



ORIGINAL

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides del área suroeste de Madrid. Factores pronósticos en el cáncer diferenciado de tiroides

Sergio Donnay Candil^{a,*}, Juan José Gorgojo Martínez^a, Helena Requejo Salinas^a, Elena López Hernández^a, Francisca Almodóvar Ruiz^a, Mercedes Mitjavila Casanovas^b y Fernando Pinedo Moraleda^c

^a Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 14 de marzo de 2012; aceptado el 18 de junio de 2012

Disponible en Internet el 7 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Factores pronóstico;
Epidemiología

Resumen

Objetivos: Análisis de las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con cáncer de tiroides en el área suroeste de Madrid e identificación de los factores de mal pronóstico en el subgrupo de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) del epitelio folicular.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de cáncer de tiroides de nuestro hospital entre 1998-2009. Las variables clínicas, quirúrgicas e histopatológicas significativas se incluyeron en modelos de regresión de Cox y logística para la identificación de factores pronósticos de muerte, recidiva y persistencia de enfermedad.

Resultados: Se incluyeron 150 pacientes con mediana de edad 49 años y mediana de seguimiento de 5,4 años. Los subtipos histológicos fueron: carcinoma papilar (86%), carcinoma folicular (6,6%), carcinoma medular (4%), carcinoma pobremente diferenciado (2,7%) y carcinoma anaplásico (0,7%).

Al final del estudio: 68% curación, 3,3% muertos (mortalidad por cáncer tiroideo 1,3%), 1,3% pérdida de seguimiento, 6,7% con enfermedad bioquímica persistente, 2,7% con enfermedad clínica persistente y 18% pendiente de evaluación. El mejor modelo pronóstico para recidiva de CDT fue el estadiaje TNM (estadio II-IV frente a I: HR 5,9, 95% IC 1,3-26,6) y para persistencia de enfermedad o muerte el estadiaje clínico de la ETA (alto riesgo frente a bajo/muy bajo riesgo: OR 9,2, 95% IC 2,6-33,2)

Conclusiones: En nuestro estudio la mortalidad y persistencia clínica de enfermedad fueron bajas. La clasificación de pacientes con CDT según estadiaje de la ETA fue un buen factor predictor de enfermedad persistente o muerte.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sdonnay@fhacorcon.es (S. Donnay Candil).

KEYWORDS

Thyroid cancer;
Prognostic factors;
Epidemiology

A retrospective cohort study of patients diagnosed of thyroid cancer in the southwest Madrid area. Predictive factors in differentiated thyroid cancer**Abstract**

Objectives: To analyze the clinical and histopathological features of patients with thyroid cancer in the southwest Madrid area and to identify poor prognostic factors in the subgroup with differentiated thyroid carcinoma (DTC) of the follicular epithelium.

Patients and methods: A retrospective cohort study of patients diagnosed with thyroid cancer at our hospital from 1998 to 2009. Significant clinical, surgical, and histopathological variables were included in Cox proportional hazard and logistic regression models to identify baseline factors predicting for death, recurrence, and persistent disease in DTC.

Results: A total of 150 patients with a median age of 49 years and a median follow-up of 5.4 years were enrolled. Histological subtypes were: papillary carcinoma (86%), follicular carcinoma (6.6%), medullary carcinoma (4%), poorly differentiated carcinoma (2.7%), and anaplastic carcinoma (0.7%). At the end of the study, 68% of patients were cured, 3.3% had died (disease-specific mortality, 1.3%), 1.3% were lost to follow-up, 6.7% had persistent biochemical disease, and 2.7% persistent clinical disease, while 18% of patients were pending assessment. The best prognostic model for DTC recurrence was TNM staging (stage II-IV vs. I: HR 5.9, 95% CI 1.3-26.6), while the best model for persistent disease or death was ETA clinical staging (high risk vs. low or very low risk: OR 9.2, 95% CI 2.6-33.2).

Conclusions: In our study, disease-specific mortality and persistent clinical disease were low. Classification of DTC patients based on ETA staging after initial treatment was a good predictor of persistent disease or death.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de tiroides (CT) aunque representa una neoplasia rara (menos del 1%) y constituye el cáncer endocrino más frecuente¹. Durante las últimas décadas, la prevalencia mundial del CT derivado del epitelio folicular -cáncer diferenciado de tiroides (CDT)- se ha incrementado notablemente², especialmente a expensas de la variante histológica papilar³. La evolución de los métodos diagnósticos frente a los posibles cambios del comportamiento biológico del CT han sido invocados como causas de ese aumento de prevalencia del CDT, sin que el debate esté definitivamente cerrado².

La disponibilidad de mejores métodos diagnósticos, la necesidad de un enfoque terapéutico multidisciplinar y los cambios observados en la forma de presentación del CDT han promovido, a partir del año 2000, el desarrollo de diferentes guías y consensos de expertos, con un aceptable seguimiento por parte de los endocrinólogos de nuestro país⁴. Aunque durante los últimos años, se ha incrementado el número de trabajos relacionados con el CT publicados en nuestro país, existen aún pocas publicaciones de series históricas de pacientes con seguimiento a largo plazo⁵⁻⁷.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar los datos clínicos e histopatológicos de los pacientes con CT diagnosticados en nuestra área durante el periodo 1998-2009, así como identificar factores pronósticos de evolución en el subgrupo de pacientes con CDT del epitelio folicular.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de CT en nuestro hospital entre marzo de 1998 y

diciembre de 2009. Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados en otro centro o con seguimiento en nuestro hospital inferior a 6 meses. Desde 2004 se había establecido en nuestra unidad un protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CT, basado parcialmente en la Guía Británica de 2002⁸. El tipo histológico del tumor se definió según la clasificación de la OMS⁹. Se aplicaron 2 escalas pronósticas para clasificar a los pacientes con CDT en categorías de riesgo: la sexta edición de la escala TNM (estadios I, II, III, IVA, IVB y IVC)¹⁰ y la escala propuesta por el Consenso de la *European Thyroid Association* (ETA) (categorías de muy bajo riesgo, bajo riesgo y alto riesgo)¹¹. A partir de 2007 se estableció en nuestra unidad un protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CDT según el Consenso de la ETA¹¹. Los criterios de remisión fueron definidos de acuerdo a dicho Consenso¹¹. Para pacientes de muy bajo riesgo tratados con lobectomía se consideró remisión una determinación de tiroglobulina (Tg) inferior a 10 ng/ml bajo tratamiento supresor con una ecografía cervical negativa. En el caso de pacientes de bajo riesgo (T1N0M0 o T2N0M0 sin histología de riesgo ni multifocalidad) tratados con tiroidectomía total y ablación con I¹³¹ se definió la remisión como una Tg estimulada con TSHhr menor a 0,5 ng/ml y Tg anual indetectable bajo tratamiento supresor. En los pacientes de riesgo moderado-alto (cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o cualquier M1) se consideró remisión la concurrencia de al menos un rastreo corporal total (RCT) negativo con Tg menor de 2 ng/ml sin tratamiento supresor o tras estímulo con TSHhr y Tg anual indetectable bajo tratamiento supresor.

En los pacientes que habían alcanzado la remisión se realizaba anualmente una determinación de Tg bajo tratamiento supresor y ecografía cervical.

Se definió como terapia supresora de TSH la consecución de concentraciones de TSH inferiores a 0,1 μ UI/ml mediante la administración de tiroxina (L-T4), terapia que se mantuvo en los pacientes con persistencia de enfermedad. En los pacientes de riesgo moderado-alto se mantuvo la terapia supresora durante 5 años y al alcanzar la situación de no evidencia de enfermedad, el tratamiento se equiparó a los de bajo riesgo. En los pacientes de bajo riesgo en los que se había conseguido la curación, la posibilidad de recidiva es baja por lo que se disminuyó la dosis de L-T4 para lograr valores de TSH en el límite inferior de la normalidad (entre 0,5 y 1,0 μ UI/ml).

Se definió como Tg en fase *off* los valores de Tg alcanzados tras retirada de tratamiento con L-T4 durante 4 semanas y con una concentración simultánea de TSH superior a 30 μ UI/ml.

El RCT tras la cirugía tiroidea se realizó a la semana de una dosis ablativa de I^{131} administrada a pacientes de alto y bajo riesgo. En los pacientes con alto riesgo se realizaron 2 RCT: un nuevo RCT al año y otro segundo RCT al siguiente año y su negatividad se consideró como criterio de curación.

En los pacientes con anticuerpos contra Tg (antiTg) positivos una concentración indetectable de Tg no se consideró como indicador de remisión de enfermedad, por lo que el seguimiento se realizó mediante RCT periódicos y ecografía cervical. Ante la sospecha de enfermedad a distancia se utilizaron otras técnicas de imagen tales como TC, resonancia magnética y fluoro desoxiglucosa-tomografía con emisión de positrones

Se recogieron las siguientes variables referentes a:

- a) Diagnóstico
 - Características clínicas, incluyendo datos demográficos y forma de presentación. Se definió como presentación incidental el hallazgo de nódulo tiroideo en alguna prueba de imagen solicitada por motivo diferente a patología tiroidea o el diagnóstico de CT en el estudio histológico de pieza de tiroidectomía realizada por enfermedad tiroidea no sospechosa de malignidad.
 - Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF): se definió como no realizada, diagnóstica, benigna, indeterminada e insuficiente.
 - Tipo histológico, diámetro máximo y extensión del tumor.
- b) Tratamiento
 - Tipos de cirugía tiroidea y ganglionar.
 - Complicaciones posquirúrgicas: hipoparatiroidismo permanente y lesión del nervio recurrente.
 - Tratamiento con I^{131} . Tratamiento con radioterapia externa.
- c) Estado en la última visita:
 - Muerto por CT o por otra causa, vivo con criterios de persistencia, recidiva o curación de la enfermedad, pérdida de seguimiento. Se definió como pendiente de evaluación al paciente con revisión programada en los 6 siguientes meses tras el cierre de la recogida de variables.

Las concentraciones séricas de Tg se determinaron mediante quimioluminiscencia con el analizador Immulite 2000® (Siemens), con límite de detección de 0,2 ng/ml y

coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica de 3,7 y 4,6%, respectivamente. Las concentraciones séricas de antiTg y TSH se cuantificaron mediante quimioluminiscencia con el analizador Advia-Centaur® (Siemens), con límites de detección de 30 U/ml y 0,008 μ UI/ml respectivamente y coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica de 3,9 y 5,1% para antiTg y de 3,1 y 4,2% para TSH.

La mayoría de los RCT fueron realizados en un mismo centro de Medicina Nuclear tras dosis oral de I^{131} en gammacámara con colimadores para altas energías.

Las variables cuantitativas se expresan mediante la mediana y su rango intercuartílico (RIC) y las cualitativas en porcentaje. Las curvas de supervivencia se estimaron por el procedimiento de Kaplan-Meier y la comparación de curvas de supervivencia se realizó con la prueba de Mantel-Cox (*log-rank test*).

La búsqueda de factores pronósticos de muerte, recidiva y enfermedad persistente en CDT se llevó a cabo mediante 2 modelos multivariantes: un modelo predictor de regresión de Cox, siendo la variable dependiente el tiempo hasta la recidiva, y un modelo predictor de regresión logística en el que la variable de resultado fue la muerte o la persistencia de enfermedad. Los modelos completos iniciales incluyeron aquellas variables clínicas, quirúrgicas e histopatológicas con $p < 0,1$ en el análisis univariado. En el caso de que las variables categóricas generasen estimadores inestables por escaso número de pacientes en alguno de los grupos fueron recodificadas a nuevas variables con menor número de categorías. Tras construir todos los posibles submodelos partiendo del modelo máximo, el criterio de selección del mejor modelo predictor fue el valor R^2 de Atkinson en la regresión de Cox y el valor C_p de Mallows en la regresión logística.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Se incluyeron 150 pacientes con CT, con mediana de edad de 49 años, de los que 139 (92,6%) correspondían a CDT. La mediana de seguimiento fue de 5,4 años (RIC: 2,0-8,4).

Las características basales se muestran en la [tabla 1](#). En el 52,5% de los pacientes la forma de presentación fue un hallazgo incidental en una prueba de imagen solicitada por motivo diferente a patología tiroidea (19,5%) o en la pieza de tiroidectomía realizada por enfermedad tiroidea no sospechosa de malignidad (bocio multinodular normofuncional, bocio hiperfuncional) (33%). En el resto de los pacientes las formas de presentación fueron la presencia de bocio (18%), nódulo tiroideo palpable (24%) y adenopatía cervical palpable (5,36%).

No se realizó PAAF o se obtuvo de otro nódulo distinto del afecto de CT en el 36% de los pacientes. Los resultados de la PAAF fueron diagnóstica en el 30,7%, benigna en el 18,7%, indeterminada en el 12% e insuficiente en el 2,7%.

Los subtipos histológicos de CT se muestran en la [figura 1](#). El 86% de los pacientes de nuestra serie presentó carcinoma papilar (CP), de los que el 56,7% correspondía a la variedad de carcinoma papilar clásico (CPC) o encapsulado.

Los distintos tratamientos, las complicaciones posquirúrgicas, la estadificación del tumor y las categorías de riesgo

Tabla 1 Características clínicas, tipos de tratamiento, complicaciones postquirúrgicas, estadificación del tumor* y categorías de riesgo** en los CDT. Datos expresados en porcentaje o mediana y su rango intercuartílico

Características basales	
n	150
Mujeres	79
Edad (años)	49 (35,5 – 57,7)
Presentación incidental	52,5
Tamaño del tumor (cm)	1,4 (0,6 – 2,5)
Microcarcinoma	44
Multifocalidad	29,3
Tiroidectomía total	72,7
Cirugía ganglionar	37
Tratamiento con I ¹³¹	82
Parálisis del nervio laríngeo	5,8
Hipoparatiroidismo permanente	17,3
Extensión extratiroides	13,4
Metástasis ganglionares	20,5
Metástasis a distancia	2,1
Estadio TNM (6.ª edición, 2002) ^{10, *} :	
• I	75,9
• II	9
• III	6,2
• IV a, b y c	8,9
Categorías de riesgo (ETA 2006) ^{11, **} :	
• Muy bajo riesgo	29,5
• Bajo riesgo	38,9
• Alto riesgo	31,5

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; ETA: *European Thyroid Association*; TNM: tumor, adenopatías, metástasis.

para CDT se muestran en la **tabla 1**. En los pacientes con CDT se practicó tiroidectomía total en 99 pacientes (72,5%), subtotal en un paciente (0,72%), lobectomía más istmectomía en 7 pacientes (5,1%) y lobectomía en 30 pacientes (21,16%).

Se realizó algún tipo de cirugía ganglionar (compartimento central, laterocervical ipsilateral, laterocervical contralateral y supraclavicular) en el 37% de los pacientes con CT. En el subgrupo de pacientes con CDT se realizó cirugía ganglionar en el 18% de los pacientes de bajo riesgo, en el 75,6% de los pacientes de alto riesgo y en ninguno de los de muy bajo riesgo.

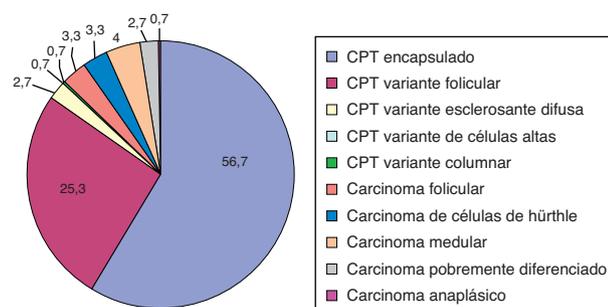


Figura 1 Subtipos histológicos de cáncer de tiroides. CPT: carcinoma papilar de tiroides.

Se practicaron 2 tipos de cirugía (tiroidea y/o ganglionar) en el 17,5% de los pacientes con CDT de muy bajo riesgo, mientras que en el 29% de los pacientes con bajo riesgo y alto riesgo se practicaron 3 tipos de cirugía. Al excluir a los pacientes con carcinoma medular, carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico, las tasas de hipoparatiroidismo permanente y de parálisis del nervio recurrente fueron del 14,7 y 4%, respectivamente.

El 82% de los pacientes con CT recibió tratamiento con I¹³¹. El número de dosis y la dosis acumulada de I¹³¹ se muestran en la **tabla 2**. Recibieron una o más dosis de I¹³¹, el 70% de los pacientes de muy bajo riesgo, el 93% de los de bajo riesgo y el 95% de los alto riesgo. Seis pacientes (4%) recibieron radioterapia externa, con una dosis total acumulada de 5.300 cGy (2.262,5-7.000).

En la **tabla 3** aparecen los resultados del seguimiento al concluir el estudio. El 68% de los pacientes cumplía criterios de curación y la mortalidad específica relacionada con CT fue del 1,3% (un paciente con carcinoma anaplásico y otro con carcinoma pobremente diferenciado). En el análisis univariado del subgrupo con CDT las variables asociadas a persistencia de enfermedad o muerte fueron (**tabla 4**): diámetro tumoral (OR 1,45 [IC95% 1,09-1,93], p= 0,011), adenopatías en nivel cervical VI (OR 4,94 [IC95% 1,24-19,7], p= 0,033), Tg tras cirugía en fase off (OR 1,004 [IC95% 1,000-1,008], p= 0,025), estadio T (T2 frente a T1 OR 2,06 [IC 95% 0,35-12,19], T3 frente a T1 OR 10,5 [IC95% 2,52-43,8], T4a frente a T1 OR 17,5 [IC95% 0,92-334,11], p= 0,006), estadio N (N1a frente a N0 OR 6,45 [IC95%1,30-32,08], N1b frente a N0 OR 3,58 [IC95% 0,62-20,8] p= 0,06) y clasificación riesgo ETA¹¹ (alto riesgo frente a bajo y muy bajo riesgo) OR 9,24 (2,57-33,22) p <0,001. Las variables asociadas a recidiva de la enfermedad fueron el estadio TNM (II-IV frente a I) HR 5,91 (IC 95% 1,31-26,59) p 0,023 y la clasificación riesgo ETA¹¹ (alto frente a bajo/muy bajo riesgo) HR 3,91 (IC 95% 0,87-17,61), p= 0,077. Ninguna otra variable individual mostró una asociación significativa con la recidiva. Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en función del tipo histológico en los pacientes con CT se muestran en la **figura 2** y las de supervivencia libre de enfermedad en función de la clasificación TNM en los pacientes con CDT se muestran en la **figura 3**. Los pacientes con microcarcinoma (T menor de 1 cm) no presentaron menor probabilidad de recidiva, enfermedad persistente o muerte que aquellos con macrocarcinoma.

El mejor modelo pronóstico de recidiva del CDT fue la estadificación según la escala TNM (II-IV frente a I) HR 5,91 (IC 95% 1,31-26,59) p= 0,023 y el mejor modelo predictor de persistencia de enfermedad o muerte fueron las categorías de riesgo del Consenso Europeo¹¹: alto riesgo frente a bajo o muy bajo riesgo: OR 9,24 (IC 95% 2,6-33,2), p< 0,001. Un 8% de los pacientes con estadio I presentaron recidiva frente al 23,8% de los pacientes con estadios II, III y IV.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran un claro predominio de la variante histológica de CP, superior al 80%, de forma similar a lo descrito en series de CT y de CDT, tanto de nuestro país como en las series americanas, que incluyen un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento^{5-7,12,13}.

Tabla 2 Número de dosis y dosis acumulada de I¹³¹ en los pacientes con CDT

Tratamiento	Muy bajo riesgo (N = 40)	Bajo riesgo (N = 56)	Alto riesgo (N = 41)
<i>Número de tratamientos con I¹³¹</i>			
0	30%	7,1%	4,9%
1	55%	67,9%	46,3%
2	10%	19,6%	26,8%
3	2,5%	3,6%	17,1%
4	2,5%	0%	4,9%
5	0%	1,8%	0%
<i>Dosis acumulada de I¹³¹ (mCi)</i>	100 (100-137,5)	125 (100-200)	200 (150-352)

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides.

Tabla 3 Resultados del seguimiento expresados en porcentaje ó mediana y su rango intercuartílico en pacientes con carcinoma de tiroides

Resultados del seguimiento	
<i>Mediana de seguimiento (años)</i>	5,4 (2,0-8,4)
<i>Persistencia de enfermedad</i>	23,1
<i>Recidiva de enfermedad</i>	5,3
<i>Curación</i>	68
<i>Mortalidad</i>	
• Global	3,3
• Específica de enfermedad	1,3
<i>Pérdida de seguimiento</i>	1,3
<i>Pendientes de evaluación</i>	18

El subtipo de carcinoma folicular (CF) representó el 6,6% (3,3% folicular y 3,3% carcinoma de células de Hürthle) de nuestros pacientes con CT, proporción similar a la descrita en las series de CDT de los hospitales de Móstoles¹² y de Toledo⁶ e inferior a las descritas en la serie del hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares⁷ (11,3%), hospital de Basurto¹¹ (11%) y en la serie conjunta de 2 hospitales catalanes⁵ (12%), hallazgo probablemente relacionado con la mayor complejidad asistencial de alguno de estos hospitales y la inclusión de pacientes con CDT atendidos en períodos anteriores a la

década de los 80 del pasado siglo. En este sentido, varios estudios^{2,14-16} demuestran una progresiva reducción en las últimas décadas de la prevalencia de la variante CF a favor del CP. Entre otros factores implicados en esta tendencia, se han invocado la mejora del estado nutricional de yodo¹⁷, asociada a un incremento de las mutaciones *BRAF* más frecuentes del CP¹⁸, una mejor definición histológica de la variante folicular del CP¹⁹ así como el aumento en la detección de tumores de menor tamaño¹⁵ que corresponden en su mayoría a la variante CP.

En más de la mitad de los pacientes de nuestra serie, la forma de presentación del CT fue considerada como incidental. De forma similar a nuestro estudio, en la serie italiana de Elisei et al.², donde se considera como hallazgo incidental la detección de un nódulo durante pruebas diagnósticas solicitadas por motivo diferente a patología tiroidea, la presentación incidental del CDT se duplicó a partir de 1990, representando el 20% de los pacientes diagnosticados durante el período 1990-2004. Estos datos apoyan la idea de que la mayor utilización de mejores métodos diagnósticos de imagen contribuiría a la mayor prevalencia de CDT observada en las últimas décadas. En nuestra opinión, la inclusión y análisis de esta variable, la presentación incidental, no reseñada en la mayoría de publicaciones actuales, podría contribuir a un mejor conocimiento de los cambios epidemiológicos del CT en futuros estudios a desarrollar.

Tabla 4 Variables del subgrupo con CDT asociadas a persistencia de enfermedad o muerte

	OR	IC 95%	p
<i>Diámetro tumoral</i>	1,45	1,09-1,93	0,011
<i>Adenopatías en nivel cervical v1</i>	4,94	1,24-19,7	0,033
<i>Tiroglobulina tras cirugía en fase off</i>	1,004	1,000-1,008	0,025
<i>Estadio T</i>			
T2 frente a T1	2,06	0,35-12,19	0,006
T3 frente a T1	10,5	2,52-43,8	0,006
T4a frente a T1	17,5	0,92-334,11	0,006
<i>Estadio N</i>			
N1a frente a N0	6,45	1,30-32,08	0,06
N1b frente a N0	3,58	0,62-20,8	0,06
<i>Clasificación riesgo ETA alto riesgo frente bajo y muy bajo riesgo</i>	9,24	2,57-33,22	<0,001

ETA: European Thyroid Association; CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

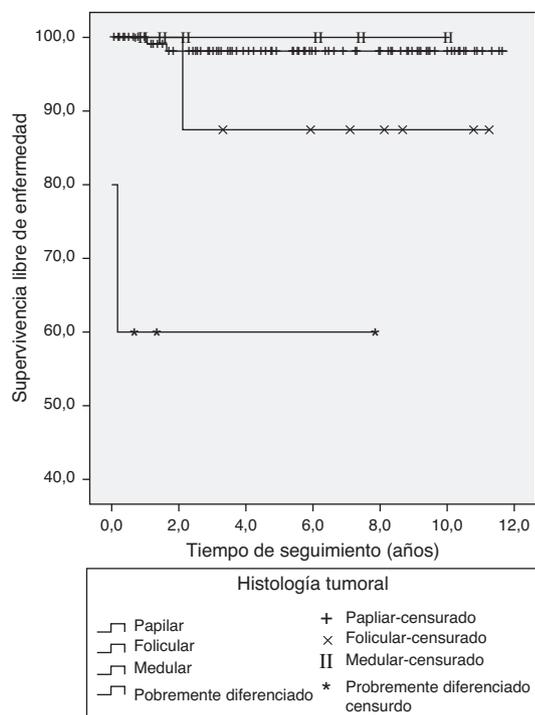


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en función de los diferentes tipos histológicos de cáncer de tiroides. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0,0001$.

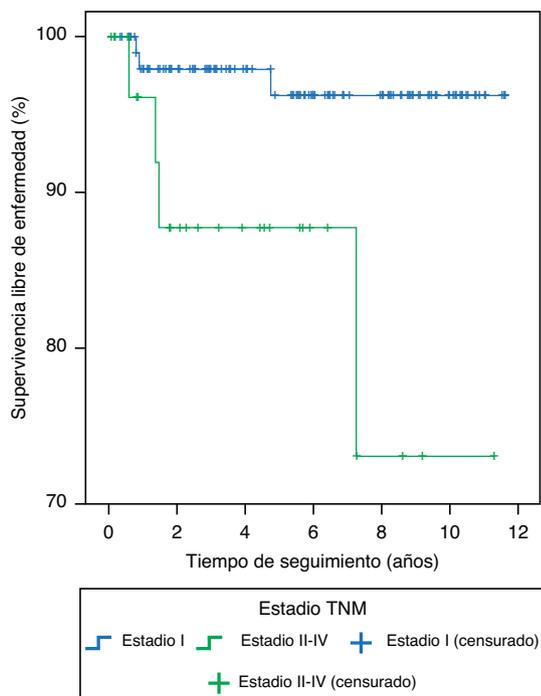


Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en función de la clasificación TNM. Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,023$.

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides.

La elevada proporción de pacientes con microcarcinoma de nuestra serie, próxima al 45%, es similar a la reseñada en la del hospital de Móstoles¹³ y claramente superior a las descritas en el resto de series de nuestro país^{5-7,12}, con tasas en torno al 15-20%. Estas diferencias podrían tener su origen en los distintos períodos de observación incluidos en algunos de los anteriores estudios. Así, en la serie del hospital de Basurto¹² la tasa de microcarcinomas se incrementó desde un 12% durante el período 1996-2000 hasta un 29% durante 2001-2005. En el trabajo de Elisei et al.², una de las series europeas con mayor número de pacientes con CDT tratados en un único centro hospitalario y con protocolos terapéuticos y de seguimiento estandarizados, la proporción de pacientes con microcarcinomas se incrementó desde un 7,9% durante el período 1969-1989 hasta un 28,7% durante 1990-2004. Este incremento de la proporción de pacientes con microcarcinoma reflejaría el mayor uso de métodos de imagen más sensibles en el diagnóstico de las enfermedades del tiroides y de otras enfermedades no tiroideas experimentado en las últimas décadas. Este hecho condicionaría la detección de tumores de menor tamaño, permitiendo el diagnóstico del CT en fases precoces o de pequeños CT que, por otra parte, nunca habrían llegado a manifestarse clínicamente². No obstante y de manera similar a otras series^{2,13}, en nuestro estudio los pacientes con microcarcinoma presentaron una probabilidad de persistencia de enfermedad o muerte no inferior a la de los pacientes con macrocarcinoma. En este sentido, algunos autores^{2,16} han resaltado el hecho de que los microcarcinomas papilares se localizan frecuentemente cerca de la cápsula tiroidea y tienen una extensión extratiroidea microscópica limitada. Así, a pesar de estar asociados a un buen pronóstico, estos tumores entrarían en la definición de tumor con extensión local, lo que incrementaría el porcentaje de estos tumores en estadio T3. Por otra parte, el incremento de tumores intratiroideos y la reducción de afectación linfática y metastásica a distancia observadas en las últimas décadas, no se ha acompañado del correspondiente descenso de los CDT localmente avanzados, como ha sido reseñado en algunos estudios^{2,21,22}. Muy probablemente, la tipificación molecular completa de los CDT con distinto comportamiento biológico permitirá en un futuro una mejor comprensión de estas observaciones clínicas²³.

En concordancia con el reducido tamaño del tumor y el bajo porcentaje de afectación extratiroidea o metastásica de los pacientes de nuestra serie, más del 65% se encontraba en estadios precoces de la enfermedad (75,9% en estadio I de la escala TNM; 68,4% en categorías de muy bajo y bajo riesgo del Consenso Europeo¹¹), proporción superior a las descritas en el resto de series de nuestro país^{5,6,12}, con tasas de pacientes en estadio I que oscilan entre el 35,5 y 69%. La multifocalidad del tumor, en torno al 30%, es similar a la descrita en el resto de series de nuestro país. En ese sentido, el progresivo incremento de este parámetro histológico, observado en algunas series que comparan distintos períodos de observación^{2,12}, podría muy probablemente reflejar una mejor definición histológica del CP durante las últimas décadas^{19,21}, más que un cambio del comportamiento biológico del tumor.

Respecto a los tipos de tratamiento, se practicó tiroidectomía total o casi total en el 72,7% de nuestros pacientes,

proporción inferior a las descritas en el resto de series de nuestro país^{5-7,12}, con tasas entre el 86 y el 92%, diferencia probablemente condicionada por la elevada proporción de pacientes con microcarcinoma y forma de presentación incidental de nuestra serie. Así, en casi un tercio de nuestros pacientes se diagnosticó CT tras estudio histológico de la pieza de tiroidectomía realizada por enfermedad tiroidea no sospechosa de malignidad, con un 76% de los pacientes en estadio I, hechos que explicarían la menor proporción de tiroidectomías totales practicadas en nuestro hospital. De forma similar, el bajo porcentaje de cirugía ganglionar practicada en nuestro hospital, inferior a los reseñados en el resto de series de nuestro país^{5-7,12}, también podría estar relacionado con esas circunstancias. La indicación de microdissección de los ganglios linfáticos solo en los casos de sospecha preoperatoria de malignidad o ante el hallazgo intraoperatorio de metástasis linfáticas y los cuestionados beneficios de la disección profiláctica del compartimento central sin mejoría sobre los índices de recidiva y mortalidad, recogidos en el Consenso Europeo¹¹, protocolo establecido en nuestro hospital a partir de 2007, habría condicionado la menor realización de cirugías ganglionares. En cualquier caso, al revisar los índices de cirugía ganglionar en función de las categorías de riesgo del Consenso Europeo¹¹, el porcentaje de cirugía ganglionar practicada se incrementó hasta el 75% en los pacientes de alto riesgo de nuestra serie.

Más del 80% de nuestros pacientes recibieron tras la cirugía tratamiento ablativo con I¹³¹, porcentaje similar a los descritos en las series de CDT de nuestro país. La ablación con I¹³¹ del tejido residual como alternativa eficaz a la reintervención para completar la tiroidectomía en los casos de bajo riesgo para la recidiva¹¹ explicaría el mayor porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento con I¹³¹ que el de los sometidos a tiroidectomía total en nuestra serie. El elevado porcentaje de pacientes de muy bajo riesgo tratados con I¹³¹ se produjo fundamentalmente durante la primera mitad del estudio (1998-2004), período en el que todavía no se había asumido en nuestro hospital ningún protocolo terapéutico y de seguimiento de CT estandarizado.

Como complicaciones de la cirugía se produjo hipoparatiroidismo permanente en el 17,3% y parálisis permanente del nervio recurrente en el 5,8% de los pacientes de nuestra serie. Si bien en la mayoría de trabajos sobre CT de nuestro país no se reseñan estos datos, nuestra tasa de complicaciones quirúrgicas fue superior a la referida en la serie conjunta de hospitales catalanes⁵ y la del hospital Príncipe de Asturias⁷ donde registran hipoparatiroidismo permanente en el 14 y 9% y parálisis del nervio recurrente en el 3,7 y 3,3% respectivamente. El porcentaje de reintervenciones para completar la tiroidectomía, próxima al 25% en nuestra serie, así como la inclusión de otros subtipos histológicos de CT distintos del CDT, que requieren un tratamiento quirúrgico inicial más agresivo, habrían contribuido, entre otros factores, a la mayor morbilidad quirúrgica observada en nuestro estudio. En ese sentido debemos resaltar que en casi un tercio de los pacientes del grupo de CDT de bajo riesgo y alto riesgo se practicaron hasta 3 intervenciones quirúrgicas lo que explicaría en parte esa elevada morbilidad posquirúrgica observada en nuestra serie. Por otra parte, al excluir los pacientes con carcinoma medular, carcinoma pobremente

diferenciado y anaplásico, las tasas de hipoparatiroidismo permanente y de parálisis del nervio recurrente se redujeron al 14,7 y 4% respectivamente. Por último, la posibilidad de una mayor morbilidad posquirúrgica en los años inmediatamente posteriores a la fecha de apertura de nuestro hospital (1998) relacionada con una inicial falta de especialización en cirugía de tiroides no debería descartarse.

La mortalidad específica por CDT en nuestro estudio fue del 1,3%, similar a la de la serie conjunta de hospitales catalanes⁵ y a la del hospital de Basurto¹² con mortalidades específicas del 1,8 y 1,9%, respectivamente y netamente inferior a la de los hospitales de nuestro entorno con mortalidades de 3,1, 3,9, 4,9 y 7,9% en las áreas de Móstoles¹², Leganés²⁰, Toledo⁶ y Alcalá de Henares⁷ respectivamente y a la de otros grupos europeos^{2,21,24} y americanos^{25,26}, con mortalidades referidas en torno al 4%. En ese sentido, el estudio de ámbito nacional de Lope et al.²⁷ realizado sobre más de 2.500 fallecimientos por CT durante la década 1989-1998, muestra diferencias en los índices y riesgo de mortalidad por CT incluso entre distintos municipios de una misma comunidad autónoma. Las distintas tasas de mortalidad observadas podrían tener su origen en los diferentes tiempos de seguimiento y tipos de tratamiento quirúrgico de los pacientes con CT, circunstancia reseñada en algunos estudios²⁶, aunque no en todos². Muy probablemente, las distintas formas de práctica clínica y diversos factores etiopatogénicos por determinar, modificarían la forma de presentación y la estrategia de tratamiento del CT en cada área¹¹, condicionando las diferentes tasas de mortalidad observadas.

En nuestra serie, el análisis univariado en el subgrupo de pacientes con CDT mostró que el tamaño del tumor, la presencia de adenopatías cervicales y los distintos estadios T y N se asociaron a persistencia de enfermedad o muerte, factores pronóstico similares a los descritos en numerosas publicaciones²⁸. La edad del paciente⁶, el sexo masculino¹³, el tipo histológico⁶, la extensión extratiroidea^{6,13} y la presencia de metástasis ganglionares¹³ y a distancia⁶ son algunas de las variables predictoras independientes de supervivencia y persistencia de enfermedad, descritas en otras series de nuestro país. Como es bien conocido, algunas variables asociadas a recidiva o mortalidad del CDT en el análisis univariado no se identifican como factores predictores independientes en el análisis multivariado²⁸. Por otra parte, los factores de riesgo de mortalidad y recidiva en el CDT varían entre diferentes estudios²⁸. Además, algunos trabajos recientes sugieren la conveniencia de identificación tanto de las variables predictoras de mortalidad como de las de recidiva, no siempre coincidentes²⁹. En este sentido, el análisis multivariado mostró que en los pacientes con CDT de nuestra serie, el mejor modelo pronóstico para recidiva fue la estadificación según la escala TNM, multiplicándose casi por 6 la tasa de riesgo en los pacientes en estadios II, III y IV frente a los pacientes en estadio I, mientras que el mejor modelo predictivo para persistencia de enfermedad o muerte fueron las categorías de riesgo del Consenso Europeo¹¹.

Los diferentes sistemas de estadificación propuestos en la actualidad incluyen distintos factores pronósticos y permiten distinguir entre pacientes con bajo riesgo y alto riesgo de muerte relacionada con CT así como de recidiva de la enfermedad. De los más de 15 sistemas propuestos²⁹,

la escala TNM ha demostrado su utilidad para predecir mortalidad por lo que es recomendado para todos los pacientes con CDT. Basada en esta escala y con la información derivada de los resultados del RCT tras la cirugía, el Consenso Europeo¹¹ definió 3 categorías de riesgo para el manejo y tratamiento posteriores de estos pacientes. Los factores predictores de persistencia de enfermedad o muerte obtenidos en nuestra serie apoyarían la utilidad de estas categorías de riesgo del Consenso Europeo. En cualquier caso, la elección de un sistema de estadificación, por encima de experiencias individuales y habida cuenta de que estudios previos no han demostrado diferencias significativas entre varios sistemas³⁰, debería guiarse por las recomendaciones de guías y consensos de expertos, cuyo seguimiento parece aceptado por buena parte de los endocrinólogos de nuestro país⁴.

El carácter de revisión retrospectiva y el reducido tiempo transcurrido entre la asunción por nuestra Unidad de las guías de manejo de CT (en 2004 y en 2007 para la Guía Británica⁸ y el Consenso Europeo¹¹, respectivamente) y la finalización del trabajo (2009) constituyen las limitaciones más importantes de nuestro estudio. Debemos resaltar el hecho de que durante la primera mitad del estudio no se había asumido en nuestro hospital ningún protocolo terapéutico y de seguimiento de CT estandarizado. Estas circunstancias, indudablemente, han reducido el grado de cumplimiento estricto de dichas guías en una parte importante de nuestros pacientes con CT, hecho, por otra parte, ya constatado previamente en otros hospitales de nuestro país⁴.

Concluimos que en nuestra serie/cohorte de pacientes, se han registrado unas tasas bajas de mortalidad específica relacionada con CT y de persistencia de la enfermedad. La inclusión de los pacientes con CDT en las categorías de riesgo del Consenso Europeo¹¹ mostró ser un buen modelo predictor de enfermedad persistente o de muerte.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1516-27.
- Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol*. 2004;11:1093-7.
- Gómez Sáez JM. ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo? *Endocrinol Nutr*. 2010;57:357-63.
- Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julián T, Díaz G, Mora M, et al. Estudio comparativo de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel españoles en relación a series norteamericanas. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:364-9.
- Sastre J, Llamazares O, Vicente A, Marco A, Cánovas B, Orradre JL, et al. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:157-62.
- Blanco C, Peláez N, García-Díaz JD, Maqueda E, Sanz JM, Álvarez J. Estudio epidemiológico del cáncer de tiroides en la zona este de Madrid. *Rev Clin Esp*. 2005;205:307-10.
- Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid in adults. *Nucl Med Commun*. 2004;25:897-900.
- Histological typing of thyroid tumours. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, editores. International histological classification of tumours, no 11. Geneva: World Health Organization; 1998, 1-18.
- Witteking C, Compton CC, Greene EL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94:2511-6.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
- Paja M, Oleaga A, López JI, Moreno C, Ruiz A, Elorza JR. Análisis epidemiológico del carcinoma tiroideo en el Hospital de Basurto durante el período 1996-2005. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:294-8.
- Familiar C, Moraga I, Antón T, Gargallo M, Ramos A, Marco A, et al. Factores relacionados con la persistencia de la enfermedad a los 5 años del diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides: estudio de 63 pacientes. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:361-8.
- Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ*. 2007;177:1357-61.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- Colonna M, Guizard AV, Schvartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer*. 2007;43:891-900.
- Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1513-7.
- Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1612-7.
- Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype: papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007;18:1-7.
- Alcázar V, Mondéjar BM, del Val TL, de Icaya PM, del Olmo D, Jaunsolo MA, et al. Tasa de incidencia y características del cáncer de tiroides en un área de la zona sur de Madrid. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:182-4.
- Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Millar TR, Yeo PP. Pathological tumor-node metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3553-62.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:784-91.
- Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res*. 2009;69:4885-93.
- Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in

- differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:313–9.
25. Hundahl SA, Flemming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer.* 1998;83:2638–48.
 26. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26:879–85.
 27. Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D, et al. Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC Public Health.* 2006;6:302, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-6-302>.
 28. Schlumberger M, Pacini F. Prognostic factors. En: Schlumberger M, Pacini F, editores. *Thyroid tumors.* Paris: Éditions Nucléon; 2003. p. 111–25.
 29. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:419–35.
 30. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: thyroid carcinoma as example. *Cancer.* 1997;79:2414–23.