Rev Colomb Cir. 2023;38:37-49
https://doi.org/10.30944/20117582.2228

ARTÍCULO ORIGINAL

# Asociación entre tiroiditis linfocítica crónica y carcinoma papilar de tiroides: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios en especímenes quirúrgicos

## Association between chronic lymphocityc thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Systematic review and meta-analysis of studies on surgical specimens

Carlos Osorio-Covo[1], Jorge Ballestas-Barrera[2], Juan Correa-Palacio[2], Valeria Zambrano-Pacheco[3], Angie Rosales-Becerra[3], William Camargo-Martínez[3], Diego Barrios-Castellar[4], David Ortega-Caballero[4], Francisco-Herrera Sáenz[1]

1 Médico, Cirujano General, Departamento de Cirugia General, Unidad de Cirugia Endocrina, E.S.E. Hospital Universitario del Caribe. Profesor, Grupo de Investigación Scalpellum, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
2 Médico, Estudiante del Programa de Especialización en Cirugía General. Grupo de Investigación Scalpellum, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
3 Estudiante de Medicina. Semillero de Investigación Scalpellum, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
4 Médico. Grupo de Investigación Scalpellum, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

## Resumen

**Introducción.** Existen resultados inconsistentes con relación al planteamiento de la hipótesis que sugiere una mayor probabilidad de documentar un carcinoma papilar de tiroides en especímenes quirúrgicos con cambios compatibles con tiroiditis linfocítica crónica. En los metaanálisis existentes se han incluido estudios no comparables metodológicamente y no se proponen claras fuentes de sesgo, justificación para la realización del presente metaanálisis.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Embase. Fueron obtenidos estudios retrospectivos donde se comparaba la prevalencia de carcinoma papilar de tiroides en especímenes con y sin cambios por tiroiditis linfocítica crónica. La evidencia recolectada fue sintetizada estadísticamente.

**Resultados.** Un total de 22 artículos fueron incluidos. La población estuvo conformada por 63.548 especímenes. El OR combinado fue 1,81 ($IC_{95\%}$: 1,51-2,21). Hubo heterogeneidad entre la distribución de las razones de oportunidad entre los estudios ($I^2$= 91 %; p>0,00001). La forma del gráfico en embudo de los estudios incluidos en el análisis parece estar simétrica, lo que indica la ausencia del sesgo atribuible a los estudios pequeños.

Fecha de recibido: 3/08/2022 - Fecha de aceptación: 25/09/2022 - Publicación en línea: 23/12/2022
Correspondencia: Carlos Osorio-Covo, E.S.E. Hospital Universitario del Caribe, 29th Street, # 50-50, Zaragocilla, Cartagena, Colombia. Teléfono: + 57 3194988374. Dirección electrónica: cosorioc@gruposcalpellum.com
Citar como: Osorio-Covo C, Ballestas-Barrera J, Correa-Palacio J, Zambrano-Pacheco V, Rosales-Becerra A, Camargo-Martínez W, et al. Association between chronic lymphocityc thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Systematic review and meta-analysis of studies on surgical specimens. Rev Colomb Cir. 2023;38:37-49. https://doi.org/10.30944/2011758.2228
Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

**Conclusiones.** La literatura actual sugiere que existe un mayor riesgo de documentar un carcinoma papilar de tiroides en especímenes quirúrgicos en los que se observan cambios compatibles con tiroiditis linfocítica crónica; sin embargo, existen fuentes de sesgo que no será posible controlar en estudios retrospectivos, por lo que recomendamos estudiar la hipótesis que sugiere una mayor probabilidad de diagnosticar un carcinoma papilar de tiroides en especímenes con cambios compatibles con tiroiditis linfocítica crónica mediante metodologías prospectivas.

**Palabras clave:** carcinoma papilar de tiroides; tiroiditis linfocítica crónica: especímenes quirúrgicos; estudio retrospectivo; revisión sistemática; metaanálisis.

## Abstract

**Introduction.** Inconsistent results exist in the literature regarding the hypothesis statement suggesting an increased likelihood of documenting papillary thyroid carcinoma (PTC) in surgical specimens with changes compatible with chronic lymphocytic thyroiditis. Existing meta-analyses have included studies that are not methodologically comparable and do not propose clear sources of bias, thus, this is justification for the present meta-analysis.

**Methods.** A literature search in Pubmed and Embase was performed from January 1, 1950 to December 31, 2020. Retrospective studies comparing the prevalence of papillary thyroid carcinoma in specimens with and without chronic lymphocytic thyroiditis changes were obtained. The collected evidence was statistically analyzed.

**Results.** A total of 22 articles were included. The study population consisted of 63,548 surgical specimens. The pooled OR, based on the studies, was 1.81 (95% CI: 1.51-2.21). There was heterogeneity between the distribution of prevalence ratios and opportunity ratios across studies ($I^2$= 91%; p>0.00001). The funnel plot shape of the studies included in the analysis appears to be symmetrical, indicating the absence of bias attributable to small studies.

**Conclusions.** The current literature suggests that there is an increased risk of documenting papillary thyroid carcinoma in surgical specimens in which chronic lymphocytic thyroiditis-compatible changes are observed; however, there are sources of bias that will not be possible to control for in retrospective studies, so we recommend studying the hypothesis suggesting an increased likelihood of diagnosing PTC in specimens with chronic lymphocytic thyroiditis-compatible changes using prospective methodologies.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma; chronic lymphocytic thyroiditis; surgical specimens; retrospective study; systematic review; meta-analysis.

## Introducción

El concepto de carcinoma papilar de tiroides (CPT) engloba un grupo de neoplasias epiteliales de comportamiento biológico maligno que presentan evidencia de histogénesis a partir del epitelio folicular de la glándula tiroides y un conjunto de características nucleares distintivas [1]. En cuanto a su incidencia, al analizar las estadísticas reportadas en los últimos 20 años por la Sociedad Americana del Cáncer, se encuentran dos fenómenos epidemiológicos. Primero, desde el año 2000 y hasta el 2016 se observó un aumento del 350 % en el diagnóstico de CPT [2]; esto se explica por el aumento en el diagnóstico de microcarcinomas papilares, fenómeno atribuible a la implementación del *Thyroid Imaging Reporting and Data System* y el *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* [3]. En segundo lugar, desde 2016 y hasta ahora, se observó una disminución del 39 % en el diagnóstico de CPT, pasando del 3,8 % al 2,3 % [4]. Una de las hipótesis que parece explicar este fenómeno se atribuye a la recategorización de las neoplasias tiroideas por parte de la Organización Mundial de la Salud en 2016 [1], y en particular a la redefinición de "neoplasia folicular encapsulada no infiltrante con cambios nucleares similares al carcinoma papilar", como una neoplasia con comportamiento biológico benigno [5].

La enfermedad de Hashimoto (EH) corresponde a un espectro de enfermedad tiroidea autoinmune, en la que existen títulos séricos positivos para anticuerpos contra proteínas tiroideas específicas, siempre asociado a evidencia clínica de enfermedad tiroidea [6]. Se considera la causa más frecuente de hipotiroidismo e hipertiroidismo en áreas del mundo con ingesta adecuada y exagerada de yodo, respectivamente [7]. Su edad de mayor incidencia es entre la quinta y sexta década de la vida, y se considera una enfermedad femenina, con una relación mujer:hombre de al menos 7:1 [8]. La EH puede asociarse a cambios microscópicos compatibles con tiroiditis linfocítica crónica (TLC), consistentes en una sustitución difusa del parénquima tiroideo por un infiltrado mononuclear, formado por linfocitos y plasmocitos agrupados en folículos linfoides con centros germinales, asociado a un grado variable de atrofia folicular, metaplasia escamosa y oncocítica [9].

El primer reporte encontrado en la literatura reportando la frecuencia de CPT en especímenes con TLC fue publicado en 1952 por Lindsay et al., quienes documentaron una prevalencia del 21 % [10]. Sin embargo, la hipótesis de una mayor prevalencia de CPT en muestras con TLC fue evaluada analíticamente por primera vez por Dailey et al. en 1955 [11]. Tres enfoques metodológicos que sugieren una posible asociación entre TLC y CPT, basados en el estudio retrospectivo de piezas quirúrgicas, se pueden encontrar en la literatura. Dos de estos utilizan un enfoque descriptivo y una medición transversal para determinar la prevalencia de PTC en muestras con TLC, o viceversa. Una limitación de estos enfoques es la ausencia de grupos de comparación, típicos del enfoque analítico, lo que impide la implementación de estadísticas de asociación. Sin embargo, cuando se evalúa esta hipótesis con una metodología retrospectiva, transversal y analítica, como la propuesta por Dailey et al., en la que se compara la prevalencia de CPT en especímenes con y sin cambios compatibles con TLC, parece sugerirse una asociación. Contradictoriamente, cuando se evalúa esta hipótesis mediante propuestas metodológicas analíticas, prospectivas y transversales, donde se realiza evaluación ecográfica y citológica de lesiones nodulares en pacientes con y sin EH, independientemente de la presencia o no de cambios compatibles con TLC, con el fin de documentar la presencia o ausencia de un CPT, no ha sido posible confirmar la hipótesis sugerida por estudios retrospectivos, y controvertidamente, sugieren que no existe un aumento real del riesgo [12-14].

Hay cinco estudios de metanálisis en la literatura en los que se evalúa esta hipótesis. Los resultados obtenidos de autores como Singh et al. [15] con 11 estudios hasta 1999, Lee et al. [16] con 35 estudios hasta 2013, Lai et al. [17] y Resende et al. [18] con 47 estudios hasta 2017, sugieren que existe una mayor prevalencia de CPT en muestras con cambios compatibles con TLC. Sin embargo, Jankovic et al. [19] con 35 estudios hasta 2013, además de sugerir tal asociación en sus resultados, proponen que estos pueden estar enmascarados por un probable sesgo de selección. Consideramos que 14 de los 47 artículos evaluados en estos estudios no cumplen con los requisitos metodológicos que permitan su comparación: uno de los artículos correspondió a un estudio de cohorte [20], tres artículos no tuvieron como objeto de estudio piezas quirúrgicas, estos consistieron en estudios prospectivos que realizaron evaluación ecográfica y citológica de pacientes con y sin diagnóstico de EH y documentaron la sospecha o diagnóstico presuntivo de CPT en ambos grupos [21-23]. Finalmente, diez artículos, si bien tenían piezas quirúrgicas como objeto de estudio, no tenían grupo de comparación, por lo que no fue posible comparar la prevalencia de CPT en muestras con y sin cambios compatibles con TLC [24-33].

Debido a que hay resultados inconsistentes con respecto a la asociación entre TLC y CPT, además del hecho de que los metanálisis existentes han incluido estudios metodológicamente no comparables sin proponer fuentes claras de sesgo de selección, y que muchos otros estudios relacionados se han publicado en los últimos años, realizamos un metanálisis completo para investigar las posibles asociaciones de TLC y CPT.

## Métodos

### *Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión*

El proceso de revisión sistemática se realizó de acuerdo con los parámetros establecidos en *The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses* [34]. La sistematización se realizó mediante la implementación del software Review Manager 5.3 y se resumió según el diagrama de flujo propuesto por la Declaración PRISMA [35]. La metodología propuesta fue incluida en la base de datos del Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) del Centro de Revisiones y Difusión del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud con el número de identificación CRD42020168562.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Excerpta Medica DataBASE - Embase - de Elsevier Publishing House y Medline - Pubmed Central - de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. El período de búsqueda se estableció desde el 1° de enero de 1950 hasta el 31 de diciembre de 2020. Los criterios de búsqueda fueron definidos por el siguiente grupo de descriptores: ("Enfermedad de Hashimoto" o "Tiroiditis de Hashimoto" o "Hashimoto" o "Tyroiditis" o "Tiroiditis linfócítica crónica" o "Tiroiditis" o "Tiroiditis linfocítica" o "Tiroiditis crónica") y ("Carcinoma papilar de tiroides" o "Carcinoma papilar" o "Carcinoma de tiroides").

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en cinco etapas, a partir de las siguientes definiciones, y se consideraron los estudios que abordaban el tema central cuando la evaluación de la asociación de CPT en pacientes con TLC o EH estaba implícito en su título o en su resumen estructurado. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. El objeto de estudio debía definirse como pieza quirúrgica; 2. La metodología de los artículos originales debía ser retrospectiva, transversal y analítica; 3. El diagnóstico de TLC debía realizarse con parámetros histológicos, con o sin confirmación por anticuerpos antitiroideos; 4. El diagnóstico de CPT debe haberse realizado según parámetros temporales y definidos por la Clasificación Internacional de Tumores Endocrinos propuesta por la Organización Mundial de la Salud; y 5. El objetivo principal del estudio debería haber sido, por tanto, comparar la prevalencia de CPT en dos grupos de piezas quirúrgicas, categorizados según la presencia o ausencia de cambios histológicos compatibles con TLC.

### *Criterios de exclusión*

Una vez definido el concepto de estudio que aborda el tema central y los criterios de inclusión, se aplicaron los criterios de exclusión en las siguientes fases. Durante la fase I, se excluyeron los estudios duplicados; durante la fase II, se excluyeron los estudios que no abordaron el tema central; en la fase III fueron excluidos los artículos, que aunque abordaran el tema central, no fueran estudios originales y, si lo fueran, no tuvieran una metodología retrospectiva, transversal y analítica. Además, durante esta fase, se excluyeron los artículos cuyo cuerpo de texto completo no se encontró. Cuando no hubo consenso sobre la aplicación de un criterio, un investigador definió la exclusión o inclusión de ese artículo durante esta fase. Durante la fase IV, tras la revisión del cuerpo completo de los artículos, se excluyeron aquellos en los que la totalidad de las piezas quirúrgicas disponibles durante el período de estudio no estuvieran incluidas en la población de estudio a analizar, ya que ello crearía un importante sesgo de selección.

### *Proceso de recopilación de datos*

La recolección de datos fue realizada de forma independiente por dos investigadores y tabulados en forma piloto. Posteriormente, fue unificado en una base de datos por un tercer investigador, y en caso de discrepancia, los datos del artículo correspondiente fueron extraídos por este último. De cada artículo se recogió el número de eventos de la siguiente manera: Grupo 1, caso con cambios en pieza quirúrgica compatibles con TLC, en los que se documentó un CPT; Grupo 2, caso sin cambios en pieza quirúrgica compatibles con TLC, en los que se documentó un CPT; Grupo 3, caso con cambios en la pieza quirúrgica compatibles con TLC, en los que no se documentó un CPT; y Grupo 4, caso sin cambios compatibles con TLC en la pieza

quirúrgica, en los que no se documentó un CPT. Las variables se tabularon mediante el software Excel® 2020.

### *Análisis estadístico*

Para el análisis estadístico, la elaboración de los diagramas de efectos, el cálculo de la heterogeneidad estadística y la evaluación del sesgo inherente a los estudios de metaanálisis, se utilizaron los paquetes estadísticos Review Manager® 5.3 y SPSS® 25.0.

Para el análisis descriptivo se calculó la frecuencia de muestras con hallazgos compatibles con TLC, la frecuencia de muestras con hallazgos compatibles con CPT y la frecuencia de muestras con diagnóstico simultáneo de TLC y CPT. Para el análisis inferencial bivariado se construyeron tablas de contingencia y se calculó la razón de prevalencia (RP) y la razón de *ratios* (OR) para el diagnóstico de CPT en especímenes con y sin hallazgos compatibles con TLC en cada uno de los estudios. La significancia estadística de esta asociación se calculó mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

### *Análisis inferencial y heterogeneidad estadística*

La heterogeneidad estadística se calculó mediante un modelo de efectos aleatorios, justificado por el hecho de que no es posible descartar la presencia de heterogeneidad clínica en los estudios. Se utilizó OR como estimador del efecto. Para evaluar la heterogeneidad estadística se utilizó el estadístico Cochran-Mantel-Haenszel o Q Test, y se definió la presencia de heterogeneidad con un valor de $p<0,1$. Se utilizó la estadística $I^2$ para determinar el grado de variabilidad en la estimación del efecto global atribuible a la heterogeneidad de los estudios en el análisis. La información y los resultados correspondientes al análisis inferencial estratificado y la evaluación de la heterogeneidad estadística se resumieron mediante un diagrama de bosque. Finalmente, se utilizaron gráficos en embudo (*funnel plots*) para evaluar la presencia de sesgo atribuible al peso de los estudios pequeños. Para medir esto, la simetría se evaluó visualmente utilizando un gráfico en embudo.

## Resultados

Después de la exclusión de artículos duplicados, la estrategia de búsqueda bibliográfica identificó 3597 artículos potencialmente elegibles. Un total de 36 artículos cumplieron con los criterios de inclusión, es decir, su objetivo principal fue comparar la prevalencia de CPT en dos grupos de piezas quirúrgicas, categorizados según la presencia o ausencia de cambios histológicos compatibles con TLC; sin embargo, se excluyeron 11 artículos en los que, tras una revisión exhaustiva de su metodología, se pudo concluir que no todos los especímenes disponibles durante el período de estudio se incluyeron en el análisis estadístico [36-46]; por otro lado, en tres de los artículos [47-49], a pesar de la inclusión de todos los especímenes disponibles durante el período de estudio, luego de la aplicación de la prueba de Chi cuadrado, el conteo de fenómenos esperados fue menor al mínimo, lo que sugirió que la muestra evaluada podría ser insuficiente para realizar un análisis inferencial, por lo que fueron excluidos. Finalmente, se incluyeron 22 artículos [50-71] en los que, además de cumplir los criterios de inclusión, fue posible realizar un análisis inferencial, con la menor fuente de sesgo de selección posible (Figura 1).

La población de estudio estuvo constituida por 63.548 piezas quirúrgicas. La prevalencia media de TLC y PTC en piezas quirúrgicas fue del 15,5 % y 22,9 %, respectivamente. La prevalencia media de concurrencia entre TLC y PTC en piezas quirúrgicas fue del 32,5 %. La Tabla 1 resume los resultados de los análisis estadísticos descriptivos e inferenciales realizados a partir de la extracción de datos de cada uno de los artículos. El OR combinado, basado en los estudios, fue 1,81 ($IC_{95\%}$: 1,51 a 2,21). Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa entre la distribución de PR y OR entre los estudios ($I^2$= 91 %; $p>0,00001$) (Figura 2). La forma del gráfico en embudo de los estudios incluidos en el análisis parece ser simétrica, lo que indica la ausencia de sesgo atribuible a los estudios pequeños (Figura 3).

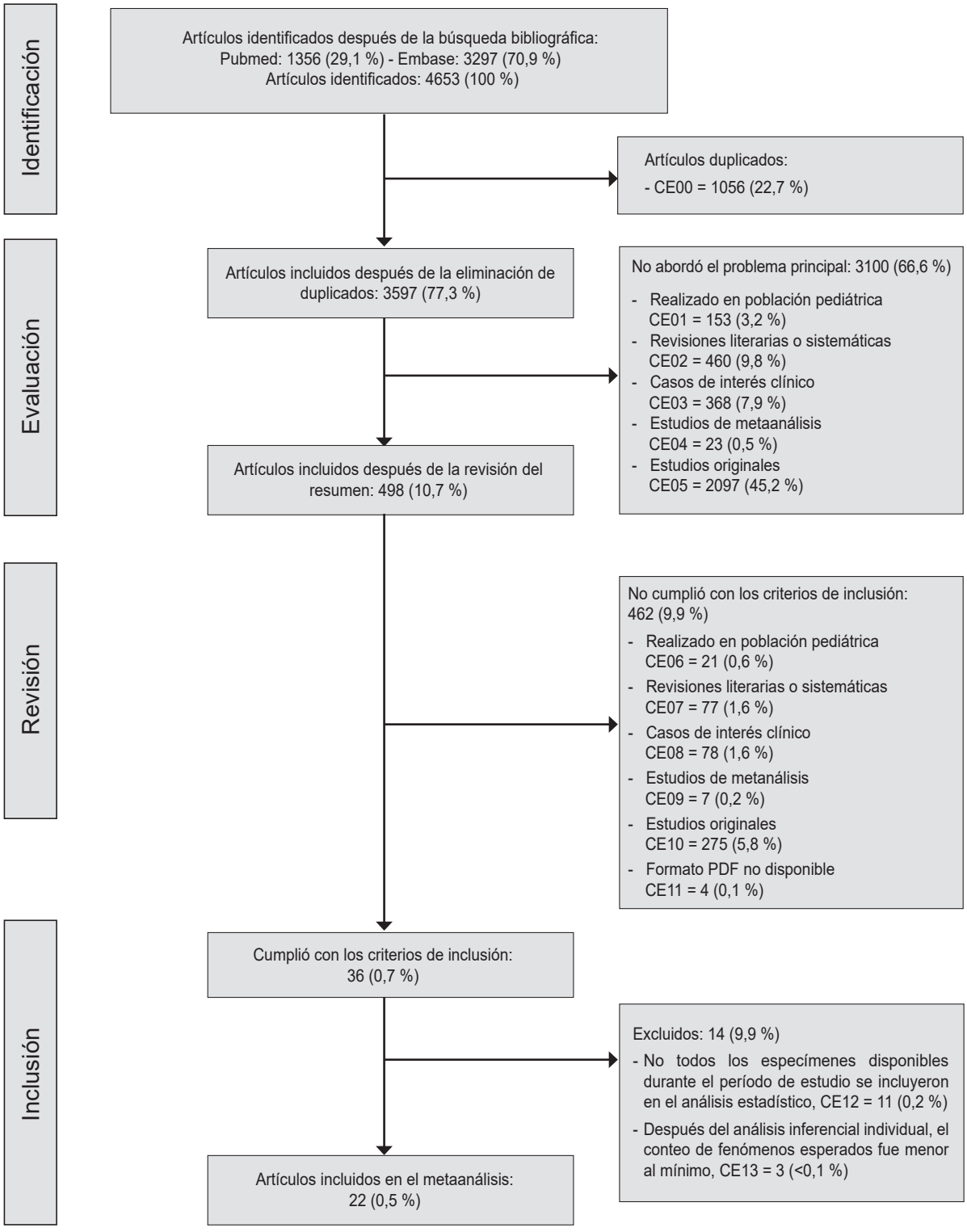


**Figura 1.** Secuencia de exclusión e inclusión de artículos en el estudio. Fuente: Elaborado por los autores.

| Estudio o subgrupo | Grupo TLC | | Grupo no TLC | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Eventos | Total | Eventos | Total | Peso | M-H, Aleatorio, $IC_{95\,\%}$ | Año |
| Yamashita 1985 | 11 | 53 | 616 | 3166 | 3,3 % | 1,08 [0,55, 2,12] | 1985 |
| McLeod 1988 | 30 | 147 | 113 | 669 | 4,3 % | 1,26 [0,81, 1,98] | 1988 |
| Roberti 2006 | 17 | 131 | 76 | 1265 | 3,8 % | 1,26 [1,33, 4,08] | 2006 |
| Kurukahvecioglu 2007 | 37 | 101 | 162 | 821 | 4,3 % | 2,35 [1,51, 3,65] | 2007 |
| Larson 2007 | 34 | 98 | 145 | 714 | 4,3 % | 2,08 [1,32, 3,28] | 2007 |
| Repplinger 2008 | 63 | 217 | 230 | 981 | 4,8 % | 1,34 [0,96, 1,85] | 2008 |
| Mazakopakis 2010 | 12 | 42 | 20 | 48 | 2,5 % | 0,56 [0,23, 1,35] | 2010 |
| Siriwera 2010 | 33 | 349 | 316 | 4460 | 4,6 % | 1,37 [0,94, 2,00] | 2010 |
| Buyukasik 2011 | 9 | 77 | 52 | 840 | 3,0 | 1,37 [0,94, 2,00] | 2011 |
| Zhang 2012 | 381 | 653 | 2440 | 5456 | 5,4 % | 1,73 [1,47, 2,04] | 2012 |
| Ye 2013 | 188 | 254 | 836 | 1798 | 5,0 % | 3,28 [2,44, 4,40] | 2013 |
| Konturek 2013 | 106 | 452 | 530 | 7093 | 5,2 % | 3,79 [3,00, 4,80] | 2013 |
| Zayed 2014 | 8 | 75 | 129 | 788 | 3,0 % | 0,61 [0,29, 1,30] | 2014 |
| Zhang 2014 | 41 | 108 | 121 | 425 | 4,3 % | 0,61 [0,99, 2,39] | 2014 |
| Giagourta 201 4 | 441 | 681 | 939 | 1523 | 5,4 % | 1,14 [0,95, 1,38] | 2014 |
| Liu 2014 | 581 | 1328 | 1141 | 5104 | 5,5 % | 2,70 [2,38, 3,07] | 2014 |
| Paparodis 2014 | 242 | 582 | 565 | 2151 | 5,4 % | 2,00 [1,65, 2,42] | 2014 |
| Zhang 2015 | 247 | 839 | 1488 | 7685 | 5,5 % | 1,74 [1,48, 2,04] | 2015 |
| Gabalec 2016 | 166 | 559 | 159 | 1044 | 5,2 % | 2,35 [1,83, 3,01] | 2016 |
| Liang 2017 | 357 | 1682 | 1035 | 5672 | 5,5 % | 1,21 [1,05, 1,38] | 2017 |
| Uhliarova 2018 | 155 | 315 | 332 | 1802 | 5,2 % | 4,29 [3,34, 5,51] | 2018 |
| Osorio 2019 | 44 | 169 | 139 | 967 | 4,6 % | 2,10 [1,42, 3,09] | 2019 |
| **Total ($IC_{95\,\%}$)** | | **8912** | | **54472** | **100.0 %** | **1.83 [1.51, 2.21]** | |
| Eventos totales | 3203 | | 11584 | | | | |

Heterogeneidad. $Tau^2 = 0.16$; $Chi^2 = 225,89$, df = 21 ($p < 0.00001$ ); $I^2 = 91$ %
Prueba de efecto general: Z = 6,29 ($p < 0,00001$)

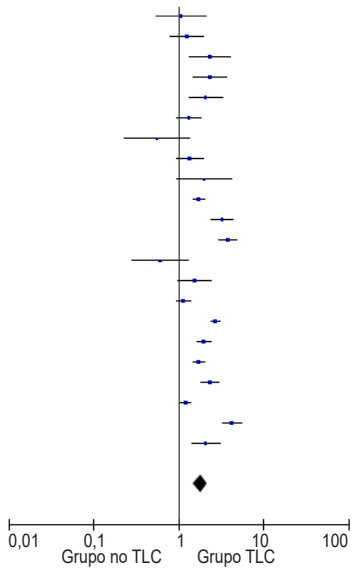


**Figura 2.** Estimación agrupada del riesgo de diagnosticar un CPT en muestras con y sin TLC, según los datos extraídos en cada uno de los estudios incluidos. Fuente: Elaborado por los autores utilizando el software Review Manager® 5.3.

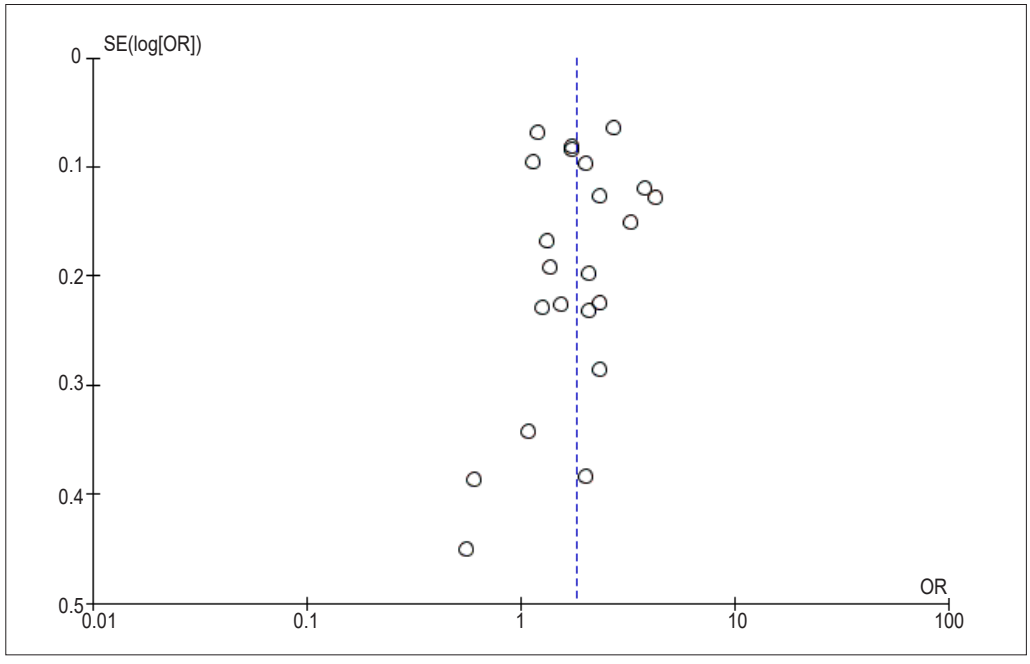


**Figura 3.** Gráfico en embudo para estimar el sesgo atribuible a estudios pequeños, para estudios que comparan el riesgo de diagnosticar un CPT en muestras con y sin TLC. Fuente: Elaborado por los autores utilizando el software Review Manager® 5.3.

## Discusión

Los metaanálisis disponibles en la literatura, en los que los autores intentan reunir evidencia para sugerir una asociación causal entre los cambios compatibles con TLC y la presencia de CPT en piezas quirúrgicas resultantes de tiroidectomías, tienen un denominador común: sugieren que el diagnóstico de CPT se documenta con mayor frecuencia en muestras con cambios compatibles con TLC. Parece ser una tendencia que, tras la estimación agrupada de este riesgo, exista una heterogeneidad significativa entre los estudios, demostrando incluso la ausencia de sesgo atribuible a estudios pequeños; por tanto, esta heterogeneidad debe interpretarse como un llamado de atención para quienes nos dedicamos a estudiar esta asociación. Los autores sugieren que sesgos como la alta variabilidad en la metodología de cada uno de los estudios, la ausencia de criterios claros para incluir a los objetos de estudio en los grupos de comparación y la ausencia de criterios homogéneos para indicar el manejo quirúrgico de los pacientes en EH pueden ser responsable de la heterogeneidad. Sin embargo, en el presente metaanálisis, en el que se pone de manifiesto una alta homogeneidad en cuanto a las características metodológicas de los estudios incluidos, obtuvimos resultados similares a los publicados en la literatura. Por tanto, es posible concluir que existen fuentes de sesgo que no han sido consideradas en los últimos 40 años y, además, los estudios retrospectivos, y sus limitaciones, no nos permitirán ir más allá de sugerir una posible asociación.

Entre las limitaciones metodológicas es importante mencionar que, a pesar del carácter retrospectivo de los estudios, ninguno de ellos incluye un cálculo muestral, es decir, no estipulan el número mínimo de piezas quirúrgicas con y sin cambios compatibles con TLC necesarias para obtener resultados con un poder estadístico aceptable durante los análisis inferenciales, e incluso en algunas series, que fueron excluidas durante el proceso de revisión sistemática, los autores no dan las razones por las que no incluyen todos los especímenes disponibles durante el período de tiempo que abarca el estudio. Por lo tanto, sugerimos que en estudios prospectivos se determine el tamaño de la muestra por grupos, para comparar la proporción de especímenes con CPT entre un grupo de especímenes con TLC y un grupo de especímenes sin TLC. Dado que no podemos probar una asociación causal, la hipótesis de independencia debe ser de carácter bilateral y la variable dependiente, correspondiente al hallazgo de CPT en piezas quirúrgicas, debe ser de carácter cualitativo, nominal y dicotómico.

Al analizar la prevalencia de CPT en todos los artículos incluidos (Tabla 1), es posible observar que en algunas series puede estar presente un sesgo de Berkson. Los factores responsables de este sesgo podrían ser los siguientes: llama la atención que la prevalencia de CPT en los estudios de Siriwera et al., Buyukasik et al., Roberti et al., y Konturek et al. son muy inferiores a la media, mientras que en los estudios de Zhang et al., Ye et al. y Giagourta et al., por el contrario, son mucho más altos que el promedio. Esto puede significar que, posiblemente, las instituciones del primer grupo no tengan un volumen anual importante de tiroidectomías, y que, en cambio, las instituciones del segundo grupo sean centros de referencia para el manejo del cáncer de tiroides, por lo que sin duda, en centros cuyas características poblacionales sean similares a estos grupos, el tamaño de la muestra debe ser mayor de lo habitual e incluso recogerse en un intervalo de tiempo más largo, para evitar fuentes de sesgo.

Sin embargo, a pesar del cálculo adecuado de los tamaños de muestra, es posible que pueda haber dificultades para obtener un número significativo de especímenes con cambios compatibles con TLC durante el período de estudio. Los resultados obtenidos en la tabla 1 permiten afirmar que, en promedio, hay un ejemplar con cambios compatibles con TLC por cada seis ejemplares sin cambios compatibles con TLC; esto nos permite concluir que es posible que esta situación se configure como un sesgo de selección, ya que los pacientes que tendrán TLC en su pieza serán llevados a cirugía con menor frecuencia; por tanto, situaciones como que los cambios compatibles

**Tabla 1.** Resumen del análisis estadístico descriptivo y analítico de cada uno de los estudios.

| Autor | Población | LTC+, n (%) | LTC-, n (%) | LTC+:LTC- | CPT+, n (%) | CPT con LTC, n (%) | CPT sin LTC, n (%) | RP ($IC_{95\,\%}$) | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1985, Yamashita | 3219 | 53 (1,6) | 3166 (98,4) | 1:59,7 | 627 (19,5) | 11 (20,8) | 616 (19,5) | 1,016 (0,885 - 1,168) | 0,813 |
| 1988, McLeod | 816 | 147 (18,0) | 669 (82,0) | 1:4,5 | 143 (17,5) | 30 (20,4) | 113 (16,9) | 1,044 (0,956 - 1,141) | 0,310 |
| 2006, Roberti | 1396 | 131 (9,4) | 1265 (90,6) | 1:9,6 | 93 (6,7) | 17 (13,0) | 76 (6,0) | 1,080 (1,010 - 1,156) | 0,002 |
| 2007, Kurukahvecioglu | 922 | 101 (11,0) | 821 (89,0) | 1:8,1 | 199 (21,6) | 37 (36,6) | 162 (19,7) | 1,267 (1,088 - 1,475) | 0,000 |
| 2007, Larson | 812 | 98 (12,1) | 714 (87,9) | 1:7,2 | 179 (22,0) | 34 (34,7) | 145 (20,3) | 1,220 (1,051 - 1,416) | 0,001 |
| 2008, Repplinger | 1198 | 217 (18,1) | 981 (81, 9) | 1:4,5 | 293 (24,5) | 63 (29,0) | 230 (23,4) | 1,079 (0,984 - 1,183) | 0,083 |
| 2010, Mazokopakis | 140 | 42 (30,0) | 98 (70,0) | 1:2,3 | 32 (22,9) | 12 (28,6) | 20 (20,4) | 1,114 (0,898 - 1,383) | 0,292 |
| 2010, Siriwera | 4809 | 349 (7,3) | 4460 (92,7) | 1:12,7 | 145 (3,0) | 33 (9,5) | 316 (7,1) | 1,077 (1,040 - 1,114) | 0,000 |
| 2011, Buyukasik | 917 | 77 (8,4) | 840 (91,6) | 1:10,6 | 61 (6,7) | 9 (11,7) | 52 (6,2) | 1,062 (0,978 - 1,154) | 0,064 |
| 2012, Zhang | 6109 | 653 (10,7) | 5456 (89,3) | 1:8,3 | 2821 (46,2) | 381 (58,3) | 2440 (44,7) | 1,327 (1,208 - 1,458) | 0,000 |
| 2013, Konturek | 7545 | 452 (6,0) | 7093 (94,0) | 1:15,6 | 636 (8,4) | 106 (23,5) | 530 (7,5) | 1,209 (1,148 - 1,273) | 0,000 |
| 2013, Ye | 2052 | 254 (12,4) | 1798 (87,6) | 1:7,1 | 1024 (49,9) | 188 (74,0) | 836 (46,5) | 2,059 (1,666 - 2,545) | 0,000 |
| 2014, Giagourta | 2204 | 681 (30,9) | 1523 (69,1) | 1:2,2 | 1380 (62,6) | 441 (64,8) | 939 (61,7) | 1,088 (0,965 - 1,227) | 0,000 |
| 2014, Liu | 6432 | 1328 (20,6) | 5104 (79,4) | 1:3,8 | 1722 (26,8) | 581 (43,8) | 1141 (22,4) | 1,380 (1,313 - 1,451) | 0,000 |
| 2014, Paparodis | 2733 | 582 (21,3) | 2151 (78,7) | 1:3,7 | 807 (29,5) | 242 (41,6) | 565 (26,3) | 1,262 (1,173 - 1,358) | 0,000 |
| 2014, Zayed | 863 | 75 (8,7) | 788 (91,3) | 1:10,5 | 137 (15,9) | 8 (10,7) | 129 (16,4) | 0,936 (0,861 - 1,018) | 0,196 |
| 2014, Zhang Yi | 647 | 108 (16,7) | 539 (83,3) | 1:5,0 | 134 (20,7) | 41 (38,0) | 93 (17,3) | 1,334 (1,145 - 1,554) | 0,000 |
| 2014, Zhang Yung | 8524 | 839 (9,8) | 7685 (90,2) | 1:9,1 | 1735 (20,4) | 247 (29,4) | 1488 (19,4) | 1,143 (1,092 - 1,195) | 0,000 |
| 2016, Gabalec | 1603 | 559 (34,9) | 1044 (65,1) | 1:1,8 | 325 (20,3) | 166 (29,7) | 159 (15,2) | 1,206 (1,136 - 1,280) | 0,000 |
| 2017, Liang | 7354 | 1682 (22,9) | 5672 (77,1) | 1:3,3 | 1392 (18,9) | 357 (21,2) | 1035 (18,2) | 1,038 (1,009 - 1,067) | 0,006 |
| 2018, Uhliarova | 2117 | 315 (14,9) | 1802 (85,1) | 1:5,7 | 487 (23,0) | 155 (49,2) | 332 (18,4) | 1,606 (1,437 - 1,794) | 0,000 |
| 2019, Osorio | 1136 | 169 (14,9) | 967 (85,1) | 1:5,7 | 183 (16,1) | 44 (26,0) | 139 (14,4) | 1,158 (1,055 - 1,271) | 0,000 |
| TOTAL | 63548 | 8912 (14,0) | 54636 (86,0) | 1:6,0 | 14555 (22,9) | 3203 (35,9) | 11556 (21,2) | 2,509 (2,407 - 2,615) | 0,000 |

TLC: tiroiditis limfocítica crónica; CPT: carcinoma papilar de tiroides; RP: rango de prevalencia. Fuente: Elaborado por los autores.

con TLC son más frecuentes en el grupo de piezas con CPT, que la mayoría de los pacientes con TLC no serán intervenidos quirúrgicamente en el desarrollo de la historia natural de la enfermedad, y que la sospecha clínica preoperatoria de CPT puede ser, en la mayoría de los casos, el motivo que indica su manejo quirúrgico, pudiendo ser la causa del sesgo de selección.

## Conclusiones

La literatura actual sugiere que existe un mayor riesgo de documentar un CPT en piezas quirúrgicas en las que se observen cambios compatibles con TLC; sin embargo, existen fuentes de sesgo que no será posible controlar en estudios retrospectivos, por lo que recomendamos estudiar la hipótesis que sugiera una mayor probabilidad de

diagnosticar un CPT en especímenes con cambios compatibles con TLC mediante metodologías prospectivas. Para ello, se deben controlar las posibles fuentes de sesgo realizando un cálculo del tamaño de la muestra en función de la prevalencia de CPT en especímenes con y sin TLC para cada uno de los escenarios clínicos, para garantizar un poder estadístico real. Finalmente, que la sospecha preoperatoria de una neoplasia maligna es, entre otros, el principal motivo que indica la realización de tiroidectomía en pacientes con o sin impresión clínica de enfermedad tiroidea autoinmune; este hecho seguirá comportándose como una limitante de difícil control y puede considerarse como la posible principal fuente de sesgo en estos estudios.

## Cumplimiento de normas éticas

**Consentimiento informado:** El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Metodológico y Ético de la Subdirección de Investigación de E.S.E. Hospital Universitario del Caribe y registrado bajo Código Institucional 46 - 22102020. De acuerdo con este comité y la Declaración de Helsinki no se requirió la solicitud de consentimiento informado para la realización del estudio.

**Conflictos de intereses:** Los autores declararon no tener ningún tipo de conflicto de intereses con la presente investigación.

**Fuentes de financiación:** Los autores declaran que esta investigación fue financiada por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Cartagena, se desarrolló en el marco del Plan de Fortalecimiento del Grupo de Investigación Scalpellum. Acta de Compromiso N° 021 de 2021 y Resolución N° 00416 de 2021.

## Contribución de los autores

- Concepción y diseño del estudio: Carlos Osorio-Covo.
- Adquisición de datos: Carlos Osorio-Covo, Jorge Ballestas-Barrera, Juan Correa-Palacio, Valeria Zambrano-Pacheco, Angie Rosales-Becerra, William Camargo-Martínez, Diego Barrios-Castellar, David Ortega-Caballero, Francisco Herrera-Saenz.
- Análisis e interpretación de datos: Carlos Osorio-Covo, Jorge Ballestas-Barrera.
- Redacción del manuscrito: Carlos Osorio-Covo, Jorge Ballestas-Barrera.
- Revisión crítica: Carlos Osorio-Covo.

## Referencias

1. Rosai J, Albores Saavedra J, Asioli S, Baloch ZW, Bogdanova T, Chen H, et al. Papillary Thyroid Carcinoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th edition. (Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. eds.). IARC: Lyon; 2017. pp. 81-92.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30. https://doi.org/10.3322/caac.21166
3. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid microcarcinoma: ¿How to diagnose and manage this epidemic? Int J Surg Pathol. 2014;22:113-9. https://doi.org/10.1177/1066896913517394
4. Siegel RL, Miller KD, Fuch HE, Jemal A. Cancer statistics 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72:7-33. https://doi.org/10.3322/caac.21708
5. Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F, Trimboli P. Cytological diagnosis associated with noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2019;29:222-8. https://doi.org/10.1089/thy.2018.0394
6. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13:391-7. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007
7. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the espontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3221-6. https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8678
8. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto´s thyroiditis: From genes to the disease. Curr Genomics. 2011;12:576-88. https://doi.org/10.2174/138920211798120763
9. Nosé V. Hashimoto Thyroiditis. In: Diagnostic Pathology: Endocrine. 2nd edition (Nosé V, Cipriani N, Fisch A, eds). Canadá: Elsevier Health Sciences; 2018; pp 53-60.
10. Lindsay S, Dailey ME, Friedlander J, Yee G, Soley MG. Chronic thyroiditis: a clinical and pathologic study of 354 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1952;12:1578-1600. https://doi.org/10.1210/jcem-12-12-1578
11. Dailey M, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg. 1955;70:291-7. https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270080137023
12. Holm L, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med. 1985;312:601-4. https://doi.org/10.1056/NEJM198503073121001
13. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in

patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. Thyroid. 2010;20:601-6. https://doi.org/10.1089/thy.2009.0450

14. Le K, Hershman J. Hashimoto´s thyroiditis does not predispose patients to differentiated thyroid cancer. Clin Thyroidology. 2014;26:227-9. https://doi.org/10.1089/ct.2014;26.227-229
15. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery. 1999;126:1070-7. https://doi.org/10.1067/msy.2099.101431
16. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013;168:343-9. https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903
17. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. Oncotarget. 2017;8:62414-24. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18620
18. Resende de Paiva C, Grønhøj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. Front Oncol. 2017;7:53. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053
19. Jankovic B, Le K, Hershman J. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:474-82. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2978
20. Holm L, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N Engl J Med. 1985;312:601-4. https://doi.org/10.1056/NEJM19850307312100
21. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, Ersoy P, Ugras N, Ersoy R, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. Thyroid. 2010;20:873-8. https://doi.org/10.1089/thy.2009.0118
22. Alcântara-Jones D, Alcântara-Nunes T, Rocha B, Oliveira R, Santa A, Alcântara F, et al. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. Radiol Bras. 2015;48:148-53. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0072
23. Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. Acta Clin Croat. 2009;48:9-12.
24. Gómez J, Gómez N, Sahun M, Soler J. Prevalence and significance of lymphocyte infiltration in papillary carcinoma of the thyroid gland. Ann Med Int. 1997;14:403-5.
25. Asanuma K, Sugenoya A, Kasuga Y, Itoh N, Kobayashi S, Amano J. The relationship between multiple intrathyroidal involvement in papillary thyroid carcinoma and chronic non-specific thyroiditis. Cancer Lett. 1998;122:177-80. https://doi.org/10.1016/s0304-3835(97)00398-4
26. Loh K, Greenspan F, Dong F, Miller T, Yeo P. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:458-63. https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5443
27. Kebebew E, Treseler P, Ituarte P, Clark O. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. World J Surg. 2001;25:632-7. https://doi.org/10.1007/s002680020165
28. Tamimi D. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. Int J Surg Pathol. 2002;10:141-6. https://doi.org/10.1177/106689690201000207
29. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. Am Surg. 2005;71:874-8. https://doi.org/10.1177/000313480507101018
30. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Kim Y. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? Minerva Endocrinologica. 2008;33:1-5.
31. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Elena R, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:702-8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03699.x
32. Huang B, Hseuh C, Chao T, Lin K, Lin J. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. Endocr Pathol. 2011;22:144-9. https://doi.org/10.1007/s12022-011-9164-9
33. Yoon Y, Kim H, Lee J, Kim J, Koo B. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. Eur Arch Otorhinolaryngoly. 2012;269:1013-7. https://doi.org/10.1007/s00405-011-1732-6
34. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700. https://doi.org/10.1136/bmj.b2700
35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6:332-6. https://doi.org/10.1136/bmj.b2535
36. Dailey M, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg 1955;70:291-7. https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270080137023
37. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanka Y, Rose N. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. Cancer.

1995;76:2312-8. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2312::aid-cncr2820761120>3.0.co;2-h

38. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. Surgery 2009;146:1099-104. https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.025
39. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, Potasso L, Antonasi A. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur Surg Res 2010;45:333-7. https://doi.org/10.1159/000320954
40. Ahn D, Heo S, Park J, Kim J, Sohn J, Park J, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. Acta Oncol 2011;50:1228-34. https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.602109
41. Kim K, Park Y, Kim E, Park S, Park D, Ahn S, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. Head Neck. 2011;33:691-5. https://doi.org/10.1002/hed.21518
42. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148:396-402. https://doi.org/10.1177/0194599812472426
43. Kutluturk K, Unal B, Cetin S. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: a single center experience. J Turgut Ozal Med Cent. 2017;24:190-2. https://doi.org/10.5455/jtomc.2017.03.34
44. Lee I, Hsieh A, Lee T, Lee T, Chien Y. The association of thyrotropin and autoimmune thyroid disease in developing papillary thyroid cancer. Int J Endocrinol. 2017;2017:5940367. https://doi.org/10.1155/2017/5940367
45. Nawarathna N, Ratnayake P, Hewage S, Senevirathne J, Gunatilake S, Kariyawasam N, et al. Association between nonspecific chronic lymphocytic thyroiditis and differentiated epithelial thyroid carcinoma: Clinicopathological analysis of patients who underwent thyroidectomy in a tertiary care center in Sri Lanka. World J Endoc Surg. 2018;10:119-26. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1230
46. Jackson D, Handelsman R, Farrá J, Lew J. Increased incidental thyroid cancer in patients with subclinical chronic lymphocytic thyroiditis. J Surg Res. 2020;245:115-8. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.025
47. Peterson C, Shidler F. Lymphocytic thyroiditis in 757 thyroid operations. Am J Surg. 1957;94:223-31. https://doi.org/10.1016/0002-9610(57)90649-9
48. Shands W. Carcinoma of the thyroid in association with struma lymphomatosa (Hashimoto's disease). Ann Surg. 1960;151:675-82. https://doi.org/10.1097/00000658-196005000-00008
49. Campos L, Picado S, Guimarães A, Ribeiro D, Dedivitis R. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78:77-80. https://doi.org/10.5935/1808-8694.20120037
50. Yamashita H, Nakayama I, Noguchi S, Murakami N, Moriuchi A, Yokoyama S, et al. Thyroid carcinoma in benign thyroid diseases. An analysis from minute carcinoma. Acta Pathol Jpn. 1985;35:781-8. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1985.tb00620.x
51. McLeod M, East M, Burney R, Harness J, Thompson N. Hashimoto's thyroiditis revisited: the association with thyroid cancer remains obscure. World J Surg. 1988;12:509-6. https://doi.org/10.1007/BF01655435
52. Roberti A, Sobrinho J, Porto O, Rapoport A. Concomitância da tireoidite de Hashimoto e o carcinoma diferenciado da tireóide. Rev Col Bras Cir. 2006;33:345-9. https://doi.org/10.1590/S0100-69912006000600003
53. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydin A, Tezel E, Onuk E. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. Adv Ther. 2007;24:510-6. https://doi.org/10.1007/BF02848773
54. Larson S, Jackson L, Riall T, Uchida T, Thomas R, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. J Am Coll Surg. 2007;204:764-75. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.037
55. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res. 2008;150:49-52. https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.09.020
56. Mazokopakis E, Tzortzinis A, Dalieraki-Ott E, Tsartsalis A, Syros P, Karefilakis C, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. Hormones (Athens). 2010;9:312-7. https://doi.org/10.14310/horm.2002.1282
57. Siriweera E, Ratnatunga N. Profile of Hashimoto's thyroiditis in Sri Lankans: Is there an increased risk of ancillary pathologies in Hashimoto's thyroiditis? J Thyroid Res. 2010;2010:124264. https://doi.org/10.4061/2010/124264
58. Buyukasik O, Hasdemir A, Yalcin E, Celep B, Sengul S, Yandakci K, et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? Endokrynol Pol. 2011; 4:303-8.
59. Zhang L, Li H, Ji Q, Zhu Y,Wang Z, Wang Y,et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. BMC Cancer. 2012;12:610. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-610

60. Konturek A, Barczyński M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. Langenbecks Arch Surg. 2013;398:389-94. https://doi.org/10.1007/s00423-012-1021-x
61. Ye Z, Gu D, Hu H, Zhou Y, Hu X, Zhang X. Hashimoto's thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2013;11:56. https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-56
62. Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, Kassi G, Zapanti E, Prokopiou M, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. Head Neck. 2014;36:531-5. https://doi.org/10.1002/hed.23331
63. Liu X, Zhu L, Cui D, Wang Z, Chen H, Duan Y, et al. Coexistence of histologically confirmed Hashimoto's thyroiditis with different stages of papillary thyroid carcinoma in a consecutive chinese cohort. Int J Endocrinol. 2014;2014:769294. https://doi.org/10.1155/2014/769294
64. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume J. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. Thyroid. 2014;24:1107-14. https://doi.org/10.1089/thy.2013.0588
65. Zayed A, Ali M, Jaber O, Suleiman M, Ashhab A, Al Shweiat W, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for medullary thyroid carcinoma? Our experience and a literature review. Endocrine. 2015;48:629-36. https://doi.org/10.1007/s12020-014-0363-2
66. Zhang Y, Ma X, Deng F, Liu Z, Wei H, Wang X, et al. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2014;12:277. https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-277
67. Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:1021-6. https://doi.org/10.1007/s00432-014-1629-z
68. Gabalec F, Srbova L, Nova M, Hovorkova E, Hornychova H, Jakubikova I, et al. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. Endokrynol Pol. 2016;67:48-53. https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0022
69. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017;37:393-400. https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709
70. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:729-35. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012
71. Osorio C, Ibarra S, Arrieta J, Sarmiento M, Barrios D, Sierra L, et al. Association between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective study in surgical specimens. Rev Esp Patol. 2020;53:149-57. https://doi.org/10.1016/j.patol.2019.07.004