

## ORIGINAL

# Resultados del seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en Castilla-La Mancha (2001-2015). Estudio CADIT-CAM



Julia Sastre Marcos<sup>a,\*</sup>, Silvia Aznar<sup>b</sup>, Visitación Álvarez<sup>c</sup>, Belvis Torres<sup>d</sup>, Manuel Delgado<sup>e</sup>, Javier González<sup>f</sup> e Iván Quiroga<sup>g,1</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>c</sup> Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>d</sup> Sección de Endocrinología, Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

<sup>e</sup> Sección de Endocrinología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>f</sup> Sección de Endocrinología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

<sup>g</sup> Sección de Endocrinología, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

Recibido el 31 de mayo de 2018; aceptado el 4 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma diferenciado de tiroides; Castilla-La Mancha; España

### Resumen

**Objetivo:** El estudio CADIT-CAM es un estudio retrospectivo diseñado para analizar las características clínicas, el tratamiento y los resultados finales de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) en Castilla-La Mancha.

**Pacientes y métodos:** Se ha incluido a 1.434 pacientes diagnosticados en 7 hospitales castellano-manchegos, entre 2001 y 2015.

**Resultados:** El 77% eran mujeres, con una edad media al diagnóstico de 48 años, y el tipo histológico principal fue carcinoma papilar en el 93%. El tamaño el tumor fue descendiendo de forma significativa a lo largo de los 15 años ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con radioyodo se ha utilizado en el 84% de la serie, habiendo disminuido su utilización a lo largo del estudio, sobre todo en los de bajo riesgo de recurrencia. Existió recurrencia en el 22% de los pacientes, siendo los factores relacionados con la misma: sexo masculino, mayor tamaño tumoral, multifocalidad, presencia de metástasis linfáticas o a distancia o de afectación extratiroidea así como la presencia de anticuerpos antitiroglobulina con evolución desfavorable. Al final del seguimiento, el 76,2% de los casos estaban libres de enfermedad y el 2,4% de los pacientes habían fallecido por CDT, siendo la supervivencia global de la cohorte del 95,1% a los 15 años de seguimiento.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jsastrem@sescam.jccm.es](mailto:jsastrem@sescam.jccm.es) (J. Sastre Marcos).

<sup>1</sup> Los nombres de los investigadores participantes en el grupo de estudio CADIT-CAM están relacionados en el [anexo 1](#).

**Conclusiones:** Las características del CDT de la cohorte de Castilla-La Mancha son similares a las de otras series españolas. Los resultados finales son excelentes y las tendencias del tratamiento se han ido adaptando al riesgo de recurrencia de los pacientes.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Differentiated thyroid carcinoma;  
Castilla-La Mancha;  
Spain

## Follow-up and results in patients with differentiated thyroid carcinoma in Castilla-La Mancha (2001-2015). The CADIT-CAM study

### Abstract

**Objective:** The CADIT-CAM study was designed to retrospectively analyze the clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) in Castilla La Mancha.

**Patients and methods:** A total of 1434 patients from 7 hospitals in Castilla La Mancha were enrolled into the study from 2001 to 2015.

**Results:** Seventy-seven percent of patients were female, with a mean age at diagnosis of 48 years. Papillary thyroid carcinoma accounted for 93% of cases. Mean tumor size was significantly smaller at final follow-up ( $P < .05$ ). Radioiodine ablation (RA) was performed in 84% of patients, and its use decreased during the study, especially in tumors with low recurrence risk. Recurrence occurred in 22% of patients and was associated to male gender, greater tumor size, multifocality, lymph node metastases, extrathyroid involvement, distant metastases and increasing thyroglobulin antibody titers. At the end of follow-up 76.2% of patients were alive and free of disease, 2.4% had died from DTC. Overall survival of the cohort was 95.1% at 15 years of follow-up.

**Conclusions:** Characteristics of DTC in this Spanish cohort are similar to those reported in other studies in our country. Final results were excellent and use of treatment (RA) was consistent with risk-stratified recommendations.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y agrupa a un grupo de diferentes tipos de tumores con un comportamiento clínico y un pronóstico variable. Los tumores originados en las células foliculares suponen más del 90% y se conocen como carcinomas diferenciados de tiroides (CDT). El CDT, aunque no es un tumor frecuente, supone el 3% de todos los tumores en mujeres y el 1% en hombres. Su incidencia ha aumentado de forma exponencial en las últimas décadas, sobre todo en países desarrollados<sup>1-3</sup> y España no ha sido ajena a este incremento en la incidencia a nivel mundial. Los trabajos realizados en Galicia<sup>4</sup>, Región de Murcia<sup>5</sup> y Comunidad Foral Navarra<sup>6</sup> han constatado, utilizando diferentes métodos, un aumento sostenido de la incidencia del CDT desde los años 80. En España, el cáncer de tiroides es el segundo tumor con el pronóstico más favorable, con una supervivencia observada a los 5 años en adultos del 87,4%, mejor en mujeres (89,8%) que en varones (78,3%)<sup>7</sup>. Todo esto nos permite proyectar un futuro inmediato con un número importante y creciente de pacientes con cáncer de tiroides a los que habrá que dar un enfoque asistencial adecuado.

Los grandes avances producidos en el conocimiento del cáncer de tiroides han propiciado un cambio de paradigma en el manejo de esta enfermedad y han quedado reflejados en las nuevas guías publicadas en los últimos años<sup>8,9</sup>.

No obstante, muchos aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos del CDT siguen generando controversias que nos obligan a un continuo proceso de mejora y homogeneización de los protocolos de actuación. Conocer la situación actual puede ayudar a planificar la estrategia futura tanto a nivel clínico-asistencial como de investigación.

En el ámbito nacional, ya se han publicado varias series describiendo las características y los resultados de los pacientes tratados de CDT en determinadas áreas<sup>10-13</sup> y comunidades españolas<sup>6,14,15</sup>.

Con el objetivo de ampliar el conocimiento de la realidad clínica de los pacientes con cáncer de tiroides, desde la Sociedad Castellano Manchega de Endocrinología Nutrición y Diabetes (SCAMEND) se propuso elaborar un trabajo retrospectivo que permitiera evaluar el perfil del CDT en nuestro entorno geográfico. El Estudio CADIT-CAM (Cáncer Diferenciado de Tiroides en Castilla-La Mancha) se diseñó para valorar las características, los tratamientos utilizados y los resultados clínicos de los pacientes diagnosticados de CDT en un periodo de 15 años, entre 2001 y 2015, en nuestra comunidad autónoma.

## Pacientes y métodos

Se revisó de forma retrospectiva a pacientes con CDT (derivados del epitelio folicular: tipo histológico principal papilar

o folicular) diagnosticados o intervenidos quirúrgicamente entre el 1 de enero del 2001 y el 31 de diciembre del 2015, en alguna de las áreas sanitarias de Castilla-La Mancha. Se ha incluido a pacientes diagnosticados y seguidos en 7 hospitales de referencia de las 8 áreas sanitarias de esta comunidad autónoma (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, Hospital Universitario de Guadalajara, Hospital General Mancha-Centro de Alcázar de San Juan, Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina y Complejo Hospitalario de Toledo). Estos hospitales dan cobertura a más del 95% de la población de la región. Los datos se recogieron o se actualizaron durante el año 2017.

Las variables analizadas fueron:

1. Características demográficas: sexo, fecha de nacimiento.
2. Características relacionadas con el tumor al diagnóstico: se consideró como fecha al diagnóstico la fecha de la intervención quirúrgica o la fecha de realización de la punción aspiración con aguja fina del nódulo sospechoso en los pacientes no intervenidos quirúrgicamente.
3. Tratamiento inicial utilizado: tipo de cirugía tiroidea (tiroidectomía total, subtotal, hemitiroidectomía y tiroidectomía total en 2 tiempos), realización de linfadenectomía y tratamiento con radioyodo (actividad inicial, número de dosis utilizadas y actividad total empleada).
4. Características anatomopatológicas iniciales: tipo histológico principal (papilar o folicular), subtipo histológico, tamaño tumoral, presencia o no de multifocalidad, afectación ganglionar y su extensión, afectación extratiroidea y su extensión, y la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico.
5. Se realizó la clasificación de probabilidad de supervivencia utilizando los criterios American Joint Committee on Cancer (AJCC)-TNM 7.<sup>a</sup> edición y se estratificó por riesgo de recurrencia utilizando los criterios de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) en sus guías 2009<sup>16</sup>.
6. Recurrencia/persistencia: en la evolución de los pacientes se valoró si existió recurrencia o persistencia de la enfermedad a lo largo del periodo de seguimiento. Definimos como «recurrencia» si el paciente tenía enfermedad activa tras constatar curación y «persistencia» si nunca se pudo demostrar ausencia de enfermedad tras el tratamiento inicial o tras sucesivos tratamientos.
7. Para valorar la *situación final* de los pacientes se consideraron las siguientes posibilidades: «ausencia de enfermedad», pacientes sin evidencia clínica, bioquímica ni estructural de CDT, utilizando los criterios de estratificación dinámica propuestos por la ATA 2015<sup>8</sup> y «persistencia de enfermedad» (tanto bioquímica, incluyendo respuesta indeterminada, como persistencia de enfermedad estructural). En los pacientes no tratados con radioyodo se han utilizado los criterios propuestos por Momesso et al.<sup>17</sup>. También se han considerado como situación final «pérdida de seguimiento» si el paciente diagnosticado y tratado inicialmente no continuaba seguimiento activo al final del periodo de estudio y «fallecimiento». En caso de fallecimiento se consideraron 2 posibilidades: muerte por CDT y muerte por otras causas. Para poder calcular el tiempo de seguimiento se

registró la fecha de fallecimiento y la fecha de pérdida de seguimiento.

8. Otros aspectos valorados en el estudio:

- a. *Anticuerpos antitiroglobulina*: se solicitó a los investigadores que clasificaran a los pacientes según la presencia de anticuerpos antitiroglobulina analizados en cada centro con método analítico habitual. Se establecieron 3 categorías cualitativas: anticuerpos negativos, anticuerpos positivos con evolución favorable (si se negativizaban o disminuían) y anticuerpos positivos con evolución desfavorable (si los títulos persistían positivos a títulos altos o aumentaban).
- b. *Tratamiento en la recurrencia*: en los pacientes con persistencia/recurrencia de la enfermedad se recogió el tratamiento elegido para dicha situación (cirugía, radioyodo, radioterapia, inhibidores tirosinasa, etc.). Solo se analizaron e incluyeron los pacientes con más del 90% de las variables recogidas.

## Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar para variables cuantitativas y como proporciones para variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de la t de Student y el análisis de la varianza. Para la comparación de las variables cualitativas se ha empleado la prueba de la chi al cuadrado. La valoración de los factores relacionados con recurrencia se ha realizado mediante un análisis de regresión logística binaria. La supervivencia específica para CDT fue calculada por el método de Kaplan-Meier. Para analizar los factores relacionados con la supervivencia se realizó un análisis univariante (*log-rank test*) y multivariante (riesgos proporcionales de Cox). Se ha establecido un nivel de significación  $p < 0,05$ . El estudio estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0 (International Business Machines [IBM] Corporation).

## Resultados

Se incluyó a un total de 1.434 pacientes con CDT cuyas características demográficas e histológicas iniciales aparecen en la [tabla 1](#), no observándose diferencias significativas entre los distintos hospitales. A lo largo de los años del estudio se ha constatado un aumento en el número de casos de CDT diagnosticados (tanto en hombres como en mujeres) y sobre todo a expensas del carcinoma papilar, manteniéndose estable la frecuencia de diagnóstico del carcinoma folicular ([fig. 1A](#)).

En la cohorte estudiada, el tamaño tumoral ha ido disminuyendo de forma significativa a lo largo del estudio, siendo el tamaño medio en 2001 de  $21,5 \pm 14,5$  mm vs.  $15,1 \pm 13,0$  mm en 2015 ( $p < 0,05$ ), e incrementándose de forma significativa ( $p < 0,05$ ) el número de microcarcinomas diagnosticados a lo largo de los 15 años ([fig. 1B](#)). El número de pacientes con tumores entre 1 y 4 cm ha aumentado a lo largo del tiempo de estudio pero de forma no significativa. Los tumores de más de 4 cm se han mantenido estables. La

**Tabla 1** Características demográficas y de presentación inicial en la cohorte de pacientes con CDT de Castilla-La Mancha

|   |               |
|---|---------------|
| Sexo: mujer                                 | 77%           |
| Edad media al diagnóstico (años)            | 48,30 ± 15,67 |
| Tiempo medio de seguimiento (años)          | 5,8 ± 3,9     |
| Tipo histológico principal: papilar         | 92,9%         |
| <b>Subtipo histológico papilar</b>          |               |
| Clásico                                     | 41,3%         |
| Microcarcinoma                              | 34,4%         |
| Variante folicular                          | 10,1%         |
| Multifocalidad                              | 31,6%         |
| Afectación ganglionar                       | 31,0%         |
| Central <sup>a</sup>                        | 41,9%         |
| Afectación extratiroidea                    | 16,7%         |
| Extensión extratiroidea mínima <sup>b</sup> | 77,5%         |
| Metástasis a distancia                      | 5,5%          |
| <b>Clasificación riesgo de recurrencia</b>  |               |
| Bajo riesgo                                 | 58%           |
| Riesgo intermedio                           | 34%           |
| Alto riesgo                                 | 8%            |

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Porcentaje dentro de afectación ganglionar.

<sup>b</sup> Porcentaje dentro de afectación extratiroidea.

edad al diagnóstico, se ha incrementado significativamente, siendo de 47,1 ± 17,1 años al inicio y de 51,9 ± 15,6 en 2015, último año de recogida de datos ( $p < 0,05$ ).

Más del 50% de nuestros pacientes fue clasificado inicialmente como pacientes de bajo riesgo de recurrencia. Menos del 10% de la cohorte inicial cumplía criterios de alto riesgo en su mayoría por la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico (tabla 1).

En la tabla 2 aparecen los resultados del tratamiento inicial utilizado en la cohorte. El tratamiento inicial mayoritariamente utilizado fue la tiroidectomía total o casi total en más del 80% de los casos. La hemitiroidectomía se ha

**Tabla 2** Resultados del tratamiento utilizado en la cohorte de CDT en Castilla La Mancha

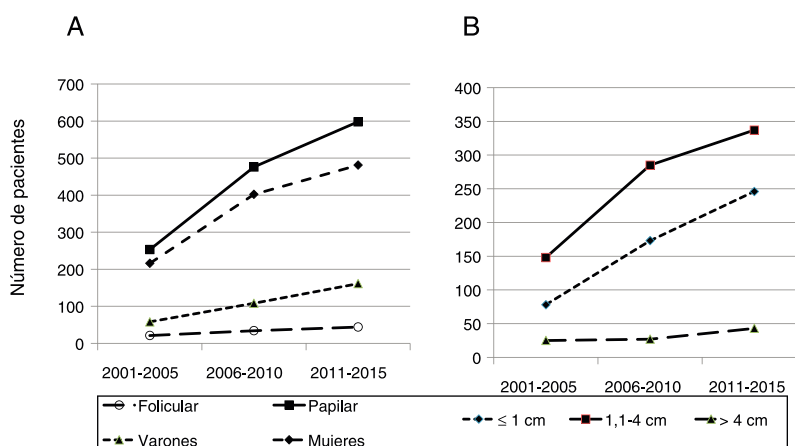
|  |       |
|--|-------|
| <b>Tratamiento quirúrgico inicial</b>    |       |
| Tiroidectomía total                      | 80,2% |
| Tiroidectomía total en 2 tiempos         | 15,4% |
| Tiroidectomía subtotal                   | 1%    |
| Hemitiroidectomía                        | 3%    |
| No intervenido                           | 0,4%  |
| <b>Linfadenectomía</b>                   |       |
| Tratamiento con I-131                    | 83,4% |
| <b>Actividad inicial I-131 (mCi)</b>     |       |
| 101,3 ± 31,3                             |       |
| <b>Actividad inicial I-131 utilizada</b> |       |
| 30 mCi                                   | 10,6% |
| 31-100 mCi                               | 48,7% |
| 101-150 mCi                              | 39%   |
| > 150 mCi                                | 1,7%  |
| <b>Número de dosis I-131</b>             |       |
| Una dosis                                | 78,3% |
| Más de una dosis                         | 21,3% |
| <b>Actividad acumulada I-131</b>         |       |
| < 300 mCi                                | 90%   |
| 300-600 mCi                              | 7,8%  |
| > 600 mCi                                | 2,2%  |

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

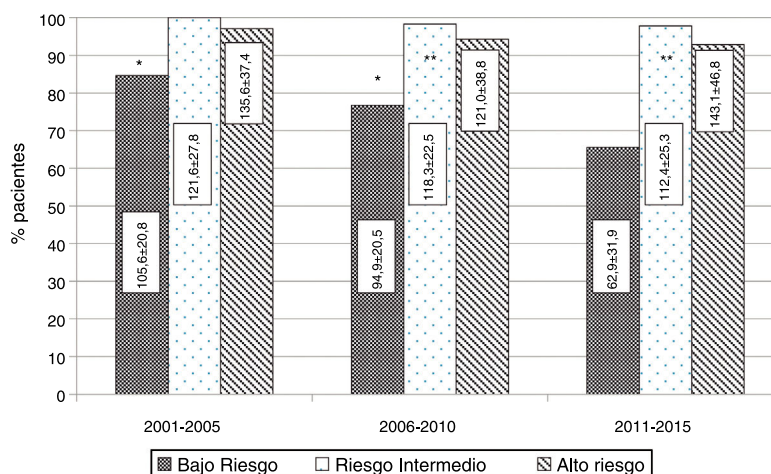
I-131: radioyodo.

utilizado en el 3% de la serie con una tendencia a incrementar su utilización a lo largo de los años del estudio (2,4% en 2001 vs. 6,9% en 2015, ns). Por el contrario, la tiroidectomía totalizadora o en 2 tiempos ha sido utilizada cada vez menos frecuentemente (24% en 2001 vs. 11,2% en 2015) ( $p < 0,01$ ).

El 83,4% de los pacientes de la cohorte recibió tratamiento con radioyodo tras la cirugía inicial. Las actividades utilizadas inicialmente, el número de dosis utilizadas y las actividades acumuladas aparecen reflejadas en la tabla 2. La actividad inicial de 30 mCi utilizada en el 10,6% de



**Figura 1** Número de pacientes diagnosticados por quinquenios de diagnóstico según tipo histológico, sexo y tamaño tumoral. A) Número de pacientes diagnosticados por tipo histológico principal y por sexo. B) Número de pacientes diagnosticados en cada quinquenio según tamaño tumoral. Los microcarcinomas (tumores  $\leq 1$  cm) son el grupo que aumenta significativamente ( $p < 0,05$ ) a lo largo de los años del estudio.



**Figura 2** Tratamiento con radioyodo según categorías de riesgo por quinquenio de diagnóstico en los pacientes con CDT de la cohorte de Castilla-La Mancha. En la [figura 2](#) aparecen los porcentajes de pacientes que reciben al menos una dosis de radioyodo en cada categoría de riesgo de recurrencia ( $p < 0,01$ ). En las cuadrículas aparecen las actividades medias utilizadas en cada categoría de riesgo y por quinquenios. En los pacientes de bajo riesgo ( $* p < 0,01$ ) y en los de riesgo intermedio ( $** p < 0,05$ ) se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No existieron diferencias en los pacientes de alto riesgo.

los pacientes se empleó en pacientes de bajo riesgo de recurrencia en el último quinquenio del estudio (2011-2015), en los años anteriores no se empleaba esta actividad como tratamiento inicial. A lo largo de los 15 años del estudio se ha objetivado una disminución progresiva en el número de pacientes que han recibido radioyodo (95,1% en 2001 vs. 74,1% en 2015,  $p < 0,01$ ) y en la actividad media inicial utilizada ( $113,5 \pm 25,6$  mCi vs.  $84,8 \pm 47,5$  mCi,  $p < 0,01$ ). Esta disminución se ha producido sobre todo a expensas de los pacientes de bajo riesgo. En la [figura 2](#) aparecen representadas las dosis utilizadas de radioyodo por quinquenios en cada una de las categorías de riesgo de recurrencia.

De los 1.381 pacientes en los que disponíamos del dato, 409 (29,6%) presentaron anticuerpos antitiroglobulina positivos. En la mayor parte (84,3%) de los CDT con anticuerpos positivos se constató una respuesta favorable.

Durante el periodo del estudio se detectó a 326 pacientes con recurrencia o persistencia de la enfermedad, lo que representa el 22,7% de la cohorte estudiada. En la categoría de bajo riesgo el 9,0% de los pacientes presentaron recurrencia, frente al 33 y el 82 en las categorías de riesgo intermedio y alto riesgo, respectivamente, ( $p < 0,01$ ). Los factores asociados de forma independiente con recurrencia/persistencia en la cohorte aparecen en la [tabla 3](#). El tratamiento con radioyodo fue el más utilizado como tratamiento inicial de las recurrencias (57,5%), seguido del tratamiento quirúrgico (32,2%). En los casos con CDT avanzados y con persistencia de la enfermedad, la radioterapia externa se utilizó en un porcentaje pequeño de casos (1,65%). Los inhibidores de tirosinasa se emplearon en el 1,4% de los pacientes, siendo la mayoría de alto riesgo inicial y con falta de respuesta a otros tratamientos empleados.

La supervivencia específica por CDT de la serie a los 15 años de seguimiento ha sido del 95,1%. En la [figura 3A](#) aparece representada la probabilidad de supervivencia por cáncer de tiroides según categorías AJCC-TNM 7.ª edición; 75 pacientes con CDT fallecieron en el periodo estudiado, 34 casos secundarios al proceso tumoral tiroideo (2,4%).

En 1.218 pacientes se consiguieron datos de su situación clínica final; el 76,2% estaba libres de enfermedad y el 23,8% restante mantenía enfermedad activa (14% presentaba respuesta indeterminada, 3,4% respuesta bioquímica incompleta y 6,4% respuesta estructural incompleta). En la [figura 3B](#) se refleja la situación final de la enfermedad en función de la estratificación de riesgo de recurrencia inicial. El porcentaje de pacientes con respuesta excelente fue estadísticamente diferente para cada una de las categorías de riesgo inicial (84,5% en bajo riesgo, 69% en riesgo intermedio y 26,6% en alto riesgo,  $p < 0,001$ ). La mayor parte de los pacientes con respuesta indeterminada eran pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos con títulos en descenso o estables, por lo que al final del seguimiento tendríamos porcentajes de respuesta clínica favorable superiores al 95% en los pacientes de bajo riesgo y al 85% en pacientes de riesgo intermedio. La presencia de enfermedad estructural persistente alcanzó el 54,7% de los pacientes de alto riesgo frente al 1,5% de los de bajo riesgo.

## Discusión

En este trabajo retrospectivo revisamos las características clínicas más relevantes, los tratamientos empleados y los resultados finales en una cohorte amplia de pacientes diagnosticados de CDT entre 2001 y 2015 en Castilla-La Mancha. Los resultados descritos nos muestran una población con unas características similares a otras series nacionales<sup>10-15</sup> e internacionales<sup>18-20</sup>, con un claro predominio femenino diagnosticado en la edad media de la vida mayoritariamente del tipo histológico papilar y con unos resultados finales y de supervivencia excelentes.

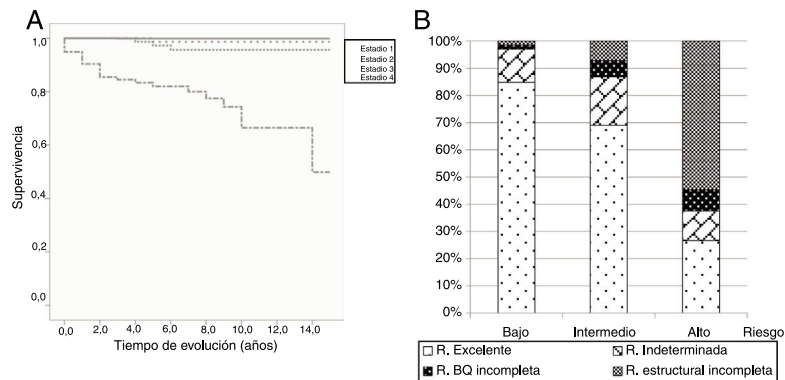
Los datos de incidencia de cáncer tiroideo en nuestra comunidad autónoma, aportados por los registros de cáncer de población de las provincias de Albacete, Cuenca y Ciudad Real, nos sitúan en un nivel inferior respecto a la media nacional, con una incidencia anual ajustada de 5,7/100.000



**Tabla 3** Factores relacionados de forma independiente con recurrencia/persistencia y con supervivencia en la serie de CDT de Castilla-La Mancha

| Recurrencia (variables)  | OR   | IC del 95% | p       |
|--|------|------------|---------|
| Sexo varón   | 1,64 | 1,15-2,32  | < 0,001 |
| Tamaño tumoral > 30 mm   | 1,83 | 1,23-2,72  | < 0,01  |
| Multifocalidad   | 2,20 | 1,59-3,05  | < 0,001 |
| Adenopatías cervicales   | 4,38 | 2,7-6,9    | < 0,001 |
| Afectación extratiroidea   | 2,09 | 1,4-3,1    | < 0,001 |
| Metástasis a distancia   | 46,7 | 13,2-165,1 | < 0,001 |
| Anticuerpos antitiroglobulina positivos con evolución desfavorable | 4,86 | 2,39-9,90  | < 0,001 |
| <i>Regresión logística binaria</i>                                 |      |            |         |
| Supervivencia (variables)  | OR   | IC del 95% | P       |
| Edad diagnóstico $\geq$ 55 años                                    | 6,5  | 1,84-22,8  | < 0,01  |
| Afectación extratiroidea   | 11,1 | 2,6-55,5   | < 0,01  |
| Metástasis a distancia   | 7,1  | 2,18-23,11 | < 0,01  |
| Anticuerpos antitiroglobulina positivos con evolución desfavorable | 6,7  | 2,35-19,38 | < 0,01  |
| <i>Regresión de Cox</i>  |      |            |         |

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.



**Figura 3** Gráfica de supervivencia específica por carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y situación clínica final en la cohorte de pacientes con CDT de Castilla-La Mancha. A) Se representa la supervivencia específica (Kaplan-Meier) por estadios AJCC 7.ª edición, objetivándose una diferencia significativa entre los diferentes estadios ( $p < 0,01$ ). B) Se representa la situación final de los pacientes según categoría inicial de riesgo de recurrencia. Se han utilizado los criterios de estratificación dinámica. El porcentaje de pacientes con respuesta excelente fue estadísticamente diferente para cada una de las categorías de riesgo inicial ( $p < 0,01$ ).

habitantes para ambos sexos en 2011<sup>21</sup>. Los datos retrospectivos obtenidos en nuestra cohorte no son datos de los que se puedan extraer conclusiones de carácter epidemiológico, pero sí que muestran un aumento significativo en el número de casos diagnosticados a lo largo de los 15 años de registro de pacientes. Este incremento se ha producido tanto en mujeres como en varones y a expensas del tipo histológico papilar. En nuestro país, los trabajos publicados sobre incidencia de CDT en Galicia, Murcia o Navarra<sup>4-6</sup> muestran una tendencia de incidencia creciente real y constatada desde hace más de 3 décadas, en los mismos grupos de pacientes (ambos sexos y carcinoma papilar).

El incremento exponencial en la incidencia del CDT, en la mayoría de los países desarrollados, puede estar en relación, entre otros factores, con el sobre diagnóstico<sup>2</sup>. La utilización de diferentes técnicas de imagen cada vez más sofisticadas y accesibles a una población<sup>22</sup>, que demanda mayores cuidados en salud, facilita indudablemente el diagnóstico

de lesiones pequeñas, posiblemente no letales y que hace décadas no habrían planteado problemas diagnósticos ni de tratamiento. A pesar de las limitaciones de nuestro trabajo, algunos datos reflejados en él, como el aumento exponencial de microcarcinomas y la significativa disminución del tamaño tumoral a lo largo del tiempo del estudio, nos indican que la mejoría en las técnicas de diagnóstico y en los criterios de estudio anatomopatológico, pueden haber contribuido al aumento del número de pacientes con lesiones incidentales en Castilla-La Mancha.

Por otro lado, no podemos descartar la existencia de otros factores potenciales que puedan estar contribuyendo a un aumento de la carcinogénesis sobre las células tiroideas (radiaciones ionizantes, procedimientos de medicina nuclear o diagnósticos, carcinógenos ambientales no descubiertos...) y que explicarían el crecimiento de los tumores de mayor tamaño, descrito en algunas series<sup>4,23</sup>. En nuestro trabajo el porcentaje de tumores entre 1 y 4 cm y

de mayor tamaño (> 4 cm) ha permanecido estable a lo largo del tiempo de recogida de datos, pero en términos absolutos el número de pacientes con tumores entre 1 y 4 cm también ha experimentado un incremento significativo.

Las guías clínicas publicadas en los últimos años<sup>8,9,16</sup> fueron creadas para ayudar a tomar las mejores decisiones clínicas y terapéuticas, basadas en la evidencia científica, siendo el objetivo principal minimizar el potencial daño del sobre tratamiento en una mayoría de pacientes con bajo riesgo para mortalidad e individualizar el tratamiento en los pacientes con CDT de alto riesgo. En general, las guías más recientes reflejan una clara preferencia por un tratamiento más conservador tanto en relación con la cirugía como al uso del radioyodo. En algunas series ya publicadas, los resultados finales de los pacientes con CDT tratados de acuerdo con las guías internacionales basadas en la evidencia son mejores que antes de su aplicación clínica<sup>24</sup>. En Italia, un reciente trabajo retrospectivo<sup>25</sup> ha intentado valorar cómo la publicación de las guías ATA 2009<sup>16</sup> había modificado la práctica clínica de los endocrinólogos italianos en pacientes con CDT. Nuestros resultados, como en el trabajo italiano, muestran pocos cambios en el tratamiento quirúrgico. La mayoría de los pacientes de nuestra cohorte son tratados con tiroidectomía total o intencionadamente total, independientemente de las características clínicas iniciales. Aunque hemos constatado una mayor utilización de la hemitiroidectomía como forma de tratamiento inicial, esta sigue siendo una forma de tratamiento quirúrgico minoritaria y refleja posiblemente una menor utilización de la totalización de la tiroidectomía cuando el estudio anatomopatológico definitivo nos diagnostica un carcinoma incidental. Sin embargo, respecto al tratamiento con yodo radiactivo, sí que hemos podido comprobar una menor utilización, llamativa a partir del año 2010 y sobre todo en los pacientes de bajo riesgo, lo que estaría indicando un empleo de este tratamiento en Castilla-La Mancha adaptado según la categoría de riesgo de recurrencia<sup>26,27</sup>. En el trabajo de Lamartina et al.<sup>25</sup>, el radioyodo se utilizó entre 2013 y 2016 en el 41,2% de los pacientes con bajo riesgo, en el 87,1% de los de riesgo intermedio y en el 93,1% de los de alto riesgo. Así mismo, la actividad de radioyodo administrada a los de bajo riesgo fue, tanto en la serie italiana como en la nuestra, significativamente inferior a la administrada a los de riesgo alto e intermedio. En un trabajo recientemente publicado, la utilización de dosis bajas de yodo radiactivo en pacientes de bajo riesgo, seguidos en hospitales de Castilla-La Mancha, permite alcanzar resultados excelentes en la mayoría de los pacientes así clasificados<sup>28</sup>.

La clasificación de riesgo de recurrencia propuesta por la ATA en su guías de 2009<sup>16</sup> ha demostrado de forma consistente su utilidad para discriminar la población de mayor riesgo, permitiendo la individualización del tratamiento inicial y en el periodo de seguimiento inmediato tras la cirugía. Esta clasificación utiliza factores pronósticos que se han ido modificando en las últimas guías<sup>8</sup> y que pretenden ser un reflejo indirecto de la biología del tumor. Utilizando dicha estratificación en nuestra cohorte, más de la mitad de los pacientes fue clasificado como de bajo riesgo, siendo su porcentaje de recurrencia del 9%, similar a lo descrito en pacientes de bajo riesgo de otras series<sup>18,19</sup> y con un seguimiento clínico en nuestro estudio, más prolongado. Nuestros pacientes de alto riesgo tienen una probabilidad de

recurrencia muy alta, superior al 80%, por lo que su identificación precoz es clave a la hora del manejo individualizado y adaptado al riesgo de este tipo de tumor. Creemos que nuestros resultados permiten la validación de los criterios de clasificación de riesgo propuestos por las guías internacionales, en una amplia serie de pacientes con CDT en España. La estratificación inicial de los pacientes, aún en los tumores de excelente pronóstico a priori, es una pieza fundamental en la orientación terapéutica de los pacientes con CDT.

La tasa de recurrencia/persistencia global de enfermedad, en torno al 22% y los factores relacionados con la misma (sexo, tamaño tumoral y extensión tumoral) son similares a otras cohortes. La presencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos y con una evolución no favorable es un factor independiente para recurrencia<sup>29</sup>. Este es un factor de peor pronóstico no analizado en muchas series de CDT y que en la nuestra ha resultado un factor desfavorable tanto para la recurrencia como para la supervivencia.

Los resultados de supervivencia de los pacientes con CDT en Castilla-La Mancha son excelentes, siendo los pacientes con afectación extratiroidea amplia, la existencia de metástasis a distancia, la edad al diagnóstico mayor a 55 años y la ya referida presencia de anticuerpos antitiroglobulina con evolución desfavorable, los factores relacionados con peor pronóstico. Estos factores, a excepción de la presencia de autoinmunidad tiroidea, concuerdan con los factores considerados en la clasificación de la AJCC<sup>30</sup>. La mortalidad atribuida a CDT en nuestra cohorte es baja. Con los resultados de nuestro trabajo, no podemos saber si esta tasa ha permanecido estable o, si por el contrario, ha aumentado debido al aumento del diagnóstico, si bien los datos epidemiológicos retrospectivos aportados en los registros de Castilla-La Mancha indican que hasta 2010 la tasa estandarizada anual de mortalidad por cáncer de tiroides para ambos sexos permaneció estable o disminuyó (0,8 por 100.000 en el año 2000 vs. 0,5 casos por 100.000 en 2010)<sup>21</sup>.

La mayoría de los estudios publicados analizando la respuesta al tratamiento y la situación final en series de pacientes con CDT se han realizado en poblaciones de pacientes tratados con cirugía y ablación con radioyodo. En los resultados finales de la serie de Castilla-La Mancha en cuanto a respuesta al tratamiento y situación final, se han utilizado los criterios de estratificación dinámica propuestos por Tuttle para pacientes tratados con cirugía y radioyodo<sup>8,19</sup>, y los criterios de respuesta para pacientes de bajo riesgo tratados con tiroidectomía sin radioyodo o con hemitiroidectomía<sup>17</sup>. Los porcentajes de respuesta excelente en las 3 categorías son similares a los descritos en las Guías ATA 2015<sup>8</sup>, que esperarían porcentajes entre el 86 y el 91% para bajo riesgo, entre el 57 y el 63% en riesgo intermedio y entre el 14 y el 16% en los pacientes de alto riesgo. Posiblemente, la inclusión de pacientes de más bajo riesgo no tratados con radioyodo, un seguimiento prolongado de los pacientes y el análisis de los resultados tras el tratamiento de las recidivas puedan haber mejorado los resultados finales, sobre todo en los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo (que alcanzan respuestas excelentes, del 69 y el 26,6%). Los criterios de estratificación dinámica para valorar la respuesta final de nuestra cohorte reproducen lo reflejado en otras series internacionales y deberían utilizarse de forma sistemática para analizar la respuesta al tratamiento y los resultados finales en los pacientes diagnosticados de CDT.

Nuestro trabajo tiene las limitaciones que supone la recogida de forma retrospectiva de datos durante un periodo largo (2001-2015) y en distintos hospitales; no obstante, se ha incluido un número importante de pacientes, de casi todos los hospitales castellano-manchegos y solo se han analizado los pacientes con un porcentaje muy alto de las variables recogidas de forma satisfactoria. Esto nos permite comprobar que las características de nuestra cohorte son similares a las de otras series nacionales y que, además del incremento en número de casos diagnosticados, los resultados finales en cuanto a supervivencia y curación de la enfermedad, utilizando los criterios actualizados de respuesta final y estratificación dinámica, son excelentes. Por último, los datos obtenidos de nuestro estudio parecen indicar que las tendencias en el abordaje terapéutico de los pacientes con CDT (sobre todo en cuanto al tratamiento con radioyodo) están cambiando y lo hacen de acuerdo con las últimas recomendaciones internacionales publicadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con los datos presentados en el trabajo.

## Anexo 1. Investigadores participantes en el grupo de estudio CADIT-CAM

*Complejo Hospitalario Universitario de Albacete:* J.J. Alfaro, C. Lamas, F. Botella, C. Gonzalvo, A. Hernández, L.M. López, L. García, P. Pinés, R. Quílez. *Hospital Virgen de la Luz, Cuenca:* M. Alramadán, D. Martín, D. Calderón, J. Pérez Rodríguez, F. Jiménez. *Hospital Universitario de Guadalajara:* S. Herranz. *Hospital General de Ciudad Real:* M. Aguirre, P. Gómez, J. Moreno. *Complejo Hospitalario Mancha Centro, Alcázar de San Juan:* A. García Manzanares, I. Gómez, J. Silva, F. del Val. *Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina:* B. Blanco, P. de Diego, M.G. Llaro, D. Ariadel. *Complejo Hospitalario de Toledo:* E. Castro, I. Luque, E. Maqueda, A. Marco, A. Martínez, A. Vicente, M.A. Carrasco, J. López.

## Bibliografía

- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? *N Engl J Med*. 2016;375:614-7.
- Lim H, Devesa S, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-48.
- Rego-Iraeta A, Perez-Mendez 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.
- Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmeron D, Navarro C. Patrón evolutivo de la incidencia de cáncer de tiroides en la Región de Murcia de 1984 a 2008. *Gac Sanit*. 2014;28:397-400.
- Rojo Alvaro J, Bermejo Fraile B, Menendez Torre E, Ardanaz E, Guevara M, Anda Apiñaniz E. Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en Navarra. Evolución y características clínicas. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:303-9.
- Chirlaque MD, Salmerón D, Galcerán J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain Results from 9 population-based cancer registries. *Clin Trans Oncol*. 2018;20:201-11.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1: 1-122.
- 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.
- Familiar C, Moraga I, Antón T, Gargallo MA, Ramos A, Marco AL, 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.
- Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julian T, Díaz G, Sanmartí A, et al. Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en 2 centros hospitalarios de tercer nivel. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:364-9.
- Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martínez A, Canovas Gaillemín B, Orradre Romero JL, et al. Carcinoma de tiroides: supervivencia y factores relacionados. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:157-62.
- Salvador Egea MP, Echegoyen Silanes AA, Layana Echezuri E, Anda Apiñaniz E, Puras Gil A, Menendez Torre E, et al. Differentiated Thyroid Cancer in Navarra (Spain): Historic cohort results (1987-2003). *Oncology*. 2011;2011:560503, <http://dx.doi.org/10.5402/2011/560503>.
- Zafón C, Puig-Domingo M, Biarnés J, Halperin I, Bella MR, Castellés I, et al. Estudio descriptivo de las características del cáncer diferenciado de tiroides en Cataluña en el periodo 1998-2012 Registro CECaT. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:264-9.
- Cooper DS, Doherty GD, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic risk stratification in differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2692-700.
- Pitoia F, Bueno F, Urcioli C, Abelleria E, Cross G, Tuttle M. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American Thyroid Association and Latin American Thyroid Society Risk of recurrence classification systems. *Thyroid*. 2013;11:1401-7.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghoosein R, Gonen M, et al. A 2010 estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20: 1341-9.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini A, et al. Delayed risk stratification to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation) has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:441-6.
- Global Cancer Observatory (gco). International Agency for Research on Cancer (iarc), Lyon, France [consultado Nov 2016]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>



22. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: The role of endocrinologist and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24:472–9.
23. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1541–52.
24. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA, Have ATA. 2006 practice guidelines affected the treatment of differentiated thyroid cancer in the United States? *Thyroid*. 2014:463–71.
25. Lamartina L, Durante C, Lucisano G, Grani G, Bellantone R, Pio Lombardi C, et al. Are evidence-based guidelines reflected in clinical practice? An analysis of prospectively collected data of the Italian Thyroid Cancer Observatory. *Thyroid*. 2017;27:1490–7.
26. Carballo M, Quiros RM. To treat or not to treat: The role of adjuvant radioiodine therapy in thyroid cancer patients. *J Oncol*. 2012:707156, 2012 doi 10.1155/2012/707156.
27. Castagna MG, Cantara S, Pacini F. Reappraisal of the indication for the radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:1087–94.
28. Jimenez Londoño GA, García Vicente AM, Sastre Marcos J, Pena Pardo FJ, Amo-Salas M, Moreno Caballero M, et al. Low-dose radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2018;7:218–24.
29. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim JM, Ryu JS, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4683–9.
30. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on cancer/Tumor-Node-Metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eight edition): What changes and why? *Thyroid*. 2017;27:751–6.