

ORIGINAL

Estudio descriptivo de las características del cáncer diferenciado de tiroides en Cataluña en el periodo 1998-2012. Registro CECaT



Carles Zafon*, Manel Puig-Domingo, Josefina Biarnés, Irene Halperin, Maria Rosa Bella, Ignasi Castells, Cintia González, Ana Megía, Lola Santos, Luís García-Pascual, Jordi Lluís Reverter, Eduarda Pizarro y Dídac Mauricio, en nombre del Consorcio para el Estudio del Cáncer de Tiroides (CECaT)

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 16 de enero de 2015; aceptado el 9 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
CECaT;
Cataluña

Resumen

Introducción: Recientemente, se ha constituido en Cataluña el Consorcio para el Estudio de Cáncer de Tiroides (CECaT). Se trata de una plataforma que reúne 20 hospitales y un instituto de investigación de la comunidad. Una de sus iniciativas ha sido la realización de un estudio retrospectivo de las características de pacientes tratados de cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

Material y métodos: Se incluyeron 1.855 pacientes de 11 hospitales tratados en el periodo (1998-2012).

Resultados: Del total, 1.470 (79,2%) eran mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 47,7 (15,7) años, siendo significativamente mayor en los varones que en las mujeres, 49,3 (15) versus 47,3 (15,8); $p=0,02$. El 88,9% eran carcinomas papilares. El tamaño del tumor fue de 21,5 (16) mm, siendo significativamente menor en las mujeres que en los hombres, 20,1 (14,5) mm y 26,6 (20,3) mm, respectivamente ($p < 0,001$). Tras un seguimiento de 5,5 (3,8) años, se disponía de la situación final en 1.355 pacientes. De ellos, 1.065 (78,6%) se encontraban libres de enfermedad, 239 (17,6%) mantenían enfermedad activa y 51 (3,8%) habían fallecido. El riesgo de no estar libre de enfermedad se relacionaba de forma significativa con: mayor edad al diagnóstico, sexo masculino, mayor tamaño del tumor, metástasis linfáticas iniciales, ausencia de signos de tiroiditis en el resto de la glándula, y presencia de invasión vascular y/o extraglandular del tumor.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: 26276czl@comb.cat, czafon@vhebron.net (C. Zafon).

Conclusiones: Los resultados muestran que las características del CDT de la cohorte son similares a las descritas en otros ámbitos geográficos

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thyroid cancer;
CECaT;
Catalonia

A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998-2012. The CECaT registry

Abstract

Introduction: The consortium for the study of thyroid cancer (CECaT), including 20 hospitals and one research institute, was recently created in Catalonia (Spain). One of the first initiatives of the group was to perform a descriptive analysis of the characteristics of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC).

Patients and methods: The cohort included 1,855 patients from 11 hospitals treated over a period of 15 years (1998-2012).

Results: In this series, 1,470 (79.2%) patients were women. Mean age was 47.7 (15.7) years old. Age was significantly higher in male than in female patients, 49.3 (15) versus 47.3 (15.8); $p=0.02$. Papillary thyroid carcinoma accounted for 88.9% of cases. Mean tumor size was 21.5 (16) mm, and was significantly lower in females than in males, 20.1 (14.5) mm and 26.6 (20.3) mm respectively ($p < 0.001$). After a follow-up period of 5.5 (3.7) years, information was available for 1,355 patient, of whom 1065 (78.6%) were free of disease, 239 (17.6%) had no tumor persistence, and 51 (3.8) % had died. The risk of persistent or recurrent disease was significantly associated to older age at diagnosis, male gender, larger tumor size, lymph node metastases at surgery, no signs of thyroiditis in the remaining thyroid tissue, and presence of vascular and/or extraglandular invasion.

Conclusions: Patient characteristics analyzed are similar to those reported in other parts of the world

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente y constituye uno de los tumores cuya incidencia más ha aumentado en los últimos 20 años. Según la International Agency for Research on Cancer (IARC), se sitúa entre los 8 tumores malignos más frecuentes en las mujeres en Europa¹. Según esta misma fuente, en nuestro país la tasa estandarizada por edad se sitúa en 2,6 por cien mil habitantes en varones y en 4,1 en mujeres¹. A pesar de ello continúa siendo una enfermedad de baja prevalencia por lo que la colaboración entre centros con la finalidad de aunar estrategias tanto asistenciales como de investigación es un aspecto decisivo. Recientemente, se ha constituido en Cataluña el Consorcio para el Estudio de Cáncer de Tiroides (CECaT). Se trata de una plataforma que reúne 20 centros hospitalarios y un instituto de investigación de la comunidad, y que tiene la finalidad de potenciar el conocimiento científico y mejorar la calidad asistencial de los pacientes con esta patología. Para ello se ha creado un registro de cáncer de tiroides que recogerá de manera prospectiva las características clínico-patológicas de todos los casos de CDT. Asimismo, pone en marcha la recogida de una colección de muestras tanto histológicas como sanguíneas disponible para todos los investigadores del grupo. Finalmente, entre los atributos del CECaT se encuentra la elaboración de documentos de consenso acerca del manejo de la enfermedad,

con la finalidad de homogeneizar lo máximo posible los protocolos de actuación.

Una de las primeras iniciativas llevadas a cabo en el seno del CECaT ha sido la realización de un estudio retrospectivo acerca de las características de los pacientes tratados de CDT durante un periodo de 15 años (1998-2012) en los centros integrantes de la plataforma. La finalidad ha sido describir el perfil del CDT en nuestro entorno geográfico. Los resultados del estudio se describen en este trabajo.

Material y métodos

Se realizó una encuesta entre los hospitales integrados en el CECaT para determinar cuáles disponían de registros de pacientes con CDT del periodo de estudio establecido. De los centros que respondieron afirmativamente se solicitó que se actualizaran los datos durante el año 2013. Un total de 11 hospitales pudieron ser incluidos. Posteriormente, se unificaron las bases de datos y se establecieron las variables del estudio. Estas fueron seleccionadas en función de 3 criterios: 1) que la codificación de los distintos registros pudiera ser unificada en uno de solo con la finalidad de homogeneizar al máximo los criterios; 2) que hubiera un mínimo de 500 pacientes con datos disponibles para esa variable; y 3) que la variable fuera relevante desde el punto de vista clínico-histológico. De los diferentes registros se

excluyeron los pacientes que no hubieran sido intervenidos en el periodo 1998-2012, y aquellos con un diagnóstico de cáncer de tiroides que no fueran neoplasias del epitelio folicular. Finalmente, se registraron las variables siguientes: año de nacimiento, edad al momento de la intervención, sexo, año de intervención, resultado de la punción aspiración con aguja fina, tipo de intervención quirúrgica, linfadenectomía, histología definitiva, variante histológica, tamaño tumoral, multifocalidad, invasión vascular y/o extraglandular, afectación ganglionar regional, metástasis a distancia, tratamiento con radioyodo, dosis de radioyodo, tiempo de seguimiento, persistencia/recidiva, situación final (según 3 categorías: pacientes libres de enfermedad, pacientes con persistencia de enfermedad o pacientes fallecidos), exitus y causa de exitus. Definimos persistencia/recidiva cualquier caso en el cual se constata presencia de enfermedad después de verificar que se encontraba libre de enfermedad. A su vez, definimos libre de enfermedad cuando la exploración física, la ecografía cervical, la determinación de tiroglobulina plasmática y anticuerpos antitiroglobulina y en su caso el rastreo corporal total con radioyodo o cualquier otra prueba de imagen realizada hayan sido negativos.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar (DE) o mediante mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se expresaron mediante proporciones y porcentajes. El estudio inferencial se realizó mediante la prueba t de Student y el análisis de la varianza en los valores cuantitativos y mediante la prueba de Chi-cuadrado para los datos categóricos. El estudio de posibles variables relacionadas con la situación final de los sujetos se realizó mediante un análisis bivalente; el escaso número de pacientes para alguna de las variables no permitió realizar un estudio multivariante. Se estableció un grado de significación estadística con un valor $p < 0,05$. Se utilizaron los paquetes estadísticos Minitab (versión 17 en su edición española) y R (versión 3.0.2). Los datos de los pacientes se obtuvieron y trataron de acuerdo con los protocolos éticos de cada centro.

Resultados

La cohorte final de estudio incluyó 1.855 pacientes de los cuales 1.470 (79,2%) eran mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 47,7 (15,7) años, siendo significativamente mayor en los varones que en las mujeres, 49,3 (15) versus 47,3 (15,8); ($p = 0,02$). En cambio, no hubo diferencias significativas entre hospitales para las distintas variables recogidas.

En todos los pacientes se practicó una tiroidectomía total con o sin linfadenectomía. El 88,9% de los casos eran CPT y no se observaron diferencias en la proporción de carcinomas papilares/carcinomas foliculares a lo largo de los 15 años de estudio. Dentro de los CPT, de los 1.111 casos de los que se disponía de información, 702 (63,2%) fueron diagnosticados de variantes clásicas y 277 (24,9%) fueron variante folicular de CPT. El resto respondía a otras variantes histológicas menos frecuentes. El tamaño medio del tumor fue de 21,5 (16) mm. En esta variable se observaron diferencias significativas en relación con el sexo. Así, en las mujeres el tamaño fue de 20,1 (14,5) mm, mientras que en los hombres

llegaba a 26,6 (20,3) mm ($p < 0,001$). En cambio, no había diferencias en el tamaño según la edad del paciente (fig. 1). Otras características iniciales del tumor se especifican en la figura 2. De los 896 pacientes con el dato disponible, en 353 (39,4%), se detectaron metástasis linfáticas regionales iniciales. La media de ganglios resecaos por pacientes fue de 12,5 (12) y la media de ganglios invadidos por el tumor de 3,6 (5,6).

En 890 de 1.056 (84,3%) con el dato registrado, se realizó ablación de restos con radioyodo, con una dosis inicial de 117 (35) mCi.

Para el total de la cohorte se constató un seguimiento medio de 5,5 (3,8) años. Durante este periodo, y de los 1.158 con datos valorables, se detectaron 276 pacientes con algún tipo de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad tumoral, lo que representa el 23,8%. Además, se registraron 72 (5,78%) pacientes con metástasis a distancia.

Se disponía de la situación al final del periodo de seguimiento de 1.355 pacientes. De ellos, 1.065 (78,6%) se encontraban libres de enfermedad, 239 (17,6%) mantenían enfermedad activa y 51 (3,8%) pacientes habían fallecido (en algunos casos no se disponía de la causa del fallecimiento). Finalmente, se analizó qué variables podían estar relacionadas con la situación final de los sujetos. En un análisis bivalente pudimos comprobar que el riesgo de no estar libre de enfermedad al final del periodo de seguimiento se relacionaba de forma significativa con: mayor edad en el momento del diagnóstico, sexo masculino, mayor tamaño del tumor, presencia de metástasis linfáticas iniciales, ausencia de signos de tiroiditis en el resto de la glándula tiroidea, y presencia de invasión vascular y/o extraglandular del tumor (tabla 1).

Discusión

En los últimos 30 años el cáncer de tiroides ha experimentado cambios relevantes en todas sus facetas^{2,3}. Son numerosos los estudios epidemiológicos que muestran un incremento en su incidencia, especialmente en mujeres⁴⁻⁶. Los motivos de este aumento, no obstante, no son claros y se alude tanto a un verdadero incremento en la incidencia como a una mejora y mayor utilización en las técnicas de imagen como la ecografía cervical⁷⁻⁹. Por otro lado, se ha constatado también una modificación en la proporción de los diferentes subtipos histológicos, con un claro aumento de los carcinomas papilares^{6,10}. Finalmente, el abordaje terapéutico y los protocolos de seguimiento también han sido modificados de forma significativa. Actualmente, se tiende a una personalización en ambos aspectos, estableciendo protocolos de mayor agresividad solo en aquellos pacientes con un elevado riesgo de mal pronóstico^{11,12}.

En los últimos años, diferentes regiones del mundo han publicado las características de los pacientes con CDT de sus respectivas áreas geográficas¹³⁻²⁰. El análisis de estos estudios ha puesto de manifiesto ciertas diferencias, especialmente en la incidencia del tumor. Recientemente se ha constituido en Cataluña el CECaT. Aunque su objetivo es el registro y análisis prospectivo de todos los casos diagnosticados en la comunidad autónoma, la primera iniciativa del grupo ha sido recoger de manera retrospectiva las características de los casos tratados en el periodo 1998-2012. De los

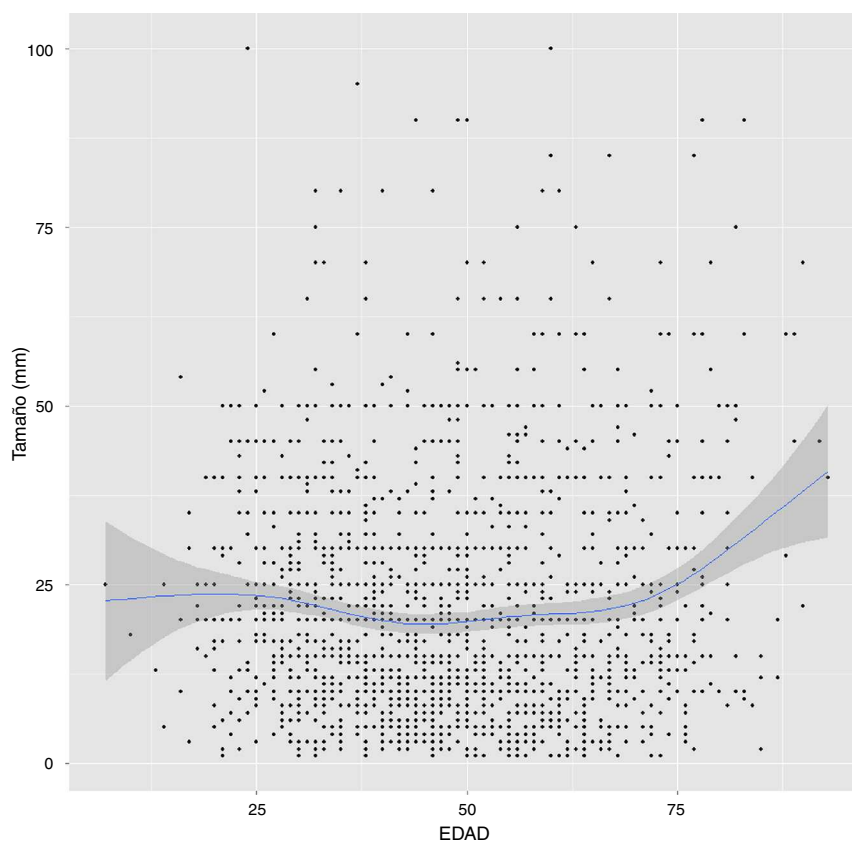


Figura 1 Relación entre el tamaño del tumor y la edad del paciente en el momento del diagnóstico.

Tabla 1 Análisis de variables relacionadas con la situación final de los pacientes tras un seguimiento medio de 5,5 (3,8) años

	No evidencia de enfermedad	Enfermedad activa	Exitus	p
Edad (años)*	46,6 (14,9)	50,3 (17,3)	64 (13,9)	< 0,001 (entre los 3 grupos)
Sexo (varón)**	19,5	26	35	< 0,01 (entre los 3 grupos)
Tamaño (mm)*	20 (15)	28,1 (18,8)	28,5 (18,9)	< 0,001 (entre los 3 grupos)
M1 linfáticas**	35,5	69,2	69,2	< 0,001 (entre los 3 grupos)
Tiroiditis**	36,4	21,3	18,2	< 0,01 (entre los 3 grupos)
Invasión**	20,8	48,3	55,6	< 0,001 (entre los 3 grupos)
Multifocalidad**	30,1	34,2	40,5	0,22

* media (DE).

** porcentaje. Exitus atribuido a cualquier causa de fallecimiento.

resultados se verifica el claro predominio femenino y ciertas diferencias en el momento del diagnóstico entre ambos sexos (edad y tamaño del tumor). Asimismo, se constata el claro predominio del carcinoma papilar (prácticamente 90% de CDT), y el excelente pronóstico de este tipo de cáncer. La relación entre la presencia tiroiditis y el curso de la enfermedad es tema de controversia en la literatura^{21,22}. En el presente trabajo la ausencia de signos de tiroiditis en el resto de la glándula tiroidea se asociaba significativamente con el riesgo de persistencia de la enfermedad, no obstante cabe destacar que el dato estaba registrado en tan solo 775 muestras.

Los resultados de este estudio se basan en la recogida de datos de manera retrospectiva y de diversos centros. Ambos factores implican sesgos importantes, y es por ello que en

ningún caso se trata de un trabajo en el cual se puedan extraer conclusiones de carácter epidemiológico. No obstante representa una muestra con un elevado número de casos de las características de los pacientes tratados en nuestro entorno geográfico. Para minimizar el sesgo generado por el distinto origen de los casos (11 hospitales), se ha intentado incluir aquellas variables en las cuales la codificación no pudiera inducir a error y que, además, contara con más de 500 pacientes con datos disponibles. En el estudio inferencial sobre posibles factores asociados a la evolución de la enfermedad, el análisis bivariante ofrece una robustez considerable, dado el número de pacientes incluidos; no obstante no ha sido posible realizar un estudio multivariante dado el bajo número de pacientes de los que se disponía de todas las variables estudiadas. A pesar de estas

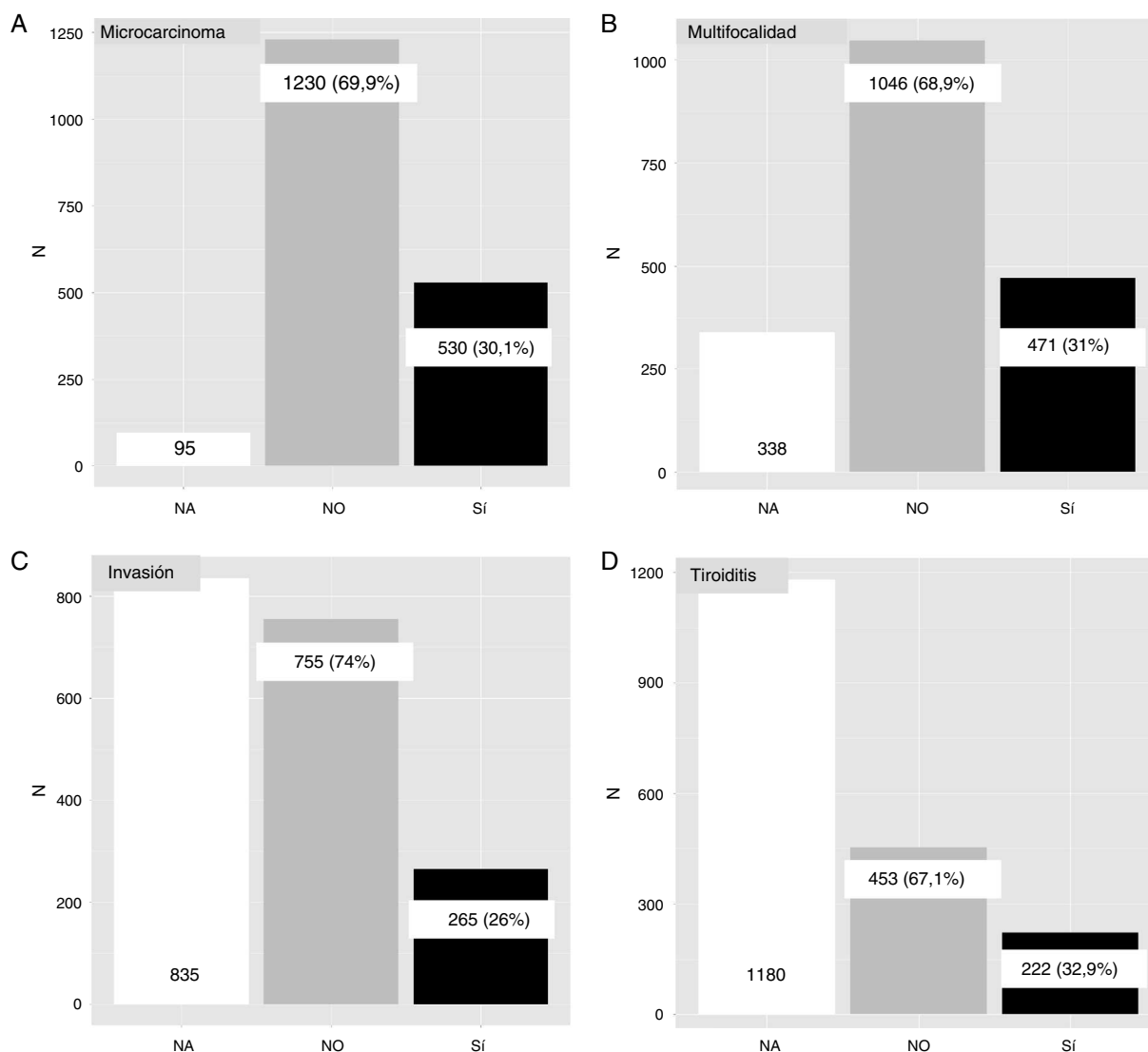


Figura 2 Características histológicas del tumor en relación a: microcarcinoma (A), Multifocalidad (B), Invasión extraglandular o vascular (C) y Tiroiditis asociada en el tejido peritumoral (D). (NA = casos sin datos disponibles).

limitaciones, se trata del estudio retrospectivo que recoge el mayor número de casos de CDT de nuestro país. Los resultados muestran que las características del CDT de la cohorte son similares a las descritas en otros ámbitos geográficos. La colaboración entre distintos centros, con el fin de integrar registros de enfermedades poco prevalentes como el cáncer de tiroides, resulta fundamental para conseguir el volumen necesario de datos que permitan estudios de investigación de mayor profundidad²³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo.

Centros y miembros participantes en el estudio: **Hospital Arnau de Vilanova (Lleida)**: Lola Santos, Esmeralda

Castelblanco, Ferran Rius. **Hospital de Granollers (Granollers)**: Ignasi Castells. **Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)**: Manel Puig, Jordi L Reverter, Dídac Mauricio. **Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)**: Amparo García-Burillo, Carmela Iglesias, Carles Zafon. **Hospital Parc Taulí (Sabadell)**: Maria Rosa Bella, Santi Barcons, Ismael Capel. **Hospital Clínic i Provincial, Universitat de Barcelona (Barcelona)**: Irene Halperin, Mireia Porta, Francisco Lomeña. **Hospital Josep Trueta (Girona)**: Josefina Biarnés. **Hospital Joan XXIII (Tarragona)**: Ana Megía. **Hospital Mútua de Terrassa (Terrassa)**: José Manuel González, Luís García Pascual. **Hospital Mataró (Mataró)**: Enric Ballestar, Eduarda Pizarro, María Teresa Julián. **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)**: Cintia González, Alberto de Leiva, Anna Aulinas. Resto de centros y coordinadores de CECaT: **IDIBGI (Girona)**: Aina Rodríguez. **Hospital de Bellvitge (L'Hospitalet de Ll.)**: Jordi Puig. **Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí)**: Yolanda Torres. **Hospital Santa tecla i Sant Pau (Tarragona)**: Mariela Varsavsky. **Hospital de Reus**

(Reus): José María Manzanares. **Hospital del Mar (Barcelona)**: Jaume Puig. **Clínica Quirón-Teknon (Barcelona)**: José Manuel González. **Hospital Althaia (Manresa)**: Eulàlia Colomé. **Hospital Universitari de Vic (Vic)**: Ignasi Saigü. **Hospital de Terrassa (Terrassa)**: Joan Sala.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). [citado 8 Nov 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Pathak KA, Leslie WD, Klonsch TC, Nason RW. The changing face of thyroid cancer in a population-based cohort. *Cancer Med*. 2013;2:537-44.
3. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23:1015-21.
4. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20:525-31.
5. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. *World J Surg*. 2009;33:2567-71.
6. Davies L, Welch H. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
7. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: Where are the cases coming from? *Laryngoscope*. 2010;120:2446-51.
8. Van den Bruel A, Francart J, Dubois C, Adam M, Vlayen J, de Schutter H, et al. Regional variation in thyroid cancer incidence in Belgium is associated with variation in thyroid imaging and thyroid disease management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4063-71.
9. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24:472-9.
10. Huszno B, Szybiński Z, Przybylik-Mazurek E, Stachura J, Trofiński M, Buziak-Bereza M, et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest*. 2003;26 2 Suppl:71-6.
11. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
12. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:401-21.
13. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid*. 2013;23:748-57.
14. Husson O, Haak HR, van Steenberghe LN, Nieuwlaat W-A, van Dijk BAC, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in The Netherlands since 1989. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:263-71.
15. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: Population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid*. 2004;14:277-86.
16. Farahati J, Geling M, Mäder U, Mörtl M, Luster M, Müller JG, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid*. 2004;14:141-7.
17. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:333-40.
18. Ceresini G, Corcione L, Michiara M, Sgargi P, Teresi G, Gilli A, et al. Thyroid cancer incidence by histological type and related variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer*. 2012;118:5473-80.
19. Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, et al. Increasing prevalence of papillary thyroid carcinoma in recent years in Greece: The majority are incidental. *Thyroid*. 2009;19:749-54.
20. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: A true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14:1056-60.
21. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2409-14.
22. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015;27:21-5.
23. Mehra S, Tuttle M, Milas M, Orloff L, Bergman D, Bernet V. Database and registry research in thyroid cancer: Striving for a new and improved national thyroid cancer database. *Thyroid*. 2015;25:157-68.