

Análisis epidemiológico del carcinoma tiroideo en el Hospital de Basurto durante el período 1996-2005

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THYROID CARCINOMA IN THE BASURTO HOSPITAL BETWEEN 1996 AND 2005

MIGUEL PAJA FANO^a, AMELIA OLEAGA ALDAY^a, J. IGNACIO LÓPEZ FERNÁNDEZ DE VILLAVERDE^b, CRISTINA MORENO RENGEL^a, ALMUDENA RUIZ MOLINA^a Y J. RAMÓN ELORZA OLABEGOYA^a

Background and objectives: Over the last few decades, the incidence of thyroid cancer has increased in several countries, mainly due to an increase in papillary carcinomas. The causes of this increase are not well defined and diverse hypotheses have been proposed. To analyze this tendency in our environment, we analyzed all the patients who underwent surgery for thyroid carcinoma between 1996 and 2005 in our hospital. Age, tumoral histology, TNM stage at diagnosis and tumoral extension were compared between two 5-year periods.

Material and method: There were 152 patients. The patients were divided into two, 5-year periods and histological diagnosis, age, tumoral extension and outcome were compared.

Results: The number of differentiated carcinomas increased more than 3-fold, primarily due to an increase in papillary thyroid cancer. No significant differences were found in age or stage at diagnosis between the two study periods.

Conclusion: We compare the results obtained with those of other published series and analyze the causes that may be involved in this increase, including carcinogenic factors and the recent changes in clinical practice and histological criteria.

Key words: Thyroid cancer. Differentiated thyroid carcinoma. Epidemiology. Tumoral staging. Papillary thyroid cancer. Incidence.

^aServicio de Endocrinología. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

Fundamentos y objetivos: La incidencia del cáncer tiroideo se ha incrementado en todo el mundo en las últimas décadas a consecuencia del diagnóstico creciente de carcinomas papilares. Las causas de este aumento no están bien definidas y se han propuesto diversas posibilidades. Seleccionamos todos los carcinomas tiroideos operados en la última década en nuestro hospital para analizar esta tendencia en nuestro medio, y los dividimos en 2 períodos de 5 años, para comparar su frecuencia de aparición por tipos histológicos, edad al diagnóstico, TNM y extensión.

Material y método: Estudiamos a 152 pacientes obtenidos de los archivos del hospital. Analizamos comparativamente su diagnóstico histológico, edad, extensión y evolución tras dividirlos en 2 períodos de 5 años.

Resultados: El número de carcinomas diferenciados aumentó más de 3 veces a expensas del histotipo papilar. No encontramos diferencias significativas en cuanto a edad y estadificación al diagnóstico entre ambos períodos del estudio.

Conclusión: Comparamos los resultados con los publicados por otros autores y analizamos las causas potencialmente implicadas en este incremento, tanto posibles carcinógenos como la más que probable influencia del mejor análisis histológico y la evaluación clínica más precisa de los nódulos tiroideos.

Palabras clave: Cáncer de tiroides. Carcinoma diferenciado de tiroides. Epidemiología. Estadificación tumoral. Cáncer papilar. Incidencia.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas tiroideos se dividen clásicamente en 4 grandes grupos: papilar, folicular, medular y anaplásico; aparte de éstos, hay otros histotipos inusuales como los mucoepidermoides, los escamosos y los linfomas tiroideos. En su origen se implican factores genéticos, ambientales y hormonales, particularmente la radiación en el

Correspondencia: Dr. M. Paja Fano.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Basurto.
Avda. de Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.
Correo electrónico: mpaja@hbas.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 5-5-2006 y aceptado para su publicación el 21-11-2006.

papilar y la deficiencia de yodo en el folicular. El cáncer de tiroides en general comprende el 1% de las neoplasias humanas y presenta una incidencia muy variable dependiendo del área geográfica evaluada. En 1998, España presentaba una tasa de incidencia de 2,12 varones y 5,42 mujeres cada 100.000 habitantes¹. La mayor incidencia comunicada corresponde a Navarra², con una tasa anual de 3,1/100.000 varones y 9,36/100.000 mujeres durante el período de 1993 a 1997, mientras que en el País Vasco ésta era de 1,05 y 3,24 anual en el período de 1988 a 1991. Numerosas publicaciones reflejan una tendencia creciente en la incidencia durante las últimas décadas, siempre a expensas del número de carcinomas papilares³⁻⁶. Para algunos autores este fenómeno puede ser consecuencia de nuestra mayor capacidad de diagnóstico en vida, en concordancia con su detección frecuente en autopsias⁶⁻⁸, mientras que otros postulan un aumento real de la enfermedad, en probable relación con un cambio en sus factores etiológicos (en especial radiaciones, yodoprofilaxis y factores hormonales)⁷.

En este estudio nos proponemos determinar si este fenómeno también se ha producido en nuestro medio mediante el análisis de los cánceres tiroideos diagnosticados en el Hospital de Basurto, en Bilbao, durante los últimos 10 años. Dividimos el estudio en 2 períodos consecutivos de 5 años para comparar entre ellos la edad al diagnóstico, la frecuencia de diagnóstico, las formas histológicas encontradas y el estadificación tumoral en cada período.

PACIENTES Y MÉTODO

La selección de casos se realizó en el archivo del Hospital de Basurto, donde analizamos todas las tiroidectomías realizadas en el período 1996-2005 y codificadas con el diagnóstico de carcinoma de tiroides. Divididas en 2 períodos de 5 años, entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2000 se realizaron 309 tiroidectomías y entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2005, 325. Complementamos la búsqueda con la revisión de los archivos del Servicio de Anatomía Patológica. El hospital atiende el área urbana de Bilbao, con un censo municipal de 358.875 habitantes en 1996 (el 47,5% varones) y 349.972 en 2001 (el 47,3% varones).

En todos los casos recogimos la edad al diagnóstico, el sexo, el tamaño tumoral (el nódulo mayor en tumores multicéntricos), el tipo histológico, la clasificación TNM (acorde con la sexta edición de la American Joint Commission on Cancer [AJCC]⁹), la estadificación según edad y TNM (tabla 1) y la última determinación realizada de tiroglobulina (Tg) estimulada por tirotrópina, 1 a 9 años tras la intervención. La Tg se determinó por un análisis comercial inmunoluminiscente con doble anticuerpo, con sensibilidad de 0,3 ng/ml. Su positividad en ausencia de anticuerpos anti-Tg tiene una elevada sensibilidad en la detección de enfermedad persistente o recurrente, que se incrementa tras el estímulo con tirotrópina, ya sea mediante supresión del tratamiento con tiroxina o por el estímulo con tirotrópina recombinante. En todos los pacientes revisamos la determinación más reciente de Tg estimulada como parámetro de curación o enfermedad persistente. En todos los sueros se determinó la presencia de anticuerpos anti-Tg, que invalidan la determinación de Tg.

TABLA 1. Estadificación de los carcinomas diferenciados de tiroides según la American Joint Commission on Cancer, 6th edition (2002)

	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años
Estadio I	T1 N0 M0 Tx Nx M0	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M1 Tx Nx M1	T2 N0 M0
Estadio III		T3 N0 M0
Estadio IVa		T1-3 N1a M0
		T4a N0-1a M0
Estadio IVb		T1-4a N1b M0
Estadio IVc		T4b NX M0
		TX NX M1

T1: diámetro ≤ 2 cm.

T2: más de 2 y menos de 4 cm, limitado al tiroides.

T3: > 4 cm limitado al tiroides o cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea.

T4a: extensión a tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio recurrente.

T4b: extensión a fascia prevertebral, carótida o vasos mediastínicos.

Tx: imposibilidad de determinar el tamaño del tumor primario.

N0: ausencia de ganglios metastásicos.

N1a: afección de nivel VI.

N1b: afección laterocervical o mediastínica.

Nx: ganglios regionales no determinados.

M0: sin metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

Con los datos obtenidos, realizamos un estudio descriptivo de carácter retrospectivo. Para el análisis estadístico de las variables cualitativas, exploramos las frecuencias y para el de las variables cuantitativas, analizamos las medias y desviaciones estándar. La comparación de medias de las variables cuantitativas se realizó mediante la t de Student, el análisis de la varianza o pruebas no paramétricas según fuera necesario. Para las variables cualitativas, utilizamos la prueba de la χ^2 . Se dividieron los datos en 2 períodos de igual duración (1996-2000 y 2001-2005). Para todo el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

En total, el estudio incluye a 152 pacientes (121 mujeres y 31 varones), de los cuales 136 correspondieron a carcinomas diferenciados (CDT; 119 papilares y 17 foliculares), 8 a carcinomas medulares (ninguna neoplasia endocrina múltiple tipo 2); 5 carcinomas anaplásicos y 3 tumores de otra especie: un linfoma, un carcinoma de células escamosas y un metastásico. La tabla 2 muestra las características de los pacientes distribuidos en los 2 períodos quinquenales.

La incidencia estimada según el censo de población atendida por el hospital y calculada para el total de tumores ha sido de 2,22/100.000 en el primer período y 6,22/100.000 en el segundo. Estos datos tienen el sesgo potencial de incluir a pacientes de poblaciones vecinas y, a su vez, excluir a pacientes de nuestra área atendidos en otros centros hospitalarios públicos o privados. Nuestra provincia tiene una extensión pequeña, con otros 2 hospitales de nivel terciario cercanos, y una notable penetración de los seguros de salud privados.

Al considerar aisladamente los CDT, la incidencia estimada en los varones fue de 0,9/100.000 entre 1996 y 2000, y ascendió hasta 2/100.000 entre 2001 y 2005. En las mujeres se incrementó de 2,6 a 9,4/100.000 en los mismos períodos. Por tanto, la tasa se duplicó en

TABLA 2. Distribución y características de los casos estudiados por periodos

	1996-2000 (n = 40)		2001-2005 (n = 112)		p
	n	%	n	%	
Sexo					0,19
Varones	11	27,5	20	17,9	
Mujeres	29	72,5	92	82,1	
Edad (años)					0,08
< 10	1	2,5	0	0	
10-30	8	20	10	8,9	
31-50	13	32,5	46	41,1	
51-70	9	22,5	38	33,9	
> 70	9	22,5	18	16,1	
Media de edad	48		51		0,47
N.º de tumores					0,019*
Papilares	25	62,5	94	83,9	
Foliculares	7	17,5	10	8,9	
Medulares	5	12,5	3	2,7	
Anaplásicos	1	2,5	4	3,6	
Otros	2	5	1	1	
Tamaño CDT (cm)	2,57		2,26		0,40
CDT < 1 cm	4	12,1	27	29,3	0,049
CDT multicéntricos	7	23,3	34	33	0,31
CDT T1 (< 2 cm)	12	30	42	37,5	0,39

*Significativo a expensas de los carcinomas papilares.
CDT: carcinomas diferenciados de tiroides; T1: diámetro ≤ 2 cm.

varones, mientras aumentó más de 3 veces en mujeres, y este incremento se produjo a expensas de los carcinomas papilares, con un mínimo aumento en los carcinomas foliculares y un decremento en los medulares, no valorable por su escaso número.

La media de edad al diagnóstico mostró una tendencia creciente, pero sin diferencia significativa (p = 0,47) en el análisis estadístico. Considerando únicamente los tumores diferenciados, la media de edad al diagnóstico fue menor en los tumores papilares que en los foliculares (48 frente a 62; p < 0,005). Respecto al tamaño tumoral, la media disminuyó de 2,57 a 2,26 cm al comparar los 2 periodos del estudio, mientras que el porcentaje de CDT subcentimétricos aumentó más del doble (tabla 2), y tras excluir de esta categoría a los que mostrasen multicentricidad, sólo había 2 casos en el primer periodo, frente a 20 en el segundo.

Hemos encontrado un 11% de microcarcinomas ocultos, entendidos como tales los detectados en la cirugía realizada sin sospecha de neoplasia, sólo un caso en el primer quinquenio frente a 14 en el segundo periodo. El porcentaje de tumores diferenciados multicéntricos también fue superior en el segundo periodo del estudio, como refleja la tabla 2.

La clasificación TNM en general mostró una mayoría de tumores T1, con un porcentaje mayor en el segundo quinquenio. Sin embargo, la media de edad de los pacientes con neoplasias T1 aumentó de 38 a 49 años del primer al segundo periodo del estudio. Respecto a la estadificación tumoral acorde con la AJCC (tabla 1), obtuvimos un mayor porcentaje de tumores en estadio I en el segundo quinquenio, pero no resultó significativo en el análisis estadístico (p = 0,32). La figura 1 muestra los porcentajes de cada estadio en los 2 periodos. En esta estadificación es muy probable que haya un sesgo porque en nuestro centro no se practican linfadenectomías durante las tiroidectomías, salvo sospecha clínica de afección ganglionar preoperatoria. En la figura 2 se detalla la edad a la aparición del tumor según la estadificación, considerando todos los casos conjuntamente.

En el momento de realizar el estudio disponíamos de datos de Tg estimulada al menos 6 meses tras la cirugía del 76% de los pacientes. De ellos, un 81% se considera libres de enfermedad (Tg indetectable tras la tirotropina) y un 19% presentaba Tg detectable o encontramos anticuerpos anti-Tg. Tres pacientes han fallecido por progresión tumoral, 2 con CDT, ambos mayores de 70 años y con estadio IV al diagnóstico.

DISCUSIÓN

Numerosas publicaciones hacen eco de la incidencia creciente del CDT en muy diversas áreas geográficas. Este incremento se ha cuantificado en un 1% anual para las mujeres y un 1,5% para los varones en el área metropolitana de Los Angeles⁵ (California, Estados Unidos). En la costa este del mismo país se repite el

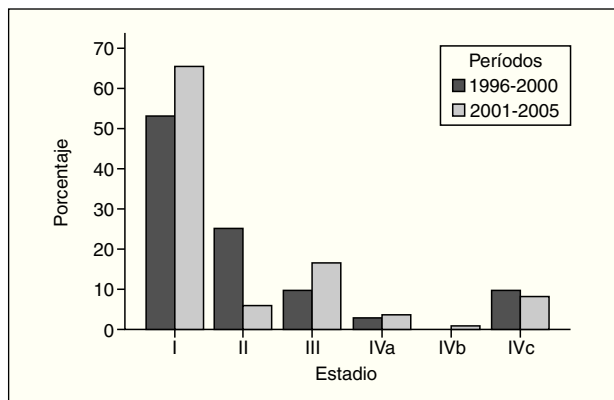


Fig. 1. Porcentaje de cada estadio tumoral en los 2 periodos del estudio.

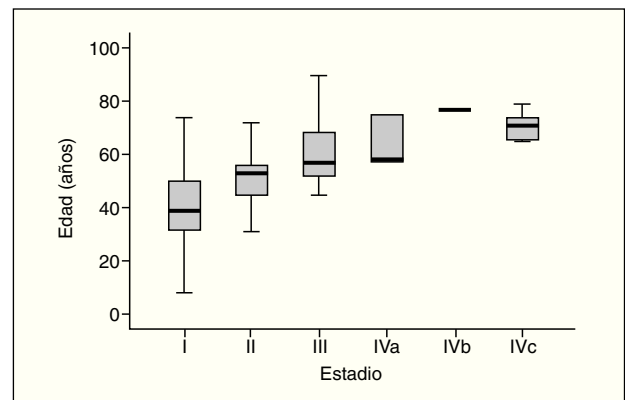


Fig. 2. Edad al diagnóstico en los cánceres diferenciados del tiroide diagnosticados en el periodo 1996-2005.

fenómeno⁶ y se dobla el número de casos en 10 años. Este aumento se produce a costa de los carcinomas papilares, con afección creciente en ambos sexos y especialmente entre los habitantes de raza blanca más que entre los afroamericanos¹⁰. Investigaciones llevadas a cabo en Europa, en áreas sin aparente influencia del accidente nuclear de Chernobyl, también muestran esta tendencia^{3,4}, igualmente por el auge de los carcinomas papilares.

Se ha propuesto que este fenómeno puede deberse a la mayor capacidad de análisis histológico, que permite diagnosticar más microcarcinomas papilares en las tiroidectomías, acorde con lo sucedido en las autopsias. En éstas se descubre en torno a un 5%¹¹ de carcinomas papilares incidentales. Sin embargo, en las series publicadas se mantiene una incidencia de 3 a 4 veces mayor en mujeres, mientras que las autopsias no muestran prevalencia diferente por sexos, con igual frecuencia en varones y mujeres⁸. En nuestra serie diagnosticamos casi 8 veces más microcarcinomas en el segundo período, pero también se triplicaron las formas supracentimétricas de CPT, y la proporción favorable al sexo femenino creció en el segundo quinquenio (de 3,16:1 a 4,53:1), en consonancia con lo publicado por otros autores. La aplicación de criterios histológicos más estrictos en el diagnóstico y la tipificación de los CDT también se ha ofrecido como un argumento para explicar el aumento de carcinomas papilares, al haberse incluido en este grupo la variante folicular y haberse consensuado criterios diagnósticos citológicos de gran utilidad en el estudio citológico tras punción-aspiración con aguja fina. En nuestra serie, el incremento de los papilares no se acompañó de una reducción en el número de carcinomas foliculares, que aumentaron de 7 a 10 entre los dos períodos. Los criterios histológicos referidos son previos al período que engloba nuestro trabajo, todo él realizado ya con los criterios modernos. La disponibilidad desde el año 2001 de una persona experta en patología tiroidea en el hospital sí puede ser causa de algunos diagnósticos que previamente habrían pasado inadvertidos. El mayor porcentaje de pacientes con tumores T1 en el segundo período del estudio y la media de edad más alta en este grupo apuntan a la posible participación del examen histológico más detallado en la detección de más carcinomas incidentales en bocios operados por otro motivo, aunque este dato no pudo analizarse por separado, ya que ello hubiera requerido que el mismo patólogo revisase todas las tiroidectomías del hospital en el período de 1996 a 2000.

El papel etiopatogénico de la radiación ha quedado definitivamente evidenciado en los países afectados por el accidente de Chernobyl, en especial Ucrania y Bielorrusia^{12,13}. Allí la incidencia de CDT se ha multiplicado, particularmente entre los niños y en proporción directa a la dosis de exposición radioactiva que recibieron. La influencia de esta catástrofe en nuestro medio no es probable, y la exposición a otras fuentes

radiactivas, como las radiaciones terapéuticas empleadas en la primera mitad del siglo xx, no está constata-da ni parece una hipótesis plausible.

La participación etiológica de las campañas de yodoprofilaxis, particularmente en áreas con déficit previo¹⁴, y ciertos factores hormonales¹⁵, la menarquia tardía y la paridad elevada, también se han postulado como motores de este incremento. Ambos parecen improbables en nuestro medio, donde no se han producido modificaciones en la yodación del agua y la tendencia es a una menor paridad y una menarquia más prematura.

Un estudio francés¹⁶ reciente señala a la progresión en la práctica clínica del aumento en la incidencia del CDT. En él se destaca la utilización sistemática de técnicas diagnósticas más sofisticadas, especialmente la citología tras punción-aspiración de casi todos los nódulos, las indicaciones quirúrgicas más selectivas y el incremento de diagnósticos incidentales de tumores pequeños o menos agresivos. En consonancia con este artículo, una extensa publicación de Taiwán¹⁷ analiza más de 21.000 citologías obtenidas con punción-aspiración guiadas por ecografía y encuentra una incidencia general del 3,9% de cánceres tiroideos, con una media de edad al diagnóstico 10 años menor que en series previas, e imputa el diagnóstico más precoz a la utilización de esta técnica diagnóstica. En nuestro centro se realiza la punción-aspiración guiada por ecografía de manera creciente desde el año 1999, y aunque el número total de intervenciones tiroideas no ha crecido, sí aumentó el porcentaje de cánceres en las piezas operadas. Sin embargo, la media de edad en el segundo quinquenio no es menor, y la estadificación tumoral no presenta diferencias significativas entre ambos períodos, aunque sí una tendencia a más pacientes del estadio I en el segundo quinquenio (el 65 frente al 53%). El menor tamaño de las neoplasias en el segundo quinquenio sí argumenta en favor de la influencia del mejor estudio clínico de la patología nodular tiroidea en conseguir un diagnóstico más precoz. Además, sólo el 48% de los tumores infracentimétricos (15 de 31) pueden ser considerados incidentales o casuales, al ser diagnosticados como un hallazgo en un bocio operado por otro motivo, lo que avala el papel de las nuevas técnicas diagnósticas en la identificación más precoz y en estadios más bajos de los CDT.

En conclusión, la incidencia de CDT en nuestro medio se ha incrementado de 0,9 a 2/100.000 varones y de 2,6 a 9,4/100.000 mujeres en el período del estudio. Esta incidencia supera escasamente la publicada recientemente por Blanco Carrera et al¹⁸. Cabe la posibilidad de un sesgo por el recurso a la medicina privada en nuestro medio y la derivación a hospitales vecinos, especialmente en el primer período del estudio. Asimismo, el estudio tiene la limitación de su carácter retrospectivo y no permite realizar una estimación real de la incidencia del CDT en nuestra área por las limitaciones del registro poblacional. Los motivos de este aparente aumento son atribuibles en parte a una mayor

precisión diagnóstica mediante nuevas técnicas, especialmente la punción-aspiración guiada por ecografía, y la detección de más formas infracentimétricas por la especialización en el diagnóstico histológico. La posibilidad de otras causas potencialmente implicadas debe ser descartada con estudios epidemiológicos más extensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Hernández V, Lope V, et al. Plan integral del cáncer: situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
2. Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005;52 Supl 1:2-10.
3. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MWJ. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:156-62.
4. Levi F, Randimbison L, Te VC, La VC. Thyroid cancer in Vaud, Switzerland: an update. *Thyroid.* 2002;12:163-8.
5. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes Control.* 2000;11: 163-70.
6. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol.* 2004;11:1093-7.
7. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:543-9.
8. Solares CA, Penalzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol.* 2005;26:87-90.
9. Greene LF, Page DL, Fritz A, Batch M, Haller A, Morrow M. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual.* 6th ed. Philadelphia: Springer-Verlag; 2002.
10. Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid: epidemiological analysis of the Florida Cancer Data System registry. *Ann Epidemiol.* 2000;10:24-30.
11. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid.* 2005;15:152-7.
12. Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, Averkin YI, Ostapenko VA, Michalek AM, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *Int J Epidemiol.* 2005;33:1025-33.
13. Heidenreich WF, Bogdanova TI, Biryukov AG, Tronko ND. Time trends of thyroid cancer incidence in Ukraine after the Chernobyl accident. *J Radiol Prot.* 2004;24:283-93.
14. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid.* 2002;12:141-9.
15. Troung T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hemon D, Guenel P. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol.* 2005;161:1056-65.
16. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:133-9.
17. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid.* 2005;15: 708-17.
18. Blanco Carrera C, Peláez Torres N, García-Díaz JD, Maqueda Villaizan E, Sanz JM, Álvarez Hernández J. Estudio epidemiológico y clinicopatológico del cáncer de tiroides en la zona este de Madrid. *Rev Clin Esp.* 2005;205:307-10.