son muy similares para esta variable a lo acontecido en el estudio presente. No obstante, no puede decirse que presentar

estadios más tempranos de la enfermedad señale hacia la anticipación genética, puesto que indican mejor pronóstico de la enfermedad.

El seguimiento de la enfermedad se estudia de dos maneras en el presente estudio: tasa de recurrencias e intervalo libre de enfermedad y tasa de curación tras el tratamiento. De los estudios anteriores, cuatro investigaron sobre variables en el seguimiento de la enfermedad<sup>161,167-169</sup> y un metaanálisis sintetizó la información sobre las recurrencias<sup>179</sup>.

No se observan diferencias entre los grupos en cuanto a tasa de curados. En estudios anteriores, sólo Capezzone et al encontraron diferencias con una menor tasa de curados en la segunda generación respecto a la primera, con diferencias clínicas reseñables<sup>168</sup>.

Tampoco en la tasa de recurrencias de este estudio se muestran diferencias significativas entre los grupos. En dos estudios previos sí se encontraron dichas diferencias. Tanto Park et al en 2012<sup>169</sup> como Cao et al en 2016<sup>167</sup> encontraron una tasa de recidivas más elevada en el grupo de descendientes con diferencias clínicamente relevantes en las curvas de supervivencia de la enfermedad. En la síntesis del metaanálisis de Zhou et al en 2017<sup>179</sup>, también se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencias entre ambos grupos.

Para el caso del presente estudio no puede decirse que una igual tasa de recurrencias y curados entre grupos indique la existencia subyacente de la anticipación genética. En cambio, al correlacionar estos datos con el estadio TNM y con la edad, el enfoque es diferente.

Hasta la fecha, la edad se ha presentado como un factor protector en el CPT y en el CPFT. Todos los afectados con menos de 55 años se han clasificado como estadios tempranos de la enfermedad, con mejor pronóstico. Al observar los datos de este estudio, en cambio, se puede observar un grupo de segunda generación mucho más joven, con un estadio TNM muy precoz respecto a sus predecesores que, en lugar de

## DISCUSIÓN

presentar mejor evolución de la enfermedad reflejado en el seguimiento, no muestra diferencias significativas ni en tasa de curados ni en tasa de recurrencias de la enfermedad.

Este conjunto de datos refleja dos ideas clave de este estudio.

La presencia de un TNM menos evolucionado en el grupo de descendientes, condicionado de manera obvia por la edad de diagnóstico, muy diferente entre los grupos, que mantiene un pronóstico similar de la enfermedad para ambos, cuestiona el efecto protector hasta la fecha atribuido a la longevidad de los pacientes en el CPFT. Si está claramente demostrado su efecto en el CPT, estos datos plantean la posibilidad de que no sea así en el CPFT. Esto, por otro lado, demuestra la identidad del CPFT como entidad independiente.

Se muestra un grupo de segunda generación y sucesivas de enfermos de CPFT diagnosticado a una edad más temprana que sus predecesores. El tamaño tumoral que muestran es claro indicativo de un tiempo de evolución neoplásica más corto, disipando así las dudas sobre cualquier sesgo de selección/anticipación, pero que en este periodo son capaces de desarrollar iguales características de agresividad que tumores de casi el doble de tamaño entre sus predecesores. La evolución de la enfermedad en cuanto a recurrencias y curación, a pesar de presentar ventajas en el estadio, no muestra diferencias entre generaciones.

A pesar de su mayor juventud y de su menor tiempo de génesis tumoral, la segunda generación presenta un curso de la enfermedad similar a la de sus predecesores.

La enfermedad se muestra a una menor edad y con características más agresivas en la generación segunda y sucesivas, por lo que se puede afirmar la presencia de la anticipación genética en el CPFT basado en los datos del presente trabajo.



# **VII. Conclusiones**



## CONCLUSIONES

1. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad, ésta se presenta en edades más tempranas en segunda generación y sucesivas.
2. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad, en la segunda generación y sucesivas los tumores se diagnostican en la mayoría de los casos de forma asintomática, siendo no palpables.
3. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad, las características histológicas entre generaciones no presentan diferencias a excepción del tamaño tumoral, que es menor en segunda y sucesivas generaciones respecto a la primera.
4. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad el estadio "T" de la clasificación TNM presenta diferencias entre generaciones, perteneciendo la mayoría de la primera generación a estadios T2 y T3, mientras que la segunda y sucesivas generaciones presentan mayor porcentaje poblacional en estadio T1a.
5. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad el estadio "N" de extensión linfática y "M" de extensión a distancia del sistema de clasificación TNM no presenta diferencias significativas entre generaciones.
6. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad el estadio TNM es más avanzado en la primera generación respecto a la segunda y sucesivas, que presentan más de un 85% de su población en el estadio I.

## Anticipación genética en el carcinoma papilar familiar de tiroides

7. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad las tasas de curación de la enfermedad son similares entre primera generación respecto a segunda y sucesivas generaciones.
8. En carcinoma papilar familiar de tiroides con transmisión vertical de la enfermedad el pronóstico a largo plazo entre primera generación respecto a segunda y sucesivas generaciones es similar, con un intervalo libre de enfermedad sin diferencias estadísticamente significativas.
9. En carcinoma papilar familiar de tiroides existe anticipación genética, presentando en segunda y sucesivas generaciones respecto a la primera tumores a edades más tempranas, más pequeños, con iguales características de agresividad histológica y presentando un pronóstico similar, lo que implica una pérdida del factor protector de la edad presente en el carcinoma papilar de tiroides esporádico.

# **VIII. Bibliografía**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Lucas P. *Traité Philosophique et Physiologique de l'hérédité Naturelle Dans Les États de Santé et de Maladie Du Système Nerveux*. 1<sup>st</sup>. Paris: J.B. Ballière; 1850.
2. López-Beltrán C. In the Cradle of Heredity; French Physicians and L'Hérédité Naturelle in the Early 19th Century. *J Hist Biol*. 2004;37:39-72.
3. Pick D. *Faces of Degeneration: A European Disorder, c.1848–1918*. 1<sup>st</sup>. Cambridge University Press; 1989.
4. Morel BA. *Traité Des Dégénérescences: Physiques, Intellectuelles et Morales de l'espèce Humaine et Des Causes Quie Produisent Ces Variétés Maladives*. 1<sup>st</sup>. Paris: J.B. Baillière; 1857.
5. Morel BA. *Traité Des Maladies Mentales*. 1<sup>st</sup>. Paris: Librairie Victor Masson; 1860.
6. Lubinsky MS. Degenerate heredity: the history of a doctrine in medicine and biology. *Perspect Biol Med*. 1992;37:74-90
7. Darwin C. *The Variation of Animals and Plants under Domestication, Vol 1*. 1<sup>st</sup>. New York: Appleton and Company; 1896.
8. Galton F. *Hereditary Genius : An Inquiry into Its Laws and Consequences*. 2<sup>nd</sup>. London: Macmillan and Co; 1914.
9. Kevles DJ. *In the Name of Eugenics : Genetics and the Uses of Human Heredity*. 1<sup>st</sup>. Cambridge: Harvard University Press; 1995.
10. Maudsley H. *The Physiology and Pathology of the Mind*. 3<sup>rd</sup>. London: Macmillan and Co; 1879.
11. Bence Jones H. *Lectures on Chemical and Mechanical Diseases and their Relationships*. *Med Times Gaz I*. 1865;1:58-9.
12. Pavy FW. *Researches On The Nature And Treatment Of Diabetes*. 2<sup>nd</sup>. London: John Churchill and Sons; 1869.
13. Galezowski X. De l'étiologie de la cataract. *Recl d'Ophtalmologie*. 1882;4:730-1.
14. Nettleship E. Some points in relation to the Heredity of Disease. *St Thomas's Hosp Gaz*. 1910;20:37-65.
15. Nettleship E. On Heredity in the Various Froms of Cataract. *R London Ophtalmic Hosp Reports*. 1905;16:179-246.

16. Nettleship E. On some hereditary diseases of the eye. Being the Bowman Lecture, Delivered on Thursday, June 10th, 1909. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1909;29:52-198.
17. Mott FW. The huxley lecture on hereditary aspects of nervous and mental diseases. *Br Med J*. 1910;2:1013-20.
18. Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Review article: Anticipation in myotonic dystrophy: New light on an old problem. *Am J Hum Genet*. 1992;51:10-6
19. Penrose LS. The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica. *Ann Eugen*. 1948;14:125-32.
20. Mott. FW. A Lecture on Heredity and Insanity. *Lancet*. 1911;177:1251-9.
21. Davenport CB. Huntington's Chorea in Relation to Heredity and Eugenics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1915;1:283-5.
22. Mott. FW. Sanity and Insanity. *J R Sanit Insitute*. 1912;33:228-51.
23. Mott. FW. Heredity and Eugenics in Relation to Insanity. In: *Problems in Eugenics: Papers Communicated to the First International Eugenics Congress*. Eugenics Society; 1912:400-28.
24. Whethem WCD. Heredity and Destitution. *Eugen Rev*. 1911;3:140-2.
25. Soloway RA. *Demography and Degeneration : Eugenics and the Declining Birthrate in Twentieth-Century Britain*. 1<sup>st</sup>. Chapel Hill: The University of North Carolina Press; 1995.
26. Macnicol J. Eugenics and the campaign for voluntary sterilization in Britain between the wars. *J Soc Soc Hist Med*. 1989;2:147-69.
27. Thomson M. *The Problem of Mental Deficiency : Eugenics, Democracy, and Social Policy in Britain c.1870-1959*. 1<sup>st</sup>. London: Oxford University Press; 1998.
28. Pearson K. On an apparent fallacy in the statistical treatment of "antedating" in the inheritance of pathological conditions. *Nature*. 1912;90(2247):334-5.
29. Mott. FW. A Study of the Neuropathic Inheritance. *Am J Insa*. 1913;64:907-38.
30. Mott. FW. A Study of the Neuropathic Inheritance especially in Relation to Insanity. *Arch Neurol Psychiatry*. 1914;6:79-98.
31. Heron D. An Examination of some Recent Studies of the Inheritance Factor in Insanity. *Biometrika*. 1914;10:356-83.

## BIBLIOGRAFÍA

32. Mott F. The Harveian Oration on Heredity in Relation to Mental Disease. *Br Med J*. 1925;2:727-31.
33. Tregold AF. *Mental Deficiency (Amentia)*. 2<sup>nd</sup>. Toronto: The Macmillan Company of Canada; 1914.
34. Davenport CB, Muncey EB. Huntington's Chorea in Relation to Heredity and Eugenics. *Am J Insa*. 1916;73:195-222.
35. Greenfield JG. Notes, on a family of "myotonia atrophica" and early cataract, with a report of an additional case of "myotonia atrophica." *Rev Neurol Psychiatry*. 1911;9:169-81.
36. Fleischer B. Über Myotonia atrophicans und Kataract Bericht. *Versammlung der Heidelberger Ophthalmol. Gesellschaft*. 1916;40:441-7.
37. Henke K, Seeger S. Über die Vererbung der myotonischen dystrophie. *Genetischer Beitrag zum Problem der Degeneration. Zeitschrift fur Konstitutionslehre*. 1927;13:371-415.
38. Searle GR. Eugenics and politics in Britain in the 1930s. *Ann Sci*. 1979;36:159-69.
39. Motulsky AG. *Human and Medical Genetics: A Scientific Discipline and an Expanding Horizon*. *Am J Hum Genet*. 1971;23:107-23.
40. Motulsky AG. *Medical and human genetics 1977: trends and directions*. *Am J Hum Genet*. 1978;30:123-31.
41. Roberts J. *An Introduction to Medical Genetics*. 6<sup>th</sup>. London: Oxford University Press; 1940.
42. Ford EB. *Genetics for Medical Students*. 1<sup>st</sup>. London: Methuen & Co; 1942.
43. Pearson K. On the Inheritance of Mental Disease. *Ann Eugen*. 1931;4:362-80.
44. Penrose L. *The Influence of Heredity on Disease: Buckston Browne Prize Essay*. 1<sup>st</sup>. Londres: H.K. Lewis & Co; 1934.
45. Penrose LS. Autosomal Mutation and Modification in Man with Special Reference to Mental Defect. *Ann Eugen*. 1936;7:1-16.
46. R G. 'Progressive heredity' and 'anticipation': the possibility of a genetic explanation of certain odd hereditary phenomena observed in man. *J Hered*. 1938;29:140-2.

47. Macklin MT. The Relation of the Mode of Inheritance to the Severity of an Inherited Disease. *Hum Biol.* 1932:69-79.
48. Bell J. The Treasury of Human Inheritance: Volume 4, Nervous Diseases and Muscular Dystrophies, Part 5; Dystrophia Myotonica and Allied Diseases with Clinical Notes by J. Purdon Martin. 1<sup>st</sup>. Cambridge: Cambridge University Press; 1947.
49. Lenz F. Menschliche Erblere und Rassenhygiene. Band 2, Menschliche Auslese und Rassenhygiene, eds., Erwin Bauer, Eugen Fisher, and Fritz Lenz. Munich: J. F. Lehmanns Verlag, 1923.
50. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;171:737-8.
51. Crick FHC. On protein synthesis . *Symp Soc Exp Biol.* 1958;12:138-63.
52. Abir-Am PG. The Rockefeller Foundation and the rise of molecular biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:65-70.
53. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al. Mucoepidermoid carcinoma: A clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:835-45.
54. Watt DC. Lionel Penrose, F.R.S. (1898-1972) and eugenics: part one. *Notes Rec R Soc Lond.* 1998;52:138.
55. Penrose LS. Social Aspects of Psychiatry: The Importance of Statistics. *J Ment Sci.* 1946;92:713-8.
56. Fanceschetti A, Klein D. Über einen Stammbaum von myotonischer Dystrophie mit Anteponition und Potenzierung. *Arch. Julius-Klaus-Stif. Vererbungsforsch. Soz.anthropol. Rassenhyg.* 1946;21:315-22.
57. Franceschi A, Klein D, Walthard KM. Klinisch-genealogische Untersuchungen über drei Fälle von Mytonia congenital (Thomsen) und acht neue Fälle von Dystrophia myotonica (Steinert-Batten) unter besonder Berücksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. *Schweizer Arch. für Neurol. und Psychiatr.* 1947;60:48-79.
58. Neel, JV. *Human Heredity.* 1<sup>st</sup>. Chicago: University of Chicago Press; 1954.
59. Bell J. On Pseudohypertrophic and Allied Types of Progressive Muscular Dystrophy. The Treasury of Human Inheritance, Vol 4. 1<sup>a</sup>. Cambridge: Cambridge University Press; 1943.

## BIBLIOGRAFÍA

60. Höweler C. A Clinical and Genetic Study in Myotonic Dystrophy [tesis doctoral]. Rotterdam: Erasmus University of Rotterdam; 1986.
61. Penrose LS. The problem of Anticipation in Pedigrees of Dystrophia Myotonica. *Ann Eugen.* 1948;14:125-32.
62. Harper PS. Myotonic Dystrophy. 2<sup>nd</sup>. London: W. B. Saunders Company; 1989.
63. Merritt HH. A Textbook of Neurology. 4<sup>th</sup>. Philadelphia: Lea & Febiger; 1967.
64. Friedman JE. Anticipation in hereditary disease: The history of a biomedical concept. *Hum Genet.* 2011;130:705-14.
65. Myriantopoulos NC. Disorders of Muscle. 2<sup>nd</sup>. London: John Wiley & Sons; 1973.
66. Emery A. Elements of Medical Genetics. 5<sup>th</sup>. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1979.
67. Emery A. Elements of Medical Genetics. 6<sup>th</sup>. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983.
68. Merrit AD, Conneally PM, Rahman NF, Drew AL. Juvenile Huntington's Chorea. In: Barbeau A, Brunette JR, eds. *Progress in Neurogenetics. Proceedings of the Second International Congress of Neuro-Genetics and Neuro-Ophthalmology of the World Federation of Neurology, Vol 1*; 1969:645-50.
69. Bruyn GW. Huntington's Chorea—Historical, Clinical and Laboratory Synopsis. In: Vinken PJ, W BG, eds. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 6*; 1968:316-23.
70. Barbeau A. Parental ascent in the juvenile form of Huntington's chorea. *Lancet.* 1970;2:937.
71. Folstein SE. Huntington's Disease : A Disorder of Families. 1<sup>st</sup>. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
72. Stevens DL. Huntington's Chorea: A Demographic Genetic and Clinical Study. 1<sup>st</sup>. London: University of London; 1976.
73. Newcombe RG, Walker DA, Harper PS. Factors influencing age at onset and duration of survival in Huntington's chorea. *Ann Hum Genet.* 1981;45(4):387-96.
74. Harper PS. Huntington's Disease. 1<sup>st</sup>. London: W.B. Saunders; 1991.
75. Erickson RP. Chromosomal imprinting and the parent transmission specific variation in expressivity of Huntington disease . *Am J Hum Genet.* 1985;37:827-9.
76. Reik W. Genomic imprinting: a possible mechanism for the parental origin effect in

- Huntington's chorea. *J Med Genet.* 1988;25:805-8.
77. Maas O. Observations on Dystrophia Myotonica. *Brain.* 1937;60:498-524.
  78. Vanier TM. Dystrophia Myotonica in Childhood. *Br Med J.* 1960;2:1284-8.
  79. Harper PS, Dyken PR. Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. *Lancet (London, England).* 1972;300:53-5.
  80. Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child.* 1975;50:505-13.
  81. Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. II. Genetic basis. *Arch Dis Child.* 1975;50:514-21
  82. Bunday S, Carter CO. Genetic heterogeneity for dystrophia myotonica. *J Med Genet.* 1972;9(3):311-15.
  83. Harper PS. *Myotonic Dystrophy.* 1<sup>st</sup>. London: W. B. Saunders Company; 1979.
  84. Baraitser M, Winter RM. *A Colour Atlas of Clinical Genetics.* 1<sup>st</sup>. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1983.
  85. Garver KL, Marchese SG. *Genetic Counseling for Clinicians.* 1<sup>st</sup>. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1986.
  86. Zellweger H, Ionasescu V. Myotonic Dystrophy and its Differential Diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 1973;49:1-28.
  87. Höweler CJ, Busch HFM, Geraedts JPM, Niermeijer MF, Staal A. Anticipation in myotonic dystrophy: Fact or fiction? *Brain.* 1989;112:779-97.
  88. Harper PS. Myotonic dystrophy and related disorders. In: Emery AEH, L RD, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics, Vol. 1.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983:426-41.
  89. McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and x-Linked Phenotypes.* 1<sup>st</sup>. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.
  90. Caughey JE, Myriantopoulos NC. *Dystrophia Myotonica and Related Disorders.* 2<sup>nd</sup>. Springfield IL: Charles C Thomas; 1991.
  91. Kevles DJ, Geison GL. The experimental life sciences in the twentieth century. *Osiris.* 1995;10:97-121.

## BIBLIOGRAFÍA

92. Rabinow P. Making PCR: A Story of Biotechnology. 1<sup>st</sup>. Chicago: University of Chicago Press; 1996.
93. Bell M V., Hirst MC, Nakahori Y, et al. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell*. 1991;64:861-6
94. Morton NE, Macpherson JN. Population genetics of the fragile-X syndrome: multiallelic model for the FMR1 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:4215-7.
95. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*. 1991;252:1097-102.
96. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65:905-14.
97. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M, et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. *Science*. 1991;252:1711-4.
98. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*. 1991;67:1047-58.
99. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992;68:799-808.
100. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: An unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science*. 1992;255:1253-5.
101. Harley HG, Rundle SA, Reardon W, et al. Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet*. 1992;339:1125-8.
102. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72:971-83.
103. Orr HT, Chung M yi, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*. 1993;4:221-6.
104. Richards RI, Sutherland GR. Simple repeat DNA is not replicated simply. *Nat Genet*. 1994;6:114-6.
105. Robinson DW, Orr TG. Carcinoma of the Thyroid and Other Diseases of the Thyroid in

- Identical Twins. *AMA Arch Surg.* 1955;70:923-8.
106. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest.* Published online October 6, 2020:1-8.
  107. Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid.* 1998;8:857-8.
  108. Charkes ND. On the Prevalence of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer in Multiply Affected Kindreds. *Thyroid.* 2006;16:181-6.
  109. Ammar SA, Alobuia WM, Kebebew E. An update on familial nonmedullary thyroid cancer. *Endocrine.* 2020; 68: 502-7.
  110. Liu H, Lin F. Application of Immunohistochemistry in Thyroid Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:67-82.
  111. Nixon IJ, Suárez C, Simo R, et al. The impact of family history on non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1455-63.
  112. Capezzone M, Fralassi N, Secchi C, et al. Long-Term Clinical Outcome in Familial and Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2020;9:213-20.
  113. Alsanea O, Wada N, Ain K, et al. Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery.* 2000;128:1043-51.
  114. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Papillary Renal Neoplasia: Genetic Linkage Analysis of a Distinct Heritable Tumor Syndrome 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1758-64.
  115. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: A new clinical entity. *Lancet.* 1999;353:637-639.
  116. Burgess JR, Duffield A, Wilkinson SJ, et al. Two Families with an Autosomal Dominant Inheritance Pattern for Papillary Carcinoma of the Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:345-8.
  117. Goldgar D, Easton D, Cannon-Albright L. Systematic Population-Based Assessment of Cancer Risk in First-Degree Relatives of Cancer Probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1600-8.
  118. Sturgeon C, Clark OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2005;15:588-93.

## BIBLIOGRAFÍA

119. Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23:1049-56.
120. Capezzone M, Sagnella A, Pilli T, et al. Role of Age at Diagnosis in Defining Potential Familial Nonmedullary Thyroid Cancer in Kindreds With Two Affected Members. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e855-65.
121. De La Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3326-36.
122. Bignell, GR, Canzian F, Shayeghi M, et al. Familial Nontoxic Multinodular Thyroid Goiter Locus Maps to Chromosome 14q but Does Not Account for Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. 1997;61:1123-30.
123. Cavaco BM, Batista PF, Sobrinho LG, Leite V. Mapping a new familial thyroid epithelial neoplasia susceptibility locus to chromosome 8p23.1-p22 by high-density single-nucleotide polymorphism genome-wide linkage analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4426-30.
124. Na KY, Kim RM, Song EM, et al. Allelic loss of susceptibility loci and the occurrence of BRAF and RAS mutations in patients with familial non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105:10-4.
125. Canzian F, Amati P, Harach HR, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1743-8.
126. McKay JD, Thompson D, Lesueur F, et al. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial non-medullary thyroid cancer. *J Med Genet*. 2004;4:407-12.
127. Prazeres HJ, Rodrigues F, Soares P, et al. Loss of heterozygosity at 19p13.2 and 2q21 in tumours from familial clusters of non-medullary thyroid carcinoma. *Fam Cancer*. 2008;7:141-9.
128. Suh I, Filetti S, Vriens MR, et al. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: A SNP array-based linkage analysis of 38 families. *Surgery*. 2009;146:1073-80.
129. Cavaco BM, Batista PF, Martins C, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC): Analysis of fPTC/PRN, NMTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:207-15.
130. McKay JD, Lesueur F, Jonard L, et al. Localization of a susceptibility gene for familial

- nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *Am J Hum Genet.* 2001;69:440-6.
131. Tsilchorozidou T, Vafiadou E, Yovos JG, et al. A Greek family with a follicular variant of familial papillary thyroid carcinoma: TCO, MNG1, fPTC/PRN, and NMTC1 excluded as susceptibility loci. *Thyroid.* 2005;15:1349-54.
  132. Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, et al. Short Telomeres, Telomerase Reverse Transcriptase Gene Amplification, and Increased Telomerase Activity in the Blood of Familial Papillary Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3950-7.
  133. Pereira JS, da Silva JG, Tomaz RA, et al. Identification of a novel germline FOXE1 variant in patients with familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC). *Endocrine.* 2015;49:204-14.
  134. Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer.* 2014;134:2098-107.
  135. Yang S, J N. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:R577-95.
  136. He H, Li W, Wu D, et al. Ultra-Rare Mutation in Long-Range Enhancer Predisposes to Thyroid Carcinoma with High Penetrance. *PLoS One.* 2013;8:e61920.
  137. He H, Nagy R, Liyanarachchi S, et al. A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. *Cancer Res.* 2009;69:625-31.
  138. He H, Bronisz A, Liyanarachchi S, et al. SRGAP1 is a candidate gene for papillary thyroid carcinoma susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E973-80.
  139. Ngan ESW, Lang BHH, Liu T, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:162-75.
  140. Cantara S, Capuano S, Formichi C, et al. Lack of germline A339V mutation in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) gene in familial papillary thyroid cancer. *Thyroid Res.* 2010;3:4.
  141. Xiong Y, Zhang L, Holloway AK, et al. MiR-886-3p regulates cell proliferation and migration, and is dysregulated in familial non-medullary thyroid cancer. *PLoS One.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 2011;6:e24717.
142. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, et al. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2004;28:1099-102.
  143. Ríos A, Rodríguez JM, Navas D, et al. Family Screening in Familial Papillary Carcinoma: The Early Detection of Thyroid Disease. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2564-70.
  144. Lakis M El, Giannakou A, Nockel PJ, et al. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment. *Surgery.* 2019;165:50-7.
  145. Sadowski SM, He M, Gesuwan K, et al. Prospective Screening in Familial Non-medullary Thyroid Cancer. *Surgery.* 2013;154:1194-8.
  146. Stephenson C, Norlen O, Shun A, et al. Papillary thyroid cancer in childhood: is parental screening helpful? *ANZ J Surg.* 2017;87:615-8.
  147. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, et al. Familial papillary thyroid carcinoma: Genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World Journal of Surgery.* 2000;11:1409-17.
  148. Rosario PW, Mineiro Filho AFC, Prates BSS, et al. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid.* 2012;22:805-8.
  149. Khara L, Silverman A, Bethel C, et al. Thyroid papillary carcinoma in a 3-year-old American boy with a family history of thyroid cancer: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;3):e118-21.
  150. Klubo-Gwiedzinska J, Yang L, Merkel R, et al. Results of Screening in Familial Non-Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2017;27:1017-24.
  151. Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: Screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg.* 2007;31:924-33.
  152. Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study ESES Vienna presentation. 2010;395:851-8.

153. Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer - Is level I, II and V dissection always necessary? *World J Surg.* 2006;30:833-40.
154. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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.* 2016;26:1-133.
155. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2009;145:100-5.
156. Maxwell EL, Hall FT, Freeman JL. Familial Non-Medullary Thyroid Cancer: A Matched-Case Control Study. *Laryngoscope.* 2004;114:2182-6.
157. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, Clinicopathologic Features, and Somatic Genetic Mutation Profile in Familial Versus Sporadic Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2011;21:367-71.
158. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg.* 2002;26:897-902.
159. Wang X, Cheng W, Li J, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R253-62.
160. McDonald TJ, Driedger AA, Garcia BM, et al. Clinical Study Familial Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis. *J Oncol.* 2011;2011:948786.
161. Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer: A Retrospective Controlled Study. *Thyroid.* 2011;21:43-8.
162. Muallem Kalmovich L, Jabarin B, Koren S, et al. Is Familial Nonmedullary Thyroid Cancer A More Aggressive Type of Thyroid Cancer? *Laryngoscope.* 2021;131:E677-81.
163. Lee YM, Yoon JH, Yi O, et al. Familial history of non-medullary thyroid cancer is an independent prognostic factor for tumor recurrence in younger patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2014;109:168-73.

## BIBLIOGRAFÍA

164. Zhang Q, Yang S, Meng X, et al. Clinical Analysis of Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2016;40:570-3.
165. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid.* 2012;22:3-8.
166. Kim YS, Seo M, Park SH, et al. Should Total Thyroidectomy Be Recommended for Patients with Familial Non-medullary Thyroid Cancer? *World J Surg.* 2020;44:3022-7.
167. Cao J, Chen C, Chen C, et al. Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma - a large-scale, matched, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84:598-606.
168. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:1075-81.
169. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, et al. The Long-Term Outcomes of the Second Generation of Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma Are More Aggressive than Sporadic Cases. *Thyroid.* 2012;22:356-62.
170. Tavarelli M, Russo M, Terranova R, et al. Familial non-medullary thyroid cancer represents an independent risk factor for increased cancer aggressiveness: a retrospective analysis of 74 families. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:117.
171. Jiwang L, Zhendong L, Shuchun L, Yanguo L. Clinicopathologic Characteristics of Familial versus Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35:234-42.
172. Fan YF, Zhang B, Yang X, et al. Clinicopathologic features of familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:1037-41.
173. Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma—clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395:851-8.
174. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:364-8.
175. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:44-51.

176. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev.* 2011;32:798-826.
177. Lei S, Wang D, Ge J, et al. Single-center study of familial papillary thyroid cancer in China: Surgical considerations. *World J Surg Oncol.* 2015;13:115-21.
178. Zhou YM, Luo H, Gou JX, et al. Second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma: A meta-analysis on the clinicopathologic features and prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:2248-56.